(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0161390
(43) 공개일자 2022년12월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61P 19/02 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7037183
(22) 출원일자(국제) 2021년03월26일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년10월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/024482
(87) 국제공개번호 WO 2021/195562
국제공개일자 2021년09월30일
(30) 우선권주장
63/000,746 2020년03월27일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
어클라리스 쎄라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 펜실베니아주 19087 웨인 스위트 200 640 리로드
(72) 발명자
스미스 월터
미국 미주리주 63122 세인트 루이스 그린브라이어 이스테이츠 코트 2603
모나한 조셉
미국 미주리주 63025 유레카 썬더 크릭 로드 17321
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 40 항

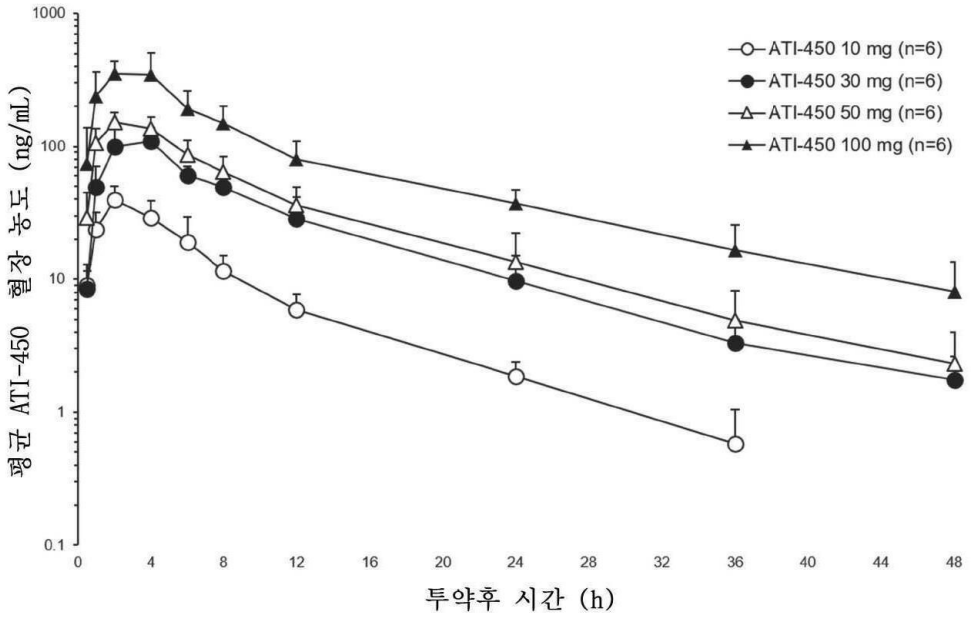
(54) 발명의 명칭 **면역 병태의 치료를 위한 MK2 경로 억제제의 경구 조성물**

(57) 요 약

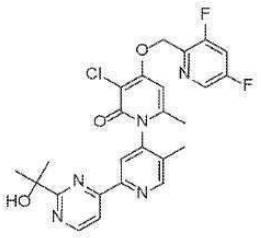
본 개시내용은 염증성 병태를 치료하기 위해 하기 구조를 갖는 화합물 I의 5mg/day 내지 300mg/day의 경구 용량을 염증성 병태를 갖는 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 염증성 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한 본 개시내용은, 5mg 내지 300mg의 화합물 I 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 화합물 I 또는 이

(뒷면에 계속)

대 표 도



의 유도체를 포함하는 경구 약제학적 조성물에 관한 것이다.



(I)

(52) CPC특허분류
A61P 29/00 (2018.01)

(72) 발명자
헬리겔 에드워드
미국 펜실베이니아주 19504 바토 나이앤틱 로드 139
고든 데이빗
미국 펜실베이니아주 19003 애드모어 세인트 조지스 로드 131
홉 헤이디
미국 미주리주 63127 세인트 루이스 세인트 라자르 레인 12704
스프링거 존 로버트
미국 미주리주 63385 웬츠빌 윌로우 파크 드라이브 203
드크레센조 게리 에이.
미국 미주리주 54152 파크빌 웨스트우드 코트 6135

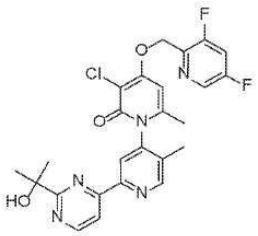
(30) 우선권주장
63/015,241 2020년04월24일 미국(US)
63/018,954 2020년05월01일 미국(US)
63/022,298 2020년05월08일 미국(US)
63/022,301 2020년05월08일 미국(US)
63/024,160 2020년05월13일 미국(US)
63/053,903 2020년07월20일 미국(US)
63/076,689 2020년09월10일 미국(US)
63/126,173 2020년12월16일 미국(US)
63/128,523 2020년12월21일 미국(US)
63/136,080 2021년01월11일 미국(US)
63/136,967 2021년01월13일 미국(US)
63/138,672 2021년01월18일 미국(US)
63/140,116 2021년01월21일 미국(US)
63/149,230 2021년02월13일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

염증성 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 염증성 병태를 치료하기 위해 화합물 I 또는 이의 유도체의 5mg/day 내지 300mg/day의 경구 용량을 염증성 병태를 갖는 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.



(I)

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물의 50mg/day은 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 화합물의 100mg/day은 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 화합물의 160mg/day은 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 화합물의 200mg/day은 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 화합물의 240mg/day은 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 1일 2회 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 화합물의 50mg은 1일 2회 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 화합물의 80mg은 1일 2회 대상체에게 투여되는, 방법.

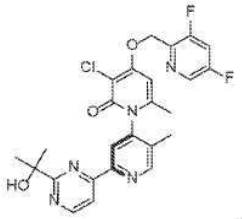
청구항 11

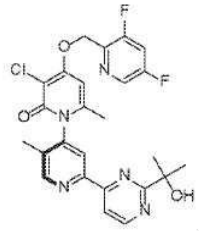
제1항에 있어서, 화합물의 120mg은 1일 2회 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I는 중수소화된, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I는 화합물 (*P*)-I  (*P*)-I 및 화합물



(*M*)-I (*M*)-I 를 약 4:1의 (*P*)-I 대 (*M*)-I의 몰 비로 포함하는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, (*P*)-I 대 (*M*)-I의 몰 비는 약 9:1인, 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, (*P*)-I 대 (*M*)-I의 몰 비는 약 99:1인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I는 화합물 (*M*)-I가 실질적으로 없는 화합물 (*P*)-I를 포함하는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (*P*)-I는 유리 염기인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (*P*)-I는 결정질 형태인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태는 약 9.78±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태 A인, 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태는 9.78±0.2 및 15.51±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태 A인, 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태는 9.78±0.2, 15.51±0.2, 19.6±0.2 및 25.92±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태 A인, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 병태는 류마티스 관절염인, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 병태는 건선성 관절염인, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 병태는 크리오피린 연관된 주기 증후군인, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 병태는 화농성 한선염인, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 병태는 건선, 연소성 특발성 관절염, 궤양성 결장염, 크론병, 강직성 척추염, 췌장암, 전이성 유방암, 통풍, 재발성 심막염 및 특발성 폐 섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 50mg의 화합물은 1일 2회 류마티스 관절염을 갖는 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 80mg의 화합물은 1일 2회 류마티스 관절염을 갖는 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 120mg의 화합물은 1일 2회 류마티스 관절염을 갖는 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 핵 자기 공명(MRI)에 의해 평가된 것과 같이 상기 대상체에서 관절 손상의 진행을 억제하거나 활막염을 개선하거나 이들 둘 다를 위해 효과적인 조건하에 수행되는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 위약이 투여된 대상체에서 하나 이상의 염증성 사이토카인의 생체내 혈청 수준과 비교하여 하나 이상의 염증성 사이토카인의 생체내 혈청 수준을 유의미하게 감소시키기에 효과적인 조건하에 수행되는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 하나 이상의 염증성 사이토카인은 TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IFNɣ, IL-17, IL-18, IL-1α 및 IL-1RA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 화합물 I와 함께 하나 이상의 추가 치료제를 투여함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 치료제는 화합물 I와 동시에 투여되는, 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 치료제는 화합물 I와 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 36

제33항 또는 제34항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 항염증성 약물, 항죽상동맥경화성 약물, 면역억제 약물, 면역조절 약물, 세포증식억제 약물, 혈관신생 억제제, 키나제 억제제, 사이토카인 차단제 및 세포 부착 분자의 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 정제, 캡슐, 로젠지, 샤쉐, 산제, 과립 및 경구 분산성 필름으로부터 선택된 고체 투여량 형태로서 제형화된, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 고체 투여량 형태는 정제인, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 속방성 제형으로서 투여되는, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 제어 방출 제형으로서 투여되는, 방법.

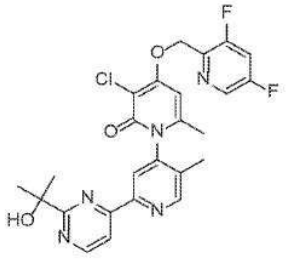
발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2020년 3월 27일에 출원된 미국 가출원 제63/000,746호; 2020년 4월 24일에 출원된 미국 가출원 제63/015,241호; 2020년 5월 1일에 출원된 미국 가출원 제63/018,954호; 2020년 5월 8일에 출원된 미국 가출원 제63/022,301호; 2020년 5월 8일에 출원된 미국 가출원 제63/022,298호; 2020년 5월 13일에 출원된 미국 가출원 제63/024,160호; 2020년 7월 20일에 출원된 미국 가출원 제63/053,903호; 2020년 9월 10일에 출원된 미국 가출원 제63/076,689호; 2020년 12월 16일에 출원된 미국 가출원 제63/126,173호; 2020년 12월 21일에 출원된 미국 가출원 제63/128,523호; 2021년 1월 11일에 출원된 미국 가출원 제63/136,080호; 2021년 1월 13일에 출원된 미국 가출원 제63/136,967호; 2021년 1월 18일에 출원된 미국 가출원 제63/138,672호; 2021년 1월 21일에 출원된 미국 가출원 제63/140,116호; 2021년 2월 13일에 출원된 미국 가출원 제63/149,230호의 이익을 주장하고, 이들의 각각은 본원에 그 전체가 참고로 포함된다.

발명의 내용

[0002] 본 개시내용은 염증성 병태를 치료하기 위해 하기 구조를 갖는 화합물 I 또는 이의 유도체의 5mg/day 내지 300mg/day의 경구 용량을 상기 염증성 병태를 갖는 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 염증성 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다:



(I)

[0003]

[0004] 본 개시내용은 추가로 화합물 I 또는 이의 유도체를 포함하는 경구 약제학적 조성물에 관한 것이고, 여기서 경

구 조성물은 5mg 내지 300mg의 화합물 I 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0005] 본 개시내용에 걸쳐 사용된 것과 같이, "화합물 I"의 언급은 4:1 ((*P*)-I:(*M*)-I) 내지 999:1의 임의의 몰 비로 하기 개시된 것과 같은 회전장애이성질체 화합물 (*P*)-I 및 (*M*)-I를 포함하고, 또한 화합물 (*P*)-I가 화합물 (M)-I가 실질적으로 없는 실시형태를 포함한다. 화합물 (*P*)-I 및 (*M*)-I는 본원에 기재된 것과 같은 임의의 형태(예를 들면, 유리 염기, 결정질 형태 등)일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0006] 도 1은 공복 조건하에 단일 용량 후 ATI-450의 평균 (SD) 혈장 농도-시간 프로파일, 반로그 척도를 보여주는 그래프이다.

도 2는 공복 조건하에 BID (1일 2회) 투약의 7일 후 ATI-450의 평균 (SD) 혈장 농도-시간 프로파일, 반로그 척도를 보여주는 그래프이다.

도 3은 위약 또는 50mg/BID ATI-450이 투약된 대상체로부터 얻은 혈액 샘플에서의 생체외 LPS 자극된 사이토카인/케모카인 생성의 ATI-450 유도를 보여준다.

도 4a 내지 도 4e는 10mg, 30mg, 50mg, 80mg 및 120mg의 ATI-450 또는 위약이 투약된 대상체로부터 취한 7일 혈액 샘플에서의 pHSP27(도 4a, 상부), TNF-α(도 4b, 상부), IL-1β(도 4c, 상부), IL-8(도 4d, 상부), IL-6(도 4e, 상부)의 생체외 LPS 자극된 생성을 보여주는 그래프이다. 도 4a 내지 도 4e는 또한 투약 후 4시간(근사 $C_{최대}$) 및 투약 후 12시간($C_{트로프}$)에 7일 값으로 1일 투약전 값(100%로 설정)과 비교하여 1일 2회 10mg, 30mg, 50mg, 80mg 및 120mg이 투여된 대상체에서의 pHSP27(도 4a, 하부), TNF-α(도 4b, 하부), IL-1β(도 4c, 하부), IL-8(도 4d, 하부), IL-6(도 4e, 하부)의 평균(±SEM) 수준을 보여준다.

도 5는 위약 또는 80mg 또는 120mg의 ATI-450이 투약된 대상체로부터 취한 혈액 샘플에서의 TNF-α 및 IL-1β에 대한 생체외 자극된 IL-10의 차등적 조절을 보여주는 그래프이다.

도 6은 LPS 및 IL-1β 자극된 TNF-α(가장 왼쪽), IL-6(중간) 및 IL-8(가장 오른쪽) 생성의 ATI-450 조절을 비교하는 3개의 그래프를 도시한다.

도 7a 내지 도 7c는 80mg 또는 120mg BID의 투여 후 ATI-450의 약동학적(PK) 데이터를 보여준다. 도 7a의 그래프는 BID 투약의 1일(상부) 및 7일(중간 및 하부) 후 ATI-450의 평균 혈장 농도-시간 프로파일, 반로그 스케일을 보여준다. 도 7b는 120mg BID에서 투약된 ATI-450의 평균(+/- std. dev.) 혈장 농도-시간 프로파일을 보여주는 그래프이다. 도 7c는 120mg BID 투약 후 1일(왼쪽) 및 7일(오른쪽)에 개별 대상체에서의 ATI-450의 혈장 농도-시간 프로파일을 보여주는 그래프이다.

도 8은 치료의 1일, 7일, 14일, 28일, 42일, 56일 및 84일에 그리고 112일에 종료된 치료 후 위약 및 ATI-450(50mg/BID) 치료 그룹에서의 모든 환자에 대한 기준선으로부터의 DAS28-CRP의 중앙치 변화를 보여주는 그래프이다. 각각의 선에서의 숫자는 각각의 시점에서의 환자의 수를 나타낸다.

도 9는 (84일에 걸친) 치료의 과정에 걸친 2.6 미만 및 3.2 초과의 DAS-28을 갖는 환자의 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 10은 치료의 1일, 7일, 14일, 28일, 42일, 56일 및 84일에 그리고 112일에 종료된 치료 후 위약 및 ATI-450(50mg/BID) 치료 그룹에서의 모든 환자에 대한 기준선으로부터의 고민감성 C-반응성 단백질(hsCRP)(mg/mL)의 중앙치 퍼센트 변화를 보여주는 그래프이다. 각각의 선에서의 숫자는 각각의 시점에서의 환자의 수를 나타낸다.

도 11은 치료의 1일, 7일, 14일, 28일, 42일, 56일 및 84일에 그리고 112일에 종료된 치료 후 위약 및 ATI-450(50mg/BID) 치료 그룹에서의 모든 환자에 대한 기준선으로부터의 부종 관절 수의 중앙치 퍼센트 변화를 보여주는 그래프이다. 각각의 선에서의 숫자는 각각의 시점에서의 환자의 수를 나타낸다.

도 12는 치료의 1일, 7일, 14일, 28일, 42일, 56일 및 84일에 그리고 112일에 종료된 치료 후 위약 및 ATI-450(50mg/BID) 치료 그룹에서의 모든 환자에 대한 기준선으로부터의 압통 관절 수의 중앙치 퍼센트 변화를 보여주는 그래프이다. 각각의 선에서의 숫자는 각각의 시점에서의 환자의 수를 나타낸다.

도 13a 내지 도 13d는 질환 활동에 대한 환자 시각 아날로그 척도(VAS)의 중앙치 퍼센트 변화(도 13a), 관절염 통증에 대한 환자 VAS(도 13b), 건강 평가 설문 (HAQ) 불능 지수(DI)(도 13c) 및 질환 활동에 대한 의사 VAS 점수(도 13c)를 보여주는 그래프이다.

도 14는 위약 및 ATI-450(50mg/BID) 치료 그룹에 대한 (112일에 걸친) 연구의 과정에 걸친 ACR20/50/70 반응을 보여준다.

도 15는 Hand-Wrist MRI RAMRIS에 의해 평가된 것과 같은 ATI-450 치료에 반응하는 환자의 백분율을 보여주는 그래프이다. RAMRIS는 CARLOS(연골 손실), 미란, 골염, 건막염에 대한 하위점수를 제공하고, 도 15의 그래프는 치료 및 손에 의해 이 종점에서 퍼센트 반응성을 보여준다. 환자는 임의의 손에서 적어도 1점 개선이 관찰되면 반응성인 것으로 여겨진다.

도 16은 위약 및 ATI-450(50mg BID) 환자에서 CARLOS, 미란, 골염 및 건막염 종점에 대한 84일에서의 기준선의 변화를 보여주는 그래프이다. 데이터는 Hand-Wrist MRI RAMRIS에 의해 평가된 것과 같은 양손의 평균을 나타낸다. 다이아몬드는 평균 값을 나타낸다.

도 17은 위약 및 ATI-450(50mg BID) 환자에서 각각의 손에 대한 CARLOS, 미란, 골염 및 건막염 종점에 대한 84일에서의 기준선의 변화를 보여주는 그래프이다. 데이터는 Hand-Wrist MRI RAMRIS에 의해 평가된 것과 같이 각각의 손의 평균을 나타낸다. 다이아몬드는 평균 값을 나타낸다.

도 18a 내지 도 18b는 위약 및 ATI-450(50mg/BID) 치료 그룹에서 환자로부터의 혈액 샘플에서의 1일 대 84일에서의 TNF-α 및 IL-1β(도 18a) 및 IL-6 및 IL-8(도 18b)을 포함하는 생체외 LPS 자극된 사이토카인을 보여주는 그래프이다.

도 19a 내지 도 19b는 치료의 1일, 28일, 56일 및 84일에서의 전염증성 사이토카인, TNF-α(도 19a) 및 IL-1RA인 항염증성 사이토카인(도 19b)의 내인성 혈장 수준에 대한 ATI-450 치료(50mg/BID)의 영향을 보여준다.

도 20a 내지 도 20d는 치료의 1일, 28일, 56일 및 84일에서의 TNF-α(도 20a), IL-8(도 20b), IL-6(도 20c) 및 MIP1β(도 20d)의 내인성 혈장 수준에 대한 ATI-450 치료(50mg/BID)의 영향을 보여준다.

도 21은 쥣과 콜라겐 유도된 관절염 모델에서 T 조절(Treg) 세포의 ATI-450 매개된 증가를 보여주는 그래프이다. 그래프 위의 시간선은 콜라겐 투여 후 마우스에서의 ATI-450 및 ENBREL®(종양 괴사 인자 억제제)의 시기 및 용량을 도시한다. Treg 세포는 $Foxp3^{+}/CD4^{+}$ 세포로서 확인되었다.

도 22a-도 22c는 TLR4 매개된 사이토카인 방출(도 22a), TLR3 매개된 사이토카인 방출(도 22b) 및 TLR7,8 매개된 사이토카인 방출(도 22c)의 ATI-450 억제를 보여주는 그래프이다.

도 23은 ATI-450이 TNF-α 생성의 TLR2 매개된 유도를 용량 의존적으로 억제함을 보여주는 그래프이다.

도 24는 ATI-450이 TH17 세포에서 IL-17A 생성을 억제함을 보여준다.

도 25는 ATI-450이 IL-1β 자극된 TNF-α, I1-6 및 IL-8 생성을 억제함을 보여준다.

도 26a 내지 도 26b는 ATI-450이 인간 말초 혈액 단핵 세포에서의 IL-1α 생합성(도 26a) 및 중성구에서의 IL-1α 활성(도 26b) 둘 다를 억제함을 보여준다.

도 27은 화합물 (*P*)-I의 PXRD를 보여준다.

도 28은 화합물 (*P*)-I에 대한 TGA(상부 트레이스) 및 DSC(하부 트레이스) 곡선을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0007] **정의**

[0008] 본 조성물 및 방법을 기재하기 전에, 본 발명이 기재된 특정한 공정, 제형, 조성물 또는 방법론이 변할 수 있으므로 이들로 제한되지 않는 것으로 이해된다. 본 설명에 사용된 전문용어가 특정한 버전 또는 실시형태를 기재하기 위한 목적일 뿐이고, 첨부된 청구항에 의해서만 제한되는 본원에서의 실시형태의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다고도 이해되어야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 당해 분야의 당업자에 의해 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본원에서의 실시형태의 실행 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법, 장치 및 재료가 이하 기재되어 있다. 본원에 언급된 모든 공보는 그 전문이 참고로 포함된다. 본원의 실시형태가 선행 발명 덕분에 이러한 공보를 선행하도록 권한부여되지 않는다는 인정으로 본원에서 어떤 것도 해석되지 않아야 한다.

[0009] 본원 및 첨부된 청구항에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "일", "하나" 및 "이"는 문맥이 명확히 달리 기술하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 이와 같이, 예를 들면, "MK2 억제제"의 언급은 하나 이상의 MK2 억제제 및 당업자에게 공지된 이의 균등물 및 기타 등등의 언급이다.

[0010] "수반하는", "함유하는" 또는 "특징으로 하는"과 동의어인 이행 용어 "포함하는"은 포함적 또는 개방 말단이고, 추가의 비언급된 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 반대로, 이행 구절 "이루어진"은 청구항에 기재되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분을 배제한다. "본질적으로 이루어지는"이라는 이행 구절은 규정된 재료 또는 단계 "및 청구된 발명의 기본적이고 신규한 특징(들)에 중요하게 영향을 미치지 않는 것"에 청구항의 범위를 제한한다. 본 개시내용의 조성물 및 방법은 개시된 성분 또는 단계를 포함하거나 이들로 본질적으로 이루어지거나 이들로 이루어질 수 있다.

[0011] 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "약"은 이것이 사용된 숫자의 숫자 값의 플러스 또는 마이너스 10%를 의미한다. 따라서, 약 50%는 45% 내지 55%의 범위를 의미한다.

[0012] "투여하는"은 치료제와 함께 사용될 때 환자에게 치료제를 투여함을 의미하고, 이로써 치료제는 이것이 표적화된 조직에 긍정적으로 영향을 미친다. 이와 같이, 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "투여하는"은, MK2 억제제 화합물과 함께 사용될 때, MK2 억제제 화합물을 표적 조직 내로 또는 상에 제공하는 것; 예를 들어 경구 투여에 의해 MK2 억제제 화합물을 환자에게 전신으로 제공하는 것(이로써 치료제는 표적 조직에 도달함)을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0013] 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "이의 유도체"는 이의 염, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 에스테르, 이의 유리 산 형태, 이의 유리 염기 형태, 이의 용매화물, 이의 중수소화된 유도체, 이의 수화물, 이의 N-옥사이드, 이의 클라트레이트, 이의 프로드럭, 이의 다형, 이의 입체이성질체, 이의 기하 이성질체, 이의 호변이체, 이의 호변이체의 혼합물, 이의 거울상이성질체, 이의 부분입체이성질체, 이의 라세메이트, 이의 입체이성질체의 혼합물, 이의 동위원소(예를 들면, 삼중수소, 중수소) 또는 이들의 조합을 지칭한다.

[0014] 용어 "실질적으로 없는"은 본원에 사용된 것과 같이 단독으로 또는 조합으로 핵 자기 공명(NMR), 가스 크로마토그래피/질량 분광법(GC/MS), 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 또는 액체 크로마토그래피/질량 분광법(LC/MS)과 같은 분석 방법의 검출의 한계 내의 이성질체의 부재를 지칭한다.

[0015] 용어 "병태"는 본원에 사용된 것과 같이 일반적으로 동의어인 것으로 의도되고, 모두가 인간 또는 동물 신체 또는 정상 기능을 손상시키는 이의 부분 중 하나의 비정상 병태를 반영한다는 점에서 용어 "장애", "증후군" 및 "질환"과 상호교환 가능하게 사용되고, 통상적으로 구별 가능한 징후 및 증상에 의해 나타나고, 인간 또는 동물이 감소된 지속기간 또는 삶의 질을 갖게 한다.

[0016] 용어 "병용 치료"는 본 개시내용에 기재된 치료학적 병태 또는 장애를 치료하기 위한 2종 이상의 치료제의 투여를 의미한다. 이러한 투여는 각각의 활성 성분에 대해 예컨대 활성 성분의 고정된 비율을 갖는 단일 캡슐에서 또는 다수의 별개의 캡슐에서 실질적으로 동시인 방식으로 이들 치료제의 동시투여를 포함한다. 게다가, 이러한 투여는 또한 순차적인 방식의 각각의 유형의 치료제의 사용을 포함한다. 어느 한 경우에, 치료 섭생은 본원에 기재된 병태 또는 장애를 치료하는 데 있어서 약물 병용의 유리한 효과를 제공할 것이다.

[0017] "MK2 억제제"는 MK2 효소 검정에서 측정된 것과 같은 약 100 μM 이하 및 더 통상적으로 약 50 μM 이하의 미토겐 활성화된 단백질 키나제 활성화된 단백질 키나제 2("MK2")와 관련하여 IC_{50}을 나타내는 화합물을 지칭하도록 본원에 사용된다. IC_{50}은 효소(예를 들면, MK2)의 활성을 최대 절반 수준으로 감소시키는 억제제의 농도이다. 본원에 개시된 화합물은 MK2에 대한 억제를 나타내는 것으로 발견되었다. 일부 실시형태에서, 화합물은 약 1nM 이하의 MK2와 관련한 IC_{50}을 나타낼 것이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 약 1 μM 이하의 MK2와 관련한 IC_{50}을 나타낼 것이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 약 1 μM 내지 약 50 μM의 MK2와 관련한 IC_{50}을 나타낼 것이다. 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 MK2 검정에 측정된 것과 같이 화합물은 약 10 μM 이하의 MK2와 관련한 IC_{50}을 나타낼 것이고; 추가의 실시형태에서, 화합물은 약 5 μM 이하의 MK2와 관련한 IC_{50}을 나타낼 것이고; 더 추가의 실시형태에서, 화합물은 약 1 μM 이하의 MK2와 관련한 IC_{50}을 나타낼 것이고; 더 추가의 실시형태에서, 화합물은 약 300nM 이하의 MK2와 관련한 IC_{50}을 나타낼 것이다.

[0018] 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 포유류와 같은 환자에 대한 투여에 허용 가능한 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 지칭한다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 알칼리 금속 염을 형성

하기 위해 그리고 유리 산 또는 유리 염기의 부가염을 형성하기 위해 흔히 사용된 염을 포함한다. 염의 성질은 중요하지 않은데, 단 이는 약제학적으로 허용 가능하다. 이러한 염은 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 염기 및 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 산으로부터 유래될 수 있다.

[0019] 본원에서의 실시형태의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염은 무기 산 또는 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 모든 이들 염은 예를 들면 화합물을 적절한 산 또는 염기로 처리함으로써 본원에서의 실시형태의 상응하는 화합물로부터의 종래의 수단에 의해 제조될 수 있다.

[0020] 약제학적으로 허용 가능한 산은 무기 산, 예를 들면 염산, 브로민화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산, 인산 및 이중인산; 및 유기 산, 예를 들면 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 엠본산(파모산), 메탄설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 판토텐산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 설파닐산, 메실산, 사이클로헥실아미노설폰산, 스테아르산, 알긴산, β-하이드록시부티르산, 말론산, 갈락트산, 갈락투론산, 시트르산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 점액산, 아스코르브산, 옥살산, 판토텐산, 숙신산, 타르타르산, 벤조산, 아세트산, 지나포산(1-하이드록시-2-나프토산), 나파디실산(1,5-나프탈렌디설폰산) 둘 다 및 기타를 포함한다.

[0021] 본원에 기재된 것과 같은 제형에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 무기 염기로부터 유래된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제3망간, 제2망간, 칼륨, 나트륨, 아연 및 기타를 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 유기 염기로부터 유래된 염은 알킬 아민, 아릴알킬 아민, 헤테로사이클릴 아민, 사이클릭 아민, 자연 발생 아민 등을 포함하는 1차, 2차 및 3차 아민의 염, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, 클로로프로카인, 디에탄올아민, N-메틸글루카민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 및 기타를 포함한다.

[0022] 본원에서의 실시형태에 따른 다른 바람직한 염은 4차 암모늄 화합물이고, 여기서 음이온(X-)의 당량은 N 원자의 양전하와 연관된다. X-는 다양한 광산의 음이온(예를 들면, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 니트레이트, 포스페이트),또는 유기 산의 음이온(예를 들면, 아세테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 말레이트, 만델레이트, 트리플루오로아세테이트, 메탄설포네이트, p-톨루엔설포네이트)일 수 있다. X^-는 바람직하게는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 니트레이트, 아세테이트, 말레에이트, 옥살레이트, 숙시네이트 또는 트리플루오로아세테이트로부터 선택된 음이온이다. 더 바람직하게는 X^-는 클로라이드, 브로마이드, 트리플루오로아세테이트 또는 메탄설포네이트이다.

[0023] 본원에서의 실시형태의 화합물은 비용매화된 형태 및 용매화된 형태 둘 다로 존재할 수 있다. 용어 용매화물은 본원에서의 실시형태의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 용매 분자의 양을 포함하는 분자 복합체를 기술하도록 본원에서 사용된다. 용어 용매화물은 상기 용매가 물일 때 사용된다. 용매화물 형태의 예는 물, 아세톤, 디클로로메탄, 2-프로판올, 에탄올, 메탄올, 디메틸 설폭사이드(DMSO), 에틸 아세테이트, 아세트산, 에탄올아민, 또는 이들의 혼합물과 회합된 본원에서의 실시형태의 화합물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본원에서의 실시형태에서 하나의 용매 분자가 수화물과 같은 본원에서의 실시형태의 화합물의 하나의 분자와 연관될 수 있다고 구체적으로 고려된다.

[0024] 본원의 일부 실시형태에서 하나의 용매 분자는 수화물과 같은 본원에 기재된 화합물의 하나의 분자와 연관될 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 초과의 용매 분자는 이수화물과 같은 본원에 기재된 화합물의 하나의 분자와 회합될 수 있다. 추가로, 본원의 일부 실시형태에서 하나 미만의 용매 분자는 반수화물과 같은 본원에 기재된 화합물의 하나의 분자와 회합될 수 있다. 또한, 본원에서의 실시형태의 용매화물은 화합물의 비용매화물 형태의 생물학적 유효성을 보유하는 본원에 기재된 화합물의 용매화물로서 고려된다.

[0025] 본원에서의 실시형태는 본원에서의 실시형태의 동위원소로 표지된 화합물을 포함하는데, 여기서 하나 이상의 원자는 자연에서 보통 발견된 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 가짐을 제외하고는 동일한 원자수를 갖는 원자에 의해 대체된다. 본원에서의 실시형태의 화합물에서의 포함에 적합한 동위원소의 예는 수소의 동위원소, 예컨대 ^{2}H 및 ^{3}H 탄소, 예컨대 ^{11}C, ^{13}C 및 ^{14}C, 염소의 동위원소, 예컨대 ^{31}Cl, 불소의 동위원소, 예컨대 ^{18}F, 요오드의 동위원소, 예컨대 ^{123}I 및 ^{125}I, 질소의 동위원소, 예컨대 ^{13}N 및 15N, 산소의 동위원소, 예

컨대 ^{15}O, ^{17}O 및 ^{18}O, 인의 동위원소, 예컨대 ^{32}P, 및 황의 동위원소, 예컨대 ^{35}S를 포함한다. 본원에서의 실시형태의 소정의 동위원소 표지된 화합물, 예를 들면 방사성 동위원소를 혼입한 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사능 동위원소 삼중수소, ^{3}H, 및 탄소-14, ^{14}C는 이의 혼입 용이성 및 준비된 검출 수단의 관점에서 이 목적을 위해 특히 유용하다. 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소(즉, ^{2}H)에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로부터 생긴 소정의 치료학적 이점을 제공할 수 있고, 그러므로 일부 경우에 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O 및 ^{13}N에 의한 치환은 기질 수용체 점유도를 조사하기 위해 양전자 방출 토포그래피(PET)에서 유용할 수 있다.

[0026] 본원에서의 실시형태의 동위원소로 표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 종래의 기법에 의해 또는 달리 사용된 비표지된 시약 대신에 적절한 동위원소로 표지된 시약을 사용하여 본원에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0027] 바람직한 동위원소로 표지된 화합물은 본원에서의 실시형태의 화합물의 중수소화된 유도체를 포함한다. 본원에 사용된 것과 같이, 용어 중수소화된 유도체는 특정한 위치에서 적어도 하나의 수소 원자가 중수소에 의해 대체되는 본원에서의 실시형태의 화합물을 포함한다. 중수소(D 또는 ^{2}H)는 0.015 몰%의 자연 풍부도로 존재하는 수소의 안정한 동위원소이다.

[0028] 수소 중수소 교환(중수소 혼입)은 공유로 결합된 수소 원자가 중수소 원자에 의해 대체된 화학 반응이다. 상기 교환(혼입) 반응은 전체 또는 부분일 수 있다.

[0029] 통상적으로, 본원에서의 실시형태의 화합물의 중수소화된 유도체는 적어도 3500개의 화합물에서의 중수소화의 가능한 부위로서 설계된 부위에 존재하는 각각의 중수소(52.5% 중수소 혼입)에 대해 동위원소 풍부 인자(그 동위원소의 동위원소 풍부와 자연 풍부 사이의 비)(수소 대신에 분자에서의 소정의 위치에서 중수소의 혼입의 백분율)를 갖는다.

[0030] 일부 실시형태에서, 동위원소 풍부 인자는 적어도 5000(75% 중수소)이다. 일부 실시형태에서, 동위원소 풍부 인자는 적어도 6333.3(95% 중수소 혼입)이다. 일부 실시형태에서, 동위원소 풍부 인자는 적어도 6633.3(99.5% 중수소 혼입)이다. 중수소의 부위로서 지정된 부위에 존재하는 각각의 중수소의 동위원소 풍부 인자가 다른 중수소 부위로부터 독립적이라고 이해된다.

[0031] 용어 "대상체"는 본원에 사용된 것과 같이 그리고 "환자"와 상호교환적으로 비제한적인 예로서 야생 동물, 가축 동물 및 농장 동물과 같은 인간 척추동물 및 비인간 척추동물을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 대상체는 동물이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 포유류이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 비인간 동물이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 비인간 포유류이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 개, 고양이, 소, 돼지, 말, 양 또는 염소와 같은 길들인 동물이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 개 또는 고양이와 같은 반려 동물이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 소, 돼지, 말, 양 또는 염소와 같은 가축 동물이다. 또 다른 실시형태에서, 대상체는 설치류, 개 또는 비인간 영장류와 같은 조사 동물이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 비인간 형질전환 동물, 예컨대 형질전환 마우스 또는 형질전환 돼지이다.

[0032] 구절 "치료학적으로 효과적인"은 질환 또는 장애의 치료에 또는 임상 종점의 실행에서 사용된 활성 성분의 양을 정량화하도록 의도된다.

[0033] 용어 "치료학적으로 허용 가능한"은 부당한 독성, 자극 및 알레르기 반응 없이 환자의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합당한 이익/위험 비에 맞고, 이의 의도된 사용에 효과적인 화합물, 및 이의 유도체를 지칭한다.

[0034] 본원에 사용된 것과 같이 용어 "치료한다", "치료된", "치료하는" 또는 "치료"는 치료학적 치료 및 예방 수단 또는 예방학적 수단을 지칭하고, 여기서 목적은 유리하거나 원하는 임상 결과를 얻기 위해 원치 않는 생리학적 병태, 장애 또는 질환을 예방하거나 느리게 하는(줄이는) 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 유리하거나 원하는 임상 결과는 증상의 경감; 병태, 장애 또는 질환의 정도의 감소; 병태, 장애 또는 질환의 상태의 안정화(즉, 악화가 아님); 병태, 장애 또는 질환의 발생의 지연 또는 진행의 느려짐; 병태, 장애 또는 질환 상태의 개선; 및 검출 가능하든 또는 검출 가능하지 않든 관해(부분 또는 전체이든, 이의 유도 또는 유지이든), 또는 병태, 장애 또는 질환의 향상 또는 개선을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 치료는 과도한 수준의 부작용 없이 임상적으로 유의미한 반응을 야기하는 것을 포함한다. "치료"는 또한 치료를 받지 않는 경우의 예상된 생존기간과

비교하여 생존의 연장을 포함한다. 치료는 또한 자연에서 즉각적일 수 있고, 즉 이는 질환의 예방을 포함할 수 있다. 질환의 예방은 예를 들면 병원균에 의한 감염의 예방의 경우에서처럼 질환으로부터의 완전한 보호를 수반할 수 있거나, 질환 진행의 예방을 수반할 수 있다. 예를 들면, 질환의 예방은 임의의 수준에서의 질환과 관련된 임의의 효과의 완전한 배제를 의미하지 않을 수 있고, 대신에 임상적으로 유의미하거나 검출 가능한 수준으로의 질환의 증상의 예방을 의미할 수 있다. 질환의 예방은 또한 치료를 받지 않는 경우의 무질환 생존기간과 비교하여 질환의 더 나중의 단계로의 질환의 진행의 예방 및 무질환 생존기간의 연장 및 치료를 받지 않는 경우의 질환무 생존기간과 비교하여 무질환 생존기간의 연장을 의미할 수 있다.

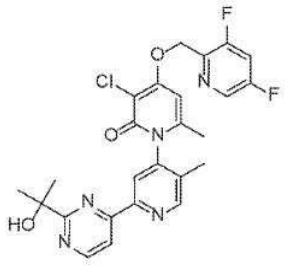
[0035] 본원에서의 실시형태는 MK2 활성을 억제하는 경구 약제학적 조성물 및 MK2 억제제 화합물의 경구 용량을 이를 필요로하는 대상체에게 투여함을 수반하는 치료 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태는 본원에 기재된 MK2 억제제 화합물을 경구로 투여함을 수반하는 이를 필요로 하는 대상체에서의 질환의 치료를 위한 방법을 포함한다.

[0036] 본원에 개시된 경구 조성물은 p38 MAP 키나제 매개된 염증성 신호전달을 방지하고, 이와 같이 p38 MAP 키나제 염증성 신호전달이 활성 역할을 하는 질환 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용될 수 있는 특이적 MK2 억제제를 보유한다. 이와 같이, 실시형태는 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 본원에 개시된 MK2 억제제를 포함하는 경구 약제학적 조성물뿐만 아니라, 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 소정의 실시형태는 본원에서의 실시형태의 화합물을 사용하여 p38 MAP 키나제 염증성 신호전달을 억제하는 방법을 제공한다. 다른 실시형태는 치료학적 유효량의 본 개시내용에 따른 MK2 억제제 화합물 또는 이를 포함하는 조성물을 상기 환자에게 투여함을 포함하는 이러한 치료를 필요로 하는 환자에서 p38 MAP 키나제 매개된 장애를 치료하는 방법을 제공한다. p38 MAP 키나제의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서의 용도를 위한 본원에 개시된 특이적 MK2 억제제의 용도가 또한 제공된다.

[0037] 본원에 기재된 임의의 실시형태가 이들 실시형태 중 임의의 하나 이상과 조합될 수 있는 실시형태가 또한 제공되고, 단 그 조합은 상호 배타적이 아니다.

[0038] **경구 조성물**

[0039] 본원에서의 실시형태는 약 5mg 내지 약 300mg의 하기 도시된 것과 같은 화합물 I 또는 이의 유도체, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 경구 투여를 위해 제형화된 약제학적 조성물("경구 약제학적 조성물")에 관한 것이다:



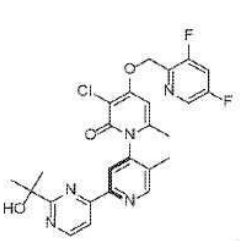
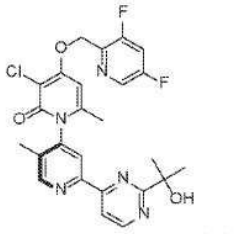
(I)

[0040]

[0041] 화합물 I는 또한 본원에서 이의 화학 명칭, 즉 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2*H*-[1,4'-바이피리딘]-2-온이라고도 한다.

[0042] 화합물 I는 본원에 그 전체가 참고로 포함된 미국 특허 제9,115,089호에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 화합물 I는 또한 Aclaris Therapeutics, Inc.(미국 펜실베이니아주 19087 웨인 640 스위트 200 리 로드)로부터 얻을 수 있다.

[0043] 화합물 (*P*)-I((*P*)-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2*H*-[1,4'-바이피리딘]-2-온) 및 화합물 (*M*)-I((*M*)-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2*H*-[1,4'-바이피리딘]-2-온)으로서 하기에 도시된 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2*H*-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 2개의 회전장애이성질체가 있다:

[0044] 
(*P*)-I 및 
(*M*)-I

[0045] 용어 "회전장애이성질현상"은 치환기의 입체 구속으로 인해 단일 결합 주위에 장애된 회전으로부터 생긴 이성질현상의 유형을 지칭한다. 이 현상은 축 키랄성을 나타내는 입체이성질체를 생성한다. 회전장애이성질체는 이산화탄소 및 에탄올/메탄올의 이동상을 사용하여 초임계 유체 크로마토그래피를 통해 분리(해상)될 수 있다. 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2*H*-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 P 및 M 회전장애이성질체의 키랄 분해는 본원에서의 실시예에 기재되어 있다.

[0046] 본 개시내용에 걸쳐 사용된 것과 같이, "화합물 I"의 언급은 4:1 ((*P*)-I:(*M*)-I) 내지 999:1의 임의의 몰 비로 상기 도시된 것과 같은 회전장애이성질체 화합물 (*P*)-I 및 (*M*)-I를 포함하고, 또한 화합물 (*P*)-I가 화합물 (M)-I가 실질적으로 없는 실시형태를 포함한다. 화합물 (*P*)-I 및 (*M*)-I는 본원에 기재된 것과 같은 임의의 형태(예를 들면, 유리 염기, 결정질 형태 등)일 수 있다.

[0047] 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 것과 같은 경구 조성물의 화합물 I는 약 4:1 ((*P*)-I:(*M*)-I) 내지 약 999:1의 몰 비오 화합물 (*P*)-I 및 화합물 (*M*)-I를 포함한다. 임의의 실시형태에서, (*P*)-I 대 (*M*)-I의 몰 비는 약 4.3:1, 약 4.6:1, 약 4.9:1, 약 5.25:1, 약 5.7:1, 약 6.1:1, 약 6.7:1, 약 7.3:1, 약 8.1:1, 약 9:1, 약 10:1, 약 11.5:1, 약 13.3:1, 약 15.7:1, 약 19:1, 약 24:1, 약 32.3:1, 약 49:1, 약 91:1, 약 110.1:1, 약 124:1, 약 141.9:1, 약 165.7:1, 약 199:1, 약 249:1, 약 332.3:1, 약 399:1, 약 499:1, 및 약 999:1이다. 바람직한 실시형태에서, (*P*)-I 대 (*M*)-I의 몰 비는 약 399:1이다.

[0048] 상기 또 다른 방식에서, 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 것과 같은 경구 조성물의 화합물 I는 적어도 80mol%의 화합물 (*P*)-I를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 것과 같은 경구 조성물은 적어도 81mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 82mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 83mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 84mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 85mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 86mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 87mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 88mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 89mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 90mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 91mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 92mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 93mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 94mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 95mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 96mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 97mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 98mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.1mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.2mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.3mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.4mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.5mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.6mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.7mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.8mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.9mol%의 화합물 (*P*)-I를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 본원에 개시된 것과 같은 경구 조성물은 적어도 99.75mol%의 화합물 (*P*)-I를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 것과 같은 경구 조성물의 화합물 I는 화합물 (*M*)-I가 실질적으로 없는 화합물 (*P*)-I를 포함한다.

[0049] 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 경구 약제학적 조성물은 10mg의 화합물 I를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 경구 약제학적 조성물은 40mg의 화합물 I를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 경구 약제학적 조성물은 50mg의 화합물 I를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 경구 약제학적 조성물은 60mg의 화합물 I를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 경구 약제학적 조성물은 80mg의 화합물 I를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 경구 약제학적 조성물은 100mg의 화합물 I를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 경구 약제학적 조성물은 120mg의 화합물 I를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 경구 약제학적 조성물은 160mg의 화합물 I를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 경구 약제학적 조성물은 200mg의 화합물 I를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 경구 약제학적 조성물은 240mg의 화합물 I를 포함한다.

[0050] 임의의 실시형태에서, 본원에 기재된 경구 약제학적 조성물은 약 5mg 내지 약 200mg의 양으로 화합물 I를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 화합물 I는 약 5mg 내지 약 300mg, 약 7.5mg 내지 약 300mg, 약 10mg 내지 약 300mg, 약 12.5mg 내지 약 300mg, 약 15mg 내지 약 300mg, 약 17.5mg 내지 약 300mg, 약 20mg 내지 약 300mg,

약 22.5mg 내지 약 300mg, 약 25mg 내지 약 300mg, 약 27.5mg 내지 약 300mg, 약 30mg 내지 약 300mg, 약 32.5mg 내지 약 300mg, 약 35mg 내지 약 300mg, 약 37.5mg 내지 약 300mg, 약 40mg 내지 약 300mg, 약 42.5mg 내지 약 300mg, 약 45mg 내지 약 300mg, 약 47.5mg 내지 약 300mg, 약 50mg 내지 약 300mg, 약 50mg 내지 약 290mg, 약 50mg 내지 약 280mg, 약 50mg 내지 약 270mg,약 50mg 내지 약 260mg, 약 50mg 내지 약 250mg, 약 50mg 내지 약 240mg, 약 50mg 내지 약 230mg, 약 50mg 내지 약 220mg, 약 50mg 내지 약 210mg, 약 50mg 내지 약 200mg, 약 50mg 내지 약 190mg, 약 50mg 내지 약 180mg, 약 50mg 내지 약 170mg,약 50mg 내지 약 160mg, 약 50mg 내지 약 150mg, 약 50mg 내지 약 140mg, 약 50mg 내지 약 130mg, 약 50mg 내지 약 120mg, 약 50mg 내지 약 110mg, 약 50mg 내지 약 100mg, 약 50mg 내지 약 90mg, 약 50mg 내지 약 80mg, 약 50mg 내지 약 70mg, 약 50mg 내지 약 60mg, 약 40mg 내지 약 50mg, 약 30mg 내지 약 60mg, 약 20mg 내지 약 70mg, 약 15mg 내지 약 80mg, 약 10mg 내지 약 90mg, 약 5mg 내지 약 100mg의 양, 또는 사이의 임의의 양으로 본원에 기재된 것과 같은 약제학적 조성물에 존재한다. 바람직한 실시형태에서, 본원에 기재된 경구 약제학적 조성물은 약 50mg 내지 약 240mg의 양으로 화합물 I를 포함한다.

[0051] 임의의 실시형태에서, 화합물 I는 약 5mg, 7.5mg, 10mg, 12.5mg, 15mg, 17.5mg, 20mg, 22.5mg, 25mg, 27.5mg, 30mg, 32.5mg, 35mg, 37.5mg, 40mg, 42.5mg, 45mg, 47.5mg, 50mg, 52.5mg, 55mg, 57.5mg, 60mg, 62.5mg, 65mg, 67.5mg, 70mg, 72.5mg, 75mg, 77.5mg, 80mg, 82.5mg, 85mg, 87.5mg, 90mg, 92.5mg, 95mg, 97.5mg, 100mg, 105mg, 107.5mg, 110mg, 112.5mg, 115mg, 117.5mg, 120mg, 122.5mg, 125mg, 127.5mg, 130mg, 132.5mg, 135mg, 137.5mg, 140mg, 142.5mg, 145mg, 147.5mg, 150mg, 152.5mg, 155mg, 157.5mg, 160mg, 162.5mg, 165mg, 167.5mg, 170mg, 172.5mg, 175mg, 177.5mg, 180mg, 182.5mg, 185mg, 187.5mg, 190mg, 192.5mg, 195mg, 197.5mg, 200mg, 200mg, 205mg, 207.5mg, 210mg, 212.5mg, 215mg, 217.5mg, 220mg, 222.5mg, 225mg, 227.5mg, 230mg, 232.5mg, 235mg, 237.5mg, 240mg, 242.5mg, 245mg, 247.5mg, 250mg, 252.5mg, 255mg, 257.5mg, 260mg, 262.5mg, 265mg, 267.5mg, 270mg, 272.5mg, 275mg, 277.5mg, 280mg, 282.5mg, 285mg, 287.5mg, 290mg, 292.5mg, 295mg, 297.5mg, 또는 300mg의 양으로 본원에 기재된 것과 같은 약제학적 조성물에 존재한다. 바람직한 실시형태에서, 화합물 I는 50mg, 80mg, 100mg, 120mg, 160mg, 또는 240mg의 양으로 본원에 기재된 것과 같은 약제학적 조성물에 존재한다.

[0052] 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 것과 같은 경구 조성물의 화합물 I는 유리 염기를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 것과 같은 경구 조성물의 화합물 I는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0053] 임의의 실시형태에서, 경구 조성물의 화합물 I는 유리 염기 형태의 본원에 개시된 것과 같은 화합물 (*P*)-I 및 화합물 (*M*)-I를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 경구 조성물의 화합물 I는 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태의 본원에 개시된 것과 같은 화합물 (*P*)-I 및 화합물 (*M*)-I를 포함한다.

[0054] 임의의 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 산 부가염이다. 적합한 산 부가염은 유기 산 및 무기 산 둘 다에 의해 형성된 것을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 산은 무기 산, 예를 들면 염산, 브로민화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산, 인산 및 이중인산; 및 유기 산, 예를 들면 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 엠본산(파모산), 메탄설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 판토텐산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 설파닐산, 메실산, 사이클로헥실아미노설폰산, 스테아르산, 알긴산, β-하이드록시부티르산, 말론산, 갈락트산, 갈락투론산, 시트르산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 점액산, 아스코르브산, 옥살산, 판토텐산, 숙신산, 타르타르산, 벤조산, 아세트산, 지나포산(1-하이드록시-2-나프토산), 나파디실산(1,5-나프탈렌디설폰산) 둘 다 및 기타를 포함한다.

[0055] 임의의 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 염기 부가염이다. 염기성 부가 염은 카복시 기를 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염과 같은 적합한 염기 또는 암모니아 또는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 반응시킴으로써 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 제조될 수 있다. 치료학적으로 허용 가능한 염의 양이온은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄뿐만 아니라, 비독성 4차 아민 양이온, 예컨대 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, *N,N*-디메틸아닐린, *N*-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디사이클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, *N,N*-디벤질펜에틸아민, 1-에펜아민 및 *N,N'*-디벤질에틸렌디아민을 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민은 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘 및 피페라진을 포함한다.

[0056] 임의의 실시형태에서, 경구 조성물의 화합물 I는 비용매화된 형태 또는 용매화된 형태이다. 본원에서의 임의의 실시형태에서 하나의 용매 분자는 수화물과 같은 본원에 기재된 화합물 I의 하나의 분자와 회합될 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 초과의 용매 분자는 이수화물과 같은 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I의 하나의 분자

와 회합될 수 있다. 추가로, 본원의 일부 실시형태에서 하나 미만의 용매 분자는 반수화물과 같은 본원에 기재된 화합물 I의 하나의 분자와 회합될 수 있다. 또한, 본원에서의 실시형태의 용매화물은 화합물 I의 비용매화물 형태의 생물학적 유효성을 보유하는 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I의 용매화물로서 고려된다.

[0057] 임의의 실시형태에서, 경구 조성물의 화합물 I는 중수소화된 유도체이다. 본원에 사용된 것과 같이, 용어 중수소화된 유도체는 특정한 위치에서 적어도 하나의 수소 원자가 중수소에 의해 대체되는 본원에서의 실시형태의 화합물을 포함한다. 중수소(D 또는 ^{2}H)는 0.015 몰%의 자연 풍부도로 존재하는 수소의 안정한 동위원소이다.

[0058] 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 것과 같은 경구 조성물의 화합물 I는 결정질 형태의 화합물 (*P*)-I(유리 염기)를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 화합물 (P)-I의 결정질 형태는 본원에 개시되고 규정된 것과 같은 결정질 형태 A이다.

[0059] 예를 들면, 경구 조성물의 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태는 이의 PXRD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 이와 같이, 임의의 실시형태에서, 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태 A는 약 9.78±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 한다. 임의의 실시형태에서, 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태 A는 9.78±0.2 및 15.51±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 한다. 임의의 실시형태에서, 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태 A는 9.78±0.2, 15.51±0.2, 19.6±0.2 및 25.92±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 한다. 임의의 실시형태에서, 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태 A는 9.78±0.2, 15.34±0.2, 15.51±0.2, 19.6±0.2, 20.57±0.2, 21.01±0.2, 25.92±0.2, 29.05±0.2 및 29.48±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 한다. 임의의 실시형태에서, 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태 A는 도 27의 PXRD 패턴을 특징으로 한다.

[0060] 본원에 개시된 경구 조성물의 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태는 추가로 또는 대안적으로 열무게 분석(TGA)에 의해 규명될 수 있다. (*P*)-I의 결정질 형태 A의 샘플은 TGA 곡선을 생성시켰고, 이는 분석된 샘플에서 무시할 만한 중량 감소가 관찰되었음을 밝혀냈다. 중량 감소(0.7%)는 유리 염기 결정질 형태 A에 대해 TGA에 의해 25℃ 내지 256℃ 사이에 관찰되고, 이는 (*P*)-I의 결정질 형태 A가 실질적으로 무수라는 것을 제시한다.

[0061] (*P*)-I의 결정질 형태 A는 추가로 또는 대안적으로 시차 주사 열량계(DSC)를 특징으로 할 수 있다. 이와 같이, 임의의 실시형태에서, 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태 A는 약 188℃의 발생 온도를 갖는 초기 흡열 용융 사건, 이어서 약 196℃에서의 발열 재결정화 사건과 약 254℃에서의 최종 급격한 흡열 용융 사건을 포함하는 DSC 선도를 특징으로 한다.

[0062] 임의의 실시형태에서, 본 개시내용의 경구 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와의 혼합에 의해 제형화된 본원에 개시된 것과 같은 화합물 I를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 치료학적 유효량의 화합물 I 및 생리학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 추가 치료학적 성분 및/또는 아쥬반트를 추가로 포함한다.

[0063] 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 경구 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 충전제, 붕괴제, 결합제, 활택제, 계면활성제, 소수성 비히클, 수용성 비히클, 유화제, 완충제, 보습제, 모이스춰라이저, 가용화제, 보존제 및 기타를 추가로 포함할 수 있다. 제조 및 투여를 위한 수단 및 방법은 가이드라인에 대해 다양한 약리학적 교재를 참조할 수 있다. 예를 들면, 문헌[Banker, G. S., & Rhodes, C. T. (2002). *Modern pharmaceutics*. New York: Marcel Dekker.; and Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollmann, B. C. (2011). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill]이 참고될 수 있다.

[0064] 본원에 개시된 것과 같은 경구 약제학적 조성물은 화합물 I를 당해 분야에 잘 공지된 약제학적으로 허용 가능한 담체와 배합함으로써 용이하게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본원에서의 실시형태의 화합물이 치료되는 대상체에 의한 경구 섭취를 위해 나노입자, 나노입자 현탁액, 정제, 트로키, 환제, 드라제, 캡슐, 분말, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 및 기타로서 제형화되게 한다. 경구 조성물은 또한 구강청결제로서 사용하기 위한 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있고, 여기서 유체 담체 중의 화합물은 경구로 적용되고 휘둘러지고, 뱉어지거나 삼켜진다. 경구 투여를 위한 약제학적 제제는 고체 부형제의 첨가, 선택적으로 생성된 혼합물의 분쇄, 및 정제 또는 드라제 코어를 수득하도록 원하는 경우 적합한 보조제를 첨가한 후 과립의 혼합물의 가공에 의해 얻어질 수 있다. 적합한 부형제는 충전제, 예컨대 비제한적인 예로서 락토스, 수크로스, 만니톨 및 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로스 제제, 예컨대 비제한적인 예로서 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라가칸트, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 나트륨 카복시메틸셀룰로스(CMC) 및 폴리비닐피

롤리돈(PVP)을 포함하지만, 이들로 제한하지는 않는다. 원하면, 비제한적인 예로서 가교결합된 PVP, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대 알긴산나트륨과 같은 붕괴제를 첨가할 수 있다.

[0065] 드라제 코어는 적합한 코팅에 의해 제공될 수 있다. 이 목적을 위해, 아라비아 검, 탈크, PVP, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및/또는 이산화티탄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 선택적으로 함유할 수 있는 농축 당 용액이 사용될 수 있다. 확인을 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 규명하기 위해 정제 또는 드라제 코팅에 염료 또는 안료를 첨가할 수 있다.

[0066] 경구로 사용될 수 있는 약제학적 제제는 젤라틴으로 제조된 푸시-피트 캡슐뿐만 아니라, 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 실링된 캡슐을 포함하지만 이들로 제한하지는 않는다. 푸시-피트 캡슐은 하나 이상의 충전제(예를 들면, 락토스), 하나 이상의 결합제(예를 들면, 전분) 및/또는 하나 이상의 활택제(예를 들면, 탈크 또는 스테아르산마그네슘) 및 선택적으로 하나 이상의 안정화제와의 혼합물로 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 PEG과 같은 적합한 액체 중에 용해되거나 현탁될 수 있다. 게다가, 안정화제를 첨가할 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 조성물은 이러한 투여에 적합한 투여량(예를 들면, 약 5mg 내지 약 300mg)이여야 한다.

[0067] 일부 실시형태에서, 경구 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 예컨대 결합제(예를 들면, 전호화 옥수수 전분, PVP 또는 HPMC); 충전제(예를 들면, 락토스, 미정질 셀룰로스 또는 인산수소칼슘); 활택제(예를 들면, 스테아르산마그네슘, 탈크 또는 실리카); 붕괴제(예를 들면, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트); 또는 습윤제(예를 들면, 황산 라우릴 나트륨)에 의한 종래의 수단에 의해 제조된 예를 들면 로젠지, 정제 또는 캡슐의 형태를 취할 수 있다. 정제는 예를 들면 당, 필름 또는 장용 코팅에 의해 당해 분야에 잘 공지된 방법에 의해 코팅될 수 있다. 추가로, 본원에 개시된 것과 같은 화합물 I를 함유하는 약제학적 조성물은 예를 들면 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀션, 경질 또는 연질 캡슐 또는 시럽 또는 엘릭시르를 포함하는 경구 사용에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 경구 사용에 의도된 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위해 당업자에게 공지된 임의의 방법을 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 약제학적으로 우아하고 맛좋은 제제를 제공하기 위해 감미료, 향미료, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다.

[0068] 일 실시형태에서, 본원에 개시된 것과 같은 경구 약제학적 조성물은 정제이다. 정제는 정제의 제조에 적합한 비독성의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와의 혼합물로 화합물 I를 함유할 수 있다. 이 부형제는 예를 들면 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕괴제(예를 들면, 옥수수 전분 또는 알긴산); 결합제(예를 들면, 전분, 젤라틴 또는 아카시아); 및 활택제(예를 들면, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 탈크)일 수 있다. 정제는 비코팅될 수 있거나, 이는 위장관에서의 붕괴 및 흡수를 지연시키고 이로써 더 기 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하는 공지된 기법에 의해 코팅될 수 있다. 일부 실시형태에서, 정제는 속방성을 위해 제형화된다. 일부 실시형태에서, 정제는 제어 방출을 위해 제형화된다. 예를 들면, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 재료가 사용될 수 있다. 이들은 또한 제어 방출을 위해 삼투압 치료학적 정제를 형성하기 위해 미국 특허 제4,256,108호; 제4,166,452호; 및 제4,265,874호에 기재된 기법에 의해 코팅될 수 있다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀션의 형태일 수 있다.

[0069] 일부 실시형태에서, 경구 조성물은 화합물 I 및 완충제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 완충제는 시트르산 1수화물, 인산나트륨, 물, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 경구 조성물은 화합물 I 및 안정화제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 포비돈, 벤조산나트륨, 물, 황산 라우릴 나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 경구 조성물은 완충제, 산, 벤조산나트륨, 인산나트륨, 시트르산 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 경구 조성물은 화합물 I 및 안정화제 및 완충제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 경구 조성물은 활택제, pH 개질제, 결합제, 희석제, 과립화제, 유동화제, 붕괴제, 충전제, 수착제, 항부착제, 착색제, 압축 조제, 코팅 재료, 감미료, 보존제, 항상화제 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I는 치료학적 유효량(예를 들면, 약 5mg 내지 약 200mg)이다. 일부 실시형태에서, 경구 조성물은 현탁액, 정제, 캡슐, 나노입자 분말, 나노입자 현탁액, 카쉐, 펠릿, 환제, 분말, 과립, 또는 이들의 조합이다.

[0070] 일부 실시형태에서, 활택제는 스테아르산 또는 이의 염(예를 들면, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘), 황산 라우릴 나트륨, PEG, 광유, 벤조산나트륨, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0071] 일부 실시형태에서, pH 개질제는 산(예를 들면, 염산, 아세트산, 시트르산, 인산, 황산 또는 이들의 조합)일 수 있다.

[0072] 일부 실시형태에서, 결합제는 천연 또는 합성 중합체(예를 들면, 전분, 당, 당 알코올 또는 셀룰로스 유도체), 예컨대 젤라틴, 글루코스, 락토스, 소르비톨, 자일리톨, 말티톨, 메틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스(MCC), 에틸 셀룰로스, HPMC, 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 전분, PVP, PEG, 알긴산나트륨, CMC, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0073] 일부 실시형태에서, 압축 조제는 규화된 미정질 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, MCC-콜로이드성 이산화규소의 물리적 혼합물, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0074] 일부 실시형태에서, 붕괴제는 전분, 셀룰로스 유도체 및 알기네이트, PVP, 크로스카르멜로스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0075] 일부 실시형태에서, 충전제는 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 탄산칼슘, 스테아르산마그네슘, 식물 셀룰로스, 이염기성 인산칼슘, 이염기성 인산나트륨, 식물성 지방 및 오일, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0076] 일부 실시형태에서, 희석제는 당 화합물(예를 들면, 수크로스, 락토스, 덱스트린, 글루코스, 소르비톨 또는 기타), 무기 화합물(예를 들면, 실리케이트, 칼슘염 또는 마그네슘염), 염화나트륨, 염화칼륨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0077] 일부 실시형태에서, 보존제는 항산화제(예를 들면, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C, 레티닐 팔미테이트 및 셀레늄), 아미노산(예를 들면, 시스테인 또는 메티오닌), 시트르산, 시트르산나트륨, 합성 보존제(예를 들면, 파라벤, 예컨대 메틸 파라벤 또는 프로필 파라벤), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0078] 일부 실시형태에서, 유동화제는 콜로이드성 무수 실리콘 및 다른 실리카 화합물, 예컨대 흄드 실리카, 탄산마그네슘, 콜로이드성 이산화규소(AEROSIL®), 옥수수 전분, 탈크, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0079] 일부 실시형태에서, 화합물 I를 포함하는 경구 조성물은 캡슐이다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 고지방 에멀션으로부터 제조된 내부 코팅을 포함한다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 캡슐의 내부 또는 외부 중 어느 하나에 있는 고지방 코팅을 포함한다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 HPMC를 포함한다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 HPMC 캡슐일 수 있다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 장용 코팅될 수 있다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 상표명 SYLOID® 하에 판매되는 실리카와 같은 실리카 캡슐일 수 있다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 사이클로덱스트린을 포함한다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 사이클로덱스트린 복합 장용 캡슐일 수 있다.

[0080] 일부 실시형태에서, 화합물 I를 포함하는 경구 제형은 정제이다. 일부 실시형태에서, 정제는 나노입자의 형태의 화합물 I를 함유한다. 일부 실시형태에서, 정제는 코팅될 수 있다. 일부 실시형태에서, 정제는 장용 코팅으로 코팅될 수 있다. 일부 실시형태에서, 정제는 당 코팅, 필름 코팅, 유기 필름 코팅, 수성 필름 코팅, 팬 코팅, 딥 코팅, 정전 코팅, 압축 코팅, 가소화제 건조 코팅, 열 건조 코팅, 정전 건조 코팅, 또는 기타로부터 선택된 코팅에 의해 코팅될 수 있다. 코팅에 사용된 일부 성분은 상표명 ACRYL-EZE® 하에 판매되는 것과 같은 수성 아크릴 장용 시스템, 상표명 OPADRY® 하에 판매되는 필름 코팅 시스템, HPMC, 메틸 하이드록시에틸 셀룰로스, 에틸셀룰로스, 포비돈, 셀룰로스 아세테이트 부탈레이트, 아크릴레이트 중합체(예컨대, 상표명 EUDRAGIT® L & EUDRAGIT® S 하에 판매되는 것), HPMC 푸탈레이트, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0081] 일부 실시형태에서, 경구 조성물은 나노입자 현탁액(나노현탁액)의 형태로 화합물 I를 포함한다. 일부 실시형태에서, 나노현탁액은 화합물 I, 안정화제 및 완충제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 나노현탁액은 pH 개질제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, pH 개질제는 염산, 아세트산, 시트르산, 인산, 황산, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, pH 개질제는 염산일 수 있다. 일부 실시형태에서, 염산은 1.0 N 염산일 수 있다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 포비돈, 황산 라우릴 나트륨, 벤조산나트륨, 상표명 HYCLONE™ 하에 판매되는 것과 같은 WFI 품질 물, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 완충제 용액은 WFI 품질 물, 인산나트륨(이염기성, 7수화물, 결정), 시트르산 1수화물, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0082] 나노입자 현탁액은 활성제의 입자를 부형제에 현탁시키고, 밀에서 분쇄 매질을 사용하여 원하는 입자 크기로 입자를 감소시키고, 이후 현탁액을 최종 부피로 희석함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 분쇄 매질은

세라믹, 마노, 질화규소, 소결된 코룬듐, 지르코니아, 스테인레스 스틸, 크롬 스틸, Cr-Ni 스틸, 탄화텅스텐, 유리(이트륨-안정화된), 가교결합된 폴리스티렌 수지, 플라스틱 폴리아미드, 진주, 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 밀은 정지상 교반 용기 또는 재순환 밀일 수 있다.

[0083] 정제는 스프레이 과립물 중간체를 형성하기 위해 수크로스로 (상기) 나노현탁액을 스프레이하고, 최종 과립을 형성하기 위해 스프레이 과립물 중간체를 부형제와 과립화하고, 정제를 형성하기 위해 최종 과립을 압축함으로써 제조될 수 있다. 수크로스는 예를 들면 글루코스, 프럭토스, 말토스, 갈락토스, 락토스 또는 기타를 포함하는 임의의 당일 수 있다. 일부 실시형태에서, 정제 제형을 위한 부형제는 락토스 1수화물, PVP, 규화된 미정질 셀룰로스(예를 들면, 상표명 PROSOLV® SMCC HD 90 하에 판매됨), 스테아르산마그네슘, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 정제는 약 5mg 내지 약 300mg의 화합물 I를 포함한다.

[0084] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 것과 같은 경구 조성물은 건조 분말이다. 일부 실시형태에서, 건조 분말은 현탁액으로 캡슐화되거나 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 현탁액은 나노입자 현탁액 또는 밀링된 현탁액일 수 있다.

[0085] 일부 실시형태에서, 경구 투여를 위한 액체 제제는 예를 들면 엘릭시르, 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 이는 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클과 구성을 위해 건조 생성물로서 존재할 수 있다. 이러한 액체 제제는 약제학적으로 허용 가능한 첨가제, 예컨대 현탁제(예를 들면, 소르비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 수소화된 식용 지방); 유화제(예를 들면, 레시틴 또는 아카시아); 비수성 비히클(예를 들면, 아몬드유, 오일 에스테르, 에틸 알코올, CREMOPHORE® 또는 분별환된 식물성 오일); 및 보존제(예를 들면, 메틸 또는 프로필-p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산)에 의해 종래의 수단에 의해 제조될 수 있다. 그 제제는 또한 적절한 바대로 완충제 염, 보존제, 착향제, 착색제 및 감미료를 함유할 수 있다.

[0086] 화합물의 약제학적 조성물은 또한 적합한 고상 또는 겔상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예는 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴 및 중합체(예를 들면, PEG)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0087] 상기 조성물은 항염증성 약물, 항죽상동맥경화성 약물, 면역억제 약물, 면역조절 약물, 세포증식억제 약물, 혈관신생 억제제, 키나제 억제제, 사이토카인 차단제 및 세포 부착 분자의 억제제와 같은 하나 이상의 추가 약제학적 제제를 추가로 포함할 수 있다.

[0088] **사용 방법**

[0089] 본 개시내용의 또 다른 양태는 이를 필요로 하는 대상체에서 염증성 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 5mg/day 내지 300mg/day의 화합물 I, 즉 전술된 바와 같은 임의의 몰 비 및 전술된 바와 같은 임의의 형태(예를 들면, 유리 형태, 결정질 형태)의 화합물 (*P*)-I 및 (*M*)-I의 경구 용량을 염증성 병태를 갖는 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 화합물 I의 경구 용량은 80mol% 초과의 화합물 (*P*)-I를 포함하는 화합물 I의 100mg/day 내지 240mg/day의 경구 용량을 포함한다.

[0090] 본원에 개시된 방법에 따라 치료될 수 있는 적합한 염증성 병태는 p38 MAP 키나제 매개된 염증성 신호전달을 수반하는 임의의 염증성 병태를 포함한다. 일부 실시형태에서, 염증성 병태는 만성 염증성 병태이다. 일부 실시형태에서, 염증성 병태는 급성 염증성 병태이다. 일부 실시형태에서, 염증성 병태는 자가염증성 병태이다. 일부 실시형태에서, 염증성 병태는 자가면역 병태이다. 일부 실시형태에서, 염증성 병태는 염증복합체병증이다.

[0091] 예를 들면, 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 만성 또는 급성 염증성 또는 자가면역 위장관 장애, 염증성 또는 자가면역 피부 장애, 신경염증성 장애, 염증성 심장 질환, 염증성 폐 질환, 염증성 근병증, 염증성 골 장애 또는 질환, 주기 열 증후군뿐만 아니라, 임의의 상기 언급된 질환과 연관된 통증 또는 소양증을 치료하는 데 적합하다.

[0092] 화합물 I는 임의의 실시형태에서 반흔/섬유성 질환 또는 장애 및 다양한 유형의 암 및 과증식성 장애를 치료하는 데 또한 사용될 수 있다.

[0093] 예를 들면, 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 염증성 관절염, 예컨대 류마티스 관절염(RA), 척추관절염, 예컨대 강직성 척추염, 건선성 관절염, 반응성 관절염 및 리히터 증후군, 연소성 류마티스 관절염(JIA), 전신 발병 연소성 류마티스 관절염, 특발성 관절염(JIA)(전신 (SJIA)를 포함) 및 통풍; 크리오피린 연관된 자가염증성 증후군(CAPS), 머클-웰스 증후군(MWS), 신생아 발생 다기관 염증성 질환(NOMID) 및 가족성 한냉 자가염증성 증후군(FCAS); 폐기종, 만성 기관지염 및 천식(알레르기 및 비알레르기)을 포함하는 만성

폐쇄성 폐 질환(COPD); 비제한적인 예로서 화농성 한선염(HS), 건선, 예컨대 판상 건선, 괴저성 농피증, IL-17 연관된 피부 병태, 소양증을 포함하는 염증성 피부 병태; 염증성 장 질환(IBD)으로부터의 결장염, 예컨대 크론병 또는 궤양성 결장염 및 염증성 장 질환 연관된 관절염; 급성 심막염, 재발성 심막염 및 만성 심막염을 포함하는 심막염; 특발성 폐 섬유증 및 간질성 폐 질환을 포함하는 폐 염증 또는 섬유증; 전이성 유방암 및 췌장암을 치료하기 위해 적합하다.

[0094] 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 가족성 지중해 열(FMF); 종양 괴사 인자 수용체 연관된 주기 증후군(TRAPS); 성인 발병 스틸병; 괴저성 농피증; 골-재흡수 장애(예컨대, 암(예를 들면, 유방암)과 연관된 것); 전이성 흑색종; 캐슬만병; 및 지방이영양증을 동반한 만성 비전형적 호중구성 피부병증(CANDLE)을 치료하기 위해 적합하다.

[0095] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 병태는 임의의 다른 병태와 연관될 수 있는 소양증, 예를 들면 화농성 한선염과 연관된 소양증, 염증과 연관된 소양증, 류마티스 관절염과 연관된 소양증, 건선과 연관된 소양증 및 TH17 연관된 염증과 연관된 소양증이다.

[0096] 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 라임병; 사이토카인 방출 증후군(CRS); 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS); 만성 또는 급성 기관지염; 수포성 표피박리증(EB); 수포성 유사천포창; 연소성 피부근염; 염증성 백반증(변연 포함); 심상성 천포창; 소장결장염; 다발근염; 근염, 골암; 폐암; 염증성 골 장애, 예컨대 만성 재발성 다발성 골수염(CRMO), 건막염, 여드름, 농포증, 과골화증 및 골염(SAPHO) 증후군, 마지드 증후군(Majeed syndrome), 인터류킨-1 수용체 길항제의 결핍(DIRA) 및 체루비즘; 골 재흡수(예컨대, 자가면역 질환과 연관됨); 신경염증성 질환, 예컨대 알츠하이머병(AD), 파킨슨병(PD), 다발성 경화증(MS), 급성 파종성 뇌척수염(ADEM), 급성 시신경염(AON), 횡단성 척수염 및 시신경 척수염(NMO); 베체트병; 내독성 쇼크(예를 들면, 독성 쇼크 증후군(TSS) 및 다른 전신 그람 음성 박테리아 감염); 부착부염; 결절성 다발동맥염(PAN); 만성 통증; 류마티스성 다발근통; 만성 동종이식편 거부반응; 쇼그렌 증후군; 및 슈니츨러 증후군(SchS)을 치료하기 위해 적합하다.

[0097] 임의의 실시형태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 병태는 관절염, 예컨대 염증성 관절염, 류마티스 관절염(RA), 척추관절염, 예컨대 강직성 척추염, 건선성 관절염, 반응성 관절염 및 리히터 증후군, 연소성 류마티스 관절염(JIA), 전신 발병 연소성 류마티스 관절염, 특발성 관절염(JIA)(전신 (SJIA)를 포함), 통풍, 및 염증성 장 질환 연관된 관절염이다.

[0098] 임의의 실시형태에서, 치료되는 병태는 류마티스 관절염, 강직성 척추염 또는 건선성 관절염이다.

[0099] 임의의 실시형태에서, 치료되는 병태는 염증성 피부 병태, 예컨대 화농성 한선염, 건선, 예컨대 판상 건선, 괴저성 농피증, IL-17 관련된 염증성 피부 병태 및 IL-1α 관련된 염증성 피부 병태이다.

[0100] 임의의 실시형태에서, 치료되는 병태는 MWS, NOMIDS 및 FCAS를 포함하는 크리오피린 연관된 주기 증후군(CAPS)이다.

[0101] 임의의 실시형태에서, 치료되는 병태는 결장염, 크론병 및 궤양성 결장염을 포함하는 자극성 장 질환이다.

[0102] 임의의 실시형태에서, 치료되는 병태는 사이토카인 방출 증후군, 예를 들면 CAR-T 세포 유도된 사이토카인 방출 증후군 및 급성 호흡 곤란 증후군이다.

[0103] 임의의 실시형태에서, 치료되는 병태는 비제한적인 예로서 전이성 유방암, 췌장암, 결장직장암 및 폐암을 포함하는 암이다.

[0104] 임의의 실시형태에서, 치료되는 병태는 폐기종, 만성 기관지염 및 천식(알레르기 및 비알레르기)을 포함하는 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)이다.

[0105] 임의의 실시형태에서, 치료되는 병태는 특발성 폐 섬유증 및 간질성 폐 질환을 포함하는 폐 섬유증이다.

[0106] 본원에 개시된 조성물 및 방법에 따라 치료될 수 있는 다른 병태는 염증성 병태 및/또는 자가면역 병태, 예컨대 알레르기 및 비알레르기 천식, 췌장염, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 근염, 거대 세포 동맥염, 상공막염, 사구체신염, 하시모토 갑상선염, 각막염, 낭창성 신염, 심근염, 장염, 호중구성 에크린 한선염, 비알코올성 지방간염, 치주염, 다발연골염, 원발성 경화 담관염, 공막염, 부비강염, 소혈관염, 대혈관염, 타까야수 동맥염, 아토피성 피부염, 자가면역 간염 및 염증성 간염, 자가면역 위축성 위염, 자가면역 고환염, 세기관지염, 폐쇄 세기관지염, 심장염, 성대염, 식도염, C형 간염, 시신경염, 포도막염, 두부 백선, 심상성 좌창 및 뇌하수체염, 루푸스, 중증 근무력증, 악성 빈혈, I형 당뇨병, 애디슨병, 샤가스병, 말초 신경병증, 저산소증 또는 허혈 유도된

염증, 자가면역 신장병증, 흉터 유사천포창, 굿패스처병, 그레이브병, 조직구모양 호중구성 피부병증, 과호산구증가 증후군, 유아에서의 발병을 갖는 인터페론 유전자 연관된 혈관병증의 자극자(SAVI: stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with onset in infancy), 척-스트라우스 증후군, 갈랑-바레 증후군, 면역 매개된 사구체신염, 선상 IgA 질환, 사르코이드증, 교감성 안염 및 3형 과민 반응 질환을 포함한다.

[0107] 본원에 개시된 조성물 및 방법에 따라 치료될 수 있는 다른 병태는 MK2 억제가 치료학적으로 유리한 임의의 병태, 예컨대 암(예를 들면, 두경부암, 방광암, 장관암, 비소세포 폐암, 성상세포종, 소세포 폐암, 결장암, 결장직장암, 식도암, 섬유성 암, 간암, 백혈병, 신장암, 후두암, 다발성 골수종, 머켈 세포 암종, 구강암 또는 인두암, 신경암, 비흑색종 피부암, 난소암, 전립선암, 신장암, 정상피종, 편평 세포 암종, 위암, 신경초종, 기형종, 고환암, 골육종, 횡문근육종, 베게너 육아종증, 각화가시세포종, 카포시 육종, 교모세포종, 신경교종, t-세포 림프종, 목암, 갑상선암, 갑상선 소포암 및 자궁암), 섬유성 병태(예를 들면, 심방 섬유증, 심장 섬유증, 낭포성 섬유증, 심내막심근 섬유증, 간 섬유증, 특발성 골수섬유증(IMF), 종격 섬유증, 골수섬유증, 신원성 전신 섬유증, 신장 섬유증, 복막후 섬유증, 섬유선종, 섬유근육통, 섬유육종, 섬유경화증, 유섬유, 섬유종, 전두엽성 탈모증, 사구체경화증, 연소성 경피증, 막 사구체병증, 피부경화증 및 심장-동종이식 혈관병증) 및 위장관 섬유증), 망막병증, 간경병증 및 각막병증을 포함한다.

[0108] 상기 기재된 것처럼, 본원에 기재된 방법에 따라 투여에 적합한 경구 조성물은 치료학적 유효량(예를 들면, 약 50mg/day 내지 약 300mg/day)의 화합물 I(즉, 4:1 내지 999:1의 화합물 (*P*)-I : 화합물 (*M*)-I)의 몰 비의) 또는 이를 포함하는 경구 약제학적 조성물을 포함한다.

[0109] 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배설률, 약물 조합, 치료되는 정확한 장애 및 치료되는 적응증 또는 병태의 중증도와 같은 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0110] 일부 실시형태에서, 화합물 I(즉, 4:1 내지 999:1의 화합물 (*P*)-I : 화합물 (*M*)-I)의 몰 비의) 또는 이를 포함하는 경구 약제학적 조성물의 투여는 질환을 특징화하는 증상의 적어도 부분 관해를 야기하기에 효과적이다. 일부 실시형태에서, 본원에서의 실시형태의 현재 개시된 경구 조성물의 하나 이상은 질환을 특징화하는 증상의 적어도 완전 관해를 야기하기에 효과적이다.

[0111] 임의의 실시형태에서, 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 조성물의 투여는 항염증성 신호전달이 아니라 p38 MAP 키나제 매개된 전염증성의 억제를 야기하기에 효과적이다. 일부 실시형태에서, 본원에서의 실시형태의 현재 개시된 경구 조성물의 하나 이상은 MK2 염증성 신호전달의 억제를 야기하기에 효과적이다. p38 MAP 키나제 및 MK2 매개된 염증성 신호전달의 억제는 비제한적인 예로서 TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IFNγ, IL-17, IL-18, IL-1α 및 MIP1β를 포함하는 하나 이상의 염증성 사이토카인의 생체내 혈청 수준에 의해 측정되거나 평가될 수 있다. 이과 같이, 임의의 실시형태에서, 화합물 I를 포함하는 조성물, 특히 본원에 기재된 투여량(예를 들면, 100mg/day, 160mg/day 또는 240mg/day)에서의 화합물 (*P*)-I의 적어도 80mol%, 적어도 90mol%, 적어도 95mol% 또는 적어도 99mol%를 포함하는 조성물의 투여는 화합물 I를 포함하는 조성물에 의한 대상체의 치료 전에 상응하는 사이토카인의 생체내 혈청 수준과 비교하여 대상체에서 TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IFNγ, IL-17, IL-18, IL-1α 및 MIP1β로부터 선택된 하나 이상의 사이토카인의 생체내 혈청 수준을 감소시킨다.

[0112] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따라 치료되는 염증성 병태는 관절염, 특히 중등도 내지 중증 류마티스 관절염이다. 일부 실시형태에서, 단독의 또는 메토트렉세이트와 조합된 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 중등도 내지 중증 류마티스 관절염을 갖는 대상체의 치료는 자기 공명 영상화(MRI)에 의해 평가된 것과 같이 관절 손상의 진행을 억제하거나, 활액염을 개선하거나 또는 둘 다를 위해 효과적이다.

[0113] 일부 실시형태에서, 단독의 또는 메토트렉세이트와 조합된 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 중등도 내지 중증 류마티스 관절염을 갖는 대상체의 치료는 대상체에서 고민감성 반응성 단백질(hsCRP) 수준을 감소시키기에 효과적이다. 일부 실시형태에서, hsCRP는 기준선 수준(즉, 치료 전의 hsCRP 수준)에 비해 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 40% 초과 만큼 감소된다. 바람직하게는, 화합물 I에 의한 치료는 hsCRP 수준을 기준선에 비해 40% 초과만큼 감소시킨다.

[0114] 일부 실시형태에서, 단독의 또는 메토트렉세이트와 조합된 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 중등도 내지 중증 류마티스 관절염을 갖는 대상체의 치료는 대상체의 28개 관절 수에 대한 질

환 활동 점수(DAS28)를 감소시키는 데 효과적이다. DAS28은 하기 변수의 복합 점수로 이루어진다: 압통 관절 수, 부종 관절 수, CRP 및 환자 질환 활동 전반 평가 점수. DAS28(CRP) 질환 활동 측정치의 해석은 0 내지 9.4의 척도이고, 여기서 2.6 미만은 관해로 여겨지고, 2.6 이상 내지 3.2 미만은 저/최소로 여겨지고, 3.2 이상 내지 5.1 이하는 보통으로 여겨지고, 5.1 초과는 고/중증으로 여겨진다 [Anderson et al., "Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice," *Arthritis Care Res* (Hoboken) 64(5):640-7 (2012), 본원에 그 전체가 참고로 포함됨]. 이와 같이, 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 중등도 내지 중증 류마티스 관절염을 갖는 대상체의 치료는 관해의 낮은 질환 활동의 표시자로서 치료의 과정에 걸쳐 DAS28(CRP) 점수를 3.2 이하로 감소시키는 데 효과적이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 중증 류마티스 관절염을 갖는 대상체의 치료는 관해의 표시자로서 치료의 과정에 걸쳐 DAS28(CRP) 점수를 2.6 미만으로 감소시키는 데 효과적이다.

[0115] 일부 실시형태에서, 단독의 또는 메토트렉세이트와 조합된 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 중등도 내지 중증 류마티스 관절염을 갖는 대상체의 치료는 부종 관절 수 및 압통 관절 수의 적어도 20%의 개선 및 하기 5개의 측정치 중 적어도 3개의 적어도 20%의 개선을 달성하기에 효과적이다: (i) 환자 질환 활동 전반 평가(VAS), (ii) 환자 관절염 통증 평가(VAS), (iii) 환자 신체 기능/건강 평가 설문 - 불능 지수(HAQ-DI) 평가, (iv) 의사 질환 활동 전반 평가(VAS), (v) hsCRP에 의해 측정된 것과 같은 급성기 반응물. 일부 실시형태에서, 단독의 또는 메토트렉세이트와 조합된 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 조성물에 의한 치료는 부종 관절 수 및 압통 관절 수의 적어도 50%의 개선 및 상기 언급된 측정치의 5개 중 적어도 3개에서의 적어도 50%의 개선을 달성하기에 효과적이다. 일부 실시형태에서, 단독의 또는 메토트렉세이트와 조합된 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 조성물에 의한 치료는 부종 관절 수 및 압통 관절 수의 적어도 70%의 개선 및 상기 언급된 측정치의 5개 중 적어도 3개에서의 적어도 70%의 개선을 달성하기에 효과적이다.

[0116] 일부 실시형태에서, 단독의 또는 메토트렉세이트와 조합된 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 중등도 내지 중증 류마티스 관절염을 갖는 대상체의 치료는 하나 이상의 염증성 사이토카인의 투약전 수준을 유의미하게 감소시키는 데 효과적이다. 일부 실시형태에서, 단독의 또는 메토트렉세이트와 조합된 화합물 I를 포함하는 조성물에 의한 중증 류마티스 관절염을 갖는 대상체의 치료는 TNF-α, IL-6, IL-8, IL-1β 및 MIP1β의 투약전 수준을 감소시키는 데 효과적이다. 임의의 실시형태에서, 상기 언급된 사이토카인 수준은 본원에서의 실시예에 개시된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 조성물의 투여 후에 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 또는 75% 초과만큼 감소된다.

[0117] 일부 실시형태에서, 단독의 또는 메토트렉세이트와 조합된 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 중등도 내지 중증 활동 건선성 관절염을 갖는 대상체의 치료는 압통 관절 수(TJC), 부종 관절 수(SJC)에서의 기준선과 비교하여 적어도 20%의 감소(개선), 및 5개의 남은 ACR 코어 세트 측정치의 적어도 3개에서의 적어도 20%의 개선을 달성하기에 효과적이다: (i) 환자 통증 평가, (ii) 환자 질환 활동 전반 평가(PtGA); (iii) 의사 질환 활동 전반 평가(PhGA), (iv) 건강 평가 설문 - 불능 지수(HAQ-DI) 및 (iv) 고민감성 C-반응성 단백질(hsCRP).

[0118] 일부 실시형태에서, 단독의 또는 메토트렉세이트와 조합된 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 중등도 내지 중증 활동 건선성 관절염을 갖는 대상체의 치료는 기준선(치료전) sIGA 수준으로부터 0점 또는 1점 및 적어도 2점 개선의 건선의 정적 조사자 전반 평가(sIGA)를 달성하기에 효과적이다.

[0119] 일부 실시형태에서, 단독의 또는 메토트렉세이트와 조합된 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 중등도 내지 중증 활동 건선성 관절염을 갖는 대상체의 치료는 (기준선으로서 적어도 3% BSA 건선을 갖는 참가자에 대해) 건선 면적 중증도 지수(PASI) 75 반응을 달성하기에 효과적이다.

[0120] 일부 실시형태에서, 단독의 또는 메토트렉세이트와 조합된 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 중등도 내지 중증 활동 건선성 관절염을 갖는 대상체의 치료는 7개의 결과 측정치 중 5개의 충족에 기초하여 결정된 최소 질환 활동(MDA)을 달성하기에 효과적이다: 1 이하의 TJC; 1 이하의 SJC; 1 이하의 PASI 또는 3% 이하의 BSA-Ps; 1.5 이하의 환자 통증 NRS 평가; 2.0 이하의 PtGA-질환 활동; 0.5 이하의 HAQ-DI 점수; 및 1 이하의 압통 부착 점.

[0121] 일부 실시형태에서, 단독의 또는 메토트렉세이트와 조합된 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 중등도 내지 중증 활동 건선성 관절염을 갖는 대상체의 치료는 TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8,

IFNɣ, IL 17, IL-18, IL-1α 및 MIP1β 중 하나 이상의 투약전 수준을 유의미하게 감소시키는 데 효과적이다. 임의의 실시형태에서, 상기 언급된 사이토카인 수준은 화합물 I를 포함하는 조성물의 투여 후에 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 또는 75% 초과만큼 감소된다.

[0122] 일부 실시형태에서, 단독의 또는 항생제와 조합된 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 중등도 내지 중증 화농성 한선염(HS)을 갖는 대상체의 치료는 치료의 기간 동안 화농성 한선염 임상 반응(HiSCR)을 달성하기에 효과적이고, 여기서 HiSCR은 농양 또는 배수 누공 수의 증가 없이 총 농양 및 염증성 결절(AN)의 기준선으로부터의 적어도 50%의 감소로서 정의된다.

[0123] 일부 실시형태에서, 단독의 또는 항생제와 조합된 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 중등도 내지 중증 화농성 한선염(HS)을 갖는 대상체의 치료는 치료의 과정 동안 환자 피부 통증(PGA 피부 통증) 전반 평가의 숫자 순위 척도(Numerical Rating Scale)의 기준선(치료전) 수준으로부터의 적어도 30%의 감소(NRS30)를 달성하기에 효과적이다.

[0124] 일부 실시형태에서, 단독의 또는 항생제와 조합된 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 중등도 내지 중증 화농성 한선염(HS)을 갖는 대상체의 치료는 치료 기간에 걸쳐 기준선에 비해 2의 최소 증가로 AN 수의 적어도 25%의 감소를 달성하기에 효과적이다.

[0125] 일부 실시형태에서, 단독의 또는 항생제와 조합된 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 중등도 내지 중증 화농성 한선염(HS)을 갖는 대상체의 치료는 하기 중 적어도 하나 이상을 달성하기에 효과적이다: 치료에 의한 피부학 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index)(DLQI)의 기준선으로부터의 증가(DLQI는 HS 질환 증상 및 삶의 질(QoL)에 대한 치료의 영향을 평가하기 위해 사용된 10-항목 검증된 설문임); 치료에 의한 화농성 한선염 증상 평가(HSSA)에 기초하여 평가된 HS 관련된 부종의 기준선으로부터의 감소(HSSA는 0점 내지 11점 NRS에 대한 HS의 증상을 평가하기 위해 개발된 9-항목 환자 보고된 결과(PRO) 설문임, 여기서 0은 무증상을 나타내고, 10은 극도의 증상 경험을 나타냄); 12주에 걸친 HSSA에 기초하여 평가된 HS 관련된 향의 기준선으로부터의 감소; 치료에 의한 HSSA에 기초하여 평가된 HS 관련된 최악의 배수의 기준선으로부터의 변화.

[0126] 일부 실시형태에서, 단독의 또는 항생제와 조합된 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 중등도 내지 중증 화농성 한선염(HS)을 갖는 대상체의 치료는 TNF-α IL-1β, IL-6, IL-8, IFNɣ, IL 17, IL-18, MIP1β 및 IL-1α로부터 선택된 하나 이상의 내인성 사이토카인 수준의 기준선으로부터의 감소를 달성하기에 효과적이다. 임의의 실시형태에서, 상기 언급된 사이토카인 수준은 화합물 I를 포함하는 조성물의 투여 후에 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 또는 75% 초과만큼 감소된다.

[0127] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 크리오피린 연관된 주기 증후군(CAPS)(예를 들면, 가족성 한냉 자가염증성 증후군, 머클-웰스 증후군 또는 신생아 발병 다기관 염증성 질환)을 갖는 대상체의 치료는 (i) 부재 또는 최소의 의사 전반 평가(PGA) 점수 및 (ii) 정상 범위(10mg/ℓ 이하) 내의 또는 기준선 값의 30 퍼센트 내의 고민감성 C-반응성 단백질(hsCRP) 및 혈청 아밀로이드(SAA) 값의 하나 또는 둘 다에 의해 정의된 것과 같은 임상 관해를 야기하기에 효과적이다.

[0128] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 크리오피린 연관된 주기 증후군(CAPS)(예를 들면, 가족성 한냉 자가염증성 증후군, 머클-웰스 증후군 또는 신생아 발병 다기관 염증성 질환)을 갖는 대상체의 치료는 부재 또는 최소의 의사 전반 평가(PGA) 점수에 의해 정의된 것과 같은 임상 관해를 야기하기에 효과적이다.

[0129] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 크리오피린 연관된 주기 증후군(CAPS)(예를 들면, 가족성 한냉 자가염증성 증후군, 머클-웰스 증후군 또는 신생아 발병 다기관 염증성 질환)을 갖는 대상체의 치료는 치료에 의한 기준선보다 2점 이하 높은 평균 핵심 증상 점수(KSS)를 유지시키기에 효과적이다. KSS는 환자-실행된 매일의 건강 평가 서식(DHAF)으로부터 유래되고, 5개의 별개의 척도 - 발진, 열 및 오한의 느낌, 관절 통증, 눈 충혈 및 통증, 및 피로의 0 내지 10 척도(0 = 무, 10 = 매우 심각)에 대한 평균이다.

[0130] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 크리오피린 연관된 주기 증후군(CAPS)(예를 들면, 가족성 한냉 자가염증성 증후군, 머클-웰스 증후군 또는 신생아 발병 다기관 염

증성 질환)을 갖는 대상체의 치료는 TNF-α, IL-6, IL-8, IL-1β 및 MIP1β 중 하나 이상의 전투약 수준을 유의미하게 감소시키기에 효과적이다. 임의의 실시형태에서, 상기 언급된 사이토카인 수준은 화합물 I를 포함하는 조성물의 투여 후에 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 또는 75% 초과만큼 감소된다.

[0131] 임의의 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물 I의 경구 조성물은 진행을 방지하기 위해 제1 용량, 관해를 유도하기 위해 제2 용량 및/또는 질환을 예방하고/하거나 질환의 관해를 유지시키기 위해 제3 용량으로 투여될 수 있다. 이러한 용량은 동일한 용량, 더 낮은 용량, 또는 더 높은 용량일 수 있다. 용량은 더 자주, 덜 자주 또는 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용량은 또 다른 치료, 치료제, 아쥬반트 또는 기타와 조합되어 투여될 수 있다.

[0132] 상기 기재된 것과 같이, 본원에 기재된 방법에 따른 치료에 적합한 대상체는 야생 동물, 가축 동물 및 농장 동물과 같은 인간 척추동물 및 비인간 척추동물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 대상체는 동물이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 포유류이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 비인간 동물이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 비인간 포유류이다.

[0133] **투약 요법**

[0134] 화합물 I, 즉 전술된 바와 같은 임의의 몰 비 및 전술된 바와 같은 임의의 형태(예를 들면, 유리 형태, 결정질 형태)의 화합물 (*P*)-I 및 (*M*)-I, 또는 이를 포함하는 경구 약제학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에서 p38 MAP 키나제 매개된 염증성 신호전달을 억제하기에 효과적인 양으로 투여된다. 이러한 치료를 필요로 하는 대상체는 상기 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 염증성 병태, 예를 들면 만성 염증성 병태, 급성 염증성 병태, 면역 염증성 병태, 자가면역 병태 또는 염증복합체병증을 갖는 대상체이다. 본원에 개시된 방법에서, 치료학적 유효량은 화합물 I의 5mg/day 내지 300mg/day을 포함한다. 특정 대상체에게 투여되는 투여량은 치료되는 대상체의 특징, 예를 들면 치료되는 특정 대상체, 연령, 체중, 건강, 있다면 부수 치료의 유형 및 치료의 빈도에 따라 달라질 것이고, 당업자(예를 들면, 임상의)에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0135] 임의의 실시형태에서, 10mg/day의 화합물 I는 본원에 개시된 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 임의의 실시형태에서, 40mg/day의 화합물 I는 본원에 개시된 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 임의의 실시형태에서, 50mg/day의 화합물 I는 본원에 개시된 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 임의의 실시형태에서, 60mg/day의 화합물 I는 본원에 개시된 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 임의의 실시형태에서, 80mg/day의 화합물 I는 본원에 개시된 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 임의의 실시형태에서, 100mg/day의 화합물 I는 본원에 개시된 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 임의의 실시형태에서, 120mg/day의 화합물 I는 본원에 개시된 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 임의의 실시형태에서, 160mg/day의 화합물 I는 본원에 개시된 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 임의의 실시형태에서, 200mg/day의 화합물 I는 본원에 개시된 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 임의의 실시형태에서, 240mg/day의 화합물 I는 본원에 개시된 병태를 갖는 대상체에게 투여된다.

[0136] 임의의 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 I는 5mg/day 내지 300mg/day, 약 7.5mg/day 내지 약mg/day, 약 10mg/day 내지 약 300mg/day, 약 12.5mg/day 내지 약 300mg/day, 약 15mg/day 내지 약 300mg/day, 약 17.5mg/day 내지 약 300mg/day, 약 20mg/day 내지 약 300mg/day, 약 22.5mg/day 내지 약 300mg/day, 약 25mg/day 내지 약 300mg/day, 약 27.5mg/day 내지 약 300mg/day, 약 30mg/day 내지 약 300mg/day, 약 32.5mg/day 내지 약 300mg/day, 약 35mg/day 내지 약 300mg/day, 약 37.5mg/day 내지 약 300mg/day, 약 40mg/day 내지 약 300mg/day, 약 42.5mg/day 내지 약 300mg/day, 약 45mg/day 내지 약 300mg/day, 약 47.5mg/day 내지 약 300mg/day, 약 50mg/day 내지 약 300mg/day, 약 50mg/day 내지 약 290mg/day, 약 50mg/day 내지 약 280mg/day, 약 50mg/day 내지 약 270mg/day, 약 50mg/day 내지 약 260mg/day, 약 50mg/day 내지 약 250mg/day, 약 50mg/day 내지 약 240mg/day, 약 50mg/day 내지 약 230mg/day, 약 50mg/day 내지 약 220mg/day, 약 50mg/day 내지 약 210mg/day, 약 50mg/day 내지 약 200mg/day, 약 50mg/day 내지 약 190mg/day, 약 50mg/day 내지 약 180mg/day, 약 50mg/day 내지 약 170mg/day, 약 50mg/day 내지 약 160mg/day, 약 50mg/day 내지 약 150mg/day, 약 50mg/day 내지 약 140mg/day, 약 50mg/day 내지 약 130mg/day, 약 50mg/day 내지 약 120mg/day, 약 50mg/day 내지 약 110mg/day, 약 50mg/day 내지 약 100mg/day, 약 50mg/day 내지 약 90mg/day, 약 50mg/day 내지 약 80mg/day, 약 50mg/day 내지 약 70mg/day, 약 50mg/day 내지 약 60mg/day, 약 40mg/day 내지 약 50mg/day, 약 30mg/day 내지 약 60mg/day, 약 20mg/day 내지 약 70mg/day, 약 15mg/day 내지 약 80mg/day, 약 10mg/day 내지 약 90mg/day, 약 5mg/day 내지 약 100mg/day, 또는 사이의 임의의 양이다. 바람직한 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 I는 약 100mg/day 내지 약 240mg/day이다.

[0137] 일부 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 I는 5mg/day, 7.5mg/day, 10mg/day, 12.5mg/day, 15mg/day 17.5mg/day, 20mg/day, 22.5mg/day, 25mg/day, 27.5mg/day, 30mg/day, 32.5mg/day, 35mg/day, 37.5mg/day, 40mg/day, 42.5mg/day, 45mg/day, 47.5mg/day, 50mg/day, 52.5mg/day, 55mg/day, 57.5mg/day, 60mg/day, 62.5mg/day, 65mg/day, 67.5mg/day, 70mg/day, 72.5mg/day, 75mg/day, 77.5mg/day, 80mg/day, 82.5mg/day, 85mg/day, 87.5mg/day, 90mg/day, 92.5mg/day, 95mg/day, 97.5mg/day, 100mg/day, 105mg/day, 107.5mg/day, 110mg/day, 112.5mg/day, 115mg/day, 117.5mg/day, 120mg/day, 122.5mg/day, 125mg/day, 127.5mg/day, 130mg/day, 132.5mg/day, 135mg/day, 137.5mg/day, 140mg/day, 142.5mg/day, 145mg/day, 147.5mg/day, 150mg/day, 152.5mg/day, 155mg/day 157.5mg/day, 160mg/day, 162.5mg/day, 165mg/day, 167.5mg/day, 170mg/day, 172.5mg/day, 175mg/day, 177.5mg/day, 180mg/day, 182.5mg/day, 185mg/day, 187.5mg/day, 190mg/day, 192.5mg/day, 195mg/day, 197.5mg/day, 200mg/day, 205mg/day, 207.5mg/day, 210mg/day, 212.5mg/day, 215mg/day, 217.5mg/day, 220mg/day, 222.5mg/day, 225mg/day, 227.5mg/day, 230mg/day, 232.5mg/day, 235mg/day, 237.5mg/day, 240mg/day, 242.5mg/day, 245mg/day, 247.5mg/day, 250mg/day, 252.5mg/day, 255mg/day 257.5mg/day, 260mg/day, 262.5mg/day, 265mg/day, 267.5mg/day, 270mg/day, 272.5mg/day, 275mg/day, 277.5mg/day, 280mg/day, 282.5mg/day, 285mg/day, 287.5mg/day, 290mg/day, 292.5mg/day, 295mg/day, 297.5mg/day, 300mg/day을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 I는 100mg/day, 160mg/day, 또는 240mg/day을 포함한다.

[0138] 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에 따라 대상체에게 투여되는 화합물 I의 경구 용량은 약 4:1((*P*)-I:(*M*)-I)의 몰 비의 화합물 (*P*)-I 및 화합물 (*M*)-I를 포함한다. 임의의 실시형태에서, (*P*)-I 대 (*M*)-I의 몰 비는 약 4.3:1, 약 4.6:1, 약 4.9:1, 약 5.25:1, 약 5.7:1, 약 6.1:1, 약 6.7:1, 약 7.3:1, 약 8.1:1, 약 9:1, 약 10:1, 약 11.5:1, 약 13.3:1, 약 15.7:1, 약 19:1, 약 24:1, 약 32.3:1, 약 49:1, 약 91:1, 약 110.1:1, 약 124:1, 약 141.9:1, 약 165.7:1, 약 199:1, 약 249:1, 약 332.3:1, 약 399:1, 약 499:1, 및 약 999:1이다. 화합물 I의 특히 유용한 경구 용량은 약 399:1의 (*P*)-I 대 (*M*)-I이다.

[0139] 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에 따라 대상체에게 투여되는 화합물 I의 경구 용량은 적어도 80mol%의 화합물 (*P*)-I를 포함한다. 임의의 실시형태에서 본원에 개시된 것과 같은 경구 조성물은 적어도 81mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 82mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 83mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 84mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 85mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 86mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 87mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 88mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 89mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 90mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 91mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 92mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 93mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 94mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 95mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 96mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 97mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 98mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.1mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.2mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.3mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.4mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.5mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.6mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.7mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.8mol%의 화합물 (*P*)-I, 적어도 99.9mol%의 화합물 (*P*)-I를 포함한다. 화합물 I의 특히 유용한 경구 용량은 적어도 99.75mol%의 화합물 (*P*)-I를 포함한다.

[0140] 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에 따라 대상체에게 투여되는 화합물 I의 경구 용량은 화합물 (*M*)-I가 실질적으로 없는 화합물 (*P*)-I를 포함한다.

[0141] 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에 따라 대상체에게 투여되는 화합물 I의 경구 용량은 유리 염기를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에 따라 대상체에게 투여되는 화합물 I의 경구 용량은 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0142] 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에 따라 대상체에게 투여되는 화합물 I의 경구 용량은 유리 염기 형태의 본원에 개시된 것과 같은 화합물 (*P*)-I 및 화합물 (*M*)-I를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 경구 조성물의 화합물 I는 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태의 본원에 개시된 것과 같은 화합물 (*P*)-I 및 화합물 (*M*)-I를 포함한다.

[0143] 임의의 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에 따라 대상체에게 투여되는 화합물 I의 경구 용량은 결정질 형태의 화합물 (*P*)-I(유리 염기)를 포함한다. 임의의 실시형태에서, 화합물 (P)-I의 결정질 형태는 본원에 개시되고 규정된 것과 같은 결정질 형태 A이다.

[0144] 예를 들면, 경구 조성물의 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태 A는 이의 PXRD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 이와 같이, 임의의 실시형태에서, 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태 A는 약 9.78±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD

패턴을 특징으로 한다. 임의의 실시형태에서, 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태 A는 9.78±0.2 및 15.51±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 한다. 임의의 실시형태에서, 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태 A는 9.78±0.2, 15.51±0.2, 19.6±0.2 및 25.92±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 한다. 임의의 실시형태에서, 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태 A는 9.78±0.2, 15.34±0.2, 15.51±0.2, 19.6±0.2, 20.57±0.2, 21.01±0.2, 25.92±0.2, 29.05±0.2 및 29.48±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 한다. 임의의 실시형태에서, 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태 A는 도 27의 PXRD 패턴을 특징으로 한다.

[0145] (*P*)-I의 결정질 형태 A는 추가로 또는 대안적으로 시차 주사 열량계(DSC)를 특징으로 할 수 있다. 이와 같이, 임의의 실시형태에서, 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태 A는 약 188℃의 발생 온도를 갖는 초기 흡열 용융 사건, 이어서 약 196℃에서의 발열 재결정화 사건과 약 254℃에서의 최종 급격한 흡열 용융 사건을 포함하는 DSC 선도를 특징으로 한다.

[0146] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 방법 및 조성물에 따른 염증성 병태를 갖는 대상체의 치료는 2.0시간의 중앙치 t_{max}(화합물 I가 C_{max}에 도달하는 시간) 및 276±77.8 h*ng/mL의 혈장에서 순환하는 화합물 I의 시간-평균된 농도(즉, AUC_{0-t})로 39±10.4ng/mL의 화합물 I의 최대 혈장 농도(C_{max})를 달성하기에 효과적이다.

[0147] 또 다른 실시형태에서, 염증성 병태를 갖는 대상체에 대한 화합물 I를 포함하는 조성물의 투여는 4.0(범위 2.0 내지 4.1)시간의 중앙치 t_{max} 및 1074.0±243.5 h*ng/mL의 AUC_{0-t}로 122.0±33.4의 C_{max}를 달성하기에 효과적이다.

[0148] 또 다른 실시형태에서, 염증성 병태를 갖는 대상체에 대한 화합물 I를 포함하는 조성물의 투여는 3.0(범위 2.0 내지 4.0)시간의 중앙치 t_{max} 및 1430.0±254.0 h*ng/mL의 AUC_{0-t}로 160.7±20.4의 C_{max}를 달성하기에 효과적이다.

[0149] 또 다른 실시형태에서, 염증성 병태를 갖는 대상체에 대한 화합물 I를 포함하는 조성물의 투여는 2.0(2.0 내지 4.0)시간의 중앙치 t_{max} 및 3489.8±475.7 h*ng/mL의 AUC_{0-t}로 426.0±110.6의 C_{max}를 달성하기에 효과적이다.

[0150] 또 다른 실시형태에서, 염증성 병태를 갖는 대상체에 대한 화합물 I를 포함하는 조성물의 투여는 2.0(2.0 내지 2.0)시간의 중앙치 t_{max} 및 364.6±110.7 h*ng/mL의 AUC_{0-t}로 51.8±15.8의 C_{max}를 달성하기에 효과적이다.

[0151] 또 다른 실시형태에서, 염증성 병태를 갖는 대상체에 대한 화합물 I를 포함하는 조성물의 투여는 2.0(1.0 내지 4.0)시간의 중앙치 t_{max} 및 1204.6±309.1 h*ng/mL의 AUC_{0-t}로 146.5±33.6의 C_{max}를 달성하기에 효과적이다.

[0152] 바람직하게는, 염증성 병태를 갖는 대상체에 대한 화합물 I를 포함하는 조성물의 투여는 3.0(1.0 내지 4.0)시간의 중앙치 t_{max} 및 2260.3±1074.7 h*ng/mL의 AUC_{0-t}로 219.0±77.8의 C_{max}를 달성하기에 효과적이다.

[0153] 바람직하게는, 염증성 병태를 갖는 대상체에 대한 화합물 I를 포함하는 조성물의 투여는 2.0(2.0 내지 3.0)시간의 중앙치 t_{max} 및 4110±1170 h*ng/mL의 AUC_{0-t}로 389±101의 C_{max}를 달성하기에 효과적이다.

[0154] 바람직하게는, 염증성 병태를 갖는 대상체에 대한 화합물 I를 포함하는 조성물의 투여는 2.0(1.0 내지 4.0)시간의 중앙치 t_{max} 및 4270±2130 h*ng/mL의 AUC_{0-t}로 417±123의 C_{max}를 달성하기에 효과적이다.

[0155] 임의의 실시형태에서, 염증성 병태를 갖는 대상체는 5mg/day 내지 300mg/day의 화합물 I가 투여된다. 이 실시형태에 따르면, 대상체는 류마티스 관절염, 화농성 한선염, 통풍, 판상 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 급성 심막염, 재발성 심막염 및 만성 심막염을 포함하는 심막염, 머클 웰스 증후군 및 가족성 한냉 자가염증성 증후군을 포함하는 크리오피린 연관된 주기 증후군(CAPS), 괴저성 농피증, 크론병 및 궤양성 결장염을 포함하는 자극성 장 질환, 연소성 특발성 관절염이라고도 칭하는 스틸병, 아토피성 피부염, 급성 관상동맥 증후군, 심부전 및 비제한적인 예로서 유방암, 췌장암, 결장직장암 및 폐암을 포함하는 암으로부터 선택된 염증성 병태를 갖는다.

[0156] 임의의 실시형태에서, 염증성 관절염, 예컨대 류마티스 관절염(RA), 척추관절염(예컨대, 강직성 척추염 및 건선성 관절염), 연소성 류마티스성(JIA) 또는 특발성 관절염(JIA)(전신 (SJIA)를 포함) 및 통풍; 머클-웰스 증후군(MWS), 신생아 발생 다기관 염증성 질환(NOMID) 및 가족성 한냉 자가염증성 증후군(FCAS)을 포함하는 크리오피린 연관된 자가염증성 증후군(CAPS); 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 화농성 한선염(HS); 건선, 예컨대 판상 건선; 크론병 또는 궤양성 결장염과 같은 염증성 장 질환(IBD)으로부터의 결장염; 심막염; 전이성 유방암 및 췌장암을

갖는 대상체는 매일 1회 100mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0157] 임의의 실시형태에서, 염증성 관절염, 예컨대 류마티스 관절염(RA), 척추관절염(예컨대, 강직성 척추염 및 건선성 관절염), 연소성 류마티스성(JIA) 또는 특발성 관절염(JIA)(전신 (SJIA)를 포함) 및 통풍; 머클-웰스 증후군(MWS), 신생아 발생 다기관 염증성 질환(NOMID) 및 가족성 한냉 자가염증성 증후군(FCAS)을 포함하는 크리오피린 연관된 자가염증성 증후군(CAPS); 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 화농성 한선염(HS); 건선, 예컨대 판상 건선; 크론병 또는 궤양성 결장염과 같은 염증성 장 질환(IBD)으로부터의 결장염; 심막염; 전이성 유방암 및 췌장암을 갖는 대상체는 매일 1회 160mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0158] 임의의 실시형태에서, 염증성 관절염, 예컨대 류마티스 관절염(RA), 척추관절염(예컨대, 강직성 척추염 및 건선성 관절염), 연소성 류마티스성(JIA) 또는 특발성 관절염(JIA)(전신 (SJIA)를 포함) 및 통풍; 머클-웰스 증후군(MWS), 신생아 발생 다기관 염증성 질환(NOMID) 및 가족성 한냉 자가염증성 증후군(FCAS)을 포함하는 크리오피린 연관된 자가염증성 증후군(CAPS); 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 화농성 한선염(HS); 건선, 예컨대 판상 건선; 크론병 또는 궤양성 결장염과 같은 염증성 장 질환(IBD)으로부터의 결장염; 심막염; 전이성 유방암 및 췌장암을 갖는 대상체는 매일 1회 200mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0159] 임의의 실시형태에서, 염증성 관절염, 예컨대 류마티스 관절염(RA), 척추관절염(예컨대, 강직성 척추염 및 건선성 관절염), 연소성 류마티스성(JIA) 또는 특발성 관절염(JIA)(전신 (SJIA)를 포함) 및 통풍; 머클-웰스 증후군(MWS), 신생아 발생 다기관 염증성 질환(NOMID) 및 가족성 한냉 자가염증성 증후군(FCAS)을 포함하는 크리오피린 연관된 자가염증성 증후군(CAPS); 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 화농성 한선염(HS); 건선, 예컨대 판상 건선; 크론병 또는 궤양성 결장염과 같은 염증성 장 질환(IBD)으로부터의 결장염; 심막염; 전이성 유방암 및 췌장암을 갖는 대상체는 매일 1회 240mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0160] 임의의 실시형태에서, 염증성 관절염, 예컨대 류마티스 관절염(RA), 척추관절염(예컨대, 강직성 척추염 및 건선성 관절염), 연소성 류마티스성(JIA) 또는 특발성 관절염(JIA)(전신 (SJIA)를 포함) 및 통풍; 머클-웰스 증후군(MWS), 신생아 발생 다기관 염증성 질환(NOMID) 및 가족성 한냉 자가염증성 증후군(FCAS)을 포함하는 크리오피린 연관된 자가염증성 증후군(CAPS); 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 화농성 한선염(HS); 건선, 예컨대 판상 건선; 크론병 또는 궤양성 결장염과 같은 염증성 장 질환(IBD)으로부터의 결장염; 심막염; 전이성 유방암 및 췌장암을 갖는 대상체는 매일 2회 50mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0161] 임의의 실시형태에서, 염증성 관절염, 예컨대 류마티스 관절염(RA), 척추관절염(예컨대, 강직성 척추염 및 건선성 관절염), 연소성 류마티스성(JIA) 또는 특발성 관절염(JIA)(전신 (SJIA)를 포함) 및 통풍; 머클-웰스 증후군(MWS), 신생아 발생 다기관 염증성 질환(NOMID) 및 가족성 한냉 자가염증성 증후군(FCAS)을 포함하는 크리오피린 연관된 자가염증성 증후군(CAPS); 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 화농성 한선염(HS); 건선, 예컨대 판상 건선; 크론병 또는 궤양성 결장염과 같은 염증성 장 질환(IBD)으로부터의 결장염; 심막염; 전이성 유방암 및 췌장암을 갖는 대상체는 매일 2회 80mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0162] 임의의 실시형태에서, 염증성 관절염, 예컨대 류마티스 관절염(RA), 척추관절염(예컨대, 강직성 척추염 및 건선성 관절염), 연소성 류마티스성(JIA) 또는 특발성 관절염(JIA)(전신 (SJIA)를 포함) 및 통풍; 머클-웰스 증후군(MWS), 신생아 발생 다기관 염증성 질환(NOMID) 및 가족성 한냉 자가염증성 증후군(FCAS)을 포함하는 크리오피린 연관된 자가염증성 증후군(CAPS); 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 화농성 한선염(HS); 건선, 예컨대 판상 건선; 크론병 또는 궤양성 결장염과 같은 염증성 장 질환(IBD)으로부터의 결장염; 심막염; 전이성 유방암 및 췌장암을 갖는 대상체는 매일 2회 100mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0163] 임의의 실시형태에서, 염증성 관절염, 예컨대 류마티스 관절염(RA), 척추관절염(예컨대, 강직성 척추염 및 건선성 관절염), 연소성 류마티스성(JIA) 또는 특발성 관절염(JIA)(전신 (SJIA)를 포함) 및 통풍; 머클-웰스 증후군(MWS), 신생아 발생 다기관 염증성 질환(NOMID) 및 가족성 한냉 자가염증성 증후군(FCAS)을 포함하는 크리오피린 연관된 자가염증성 증후군(CAPS); 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 화농성 한선염(HS); 건선, 예컨대 판상 건선; 크론병 또는 궤양성 결장염과 같은 염증성 장 질환(IBD)으로부터의 결장염; 심막염; 전이성 유방암, 및 췌장암을 갖는 대상체는 매일 2회 120mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0164] 임의의 실시형태에서, 류마티스 관절염을 갖는 대상체는 50mg/day 내지 300mg/day의 화합물 I가 경구로 투여된다. 일부 실시형태에서, 류마티스 관절염을 갖는 대상체는 1일 1회 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다. 일부 실시형태에서, 류마티스 관절염을 갖는 대상체는 1일 2회 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다. 일부 실시형태에서, 류마티스 관절염을 갖는 대상체는 1일 1회 10mg, 30mg, 50mg, 80mg, 100mg, 120mg,

160mg, 200mg, 또는 240mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0165] 임의의 실시형태에서, 류마티스 관절염을 갖는 대상체는 1일 1회 100mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0166] 임의의 실시형태에서, 류마티스 관절염을 갖는 대상체는 1일 1회 160mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0167] 임의의 실시형태에서, 류마티스 관절염을 갖는 대상체는 1일 1회 200mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0168] 임의의 실시형태에서, 류마티스 관절염을 갖는 대상체는 1일 1회 240mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0169] 임의의 실시형태에서, 류마티스 관절염을 갖는 대상체는 1일 2회 10mg, 30mg, 50mg, 80mg, 100mg, 또는 120mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0170] 임의의 실시형태에서, 류마티스 관절염을 갖는 대상체는 1일 1회 50mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0171] 임의의 실시형태에서, 류마티스 관절염을 갖는 대상체는 1일 1회 80mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0172] 임의의 실시형태에서, 류마티스 관절염을 갖는 대상체는 1일 1회 100mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0173] 임의의 실시형태에서, 류마티스 관절염을 갖는 대상체는 1일 1회 120mg의 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0174] 투여되는 투여량은 증상 또는 증상들의 완화를 가져오기에 충분한 조성물의 치료학적 유효량이고, 활성 성분의 약물역학적 특징 및 이의 투여 방식; 수혜자의 연령, 성별, 건강 및 체중; 증상의 성질 및 정도; 부수 치료의 종료, 치료의 빈도 및 원하는 효과와 같은 공지된 인자에 따라 변할 수 있다.

[0175] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 경구 조성물은 (예를 들면, 단일 용량 또는 적용으로서) 대상체에게 1회 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에서의 실시형태의 경구 조성물은 적어도 1일 1회, 예컨대 적어도 1일 2회, 3회 또는 4회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에서의 실시형태의 경구 조성물은 필요한 대로 매일, 1일 2회, 1일 3회, 주마다, 주마다 2회, 2주마다, 3주마다, 달마다 또는 달리 의사에 의해 지시된 바대로 투여될 수 있다. 본원에서의 실시형태의 경구 조성물은 치료학적으로 원하는 효과, 예를 들면 관해의 유도 또는 유지, 증상 또는 증상들의 예방 또는 경감을 달성하도록 임의의 간격으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에서의 실시형태의 경구 조성물은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월 또는 이들 값의 임의의 2개의 범위의 기간 동안 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료는 적어도 1주, 1개월, 1년 동안 또는 달리 의사에 의해 지시된 바대로 지속될 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료는 수년, 질환의 기간 또는 대상체의 생애에 걸쳐 연장될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에서의 실시형태의 경구 조성물은 약 2일 내지 약 28일 또는 약 7일 내지 약 10일의 기간 동안 이를 필요로 하는 대상체에게 1일 1회 또는 1일 2회 투여될 수 있다. 본원에서의 실시형태의 경구 조성물은 또한 매년 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회 또는 이들의 조합의 기간 동안 대상체에게 매일 1회, 2회 또는 3회 투여될 수 있다.

[0176] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 경구 조성물은 식사 전에, 식사 후에 또는 식사와 같이 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 경구 조성물은 고지방 식사 전에, 식사 후에 또는 식사와 같이 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 경구 조성물은 표준화된 고지방 식사 전에, 식사 후에 또는 식사와 같이 투여된다. 일부 실시형태에서, 고지방 식사는 고칼로리, 고지방 식사이다. 일부 실시형태에서, 고지방 식사는 고지방 식사에 대한 FDA 가이드라인을 따른다. 일부 실시형태에서, 고칼로리, 고지방 식사는 고지방 및 고칼로리 식사에 대한 FDA 가이드라인을 따른다. 일부 실시형태에서, 고지방 식사는 식사의 총 칼로리 함량의 약 50% 이상의 지방 함량을 포함한다. 문헌[U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, (2002). Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. Office of Training and Communications Division of Drug Information, HFD-240]을 참조한다. 일부 실시형태에서, 고칼로리, 고지방

식사는 식사의 총 칼로리 함량의 적어도 50% 및 총 약 800 내지 약 1000 킬로칼로리 함량의 지방 함량을 포함한다.

[0177] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 경구 조성물은 밤샘 공복 후 투여된다. 일부 실시형태에서, 밤샘 공복은 적어도 약 6시간, 적어도 약 7시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 9시간 또는 적어도 약 10시간이다. 예를 들면, 본원에 기재된 경구 조성물은 적어도 10시간의 밤샘 공복 후 고지방 식사, 고칼로리 식사 후에 투여될 수 있다.

[0178] **병용 치료**

[0179] 화합물 I, 즉 전술된 바와 같은 임의의 몰 비 및 전술된 바와 같은 임의의 형태(예를 들면, 유리 형태, 결정질 형태)의 화합물 (*P*)-I 및 (*M*)-I, 및 이를 포함하는 경구 조성물은 전술된 병태를 치료하기 위해 단독으로 또는 다른 약제학적 활성 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물(들) 및 다른 약제학적 활성 화합물(들)은 동시에(동일한 용량 형태로 또는 별개의 용량 형태로) 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 일 실시형태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 본원에 기재된 경구 약제학적 조성물 및 하나 이상의 추가 약제학적 활성 화합물을 대상체에게 투여하여 병태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0180] 소정의 경우에, 다른 약제학적 제제와 조합하여 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것이 적절할 수 있다. 오직 예에 의해 본원에서의 조성물을 받을 시 환자가 경험한 부작용 중 하나가 고혈압이면, 초기 약제학적 제제와 조합하여 항고혈압제를 투여하는 것이 적절할 수 있다. 또는, 오직 예에 의해, 본원에 기재된 조성물의 치료 유효성은 아쥬반트의 투여에 의해 향상될 수 있다 (예를 들면, 홀로 아쥬반트는 최소 치료 이익을 가질 수 있지만, 다른 약제학적 제제와 조합되어 환자에 대한 전체 치료 이익은 향상됨). 또는, 오직 예에 의해, 치료 이익을 또한 갖는 (치료 섭생을 또한 포함하는) 다른 약제학적 제제와 함께 본원에 기재된 조성물을 투여함으로써 환자가 경험한 이익이 증가될 수 있다. 오직 예에 의해, 본원에 기재된 조성물의 투여를 수반하는 류마티스 관절염에 대한 치료에서, 증가된 치료 이익은 류마티스 관절염에 대한 다른 약제학적 제제를 환자에게 또한 제공함으로써 생길 수 있다. 임의의 경우, 치료되는 질환, 장애 또는 병태와 관련하여, 환자가 경험한 전체 이익은 단순히 2개의 약제학적 조성물의 상가작용일 수 있거나 환자는 상승 이익을 경험할 수 있다.

[0181] 조합 방법, 조성물 및 제형은 오직 2종의 제제의 사용으로 제한되지 않고, 다수의 치료학적 조합이 또한 고안된다. 경감이 추구되는 병태(들)를 치료하거나 예방하거나 개선하기 위한 투여량 요법이 다양한 인자에 따라 선택적으로 변형될 수 있다는 것이 이해된다. 이들 인자는 대상체가 겪는 장애뿐만 아니라, 대상체의 연령, 체중, 성별, 식이 및 의학 병태를 포함한다. 이와 같이, 실제로 사용된 투여량 요법은 일부 실시형태에서 널리 변하고, 따라서 본원에 기재된 투여량 요법 세트로부터 벗어난다.

[0182] 임의의 경우에, 다수의 치료학적 조성물 (이들 중 적어도 하나는 본원에 개시된 조성물임)은 임의의 순서로 부수적으로 또는 심지어 동시에 투여될 수 있다. 동시이면, 다수의 치료학적 조성물은 단일의 통합된 형태로 또는 다수의 형태로 제공될 수 있다 (오직 예에 의해, 단일 환제로서 또는 2종의 별개의 환제로서). 치료학적 조성물 중 하나는 다수의 용량으로 주어질 수 있거나, 둘 다는 다수의 용량으로 주어질 수 있다. 동시가 아니면, 다수의 용량 사이의 시기는 몇 분 내지 8주의 범위의 시간의 임의의 기간 또는 원하는 치료 효능을 유지시키기에 적절한 임의의 간격으로일 수 있다. 일부 실시형태에서, 다수의 용량 사이의 시기는 1분, 1시간, 6시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주 또는 8주일 수 있다.

[0183] 이와 같이, 또 다른 양태에서, 소정의 실시형태는 당해 분야에 공지된 상기 장애의 치료를 위한 적어도 하나의 추가 제제와 조합되어 대상체에서 상기 병태를 감소시키거나 예방하기 위해 5mg/day 내지 300mg/day의 양으로 본원에 개시된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 경구 조성물의 양을 상기 대상체에게 투여함을 포함하는 이러한 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에서 염증성 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 관련된 양태에서, 소정의 실시형태는 염증성 병태의 치료를 위한 하나 이상의 추가 약제학적 활성 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합된 본원에 개시된 치료학적 조성물을 제공한다.

[0184] 본원에 기재된 화합물 I를 포함하는 경구 조성물은 치료되는 병태에 대한 치료 가치에 대해 선택된 다른 치료학적 시약과 조합되어 또한 선택적으로 사용된다. 일반적으로, 본원에 기재된 조성물 및 조합치료가 사용된 실시형태에서, 다른 제제는 동일한 약제학적 조성물에서 투여될 필요가 없고, 상이한 물리적 특징 및 화학적 특징 때문에 선택적으로 상이한 경로에 의해 투여된다. 초기 투여는 일반적으로 확립된 프로포폴에 따라 그리고 이어서 관찰된 효과, 투여량, 투여 방식 및 후속하여 변형된 투여의 횟수에 기초하여 이루어진다.

[0185] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 약제학적으로 활성 화합물은 항염증성 약물, 항죽상동맥경화성 약물, 면역억제 약물, 면역조절 약물, 세포분열억제 약물, 항증식제, 혈관신생 억제제, 키나제 억제제, 세포 부착 분자

의 사이토카인 차단제 및 억제제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0186] 일부 실시형태에서, 염증성 병태를 겪거나 겪을 위험에 있는 대상체는 임의의 조합으로 염증성 병태를 치료하기 위해 공지된 하나 이상의 제제 또는 조성물과 함께 화합물 I를 포함하는 경구 조성물이 투여된다.

[0187] 상기 열거된 임의의 염증성 병태를 위한 가능한 조합 치료의 구체적인 비제한적인 예는 (1) 비제한적인 예로서 코티손, 덱사메타손 및 메틸프레드니솔론을 포함하는 코티코스테로이드; (2) 비제한적인 예로서 이부프로펜, 나프록센, 아세타미노펜, 아스피린, 페노프로펜(NALFON™), 플루르비프로펜(ANSAID™), 케토프로펜, 옥사프로진((DAYPRO™), 디클로페낙 나트륨(VOLTAREN™), 디클로페낙 칼륨(CATAFLAM™), 에토돌락(LODINE™), 인도메타신(INDOCIN™), 케토롤락(TORADOL™), 술린닥(CLINORIL™), 톨메틴(TOLECTIN™), 메클로페나메이트(MECLOMEN™), 메페남산(PONSTEL™), 나부메톤(RELAFEN™) 및 피록시캄(FELDENE™)을 포함하는 비스테로이드성 항염증성 약물(NSAID); (3) 비제한적인 예로서 메토트렉세이트 (RHEUMATREX™), 레플루노마이드(ARAVA™), 아자티오프린(IMURAN™), 사이클로스포린(NEORAL™, SANDIMMUNE™), 타크롤리무스 사이클로포스파미드(CYTOXAN™)를 포함하는 면역억제제; (4) 비제한적인 예로서 리투시맙(RITUXAN™)을 포함하는 CD20 차단제; (5) 비제한적인 예로서 에타네르셉트(ENBREL™), 인플릭시맙(REMICADE™) 및 아달리무맙(HUMIRA™)을 포함하는 종양 괴사 인자(TNF) 차단제; (6) 비제한적인 예로서 아나킨라(KINERET™), 리롤노셉트(Arcalyst™) 및 카나키누맙(Ilaris™)을 포함하는 인터류킨-1 수용체 길항제; (7) 비제한적인 예로서 토실리주맙(ACTEMRA™)을 포함하는 인터류킨-6 억제제; (8) 비제한적인 예로서 세쿠키노맙(COSENTYX®; AIN457), 익세키주맙(TALTZ®) 및 브로달리무맙을 포함하는 인터류킨-17 억제제; (9) 비제한적인 예로서 토파시티닙을 포함하는 야누스 키나제 억제제; 및 (10) 비제한적인 예로서 포스타마티닙을 포함하는 syk 억제제와 조합되어 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 경구 조성물을 포함한다.

[0188] 대상체가 류마티스 관절염 또는 류마티스 관절염과 연관된 병태를 겪거나 겪을 위험에 있는 경우, 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 경구 조성물은 임의의 조합으로 류마티스 관절염 또는 류마티스 관절염과 연관된 병태를 치료하기에 적합한 하나 이상의 제제와 함께 선택적으로 투여된다. 화합물 I과 조합되어 투여될 수 있는 류마티스 관절염 또는 류마티스 관절염과 연관된 병태와 같은 염증성 병태에 대한 치료제/치료의 예는 비스테로이드성 항염증성 약물(NSAID), 스테로이드(예를 들면, 프레드니손), 코티코스테로이드 및 질환 변형 약물(DMARD), 예컨대 메토트렉세이트, 레플루노마이드, 하이드록시클로로퀸, 설파살라진, 야누스 키나제(JAK) 억제제(예를 들면, 토파시티닙, 우파다시티닙, 바리시티닙, 필고티닙, 룩소리티닙, 오클라시티닙, 페피시티닙, 페드라티닙, 세르둘라티닙, 간도티닙, 레사르투르티닙, 모멜로티닙, 파크리티닙, 아브로시티닙 및 BMS-986165), 종양 괴사 인자 억제제(예를 들면, 아달리무맙, 에타네르셉트, 골리무맙, 인플릭시맙, 세르톨리주맙), 항-B-세포 항체(예를 들면, 리투시맙), 항-IL-6 항체(예를 들면, 사릴루맙, 토실릭수맙), 인터류킨-1 수용체(IL-1) 길항제(예를 들면, 아나킨라) 및 T-세포 활성화 억제제(예를 들면, 아바타셉트)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0189] 임의의 실시형태에서, 화합물 I는 류마티스 관절염 또는 본원에 기재된 것과 같은 다른 염증성 병태의 치료를 위해 메토트렉세이트와 조합되어 투여된다.

[0190] 임의의 실시형태에서, 화합물 I는 류마티스 관절염 또는 본원에 기재된 것과 같은 다른 염증성 병태의 치료를 위해 JAK 억제제와 조합되어 투여된다. 본원에 개시된 류마티스 관절염 또는 임의의 다른 염증성 병태의 치료를 위한 화합물 I와 조합하여 투여하기 위한 적합한 JAK 억제제는, 제한 없이, 토파시티닙, 우파다시티닙, 바리시티닙, 필고티닙, 룩소리티닙, 오클라시티닙, 페피시티닙, 페드라티닙, 세르둘라티닙, 간도티닙, 레사르투르티닙, 모멜로티닙, 파크리티닙, 아브로시티닙 및 BMS-986165를 포함한다.

[0191] 임의의 실시형태에서, 화합물 I는 류마티스 관절염 또는 본원에 기재된 것과 같은 다른 염증성 병태의 치료를 위해 TYK2 억제제와 조합되어 투여된다. 류마티스 관절염 또는 본원에 개시된 임의의 다른 염증성 병태의 치료를 위한 화합물 I와 조합되어 투여하기 위한 적합한 TYK2 억제제는, 제한 없이, PF-06826647 (1r,3r)-3-(시아노메틸)-3-(4-(6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)사이클로부탄-1-카보니트릴), 3-피리다진카복사미드, 토파시티닙, 우파다시티닙, 듀크라바시티닙(6-(사이클로프로판카보닐아미노)-4-[2-메톡시-3-(1-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐리노]-*N*-(트리듀테리오메틸)피리다진-3-카복사미드), 세르둘라티닙, AT9283(1-사이클로프로필-3-(3-(5-(모르폴리노메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-1*H*-피라졸-4-일)우레아), Nvp-bsk8052HCl(4-(2,6-디플루오로-4-(3-(1-(피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)퀴녹살린-5-일)벤질)모르폴린 디하이드로클로라이드), S-룩소리티닙, 간도티닙, 파크리티닙, 바리시티닙, 필로티닙, 이젠시티닙, NDI-031301(Akahane et al., Blood 128:1596, 2016) 및 XL019((2*R*)-*N*-[4-[2-(4-모르폴린-4-일아닐리노)피리미딘-4-

일]페닐]피롤리딘-2-카복사미드), 브레포시티닙([(1S)-2,2-디플루오로사이클로프로필]-[(1S,5R)-3-[2-[(1-메틸피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일]-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]메타논), VTX-958(Ventyx Biosciences에 의해 개발된 선택적 알로스테릭 TYK2 억제제) 및 NDI-031407(Nimbus Therapeutics에 의해 개발되고, 본원에 그 전체가 참고로 포함된 문헌[Gracey, E., et al. *J. Clin. Invest.*; 130(4):1863-1878 (2020)]에 의해 개시된 선택적 TYK2 억제제)을 포함한다.

[0192] 임의의 실시형태에서, 화합물 I는 류마티스 관절염 또는 본원에 기재된 것과 같은 다른 염증성 병태의 치료를 위해 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 류마티스 관절염 또는 본원에 개시된 임의의 다른 염증성 병태의 치료를 위한 화합물 I와 조합하여 투여하기 위한 적합한 BTK 억제제는, 제한 없이, 이브루티닙, 아클라브루티닙, 페네브루티닙 및 자누브루티닙을 포함한다.

[0193] 임의의 실시형태에서, 화합물 I는 류마티스 관절염 또는 본원에 기재된 것과 같은 다른 염증성 병태의 치료를 위해 IRAK4, IKKi, tpl2 또는 CTLA4 억제제와 조합되어 투여된다. 본원에 개시된 류마티스 관절염 또는 임의의 다른 염증성 병태의 치료를 위한 화합물 I와 조합하여 투여하기 위한 적합한 IRAK4, IKKi, tpl2 및 CTLA4 억제제는, 제한 없이, *N*-[1-(2-모르폴린-4-일에틸)벤즈이미다졸-2-일]-3-니트로벤즈아미드, *N*-(1-페닐-5-(피페리딘-1-일메틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(트리플루오로메틸), 벤즈아미드, 이브루티닙, (*R*)-6-((1,6-나프티리딘-2-일)아미노)-4-(사이클로프로필아미노)-*N*-(2-플루오로-3-하이드록시-3-메틸부틸)니코틴아미드, *N*-(4-모르폴린-4-일사이클로헥실)-5-(옥산-4-일)-7*H*-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, *N*-(트랜스-4-모르폴리노사이클로헥실)-5-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-아민, 4-[(4-모르폴린-4-일사이클로헥실)아미노]퀴나졸린-6-카보니트릴, 1-[[(2*S*,3*S*,4*S*)-3-에틸-4-플루오로-5-옥소-2-피롤리디닐]메톡시]-7-메톡시-6-이소퀴놀린카복사미드, 2-(4-플루오로페닐)-6-메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2-디하이드로디피라졸로[3,4-b:3',4'-d]피리딘-3(6*H*)-온, 이필리무맙, 아바타셉트, 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-6-(피리딘-3-일메틸아미노)-1,7-나프티리딘-3-카보니트릴, 6-[7-[3-시아노-4-(옥산-4-일옥시)페닐]퓨로[3,2-*b*]피리딘-2-일]-5-메톡시-*N*,*N*-디메틸피리딘-3-카복사미드를 포함한다.

[0194] 암의 치료를 위한 구체적인 비제한적인 예는 (1) 비제한적인 예로서 시스플라틴(PLATIN™), 카보플라틴(PARAPLATIN™), 옥살리플라틴(ELOXATIN™), 스트렙토조신(ZANOSAR™), 부술판(MYLERAN™) 및 사이클로포스파미드(ENDOXAN™)를 포함하는 알킬화제; (2) 비제한적인 예로서 머캅토퓨린(PURINETHOL™), 티오구아닌, 펜토스타틴(NIPENT™), 사이토신 아라비노사이드(ARA-C™), 젬시타빈(GEMZAR™), 플루오로우라실(CARAC™), 류코보린(FUSILEV™) 및 메토트렉세이트(RHEUMATREX™)를 포함하는 항대사물질; (3) 비제한적인 예로서 빈크리스틴(ONCOVIN™), 빈블라스틴 및 파클리탁셀(TAXOL™)을 포함하는 식물 알칼로이드 및 테르페노이드; (4) 비제한적인 예로서 이리노테칸(CAMPTOSAR™), 토포테칸(HYCAMTIN™) 및 에토포사이드(EPOSIN™)를 포함하는 토포아이소머라제 억제제; (5) 비제한적인 예로서 악티노마이신 D(COSMEGEN™), 독소루비신(ADRIAMYCIN™), 블레오마이신(BLENOXANE™) 및 미토마이신(MITOSOL™)을 포함하는 세포독성 항생제; (6) 비제한적인 예로서 수니티닙(SUTENT™) 및 베바시주맙(AVASTIN™)을 포함하는 혈관신생 억제제; (7) 비제한적인 예로서 이마티닙(GLEEVEC™), 에를로티닙(TARCEVA™), 라파티닙(TYKERB™) 및 악시티닙(INLYTA™)을 포함하는 티로신 키나제 억제제; 및 (8) 비제한적인 예로서 아테졸리주맙(TECENTRIQ™), 아벨루맙(BAVENCIO™), 데르발루맙(IMFINZI™), 이필리무맙(YERVOY™), 펨브롤리주맙(KEYTRUDA™), 니볼루맙(OPDIVO™) 및 트레멜리무맙을 포함하는 면역 관문 억제제와 조합되어 본원에 기재된 것과 같은 화합물 I를 포함하는 경구 조성물을 포함한다.

[0195] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 경구 조성물은 화학치료제 또는 항증식제, 항바이러스제, 항생제, 항히스타민제, 피부연화제, 전신 광치료, 소랄렌 광화학치료, 레이져 치료, 호르몬 대체 치료, 항염증제, 면역조절제 또는 면역억제제, 심혈관 질환을 치료하기 위한 제제, 당뇨병을 치료하기 위한 제제, 면역결핍 장애를 치료하기 위한 제제 또는 임의의 이들의 조합으로부터 선택된 추가 치료제와 조합되어 투여된다.

[0196] 임의의 실시형태에서, 화합물 I는 비제한적인 예로서 토파시티닙, 우파다시티닙, 바리시티닙, 필고티닙, 룩소리티닙, 오클라시티닙, 페피시티닙, 페드라티닙, 세르둘라티닙, 간도티닙, 레사르투르티닙, 모멜로티닙, 파크리티닙, 아브로시티닙 및 BMS-986165을 포함하는 하나 이상의 JAK 억제제, 또는 비제한적인 예로서 이브루티닙, 아클라브루티닙, 페네브루티닙 및 자누브루티닙을 포함하는 BTK 억제제와 조합되어 건선성 관절염을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다. 임의의 실시형태에서, 화합물 I는 NSAID; 하나 이상의 DMARD, 예컨대 메토트렉세이트, 설파살라진, 레플루노마이드, 아바타셉트, 아달리무맙, 세르톨리주맙, 에타네르셉트, 골리무맙, 인플릭시맙, 익세키주맙, 세쿠키누맙, 토실리주맙, 토파시티닙, 오스테키노맙; 하나 이상의 면역억제제, 예컨대 아자티오프린 또는 사이클로스포린; 아프레밀라스트 또는 스테로이드(주사) 중 하나 이상과 조합되어 건선성 관절염을 갖는 대

상체에게 투여될 수 있다.

[0197] 임의의 실시형태에서, 화합물 I는 비제한적인 예로서 토파시티닙, 우파다시티닙, 바리시티닙, 필고티닙, 룩소리티닙, 오클라시티닙, 페피시티닙, 페드라티닙, 세르둘라티닙, 간도티닙, 레사르투르티닙, 모멜로티닙, 파크리티닙, 아브로시티닙 및 BMS-986165을 포함하는 하나 이상의 JAK 억제제, 또는 비제한적인 예로서 이브루티닙, 아클라브루티닙, 페네브루티닙 및 자누브루티닙을 포함하는 BTK 억제제와 조합되어 건선을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다. 임의의 실시형태에서, 화합물 I는 코티코스테로이드; 비타민 D 유사체; 레티노이드; 칼시뉴린 억제제; 살리실산; 안트랄린; 사이클로스포린; 하나 이상의 DMARD, 예컨대 메토트렉세이트, 에타네르셉트, 인플릭시맙, 아달리무맙, 우스테키누맙, 세쿠키누맙, 익세키주맙; 티오구아닌, 하이드록시우레아, 아프레밀라스트, 광치료(예를 들면, Goeckerman 치료)와 선택적 조합의 콜타르, 또는 임의의 천연 또는 대안적인 치료제, 예컨대 알로에 추출물 크림, 어유, 오레곤 그레이프 또는 에센셜 오일 중 하나 이상과 조합되어 건선을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다.

[0198] 임의의 실시형태에서, 화합물 I는 비제한적인 예로서 토파시티닙, 우파다시티닙, 바리시티닙, 필고티닙, 룩소리티닙, 오클라시티닙, 페피시티닙, 페드라티닙, 세르둘라티닙, 간도티닙, 레사르투르티닙, 모멜로티닙, 파크리티닙, 아브로시티닙 및 BMS-986165를 포함하는 하나 이상의 JAK 억제제; 비제한적인 예로서 아달리무맙, 에타네르셉트, 골리무맙, 인플릭시맙, 세르톨리주맙을 포함하는 종양 괴사 인자 억제제; 비제한적인 예로서 아나킨라, 릴로나셉트, 카나키누맙, 게보키주맙, LY2189102((Bihorel et al., *AAPS J.* 16(5):1009-1117, 2014) 및 베르메키맙을 포함하는 IL-1β 및 IL-1α 억제제와 조합되어 화농성 한선염(HS)을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다. 임의의 실시형태에서, 화합물 I는 항생제, 예컨대 클린다마이신, 겐타마이신, 리팜핀, 독시사이클린, 미노사이클린; 하나 이상의 DMARD, 예컨대 메토트렉세이트, 아달리무맙, 인플릭시맙, 아나킨라, 카나키누맙, 우스테키누맙; 하나 이상의 NSAID; 하나 이상의 레티노이드, 예컨대 이소트레티노인 및 아세트레틴; 레소르시놀(예를 들면, 국소); 하나 이상의 호르몬, 예컨대 스피로락톤, 피나스테라이드; 또는 메트포민 중 하나 이상과 조합되어 화농성 한선염(HS)을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다.

[0199] 임의의 실시형태에서, 화합물 I는 비제한적인 예로서 아나킨라(KINERET™), 릴로노셉트(Arcalyst™) 및 카나키누맙(Ilaris™)을 포함하는 하나 이상의 인터류킨-1 수용체 길항제와 조합되어 크리오피린 연관된 자가염증성 증후군(CAPS)을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 및 IL-1 길항제의 조합은 관해를 유도하도록 사용되고, 이어서 관해는 화합물 I의 투여에 의해 유지된다. 다른 실시형태에서, 화합물 I는 릴로나셉트, 카나키누맙, 아나킨라, 메토트렉세이트, 하나 이상의 스테로이드, 또는 하나 이상의 NSAID 중 하나 이상과 조합되어 크리오피린 연관된 자가염증성 증후군(CAPS)을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다.

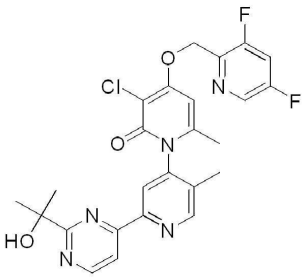
[0200] 본원에 기재된 경구 조성물과 조합되어 사용된 이 다양한 제제/조성물은 약물의 상업적으로 이용 가능한 형태를 동반하는 처방 정보(미국 의약품집(Physician's Desk Reference)의 2006년 판에서의 처방 정보를 또한 참조)에 규정된 것과 같은 이의 표준 또는 흔한 투여량에 따라 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이 제제의 평균 투여량은 본원에 기재된 경구 조성물과 조합되어 사용될 때 감소될 수 있다. 본 개시내용의 범위를 제한하지 않으면서, 이러한 조합이 더 양호한 효능, 덜한 독성, 더 긴 작용 기간 또는 더 빠른 치료에 대한 반응을 발생시킬 수 있다고 생각된다. 일부 실시형태에서, 본원에서의 실시형태에서 조합 치료는 본원에 기재된 경구 조성물 또는 추가 약제학적 제제 중 어느 하나 또는 둘 다의 준치료학적 양으로 투여될 수 있다.

[0201] 바람직한 실시형태가 본원에 도시되고 기재되어 있지만, 다양한 변형, 부가, 치환 등이 본 발명의 정신으로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있고, 이들이 따라서 하기하는 청구항에 정의된 것과 같은 본 발명의 범위 내에 있다고 여겨진다.

[0202] **본 개시내용의 실시형태**

[0203] 본 발명은 또한 하기 비제한적인 실시형태를 제공한다.

[0204] 실시형태 1은 염증성 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 염증성 병태를 치료하기 위해 화합물 I 또는 이의 유도체의 5mg/day 내지 300mg/day의 경구 용량을 염증성 병태를 갖는 인간 대상체에게 투여하는 단계를 수반하는 방법이다.



(I)

[0205]

[0206] 실시형태 2는 화합물의 50mg/day이 상기 대상체에게 투여되는 실시형태 1의 방법이다.

[0207] 실시형태 3은 화합물의 100mg/day이 상기 대상체에게 투여되는 실시형태 1의 방법이다.

[0208] 실시형태 4는 화합물의 160mg/day이 상기 대상체에게 투여되는 실시형태 1의 방법이다.

[0209] 실시형태 5는 화합물의 200mg/day이 상기 대상체에게 투여되는 실시형태 1의 방법이다.

[0210] 실시형태 6은 화합물의 240mg/day이 상기 대상체에게 투여되는 실시형태 1의 방법이다.

[0211] 실시형태 7은 화합물이 1일 1회 투여되는 실시형태 1 내지 실시형태 6 중 어느 하나의 방법이다.

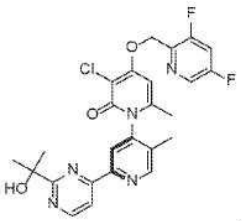
[0212] 실시형태 8은 화합물이 1일 2회 투여되는 실시형태 1 내지 실시형태 6 중 어느 하나의 방법이다.

[0213] 실시형태 9는 화합물의 50mg이 1일 2회 대상체에게 투여되는 제1항의 방법이다.

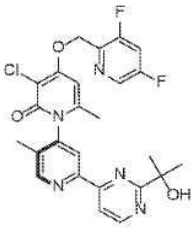
[0214] 실시형태 10은 화합물의 80mg이 1일 2회 대상체에게 투여되는 제1항의 방법이다.

[0215] 실시형태 11은 화합물의 120mg이 1일 2회 대상체에게 투여되는 실시형태 1의 방법이다.

[0216] 실시형태 12는 화합물 I가 중수소화된 실시형태 1 내지 실시형태 11 중 어느 하나의 방법이다.



(*P*)-I



(*M*)-I

[0217] 실시형태 13은 화합물 (*P*)-I 및 화합물 (*M*)-I 를 약 4:1의 (*P*)-I 대 (*M*)-I의 몰 비로 포함하는 실시형태 1 내지 실시형태 12 중 어느 하나의 방법이다.

[0218] 실시형태 14는 (*P*)-I 대 (*M*)-I가 약 9:1인 실시형태 13의 방법이다.

[0219] 실시형태 15는 (*P*)-I 대 (*M*)-I가 약 99:1인 실시형태 13의 방법이다.

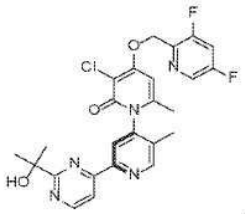
[0220] 실시형태 16은 (*P*)-I 대 (*M*)-I가 약 199:1인 실시형태 13의 방법이다.

[0221] 실시형태 17은 (*P*)-I to (*M*)-I가 약 399:1인 실시형태 13의 방법이다.

[0222] 실시형태 18은 (*P*)-I to (*M*)-I가 약 999:1인 실시형태 13의 방법이다.

[0223] 실시형태 19는 화합물 I가 화합물 (*M*)-I가 실질적으로 없는 화합물 (*P*)-I을 포함하는 방법이다.

[0224] 실시형태 20은 화합물 I가 적어도 80mol%의 화합물 (*P*)-I를 포함하는 실시형태 1 내지 실시형태 12 중 어느 하나의 방법이다:



[0225] (*P*)-I

[0226] 실시형태 21은 화합물 I가 90mol%의 화합물 (*P*)-I를 포함하는 실시형태 20의 방법이다.

[0227] 실시형태 22는 화합물 I가 95mol%의 화합물 (*P*)-I를 포함하는 실시형태 20의 방법이다.

[0228] 실시형태 23은 화합물 I가 99mol%의 화합물 (*P*)-I를 포함하는 실시형태 20의 방법이다.

[0229] 실시형태 24는 화합물 (*P*)-I가 유리 염기인 실시형태 1 내지 실시형태 23 중 어느 하나의 방법이다.

[0230] 실시형태 25는 화합물 (*P*)-I가 약제학적으로 허용 가능한 염인 실시형태 1 내지 실시형태 23 중 어느 하나의 방법이다.

[0231] 실시형태 26은 화합물 (*P*)-I가 결정질 형태인 실시형태 1 내지 실시형태 23 중 어느 하나의 방법이다.

[0232] 실시형태 27은 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태가 약 9.78±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태 A인 실시형태 26의 방법이다.

[0233] 실시형태 28은 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태가 9.78±0.2 및 15.51±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태 A인 실시형태 26의 방법이다.

[0234] 실시형태 29는 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태가 9.78±0.2, 15.51±0.2, 19.6±0.2 및 25.92±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태 A인 실시형태 26의 방법이다.

[0235] 실시형태 30은 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태가 9.78±0.2, 15.34±0.2, 15.51±0.2, 19.6±0.2, 20.57±0.2, 21.01±0.2, 25.92±0.2, 29.05±0.2 및 29.48±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태 A인 실시형태 26의 방법이다.

[0236] 실시형태 31은 염증성 병태가 류마티스 관절염인 실시형태 1 내지 실시형태 30 중 어느 하나의 방법이다.

[0237] 실시형태 32는 염증성 병태가 건선성 관절염인 실시형태 1 내지 실시형태 30 중 어느 하나의 방법이다.

[0238] 실시형태 33은 염증성 병태가 크리오피린 연관된 주기 증후군인 실시형태 1 내지 실시형태 30 중 어느 하나의 방법이다.

[0239] 실시형태 34는 염증성 병태가 화농성 한선염인 실시형태 1 내지 실시형태 30 중 어느 하나의 방법이다.

[0240] 실시형태 35는 염증성 병태가 건선, 연소성 특발성 관절염, 궤양성 결장염, 크론병, 강직성 척추염, 췌장암, 전이성 유방암, 통풍, 재발성 심막염 및 특발성 폐 섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 실시형태 1 내지 실시형태 30 중 어느 하나의 방법이다.

[0241] 실시형태 36은 염증성 병태가 척추관절염, 예컨대 강직성 척추염, 건선성 관절염, 반응성 관절염 및 리히터 증후군, 연소성 류마티스 관절염(JIA), 전신 발병 연소성 류마티스 관절염, 특발성 관절염(JIA)(전신 (SJIA)를 포함) 및 통풍; 크리오피린 연관된 자가염증성 증후군(CAPS), 머클-웰스 증후군(MWS), 신생아 발생 다기관 염증성 질환(NOMID) 및 가족성 한냉 자가염증성 증후군(FCAS); 폐기종, 만성 기관지염 및 천식(알레르기 및 비알레르기)을 포함하는 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 화농성 한선염(HS); 건선, 예컨대 판상 건선; 크론병 또는 궤양성 결장염과 같은 염증성 장 질환(IBD)으로부터의 결장염 및 염증성 장 질환 연관된 관절염; 급성 심막염, 재발성 심막염 및 만성 심막염을 포함하는 심막염; 폐 염증 또는 특발성 폐 섬유증을 포함하는 섬유증; 전이성 유방암 및 췌장암으로부터 선택되는 실시형태 1 내지 실시형태 30 중 어느 하나의 방법이다.

[0242] 실시형태 37은 염증성 병태가 가족성 지중해 열(FMF); 종양 괴사 인자 수용체 연관된 주기 증후군(TRAPS); 성인 발병 스틸병; 괴저성 농피증; 골-재흡수 장애(예컨대, 암(예를 들면, 유방암)과 연관된 것); 전이성 흑색종; 캐슬만병; 및 지방이영양증을 동반한 만성 비전형적 호중구성 피부병증(CANDLE)으로부터 선택되는 실시형태 1 내지 실시형태 30 중 어느 하나의 방법이다.

[0243] 실시형태 38은 염증성 병태가 임의의 다른 병태와 연관될 수 있는 소양증, 예를 들면 화농성 한선염과 연관된 소양증, 염증과 연관된 소양증, 류마티스 관절염과 연관된 소양증, 건선과 연관된 소양증 및 TH17 연관된 염증과 연관된 소양증인 실시형태 1 내지 실시형태 30 중 어느 하나의 방법이다.

[0244] 실시형태 39는 염증성 병태가 라임병; 사이토카인 방출 증후군(CRS); 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS); 만성 또는 급성 기관지염; 수포성 표피박리증(EB); 수포성 유사천포창; 연소성 피부근염; 염증성 백반증(변연 포함); 심상성 천포창; 소장결장염; 다발근염; 근염, 골암; 폐암; 염증성 골 장애, 예컨대 만성 재발성 다발성 골수염(CRMO), 건막염, 여드름, 농포증, 과골화증 및 골염(SAPHO) 증후군, 마지드 증후군, 인터류킨-1 수용체 길항제의 결핍(DIRA) 및 체루비즘; 골 재흡수(예컨대 자가면역 질환과 연관됨); 신경염증성 질환, 예컨대 알츠하이머병(AD), 파킨슨병(PD), 다발성 경화증(MS), 급성 파종성 뇌척수염(ADEM), 급성 시신경염(AON), 횡단성 척수염 및 시신경 척수염(NMO); 베체트병; 내독성 쇼크(예를 들면, 독성 쇼크 증후군 (TSS) 및 다른 전신 그람 음성 박테리아 감염); 부착부염; 결절성 다발동맥염(PAN); 만성 통증; 류마티스성 다발근통; 만성 동종이식편 거부반응; 쇼그렌 증후군; 및 슈니츨러 증후군(SchS)으로부터 선택되는 실시형태 1 내지 실시형태 30 중 어느 하나의 방법이다.

[0245] 실시형태 40은 50mg의 화합물의 화합물이 1일 2회 류마티스 관절염을 갖는 대상체에게 투여되는 실시형태 1 내지 실시형태 30 중 어느 하나의 방법이다.

[0246] 실시형태 41은 80mg의 화합물의 화합물이 1일 2회 류마티스 관절염을 갖는 대상체에게 투여되는 실시형태 1 내지 실시형태 30 중 어느 하나의 방법이다.

[0247] 실시형태 42는 120mg의 화합물의 화합물이 1일 2회 류마티스 관절염을 갖는 대상체에게 투여되는 실시형태 1 내지 실시형태 30 중 어느 하나의 방법이다.

[0248] 실시형태 43은 상기 투여가 핵 자기 공명(MRI)에 의해 측정된 것과 같이 상기 대상체에서 관절 손상의 진행을 억제하거나 활막염을 개선하거나 이들 둘 다를 위해 효과적인 조건하에 수행되는 실시형태 36 내지 실시형태 38 중 어느 하나의 방법이다.

[0249] 실시형태 44는 상기 투여가 위약이 투여된 대상체에서 하나 이상의 염증성 사이토카인의 생체내 혈청 수준과 비교하여 하나 이상의 염증성 사이토카인의 생체내 혈청 수준을 유의미하게 감소시키기에 효과적인 조건하에 수행되는 실시형태 1 내지 실시형태 43 중 어느 하나의 방법이다.

[0250] 실시형태 45는 하나 이상의 염증성 사이토카인이 TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IFNɣ, IL-17, IL-18, IL-1α 및 MIP1β로 이루어진 군으로부터 선택되는 실시형태 44의 방법이다.

[0251] 실시형태 46은 상기 투여가 타키피락시 없이 12주 초과 동안 수행되는 실시형태 1 내지 실시형태 45 중 어느 하나의 방법이다.

[0252] 실시형태 47은 투여가 화합물 I와 함께 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 실시형태 1 내지 실시형태 45 중 어느 하나의 방법이다.

[0253] 실시형태 48은 상기 하나 이상의 추가 치료제가 화합물 I와 동시에 투여되는 실시형태 47의 방법이다.

[0254] 실시형태 49는 상기 하나 이상의 추가 치료제가 화합물 I와 순차적으로 투여되는 실시형태 47의 방법이다.

[0255] 실시형태 50은 하나 이상의 추가 치료제가 항염증성 약물, 항죽상동맥경화성 약물, 면역억제 약물, 면역조절 약물, 세포분열억제 약물, 혈관신생 억제제, 키나제 억제제, 사이토카인 차단제 및 세포 부착 분자의 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 실시형태 47 내지 실시형태 49 중 어느 하나의 방법이다.

[0256] 실시형태 51은 실시형태 2 내지 실시형태 30 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화합물 I가 JAK 억제제와 함께 류마티스 관절염을 갖는 대상체에게 투여되는 실시형태 47 내지 실시형태 49 중 어느 하나의 방법이다.

[0257] 실시형태 52는 실시형태 2 내지 실시형태 30 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화합물 I가 TYK2 억제제와 함께 류마티스 관절염을 갖는 대상체에게 투여되는 실시형태 47 내지 실시형태 49 중 어느 하나의 방법이다.

[0258] 실시형태 53은 실시형태 2 내지 실시형태 30 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화합물 I가 BTK 억제제와 함께 류마티스 관절염을 갖는 대상체에게 투여되는 실시형태 47 내지 실시형태 49 중 어느 하나의 방법이다.

[0259] 실시형태 54는 실시형태 2 내지 실시형태 30 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화합물 I가 IRAK4 억제제와 함께 류마티스 관절염을 갖는 대상체에게 투여되는 실시형태 47 내지 실시형태 49 중 어느 하나의 방법이다.

[0260] 실시형태 55는 실시형태 2 내지 실시형태 30 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화합물 I가 IKKi 억제제와 함께 류마티스 관절염을 갖는 대상체에게 투여되는 실시형태 47 내지 실시형태 49 중 어느 하나의 방법이다.

[0261] 실시형태 56은 실시형태 2 내지 실시형태 30 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화합물 I가 tpl2 억제제와 함께 류마티스 관절염을 갖는 대상체에게 투여되는 실시형태 47 내지 실시형태 49 중 어느 하나의 방법이다.

[0262] 실시형태 57은 실시형태 2 내지 실시형태 30 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화합물 I가 CTLA4 억제제와 함께 류마티스 관절염을 갖는 대상체에게 투여되는 실시형태 47 내지 실시형태 49 중 어느 하나의 방법이다.

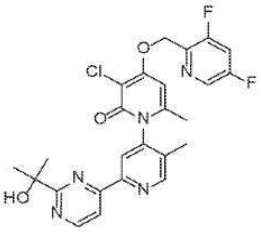
[0263] 실시형태 58은 화합물이 정제, 캡슐, 로젠지, 샤쉐, 산제, 과립 및 경구 분산성 필름으로부터 선택된 고체 투여량 형태로서 제형화된 실시형태 1 내지 실시형태 57 중 어느 하나의 방법이다.

[0264] 실시형태 59는 고체 투여량 형태가 정제인 실시형태 58의 방법이다.

[0265] 실시형태 60은 화합물이 속방성 제형으로서 투여되는 실시형태 1 내지 실시형태 59 중 어느 하나의 방법이다.

[0266] 실시형태 61은 화합물이 제어된 방출 제형으로서 투여되는 실시형태 1 내지 실시형태 59 중 어느 하나의 방법이다.

[0267] 실시형태 62는 5mg/day 내지 300mg/day의 화합물 I 또는 이의 유도체, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 경구 약제학적 조성물이다.



(I)

[0268]

[0269] 실시형태 63은 상기 조성물이 50mg의 화합물 I를 포함하는 실시형태 62의 경구 조성물이다.

[0270] 실시형태 64는 상기 조성물이 80mg의 화합물 I를 포함하는 실시형태 62의 경구 조성물이다.

[0271] 실시형태 65는 상기 조성물이 100mg의 화합물 I를 포함하는 실시형태 62의 경구 조성물이다.

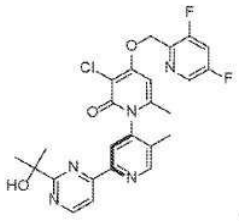
[0272] 실시형태 66은 상기 조성물이 120mg의 화합물 I를 포함하는 실시형태 62의 경구 조성물이다.

[0273] 실시형태 67은 상기 조성물이 160mg의 화합물 I를 포함하는 실시형태 62의 경구 조성물이다.

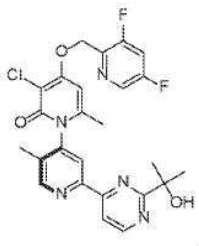
[0274] 실시형태 68은 상기 조성물이 200mg의 화합물 I를 포함하는 실시형태 62의 경구 조성물이다.

[0275] 실시형태 69는 상기 조성물이 240mg의 화합물 I를 포함하는 실시형태 62의 경구 조성물이다.

[0276] 실시형태 70은 화합물 I가 중수소화된 실시형태 62 내지 실시형태 69 중 어느 하나의 경구 조성물이다.



(*P*)-I



(*M*)-I

[0277] 실시형태 71은 화합물 (*P*)-I 및 화합물 (*M*)-I를 약 4:1의 (*P*)-I 대 (*M*)-I의 몰 비로 포함하는 실시형태 62 내지 실시형태 69 중 어느 하나의 경구 조성물이다.

[0278] 실시형태 72는 (*P*)-I 대 (*M*)-I가 약 9:1인 실시형태 71의 경구 조성물이다.

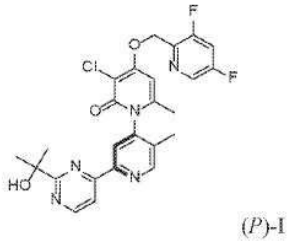
[0279] 실시형태 73은 (*P*)-I 대 (*M*)-I가 약 99:1인 실시형태 71의 경구 조성물이다.

[0280] 실시형태 74는 (*P*)-I 대 (*M*)-I가 약 199:1인 실시형태 71의 경구 조성물이다.

[0281] 실시형태 75는 (*P*)-I 대 (*M*)-I가 약 399:1인 실시형태 71의 경구 조성물이다.

[0282] 실시형태 76은 화합물 I가 화합물 (*M*)-I가 실질적으로 없는 화합물 (*P*)-I을 포함하는 실시형태 62 내지 실시형태 69 중 어느 하나의 경구 조성물이다.

[0283] 실시형태 77은 화합물 I가 적어도 80mol%의 화합물 (*P*)-I를 포함하는 실시형태 62 내지 실시형태 69 중 어느 하나의 경구 조성물이다:

[0284] 

(*P*)-I

[0285] 실시형태 78은 화합물 I가 적어도 90mol%의 화합물 (*P*)-I를 포함하는 실시형태 62 내지 실시형태 69 중 어느 하나의 경구 조성물이다.

[0286] 실시형태 79는 화합물 I가 적어도 95mol%의 화합물 (*P*)-I를 포함하는 실시형태 62 내지 실시형태 69 중 어느 하나의 경구 조성물이다.

[0287] 실시형태 80은 화합물 I가 적어도 99mol%의 화합물 (*P*)-I를 포함하는 실시형태 62 내지 실시형태 69 중 어느 하나의 경구 조성물이다.

[0288] 실시형태 81은 화합물 I (*P*)-I가 유리 염기인 실시형태 62 내지 실시형태 80 중 어느 하나의 경구 조성물이다.

[0289] 실시형태 82는 화합물 I (*P*)-I가 약제학적으로 허용 가능한 염인 실시형태 62 내지 실시형태 80 중 어느 하나의 경구 조성물이다.

[0290] 실시형태 83은 화합물 I (*P*)-I가 결정질 형태인 실시형태 62 내지 실시형태 80 중 어느 하나의 경구 조성물이다.

[0291] 실시형태 84는 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태가 약 9.78±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태 A인 실시형태 83의 경구 조성물이다.

[0292] 실시형태 85는 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태가 9.78±0.2 및 15.51±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태 A인 실시형태 83의 경구 조성물이다.

[0293] 실시형태 86은 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태가 9.78±0.2, 15.51±0.2, 19.6±0.2 및 25.92±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태 A인 실시형태 83의 경구 조성물이다.

[0294] 실시형태 87은 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태가 9.78±0.2, 15.34±0.2, 15.51±0.2, 19.6±0.2, 20.57±0.2, 21.01±0.2, 25.92±0.2, 29.05±0.2 및 29.48±0.2에서의 도 2Θ로 표현된 피크를 갖는 PXRD 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태 A인 실시형태 83의 경구 조성물이다.

[0295] 실시형태 88은 상기 조성물이 정제, 캡슐, 로젠지, 샤쉐, 산제, 과립 및 경구 분산성 필름으로부터 선택된 고체 투여량 형태로서 제형화된 실시형태 62 내지 실시형태 87 중 어느 하나의 경구 조성물이다.

[0296] 실시형태 89는 상기 조성물이 정제로 제형화된 실시형태 62 내지 실시형태 87 중 어느 하나의 경구 조성물이다.

[0297] 실시형태 90은 조성물이 속방성 제형인 실시형태 62 내지 실시형태 87 중 어느 하나의 경구 조성물이다.

[0298] 실시형태 91은 조성물이 제어된 방출 제형인 실시형태 62 내지 실시형태 87 중 어느 하나의 경구 조성물이다.

[0299] **실시예**

[0300] 자세히 전술된 바와 같이, 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2*H*-[1,4'-바이피리딘]-2-온(즉, 화합물 I)은 P 회전장애이성질체 및 M 회전장애이성질체로서 존재한다. 본 개시내용의 실시예 및 도면에서, "ATI-450"은 약 99.75mol%의 P 회전장애이성질체 및 0.25mol%의 M 회전장애이성질체를 함유하는 상기 언급된 화합물을 지칭한다.

[0301] **실시예 1: 경구로 투여된 ATI-450의 안전성, 약동학 및 약물역학.**

[0302] ATI-450은 p38α 미토겐 활성화된 단백질 키나제(MAPK)/MAPK 활성화된 단백질 키나제 2(MK2) 염증성 신호전달 경로의 경구 소분자 억제제이다. 이 1상, 단일 상승 용량 및 다중 상승 용량(SAD, MAD), 연구는 안전성, 내약성, 약동학 및 약물역학에 대해 ATI-450을 평가하였다. 건강한 성인은 ATI-450 또는 위약(n=14)의 SAD(10, 30, 50, 100mg; n=24) 및 MAD(7일 동안 1일 2회(BID) 10, 30, 50mg; n=24) 코호트로 무작위로 배정되었다. 안전성 및 내약성은 임상 평가 및 실험실 평가에 걸쳐 평가되었다. 혈액 PK 매개변수는 결정되었고, 생체외 내독소 유도된 종양 괴사 인자 α(TNF-α), 인터류킨(IL)-1β, IL-6, IL-8, 및 MK2 기질의 인산화, 인산화된 열 쇼크 단백질 27(p-HSP27)의 약물역학적 억제가 정량화되었다. 가장 흔한 부작용은 두통(10/48, 20.8%), 어지럼증(6/48, 12.5%), 상기도 감염(3/48, 6.3%) 및 변비(3/48, 6.3%)였다. ATI-450은 7일에 MAD 코호트에서 9시간 내지 12시간의 말단 반감기를 갖는 용량 비례 약동학을 가졌다. 생체외 자극된 사이토카인 및 표적 바이오마커의 용량 의존적 및 농도 의존적 억제가 관찰되었다. 7일에, 50mg BID 용량 코호트에서의 환자는 각각 TNF-α, IL-1β, IL-8 및 p-HSP27에 대한 IC_{80}보다 1.4배, 2.5배, 2.5배 및 2.4배 높은 평균 트로프 약물 수준을 기록하였다. 평균 C_{max} 약물 수준은 각각 TNF-α, IL-1β, IL-8 및 p-HSP27에 대한 IC_{80}보다 3.6배, 6.4배, 6.2배 및 6.0배 높았다. 50% 초과의 IL-6 억제는 투약 간격의 부분에 대해 기록되었다. 이 결과는 면역 염증성 질환에서의 ATI-450의 추가의 연구를 뒷받침한다.

[0303] p38 미토겐 활성화된 단백질 키나제(p38MAPK) 신호전달 경로는 다수의 사이토카인(예를 들면, 종양 괴사 인자 α[TNF-α], 인터류킨 [IL] 1β 및 IL-6)의 조절 및 발현, 및 다른 염증성 신호에서의 이의 관여 때문에 염증성 질환에 대한 치료학적 중재에 대한 표적이였다. p38MAPK의 소분자 억제제는 염증성 질환의 치료를 위해 임상 실험에서 평가되었지만; 이들 화합물의 임상 개발은 독성 및 지속적 효능의 결여에 의해 제한되었다. 전반적인 p38MAPK 억제에 의한 핵심적인 도전은 이의 편재한 발현 및 이것이 조절하는 60개 초과의 기질의 결과로서 이는 세포 생리학에 발휘하는 광범위한 효과이다. 이 기질의 인산화를 통해, p38MAPK는 염증의 하향조절에 둘 다 관여된 음성 피드백 루프 및 항염증성 경로를 조절하고, 이와 같이 p38MAPK 경로의 전반적인 봉쇄는 전염증성 경로 및 항염증성 경로 둘 다를 억제할 수 있어, 일부 질환 상태에서 이의 가능한 효능을 제한한다. 또한, 몇몇 p38MAPK 기질은 세포 기능의 조절에 관여되며 이 단백질의 억제는 독성을 발생시킬 수 있다.

[0304] p38MAPK 억제제에 의해 달성된 임상 효능은 일반적으로 실망스럽다. 특히, p38MAPK 억제제가 다수의 치료 후 타키피락시를 나타내는 소정의 자가면역 질환에서 증거가 있고, 이는 염증성 반응의 지속적 억제가 이 치료학적 적응증에서 달성하기 어렵게 한다. 타키피락시는 음성 피드백 및/또는 하기 기재된 항염증성 표적 기질에 의해 설명될 수 있다. 따라서, 병리학적 염증의 봉쇄에 대해 더 큰 특이성을 가능하게 달성하기 위한 염증성 사이토카인을 특이적으로 조절하는 p38MAPK의 핵심적인 하류 키나제 기질을 표적화하는 접근법이 관심을 끈다. MAPK 활성화된 단백질 키나제 2(MK2)는 염증의 핵심적인 유발자로서 인식된 p38MAPK의 직접적인 하류 기질이다. 활성화된 사이토카인은 TNF-α, IL-1β, IL-6 및 IL-8을 포함한다.

[0305] 단독의 p38MAPK 대신에 p38MAPK/MK2 생물분자 복합체를 선택적으로 억제하는 신규의 접근법은 항염증성 경로, 음성 피드백 기질 및 일반 세포 기능을 조절하는 단백질을 할애하면서 전염증성 축의 효과적인 봉쇄를 발생시킨다. 이 접근법은 전반적인 p38MAPK 억제제와 비교하여 더 크고 더 지속적인 항염증성 효능으로 더 안전한 화합물을 생성할 가능성을 갖는다. 불행하게도, MK2를 직접 표적화하는 것은 대부분 성공적이지 않다.

[0306] 최근에 개발된 MK2 억제제인 ATI-450은 이것이 변형된 p38MAPK ATP 결합 포켓 및 p38MAPK와 MK2 사이의 상호작용 시 형성된 인접한 MK2를 표적화하는 신규의 작용 기전을 갖는다. MK2에서의 p38MAPK 결합 부위는 C 말단 내에 위치하고; 열동역학적 연구는 복합체에서의 2개의 단백질이 단단히 결합하고, MK2에서의 결합 순서의 결실이 p38 의존적 인산화 및 MK2의 활성화를 무효화함을 나타냈다. p38MAPK-MK2 바이오분자 복합체의 형성 후, ATI-450은 키나제 단독보다 유의미하게 더 높은 친화도로 복합체의 계면에 결합하고, 이로써 MK2의 p38MAPK 인산화를 선택적으로 억제하고, 불활성 구성에서 MK2를 잠근다. MK2는 아데닐레이트-우리딜레이트-농후 요소 결합 단백질(예를 들면, 트리스테트라프롤린)을 포함하는 하류 효과기의 인산화를 통해 염증성 사이토카인 mRNA 안정성 및 번역을 조절한다. 따라서, p38αMAPK-MK2의 억제는 하류 MK2 매개된 염증성 작용을 차단한다.

[0307] 전임상 동물 질환 모델은 몇몇 면역 매개된 염증성 질환에서 치료로서의 ATI-450의 가능성을 예측하도록 사용되었다. 류마티스 관절염에 대한 래트 스트렙토코커스 세포벽 관절염 모델에서, ATI-450은 관절염 보호 효과 및 보존된 골 무기질 밀도를 나타냈다. ATI-450은 또한 크리오피린 연관된 주기 증후군의 중증 형태인 신생아 발생 다기관 염증성 질환(NOMID)의 쥐과 모델에서 연구되었고; NOMID 및 다른 크리오피린 연관된 주기 증후군은 IL-1β 및 IL-18이 과생성된 희귀 유전 자가염증성 장애의 스펙트럼을 포함한다. 질환의 극적인 감소가 위약으로 치

료된 마우스에 비해 ATI-450으로 치료된 마우스에서 IL-1β의 골수 수준의 감소를 포함하는 이 형질전환 동물 모델에서 관찰되었다. 이 전임상 결과는 사이토카인 TNF-α, IL-1β 및 IL-6에 의해 유발된 자가면역 및 자가염증성 질환에 대한 인간에서의 ATI-450의 임상 개발을 뒷받침한다.

[0308] 본원에 기재된 것과 같이, 인간 최초, 1상, 무작위회된, 관찰자 맹검, 위약 제어된 연구는 건강한 대상체에서 단일 상승 용량 및 다중 상승 용량(SAD 및 MAD) 코호트에서 ATI-450의 안전성, 내약성, PK 및 약물역학(PD)을 평가하도록 수행되었다. 게다가, 연구는 만복 투여 대 공복 투여 및 메토트렉세이트에 의한 공동 투여의 PK를 평가한 별개의 코호트를 포함하였다. SAD 및 MAD 코호트로부터의 보고된 데이터가 여기에 있다.

[0309] **결과**

[0310] **연구 대상체.** SAD 코호트에서, 32명의 대상체는 등록되고, 무작위화되고, 안전성 세트에 포함되었다. 총 31명의 대상체는 연구를 완료하였고; 30mg의 ATI-450 코호트에서의 1명의 대상체는 1일에 단일 용량을 받은 후 비안전성 이유로 연구로부터 중단되었고, 이와 같이 모든 연구 평가를 완료하지 않았다. PK 및 PD 분석은 ATI-450을 받은 24명의 대상체를 포함하였다. SAD 코호트에서의 대부분의 대상체는 여성(84%; 표 1)이었고, 18세 내지 51세였다.

[0311] MAD 코호트에서, 30명의 대상체는 등록되고, 무작위화되고, 연구를 완료하였고, 모든 대상체는 안전성 세트에 포함되었고; ATI-450을 받은 24명의 대상체는 PK 및 PD 세트에 포함되었다. 이 코호트는 여성 대상체와 남성 대상체(57% 여성, 43% 남성) 사이에 더 균일하게 분할되었고, 21세 내지 53세였다.

[0312] **안전성 및 내약성.** 활력 징후, 심전도 또는 임상 실험실 값에 대한 임상적으로 유의미한 소견이 관찰되었다. 모든 연구 참가자 중에서 가장 흔한 치료-응급 부작용(TEAE)이 표 2에 기재되어 있다. SAD 코호트에서, 15건의 TEAE는 ATI-450을 받은 24명 중 7명(29%)의 대상체에 의해 보고되었고, 6건의 TEAE는 위약을 받은 8명 중 4명(50%)의 대상체에 의해 보고되었다. 사망 또는 심각한 부작용(SAE) 및 TEAE로 인한 중단이 발생하지 않았다. 모든 TEAE는 경증이고, 일시적이고, 연구의 종료까지 후유증 없이 해결되었다. ATI 450을 받은 24명 중 4명(17%)의 대상체는 조사자에 의해 연구 약물과 관련된 것으로 여겨지는 TEAE를 보고하였다 (10mg의 코호트에서의 0명의 대상체; 30mg의 코호트에서의 2명[33%]의 대상체[오심의 1건의 사건 및 두통 및 어지럼증의 각각 2건의 사건]; 50mg의 코호트에서의 1명[17%]의 대상체[두통의 1건의 사건]; 및 100mg의 코호트에서의 1명의 대상체[어지럼증의 2건의 사건]).

[0313] MAD 코호트에서, ATI-450을 받은 24명 중 12명(50%)의 대상체에 의해 24건의 TEAE가 보고되었고, 위약을 받은 6명 중 3명(50%)의 대상체에 의해 3건의 TEAE가 보고되었다. SAD 코호트에서처럼, 사망 또는 SAE가 없었고, 대상체는 TEAE로 인해 연구를 중단하지 않았고; 모든 TEAE는 경증이고, 일시적이고, 다음 방문까지 후유증 없이 해결되었다. ATI-450을 받은 24명 중 9명(38%)의 대상체는 조사자에 의해 연구 약물과 관련된 것으로 여겨지는 TEAE를 보고하였다 (10mg의 BID 코호트에서의 8명 중 1명[13%]의 대상체[두통의 1건의 사건], 30mg의 BID 코호트에서의 8명 중 5명[63%]의 대상체[흐린 시력, 변비, 복통, 설사, 관절통, 어지럼증 및 구강인두 통증의 각각 1건의 사건] 및 50mg의 BID 코호트에서의 8명 중 3명[38%]의 대상체[두통의 1건의 사건 및 어지럼증의 2건의 사건]). 위약 그룹에서, 6명 중 2명(33%)의 대상체는 조사자에 의해 연구 약물과 관련된 것으로 여겨지는 TEAE(구토 및 두통의 각각 1건의 사건)를 가졌다.

[0314] 실험실 변화는 일반적으로 평범하였다. 2일 내지 5일에 관찰된 MAD 코호트에서의 최대 효과로 관찰된 중성구의 용량 의존적 감소가 있었다. 50mg의 BID 그룹에서의 7일에서의 평균 감소는 24%(기준선에서의 3318.4개의 세포/㎕ 대 7일에서의 2514.4개의 세포/㎕)였다.

[0315] **약동학 - SAD 코호트.** 도 1에 도시된 것과 같이, 공복 조건 하의 10mg, 30mg, 50mg 및 100mg의 단일 용량에서의 ATI-450의 투여는 0mg에서의 투약 후 24시간에 걸쳐 및 모든 다른 용량 수준에서의 투약 후 48시간에 걸쳐 정량 하한보다 높은 ATI-450 투약 후 평균 혈장 농도를 생성시켰다. ATI-450 평균 혈장 농도는 용량 증가에 따라 증가한다 (도 1). 전신 노출은 각각 Cmax, AUC0-t 및 AUC0-inf의 대략 10.8배, 12.6배 및 12.8배 증가로 10 내지 100mg의 ATI-450 용량 범위에 걸쳐 용량 비례 방식으로 증가하였다 (표 3). 파워 모델을 사용한 용량 비례성에 대한 통계 분석은 표 8에 기재되어 있고, 여기서 전신 노출(C_{max}, AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$)은 유니티(unity) 근처의 기울기 추정치 및 유니티를 포함하는 90% CI에 의해 표시된 것처럼 단일 투약 후 ATI-450 용량에 비례하여 증가하였다. ATI-450 농도는 용량 코호트에 걸쳐 2시간 내지 4시간의 범위의 중앙치 T_{max}로 혈장에서 신속히 나타났다. 혈장에서의 ATI-450의 평균 $t_{1/2}$는 8.5시간 내지 11.2시간의 범위였다. $C_{L/F}$, T_{max} 및 $t_{1/2}$ 값은 10mg 내지 100mg의

용량 범위에 걸쳐 용량과의 명확한 관계를 나타내지 않았다. 용량 코호트에 걸쳐, C_{max}, $AUC_{0-\infty}$ 및 AUC_{0-t}에서의 낮은 대상체간 변동성은 12.7% 내지 28.1%의 범위의 변이 계수로 관찰되었다.

[0316] 표 1은 SAD 코호트 만복 대 공복 대상체에 대한 약동학적 데이터를 요약한다.

표 1

공복 또는 만복 상태에서의 건강한 대상체에 대한 단일 경구 용량 후 ATI-450 의 평균 (SD) 약동학적 매개변수(용량 코호트마다 n=6)

용량 (mg)	만복/공복 상태	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
10	공복	39.4 (10.4)	2.0 (2.0, 4.0)	285.3 (78.4)	8.5 (3.2)
30	공복	122.0 (33.4)	4.0 (2.0, 4.1)	1102.4 (247.4)	10.7 (3.3)
50	공복	160.7 (20.4)	3.0 (2.0, 4.0)	1464.7 (269.5)	9.1 (2.4)
100	공복	426.0 (110.6)	2.0 (2.0, 4.0)	3654.8 (522.9)	11.2 (5.8)
100	Fed[b]	370.7 (101.0)	6.0 (4.0, 12.0)	4098.5 (1177.2)	6.3 (1.6)

a 값은 중앙치 (최소, 최대)이다.

b 대상체는 용량 투여 전 30 분에 표준화된 고지방 고칼로리 조식을 받았다.

[0317]

[0318] 공복 상태에서, ATI-450은 신속히 흡수되었다 (2.0시간 내지 4.0시간의 T_{max}). 평균 C_{max} 및 AUC의 대략적인 용량 비례 증가가 관찰되었고, 이는 선형 PK를 나타낸다. 보통의 느린 제거(약 9시간 내지 11시간의 말단 $t_{1/2}$)가 관찰되었다. 만복 상태에서, 흡수는 지연되었지만(2.0시간에 대한 6.0시간의 중앙치 T_{max}), ATI-450에 대한 전신 노출에 대한 임의의 적당한 영향이 있는 것으로 나타나지 않았다 (만복 상태에서 C_{max}는 약 9% 더 낮았고, $AUC_{0-\infty}$는 약 24% 더 높았다).

[0319] **약동학 - MAD 코호트.** 도 2는 7일에 마지막 용량 후 0시간에서 72시간까지의 ATI-450의 평균 (SD) 혈장 농도-시간 프로파일을 보여주는데, 이는 MAD 코호트에 대한 용량 비례 PK를 나타내고, 표 3은 다수의 용량 후 7일에 ATI-450 PK 매개변수를 보여준다. MAD 코호트에서 1일에 제1 용량 후 얻은 결과는 SAD 코호트에서의 단일 용량 후 얻은 것과 일치하였다 (데이터 비기재). Tmax는 7일에 마지막 용량 투여 후 2시간 내지 3시간의 범위의 중앙치 값으로 용량 독립적인 것으로 나타났다. 평균 $t_{1/2}$는 반복된 용량 투여 후 용량에 걸쳐 유사하였다 (9.6시간 내지 11.6시간). AUC_{tau} 및 C_{max}는 상승 용량에 의해 증가하였고, 다수의 용량 후 약간의 축적이 있었다. 10mg 내지 50mg BID의 용량 범위에 걸쳐, C_{max} 및 AUC_{tau}는 각각 1일에 5.4배 및 5.9배 증가하였고, 각각 7일에 4.2배 및 5.2배 증가하였다. 정상 상태는 2일 내지 6일에 ATI-450의 평균 C_{trough}의 유사성에 기초하여 모든 용량 수준에서 투여의 2일에 도달되는 것으로 보였다. BID 투약의 7일 후 ATI-450의 평균 축적은 C_{max}에 대해 1.17배 내지 1.57배 및 AUC_{tau}에 대해 1.29배 내지 1.44배의 범위였다. 다수의 용량 후의 $t_{1/2}$, CL 및 겉보기 분포 부피의 평균 값은 단일 용량 후의 것에 필적하였고, 이는 BID 투여의 7일 후 ATI-450의 시간 독립적 PK를 나타낸다. 파워 모델을 사용한 7일에서의 용량 비례성에 대한 통계 분석은 표 9에 기재되어 있고, 여기서 ATI-450의 BID 투여 후 전신 노출(C_{max}, AUC_{tau})은 유니티 근처의 기울기 추정치 및 유니티를 포함하는 90% CI에 의해 표시된 것처럼 5배 용량 범위에 걸쳐 용량에 비례하여 증가하였다.

[0320] 표 2는 10, 30 또는 50mg BID에서의 투약의 1일 및 7일에 ATI-450의 PK 매개변수를 요약한다.

표 2

공복 상태에서의 건강한 대상체에 대한 1일 2회 경구 용량 후 ATI-450의 평균 (SD) 약동학적 매개변수(용량 코호트마다 n=8)

일	용량 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-12} (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1	10	34.3 (5.7)	2.0 (2.0, 4.0)	199.5 (35.9)	NC[b]
	30	126.5 (21.4)	2.0 (1.0, 4.0)	680.8 (98.8)	NC
	50	186.7 (66.8)	2.0 (2.0, 4.0)	1179.5 (340.1)	NC
7	10	51.8 (15.8)	2.0 (2.0, 2.0)	287.8 (81.5)	9.6 (2.1)
	30	146.5 (33.6)	2.0 (1.0, 4.0)	908.9 (163.1)	10.3 (3.2)
	50	219.0 (77.8)	3.0 (1.0, 4.0)	1507.8 (659.9)	11.6 (3.7)

a 값은 중앙치 (최소, 최대)이다
b NC: 계산 가능하지 않음

[0321]

[0322] MAD 코호트에서의 1일에서의 PK는 SAD 코호트로부터의 PK와 일치하였다. 다수의 투약 후 선형(용량 독립적 및 시간 독립적) PK가 관찰되었다. 보통의 느린 제거(약 9시간 내지 12시간의 말단 $t_{1/2}$)가 또한 관찰되었다. 트로프 농도는 일반적으로 2일 내지 7일에 유사하였고, 이는 대상체가 1일 2회 투여의 2일에 정상 상태이거나 근처임을 제시한다. 다수의 투약 후 적은 양의 축적(1.4배 이하)

[0323] 표 3은 기재된 것과 같이 단독의 또는 ATI-450과 조합된 메토트렉세이트가 투약된 대상체에서의 PK 매개변수를 요약한다.

표 3

공복 상태에서의 건강한 남성 대상체에 대한 단독 또는 조합의 경구 투여 후 ATI-450 및 메토트렉세이트의 평균 (SD) 약동학적 매개변수(n=15)

약물	용량 (mg)	치료[a]	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[b] (h)	AUC_{0-12} (ng.h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
MTX	7.5	MTX	163.3 (35.6)	1.0 (0.5, 2.5)	NA	562.2 (102.2)	3.1 (0.7)
	7.5	MTX + ATI-450	142.6 (18.6)	1.5 (1.0, 2.5)	NA	518.9 (70.2)	3.0 (0.6)
ATI-450	50 BID	ATI-450[c]	219.0 (77.8)	3.0 (1.0, 4.0)	1507.8 (659.9)	NA	NC
	50 BID	ATI-450 + MTX	182.1 (31.5)	2.0 (1.0, 4.0)	1089.5 (262.2)	NA	NC

a 대상체는 1일 및 8일에 MTX의 단일 7.5 mg 경구 용량, 2일 및 9일에 류코보린의 단일 15 mg 경구 용량, 및 3일 내지 9일에 ATI-450의 1일 2회 50 mg 경구 용량을 받았다.
b 값은 중앙치 (최소, 최대)이다.
c 값은 연구의 MAD 부분 동안 50 mg에서의 ATI-450의 1일 2회 경구 용량이 투여된 대상체의 그룹(n=8)으로부터 유래되었다.
MTX: 메토트렉세이트; NA: 적용 가능하지 않음; NC: 계산 가능하지 않음.

[0324]

[0325] MTX의 약동학은 ATI-450 노출과 함께 또는 노출 없이 유사하였다. ATI-450에 대한 전신 노출은 연구의 MAD 부분으로부터의 50mg의 ATI-450 데이터와의 그룹간 비교에 기초하여 MTX의 존재 하에 약간 감소하는 것으로 나타났다 (C_{max}에 대해 약 17% 및 AUC에 대해 약 27%).

[0326] **약물역학**

[0327] 각각의 분석물질 및 ATI-450 혈장 수준의 농도 사이의 관계가 개발되었고, 데이터가 이후 IC_{50} 및 IC_{80} 농도가 확립된 비선형 억제 E_{max} 모델에 피팅되었다. 모델로부터 생성된 p-HSP27 및 사이토카인 억제 매개변수는 표 8에 기재되어 있다. ATI-450에 대한 표적 조절은 4개 중 3개의 사이토카인, TNF-α, IL-1β 및 IL-8의 생성의 억제에 대한 효력과 유사하였지만, IL-6 생성의 억제에 대한 효력은 더 낮았다 (덜 강력). Imax는 96% 초과의 억제로 p-HSP27, TNF-α 및 IL-6에 대해 가장 높았고, IL-1β(74%) 및 IL-8(57%)에 대해 가장 낮았다.

[0328] 50mg BID 용량 MAD 코호트에 대해, C_{trough}에서의 농도는 IL-6이 아니라 표적 바이오마커 p-HSP27에 대해 그리고 4개 중 3개의 사이토카인(TNF-α, IL-1β 및 IL-8)에 대해 상대 IC_{80} 농도(1.4배 내지 2.4배)의 과량에 있었다 (표 4). TNF-α 및 IL-1β는 기준선에 대해 각각 92.7% 및 83.0% 이하까지 억제되었다. 혈장 수준은 투약 간격의 적어도 일부에 대해 IL-6에 대해 IC_{50}보다 더 컸다. 7일에 투약 후 4시간 및 투약 후 12시간에 10mg, 30mg 및 50mg BID MAD 코호트에 대한 투약전 분석물질 수준의 백분율(100%로 설정됨)로서 표현된 생체외 자극된 검정에서 각각의 사이토카인 분석물질 및 바이오마커 p-HSP27의 상대 농도에 대한 ATI-450 용량의 효과는 각각 도 4a 내지 도 4e에 도시되어 있다. 투약 7일 후 4시간 샘플은 근사 정상-상태 C_{max} ATI-450 농도를 반영하지만, 투약 7일 후 12시간 샘플은 약물의 정상-상태 C_{trough} 농도를 반영하였다. 현저한 용량 의존적 농도 감소는 4시간 시점에 모든 4개의 사이토카인에 대해 관찰되고, 12시간에 걸쳐 지속하였다. TNF-α, IL-1β, IL-8 및 p-HSP27은 모두 전체 투약 간격 동안 지속되는 농도 감소를 입증하였다. p-HSP27의 농도 의존적 및 용량 의존적 조절 및 분석된 4개의 사이토카인의 억제가 입증되었다.

[0329] 도 3의 그래프는 ATI-450의 50mg BID가 투약된 대상체(MAD 코호트)로부터 취한 7일 혈액 샘플에서의 LPS 자극된 사이토카인 및 케모카인 생성의 억제를 보여준다.

[0330] **토의**

[0331] ATI-450의 투여는 7일 동안 100mg 이하의 단일 용량 및 50mg BID 이하의 다수의 용량의 범위에 걸쳐 건강한 대상체에 의해 일반적으로 안전하고 잘 관용되었다. 모든 TEAE는 후유증 없이 해소되었고, 부작용으로 인한 중단은 없었다. 어지럼증은 활성 아암에서 더 흔히 발생하였지만, 명확한 용량 반응이 없었고; 그 사건은 일반적으로 자연히 일시적이고 거의 모두 연구 약물에 있으면서 해소되었다. 중성구의 용량 의존적 감소가 관찰되었고, ATI-450의 작용 기전과 일치하였다. PK 매개변수는 ATI-450의 혈장 농도가 단일 또는 다중 상승 용량의 투여 후 용량 비례 방식으로 상승하였음을 입증하였고, 이는 SAD 및 MAD 코호트 둘 다에 대해 파워 모델에 의한 통계 분석에 의해 또한 확인되었다. 모든 SAD 및 MAD 코호트에 걸쳐, 중앙치 Tmax는 2시간 내지 4시간의 범위였고, 평균 $t_{1/2}$는 용량에 대한 명확한 관계 없이 대략 9시간 내지 12시간의 범위였다. ATI-450은 표적 바이오마커 p-HSP27의 농도 의존적 및 용량 의존적 조절 및 TNF-α, IL-1β, IL-6 및 IL-8의 생성의 억제를 입증하였다.

[0332] ATI-450은 MK2 및 p38MAPK 경로에 의해 활성화된 전염증성 사이토카인을 억제하는 신규의 기전을 제시한다. 경구로 투여된 약물로서, ATI-450은 면역 매개된 염증성 질환을 치료하는 주사용 생물학적 약제에 대한 가능한 대안을 제공한다. ATI-450은 다양한 면역 매개된 염증성 질환 및 일부 유형의 암에 대한 동물 모델에서 효능을 입증하였다.[5,19] 이 연구에서의 건강한 대상체에서 관찰된 TNF-α 및 IL-1β의 억제는 류마티스 관절염 및 크리오피린 연관된 주기 증후군에 대한 동물 모델에서 입증된 동일한 사이토카인 바이오마커의 억제와 맞추어 조정된다.[5]

[0333] 이 연구에서의 PD 반응은 각각의 사이토카인에 대해 IC_{80}에 대한 ATI-450의 혈장 농도의 비로서 표현되었다. 이 측정은 ATI-450에 대한 반응에서 조절된 핵심적인 바이오마커의 확인을 돕고, 이 바이오마커에 대한 IC_{80}보다 높은 혈장 농도를 유지시키기 위해 ATI-450 투약의 조정을 허용한다. ATI-450은 5개 중 4개의 바이오마커(p-HSP27, TNF-α, IL-1β 및 IL-8)의 강력한 억제를 입증하였다. 이 억제는 50mg BID 코호트에서 입증된 것처럼 심지어 트로프 수준에서 관찰되었고, 여기서 IC_{80}의 과량에서의 전신 약물 농도는 C_{max}(3.5x 내지 6.0x) 및 C_{trough}(1.4x 내지 2.4x)에서 p-HSP27, TNF-α, IL-1β 및 IL-8에 대해 달성되었다. 이 연구에서 관찰된 건강한 대상체에서의 IL-6 유도의 ATI-450에 의한 더 보통의 억제는 류마티스 관절염을 갖는 환자에서의 반응을 나타내지 않을 수 있는데, 왜냐하면 이것이 하류 IL-6 방출에 대해 IL-1β를 억제하는 것의 영향을 고려하지 않기 때문이다. IL-1β에 의해 자극된 인간 전혈에서의 ATI-450의 효력을 평가한 연구는 TNF-α 및 IL-8에 대한 것에 필적하는 IL-6을 억제하기 위한 효력을 입증하였다 (데이터 비기재).

[0334] ATI-450은 조사된 용량에서 잘 관용되었고, 용량 독립적 및 시간 독립적(예를 들면, 선형) PK, 및 용량 관련된

PD 효과를 나타냈다. 이 연구의 결과는 류마티스 관절염 및 다른 면역 매개된 염증성 질환의 치료를 위한 2상 개발로의 ATI-450의 진행을 뒷받침한다.

표 4

인구학적 특징의 요약

[0335]

	단일 상승 용량 그룹						다중 상승 용량 그룹				
	위약 (n=8)	ATI-450 10 mg (n=6)	ATI-450 30 mg (n=6)	ATI-450 50 mg (n=6)	ATI-450 100 mg (n=6)	전체 (N=32)	위약 (n=6)	ATI-450 10 mg BID (n=8)	ATI-450 30 mg BID (n=8)	ATI-450 50 mg BID (n=8)	전체 (N=30)
성별, n (%)											
여성	6 (75.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	27 (84.4)	3 (50.0)	5 (62.5)	4 (50.0)	5 (62.5)	17 (56.7)
남성	2 (25.0)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (15.6)	3 (50.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	13 (43.3)
인종, n (%)											
백인	3 (37.5)	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	15 (46.9)	4 (66.7)	3 (37.5)	6 (75.0)	2 (25.0)	15 (50.0)
흑인	4 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	14 (43.8)	2 (33.3)	4 (50.0)	2 (25.0)	5 (62.5)	13 (43.3)
기타	1 (12.5)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	3 (9.4)	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	2 (6.7)
민족성, n (%)											
히스패닉 또는 라틴계	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (12.5)	0	0	2 (25.0)	0	2 (6.7)
히스패닉 또는 라틴계가 아님	8 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	28 (87.5)	6 (100.0)	8 (100.0)	6 (75.0)	8 (100.0)	28 (93.3)
연령, 세, 평균 ± SD	37.0 ± 7.5	32.2 ± 13.7	28.7 ± 8.8	25.2 ± 4.0	31.2 ± 3.7	31.2 ± 8.8	35.2 ± 6.9	36.3 ± 7.8	37.9 ± 8.0	37.9 ± 9.0	36.9 ± 7.7
체중, kg, 평균 ± SD	76.4 ± 9.9	75.23 ± 16.78	72.8 ± 8.4	71.3 ± 8.2	61.5 ± 6.2	71.8 ± 11.2	79.7 ± 17.4	72.7 ± 10.7	77.2 ± 14.4	75.9 ± 9.1	76.1 ± 12.5
키, cm, 평균 ± SD	166.1 ± 5.9	172.5 ± 10.5	159.5 ± 10.0	163.8 ± 6.9	165.0 ± 8.6	165.4 ± 8.9	170.7 ± 7.2	166.6 ± 7.1	168.1 ± 9.6	170.3 ± 10.5	168.8 ± 8.5
BMI, kg/m^2, 평균 ± SD	27.6 ± 2.6	25.1 ± 4.2	28.6 ± 2.1	26.6 ±2.3	22.6 ± 1.1	26.2 ± 3.3	27.1 ± 4.4	26.2 ± 3.9	27.1 ± 2.5	26.3 ± 3.7	26.7 ± 3.5

BID = 1일 2회; BMI = 체질량 지수.

[0336]

표 5

2명 이상의 대상체에서 발생하는 가장 흔한 치료-응급 부작용(안전성 세트)

[0337]

사건	ATI-450, n (%) (n=48)	위약, n (%) (n=14)
어지럼증	6 (12.5)	0
두통	10 (20.8)	2 (14.3)
상기도 감염	3 (6.3)	1 (7.1)
변비	3 (6.3)	1 (7.1)
오심	2 (4.2)	1 (7.1)
복통	2 (4.2)	0
구토	0	2 (14.3)

표 6

ATI-450 의 약동학적 매개변수

매개변수	단일 상승 용량 그룹				다중 상승 용량 그룹		
	ATI-450 10 mg (N=6)	ATI-450 30 mg (N=6)[a]	ATI-450 50 mg (N=6)	ATI-450 100 mg (N=6)	ATI-450 10 mg BID (N=8)	ATI-450 30 mg BID (N=8)	ATI-450 50 mg BID (N=8)
C_{max}, ng/mL	39.4 ± 10.4	122.0 ± 33.4	160.7 ± 20.4	426.0 ± 110.6	51.8 ± 15.8	146.5 ± 33.6	219.0 ± 77.8
T_{max}, h[b]	2.0 (2.0–4.0)	4.0 (2.0–4.1)	3.0 (2.0–4.0)	2.0 (2.0–4.0)	2.0 (2.0–2.0)	2.0 (1.0–4.0)	3.0 (1.0–4.0)
AUC_{0-t}, h*ng/mL	276.3 ± 77.8	1074.0 ± 243.5[a]	1430.0 ± 254.0	3489.8 ± 475.7	364.6 ± 110.7	1204.6 ± 309.1	2260.3 ± 1074.7
AUC_{0-inf}, h*ng/mL	285.3 ± 78.4	1102.4 ± 247.4[a]	1464.7 ± 269.5	3654.8 ± 522.9	N/A	N/A	N/A
AUC_{tau}, h*ng/mL	N/A	N/A	N/A	N/A	287.8 ± 81.5	908.9 ± 163.1	1507.8 ± 659.9
$t_{1/2}$, h	8.5 ± 3.2	10.7 ± 3.3[a]	9.1 ± 2.4	11.2 ± 5.8	9.6 ± 2.1	10.3 ± 3.2	11.6 ± 3.7
CL/F 또는 CL_{ss} /F,[c] L/h	37.0 ± 8.8	28.4 ± 7.1[a]	35.1 ± 6.3.	27.9 ± 4.3	37.4 ± 10.9	33.9 ± 5.9	37.3 ± 11.7
V_z/F 또는 V_{ss}/F,[c] L	430.2 ± 124.0	451.4 ± 201.5[a]	445.0 ± 94.7	439.8 ± 189.7	517.4 ± 203.2	483.1 ± 85.1	586.4 ± 163.2
C_{trough}, ng/mL[d]							
2 일	N/A	N/A	N/A	N/A	10.1 ± 4.7	37.5 ± 18.8	84.0 ± 40.6
3 일	N/A	N/A	N/A	N/A	9.8 ± 4.5	44.1 ± 29.3	80.6 ± 44.2
4 일	N/A	N/A	N/A	N/A	9.2 ± 5.0	36.8 ± 14.9	81.5 ± 49.6
5 일	N/A	N/A	N/A	N/A	9.6 ± 4.7	34.9 ± 13.8	81.5 ± 43.9
6 일	N/A	N/A	N/A	N/A	10.7 ± 4.9	38.9 ± 16.2	76.4 ± 38.6
7 일	N/A	N/A	N/A	N/A	11.8 ± 5.2	41.1 ± 18.3	87.9 ± 49.4
C_{min}, ng/mL	N/A	N/A	N/A	N/A	8.1 ± 3.1	28.8 ± 10.7	58.7 ± 32.8
C_{avg}, ng/mL	N/A	N/A	N/A	N/A	24.0 ± 6.8	75.6 ± 13.4	125.6 ± 55.0
R_{ac}, C_{max}	N/A	N/A	N/A	N/A	1.57 ± 0.62	1.17 ± 0.26	1.25 ± 0.48
R_{ac}, AUC_{tau}	N/A	N/A	N/A	N/A	1.44 ± 0.32	1.36 ± 0.33	1.29 ± 0.37

[0338] 제시된 데이터는 달리 표시되지 않는 한 평균 ± SD 이다.

[a]1 명의 대상체는 취소된 동의로 인해 AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, $t_{1/2}$, CL/F 및 V_z/F 측정에 대해 배제되었다. 과거 12 시간에 샘플을 수집하지 않았다.

[b]제시된 데이터는 중앙치(범위)이다.

[c]CL/F 및 Vz/F 에 대한 값은 단일 용량에 대한 것이고, CL_{ss}/F 및 V_{ss}/F 에 대한 값은 다중 용량에 대한 것이다.

[d]C_{trough} 값은 MAD 코호트에 대해 2 일 내지 7 일에 대해 제시된다.

AUC_{0-inf}, 시간 0 에서 시간 무한까지의 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적; AUC_{0-t}, 시간 0 에서 시간 t 까지의 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적; AUC_{tau}, 12 시간 투약 간격, tau 에 걸친 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적; BID, 1 일 2 회; CL/F, 청소율; CL_{ss}/F, 정상 상태에서의 청소율; C_{avg}, 7 일에 다중 투약 후 평균 혈장 농도; C_{max}, 최대 혈장 농도; C_{min}, 최소 혈장 농도; C_{trough}, 투약 간격의 종료 시 측정된 농도; N/A, 이용 가능하지 않음; R_{ac},AUC_{tau}, AUC_{tau}에 대한 축적비; R_{ac},C_{max}, C_{max}에 대한 축적 비; $t_{1/2}$, 말단 제거 반감기; T_{max}, 최대 혈장 농도까지의 시간; V_{ss}/F, 정상 상태에서의 분포의 부피; V_z/F, 분포의 부피.

[0339]

표 7

50 mg BID 용량 코호트에서 투약 간격에 걸친 사이토카인 및 바이오마커 IC_{80} 값 및 배수

바이오마커	IC_{80}[a] (ng/mL)	C_{trough}[b] (IC_{80}의 배수)	C_{max}[b] (IC_{80}의 배수)
p-HSP27	36.7	2.4x	6.0x
TNF-α	62.6	1.4x	3.5x
IL-1β	40.8	2.2x	5.4x
IL-6	747.8	0.1x	0.3x
IL-8	38.8	2.3x	5.6x

[a]WinNonlin 억제 E_{max} 모델 104 를 사용하여 조합된 SAD 및 MAD ATI-450 농도 및 생체외 억제 데이터로부터 생성된 IC_{80} 값.

[b]값은 7 일에 50 mg BID MAD 코호트로부터였음; C_{trough} = 87.9 ng/mL 및 C_{max} = 219 ng/mL.

BID, 1 일 2 회; C_{max}, 최대 관찰된 혈장 농도; C_{trough}, 투약 간격의 종료 시 측정된 농도; IC_{80}, 최대 억제의 80%에 대한 농도; IL, 인터류킨; MAD, 다중 상승 용량; p-HSP27, 인산화된 열 쇼크 단백질 27; SAD, 단일 상승 용량; TNF-α, 종양 괴사 인자 α.

[0340]

[0341] **방법**

[0342] **연구 설계**. PRA Health Sciences는 캔자스주 레넥사에서 임상 장소에서 연구를 이끌었고, 연구와 관련된 관찰자의 맹검을 유지시키면서 모든 코호트에 대한 무작위화 계획을 준비하였다. PRA는 건강한 대상체가 연구에 등록한 후 무작위화에 적격이되므로 순차적으로 무작위화 코드를 배정하였다. 각각의 SAD 용량 코호트에 대해, 대상체는 전체 6:2 비로 ATI-450 또는 위약으로 무작위로 배정되었다. 각각의 MAD 용량 코호트에 대해, 대상체는 전

체 8:2 비로 ATI-450 또는 위약으로 무작위로 배정되었다.

[0343] **단일 상승 용량(SAD) 코호트.** 32명의 대상체는 10, 30, 50 또는 100mg(코호트당 n=6) 또는 위약(코호트당 n=2)의 ATI-450 용량을 받도록 4개 중 1개의 코호트로 배정되었다. 각각의 대상체는 아침에 빈 위에 ATI-450 또는 위약의 단일 경구 용량을 받았다. 모든 대상체는 -1일에 임상 연구 시설에 입장하였고, ATI-450 또는 위약 투여 후 48시간까지 머물렀다.

[0344] **다중 상승 용량(MAD) 코호트.** 30명의 대상체는 10, 30 또는 50mg BID(코호트당 n=8) 또는 위약(코호트당 n=2)의 ATI-450 용량을 받도록 3개 중 1개의 코호트로 배정되었다. 대상체는 7일의 아침에 투여된 최종 용량으로 7일 동안 아침 및 저녁에 빈 위에 ATI-450 또는 위약의 각각의 용량을 받았다. 대상체는 -1일에 임상 시설에 입장하였고, 7일에 아침 용량 후 72시간까지 장소에 남았다.

[0345] **대상체.** 대상체는 18세 내지 55세(포함)의 건강한 남성 또는 여성이었고; 50 kg의 최소 체중으로 18 내지 32 kg/m2(포함)의 체질량 지수를 갖고; 스크리닝 시 HIV-1 및 HIV-2 항체, B형 간염 표면 항원 및 C형 간염 바이러스 항원에 대해 음성 시험되었다. 여성 대상체는 임신하거나 수유 중이 아니고, 이성적으로 왕성하고 임신 가능성이 있으면 피임의 2가지의 효과적인 방법을 사용할 것에 동의하였다.

[0346] 대상체는 현재의 급성 또는 만성 질환을 갖거나 허가의 2주 내에 이의 안전성 또는 다른 연구 평가에 영향을 미칠 수 있는 약제를 사용하면 연구로부터 배제되었다.

[0347] 연구는 헬싱키 선언의 원칙에 따라 그리고 국제 조화 협의 E6 우수 임상 실무 지침(International Council for Harmonization E6 Guideline for Good Clinical Practice) 및 임의의 적용 가능한 국법 및 지방 법률 및 규제에 준수하여 수행되었다. 임상 연구 프로토콜, 서면 동의 형식 및 모든 문서에 대한 계정이 캔자스 오버랜드 파크의 Midlands Independent Review Board에 의해 검토되고 허가되었다. 서면 동의서는 임의의 연구 관련된 절차가 시작하기 전에 모든 대상체로부터 얻었다.

[0348] **안전성 및 내약성 평가.** 부작용, 임상 실험실 시험, 활력 징후, 심전도, 홀터(Holter) 모니터링 및 신체 검사 결과는 연구의 부분 둘 다에서 각각의 대상체에 대해 평가되었다.

[0349] **혈액 샘플링 및 바이오분석.** 2 밀리리터의 혈액 샘플을 PK 분석을 위해 수집하였다. SAD 코호트에 대해, 혈액은 투약 전에 및 투약 후 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 24시간, 36시간 및 48시간에 수집되었다. MAD 코호트에 대해, 혈액은 1일에 아침 투약 전 및 투약 후 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간 및 12시간(저녁 용량 전); 2일 내지 6일에 아침 용량 전; 및 7일에 아침 용량 전 및 아침 용량 후 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 13시간, 14시간, 24시간, 36시간, 48시간 및 72시간에 수집되었다.

[0350] 10mL의 혈액 샘플을 PD 분석을 위해 수집하였다. SAD 코호트에 대해, 혈액은 투약 전 및 투약 후 1시간, 12시간 및 24시간에 수집되었다. MAD 코호트에 대해, 1일에 혈액은 아침 용량 전 및 아침 용량 후 4시간 및 12시간(저녁 용량 전) 수집되었고; 7일에 혈액은 아침 용량 전 및 아침 용량 후 4시간 및 12시간에 수집되었다.

[0351] 혈장 샘플에서의 ATI-450 농도는 검증된 고성능 액체 크로마토그래피와 텐덤 질량 분광법 방법(보충 정보에서의 상세내용)을 사용하여 PRA Health Sciences-Bioanalytical Laboratory(캔자스주 레넥사)에 의해 결정되었다. 정량 하한은 0.500ng/mL였다.

[0352] 혈액 샘플에서의 인산화된 열 쇼크 단백질 27 (p-HSP27), IL-1β, IL-6, IL-8 및 TNF-α 수준의 (Confluence Discovery Technologies, Inc.[미주리주 세인트 루이스]에 의해 수행된) PD 생물분석은 3가지 조건하에 분석되었다: (1) 비자극된, (2) 생체외 리포폴리사카라이드 자극 및 (3) 외인성으로 첨가된 10μM ATI-450의 존재 하에 생체외 리포폴리사카라이드 자극. 병력학적 데이터는 소정의 분석 물질에 대해 달성된 ATI-450에 의한 최대 억제의 백분율이 일치하고, 따라서 샘플에 걸쳐 정규화에 유용함을 보여준다. p-HSP27 및 사이토카인을 분석하기 위한 검정의 추가 상세내용 보충 정보에 포함된다.

[0353] SAD 코호트 데이터는 최대 신호로서 생체외 리포폴리사카라이드 자극 및 최대 억제로서 1일 생체외 리포폴리사카라이드와 10μM ATI-450을 사용한 샘플 세트에 걸친 정규화를 사용하여 1일 투약전의 %로서 각각의 대상체 세트(투약전 1일, 투약 후 1일-1시간, 투약 후 1일-12시간 및 투약 후 2일-24시간)에 대해 계산되었다.

[0354] MAD 코호트 데이터는 최대 신호로서 생체외 리포폴리사카라이드 자극 및 최대 억제로서 1일 생체외 리포폴리사카라이드와 10μM ATI-450을 사용한 샘플 세트에 걸친 정규화를 사용하여 1일 투약전의 %로서 각각의 대상체 세트(투약전 1일, 투약 후 1일-4시간, 투약 후 1일-12시간, 투약전 7일, 투약 후 7일-4시간 및 투약 후 7일-12시

간)에 대해 계산되었다.

[0355] **약동학.** ATI-450 혈장 농도 및 PK 매개변수는 모든 SAD 및 MAD 코호트에 대해 결정되었다. Phoenix WinNonlin ™, 버전 8.1(뉴저지주 프린스턴 세르타라)에 의한 비구획 분석은 ATI-450에 대한 혈장 농도-시간 데이터로부터의 하기 PK 매개변수를 결정하도록 사용되었다: 최대 관찰된 혈장 농도(Cmax); 최대 관찰된 혈장 농도까지의 시간(T_{max}); 시간 0에서 시간 t까지의 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적(AUC_{0-t})(여기서 t는 마지막 정량 가능한 농도의 시간임); 시간 0에서 무한까지의 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적(AUC_{0-inf}); 겉보기 말단 제거 속도 상수(λz) 및 연관된 반감기($t_{1/2}$); 겉보기 청소율($CL_{/F}$); 및 겉보기 분포 부피($V_{z/F}$). MAD 코호트에 대해, 12시간 투약 간격에 걸친 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적, tau (AUC_{tau}); 7일에 다수의 투약 후 투약 간격에서 최소 관찰된 혈장 농도(C_{min}); 7일에 다수의 투약 후 평균 혈장 농도(C_{avg}); 투약 간격의 종료 시 측정된 농도(C_{trough}); C_{max} 및 AUC_{tau}에 대한 축적 비(R_{ac},C_{max} 및 R_{ac},AUC_{tau}); 정상 상태에서의 겉보기 청소율(CL_{ss}/F); 및 정상 상태에서의 겉보기 분포 부피(V_{ss}/F)를 포함하는 몇몇 추가 PK 매개변수가 결정되었다.

[0356] **약물역학.** PD 데이터 분석은 Microsoft Excel 2010(Microsoft, 워싱턴주 레드몬드), Meso Scale Discovery Workbench® 분석 소프트웨어(메릴랜드주 락빌) 및 Phoenix WinNonlin, 버전 8.2를 사용하여 수행되었다. Phoenix WinNonlin에서의 PK/PD 분석을 위해, ATI-450 혈장 농도 및 모든 SAD/MAD 코호트로부터의 인간 전혈에서의 리포폴리사카라이드 자극된 p-HSP27, TNF-α, IL-1β, IL-6 및 IL-8 수준의 생성의 억제의 백분율은 억제 E_{max} 모델(WinNonlin, 모델 104)을 사용하여 동시에 피팅되었다. 각각의 바이오마커에 대한 모델에 의해 추정된 매개변수는 0 농도에서의 기준선 효과(E_0), 최대 퍼센트 억제(Imax) 및 최대 절반 억제(IC_{50})에서의 ATI-450 혈장 농도였다. 80% 억제(IC_{80})에서의 ATI-450 농도는 하기 식을 사용하여 IC_{50} 추정치로부터 후속하여 계산되었다: $IC_x = (x/100-x)*IC_{50}$, 여기서 x는 퍼센트 억제임(예를 들면, 80%). 추가로, HSP27 및 각각의 사이토카인에 대한 IC_{50} 및 IC_{80} 추정치에 7일에 50mg BID에서의 ATI-450의 피크 및 트로프 농도의 배수가 결정되었다.

[0357] **샘플 크기 개산.** 통계 파워의 후향적 계산은 샘플 크기에 대해 이루어지지 않았다. 각각 SAD 및 MAD 코호트에 대한 32명의 대상체 및 30명의 대상체의 샘플 크기는 선택되었고, 인간 최초 연구에 대해 통상적이다.

[0358] **ATI-450의 생물분석 검정.** 샘플 가공은 50.0 ㎕ 샘플 부피를 사용하여 단백질 침전에 의해 수행되었다. 0.700 mL/분의 유속으로 등용매 조건(후-용리 구배 세척)으로 조작되는, 이동상 A로서 10 mM 포름산암모늄과 0.3% 포름산 및 이동상 B로서 50:50:0.3 아세토니트릴:메탄올:포름산을 사용하여 40℃에서 Waters Acquity UPLC BEH C18 칼럼(2.1 x 50mm, 1.7㎛ 입자 크기)을 사용하여 액체 크로마토그래피와 탠덤 질량 분광법에 의해 잠재적인 대사물질과 간섭하는 내인성 화합물 사이의 분리를 달성하였다. 터보-이온 스프레이 소스가 장착된 트리플 쿼드러플 6500 질량 분광기는 양이온 모드에서 검출에 사용되었다. 정량화는 ATI-450에 대한 m/z 514.3→297.2 및 내부 표준품, ATI-450-$^{13}C_3$에 대한 517.3→336.2의 전이의 다수의 반응 모니터링에 기초하였다. $1/x^2$ 가중 인자에 의한 0.500 내지 500ng/mL의 범위의 선형 보정 곡선을 사용하였다. 상기 방법은 정량화 하한(여기서, 20% 이하가 허용 가능함)에서를 제외하고 15% 이하의 풀링된 혈장 품질 대조군 샘플에 대한 일자내 및 일자간 정확성(변동 계수)을 갖는 것이 최소로 요구되었다. 계산된 농도(일자내 및 일자간 둘 다)는 정량화 하한을 제외하고 모든 농도에서 공칭의 15% 내인 것이 요구되었고, 여기서 공칭으로부터의 20% 이하의 편차가 허용 가능하였다. 상기 방법의 정확성 및 정확도는 검정 검증의 이 최소 요건을 초과하였다. 게다가, 동결된 K_2-EDTA 인간 혈장에서의 분석물질의 안정성은 분석 전에 샘플의 저장 기간을 초과하는 기간 동안 뿐만 아니라 연구 샘플 또는 워킹 용액이 처리되는 모든 조건하에 입증되었다.

[0359] p-HSP27 분석을 위한 샘플 준비. p-HSP27 분석을 위해, 각각의 샘플의 1mL의 분취액을 후속하는 치료 지정에 의해 6개의 2mL의 마이크로 관으로 옮겼다: 오직 리포폴리사카라이드 자극에 대해 'A'(최대 신호), 리포폴리사카라이드 자극을 받은 생체외 첨가된 ATI-450 샘플에 대해 'B'(최대 억제), 비자극된에 대해 'C'. 치료 그룹은 그룹 'A'에 대해 3개의 관, 그룹 'B'에 대해 2개의 관 및 그룹 'C'에 대해 1개의 관으로 이루어졌다.

[0360] 디메틸 설폭사이드(DMSO)를 0.1%의 최종 농도로 그룹 'A' 및 'C'에서 모든 관에 첨가하였다 (10% 소 태아 혈청(FBS) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신/글루타민을 함유하는 둘베코 변형 이글 배지(DMEM)에서 10% DMSO 용액의 mL당 10 ㎕). 이후, 샘플을 실온에서 온화하게 락킹하였다. 100% DMSO에서의 10 mM에서의 ATI-450의 스톡 용액

을 10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 DMEM 중의 1 mM으로 희석하고, 10㎕의 이 워킹 용액을 0.1% DMSO 중의 10 μM의 최종 농도를 생성하도록 그룹 'B' 샘플에서의 혈액의 mL당 첨가하였다. 이후, 샘플을 최소 1시간 동안 실온에서 온화하게 락킹하였다.

[0361] 그룹 'A' 및 'B'에서의 샘플을 실온에서 22분 동안 100ng/mL의 최종 농도로 리포폴리사카라이드로 자극하였다. 10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 DMEM 중의 1mg/mL에서의 리포폴리사카라이드의 스톡 용액을 10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 DMEM 중의 10㎍/mL로 희석하고, 10㎕의 이 워킹 용액을 혈액의 mL당 첨가하였다. 샘플을 11분 동안 실온에서 온화하게 락킹하고, 이후 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 단리 전에 11분 동안 똑바로 배치하였다.

[0362] 10% FBS 단독을 함유하는 10㎕의 DMEM을 모든 환자 샘플(비자극된 샘플)에 대한 그룹 'C'에서의 혈액의 mL당 첨가하였다. 샘플을 11분 동안 실온에서 온화하게 락킹하고, 이후 PBMC 단리 전에 11분 동안 똑바로 배치하였다.

[0363] 각각의 샘플에 대한 치료(자극되거나 비자극된 리포폴리사카라이드)의 완료 시, PBMC를 모든 치료 그룹에서 각각의 인간 전혈 분취액으로부터 단리하였다. 각각의 샘플로부터의 1mL의 혈액을 2mL의 미세원심분리 관에서 0.75mL의 Histopaque-1077로 온화하게 층상화하였다. Histopaque-1077을 실온에서 유지시켰다. 샘플을 에펜도르프 원심분리기에서 16,000 x g에서 2분 동안 원심분리하였다. 계면 및 상층을 제거하고, 1mL의 차가운 둘베코 포스페이트 완충 식염수(DPBS)를 함유하는 관에 첨가하였다. 이후, 이 샘플을 세포를 펠릿화하기 위해 에펜도르프 원심분리기에서 16,000 x g에서 30초 동안 원심분리하였다. 완충액 상청액을 흡인에 의해 제거하고, 1mL의 차가운 DPBS에 재현탁시켰다. 이후, 각각의 샘플로부터의 펠릿을 상기 기재된 것처럼 재펠릿화하였다. 완충액을 흡인에 의해 제거하고, 최종 펠릿을 100㎕의 완전 용해 완충액(MSD Tris 용해 완충액, 1X Halt™ Protease 억제제 칵테일, 1X 포스파타제 억제제 칵테일 2, 1X 포스파타제 억제제 칵테일 3, 2mM PMSF, 2mM 불화나트륨 및 1mM 바나듐산나트륨)에 용해시켰다. 샘플을 세포 펠릿이 완전히 용해할 때까지 와류시키고, 이후 드라이 아이스에서 플래시 동결시켰다.

[0364] **Luminex 기술을 사용한 p-HSP27(Ser78) 수준의 분석.** 용해물을 96웰 고체 플레이트 및 휴대용 자석 분리 블록에 대한 키트 규정된 면역검정 프로토콜을 사용하여 Millipore Sigma(Burlington, MA)로부터 커스텀 Milliplex® MAP Human Phospho-HSP2(Ser78) Cell Signaling Magnetic Bead Kit에 의해 HSP27 인산화에 대해 분석하였다. 주어진 코호트로부터의 모든 샘플 용해물을 생성하면, 용해물을 4℃에서 해동하고, 환저 96웰 폴리프로필렌 마스터 플레이트로 옮겼다. 각각의 용해물(17㎕의 용해물과 17㎕의 Milliplex® MAP 검정 완충액 2)의 2배 희석으로 이루어진 도우터 플레이트를 각각의 마스터 플레이트에 대해 생성시켰다. 도우터 플레이트로부터의 희석된 용해물을 이 검정에서 사용하였다.

[0365] 키트에 제공된 96웰, 평평-바닥, 투명-바닥 검정 플레이트를 10분 동안 검정 완충액 2의 50 ㎕/웰로 예비세척하였다. 세척물을 경사여과하고, 검정 완충액 2 중의 1X HSP27 자석 비드를 25 ㎕/웰의 각각의 웰에 첨가하였다. 이후, 도우터 플레이트로부터의 희석된 용해물을 25 ㎕/웰에서 첨가하였다. 플레이트를 실링하고, 암소에서 진탕시키면서 4℃에서 밤새 항온처리하였다.

[0366] 밤샘 항온처리 후, 휴대용 자석 분리 블록을 사용하여, 샘플을 경사여과하고, 플레이트를 검정 완충액 2로 2회 세척하였다. 비오틴 표지된 검출 항체(검정 완충액 2 중의 1X)를 모든 플레이트에 25 ㎕/웰에서 첨가하고, 1시간 동안 항온처리하였다. 모든 항온처리는 암소에서 진탕에 의해 실온에서였다. 이후, 검출 항체를 휴대용 자석 분리 블록을 사용하여 경사여과하고, 스트렙타비딘-피코에리트린(PE; 검정 완충액 2 중의 1X)을 25 ㎕/웰에서 각각의 웰에 첨가하였다. 이후, 플레이트를 15분 동안 항온처리하였다. 증폭 완충액(검정 완충액 2 중의 1X)을 25 ㎕/웰에서 스트렙타비딘-PE-함유 웰에 첨가하고, 추가 15분 동안 항온처리하였다. 휴대용 자석 분리 블록을 사용하여, 스트렙타비딘-PE/증폭 완충액을 경사여과에 의해 제거하였다. 검정 완충액 2를 150 ㎕/웰에서 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 최소 5분 동안 플레이트에 배치하고, 이후 Luminex® 100/200 Instrument(Luminex Corp, 텍사스주 오스틴)를 사용하여 분석하였다.

[0367] **사이토카인 분석을 위한 샘플 준비.** 각각의 샘플에 대해, 180㎕의 분취액을 환저 96웰 조직 배양 폴리스티렌 저증발 플레이트의 7개의 웰로 옮겼다. 각각의 샘플에 대한 7개의 웰 중에서, 3개는 오직 리포폴리사카라이드에 대해 'A'로 지정되고(최대 신호), 2개는 리포폴리사카라이드 자극을 받은 생체외 첨가된 ATI-450 샘플에 대해 'B'로 지정되고(최대 억제), 2개는 비자극된 리포폴리사카라이드에 대해 'C'로 지정되었다. 플레이트에서의 외부 웰을 사용하지 않았고, 샘플을 둘러싸는 모든 웰은 200㎕의 포스페이트 완충 식염수를 함유하였다.

[0368] DMSO를 0.1%의 최종 농도로 그룹 'A' 및 'C'에서 모든 관에 첨가하였다 (10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신/글루타민을 함유하는 DMEM 중의 2% DMSO 용액의 10 ℓ/웰). 100% DMSO에서의 10 mM에서의 ATI-450의 스톡 용액을 10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 DMEM 중의 200 mM으로 희석하고, 10mL의 이 워킹 용액을 0.1% DMSO 중의 10 mM의 최종 농도를 생성하도록 그룹 'B' 샘플에서의 모든 웰에 mL당 첨가하였다. 샘플을 핀 도구를 사용하여 플레이트 진탕기에서 30초 동안 온화하게 혼합하고, 이후 1시간 동안 37℃/5% CO_2에서 항온처리기에 배치하였다.

[0369] 그룹 'A' 및 'B'에서의 샘플을 100ng/mL의 최종 농도로 리포폴리사카라이드로 자극하였다. 10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 DMEM 중의 1mg/mL에서의 리포폴리사카라이드의 스톡 용액을 10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 DMEM 중의 2mg/mL로 희석하고, 10mL의 이 워킹 용액을 그룹 'A' 및 'B'에서 모든 샘플에 대해 혈액의 웰당 첨가하였다. 10% FBS 단독을 함유하는 10mL의 DMEM을 그룹 'C'에서의 모든 샘플(비자극된 샘플)에 대해 혈액의 mL당 첨가하였다. 샘플을 핀 도구를 사용하여 플레이트 진탕기에서 30초 동안 온화하게 혼합하고, 이후 5시간 동안 37℃/5% CO_2에서 항온처리기에 배치하였다.

[0370] 항온처리 후, 플레이트를 항온처리기로부터 제거하고, 접착제 투명한 플레이트 시일로 실링하였다. 이후, 플레이트를 실온에서 1800 x g에서 10분 동안 원심분리하였다. 75mL의 혈장을 각각의 웰로부터 제거하고, 96웰 폴리프로필렌 환저 마스터 플레이트로 옮기고, 이것을 이후 각각의 코호트로부터의 모든 샘플이 생성될 때까지 밀봉하고 -80℃에서 동결시켰다. 주어진 코호트로부터의 모든 샘플을 생성하면, 샘플을 Meso Scale Discovery Technology를 사용하여 사이토카인(TNF-α, IL-1b, IL-6 및 IL-8) 생성에 대해 분석하였다.

[0371] Meso Scale Discovery Technology를 사용한 사이토카인 수준의 분석. 모든 리포폴리사카라이드 혈장 샘플을 Meso Scale Discovery(메릴랜드주 락빌)로부터의 V-Plex Human Proinflammatory Panel II(4-Plex) Kit에 의해 사이토카인 생성에 대해 분석하였다. 혈장 샘플을 함유하는 마스터 플레이트를 얼음에서 해동하고, 각각의 마스터 플레이트로부터 각각의 혈장 샘플(3㎕의 혈장과 72㎕의 Meso Scale Discovery Diluent 2)의 25배 희석으로 이루어진 도우터 플레이트를 생성하였다. 도우터 플레이트로부터의 희석된 혈장 샘플을 사이토카인 분석에 사용하였다. Meso Scale Discovery 4-plex 플레이트를 세척 완충액(SeraCare[마이애미주 밀포드]로부터의 Tween 20으로 완충된 1X KPL 포스페이트)의 150 ㎕/웰로 3회 세척하였다. 도우터 플레이트로부터의 제조된 교정물 및 샘플을 50 ㎕/웰에서 세척된 Meso Scale Discovery 4-plex 플레이트에 첨가하였다. 4-plex 플레이트를 실링하고 4℃에서 밤새 진탕시켰다.

[0372] 밤샘 항온처리 후, 샘플을 경사여과에 의해 제거하였다. 이후, 4-플렉스 플레이트를 세척 완충액의 150 ㎕/웰로 3회 세척하였다. Meso Scale Discovery Diluent 3 중의 설포-태그화된 항-인간 IL-1β, 설포-태그화된 항-인간 IL-6, 설포-태그화된 항-인간 IL-8 및 설포-태그화된 항-인간 TNF- 항체로 이루어진 검출 항체 믹스를 25 ㎕/웰에서 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 실링하고, 진탕시키면서 실온에서 2시간 동안 항온처리하였다. 항온처리 후, 검출 항체를 경사여과에 의해 제거하였다. 4-플렉스 플레이트를 2X Read Buffer이 모든 웰에 150 ㎕/웰에서 첨가된 후 세척 완충액의 150 ㎕/웰로 3회 세척하였다. 이후, 플레이트를 Meso Scale Discovery Sector S 600 장치를 사용하여 판독하였다. 사이토카인 보정 곡선을 확립하고, 샘플에서 분석물 농도를 결정하기 위한 계산은 Meso Scale Discovery Workbench 분석 소프트웨어를 사용하여 수행되었다.

표 8

SAD 코호트에서의 ATI-450 의 용량 비례의 통계 분석

PK 매개변수	n	절편	기울기	기울기의 90% CI
C_{max} (ng/mL)	24	1.302	1.006	(0.902, 1.111)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	23	3.113	1.088	(0.997, 1.180)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	23	3.134	1.091	(0.999, 1.184)

[0373]

[0374] 용량 비례 분석은 파워 모델을 사용하여 수행되었다: ln(PK) = 절편 + 기울기*ln(용량) + e, 여기서 PK는 PK 매개변수이고, e는 잔차항이다. 기울기 = 1의 값은 용량 비례성을 나타낸다. 표 8에서, 하기 용어가 사용된다: AUC, 농도-시간 곡선 하의 면적; C_{max}, 최대 혈장 농도; CI, 신뢰 간격; n, 관찰의 수; PK, 약동학적.

표 9

MAD 코호트에서의 ATI-450 의 용량 비례의 통계 분석

[0375]

PK 매개변수	n	절편	기울기	기울기의 90% CI
C_{max} (ng/mL)	24	1.857	0.899	(0.757, 1.042)
AUC_{tau} (h*ng/mL)	24	3.292	1.019	(0.872, 1.167)

[0376] 용량 비례 분석은 파워 모델을 사용하여 수행되었다: In(PK) = 절편 + 기울기*In(용량) + e, 여기서 PK는 PK 매개변수이고, e는 잔차항이다. 기울기 = 1의 값은 용량 비례를 나타낸다. 표 9에서, 하기 용어가 사용된다: AUC, 농도-시간 곡선 하의 면적; C_{max}, 최대 혈장 농도; CI, 신뢰 간격; n, 관찰의 수; PK, 약동학적.

표 10

억제 E_{max} 모델 매개변수

[0377]

	p-HSP27	TNF-α	IL-1β	IL-6	IL-8
IC_{50}, ng/mL	9.2	15.6	10.2	186.9	9.7
IC_{80}, ng/mL	36.7	62.6	40.8	747.8	38.8
I_{max}, %	110.6	96.5	74.3	116.4	57.1

[0378] 표 10에서, 하기 용어가 사용된다: IC_{50}, 최대 절반 억제에서의 혈장 농도; IC_{80}, 최대 억제의 80%에서의 혈장 농도; IL, 인터류킨; I_{max}, 최대 퍼센트 억제; p-HSP27, 인산화된 열 쇼크 단백질 27; TNF, 종양 괴사 인자.

[0379] **실시예 2: 경구로 투여된 ATI-450의 더 높은 용량의 연장 연구.**

[0380] 실시예 1에 기재된 I상 임상 연구의 이 연장은 건강한 지원자에서의 더 높은 용량(80mg 및 120mg 1일 2회)의 ATI-450의 안전성 및 내약성을 확립하도록 수행되었다.

[0381] **방법:** 안전성, 약동학(PK) 및 약물역학(PD)은 18세 내지 55세의 남성 및 여성 건강한 대상체(n=77)에서의 무작위화된, 관찰자 맹검, 위약 제어된 연구에서의 대상체의 2개의 코호트에서 평가되었다. 연구는 2개의 코호트에 등록된 이십(20)명의 대상체로 이루어졌다. 각각의 용량 수준/코호트에서 총 10명의 대상체는 7일 동안 1일 2회(BID) ATI-450의 다수의 경구 용량, 즉 80mg 또는 120mg(n=8), 또는 위약(n=2)을 받도록 무작위화되었다. 최종 용량은 7일에 아침에 투여되었다. 혈액 샘플을 각각의 대상체에 대해 투약 전 1일, 투약 후 1일-4시간 및 투약 후 1일-12시간 및 투약 전 7일, 투약 후 7일-4시간, 투약 후 7일-12 시간 및 투약 후 7일-24시간에 얻었다.

[0382] **결과. 도 4a 내지 도 4e**의 그래프는 10mg, 30mg, 50mg, 80mg 및 120mg의 ATI-450이 투약된 대상체로부터 취한 7일 혈액 샘플로부터의 LPS 자극된 pHSP27(도 4a, 상부), TNF-α(도 4b, 상부), IL-1β(도 4c, 상부), IL-8(도 4d, 상부), IL-6(도 4e, 상부)의 용량 의존적 억제를 보여준다. 도 4a 내지 도 4e는 또한 1일 투약전 값(100%로 설정)을 7일 값 투약 후 4시간(근사 C_{max}) 및 투약 후 12시간(C_{trough})과 비교하여 1일 2회 10mg, 30mg, 50mg, 80mg, 및 120mg이 투여된 대상체에서의 pHSP27(도 4a, 하부), TNF-α(도 4b, 하부), IL-1β(도 4c, 하부), IL-8(도 4d, 하부), IL-6(도 4e, 하부)의 평균(±SEM) 수준을 보여준다. 이 결과는 실시예 1의 발견을 연장시켜 더 높은 용량의 ATI-450이 전염증성 사이토카인의 억제에서 증가된 이익을 갖는다는 것을 보여준다.

[0383] 더 높은 용량에서의 ATI-450은 전염증성 사이토카인과 동일한 정도로 조절 항염증성 사이토카인 IL-10을 억제하지 않는다. 도 5는 위약 또는 80mg 또는 120mg의 ATI-450이 투약된 대상체로부터 취한 혈액 샘플에서의 TNF-α 및 IL-1β에 대한 생체외 자극된 IL-10의 차등적 조절을 보여주는 그래프이다. IL-10은 전염증성 사이토카인(TNF-α 및 IL-1β)의 최대 억제 근처에서 생성된 약물의 용량에서 불과 25% 내지 30%를 조절하였다.

[0384] ATI-450은 LPS 또는 IL-1β에 의해 자극되든 생체외 IL-1β 유도된 전염증성 사이토카인 TNF-α, IL-6 및 IL-8을 강력하게 억제한다. 도 6은 LPS 및 IL-1β 자극된 TNF-α(가장 왼쪽), IL-6(중간) 및 IL-8(가장 오른쪽) 생성의 ATI-450 조절을 비교하는 3개의 그래프를 도시한다.

[0385] 도 7a 내지 도 7c 및 표 8은 하기에 80mg 및 120mg BID 투약 후 ATI-450의 약동학적 데이터를 요약한다. 도 7a는 BID 투약의 1일(상부) 및 7일(중간 및 하부) 후 ATI-450의 평균 혈장 농도-시간 프로파일, 반로그 스케일을

보여주는 그래프를 도시한다. BID, 1일 2회. 도 7b는 120mg BID에서 투약된 ATI-450의 평균(±표준 편차) 혈장 농도-시간 프로파일을 보여준다. 도 7c는 120mg BID 투약 후 1일(왼쪽) 및 7일(오른쪽)에 개별 대상체에서의 ATI-450의 혈장 농도-시간 프로파일을 보여주는 그래프를 도시한다.

[0386] ATI-450 80mg 및 120mg BID 투약의 평균 약동학적 매개변수의 요약은 표 11에 제공된다. 50mg BID 코호트에 대한 상응하는 매개변수는 비교를 위해 포함된다.

표 11

ATI-450 80 mg 및 120 mg BID 투약의 약동학적 매개변수

매개변수	1일			7일		
	ATI-450 50 mg (N=8)	ATI-450 80 mg (N=8)	ATI-450 120 mg (N=8)	ATI-450 50 mg BID (N=8)	ATI-450 80 mg BID (N=8)	ATI-450 120 mg BID (N=8)
C_{max}, ng/mL	186.7 ± 66.8	258.4 ± 83.8	378.9 ± 60.6	219.0 ± 77.8	388.8 ± 100.8	416.5 ± 122.9
t_{max}, h[a]	2.0 (2.0-4.0)	2.0 (1.0-4.0)	3.0 (2.0-3.0)	3.0 (1.0-4.0)	2.0 (2.0-3.0)	2.0 (1.0-4.0)
AUC_{0-t}, h*ng/mL	1179.5 ± 340.1	1679.2 ± 451.2	2314.5 ± 379.9	2260.3 ± 1074.7	4031.3 ± 1152.5	4171.0 ± 2094.4
AUC_{tau}, h*ng/mL	1179.5 ± 340.1	1685.7 ± 453.5	2322.1 ± 383.2	1507.8 ± 659.9	2548.0 ± 729.9	2577.8 ± 1030.9
$t_{1/2}$, h	N/A	N/A	N/A	11.6 ± 3.7	14.3 ± 5.3	8.7 ± 2.4
CL_{ss}/F, L/h	N/A	N/A	N/A	37.3 ± 11.7	33.2 ± 7.6	52.3 ± 17.4
V_{ss}/F, L	N/A	N/A	N/A	586.4 ± 163.2	600.4 ± 293.8	621.3 ± 182.8
C_{trough}, ng/mL[b]						
2일	N/A	N/A	N/A	84.0 ± 40.6	175.5 ± 67.5	152.5 ± 93.3
3일	N/A	N/A	N/A	80.6 ± 44.2	148.6 ± 54.0	144.4 ± 98.8
4일	N/A	N/A	N/A	81.5 ± 49.6	147.9 ± 59.9	126.0 ± 84.4
5일	N/A	N/A	N/A	81.5 ± 43.9	144.7 ± 78.3	145.3 ± 67.5
6일	N/A	N/A	N/A	76.4 ± 38.6	144.5 ± 64.9	160.8 ± 87.5
7일	N/A	N/A	N/A	87.9 ± 49.4	158.3 ± 60.3	155.8 ± 93.1
C_{min}, ng/mL	N/A	N/A	N/A	58.7 ± 32.8	100.5 ± 39.8	96.1 ± 64.1
C_{avg}, ng/mL	N/A	N/A	N/A	125.6 ± 55.0	212.3 ± 60.8	214.8 ± 85.9
R_{ac}, AUC_{tau}	N/A	N/A	N/A	1.29 ± 0.37	1.53 ± 0.22	1.08 ± 0.26

[0387]

제시된 데이터는 달리 표시되지 않는 한 평균 ± SD이다.

[a]제시된 데이터는 중앙치(범위)이다.

[b]C_{trough} 값은 MAD 코호트에 대해 2일 내지 7일에 대해 제시된다.

AUC_{0-t}, 시간 0에서 시간 t 까지의 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적; AUC_{tau}, 12시간 투약 간격, tau에 걸친 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적; BID, 1일 2회; CL_{ss}/F, 정상 상태에서의 청소율; C_{avg}, 7일에 다중 투약 후 평균 혈장 농도; C_{max}, 최대 혈장 농도; C_{min}, 최소 혈장 농도; C_{trough}, 투약 간격의 종료 시 측정된 농도; N/A, 이용 가능하지 않음; R_{ac},AUC_{tau}, AUC_{tau}에 대한 축적 비; $t_{1/2}$, 말단 제거 반감기; T_{max}, 최대 혈장 농도까지의 시간; V_{ss}/F, 정상 상태에서의 분포의 부피.

[0388]

[0389] 5개의 MAD 코호트에서의 ATI-450 용량에 대한 분석물 농도의 변화의 정량화는 표 12 및 도 4a 내지 도 4e에 요약되어 있다.

표 12

[0390]

바이오마커	용량 수준 (mg BID)	IC_{50}		IC_{80}		IC_{90}	
		C_{trough}	C_{max}	C_{trough}	C_{max}	C_{trough}	C_{max}
IL-1β	10	0.7	3.2	0.2	0.8	0.1	0.4
IL-6	10	0.1	0.4	0.0	0.1	0.0	0.0
IL-8	10	0.5	2.3	0.1	0.6	0.1	0.3
pHSP27	10	1.3	5.8	0.3	1.4	0.1	0.6
TNF-α	10	0.7	3.1	0.2	0.8	0.1	0.3
IL-1β	30	2.6	9.2	0.6	2.3	0.3	1.0
IL-6	30	0.3	1.2	0.1	0.3	0.0	0.1
IL-8	30	1.8	6.4	0.5	1.6	0.2	0.7
pHSP27	30	4.6	16.3	1.1	4.1	0.5	1.8
TNF-α	30	2.5	8.8	0.6	2.2	0.3	1.0
IL-1β	50	5.5	13.7	1.4	3.4	0.6	1.5
IL-6	50	0.7	1.7	0.2	0.4	0.1	0.2
IL-8	50	3.8	9.6	1.0	2.4	0.4	1.1
pHSP27	50	9.8	24.3	2.5	6.1	1.1	2.7
TNF-α	50	5.3	13.1	1.3	3.3	0.6	1.5
IL-1β	80	9.9	24.3	2.5	6.1	1.1	2.7
IL-6	80	1.2	3.1	0.3	0.8	0.1	0.3
IL-8	80	6.9	17.0	1.7	4.3	0.8	1.9
pHSP27	80	17.6	43.2	4.4	10.9	2.0	4.8
TNF-α	80	9.5	23.3	2.4	5.8	1.1	2.6
IL-1β	120	9.7	26.0	2.4	6.5	1.1	2.9
IL-6	120	1.2	3.3	0.3	0.8	0.1	0.4
IL-8	120	6.8	18.2	1.7	4.6	0.8	2.0
pHSP27	120	17.3	46.3	4.3	11.6	1.9	5.2
TNF-α	120	9.3	24.9	2.3	6.2	1.0	2.8

[0391] 표 12에서의 데이터는 5개의 MAD 용량 코호트(10mg, 30mg, 50mg, 80mg 및 120mg)에서의 C_{trough} 및 C_{max}에 대한 ATI-450에 의한 pHSP27 및 4개의 사이토카인의 억제 농도를 요약한다. 데이터는 각각의 분석물에 대한 IC_{50}, IC_{80} 및 IC_{90} 추정치에 대한 다양한 용량 코호트 내의 C_{max} 및 C_{trough}에서의 ATI-450 농도의 비로서 표현된다. 7일에 ATI-450의 각각의 평균 C_{trough} 및 C_{max} 값은 10mg BID에서의 11.83 및 51.8ng/mL, 30mg BID에서의 41.14 및 146.5ng/mL, 50mg BID에서의 87.94 및 219.0ng/mL, 80mg BID에서의 158.25 및 388.8ng/mL, 및 120mg BID에서의 155.81 및 416.5ng/mL였다. 1.0의 비는 비교되는 IC 값에 동등한 농도를 나타낸다. 1 미만의 비는 표준 형식 면에서 나타나고, 1 이상인 비는 볼드체이다. 50mg BID 용량 코호트에서, C_{trough}에서의 농도는 IL-6에서가 아니라 표적 바이오마커 pHSP27 및 4개의 사이토카인 중 3개(TNF, IL-1β 및 IL-8)에 대한 상대 IC_{80} 농도 (1.0배 내지 2.5배)와 동일하거나 이의 과량이었다. 80mg BID 및 120mg BID 용량으로부터의 트로프 농도는 50mg BID에 비해 pHSP27, TNF-α, IL-1β 및 IL-8에 대한 IC_{80} 농도의 더 많은 그러나 필적한 배수(각각 1.7배 내지 4.4배 및 1.7배 내지 4.3배)를 생성하였다. 7일에 투약 후 4시간 및 투약 후 12시간에 10mg, 30mg 및 50mg BID MAD 코호트에 대한 투약전 분석물질 수준의 백분율(100%로 설정됨)로서 표현된 생체외 자극된 검정에서 각각의 사이토카인 분석물질의 상대 농도에 대한 ATI-450 용량은 도 4a 내지 도 4e에 도시되어 있다. 투약 7일 후 4시간 샘플은 근사 정상-상태 C_{max} ATI-450 농도를 반영하도록 사용되지만, 투약 7일 후 12시간 샘플은 약물의 정상-상태 C_{trough} 농도를 반영하도록 사용되었다. 현저한 용량 의존적 농도 감소는 4시간 시점에 모든 4개의 사이토카인에 대해 관찰되고, 12시간에 걸쳐 지속하였다. TNF-α, IL-1β 및 IL-8은 모두 전체 투약 간격 동안 지속한 농도의 감소를 입증하였고, 투약 후 4시간 내지 12시간 사이에 눈에 띄게 변하지 않았다.

[0392] ATI-450은 표적 바이오마커 pHSP27의 농도 의존적 및 용량 의존적 조절 및 분석된 4개의 사이토카인, TNF-α, IL-1β, IL-6 및 IL-8의 생성의 억제 둘 다를 입증하였다. pHSP27, TNF-α, IL-1β 및 IL-8의 ATI-450 감소에 대한 농도-반응 매개변수는 필적하였지만, IL-6에 대한 매개변수는 더 높았다. 50mg BID 용량에서, 투약의 7일 후 C_{trough}에서의 농도는 pHSP27의 ATI-450 감소뿐만 아니라, TNF-α, IL-1β 및 IL-8의 생성의 ATI-450 억제에 대해 IC_{80}과 유사하거나 이의 과량이었다. 80mg BID 및 120mg BID 용량으로부터의 트로프 농도는 50mg BID에 비해 IC80 농도의 더 많은 그러나 필적한 배수를 생성하였고, 이는 표적 억제의 더 높은 수준이 이 더 높은 용량

에서 달성될 수 있음을 제시한다.

[0393] 더 높은 투약 요법, 즉 80mg 및 120mg BID는 보고된 심각한 부작용 없이 잘 관용되었다. 안전성 데이타의 요약은 표 13에 제공된다.

표 13

80 mg 또는 120 mg BID가 투여된 환자에서의 예비 안전성 데이터

AE	코호트 1 (80 mg BID, n=8)	코호트 1 (위약)	코호트 2 (120 mg BID, n=8)	코호트 2 (위약)	강도
두통	2 (25%)	1 (50%)	7 (88%)	1 (50%)	경증
어지럼증	2 (25%)		6 (75%)		경증
건피증	1 (13%)		5 (63%)		경증
변비	1 (14%)				경증
오심			2 (25%)		경증
감각이상			2 (25%)		경증
복통			1 (13%)		경증
묽은 변			1 (13%)		경증
인두염			1 (13%)		경증

오직 제 1 일 또는 제 2 일
+ 약물에서 해소된 7 건의 사례
* 약물 중단 후

[0394]

[0395] **실시예 3: ATI-450의 13주 경구 투여의 비임상 안전성 평가**

[0396] **연구 설계.** 이 연구에서, ATI-450의 13주 경구 투여는 래트 및 미니피그에서 시험되었다. 래트는 0(비히클), 3, 10 및 30mg/kg/일이 투여되었고, 미니피그는 0(비히클) 10, 30 및 60mg/kg/일이 투여되었다.

[0397] **결과:** 래트에 대한 관찰되지 않은 불리한 효과 수준(NOAEL)은 30mg/kg/일 였고, 미니피그에 대해 60mg/kg/일였다. 연구 약물 관련된 치사율이 관찰되었다.

[0398] 래트 비불리한 발견: 최소 궤양/혼합 세포 염증은 중간 용량 및 높은 용량에서 몇몇 동물에서 비강 부위 근처에서 관찰되었다. 대조군 동물을 포함하여 모든 용량에서 근세포의 최소 내지 중등도의 퇴행. 그러나, 28일 비투약 기간 후에 완전한 회복이 관찰되었다.

[0399] 미니피그 비불리한 발견: 30mg/kg/일 이상에서의 임상 발견. 약간 증가된 호중구, 림프구 및 혈소판 계수치는 10mg/kg/일 이상에서의 수컷 및 60mg/kg/일에서의 암컷에서의 감소된 적혈구 질량과 함께 관찰되었다.

표 14

6.5 일 동안 50 mg, 80 mg 및 120 mg 연구 약물의 1일 2회 경구 용량이 주어진 건강한 인간 대상체에서의 예비 평균 전신 노출(C_{max} 및 AUC_{0-12})과 비교하여 13주 동안 연구 약물의 매일의 경구 용량이 주어진 래트 및 미니피그에서의 평균 전신 노출(C_{max} 및 AUC_{0-24}).

종	용량	연구일	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng*h/mL)	노출 배수			
					래트/인간		미니피그/인간	
					C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
래트	30 mg/kg/일	88	M = 3260 F = 5440	M =36400 F = 43500	-	-	-	-
미니피그	60 mg/kg/일	90	M = 1670 F = 2360	M = 14400 F = 22600	-	-	-	-
인간	50 mg BID	7	219.0	3042[a]	15-25	12-14	7.6-11	4.7-7.4
	80 mg BID	7	388.8	5096[a]	8.4-14	7.1-8.5	4.3-6.1	2.8-4.4
	120 mg BID	7	416.5	5156[a]	7.8-13	7.1-8.4	4.0-5.7	2.8-4.4

[a]인간 AUC 값은 AUC_{0-12} x 2 로서 계산된 총 1일 노출을 나타낸다

[0400]

[0401] **실시예 4: 류마티스 관절염의 치료를 위한 ATI-450의 경구 조성물**

[0402] 2a상, 무작위화된, 조사자 및 환자 맹검, 스폰서 비맹검, 평행 그룹, 위약 제어된 연구는 중등도 내지 중증 RA

를 갖는 환자에서 MTX 단독에 대한 ATI-450과 MTX의 안전성, 내약성, PK 및 PD를 조사하도록 수행되었다.

[0403] 대략 19명의 환자는 적어도 15명의 환자가 12주의 치료를 완료할 것이라는 기대로 등록되었다. 연구는 28일 이하의 스크리닝 기간, 12주 치료 기간 및 4주 추적관찰 기간으로 이루어진다. 최종 추적관찰 평가까지 남은 환자에 대한 총 연구 기간은 20주이다.

[0404] 일차 목적은 중등도 내지 중증 류마티스 관절염(RA)을 갖는 환자에서 ATI-450과 MTX의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이었다. 연구의 이차 목적은 (i) 중등도 내지 중증 RA를 갖는 환자에서 ATI-450과 MTX의 PD 프로파일, 및 (ii) 부수적 MTX를 받는 중등도 내지 중증 RA를 갖는 환자에서 ATI-450의 약동학을 평가하는 것이었다. 일차 목적 및 이차 목적 이외에, 중등도 내지 중증 RA를 갖는 환자에서 ATI-450과 MTX의 PD 프로파일이 평가되었다.

[0405] 환자 적격성은 하기 기준에 기초하여 평가되었다: (i) 성인 발병 RA의 진단(ACR/EULAR 분류 기준); (ii) 보통 내지 높은 질환 활동으로서 정의된 3.2 이상의 DAS28-CRP; (iii) 적어도 4/28 압통 및 4/28 부종 관절염에 의해 정의된 중등도 내지 중증 활성 RA; (iv) 스크리닝 시 5mg/ℓ 이상의 hsCRP; (v) Hand-Wrist MRI(RAMRIS를 사용하여)에서 1 이상의 점수로서 정의된 한정적 관절내 건막염 또는 골염; (vi) 스크리닝 방문 전 적어도 4주 동안 안정한 MTX 용량(주마다 7.5mg 내지 25mg으로서 정의됨). 적격성이 기준선에서 확인된 환자는 ATI-450 정제(50mg 1일 2회[BID])와 MTX, 또는 일치 위약 정제와 MTX를 받도록 3:1 비로 무작위화되었다. 연구 약제는 12주 동안 경구로 투여되었다. 환자는 연구의 기간 동안 MTX의 안정한 용량(7.5mg 내지 25mg/주) 및 엽산 또는 폴린산의 안정한 용량(5mg/주 이상)에 머무는 것이 요구되었다.

[0406] 환자는 안전성, 효능, PK 및 PD 평가를 위해 7일, 14일, 28일, 42일, 56일, 및 84일(±1일)에 클리닉 방문에 참석하였다. 연구 약제의 아침 용량은 각각의 연구 방문 일에 클리닉에서 투여되었다.

[0407] 치료의 4주(28일)의 완료 시, 각각의 환자의 안전성 데이터(예를 들면, AE, 실험실 값, 활력 징후 및 ECG)는 환자가 치료 요법에 관용적임을 보장하도록 검토될 것이고, 다음의 8주 동안 치료를 시작하기에 적합하다고 여겨진다.

[0408] 84일(12주)에, 환자는 연구 평가의 종료를 완료할 것이다. 안전성 추적관찰 방문은 연구 약제의 마지막 용량 후 30일(+7)에 수행될 것이다.

[0409] **효능 평가 및 결과**

[0410] 환자 인구학의 요약은 표 15에 제공된다.

표 15

환자 인구학

매개변수	통계/카테고리	위약	ATI-450
연령(세)	n	3	16
	평균 (SD)	55.33 (6.807)	55.88 (9.926)
	중앙치	53	59.5
	최소 - 최대	50 - 63	32 - 65
성별	여성	3 / 3 (100%)	11 / 16 (68.75%)
	남성	0/0 (0%)	5 / 16 (31.25%)
체중(kg)	n	3	16
	평균 (SD)	98.93 (14.616)	92.74 (25.504)
	중앙치	105.4	88.15
	최소 - 최대	82.2 - 109.2	52.7 - 141.5
BMI	n	3	16
	평균 (SD)	36.53 (4.737)	33.37 (8.829)
	중앙치	38.7	30.6
	최소 - 최대	31.1 - 39.8	20.6 - 51.7
질환의 기간	n	3	16
	평균 (SD)	7.5 (11.364)	9.98 (9.554)
	중앙치	1.6	6.45
	최소 - 최대	0.3 - 20.6	0.3 - 33.4
hsCRP (mg/L)	n	3	16
	중앙치	21.3	11.7
	최소 - 최대	12.6 - 31.2	2.6 - 29.5
-28 일	n	3	16
	중앙치	5.3	5.65
	최소 - 최대	5.3 - 6.7	3.9 - 7.4
	평균 (SD)	5.77 (0.808)	5.71 (0.937)
인종	흑인 또는 아프리카계 미국인	1 / 3 (33.33%)	
	아시아인		1 / 16 (6.25%)
	백인	2 / 3 (66.67%)	15 / 16 (93.75 %)
민족성	히스패닉 또는 라틴계		4 / 16 (25%)
	히스패닉 또는 라틴계가 아닌	3 / 3 (100%)	12 / 16 (75%)

[0411]

[0412] 전체적으로 환자 집단은 치료 그룹(5.65) 및 위약 그룹(6.0) 둘 다에 대해 28개 관절 수에 대해 중앙치 질환 활동 점수(DAS-28)에 의해 표시된 것과 같이 높은 질환 활동을 나타냈다 (본원에 그 전문이 참고로 포함된 문헌 [Smolen et al., "Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity." *Arthritis Rheum* 38(1):38-43 (1995)]). 게다가, 환자 집단은 0.3년 내지 34년의 질환 기간의 넓은 범위를 나타냈고, 많은 환자는 긴 병력 및 다수의 치료 옵션에도 불구하고 hsCRP를 가졌다. 이는 비교적 불응성인 환자 집단을 제시한다.

[0413] **28개 관절 수에 대한 질환 활동 점수.** 질환 활동 점수(본원에 그 전체가 참고로 포함된 문헌[Smolen et al., "Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity." *Arthritis Rheum* 38(1):38-43 (1995)]에 따라 28개 관절 수를 포함하도록 변형됨(DAS28))에 의한 RA의 평가는 연구의 시작 전에 연구 1일, 7일, 14일, 28일, 42일, 56일, 84일에 및 추적관찰 방문에 수행되었다. DAS28은 하기 변수의 복합 점수로 이루어진다: 압통 관절 수, 부종 관절 수, CRP 및 환자 질환 활동 전반 평가 점수(본원에 그 전체가 참고로 포함된 문헌[Prevoo et al., "Modified Disease Activity Scores that include twenty-eight joints," *Arthritis & Rheumatism* 38(1):44-48 (1995)]).

[0414] 하기 식은 DAS28(CRP)을 계산하도록 사용되었다:

[0415] $DAS28(CRP) = 0.56 + 0.28\sqrt{vSJC28} + 0.36\ln(CRP + 1) + 0.014 \times (\text{환자 질환 활동 전반 평가}) + 0.96$, 여기서

[0416] • TJC28 = 28개 중 관절 압통의 수

[0417] • SJC28 = 28개 중 관절 부종의 수

[0418] • CRP = C-반응성 단백질

[0419] • 환자에 의해 기록된 100mm 시각 아날로그 척도(VAS)에 대한 환자 질환 활동 전반 평가

[0420] DAS28(CRP) 질환 활동 측정치의 해석은 0 내지 9.4의 척도이고, 여기서 2.6 미만은 관해로 여겨지고, 2.6 이상 내지 3.2 미만은 저/최소로 여겨지고, 3.2 이상 내지 5.1 이하는 보통으로 여겨지고, 5.1 초과는 고/중증으로 여겨진다 (본원에 그 전체가 참고로 포함된 문헌[Anderson et al., "Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice," *Arthritis Care Res* (Hoboken) 64(5):640-7 (2012)]).

[0421] 이 평가의 결과는 도 8 및 도 9에 제공된다. 도 8은 평가 일자에 모든 환자에 대한 기준선으로부터의 DAS28-CRP의 중앙치 변화를 보여주는 그래프이다. 이 데이터는 다른 p38 억제제와 현저히 다른 효능의 신속하고 지속된 발생을 보여준다. 추적관찰 환자(즉, 112일)에서 관찰된 DAS28-CRP의 증가는 치료가 중단되고 약물 특정 효과를 나타내기 때문에 예상되었다. 전체적으로, 84일에 걸쳐 모든 환자에서 관찰된 DAS28-CRP의 유지된 감소는 타키피락시의 어떠한 증거 없이 질환 활동의 임상적으로 관련된 감소를 나타낸다. 도 9는 1일, 7일, 24일, 28일, 42일, 56일 및 84일의 각각에 2.6 미만 및 3.2 미만의 DAS28-CRP를 갖는 환자의 백분율을 보여주는 그래프이다.

[0422] **ACR20/50/70.** ACR20(50/70) 반응 기준은 부종 및 압통 관절의 수의 적어도 20%(50%/70%)의 개선(68개 중 66개의 관절 수) 및 하기 ACR 코어 측정치의 3개 이상의 적어도 20%(50%/70%)의 개선을 갖는 환자의 비율을 나타내는 종점이다:

[0423] ACR20 기준을 만족시키기 위해, 환자는 하기 ACR 코어 세트의 적어도 20%의 개선을 가져야 한다:

[0424] • 부종 관절 수(66개의 관절 수)

[0425] • 압통 관절 수(68개의 관절 수)

[0426] 하기 5개의 측정치 중 적어도 3개에서의 적어도 20%의 개선:

[0427] • 환자 질환 활동 전반 평가(VAS)

[0428] • 환자 관절염 통증 평가(VAS)

[0429] • 환자 신체 기능/건강 평가 설문 평가 - 불능 지수(HAQ-DI)

[0430] • 의사 질환 활동 전반 평가(VAS)

[0431] • hsCRP에 의해 측정된 것과 같은 급성기 반응물

[0432] ACR50 = 부종 관절 수 및 압통 관절 수에서의 50%의 개선 및 5개의 측정치 중 적어도 3개에서의 적어도 50%의 개선.

[0433] ACR70 = 부종 관절 수 및 압통 관절 수에서의 70%의 개선 및 5개의 측정치 중 적어도 3개에서의 적어도 70%의 개선.

[0434] 이 평가에 대한 결과는 도 11 내지 도 12에 도시되어 있다. 도 11의 그래프는 부종 관절 수의 기준선으로부터의 중앙치 변화를 보여주고, 도 12의 그래프는 평가 일자에 모든 환자에 대한 압통 관절 수의 기준선으로부터의 중앙치 변화를 보여준다. 전체 치료 기간(84일)에 걸친 부종 관절 수 및 압통 관절 수의 지속적인 감소는 타키피락시의 어떠한 증거 없이 임상적으로 유의미한 질환 활동 감소를 보여준다. 112일에 추적관찰 환자에서 관찰된 부종 관절 수 및 압통 관절 수의 증가(또는 기준선으로부터의 감소)는 치료가 중단되므로 예상되었다.

[0435] 도 14의 그래프는 치료의 1일, 28일, 56일, 84일에 그리고 치료 후 112일에 반응자 분석을 보여준다. 상기 기술된 것처럼, ACR 값은 전술된 바와 같은 ACR20, ACR50 및 ACR70 기준을 충족하는 각각의 그룹에서의 환자의 비율을 나타낸다.

[0436] **RAMRIS 및 CARLOS Hand MRI 평가.** Hand-Wrist MRI RAMRIS는 RA 실험에서 검증되고 잘 인정된 객관적인 영상화

측정치이다. RAMRIS는 건막염(0 내지 3점수), 골염(0 내지 3) 및 골 미란(0 내지 10)에 대한 하위점수를 갖는다. CARLOS는 RA의 4개의 무작위회된 제어된 임상 실험에서 성공적으로 사용된 9점 연골 손실 척도(본원에 그 전체가 참고로 포함된 문헌[Perterfy et al., "Monitoring cartilage loss in the hands and wrists in rheumatoid arthritis with magnetic resonance imaging in a multi-center clinical trial: IMPRESS (NCT00425932)," *Arthritis Research & Therapy*, 15:R44 (2013)])이다. RAMRIS 건막염 점수는 효과적인 RA 치료에 의해 신속히 변하고, 그 변화는 심지어 작은 그룹 크기에서 관찰될 수 있다. 무작위화된 제어된 실험에서, 건막염 점수의 통계학적으로 유의미한 감소는 아암마다 대략 30명의 환자에 의한 효과적인 치료의 발생의 2주 내에 관찰되었다 (본원에 그 전체가 참고로 포함된 문헌[Beals et al. "Magnetic resonance imaging of the hand and wrist in a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial of infliximab for rheumatoid arthritis: Comparison of dynamic contrast enhanced assessments with semi-quantitative scoring," *PLoS ONE* 12(12):e0187297 (2017)]).

[0437] 이 연구는 또한 오직 12주 내에 입증된 관절 손상(RAMRIS 골 미란 및 CARLOS 연골 손실)의 진행의 유의미한 억제를 보여주었다. Hand-Wrist MRI 스캔은 그 장소(또는 그 장소에 의해 지정된 적합한 지역 시설)에 의해 수행될 것이고, 중앙에서 판독될 것이다. 스캔 수집 매개변수 제출 요건을 개략한 설명은 MRI 중앙 실험실로부터 별개의 장소 설명 매뉴얼에 제공될 것이다.

[0438] 현재의 연구에 대한 Hand-Wrist MRI RAMRIS 평가의 결과는 도 15 내지 도 17 및 하기 표에 제공된다. 도 15는 CARLOS(연골 손실), 미란, 골염, 건막염에 의해 평가된 것과 같은 ATI-450 치료에 반응하는 환자의 백분율을 보여주는 그래프이다. 도 15의 그래프는 치료 및 손에 의해 이 종점에서 퍼센트 반응성을 보여준다. 환자는 임의의 손에서 1점 이상의 개선이 관찰되면 반응성인 것으로 여겨진다.

[0439] 도 16은 위약 및 ATI-450(50mg BID) 치료된 환자의 양손에서 CARLOS, 미란, 골염 및 건막염에 대한 84일에 기준선의 변화를 보여주는 그래프이다. 데이터는 Hand-Wrist MRI RAMRIS에 의해 평가된 것과 같은 양손의 평균을 나타낸다. 도 17은 위약 및 ATI-450(50mg BID) 환자의 각각의 손에 대한 CARLOS, 미란, 골염 및 건막염에 대한 84일에 기준선의 변화를 보여주는 유사한 그래프이다. 다이아몬드는 평균 값을 나타낸다.

[0440] 표 16 및 표 17은 기준선에서 및 ATI-450(50mg BID) 또는 위약에 의한 치료의 12주 후 CARLOS, 미란, 골염 및 건막염에 대한 MRI RAMIS 평가 점수를 제공한다. 이 분석의 결과는 총체적으로 ATI 450 치료가 관절 파괴의 진행을 방지하고 건막염의 유의미한 개선을 제공함을 입증한다.

표 16

가장 중증인 손에 대한 Hand-Wrist MRI RAMIS 평가

매개변수	ATI-450	위약
RAMRIS 건막염 점수		
기준선, n	15	2
평균 (SD)	6.1 (4.703)	8.5 (11.314)
12 주, n	15	2
평균 (SD)	5.93 (4.625)	9 (12.021)
기준선으로부터의 변화, 평균 (SD)	-0.17 (2.059)	0.5 (0.707)
RAMRIS 골염 점수		
기준선, n	15	2
평균 (SD)	2.93 (4.754)	4.5 (6.364)
12 주, n	15	2
평균 (SD)	3.83 (5.063)	6.25 (8.839)
기준선으로부터의 변화, 평균 (SD)	0.9 (2.055)	1.75 (2.475)
RAMRIS 미란 점수		
기준선, n	15	2
평균 (SD)	13.27 (13.625)	17.5 (24.749)
12 주, n	15	2
평균 (SD)	13.9 (14.311)	19 (26.87)
기준선으로부터의 변화, 평균 (SD)	0.63 (1.42)	1.5 (2.121)
카를로스 연골 소실		
기준선, n	15	2
평균 (SD)	7.6 (10.677)	18.25 (25.809)
12 주, n	15	2
평균 (SD)	7.63 (10.451)	18.25 (25.809)
기준선으로부터의 변화, 평균 (SD)	0.03 (0.481)	0 (0)

[0441]

표 17

다른 손에 대한 Hand-Wrist MRI RAMIS 평가

매개변수	ATI-450	위약
RAMRIS 건막염 점수		
기준선, n	15	2
평균 (SD)	4.07 (3.914)	7.25 (10.253)
12 주, n	15	2
평균 (SD)	4.4 (4.826)	9.75 (13.789)
기준선으로부터의 변화, 평균 (SD)	0.33 (2.059)	2.5 (3.536)
RAMRIS 골염 점수		
기준선, n	15	2
평균 (SD)	2.4 (4.544)	10.25 (14.496)
12 주, n	15	2
평균 (SD)	3.4 (5.562)	10.25 (14.496)
기준선으로부터의 변화, 평균 (SD)	1 (2.283)	0 (0)
RAMRIS 미란 점수		
기준선, n	15	2
평균 (SD)	13.3 (13.749)	25.5 (36.062)
12 주, n	15	2
평균 (SD)	13.03 (13.2)	25.5 (36.062)
기준선으로부터의 변화, 평균 (SD)	-0.27 (1.178)	0 (0)
카를로스 연골 소실		
기준선, n	15	2
평균 (SD)	7.45 (16.287)	18.88 (26.693)
12 주, n	15	2
평균 (SD)	7.45 (16.287)	18.88 (26.693)
기준선으로부터의 변화, 평균 (SD)	0 (0)	0 (0)

[0442]

[0443] **환자 질환 활동 시각 아날로그 척도 전반 평가.** 환자 질환 활동 VAS 전반 평가는 환자 질환 활동 전반 평가를 측정하도록 사용된다. VAS는 선의 왼쪽 말단에서 "0"(결코 활동이 아님, 매우 훌륭) 및 선의 오른쪽 말단에서 "100"(상상할 수 있는 가장 나쁜 활동, 매우 불량)으로 길이가 100mm이다. 참가자는 질환 활동의 이 수준을 나타내도록 수평선에 걸쳐 수직선을 그린다. 연구 직원은 선의 왼쪽 말단으로부터 참가자에 의해 표시된 선으로 측정하고, 이 길이를 mm(0 내지 100)로 기록한다. 연구의 84일에 걸친 치료(n = 13) 및 위약(n = 2) 그룹에 대한 이 평가의 결과는 도 13a의 그래프에 도시되어 있다.

[0444] **환자 관절염 통증 시각 아날로그 척도 평가.** 환자 관절염 통증 VAS 평가는 환자 관절염 통증의 수준을 측정하도록 사용된다. VAS는 왼쪽에서 "0"(결코 통증 없음, 통증 무) 및 선의 오른쪽 끝에서 "100"(상상할 수 있는 가장 나쁜 통증, 가장 나쁜 가능한 통증)으로 길이가 100mm이다. 참가자는 그 날짜에 그들이 얼마나 많은 통증을 경험하는지를 나타내도록 수평선에 걸쳐 수직선을 그린다. 연구 직원은 선의 왼쪽 말단으로부터 참가자에 의해 표시된 선으로 측정하고, 이 길이를 mm(0 내지 100)로 기록한다. 연구의 84일에 걸친 치료(n = 13) 및 위약(n = 2) 그룹에 대한 이 평가의 결과는 도 13b의 그래프에 도시되어 있다.

[0445] **환자 신체 기능/건강 평가 설문 평가 - 불능 지수.** 환자 신체 기능/HAQ-DI 평가는 참가자의 신체 기능 또는 불능을 평가하도록 사용된다. HAQ-DI는 8개의 기능 분야(옷 입기, 기상, 식사, 걷기, 위생, 도착하기, 잡기 및 활동[심부름 및 잡일])에서 인간이 업무를 달성하는 데 갖는 어려움의 정도에 대해 질문한다. 각각의 기능 분야에서의 반응은 어려움을 나타내지 않는 "0"으로부터 그 분야에서 업무를 수행하는 것의 불능을 나타내는 "3"의 점수이다. 연구 직원은 참가자에 대해 어떠한 질문에 분명히 답하지 않아야 한다. 연구의 84일에 걸친 치료(n = 13) 및 위약(n = 2) 그룹에 대한 이 평가의 결과는 도 13c에 도시되어 있다.

[0446] **의사 완료된 효능 설문.** 이 평가가 연구 1일, 28일, 56일, 84일 및 추적관찰에 완료될 때, 이는 방문 시 수행된 제1 평가 중 하나일 것이고, 약물 투약 전에 완료되어야 한다. 의사 질환 활동 VAS 전반 평가는 조사자 또는 설계자에 의해 완료된 측정치이다. VAS는 선의 왼쪽 말단에서 "0"(결코 활동이 아님, 관절염 활동 무) 및 선의 다른 말단에서 "100"(상상할 수 있는 가장 나쁜 활동, 극도의 활동 관절염)으로 길이가 100mm이다. 조사자 또는 설계자는 환자의 질환 활동을 나타내도록 수평선에 걸쳐 수직선을 그린다. 연구 직원은 왼쪽으로부터 조사자의 (또는 설계자의) 선으로 선을 측정하고, 이 길이를 mm(0 내지 100mm)로 기록한다. 연구의 84일에 걸친 치료(n = 13) 및 위약(n = 2) 그룹에 대한 이 평가의 결과는 도 13d의 그래프에 도시되어 있다.

[0447] **고민감성 C-반응성 단백질(hsCRP).** hsCRP의 평가를 위한 혈액 샘플은 연구의 시작 전, 1일, 7일, 14일, 28일, 42일, 56일, 84일에 및 추적관찰의 시간(112일)에 수집되었다. 샘플은 중앙 실험실로 수송되었다. hsCRP에 대한 샘플의 수집, 가공, 저장 및 수송은 별개의 실험실 매뉴얼에서 제공되었다.

[0448] 이 평가의 결과는 도 10에 제공된다. 도 10의 그래프는 기준선으로부터 모든 환자에 대해 84일에 걸쳐 및 일부 환자에 대해 112일 걸쳐(즉, 치료가 중단된 후) hsCRP의 중앙치 변화를 보여준다. 추적관찰 환자에서 관찰된 hsCRP의 약간의 증가는 치료가 중단되고 약물 특정 치료 효과를 나타내기 때문에 예상되었다. 전체적으로, 84일에 걸쳐 모든 환자에서 관찰된 기준선으로부터의 hsCRP의 신속하고 지속된 감소는 타키피락시의 어떠한 증거 없이 임상적으로 관련된 질환 활동 감소를 나타낸다.

[0449] **약물역학.** 대략 10mL의 정맥 혈액 샘플은 연구 날짜 1일, 7일, 14일, 28일, 42일, 56일, 84일에 및 추적관찰에서 생체외 자극된 사이토카인 수준(예를 들면, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IFNɣ, IL-17, IL-18, IL-10, IL-1RA 및 IL-1α), 및 포스포단백질 PD 매개변수의 측정을 위해 수집되었다. 내인성 사이토카인 수준(예를 들면, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IFNɣ, IL-17, IL-18, IL-10, IL-1α 및 IL-1RA)에 대해 1mL의 혈청은 각각의 확인된 시점에 채취될 것이다.

[0450] 하나의 종류로서 p38 억제제 화합물은 RA 연구에서 오래 가능 효능의 결여를 나타냈다. 12주에 걸친 p38 억제제에 의한 투약이 시간에 따라 경로 재프로그래밍 및 억제제 유도된 p38 독립적 사이토카인 생성을 발생시킨다고 생각된다. 이와 반대로, RA 환자에서의 12주 동안 ATI-450의 투여는 도 18a 및 도 18b의 그래프에 도시된 것과 같이 전염증성 사이토카인의 지속적인 억제를 생성시킨다. 혈액은 LPS에 의한 생체외 자극 후 투약의 1일 및 투약의 84일에 RA 환자로부터 분석되고, 위약과 비교하여 TNF-α, IL-1β, IL-6 및 IL-8을 억제하는 ATI-450의 능력에 대해 평가되었다. 도 18a 및 도 18b에 도시된 각각의 사이토카인 그룹에서의 마지막 2개의 막대에 의해 입증된 것처럼, 투약의 84일 후 각각의 사이토카인의 ATI-450 억제는 투약의 1일 후 각각의 사이토카인의 각각의 사이토카인의 ATI-450 억제와 매우 유사하였다. 이 데이터는 억제제 의존적 경로 재프로그래밍 및 타키피락시가 p38 억제제에 의해 가정된 것과 반대로 MK2 억제제 ATI-450에 의해 관찰되지 않았음을 보여준다.

[0451] 내인성 사이토카인은 12주 동안 ATI-450 투약의 과정에 걸쳐 RA 환자로부터의 혈장에서 평가되었다. TNF-α 및 IL-1RA에 대한 데이터는 각각 도 19a 및 도 19b에 제공된다. 이 데이터는 약물 치료된 환자 및 위약 치료된 환자 둘 다에 대한 투약전에 비해 중앙치 %로서 표현된다. 샘플은 84일에 걸쳐 트로프 약물 수준에서 평가되었고, 마지막 점은 84일에 마지막 용량 후 C_{max} 근처이다. 도 19a에서의 수평선(--■--)은 동일한 검정에서 평가된 정상 지원자 대상체로부터의 혈액에서의 TNF-α 수준을 도시한다. TNF-α 수준은 투약의 4주에 신속히 감소하였고(트로프), 이 감소는 투약의 12주에 걸쳐 유지되었다. 도 19b에서의 수평선(--■--)은 건강한 대상체에서의 IL-1RA 수준을 나타낸다. 이와 반대로, 항염증성 사이토카인 IL-1RA는 RA 환자에서 평가되었고, 12주에 걸쳐 ATI-450에 의해 영향을 받지 않았다. 이 데이터는 ATI-450 사이토카인 억제가 항염증성 사이토카인에 비해 전염증성 사이토카인을 향해 왜곡됨을 나타낸다.

[0452] 도 20a 내지 도 20d는 12주 동안 ATI-450 투약의 과정에 걸쳐 RA 환자로부터의 혈장에서의 내인성 사이토카인 수준에 대한 ATI-450의 영향에서의 더 광범위한 관찰을 제공한다. 시험된 13-플렉스로부터의 3개의 전염증성 사이토카인(TNF-α(도 20a), IL-6(도 20c), IL-8(도 20b))의 혈장 수준은 케모카인 MIP1β(도 20d)와 함께 이 도면에서 도시된다. 데이터는 약물 치료된 환자에 대해 투약전에 비해 중앙치 % 변화로서 표현된다. 샘플은 투약의 4주, 8주 및 12주 후 및 84일에 마지막 용량 후 4시간에 트로프 약물 수준에서 평가되었다. 수평선(--■--)은 정상 건강한 지원자 대상체로부터의 혈장에서의 사이토카인/케모카인 수준을 보여준다. TNF-α 수준은 투약의 4주 후 유의미하게 감소하였고, 이 감소는 12주에 걸쳐 유지되었고, 건강한 지원자에 존재하는 사이토카인의 수준에 접근하였다. 유사하게, IL-6, IL-8 및 MIP1β 수준은 4주에 감소되었고, 이 감소는 연구의 12주에 걸쳐 유지되었다. 이 분석은 12주에 걸쳐 RA 환자에서 50mg BID가 투약된 ATI-450의 오래 가는 항염증성 활성을 추가로 입증한다.

[0453] **안전성.** 전체적으로, 연구 약물은 매우 잘 관용되었고, 중증 또는 심각한 부작용이 보고되지 않았다. 오직 1명의 대상체는 심계항진 및 상승된 CPK의 조사를 위해 배제되었다. 표 18은 보고된 사건을 요약한다.

표 18

연구 대상체에 의해 보고된 부작용

바람직한 조건	ATI-450 50 mg BID (n=16)		위약 (n=3)	
	경증 (n%)	중증도 (n%)	경증 (n%)	중증도 (n%)
증가된 혈액 콜레스테롤	1 (6.25)	0		
증가된 혈액 크레아티닌 포스포키나제	0	1 (6.25)		
변비	1 (6.25)	0		
치석			1 (33.33)	0
귀 감염	1 (6.25)	0		
비정상 ECG	1 (6.25)	0		
본태성 고혈압	0	1 (6.25)		
고지혈증	0	1 (6.25)		
저칼륨혈증	0	1 (6.25)		
인대 염좌	1 (6.25)	0		
증가된 저밀도 지단백	1 (6.25)	0		
입 궤양	1 (6.25)	0		
근육 파열			0	1 (33.33)
심계항진	1 (6.25)	0		
홍반성 발진	1 (6.25)	0		
부비강염	0	1 (6.25)		
피부 찰과상	1 (6.25)	0		
요로 감염	0	2 (12.5)		
심실주기외수축	1 (6.25)	0		
증가된 백혈구 계수치	1 (6.25)	0		

[0454]

[0455] **결과의 요약:**

[0456] ATI-450은 일반적으로 잘 관용되었다. 치료 아암에서의 1명의 대상체는 연구 약제와 무관한 심계항진 및 장소 조사자에 의해 약물 관련된 것으로 결정된 상승된 CPK로 인해 배제되었다. 위약 아암에서의 1명의 대상체는 근육 파열을 치료하는 데 필요한 금지된 약제의 결과로서 배제되었다. 심각한 부작용이 보고되지 않았고, 모든 부작용은 경증 내지 중등도였다. 가장 흔한 부작용(적어도 2명의 대상체에서 보고됨)은 요로 감염 및 상승된 지질이였다.

[0457] 이 실험에서, ATI-450은 12주에 걸친 DAS28-CRP의 현저하고 지속적인 감소 및 ACR20/50/70 반응의 평가에 의해 정의된 것과 같은 오래 가는 임상 활성을 입증하였다. 12주에 DAS28-CRP의 기준선으로부터의 평균 변화는 치료 아암에서 2.0 감소이고, 위약 아암에서 0.35 증가하였다. 3.2 이하(낮은 질환 활동 또는 관해)의 12주에서의 DAS28-CRP 점수를 갖는 대상체의 비율은 각각 치료 아암에서 15명의 대상체 및 위약 아암에서 2명의 대상체에서 40% 및 0%였고, 이들 중 2.6 미만의 DAS28-CRP 점수(관해)를 갖는 대상체는 각각 치료 아암 및 위약 아암에서 20% 및 0%였다.

[0458] ACR20/50/70은 12주에 치료 아암에서 15명의 대상체의 각각 60%, 33% 및 20% 및 위약 아암에서 2명의 대상체의 0%에서 관찰되었다. hsCRP의 기준선으로부터의 중앙치 감소는 치료 아암에서 실험의 12주에 걸쳐 40% 초과하였다. 치료 아암으로부터 취한 혈액 샘플로부터의 생체외 자극된 사이토카인의 중간 분석(11개 치료, 2개의 위약)은 12주 투약 기간에 걸친 TNF-α, IL-1β, IL-6 및 IL-8의 현저하고 오래 가는 억제를 보여주었다. 유사하게, 내인성 사이토카인의 분석은 또한 12주 기간에 걸친 치료 아암에서의 TNF-α, IL-6, IL-8 및 MIP1β의 중앙치 농도의 현저하고 지속적인 억제를 입증하였다.

[0459] ATI-450은 일반적으로 잘 관용되었다. 심각한 부작용이 보고되지 않았고, 모든 부작용은 경증 내지 중등도였다. 가장 흔한 부작용(각각 2명의 대상체에서 보고됨)은 요로 감염(UTI), 상승된 지질 및 기외 수축이였고, 이들 모두는 1건의 UTI를 제외하고 치료와 비관련된 것으로 결정되었다. 치료 아암에서의 1명 및 위약 아암에서의 1명인 2명의 대상체는 배제되었다.

[0460] **실시예 5: 중등도 내지 중증 RA를 갖는 환자에서 MTX 단독에 대한 ATI-450과 MTX의 효능, 안전성, 내약성, 약동**

학 및 약물역학을 조사하기 위한 2B상, 무작위회된, 이중 맹검, 평행 그룹, 위약 제어된 연구.

[0461] 이는 메토트렉세이트 단독에 대한 부적절한 반응을 갖는 중등도 내지 중증 RA를 갖는 환자에서 MTX 단독에 대한 ATI-450과 MTX의 다수의 용량의 효능, 안전성, 내약성, 약동학(PK) 및 약물역학(PD)을 조사하기 위한 2B상, 무작위회된, 이중 맹검, 평행 그룹, 위약 제어된 연구이다.

[0462] 적격성이 기준선에서 확인된 대상체는 ATI-450 정제(20mg, 50mg 및 80mg 1일 2회[BID])와 MTX, 또는 일치 위약 정제 BID와 MTX를 받도록 1:1:1:1 비로 무작위화될 것이다. 치료 그룹에 대한 환자의 무작위화는 2개의 별개의 인자에 의해 계층화될 것이다. 제1 계층화 인자는 이 항체의 둘 다에 대해 양성 시험되지 않은 환자에 대해 스크리닝 시 류마티즘성 인자(RF) 및/또는 항-사이클릭 시트룰린화 펩타이드(CCP)에 대해 양성 시험된 환자일 것이다. 제2 계층화 인자는 이러한 경험을 갖지 않은 환자에 비해 생물학적 RA 치료 또는 JAK RA 치료에 의한 경험을 갖는 환자일 것이다. 등록은 연구 집단의 25% 이하가 RF 또는 항-CPP 또는 둘 다에 음성 시험되도록 제한될 것이다. 마찬가지로, 등록은 집단의 25% 이하가 생물학적 RA 치료 또는 JAK RA 치료 중 어느 하나에 의해 이전에 경험을 갖도록 제한될 것이다. 연구 약제는 12주 동안 경구로 투여될 것이다. 환자는 연구의 기간 동안 MTX의 안정한 용량(입증된 비내약성을 갖는 환자에 대한 스크린 전 4주 동안 15mg 내지 25mg/주 또는 스크리닝 전 4주 동안 10mg/주)에 머무는 것이 요구되었다.

[0463] 환자는 안전성, 효능, 트로프 PK 및 PD 평가에 대해 1일, 8일, 15일, 29일, 43일, 57일 및 85일(±1일)에 클리닉 방문에 참석할 것이다. 연구 약제의 아침 용량은 각각의 연구 방문 일자에 클리닉에서 투여될 것이다.

[0464] 85일(12주)에, 환자는 연구 평가의 종료를 완료할 것이다. 안전성 추적관찰 방문은 연구 약제의 마지막 용량 후 30일(+7)에 수행될 것이다.

[0465] 대상체에 대한 포함 기준은 1) 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 분류 기준에 의해 정의된 것과 같은 성인 발병 류마티스 관절염(RA)의 진단; 2) 보통 질환 활동 또는 높은 질환 활동으로 정의된 3.2 초과의 28개 관절 수-C-반응성 단백질(CRP)(DAS28-CRP)을 사용한 질환 활동 점수; 3) 최소 질환 활동 기준에 의해 정의된 중등도 내지 중증 RA를 가짐(스크리닝 및 기준선 방문 시 6개 이상의 부종 관절; 스크리닝 및 기준선 방문 시 6개 이상의 압통 관절; 및 스크리닝 방문 시 정상 상한(ULN)보다 높은 고민감성 C-반응성 단백질(hsCRP) 수준 또는 RF 및/또는 항-사이클릭 시트룰린화 펩타이드(CCP)에 양성임); 4) 스크리닝 전 적어도 4주 동안(입증된 관용성을 갖는 환자에 대해 15mg 내지 25mg/주 또는 10mg/주의) 안정한 MTX 용량에 의한 MTX에서의 최소 12주; 5) 18세 내지 75세(포함)의 남성 또는 비임신, 비수유 여성; 및 6) 중앙 실험실 기준 범위의 정상 범위에 해당하는 스크리닝 실험실 평가를 포함하였다.

[0466] **효능 분석**

[0467] 모든 효능 요약은 치료 의향(ITT) 및 프로토콜 준수(PP) 집단 둘 다에서 수행될 것이다.

[0468] 이 연구에 평가된 주요 종점은 12주에 American College of Rheumatology(ACR)을 달성한 대상체의 비율이다.

[0469] 이 연구에 평가되는 이차 종점은 1) 12주에서의 ACR 50/70을 갖는 대상체의 비율; 2) 시간에 걸친 ACR 20/50/70을 갖는 대상체의 비율; 3) 시간에 걸친 28개 관절 수-C-반응성 단백질(CRP)(DAS28-CRP)을 사용한 질환 활동 점수의 기준선으로부터의 평균 변화; 4) 시간에 걸친 및 12주에서의 DAS 28 관해(2.6 미만의 점수)를 달성한 환자의 비율; 5) 시간에 걸친 임상 질환 활동 지수(CDAI)의 기준선으로부터의 평균 변화; 6) 시간에 걸친 고민감성 C-반응성 단백질(hsCRP) 수준의 기준선으로부터의 중앙치 퍼센트 변화; 7) 시간에 걸친 건강 평가 설문 불능 지수(HAQ-DI); 8) 클리닉 방문에서의 ATI-450 농도(모든 환자에 대해 트로프 및 용량 샘플링 후 2시간; 및 PK 하위연구에서 환자에 대한 비구획 PK 분석을 위한 추가 연속 샘플링); 9) 내인성 사이토카인 수준(예를 들면, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-9, IFNɣ, IL-17, IL-18, IL-10, IL-1α 및 IL-1RA)의 기준선으로부터의 평균 변화를 포함한다.

[0470] ACR 20/50/70 반응자 비율 뿐만 아니라, 2.6 미만의 DAS28-CRP를 갖는 환자는 로지스틱 회귀를 사용하여 분석될 것이다. 결측 ACR 값 또는 결측 DAS28-CRP 값을 갖는 환자는 비반응자로 여겨질 것이다. 음성 병발성 사건(예컨대, 구제를 요함)을 갖는 환자는 또한 ACR 20/50/70 및 2.6 미만의 DAS28-CRP에 대한 비반응자로 여겨질 것이다.

[0471] DAS28-CRP, CDAI, 68개 중 66개 부종/압통 관절 수, 환자 질환 활동 전반 평가, 환자 관절염 통증 평가, 의사 질환 활동 전반 평가 뿐만 아니라, 기준선으로부터의 이의 상응하는 변화는 혼합 모델 반복 측정치를 사용하여 (모든 예정된 시점에 대해) 시간에 걸쳐 분석될 것이다. 모델 기반 점 추정치 및 95% 신뢰 간격은 치료 효과에

대해 제공될 것이다. 점 추정치, 95% 신뢰 간격 및 p-값은 위약에 대한 치료 차이에 대해 제공될 것이다.

[0472] hsCRP 수준, hsCRP의 기준선으로부터의 변화 및 hsCRP의 기준선으로부터의 퍼센트 변화는 연속 통계 요약 측정치를 사용하여 시간에 걸쳐 요약될 것이다. hsCRP에 대한 지속된 치료 효과의 결정은 PP 집단에서의 시간에 걸친 hsCRP의 기준선으로부터의 중앙치 퍼센트 변화에 기초할 것이다. 탐색적 용량 반응 모델링은 별개로 ACR 20/50/70 반응자 비율, DAS28-CRP의 기준선으로부터의 변화, 68개 중 66개 부종/압통 관절 수, 환자 질환 활동 전반 평가, 환자 관절염 통증 평가, 의사 질환 활동 전반 평가뿐만 아니라, hsCRP의 기준선으로부터의 퍼센트 변화에 대해 수행될 것이다.

[0473] 치료의 안전성은 1) 부작용(AE)의 수 및 빈도, 2) 활력 징후, 3) ECG, 4) 혈청 화학, 5) 혈액학, 6) 뇨분석 및 7) 응고에 기초할 것이다.

[0474] ATI-450 및 이의 주요 순환 대사물질(CDD-2164)의 혈장 농도는 각각의 평가 일자에 측정될 것이다.

[0475] **실시예 6: 중등도 내지 중증 건선성 관절염을 갖는 환자에서 위약에 대한 ATI-450의 다수의 용량의 효능, 안전성, 내약성, 약동학 및 약물역학을 조사하기 위한 2B상, 무작위회된, 이중 맹검, 평행 그룹, 위약 제어된 연구.**

[0476] 이는 MTX 단독에 대한 부적절한 반응을 갖는 중등도 내지 중증 활동 건선성 관절염(PSoA)을 갖는 환자에서 위약에 대한 ATI-450의 다수의 용량의 안전성, 내약성, PK 및 PD를 조사하기 위한 2B상, 무작위회된, 이중 맹검, 평행 그룹, 위약 제어된 연구이다.

[0477] 적격성 기준을 만족하는 대상체는 1일 2회 50mg의 ATI-450 또는 1일 2회 일치 위약 정제를 받을 것이다. 치료는 연구 전에 및 연구의 기간 동안 MTX의 안정한 용량(주당 15mg 내지 25mg)에 남아 있으면서 12주 동안 계속될 것이다. 1일, 8일, 15일, 29일, 43일, 57일 및 85일에 PK 및 PD 평가가 발생하였다. 대상체 그룹은 DMARD(질환 변경 항류마티스 약물)의 이전의 사용에 기초하여 계층화된다.

[0478] 대상체에 대한 포함 기준은 1) 스크리닝 방문 전 적어도 6개월에 증상 발생을 갖는 PSoA의 임상 진단 및 PsA에 대한 분류 진단(Classification Criteria for PsA)(ASPAR 기준)의 충족; 2) 스크리닝 및 기준선 방문에 적어도 3개 압통 관절 및 적어도 3개 부종 관절로서 정의된 기준선에서의 활동 질환; 3) 스크리닝 시 (a) 중앙 영상 검토에 의해 결정된 것과 같은 X 레이에서의 적어도 하나의 미란; 또는 (b) 실험실 정의된 ULN보다 높은 hsCRP 수준 중 어느 하나의 존재; 4) 활동 판상 건선의 진단 또는 입증된 판상 건선 병력; 5) 최대로 관용된 용량에서 적어도 1개의 비생물학적 DMARD(MTX, 설파살라진, 레플루노마이드, 사이클로스포린, 아프레밀라스트, 부실라민 또는 이구라티모드)에 의한 과거의 치료 또는 현재의 치료에 대한 부적절한 반응(치료의 최소 12주 기간 후 효능의 결여), 또는 DMARD에 대한 비내약성 또는 금기; 및 6) 연구 진입 시 비생물학적 DMARD에 의해 부수적으로 치료된 대상체는 2종 이하의 비생물학적 DMARD(MTX 및 레플루노마이드의 조합 제외)에 있어야 함을 포함한다. 하기 DMARD가 허용되었다: MTX, 설파살라진, 레플루노마이드, 아프레밀라스트, 하이드록시클로로퀸, 부실라민 및 이구라티모드. 치료는 기준선 방문 전 적어도 4주 동안 안정한 용량에서 적어도 12주 동안 계속되어야 한다. 마지막으로, 스크리닝 실험실 평가(혈액학, 화학, 응고 및 뇨분석)는 중앙 실험실의 기준 범위의 정상 범위 내에 해당해야 한다.

[0479] 대상체에 대한 배제 기준은 1) 2종 초과의 비생물학적 DMARD에 의한 현재의 치료; 메토트렉세이트, 설파살라진, 레플루노마이드, 아프레밀라스트, 하이드록시클로로퀸, 부실라민 및 이구라티모드 이외의 DMARD의 사용; 또는 레플루노마이드와 조합된 메토트렉세이트의 사용. 2) 섬유근육통, 17세 전의 발병을 갖는 임의의 관절염의 병력 또는 (비제한적인 예로서 류마티스 관절염, 통풍, 중복 결합 조직 질환, 경피증, 다발근염, 피부근염, 전신 홍반 루프스를 포함하는) PsA 이외의 염증성 관절염 질환의 현재의 진단. 반응성 관절염 또는 강직성 척추염 및 비방사선촬영 축성 척추관절염을 포함하는 축성 척추관절염의 과거의 병력은 PsA의 진단의 변화의 입증 또는 PsA의 추가 진단이 이루어지면 허가됨. 섬유근육통의 과거의 병력은 PsA의 진단의 변화의 입증 또는 섬유근육통의 진단의 입증이 부정확하게 이루어졌다는 허용됨. 3) PSoA의 과정 또는 평가에 영향을 미칠 수 있는 PSoA 이외의 현재의 급성 또는 만성 면역염증성 질환. 4) 연구 동안 환자를 증가된 위험에 놓거나 결과의 해석에 영향을 미칠 수 있는 비제어된 비면역염증성 질환. 5) 활동 결핵 또는 잠복 결핵의 병력 또는 증거. 6) 알코올 중독/현재의 알코올성의 병력, 알코올성 간 질환, 또는 다른 만성 간 질환; 항생제에 의한 감염의 활성 치료. 7) HIV 또는 B형 간염 또는 C형 간염에 대해 양성. 8) 3.0×10^3개 세포/mm^3 미만의 백혈구 계수치; 1.5×10^3개 세포/mm^3 미만의 절대 중성구 계수치; 0.5×10^3개 세포/mm^3 미만의 림프구 계수치; 100×10^3개 세포/mm^3 미만의 혈소판 계수치; 10 g/dL 미만의 헤모글로빈 수준; 1.5 × ULN 이상의 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준; 환자가 길버트병으로 진단되지 않고 이것이 입증되지 않으면 2 × ULN

이상의 총 빌리루빈 수준; 식생활과 신장 질환의 변화(Modification of Diet and Renal Disease) 식에 기초하여 40 mL/분/1.73 m^2 미만의 예측된 사구체여과율(eGFR). 9) (적어도 5분 휴식 후 앙와 위치에서) 수축기 혈압에 대해 90mmHg 미만 또는 140mmHg 초과 또는 이완기 혈압에 대해 40mmHg 미만 또는 90mmHg 초과의 혈압 수준. 10) 6개월 내에 리투시맙 또는 다른 B 세포 억제제를 취함; 8주 내에 생물학적 DMARD를 취함; 4주 내에 엔테라셉트 또는 아나킨라를 취함; 1개월 내에 종래의 DMARD(레플루노마이드, 사이클로스포린, 아자티오포린) 또는 JAK 억제제를 받음. 11) 30일 내에 관절내 코르티코스테로이드 주사를 받음; 30일 내에 조사 중인 소분자를 취함; 프레드니손(또는 등가물)의 일당 10mg 초과의 용량에서 코티코스테로이드를 현재 받거나 스크리닝 방문의 2주 내에 코티코스테로이드의 불안정한 투약 요법을 받음; 비스테로이드성 항염증성 약물(NSAID)에 의한 치료를 시작하거나 스크리닝 방문의 2주 내에 NSAID의 불안정한 투약 용법을 받음. 12) 뇌졸중의 병력; 조사자의 판단에 따라, 최근의 심근 경색 또는 불안정 협심증, 또는 뉴욕 심장 협회 종류(New York Heart Association Class) III 또는 IV 증상에 의한 심부전을 포함하는, 연구 데이터 또는 연구에서의 환자의 참여의 안전성의 해석에 영향을 미치는 유의한 심장 질환; 심방 세동, 심방 조동, 완전한 우각 블록 또는 좌각 블록의 증거, 울프-파킨슨-화이트 증후군(Wolff-Parkinson-White Syndrome), 또는 다른 유의한 심전도 장애; 급성 허혈의 증거; 450 msec 초과의 스크리닝 또는 투약전 기준선 평균 QTcF; 긴 QT 증후군 또는 급사의 개인 병력 또는 가족 병력. 13) 스크리닝의 90일 내의 임의의 관절 시술을 포함한다.

[0480] **효능 분석:**

[0481] 이 연구의 일차 목적은 중등도 내지 중증 PSoA를 갖는 환자에서 ATI-450의 다수의 용량의 효능을 평가하는 것이었다. 이 목적은 ITT 집단에서 12주에 ACR(American College of Rheumatology) 20을 달성한 대상체의 비율을 결정함으로써 평가될 것이다. 압통 관절 수(TJC), 부종 관절 수(SJC) 및 5개의 남은 ACR 코어 세트 측정치의 적어도 3개에서의 기준선과 비교하여 적어도 20%의 감소(개선)로서 정의된 반응: 환자 통증 평가, 환자 질환 활동 전반 평가(PtGA); 의사 질환 활동 전반 평가(PhGA), 건강 평가 설문 - 불능 지수(HAQ-DI), 및 고민감성 C-반응성 단백질(hsCRP).

[0482] 이 연구의 이차 목적은 중등도 내지 중증 PSoA를 갖는 환자에서 ATI-450의 약물역학(PD)을 평가하는 것이다. 이 목적은 1) 12주에 ACR 50/70을 갖는 환자의 비율; 2) 시간에 걸친 ACR 20/50/70을 갖는 환자의 비율; 3) 0 또는 1의 건선의 정적 조사자 전반 평가(sIGA) 및 기준선으로부터의 적어도 2점 개선를 달성한 환자의 비율; 4) 건선 면적 중증도 지수(PASI: psoriasis area severity index) 75 반응(기준선으로서 적어도 3% BSA 건선을 갖는 참가자에 대해); 5) 7개의 결과 측정치 중 5개를 충족한 대상체에 기초하여 결정된 최소 질환 활동(MDA)을 달성한 참가자의 비율: 1 이하의 TJC; 1 이하의 SJC; 1 이하의 PASI 또는 3% 이하의 BSA-Ps; 1.5 이하의 환자 통증 NRS 평가; 2.0 이하의 PtGA-질환 활동 NRS; 0.5 이하의 HAQ-DI 점수; 및 1 이하의 압통 부착 점; 5) 12주에 걸친 HAQ-DI의 기준선으로부터의 변화; 6) 숏-폼(SF)-36 신체 성분 요약(PCS: Physical Component Summary)의 기준선으로부터의 변화; 7) FACIT-피로 설문의 기준선으로부터의 변화; 8) 건선 증상의 자가 평가(SAPS: Self-Assessment of Psoriasis Symptoms) 설문의 기준선으로부터의 변화; 및 9) 안전성(부작용, ECG, 실험실 값)을 결정함으로써 평가될 것이다. 이 연구의 다른 이차 목적은 부수적 MTX를 받는 중등도 내지 중증 PSoA를 갖는 환자에서 ATI-450의 약동학(PK)을 평가하는 것이다. 이 목적은 클리닉 방문 시 ATI-450 농도를 결정함으로써 평가될 것이다 (트로프 PK 분석).

[0483] 이 연구의 탐색적 목적은 중등도 내지 중증 PSoA를 갖는 환자에서 ATI-450과 MTX의 PD를 평가하는 것이다. 이 목적은 내인성 사이토카인 수준(예를 들면, 종양 괴사 인자-α[TNF-α], 인터류킨[IL]-1β, IL-6, IL-8, IFNγ, IL 17, IL-18, IL-10, IL-1α 및 IL-1RA)의 기준선으로부터의 평균 변화를 결정함으로써 평가될 것이다.

[0484] 모든 효능 요약은 ITT 집단 및 PP 집단 둘 다에서 수행될 것이다.

[0485] 일차 효능 분석은 ITT 집단에서 12주에 ACR20을 달성한 환자의 백분율의 치료 비교일 것이다. 이 분석은 로지스틱 회귀 모델의 맥락 내에 수행될 것이다. 치료 그룹은 클래스 변수로서 모델에 들어갈 것이고, 기준선 중증도는 공변량으로서 포함될 것이다. 가설 시험 및 대응 p-값은 0.05의 알파 수준으로 1측 시험될 것이다. 오즈비에 대한 점 추정치 및 90% 신뢰 간격은 p-값 이외에 제공될 것이다.

[0486] 모든 이차 종점에 대한 치료 비교는 일차 분석의 것과 같은 로지스틱 회귀를 사용하여 수행될 것이다. 이는 ITT 집단 및 PP 집단 둘 다에 대해 수행될 것이다.

[0487] 모든 연속 이차 종점에 대한 치료 비교는 혼합 모델 반복 측정치(Mixed Model Repeated Measures: MMRM)를 사용하여 수행될 것이다. 이 모델은 치료 그룹, 시간, 및 치료 상호작용에 의한 시간뿐만 아니라, 적절한 경우 기

준선 공변량에 대한 인자를 포함할 것이다. 대상체 식별자는 반복 측정으로 치료되는 시간에 걸친 소정의 대상체 내의 관찰을 허용하는 방식으로 모델에 포함될 것이다. 모든 치료 비교는 0.05 알파 수준으로 1측 가설 시험에 기초할 것이다. 최소 자승 평균에서의 차이에 대한 점 추정치 및 90% 신뢰 간격은 p-값 이외에 제공될 것이다. 이 분석은 ITT 집단 및 PP 집단 둘 다에 대해 수행될 것이다.

[0488] 치료의 안전성은 1) AE의 발생률 및 중증도, 활력 징후, ECG 측정, 임상 실험실 값(혈액학, 혈청 화학, 응고, 뇨분석)에 기초할 것이다.

[0489] **실시예 7: 중증도 내지 중증 화농성 한선염(HS)을 갖는 환자에서 위약에 대한 ATI-450의 효능, 안전성, 내약성, 약동학 및 약물역학을 조사하기 위한 2a상, 무작위회된, 이중 맹검, 평행 그룹, 위약 제어된 용량 범위 연구.**

[0490] 이는 경구 항생제의 적절한 실험에 대한 부적절한 반응 또는 비내약성을 갖는 중등도 내지 중증 HS를 갖는 환자에서 위약에 대한 ATI-450 50mg BID의 효능, 안전성, 내약성, PK 및 PD를 조사하기 위한 2B상, 무작위회된, 이중 맹검, 평행 그룹, 위약 제어된 연구이다. 적격성 기준을 만족하는 대상체는 1일 2회 50mg 또는 80mg의 ATI-450(경구 정제) 또는 1일 2회 일치 위약 정제를 받을 것이다. 1일, 8일, 15일, 29일, 43일, 57일 및 85일에 PK 및 PD 평가가 발생하였다.

[0491] 포함 기준은 1) 기준선 방문 전 적어도 1년 동안 중등도 내지 중증 화농성 한선염(HS)으로 진단된 대상체; 2) 대상체는 적어도 2개의 구별되는 해부 부위에 존재하는 HS 병변(Hurley 병기 II 또는 III)을 나타냄; 3) 기준선 방문에서 20 이하의 배수 누공 계수치; 4) 기준선 방문에서 5 이상의 총 농양 및 결절 계수치(AN 계수치); 5) 대상체는 이의 HS 병변에서 매일의 소독 세척을 사용할 것에 동의함; 6) 대상체는 HS의 치료를 위해 경구 항생제의 적절한 실험에 부적합한 반응 또는 비내약성의 병력을 가져야 함을 포함한다.

[0492] 배제 기준은 HS의 평가를 방해할 수 있는 HS 이외의 활동 피부 질환의 병력; 환자를 연구 동안 증가된 위험에 놓거나 결과의 해석에 영향을 미칠 수 있는 비제어된 비면역염증성 질환; 활동 결핵 또는 잠복 결핵의 병력 또는 증거; 알코올중독/현재의 알코올성의 병력, 알코올성 간 질환, 또는 다른 만성 간 질환; 항생제에 의한 감염의 활성 치료; HIV 또는 B형 감염 또는 C형 감염에 대한 양성; 3.0×103개 세포/mm3 미만의 백혈구 계수치; 1.5×103개 세포/mm3 미만의 절대 호중구 계수치; 0.5×103개 세포/mm3 미만의 림프구 계수치; 100×103개 세포/mm3 미만의 혈소판 계수치; 10 g/dL 미만의 헤모글로빈 수준; 1.5 × ULN 이상의 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준; 12) 환자가 길버트병으로 진단되고 이것이 명확히 입증되지 않으면 2 × ULN 이상의 총 빌리루빈 수준; 식생활과 신장 질환의 변화에 기초한 40 mL/분/1.73 m2 미만의 추정된 사구체 여과율(eGFR); 수축기 혈압에 대해 90mmHg 미만 또는 140mmHg 초과 또는 이완기 혈압에 대해 40mmHg 미만 또는 90mmHg 초과의 혈압 수준(적어도 5분 휴식 후 왕와 위치에서); 6개월 내에 리투시맙 또는 다른 B 세포 억제제를 취함; 8주 내에 생물학적 DMARD를 취함; 4주 내에 엔테라셉트 또는 아나킨라를 취함; 1개월 내에 종래의 DMARD(레플루노마이드, 사이클로스포린, 아자티오프린) 또는 JAK 억제제를 취함; 30일 내에 관절내 코티코스테로이드; 30일 내에 조사 중인 소분자를 취함; 프레드니손의 일당 10mg 초과(또는 균등물)의 용량에서 코티코스테로이드를 현재 받거나 스크리닝 방문의 2주 내에 코티코스테로이드의 불안정 투약 요법을 받음; 비스테로이드성 항염증성 약물(NSAID)에 의한 치료를 시작하거나 스크리닝 방문의 2주 내에 NSAID의 불안정 투약 요법을 받음; 뇌졸중의 병력; 조사자의 판단에 따라, 최근의 심근 경색 또는 불안정 협심증, 또는 뉴욕 심장 협회 종류 III 또는 IV 증상에 의한 심부전을 포함하는, 연구 데이터 또는 연구에서의 환자의 참여의 안전성의 해석에 영향을 미치는 유의한 심장 질환; 심방 세동, 심방 조동, 완전한 우각 또는 좌각 차단의 증거, 울프-파킨슨-화이트 증후군 증후군, 또는 다른 유의한 심전도 장애; 급성 허혈의 증거; 450 msec 초과의 스크리닝 또는 투약 전 기준선 평균 QTcF; 긴 QT 증후군 또는 급사의 개인 병력 또는 가족 병력; 및 스크리닝의 90일 내의 임의의 관절 시술을 포함한다.

[0493] **효능 분석**

[0494] 이 연구의 일차 목적은 중등도 내지 중증 HS를 갖는 환자에서 ATI-450의 다수의 용량의 효능을 평가하는 것이다. 이 목적은 12주에 화농성 한선염 임상 반응(HiSCR)을 달성한 환자의 백분율을 결정함으로써 평가될 것이다 (HiSCR은 농양 또는 배수 누공 계수치의 증가 없이 총 농양 및 염증성 결절(AN)의 기준선으로부터의 적어도 50%의 감소로서 정의됨).

[0495] 이 연구의 이차 목적은 중등도 내지 중증 HS를 갖는 환자에서 ATI-450의 효능 및 안전성을 평가하는 것이다. 이 목적은 1) 3 이상의 기준선 NRS30을 갖는 환자(NRS30은 24시간 리콜 기간에 최악의 피부 통증(최대 매일 통증)에 기초하여 평가됨) 중에서 12주에 환자 피부 통증 전반 평가(PGA 피부 통증)에서 기준선으로부터의 숫자 순위

척도(Numerical Rating Scale)의 적어도 30%의 감소(NRS30)를 달성한 환자의 백분율; 2) 3 이상의 기준선 NRS30을 갖는 환자 중에서 12주에 PGA 피부 통증의 기준선으로부터의 적어도 30%의 감소를 달성한 환자의 백분율; 3) 12주 치료 기간에 걸쳐 기준선에 비해 최소 2의 증가를 갖는 AN 수의 적어도 25%의 증가를 경험한 환자의 백분율; 4) 12주에 걸쳐 피부 삶의 질 지수(DLQI: Dermatology Life Quality Index)의 기준선으로부터의 변화(DLQI는 HS 질환 증상의 영향 및 삶의 질(QoL)에 대한 치료를 평가하기 위해 사용된 10개-항목 검증된 설문임). 이는 증상 및 느낌, 매일의 활동, 레저, 일 또는 학교, 개인 관계 및 치료의 부작용을 포함하는 전주에 걸친 참가자의 QoL의 상이한 양태에 대한 피부 질환의 영향을 평가하는 10개의 질문으로 이루어짐); 5) 12주에 걸친 화농성 한선염 증상 평가(HSSA)에 기초하여 평가된 HS 관련된 부종의 기준선으로부터의 변화(HSSA는 0점 내지 11점 NRS에 대한 HS의 증상을 평가하기 위해 개발된 9개-항목 환자 보고된 결과(PRO) 설문임, 여기서 0은 무증상을 나타내고, 10은 극도의 증상 경험을 나타냄); 6) 12주에 걸친 HSSA에 기초하여 평가된 HS 관련된 향의 기준선으로부터의 변화; 7) 12주에 걸친 HSSA에 기초하여 평가된 HS 관련된 가장 나쁜 배수의 기준선으로부터의 변화; 및 8) 안전성(AE, SAE, 실험실 값, ECG)을 결정함으로써 평가될 것이다. 이 연구의 다른 이차 목적은 HS를 갖는 환자에서 ATI-450의 약동학(PK) 및 약물역학(PD)을 평가하는 것이었다. 이 목적은 클리닉 방문(트로프 PK 분석) 시 ATI-450 농도를 결정함으로써 평가될 것이다.

[0496] 중등도 내지 중증 HS를 갖는 환자에서의 ATI-450의 약물역학은 또한 내인성 사이토카인 수준(예를 들면, TNF-α IL-1β, IL-6, IL-8, IFNɣ, IL 17, IL-18, IL-10, IL-1α 및 IL-1RA)의 기준선으로부터의 평균 변화를 결정함으로써 평가될 것이다.

[0497] 모든 효능 요약은 ITT 집단 및 PP 집단 둘 다에서 수행될 것이다.

[0498] 일차 효능 분석은 ITT 집단에서 12주에 HiSCR을 달성한 환자의 백분율의 치료 비교일 것이다. 이 분석은 로지스틱 회귀 모델의 맥락 내에 수행될 것이다. 치료 그룹은 클래스 변수로서 모델에 들어갈 것이고, 기준선 중증도는 공변량으로서 포함될 것이다. 가설 시험 및 대응 p-값은 0.05의 알파 수준으로 1측 시험될 것이다. 오즈비에 대한 점 추정치 및 90% 신뢰 간격은 p-값 이외에 제공될 것이다.

[0499] 모든 2차 반응자 종점(PGA 피부 통증의 NRS30의 기준선으로부터의 적어도 30%의 감소를 달성한 환자의 백분율 및 12주 치료 기간에 걸쳐 기준선에 비해 최소 2의 증가에 의한 AN 수의 적어도 25%의 증가를 경험한 환자의 백분율)에 대한 치료 비교는 일차 분석의 것과 같은 로지스틱 회귀를 사용하여 수행될 것이다. 이는 ITT 집단 및 PP 집단 둘 다에 대해 수행될 것이다.

[0500] 모든 연속 이차 종점에 대한 치료 비교는 혼합 모델 반복 측정치(MMRM)를 사용하여 수행될 것이다. 이 모델은 치료 그룹, 시간, 및 치료 상호작용에 의한 시간뿐만 아니라, 적절한 경우 기준선 공변량에 대한 인자를 포함할 것이다. 대상체 식별자는 반복 측정으로 치료되는 시간에 걸친 소정의 대상체 내의 관찰을 허용하는 방식으로 모델에 포함될 것이다. 모든 치료 비교는 0.05 알파 수준으로 1측 가설 시험에 기초할 것이다. 최소 자승 평균에서의 차이에 대한 점 추정치 및 90% 신뢰 간격은 p-값 이외에 제공될 것이다. 이 분석은 ITT 집단 및 PP 집단 둘 다에 대해 수행될 것이다.

[0501] **실시예 8: 항-IL-1 치료에 의해 과거에 관리된 크리오피린 연관된 주기 증후군(CAPS)을 갖는 환자에서 관해의 유지를 위한 ATI-450의 안전성 및 효능을 조사하기 위한 2a상, 오픈 라벨, 단일-아암 연구**

[0502] CAPS는 NLRP3 염증소체의 성분인 크리오피린을 코딩하는 NLRP3 유전자의 기능 획득 돌연변이에 의해 생긴 희귀 유전성 자가염증성 질환이다. NLRP3 염증소체의 이상조절은 인터류킨-1(IL-1)을 과생성시키고, 결과적으로 염증성 증상이 CAPS에서 보인다. 현재의 항-IL-1 치료제는 CAPS 환자에서 신속하고 지속적인 질환 관해를 유도하는 것으로 나타났고, 일반적으로 잘 관용되었다.

[0503] ATI-450은 전임상 연구 및 임상 연구에서 IL-1의 현저한 억제를 야기하는 것으로 나타났다. CAPS의 치료를 위한 현재의 항-IL-1 치료제는 정맥내로 또는 피하로 투여되는 생물제이다. 경구로 투여된 소분자인 ATI-450은 일부 CAPS 환자에 바람직할 수 있는 구별된 투여 경로에 의해 현재 이용 가능한 치료제와 비교하여 유사한 안전성 및 효능 프로파일을 가질 가능성을 갖는다.

[0504] 이 연구는 CAPS를 갖는 환자에서 ATI-450의 안전성, 내약성, 약동학(PK), 약물역학(PD) 및 예비 효능을 결정하도록 수행된다.

[0505] 이 연구의 일차 목적은 항-IL-1 치료에 의해 과거에 관리된 CAPS를 갖는 환자에서 관해를 유지시키기 위해 ATI-450의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다. 이 목적은 부작용(AE) 및 심각한 부작용(SAE)의 수 및 퍼센트; 실

험실 값의 기준선으로부터의 평균 변화, 활력 징후 및 심전도(ECG)를 조사함으로써 평가될 것이다.

[0506] 이 연구의 이차 목적은 항-IL-1 치료에 의해 과거에 관리된 환자에서 관해를 유지시키는 ATI-450의 효능을 평가하는 것이다. 이 목적을 평가하기 위해, 몇몇 종점이 평가될 것이다. 이 종점은 (i) 시간에 걸친 질환 관해에서의 참가자의 비율을 결정함을 포함한다. 질환 관해는 부재 또는 최소의 의사 전반 평가(PGA) 점수 및 정상 범위(10mg/ℓ 이하) 내의 또는 기준선 값의 30 퍼센트 내의 고민감성 C-반응성 단백질(hsCRP) 및 혈청 아밀로이드 A(SAA) 값을 갖는 것으로 정의된다. (ii) 시간에 걸친 임상 관해에서의 참가자의 비율의 결정. 임상 관해는 부재 또는 최소의 PGA 점수를 갖는 것으로 정의된다. (iii) 재발하는 시간의 결정; 여기서 재발은 PGA 척도에서의 2점 악화로 정의된다. (iv) ATI-450의 중단 후 질환 증상의 재출현을 경험한 참가자의 비율의 결정. 재출현은 적어도 연속 2일 동안 기준선 보다 3점 이상 높은 매일의 핵심 증상 점수(KSS)로서 정의된다. KSS는 환자-실행된 매일의 건강 평가 형식(DHAF)으로부터 유래된다. (v) 치료 기간 동안 8주 중 적어도 6주 동안 기준선보다 2점 이하 높은 평균 KSS를 갖는 참가자의 비율의 결정. (vi) PGA의 기준선으로부터의 변화의 결정. (vii) KSS의 기준선으로부터의 변화의 결정. (viii) hsCRP 및 SAA의 기준선으로부터의 변화의 결정.

[0507] 상기 이외에, 연구는 또한 하기 2개의 탐색적 목적을 조사할 것이다: (i) CAPS를 갖는 환자에서의 ATI-450의 약물역학(PD)의 평가 및 (ii) CAPS를 갖는 환자에서의 ATI-450의 약동학(PK)의 평가. 이 목적은 트로프에서 혈청 사이토카인 IL-1β, IL-1α, IL-6, IL-18 및 TNF-α 및 ATI-450 농도의 기준선으로부터의 변화를 결정함으로써 평가될 것이다.

[0508] 이는 항-IL-1 치료에 의해 과거에 관리된 CAPS를 갖는 환자에서 관해를 유지하기 위해 ATI 450의 안전성, 내약성, 효능, PK 및 PD를 조사하기 위한 2a상, 오픈 라벨, 단일-아암 연구이다. 10명 이하의 환자는 연구에 등록되도록 계획된다. 연구는 8주 이하의 스크리닝 기간, 12주 치료 기간 및 4주 안전성 추적관찰 기간으로 이루어질 것이다. 이의 최종 안전성 추적관찰 평가까지 연구에 남은 환자에 대한 연구의 총 기간은 24주 이하일 것이다.

[0509] 조사자는 임의의 연구 절차가 수행되기 전에 환자로부터의 서명된 서면 동의서를 얻을 것이다. 확인된 동의 과정과 관련한 추가의 상세내용을 위해, 9.3 부문을 참조한다. 스크리닝 방문 동안 각각의 환자는 평가의 스케줄에 개략된 것과 같이 수행된 모든 평가를 갖는 것이 요구될 것이다 (표 13).

[0510] 연구에 적격인 환자는 (1) 가족성 한냉 자가염증성 증후군, 머클-웰스 증후군 또는 신생아 발병 다기관 염증성 질환의 진단을 갖는 자를 포함한다. 연구 적격성에 대한 조사자와 Aclaris 사이의 이전의 동의는 연구 진입 시 이용 가능한 NLRP3 돌연변이의 분자 진단을 갖지 않는 환자에 대해 요구된다 (수행되지 않고 시험되거나 수행되어 시험되지만, 음성임). NLRP3 돌연변이에 대해 분자로 시험되지 않은 환자에 대해, 분자 시험은 연구 동안 수행되어야 한다; (2) "최소" 또는 미만의 PGA 점수를 갖고 성공적인 항-IL-1 치료의 결과로서 그 반응을 달성하는 것으로 여겨지는 환자; 및 (3) 적어도 6개월 동안 항-IL-1 치료에 의한 지속적인 치료.

[0511] 적격성이 기준선에서 확인된 환자는 ATI-450 정제(50mg BID)의 투약을 시작할 것이다. 이러한 환자는 항-IL-1 생물제에 의한 이전의 치료로 인해 프로토콜 정의된 관해에 있을것이다. 투약은 이의 항-IL-1 치료의 다음의 용량이 항-IL-1 치료가 중단하는 시간에 예정된 일자에 시작할 것이다.

[0512] ATI-450의 제1 용량(50mg BID)은 (항-IL-1 치료에 기초하여) 하기 시간에 취해질 것이다:

[0513] 아나킨라: 마지막 투여 후 또는 정기적 아나킨라 용량의 근사 시간에 24시간(+/- 1시간).

[0514] 카나키누맙: 마지막 투여 후 8주(+/- 1주).

[0515] 릴로나셉트: 마지막 투여 후 1주(+/- 1일).

[0516] ATI-450은 12주 동안 경구로 투여될 것이다. 환자는 안전성, 효능, PK 및 PD 평가에 대해 14일, 28일, 56일 및 84일(+/-1일)에 클리닉 방문에 참석할 것이다. 환자는 ATI-450의 투여의 시작 전 7일에 또는 1일 방문이 스크리닝 방문 후 7일 미만에 발생하도록 예정되면 시작 직전에 이들의 매일의 다이어리 카드에서 질환 증상을 기록할 것이다. 환자는 안전성 추적관찰 7일 방문의 완료까지 이들의 다이어리를 계속해서 완료할 것이다.

[0517] 12주, 84일(+/- 1일)의 종료 시, 환자는 ATI-450을 중단하고, 연구 평가의 종료를 수행할 것이다. 환자는 ATI-450의 마지막 용량 후 7일(+4일)에 장소에서 및 마지막 용량 후 30일(+/-3일)에 전화 콜을 통해 안전성 추적관찰 방문을 완료할 것이다.

[0518] 연구는 CAPS를 갖는 환자에서 ATI-450의 안전성, 내약성, 효능, PK 및 PD를 평가하도록 설계된다.

[0519] CAPS를 갖는 많은 환자는 현재 이용 가능한 항-IL-1 치료에 의한 완전한 또는 거의 완전한 질환 관해를 달성한

다. 따라서, 연구는 질환 증상의 연장된 재발로부터 생길 수 있는 잠재적으로 해로운 장기간 합병증으로 인해 환자의 시간 오프 항-IL-1 치료를 최소화하도록 설계된다.

[0520] 연구는 오픈 라벨이고, 항-IL-1 치료에 대한 워시아웃 기간이 없고; 실험에 등록한 환자는 항-IL-1 치료의 이의 다음의 예정된 용량의 일자에 연구 약제(1일)에 의한 치료를 시작할 것이다. 12주 치료 기간의 종료 시, ATI-450 투여는 중단될 것이고, 환자는 ATI-450의 마지막 용량 후 7일(+4일)까지 항-IL-1 치료의 투여를 지연시킬 것이다.

[0521] 12주 치료 기간은 질환 관해를 유지시키는 데 있어서 ATI-450의 효능을 탐구하기 위해 그리고 항-IL-1 치료의 마지막 용량에 의해 야기된 연장된 질환 관해에 대한 가능성을 적절히 배제하기 위해 충분한 시간을 허용하도록 선택되었다. 이의 긴 $t_{1/2}$로 인해, 이는 카나키누맙이 사용되는 경우에 특히 관련된다.

[0522] 연구의 시작은 제1 환자가 서면 동의를 제공한 일자일 것이고, 연구의 종료는 마지막 환자의 마지막 평가일 것이다. 총 지속기간이 24주 이하인 것으로 기대된다.

표 19

[0523]

평가	스크리닝	12주 치료 기간					4주 안전성 추적관찰	
	방문 1 -56 일 내지 -1 일	방문 2 기준선 1 일	방문 3 14 일	방문 4 28 일	방문 5 56 일	방문 6 84 일 EOS	방문 7 7 일[6]	방문 8 전화 콜 30 일
		(+/-1 일)					(+4 일)	(+/-3 일)
서면 동의서	X							
적격성 검토	X	X						
CAPS 및 다른 의학 병력 및 인구학	X							
TB에 대한 QuantiFERON Gold 시험	X							
키	X							
체중	X							
신체 검사[1]	X							
제한된 신체 검사		X	X	X	X	X	X	
의사 질환 활동 전반 평가[2]	X	X	X	X	X	X	X	
환자 다이어리(매일)[2,5]	X	X	X	X	X	X	X	
핵심 증상 점수[2,5]	X	X	X	X	X	X	X	
HIV 및 Hep 스크린	X							
RT-PCR에 의한 SARS-CoV-2 시험		X						
활력 징후[2,3]	X	X	X	X	X	X	X	
12-리드 ECG[2,4]	X	X				X		
혈액학, 응고, 화학, 지질 및 뇨검사	X	X	X	X	X	X	X	
PD 혈액 샘플링[2]		X	X	X	X	X	X	
PK 혈액 샘플링[2]		X	X	X	X	X	X	
혈청 임신	X							
뇨 임신		X	X	X	X	X	X	
연구 약제 분배		X	X	X	X			
클리닉에서 ATI-450의 아침 용량의 투여[7]		X	X	X	X	X		
약물 책임			X	X	X	X		
부작용[5]	X	X	X	X	X	X	X	X
과거의 및 부수적 약제	X	X	X	X	X	X	X	X

ECG = 심전도, Hep = 간염, PD = 약물역학, TB = 결핵, EOS = 연구의 종료
[1]완전 신체 검사는 스크리닝 시 수행될 것이다. 간단한 신체 검사(CAPS의 징후 포함)는 방문 6 및 추적관찰에 수행될 것이다. 체질량 지수는 eCRF에서 유래될 것이다.
[2]투약 일자(들)에, 환자 다이어리, PGA, KSS, 바이탈, 임상 실험실 매개변수, PK 및 PD는 연구 약제의 투여 전에 수행될 것이다.
[3]활력 징후는 5분의 휴식 후 반앙와 위치에서 투약 전에 및 투약 직후에 측정될 것이고, 온도, 수축기 혈압 및 이완기 혈압, 맥박 및 호흡률을 포함할 것이다.
[4]3회반복 12-리드 ECG는 앙와 자세에서 적어도 5분 동안 대상체가 휴식한 후 기록될 것이다.
[5]심각한 부작용 보고는 동의 시 시작할 것이다. 동의의 시간과 1일에서의 투약 사이에 발생한 임의의 AE는 의학 병력으로서 기록될 것이다. 치료-응급 AE는 1일에 연구 약제의 제1 용량 후 수집될 것이다.
[6]환자는 모든 안전성 추적관찰 7일 평가가 완료된 후 이들의 항-IL-1 치료를 시작하지 않아야 한다. 그러나, 안전성 우려의 경우에, 환자는 일찍 돌아가거나 조사자의 의견으로 안전성 추적관찰 7일 방문을 완료하기 전에 일찍 이들의 항-IL-1 치료를 재시작하도록 허용될 것이다.
[7]ATI-450의 마지막 용량은 84일에 클리닉에서 투여될 것이다. ATI-450의 제2 용량은 84일에 투여되지 않을 것이다.
[8]환자는 스크리닝 방문 시 이들의 환자 다이어리를 어떻게 완료하는지가 지시될 것이다. 환자는 1일 방문이 스크리닝 후 7일 미만에 발생하도록 예정되면 ATI-450 투여의 시작(1일) 전 7일, 또는 스크리닝 방문 시 시작에 즉시 환자 다이어리의 완료를 시작할 것이다.

[0524]

[0525] **통계 방법:**

[0526] 샘플 크기의 결정 -- 이 연구에 대한 샘플 크기는 공식적 파워 컴퓨테이션과 반대로 실행가능성 제약조건에 기초하여 결정되었다. 10명 이하의 환자는 등록되도록 계획된다.

[0527] 분석 집단. 치료 의향(ITT) 집단은 연구 약제의 적어도 하나의 용량이 투여된 모든 환자를 포함할 것이다. 프로토콜 준수(PP) 집단은 치료의 12주 및 안전성 추적관찰의 4주를 완료하고 연구 평가를 완료한 모든 환자를 포함할 것이다.

[0528] **효능 분석** -- 모든 효능 요약은 ITT 집단 및 PP 집단 둘 다에서 수행될 것이다.

[0529] • 시간에 걸친 질환 관해에서의 참가자의 비율; 여기서 질환 관해는 최소 또는 양호의 PGA 점수 및 정상 범위 내의 또는 기준선 값의 30 퍼센트 내의 hsCRP 및 SAA 값을 갖는 것으로 정의된다 (ITT 집단 및 PP 집단).

[0530] • 시간에 걸친 임상 관해에서의 참가자의 비율; 여기서 임상 관해는 최소 또는 양호의 PGA 점수를 갖는 것으로 정의된다 (ITT 집단 및 PP 집단).

[0531] • 시간에 걸친 ATI-450의 중단 후 적어도 2일 이상 동안 매일의 KSS의 기준선에 대한 증가를 경험한 참가자의 비율(PP 집단).

[0532] • ITT 집단 및 PP 집단에서 8주 중 적어도 6주에서 기준선보다 2점 이하 높은 평균 KSS를 유지하는 참가자의 비율.

[0533] • PGA 및 KSS 점수의 기준선으로부터의 변화는 시간에 걸쳐 서술적으로 보고될 것이다 (ITT 집단 및 PP 집단).

[0534] • hsCRP 및 SAA의 기준선으로부터의 변화 및 hsCRP 및 SAA의 기준선으로부터의 퍼센트 변화는 연속 통계 요약 측정치를 사용하여 시간에 걸쳐 요약될 것이다. hsCRP 및 SAA에 대한 지속된 치료 효과의 결정은 ITT 집단 및 PP 집단에서의 기준선으로부터의 중앙치 퍼센트 변화에 기초할 것이다.

[0535] **효능 평가**

[0536] 의사 완료된 효능 설문. 의사 자가염증성 질환 활동 전반 평가(PGA)는 조사자 또는 설계에 의해 완료된 측정치이다. PGA는 5점 순위 척도를 사용한다: 부재, 최소, 경증, 중등도 및 중증. 조사자는 방문의 시간에 환자의 현재의 질환 활동에 기초하여 순위를 선택할 것이다.

[0537] 질환 관해 및 임상 관해의 유지. 질환 관해의 유지는 치료 기간 동안 평가될 것이다. 질환 관해는 부재 또는 최소의 PGA 점수 및 정상 범위(10mg/ℓ 이하) 내의 또는 기준선 값의 30 퍼센트 내의 hsCRP 및 SAA 값을 갖는 것으로 정의된다.

[0538] 임상 관해의 유지는 치료 기간 동안 평가될 것이다. 임상 관해는 부재 또는 최소의 PGA 점수를 갖는 것으로 정

의된다.

[0539] 재발하는 시간 재발하는 시간은 치료 기간 동안 평가될 것이다. 재발은 PGA 척도에 대한 2점 감소로 정의된다.

[0540] 환자 완료된 효능 설문. 표 13에 개략된 시간에 이 평가가 필요할 때, 이들은 임의의 방문에 그리고 연구 약제 투약 전에 수행된 제1 업무이어야 한다.

[0541] 핵심 증상 점수(KSS)는 환자-실행된 매일의 건강 평가 형식(DHAF)으로부터 유래되고, 5개의 별개의 척도 - 발진, 열 및 오한의 느낌, 관절 통증, 충혈 및 통증, 및 피로의 0 내지 10 척도(0 = 무, 10 = 매우 심각)에 대한 평균이다.

[0542] DHAF는 0(무, 중증이 아님) 내지 10(매우 중증)으로 표시된 반-단계 단위 (예를 들면, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 등)에서 원의 직선 순위 척도를 사용하여 설계된다. 환자는 이들이 지난 24시간 동안 경험한 증상의 중증도를 가장 정확하게 표현하는 척도에 원을 선택할 것이다.

[0543] DHAF는 환자에 의해 매일 완료될 것이다. 매일의 KSS는 5개의 개별 증상 점수의 합을 평균함으로써 계산될 것이다. 규정된 시간 기간 동안 KSS는 시간 기간 동안 매일의 KSS 점수의 합을 평균함으로써 추가로 계산될 것이다.

[0544] 환자는 평가를 완료하도록 조용하고 사적인 장소가 제공될 것이다. 환자는 이의 능력의 최대로 그리고 다른 인간(연구 직원, 가족 또는 친구)으로부터의 도움 없이 모든 질문에 답하도록 지시될 것이다. 연구 직원은 이들이 완료한 후 설문을 검토해야 하고, 임의의 결측 정보를 환자가 완료하도록 장려한다. 환자는 어떠한 질문에 답하는 것이 삼가될 수 있다. 연구 직원은 소스 문헌에서 임의의 질문에 답하는 것의 환자의 거부를 기록할 것이다.

[0545] CAPS 증상의 재출현 CAPS 증상의 재출현은 ATI-450이 치료 기간의 완료 후 중단된 후 평가될 것이다. 재출현은 적어도 연속 2일 동안 기준선으로부터 3 이상의 매일의 KSS의 증가로서 정의된다.

[0546] 고민감성 C-반응성 단백질 및 혈청 아밀로이드 A. hsCRP 및 SAA의 평가를 위한 혈액 샘플은 표 13에 기재된 시간에 수행될 것이다. 샘플을 중앙 실험실로 수송하였다. 혈액 샘플의 수집, 가공, 저장 및 수송은 별개의 실험실 매뉴얼에서 제공될 것이다. 혈청 hsCRP 및 SAA에 대한 정상 범위는 둘 다에 대해 10mg/ℓ 이하로서 정의된다.

[0547] **안전성 평가**

[0548] 부작용: AE는 뒤따르고 기록되고 보고되었다.

[0549] 임상 실험실 평가: 치료 동안 실험실 평가는 중앙 실험실에 의해 수행될 것이다. 혈액 및 뇨 샘플은 표 13에 표시된 시간에 수집될 것이다. 투약 일자(들)에, 임상 실험실 매개변수의 분석을 위한 샘플링은 연구 약제의 투여 전에 수행될 것이다.

[0550] 달리 표시되지 않는 한, 모든 실험실 샘플은 가공되고, 중앙 실험실 매뉴얼에 기재된 것처럼 중앙 실험실로 수송될 것이다. 중앙 실험실은 샘플을 분석하고 매뉴얼에 표시된 것과 같이 분석을 위해 참고 실험실(들)로 이들을 보낼 것이다. 연구에 걸쳐 환자마다 수집되는 혈액의 최대 총 부피에 대해 중앙 실험실 매뉴얼을 참조한다.

[0551] 하기 매개변수가 평가될 것이다:

[0552] 혈액학: 헤모글로빈, 헤마토크리트, 적혈구, 혈소판, 총 WBC 계수치, 분화 WBC 계수치 및 ANC

[0553] 응고: INR, 부분 트롬보플라스틴 시간 및 프로트롬빈 시간

[0554] 생화학: 알부민, 알칼리 포스파타제(ALP), ALT, 아밀라아제, AST, 혈액 요소 질소(BUN), 칼슘, 크레아티닌 포스포키나제, hsCRP, 크레아티닌, 감마 글루타밀트랜스퍼라제, 글루코스, 무기 포스파타제, 락테이트 탈수소효소, 리파제, 마그네슘, 칼륨, SAA, 나트륨, 클로라이드, 바이카보네이트, 총 빌리루빈, 총 단백질 및 요산

[0555] 지질: 총 콜레스테롤, 고밀도 리포단백질, 저밀도 리포단백질 및 트리글리세라이드

[0556] 뇨검사: pH, 비중, 크레아틴, 포도당, 빌리루빈, 혈액 및 단백질

[0557] 잠재적인 약물 유도된 간 손상. Hy의 법칙 사례는 하기 3가지 성분을 갖는다: (1) 약물은 위약보다 ALT 또는 AST의 ULN보다 3배 이상의 상승의 더 높은 발생율에 의해 부분적으로 표시된 간세포 손상을 야기함; (2) 이러한 아미노트랜스퍼라제 상승, 대개 3×ULN 훨씬 초과의 아미노트랜스퍼라제을 보여준 연구 환자 중에서, 하나 이상은 담즙울혈의 초기 발견(상승된 ALP) 없이 2×ULN 초과 또는 1.5 초과의 INR의 혈청 총 빌리루빈의 상승을 또한 보여준다; (3) 다른 이유는 증가된 아미노트랜스퍼라제 및 총 빌리루빈, 예컨대 바이러스 A형 감염, B형 감

염 또는 C형 감염의 조합을 설명하는 것으로 발견될 수 없음; 담도 폐쇄에 대한 증거; 급성 알코올성 간염(최근의 음주 및 AST > 2×ALT는 지지적임); 증증 저혈압 또는 울혈성 심부전의 최근의 병력; 다른 기저 바이러스 질환; 기존의 또는 급성 간 질환; 또는 관찰된 손상을 야기할 수 있는 다른 약물(비처방 제품, 예컨대 약초 보충제를 포함)

[0558] **실시예 9: ATI-450은 자가면역 병태에 관여된 염증성 사이토카인을 억제한다**

[0559] **ATI-450은 마우스 콜라겐 유도된 관절염 모델에서 조절 T(Treg) 세포를 증가시킨다:** 자가면역 병태의 치료를 위한 ATI-450의 유용성을 조사하기 위해, T 세포 하위집단에 대한 ATI-450의 효과는 콜라겐 유도된 관절염(CIA)의 쥣과 모델에서 평가되었다. 이 모델에서 DBA/1 마우스(12/그룹)를 관절염을 유도하기 위해 소 콜라겐/CFA로 면역화하였다. 18일에, 동물은 비히클, ENBREL(10mg/kg QD) 또는 ATI-450(1000 ppm 먹이)이 투여되었다. 21일에, 마우스는 소 콜라겐/CFA로 부스팅되고, 35일에 연구는 종결되었다. 슬와 림프절은 마우스로부터 절개되고, 임의의 미량 지방에서 세정되고, 기계적으로 해리되고, 70 마이크론 세포 스트레이너를 통해 여과되었다. Moxi GO II 세포 카운터(Orflo)를 사용하여 살아 있는 림프구를 계수하였다. 100만개의 림프구를 플레이팅하고, Fc 블록으로 처리하고, 고정 가능한 생/죽은 염료와 함께 항체 표적화 표면 수용체(CD45, CD3, CD4를 포함)로 염색하였다. 세포를 고정/부동화(eBioscience Transcription Factor Staining kit)하고, 항-Foxp3 항체로 염색하였다. 세포를 Attune NxT 장치에서 유세포분석법 분석을 통해 수집하였다. T 조절 세포는 림프구 사이징된, 생, CD45+ CD3+ CD4+ Foxp3+ 세포로서 게이팅되었다.

[0560] 도 21에 도시된 것과 같이, 쥣과 CIA 모델에서의 ATI-450 치료는 조절 T 세포(TREG)의 수를 유의미하게 증가시켰다. 면역 반응의 억제 및 자가면역 질환의 예방에서 TREG 세포 공지된 관여를 고려하여, 이 데이터는 자가면역 병태, 예컨대 염증성 장 질환, 전신 낭창성 신염(SLE) 및 기타의 치료를 위한 ATI-450의 유용성을 나타낸다.

[0561] **ATI-450은 인간 전혈에서 리포폴리사카라이드(LPS) 자극된 TNF-α, IL-1β 및 IL-6 생성은 차단한다.** 건강한 인간 지원자로부터의 정맥 혈액을 헤파린나트륨을 함유하는 관에서 수집하고, 96웰 환저 조직 배양 플레이트로 분취하였다 (웰당 180 ㎕). 화합물을 100% DMSO(Sigma-Aldrich, D2650)에 연속 희석하고, 이어서 DMEM/10% FBS(Gibco, 11965/26140)로 50배 희석하였다. 이후, 희석된 화합물을 도 22a에 표시된 것과 같은 최종 농도를 위해 이중 10㎕의 분취액에 각각의 플레이트에 첨가하였다. 비히클은 0.1%의 최종 검정 농도에서 DMSO로 이루어졌다. 핀 도구(V&P Scientific, Inc., VP246)를 웰에 배치하고, 플레이트를 5분 동안 온화한 진탕에 의해 5% CO_2에 의해 37℃에서 배치하고, 이후 핀 도구를 제거하고 저장하였다. 5% CO_2에 의한 37℃에서의 1시간 항온처리 후, DMEM/10% FBS(Gibco, 11965/26140) 중의 10㎕의 LPS(Sigma-Aldrich, L2630)를 무 자극 웰을 제외하고 각각의 웰에 100㎍/mL의 최종 농도에 대해 첨가하였다. 핀 도구를 이전의 단계와 동일한 배양에서 웰에 배치하고, 5% CO_2에 의해 37℃에서 온화하게 흔들고, 이후 제거하였다. 5% CO_2에 의해 37℃에서의 LPS에 의한 항온처리의 5 시간 후, 혈액의 각각의 반응 플레이트를 5분 동안 1,800 x g에서 원심분리하였다. 혈장을 수확하고, 키트 프로토콜에 따라 Meso Scale Discovery Technology V-plex 인간 사이토카인 키트를 사용하여 TNF-α, IL-1β 및 IL-6에 대해 분석하였다. 키트 플레이트를 MSD Sector S 6000 장치를 사용하여 판독하였다. 사이토카인 보정 곡선을 확립하고, 샘플에서 분석물 농도를 결정하기 위한 계산은 MSD DISCOVERY WORKBENCH® 분석 소프트웨어를 사용하여 수행되었다.

[0562] LPS는 다수의 전염증성 사이토카인의 톨-유사 수용체 4(TLR4) 방출을 자극한다. 도 22a에 도시된 것과 같이, ATI-450은 0.01 내지 0.1μM의 IC_{50} 값으로 LPS 자극된 IL-6, TNF-α 및 IL-1β를 강력하게 억제하였다. TLR4 자극된 사이토카인 방출의 ATI-450 매개된 억제가 MK2 억제에서의 ATI-450의 역할을 고려하여 예상되지만, ATI-450이 다른 자극, 예컨대 TLR3 및 TLR 7,8 활성화에 의해 촉발된 사이토카인 방출을 유사하게 차단할 것이라고 공지되지 않았다.

[0563] **ATI-450은 인간 전혈에서 Poly(I:C) 자극된 IP10, IFNγ, IL-6, IL-8 및 TNF-α 생성을 억제하였다.** 인간 전혈 검정은 하기 열거된 제외로 상기 기재된 것과 같이 수행되었다. 인간 전혈을 96웰 환저 조직 배양 플레이트로 분취하였다 (웰당 175 ㎕). 화합물을 100% DMSO(Sigma-Aldrich, D2650)에 연속 희석하고, 이어서 DMEM/10% FBS(Gibco, 11965/26140)로 25배 희석하였다. 이후, 희석된 화합물을 도 22b에 표시된 것과 같은 최종 농도를 위해 이중 5㎕의 분취액에 각각의 플레이트에 첨가하였다. 화합물 또는 비히클과의 1시간 항온처리 후, DPBS(Gibco, 14190-136) 중의 20㎕의 poly(I:C)(InvivoGen, HMW, tlrl-pic)를 무 자극 웰에 대해 제외하고 각각의 웰에 100㎍/mL의 최종 농도에 대해 첨가하였다. poly(I:C)와의 항온처리의 24시간 후, 혈장을 수확하고, 키트 프로토콜에 따라 Meso Scale Discovery Technology V-plex 인간 사이토카인 키트를 사용하여 IP10,

IFNɣ, IL-6, IL-8 및 TNF-α에 대해 분석하였다.

[0564] poly(I:C)는 전염증성 사이토카인, IL-6, TNF-α, 인터페론-ɣ 및 염증성 케모카인, IL-8 및 인터페론-ɣ 유도성 단백질(IP10)의 활성화를 유도하는 TLR3 작용제이다. 도 22b에 도시된 것과 같이, ATI-450은 0.01 내지 0.1 μM의 IC_{50} 값으로 시험관내 TLR3 자극된 사이토카인 및 케모카인을 강력하게 억제할 수 있었다.

[0565] **ATI-450은 인간 전혈에서 R848 자극된 TNF-α, IL-1β, IL-6 및 IL-8 생성을 억제하였다.** 인간 전혈 검정은 하기 열거된 제외로 상기 기재된 것과 같이 수행되었다. 인간 전혈을 96웰 환저 조직 배양 플레이트로 분취하였다(웰당 200 ㎕). 화합물을 100% DMSO(Sigma-Aldrich, D2650)에 연속 희석하고, 이어서 RPMI(Gibco, 11875)로 10배 희석하였다. 이후, 희석된 화합물을 도 22c에 표시된 것과 같은 최종 농도를 위해 이중 2㎕의 분취액에 각각의 플레이트에 첨가하였다. 화합물 또는 비히클과의 1시간 항온처리 후, RPMI(Gibco, 11875) 중의 2㎕의 R848(InvivoGen, tlrl-r848)을 무 자극 웰에 대해 제외하고 각각의 웰에 0.5㎍/mL의 최종 농도에 대해 첨가하였다. R848과의 항온처리의 5시간 후, 혈장을 수확하고, 키트 프로토콜에 따라 Meso Scale Discovery Technology V-plex 인간 사이토카인 키트를 사용하여 TNF-α, IL-1β, IL-6 및 IL-8에 대해 분석하였다.

[0566] R848(레시키모드)는 TLR 7 및 TLR8의 강력한 작용제이다. TLR7 및 TLR8 활성화는 IL-6, IL-8, TNF-α 및 IL-1β를 포함하는 다양한 염증성 사이토카인 및 케모카인의 발현 및 활성을 유도한다. 도 22c에 도시된 것과 같이, ATI-450은 약 0.1μM의 IC_{50} 값으로 시험관내 TLR7 자극된 및 TLR8 자극된 사이토카인 및 케모카인을 강력하게 억제할 수 있었다.

[0567] TLR4 자극된 사이토카인 방출의 ATI-450 매개된 억제가 전염증성 신호전달 경로의 MK2 억제에서 ATI-450의 역할을 고려하여 예상되지만, ATI-450이 다수의 다른 자극, 예컨대 TLR3 및 TLR7 및 TLR8 수용체 활성화에 의해 촉발된 사이토카인 방출을 유사하게 차단할 것이라고 예상되지 않았다. 이 데이터는 ATI-450이 강한 항-핵 항체 유발자를 갖는 자가면역 질환 및 다른 장애, 예를 들면 루푸스, 경피증, 쇼그렌 증후군, 연소성 관절염 등의 치료를 위한 치료학적 유용성을 갖는다는 것을 나타냈다.

[0568] 다양한 세포 사이토카인의 ATI-450 억제를 추가로 평가하기 위해, 다수의 세포 유형 및 다양한 자극은 하기 기재된 것처럼 시험되었다. 이 연구의 결과는 표 14에 제시된다.

[0569] **U937 세포 분화 및 LPS 자극된 사이토카인 검정:** U937 인간 프리-단핵구 세포주(ATCC, CRL-1593.2)를 완전 배지: RPMI 1640(Gibco, A10491)과 페니실린-스트렙토마이신(10 U/mL)-글루타민(2 mM)(Gibco, 10378016) 및 10% FBS(Gibco, 26140-079)에서 성장시켰다. 세포는 PMA(Sigma-Aldrich, P1585)(20ng/mL, 24시간)의 첨가에 의해 단핵구/거대세포 표현형으로 분화되었고, DPBS(Gibco, 14190-136)로 세척되고, 37℃, 5% CO_2에서 24시간 동안 완전 배지 중에 항온처리되었다. 회수 후, 세포를 긁어내고, 계수하고, 실험실 설계에 따라 완전한 배지에서 재플레이팅하고, 하기에 기재된 것과 같이 LPS(Sigma-Aldrich, L2630)에 의한 자극 전에 37℃, 5% CO_2에서 추가 24시간 동안 항온처리하였다.

[0570] 분화된 U937 세포를 연속 희석된 화합물 또는 비히클의 존재 하에 1시간 동안 전처리하고, 이후 4시간 동안 100ng/mL의 최종 농도로 LPS로 자극하였다. 이후, Meso Scale Technology를 사용하여 사이토카인 수준의 결정을 위해 배양 배지를 수집하였다.

[0571] **A549 IL-1β 자극된 IL-6 검정 -** A549 세포(American Type Culture Collection, ATCC CRL-1593.2)를 페니실린-스트렙토마이신(10 U/mL)(Gibco, 15140-122) 및 10% 소 태아 혈청(Gibco, 26140-079)을 갖는 Ham의 F-12K(Kaighn)(Gibco, 21127-022)에서 성장시켰다. 세포를 80% 포화 상태로 성장시키고, 이후 트립신화하여 세포를 제거하였다. 세포를 완전 배지에서 96웰 편평 하부 플레이트에 플레이팅하고, 밤새 회수되게 하였다. 세포를 연속 희석된 화합물 또는 비히클(0.5% DMSO) (Sigma-Aldrich, D2650)의 존재 하에 1시간 동안 전처리하고, 이후 18시간 동안 IL-1β(1ng/mL)(R&D Systems, 201-LB-005)로 자극하였다. 이후, Meso Scale Technology를 사용하여 IL-6 수준의 결정을 위해 배양 배지를 수집하였다.

[0572] **인간 PBMC LPS 자극된 IL-1β 검정 -** 동결된 인간 PBMC 스톡을 신속히 해동하고, DMEM/10% FBS(Gibco, 11965/26140)에 재현탁하고, 130 x g에서 5분 동안 펠릿화하고, 이후 DMEM/10% FBS에 재현탁하고, 편평 하부 96웰 플레이트에서 웰(180 ㎕)당 200,000개의 세포에서 플레이팅하였다. 세포는 5% CO_2로 37℃에서 몇시간 동안 회수되게 하였다. 화합물을 100% DMSO(Sigma-Aldrich, D2650)에 연속 희석하고, 이어서 DMEM/10% FBS(Gibco, 11965/26140)로 50배 희석하였다. 이후, 희석된 화합물을 이중 10㎕의 분취액에 각각의 플레이트에 첨가하였다.

비히클은 0.1%의 최종 검정 농도에서 DMSO로 이루어졌다. 5% CO_2에 의한 37℃에서의 1시간 항온처리 후, DMEM/10% FBS(Gibco, 11965/26140) 중의 10㎕의 LPS(Sigma-Aldrich, L2630)를 무 자극 웰을 제외하고 각각의 웰에 100㎍/mL의 최종 농도에 대해 첨가하였다. 5% CO_2에 의해 37℃에서의 LPS와의 항온처리의 24시간 후, PBMC의 각각의 반응 플레이트를 5분 동안 130 x g에서 원심분리하였다. 상청액/컨디셔닝된 배지를 수확하고, 키트 프로토콜에 따라 Meso Scale Discovery Technology V-plex 인간 사이토카인 키트를 사용하여 IL-1β에 대해 분석하였다.

[0573] **돼지 LPS 자극된 TNF-α 검정 -** 돼지 전혈을 헤파린화된 진공채혈기에 수집하고, 원뿔관으로 옮기고, 웨트 아이스에서 밤새 수송하였다. 돼지 전혈을 환저 96웰 조직 배양 플레이트로 분취하였다 (160 ㎕/웰). 화합물을 100% DMSO(Sigma-Aldrich, D2650)에 연속 희석하고, 이어서 RPMI/10% FBS(Gibco, 11875/26140)로 100배 희석하였다. 이후, 희석된 화합물을 10 M 내지 1 pM의 범위의 최종 농도를 위해 이중 20㎕의 분취액에 각각의 플레이트에 첨가하였다. DMSO 최종 농도는 0.1%였다. 5% CO_2에 의한 37℃에서의 1시간 항온처리 후, RPMI/10% FBS(Gibco, 11875/26140) 중의 20㎕의 LPS(Sigma-Aldrich, L2630)를 무 자극 웰을 제외하고 각각의 웰에 10㎍/mL의 최종 농도에 대해 첨가하였다. LPS와의 항온처리의 4시간 후, 혈장을 5분 동안 1,800 x g에서 원심분리에 의해 수확하였다. 혈장을 키트 프로토콜에 따라 돼지 특정 TNF-α Quantikine ELISA 키트(R&D, PTA00)를 사용하여 TNF-α 수준에 대해 분석하였다.

표 20

[0574]

세포 시스템	자극제	IC_{50} (nM, 평균 ± 표준 편차)		
		TNF-α	IL-1α/β	IL-6
U937 세포	LPS, 100 ng/mL, 4 시간	1.55 ± 0.35		
A549 세포	IL-1β, 1 ng/mL, 18 시간			11.1 ± 7.6
hPBMC	LPS, 100 ng/mL, 24 시간		31.1 (IL-1α)	
mPMN	IL-1α, 10 ng/mL, 4 시간	5.0		
래트 전혈	LPS, 100 ng/mL, 4 시간	14.3 ± 1.9		28.3 ± 1.2
인간 전혈	LPS, 100 ng/mL, 4 또는 24 시간	29.0 ± 9.0	6.1 (IL-1β)	135 ± 97
인간 전혈	IL-1β, 10ng/mL, 5 시간	12.2 ± 4.0		11.1 ± 3.8
인간 전혈	R848, 0.5 ug/mL, 5 시간	34.8 ± 5.0	95.6 ± 34.8 (IL-1β)	79.2 ± 17.2
인간 전혈	Poly I:C, 100ug/mL, 24 시간	20.8 ± 12.8		13.2 ± 12.8
돼지 전혈	LPS, 10 mg/mL, 4 시간	7.4		

[0575] **실시예 10: ATI-450은 염증성 피부 병태에 관여된 사이토카인을 억제한다**

[0576] **ATI-450은 시험관내 TLR2 자극된 사이토카인 신호전달을 억제한다:** 상당한 문헌은 TLR2 작용제가 TH17 분화를 유도하고, 조절 T 세포를 억제함을 제시한다 (예를 들면, 본원에 그 전체가 참고로 포함된 문헌[Nyirenda et al., "TLR2 Stimulation Drives Human Naïve and Effector Regulatory T Cells into a Th17-Like Phenotype with Reduced Suppressive Function," *J. Immunol.* 187(5):2278-90 (2021)] 참조). Treg 세포의 ATI-450 매개된 유도가 TLR2 작용제 신호전달의 억제를 수반하는지를 조사하기 위해, 시험관내 LPS 또는 PAM3(TLR2 효능제) TNF-α 수준을 억제하는 ATI-450의 능력이 조사되었다. 이를 위해, 말초 혈액 단핵 세포를 10 내지 10,000nM의 최종 농도에서의 ATI-450(또는 모든 웰에서 0.1%의 최종 농도를 생성하도록 DMSO)과 1시간 동안 예비항온처리하였다. 이후, LPS 또는 Pam3을 둘 다에 대해 100ng/mL의 최종 농도(또는 비자극된 대조군에 대해 배지)에 대해 지정된 웰에 첨가하였다. 30분 후, MSU를 100㎍/mL의 최종 농도에 대해 지정된 웰(또는 무-MSU 대조군에 대한 배지)에 첨가하였다. 6시간 항온처리 후, 플레이트를 5분 동안 500 x g에서 항온처리하고, 배지를 검정을 위해 각각의 웰로부터 수집하였다.

[0577] 방출된 TNF-α는 포획 및 검출 항체로 Meso Scale Discovery technology, ELISA-유사 포맷을 사용하여 그러나 전기화학발광을 사용하여 최종 판독으로 측정되었다.

[0578] 도 23에 도시된 것과 같이, ATI-450은 TLR2 리간드 유도된 TNF-α 생성을 용량 의존적으로 억제한다. 상기 기재

된 것처럼, TLR2 신호전달은 TH17 세포 분화를 유도한다.

[0579] **ATI-450은 시험관내 IL-17 생성을 억제한다:** TLR2 경로의 ATI-450 매개된 억제가 또한 IL-17 생성을 조절하는데 역할을 하는지를 조사하기 위해, 총 CD4+ 세포를 CD4 StemCell Isolation Kit를 사용하여 인간 PBMC로부터 단리하였다. CD4+ 세포를 TH17 왜곡 조건(항-CD3, 항-CD28, 항-IL-4, 항-IFNγ, rIL-6, rIL-1β, rIL-23, rTGFβ) 하에 3일 동안 배양하였다. 3일에, 세포를 수확하고, 세척하고, 재플레이팅하고, 화합물 또는 DMSO 단독으로 처리하였다. 1시간 항온처리 후, 세포를 1:1의 세포:비드 비율로 항-CD3 dynabead에 의해 밤새 재자극하였다. 18시간 내지 20시간 후, 현탁액을 수집하고, MSD를 사용하여 IL-17A 수준에 대해 분석하였다. 도 24에 도시된 것과 같이, ATI-450은 CD4+ 세포에서 IL-17 생성을 부분적으로 억제한다.

[0580] I1-17의 억제는 건선, 건선성 관절염 및 척추염의 치료에서 유용성을 입증하였다. ATI-450에 의한 IL-17의 관찰된 부분 억제는 또한 ATI-450이 IBD의 치료에 특히 적합하게 만들 수 있고, 여기서 오직 부분 IL-17 억제는 IBD를 악화시키지 않으면서 효능을 제공하는 것으로 생각된다.

[0581] **ATI-450은 인간 전혈에서 IL-1β 자극된 TNF-α, IL-6 및 IL-8 생성을 억제한다** - 인간 전혈 검정은 하기 열거된 제외로 상기 기재된 것과 같이 수행되었다. 인간 전혈을 96웰 환저 조직 배양 플레이트로 분취하였다 (웰당 200 ㎕). 화합물을 100% DMSO(Sigma-Aldrich, D2650)에 연속 희석하고, 이어서 RPMI(Gibco, 11875)로 10배 희석하였다. 이후, 희석된 화합물을 도 25에 표시된 것과 같은 최종 농도를 위해 이중 2㎕의 분취액에 각각의 플레이트에 첨가하였다. 화합물 또는 비히클과의 1시간 항온처리 후, RPMI(Gibco, 11875) 중의 2㎕의 IL-1β(R&D, 201-LB-010)를 무 자극 웰에 대해 제외하고 각각의 웰에 0.5 g/mL의 최종 농도에 대해 첨가하였다. IL-1β와의 항온처리의 5시간 후, 혈장을 수확하고, 키트 프로토콜에 따라 Meso Scale Discovery Technology V-plex 인간 사이토카인 키트를 사용하여 TNF-α, IL-6 및 IL-8에 대해 분석하였다.

[0582] 도 25에 도시된 것과 같이, ATI-450은 인간 전혈에서 IL-1β 자극된 TNF-α(IC_{80} 31±6ng/mL), IL-6(IC_{80} 41±20ng/mL) 및 IL-8(IC_{80} 40±12ng/mL)을 용량 의존적으로 억제한다.

[0583] **ATI-450은 인간 면역 세포에서 IL-1α 생합성 및 활성을 억제한다.** 인간 PBMC를 ATI-450으로 1시간 동안 전처리하고, 이후 LP로 24시간 동안 자극하였다. IL-1α의 생합성을 MSD 기술을 사용하여 정량화하였다. 별개의 연구에서, 마우스 중성구를 CD-1 마우스 골수로부터 단리하고, 플레이팅하고, 첨가된 ATI-450의 다양한 농도의 첨가 전에 1시간 동안 휴지시키고, 37℃에서 1시간 동안 항온처리하였다. 세포 및 화합물을 10ng/mL의 최종 농도로 마우스 IL-1α로 자극하고, 37℃에서 4시간 동안 항온처리하였다. 상청액을 수집하고, TNF-α 수준을 MSD 기술을 사용하여 정량화하였다.

[0584] 도 26a에 도시된 것과 같이, ATI-450은 31.1nM의 IC_{50} 값으로 LPS 유도된 IL-1α 생합성을 용량 의존적으로 억제하였다. ATI-450은 또한 도 26b에 도시된 것과 같이 호중구에서 IL-1α 매개된 TNF-α 신호전달을 용량 의존적으로 억제한다.

[0585] **실시예 11: ATI-450 정제의 제형.**

[0586] 본원에서의 실시예에 사용된 ATI-450을 포함하는 정제 및 위약을 포함하는 정제의 조성은 표 21에 제공된다. 약물 표에 사용된 부형제 및 이의 기능은 표 22에 제공된다.

표 21

ATI-450 정제의 조성

성분	10 mg 농도		위약		50 mg 농도		위약	
	% w/w	mg/정제	% w/w	mg/정제	% w/w	mg/정제	% w/w	mg/정제
ATI-450	12.5	10	-	-	12.5	50	-	-
규화된 미정질 셀룰로스	71	56.8	83.5	66.8	71	284	83.5	334
만니톨	10	8	10	8	10	40	10	40
크로스포비돈	5	4	5	4	5	20	5	20
친수성 흄드 실리카	0.75	0.6	0.75	0.6	0.75	3	0.75	3
스테아르산마그네슘	0.75	0.6	0.75	0.6	0.75	3	0.75	3
총	100	80	100	80	100	400	100	400

[0587]

표 22

ATI-450을 포함하는 정제에서의 부형제

부형제	화학명	기능	품질 표준
ProSolv HD 90	규화된 미정질 셀룰로스	충전제/결합제	NF/EP/JP
Perlitol 200 SD	만니톨	희석제	USP/EP
Polyplasdone XL	크로스포비돈	붕괴제	NF/EP/JP
Aerosil 200	콜로이드성 이산화규소	유동화제	NF/EP/JP
스테아르산마그네슘	스테아르산마그네슘	활택제	NF/EP/JP

[0588]

[0589] **실시예 12: 화합물 (*P*)-I의 분리**

[0590] 라세믹 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(250mg, 0.49mmol)은 본원에 그 전체가 참고로 포함된 미국 특허 제9,115,089호에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. P 회전장애이성질체, 즉 본원에 개시된 것과 같은 화합물 (*P*)-I를 얻기 위한 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2*H*-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 키랄 분해는 하기 기재된 것처럼 수행될 수 있다.

[0591] 라세믹 3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2*H*-[1,4'-바이피리딘]-2-온(250mg, 0.49mmol)은 이산화탄소 및 에탄올의 이동상으로 초임계 크로마토그래피(Thar 80, 분취용 SFC, ChiralCel OD-H, 250 x 30mm ID 칼럼)를 사용하여 분리되었다. 분리 방법은 50 mL/분의 유속 및 10분의 사이클 시간으로 40% 에탄올의 등용매 방법을 사용하였다. 광학 회전은 WZZ-2S 선광계를 사용하여 결정되었다.

[0592] 1.77분에 용리된 더 빠른 이성질체 ((*P*)-I)는 에틸렌 글리콜 중에 15mg의 (-)-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2*H*-[1,4'-바이피리딘]-2-온을 생성하였다: $[\alpha]_D^{20}$ -46° (CH_3OH); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.97 (d, *J* = 5.09 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.24 (d, *J* = 5.08 Hz, 1 H), 8.10 (t, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 5.50 (s, 2 H), 5.26 (s, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 1. 54 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H); MS (ES) *m/e* 514 (M+H).

[0593] 3.68분에 용리된 더 느린 이성질체이성질체 ((*M*)-I)는 에틸렌 글리콜 중에 112mg의 (+)-3-클로로-4-((3,5-디플루오로피리딘-2-일)메톡시)-2'-(2-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-4-일)-5',6-디메틸-2*H*-[1,4'-바이피리딘]-2-온을 생성하였다: $[\alpha]_D^{20}$ +45° (CH_3OH); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.97 (d, *J* = 5.09 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.24 (d, *J* = 5.08 Hz, 1 H), 8.10 (t, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 5.50 (s, 2 H), 5.26 (s, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H); MS (ES) *m/e* 514 (M+H).

[0594] **실시예 13: 화합물 (*P*)-I의 결정 형태 스크린**

[0595] 결정 형태 스크리닝 연구는 총 48개의 니트 용매 시스템 및 2원 용매 시스템을 수반하였고, 이는 투입된 재료의 보통의 수용성을 해결하였고, 다양한 세트의 극성, 유전 상수, 쌍극자 모멘트 및 수소-결합 도너/억셉터 속성을 제공하였다. 다양한 물 활성(aw)[1]을 갖는 물-함유 용매는 또한 수화물의 형성을 위해 프로브에 포함되었다. 40 ℃ 내지 -20℃ 사이의 범위의 온도.

[0596] 스크리닝 연구는 하기 결정화 모드로 이루어졌다:

[0597] • 4일 동안 5℃ 내지 40℃ 사이의 API 슬러리의 온도 사이클링된 성숙(TC)

[0598] • 신속한 냉각은 3일 동안 -20℃에서 유지시키면서 40℃ 내지 -20℃의 포화된 용액을 청징하였다 (RC)

[0599] • 14일에 걸친 RT에서의 청징된 용액의 신속한 증발.

[0600] • 14일 후 느린 증발 동안 고체를 생성하지 않는 용액으로부터의 감압 하의 용매의 신속한 증발(EV).

[0601] 스크리닝 연구의 결과의 요약은 표 23에 기재되어 있다.

표 23

결정 형태 스크린의 결과

#	용매	TC	RC	EV	물 활성
1	물	형태 A			1.00
2	메탄올			형태 A	
3	2-메톡시에탄올:이소프로필 에테르 (20:80)	형태 A		형태 A	
4	1-프로판올			형태 A	
5	니트로메탄	형태 A	형태 A	형태 A	
6	아세토니트릴	형태 A	형태 A	형태 A	
7	DMSO:t-부틸 메틸 에테르 (20:80)			형태 A	
8	아세톤			형태 A	
9	2-부타논			형태 A	
10	디클로로메탄			형태 A	
11	메틸 아세테이트:헵탄 (20:80)	형태 A			
12	4-메틸-2-펜타논	형태 A		형태 A	
13	클로로포름				
14	에틸 아세테이트			형태 A	
15	클로로벤젠 사이클로헥산 (20:80)	형태 A			
16	테트라하이드로퓨란			형태 A	
17	1,4-디옥산			형태 A	
18	이소프로필 에테르	형태 A			
19	톨루엔	형태 A		형태 A	
20	사이클로헥산	형태 A			
21	헵탄	형태 A			
22	1-부탄올	형태 A			
23	2-프로판올	형태 A		형태 A	
24	트리플루오로에탄올:이소프로필 에테르 (20:80)	형태 A			
25	디메틸 카보네이트	형태 A		형태 A	
26	t-부틸 메틸 에테르	형태 A			
27	이소프로필 아세테이트	형태 A		형태 A	
28	에탄올			형태 A	
29	1-메톡시-2-프로판올:이소프로필 에테르 (20:80)	형태 A			
30	사이클로헥사논				
31	N,N-디메틸포름아미드:물 (20:80)	형태 A			0.95
32	2-메톡시에틸 에테르:헵탄 (20:80)	형태 A			
33	메탄올:물 (95:5)	형태 A		형태 A	0.20

[0602]

34	아세토니트릴:물 (95:5)	형태 A			0.94
35	아세톤:물(20:80)	형태 A		형태 A	0.96
36	테트라하이드로퓨란:물 (20:80)	형태 A		형태 A	0.82
37	2-프로판올:물 (95:5)	형태 A		형태 A	0.55
38	메탄올:물 (90:10)	형태 A	형태 A	형태 A	0.33
39	아세토니트릴:물 (90:10)	형태 A		형태 A	0.76
40	아세톤:물 (90:10)			형태 A	0.70
41	테트라하이드로퓨란:물 (90:10)			형태 A	0.83
42	1,4-디옥산:물 (90:10)			형태 A	0.70
43	2-프로판올:물 (90:10)		형태 A	형태 A	0.65
44	아세톤:물 (80:20)		형태 A	형태 A	0.77
45	에탄올:물 (20:80)	형태 A			0.93
46	에틸 아세테이트:사이클로헥산 (20:80)	형태 A			
47	아세토니트릴:이소프로필 에틸 에테르 (20:80)	형태 A			
48	4-메틸-2-펜타논:헵탄 (20:80)	형태 A			

[0603]

[0604] **실시예 14: 화합물 (*P*)-I(형태 A)의 단일 결정 구조 결정**

[0605] 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태는 단일 결정 X선 회절을 사용하여 원자의 공간 배열의 절대 입체화학 구성에 대해 규명되었다. X선 회절에 의한 구조 결정의 상세한 설명은 본원에 그 전체가 참고로 포함된 문헌[Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., New York (1968), Chapter 3]에

제공된다. 대안적으로, 결정질 격자 내의 3차원에서의 원자의 고유한 공간 배열은 X선 분말 회절 분석에 의해 규명될 수 있다. X선 분말 회절의 상세한 설명은 본원에 그 전체가 참고로 포함된 문헌[Cullity, B.D. Elements of X-ray Diffraction. Addison-Wesley, (1978) ISBN 0-201-01174-3 Chapter 14)]에 제공된다. PXRD 데이터는 2-세타 위치의 실험적으로 결정된 값, 브래그 반사로도 공지된 다수의 결정학적 회절의 강도 값 및 이의 피크 형상으로 이루어진다. PXRD 데이터는 Rietveld 개선의 방법에 의한 것을 포함하여 컴퓨터로 분석될 수 있다. X선 분말 회절 데이터의 Rietveld 개선의 상세한 설명은 본원에 그 전체가 참고로 포함된 문헌Pecharsky, Vitalij K.; Zavalij, Peter Y. (2009) Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials (2nd ed.). New York: Springer. ISBN 978-0-387-09579-0. OCLC 314182615]에 제공된다.

[0606] PXRD 데이터는 Rietveld 개선을 수월하게 하기 위해 다양한 온도 또는 압력에서 수집될 수 있다. 2-세타 값, d-간격, 브래그 반사 및 강도 값을 포함하는 실험적 PXRD 데이터는 문헌[Macrae, Clare F., et al. "Mercury 4.0: from visualization to analysis, design and prediction." Journal of Applied Crystallography vol. 53, 226-235. 1 Feb. 2020, doi:10.1107/S1600576719014092]에 기재된 것과 같은 컴퓨터 방법을 사용하여 최적화된 순수한 분말을 나타내는 단일 결정 구조 결정으로부터 유래된 모의된 PXRD 패턴과 비교될 수 있다.

[0607] 당업자는 X선 분말 회절 패턴이 데이터 수집에 사용된 측정 조건에 따라 달라지는 측정 오류로 얻어질 수 있다는 것을 이해할 것이다. X선 분말 회절 패턴으로부터 유래된 피크 형상, 강도 값 및 2-세타 위치가 사용된 기계의 유형, 측정 조건 및 수행된 컴퓨터 분석의 방법에 따라 변동할 수 있다는 것이 일반적으로 인정된다. 2-세타 값 및 이의 상대 강도가 또한 변할 수 있고, 따라서, 강도 값의 정확한 순서는 고려되지 않아야 된다고 추가로 이해되어야 한다.

[0608] 추가로, 종래의 X선 분말 회절 패턴에 대한 회절각 측정에 대한 실험 오차는 통상적으로 약 5% 이하이다. 측정 오류의 정도의 평가는 2-세타 회절 피크의 위치를 기술할 때 고려되어야 한다. 결과적으로, 본 발명에 기재된 결정 형태가 본원에 개시된 도 27에 도시된 X선 분말 회절 패턴과 완전히 동일한 X선 분말 회절 패턴을 제공하는 결정 형태로 제한되지 않는다고 이해되어야 한다. 동반된 도면에 개시된 것과 실질적으로 동일한 X선 분말 회절 패턴을 제공하는 임의의 결정 형태는 본 발명의 범위 내에 해당한다. X선 회절 패턴의 실질적인 동일성을 확인하는 능력은 당업자의 관점 내에 있다. 마찬가지로, 동반된 도 28에 개시된 것과 실질적으로 동일한 시차 주사 열량법(DSC) 및/또는 열무게 분석(TGA)을 제공하는 임의의 결정 형태가 본 발명의 범위 내에 해당한다고 이해되어야 한다. 이 패턴의 실질적인 동일성을 확인하는 능력은 당업자의 관점 내에 있다.

[0609] 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태는 무수이고, 다양한 유기 용매 및 유기/물 용매 시스템을 사용하여 실시예 13에 기재된 결정화 조건으로부터 얻어었다.

[0610] X선 분말 회절(PXRD) 회절도는 Ni-여과된 Cu Ka(45 kV/40 mA) 방사선 및 0.02° 2Θ의 단 크기 및 X'celerator ™ RTMS(Real Time Multi-Strip) 검출기를 사용하여 PANalytical X'Pert Pro 회절계에서 획득되었다. 입사 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿(0.25°), 0.04 rad Soller 슬릿, 산란방지 슬릿(0.25°) 및 10mm 빔 마스크. 회절된 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿(0.25°) 및 0.04 rad Soller 슬릿. 0-배경 Si 웨이퍼에서 샘플을 편평하게 탑재하였다.

[0611] 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태 A의 모의된 PXRD 데이터로부터의 결과와 비교하여 상당한 브래그 반사의 값, 이의 2-세타 위치 및 d-간격 값은 도 27에 도시된 PXRD 스펙트럼으로부터 유래된 표 24에 기재되어 있다.

표 24

실험적 및 모의된 PXRD 데이터

실험적 PXRD		모의된 PXRD				
2-θ 각도(°)	d (Å)	브래그 반사			2-θ 각도(°)	d (Å)
		h	k	l		
5.21	16.946	0	0	1	5.20	17.2385
9.78	9.0362	0	1	0	9.80	8.99183
10.27	8.6059	0	1	1	10.26	8.48713
13.00	6.8073	0	1	2	13.16	6.92863
15.34	5.7705	0	1	-2	15.22	5.81934
15.51	5.7099	0	0	3	15.41	5.74618
16.92	5.2351	0	1	3	17.07	5.33869
17.92	4.9473	1	1	-2	17.91	4.94901
18.86	4.7017	1	-1	1	18.85	4.70444
19.60	4.5254	0	2	1	19.66	4.58616
20.57	4.3147	1	-1	-2	20.65	4.30016
21.01	4.2259	0	2	2	20.92	4.24356
23.60	3.7675	0	2	-2	23.58	3.77065
24.29	3.6608	0	1	4	24.13	3.65807
25.92	3.4341	2	2	2	25.70	3.46431
29.05	3.0712	1	-1	2	29.19	3.0598
29.48	3.0275	0	3	1	29.48	3.02715

[0612]

[0613] 시차 주사 열량법(DSC)은 40 mL/분 N_2 퍼지 하에 오토 샘플러 및 냉동 냉각 시스템이 장착된 TA Instruments Q100 시차 주사 열량계에 의해 수행되었다. DSC 써모그램을 크림핑된 Al 팬에서 15℃/분에서 얻었다. 도 28은 (*P*)-I의 샘플로부터 얻은 이러한 써모그램(하부 트레이스)을 도시한다.

[0614] 열무게 분석(TGA) 쏘모그램을 Pt 또는 Al 팬에서 15℃/분에서 40 mL/분 N2 퍼지 하에 TA Instruments Q500 열무게 분석기에 의해 얻었다.

[0615] 도 28에 도시된 DSC 분석(상부 트레이스)은 화합물 (*P*)-I의 결정질 형태 A가 187.92℃에서의 용융/라세미화 사건, 이어서 195.8℃에서의 재결정화 사건 및 마지막으로 253.5℃에서의 날카로운 흡열(라세미체의 용융물)을 나타낸다는 것을 나타낸다. TGA에 의해 25℃ 내지 256℃ 사이에 무시할 만한 중량 감소(0.7%)가 관찰되었다.

[0616] 푸리에 변환 적외선 분광법(FT-IR): 상당한 IR-활성 구역의 위치 및 이의 작용기 배정을 보여주는 화합물 (*P*)-I의 형태 A의 FT-IR로부터의 특징적인 스펙트럼 흡수 데이터는 표 25에 기재되어 있다.

표 25

FT-IR 흡광도 데이터

파수(cm-1)	작용기 배정
3486	-OH 스트레치
3072	C-H (방향족) 스트레치
2982	C-H (CH3) 스트레치
1656	C=O 스트레치
1605	C=N 스트레치
1592	C=N 스트레치
1571	C=C 스트레치
1546	C=N 스트레치
1525	C=C 스트레치
1476	C-H (CH2) 밴드
1457	CH2 시저
1429	C-H (CH3) 밴드
1385	C-H (같은 자리 디메틸) 벤드
1380	-O-H 벤드
1350	C-N (피리돈) 스트레치
1296	C-F 스트레치
1237	C-O (공액된 알킬 에테르) 스트레치
1214	C-H (방향족) 밴드
1184	C-O (3차 알코올) 스트레치
1130	C-F 스트레치
1103	C-H (방향족) 밴드
1051	C-F 스트레치
1044	C-F 스트레치
1005	C-H (방향족) 밴드
978	C-H (방향족) 밴드
964	C-H (방향족) 밴드
860	C-H (방향족) 밴드
840	C-H (방향족) 밴드
810	C-H (방향족) 밴드
793	C-H (방향족) 밴드
781	C-H (방향족) 밴드
755	C-Cl 스트레치
741	C-H (방향족) 밴드
703	C-H (방향족) 밴드
669	N-C=O 벤드

[0617]

[0618] **실시예 15: 화합물 (*P*)-I의 p38 억제 효력 및 p38/MK2 기질 선택도.**

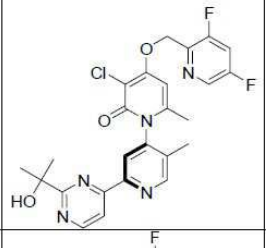
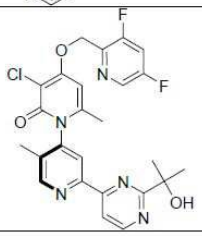
[0619] 각각 화합물 (*P*)-I 및 (*M*)-I에 의한 MK2 및 PRAK의 억제는 염증성 반응을 감소시키는 데 있어서 화합물 (*P*)-I 및/또는 화합물 (*M*)-I의 선택도를 이해하도록 조사되었다. 화합물(*P*)-I 및 (*M*)-I는 HSP-27 유래된 펩타이드 기질의 p38/PRAK 유도된 인산화에 대한 p38/MK2를 차단하는 데 있어서의 억제제 효력을 비교한 효소 검정에서 평가되었다. 활성화된 포스포-p38α를 억제하는 화합물 (*P*)-I 및 (*M*)-I의 능력은 p38α/MK2 및 p38α/PRAK 캐스케이드 검정 포멧을 사용하여 평가되었다. p38α의 키나제 활성은 GST-MK2 또는 GST-PRAK를 인산화하는 이의 능력에 의해 결정되었다. p38α에 의한 MK2 또는 PRAK의 활성화는 형광 표지된, MK2/PRAK 특이적 펩타이드 기질, Hsp27 펩타이드의 인산화를 측정함으로써 정량화되었다. Hsp27 펩타이드의 인산화는 IMAP technology(Molecular Devices, 캘리포니아주 써니베일)를 사용하여 정량화되었다. 키나제 반응은 20 mM HEPES pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 0.01% Triton X-100, 0.01% BSA, 1 mM DTT 및 2% DMSO 중에 384웰 플레이트(Greiner, 781280)에서 수행되었다. 검정에서의 억제제의 농도는 0.02nM 내지 30,000nM 사이에 변했지만, Hsp27 펩타이드 기질 및 MgATP는 각각 1μM 및 10μM에서 일정하게 유지되었다. 활성화된 p38α는 캐스케이드 반응에서 비인산화된 1nM GST-MK2와의 반응을 위해 30 pM의 최종 농도로 첨가되었다. p38α/PRAK 캐스케이드에 대해, 비활성화된 GST-PRAK의 농도는 10nM에서 일정하게 유지되었지만, p38α는 200 pM의 최종 농도로 첨가되었다. 키나제 반응은 실온에서 항온처리되고, IMAP Binding Solutio의 첨가에 의해 120분 후 켄칭되었다. 이 조건하에, 기질 Hsp27 펩타이드의 대략 20%는 인산화되었다. 반응은 예비항온처리 실험을 제외하고 활성화된 p38α의 첨가에 의해 개시되었고, 여기서 반응은 Hsp27 펩타이드 및 MgATP의 첨가에 의해 개시되었다. p38α와 억제제 또는 p38α와 비활성화된 GST-MK2 또는 비활성화된 GST-PRAK 및 억제제의 예비항온처리는 촉매작용을 개시하기 위해 ATP 및 Hsp27 펩타이드를 첨가하기 전 240분에 실온에서 2X 최종 검정 농도에서 수행되었다. 화합물 (*P*)-I 및 (*M*)-I의 억제 효력은

p38α/MK2 캐스케이드 검정으로부터의 용량-반응 IC_{50} 값 또는 K_i 값으로부터 정량화되었지만, 기질 선택도는 p38α/PRAK:p38α/MK2 IC_{50} 값의 비로서 계산되었다.

[0620] 화합물 (*P*)-I 및 화합물 (*M*)-I는 상기 기재된 검정에 따라 시험되어, 표 26에 기재된 IC_{50} 값을 생성시킨다:

표 26

[0621]

화합물	구조	p38/MK2 IC_{50} (μM)	p38/PRAK IC_{50} (μM)	선택도 비율
(*P*)-I		0.021	8.1	385x
(*M*)-I		3.48	12.5	3.6

[0622] **실시예 16: 화합물 (*P*)-I에 의한 인간 단핵구에서의 사이토카인 조절.**

[0623] p38 경로는 TNFα, IL-1β 및 IL-6을 포함하는 다수의 전염증성 사이토카인의 생합성에 중요한 것으로 나타났다. 따라서, p38 MAP 키나제 경로의 억제는 전염증성 사이토카인의 생합성을 감소시킴으로써 염증성 반응을 낮출 것이다. 이 연구는 TNFα, IL-6 및 IL-1β(전염증성 사이토카인)의 생합성을 반으로 억제하는 데 필요한 화합물 (*P*)-I 및 화합물 (*M*)-I의 양을 보여주고, 이는 염증을 감소시키는 데 있어서 각각의 화합물의 유효성을 입증한다. 사이토카인 생성을 차단하는 화합물 (*P*)-I 및 화합물 (*M*)-I의 효력 및 효능의 평가는 인간 U937 세포주를 사용하여 수행되었다. U937 인간 전단핵구 세포주를 American Type Culture Collection(메릴랜드주 락빌)로부터 얻었다. 이 세포는 Burnette(Burnette et al, (2009). SD0006: a potent, selective and orally available inhibitor of p38 MAP Kinase, Pharmacology 84(1):42-60)에 의해 기재된 것처럼 단핵구/거대세포 표현형으로 분화되었다. 분화된 U937 세포(인간 말초 혈액 단핵 세포(hPBMC))를 완전 배지에서 96웰 조직 배양 플레이트(200,000개의 세포/웰)에 시딩하였다. 24시간 후, 세포를 화합물 (*P*)-I 및 화합물 (*M*)-I의 존재 또는 부재 하에 60분 동안 전처리하고, 이후 4시간 동안 LPS(0.1㎍/mL)에 의해 자극하였다. 이후, ELISA에 의해 TNFα, IL-6 또는 IL-1β 수준의 결정을 위해 배양 배지를 수집하였다. 사이토카인 농도는 최고의 최소 자승 피팅에 반복한 후 4개-매개변수 로지스틱 모델을 사용하고 IC_{50}을 구함으로써 제조합 단백질로부터 외삽되었다.

[0624] ATI-450의 회전장애이성질체 둘 다(화합물 (*M*)-I 및 (*P*)-I)는 상기 기재된 검정에 따라 시험되어, 표 27에 기재된 IC_{50} 값을 생성시킨다:

표 27

[0625]

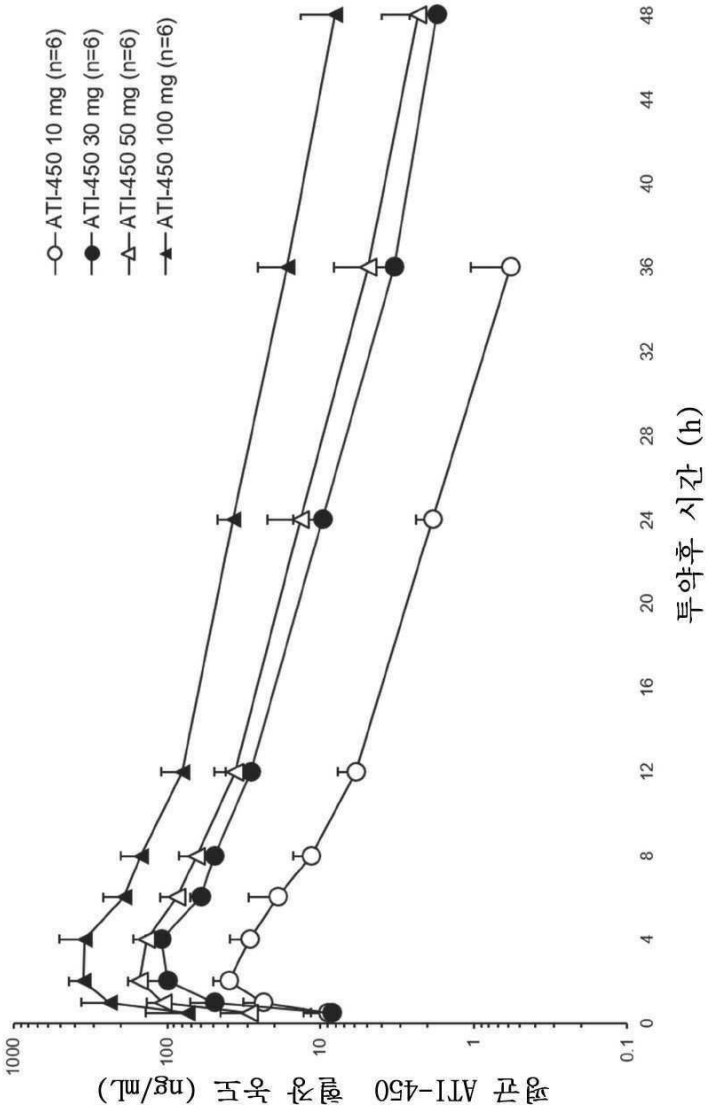
화합물	hPBMC TNFα IC_{50} (μM)	hPBMC IL-1β IC_{50} (μM)	hPBMC IL-6 IC_{50} (μM)
(*P*)-ATI-450	0.004	0.012	0.145
(*M*)-ATI-450	>10,000	>10,000	>10,000

[0626] 본원에서의 실시형태가 이의 소정의 바람직한 실시형태를 참조하여 상당히 상세하게 기재되어 있지만, 다른 버

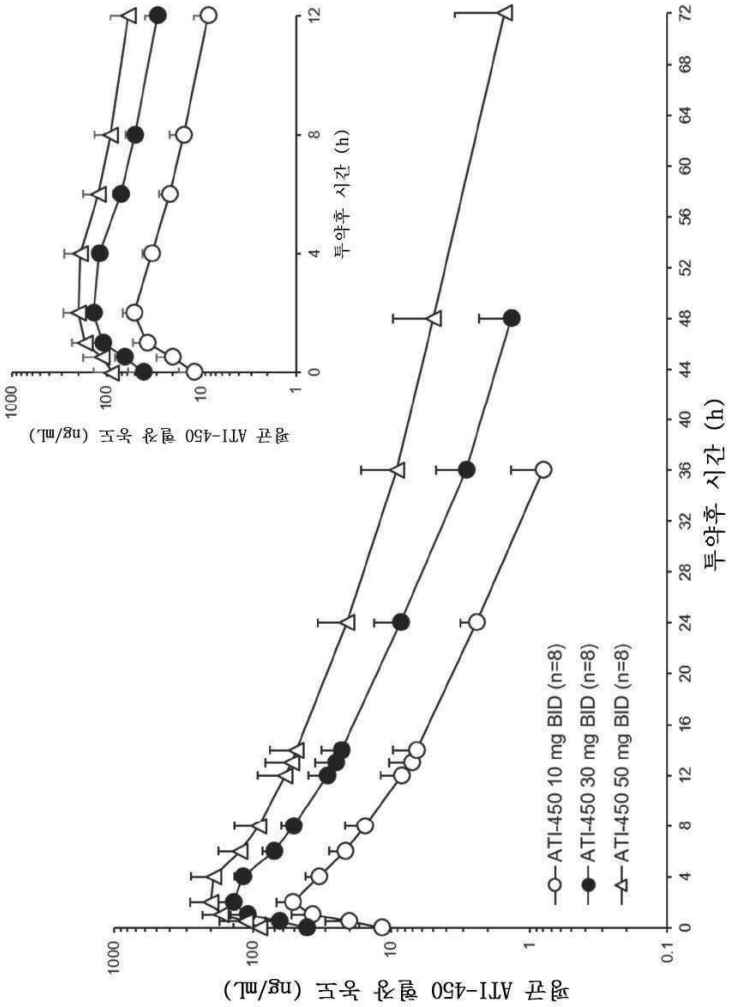
전이 가능하다. 따라서, 첨부된 청구항의 정신 및 범위는 본 명세서 내에 함유된 설명 및 바람직한 버전으로 제한되지 않아야 한다.

도면

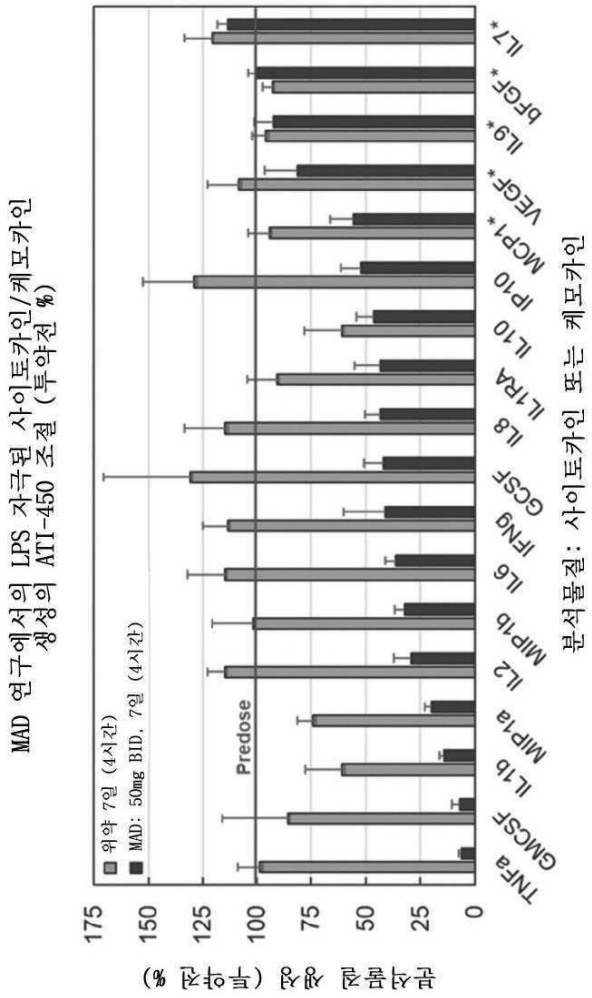
도면1



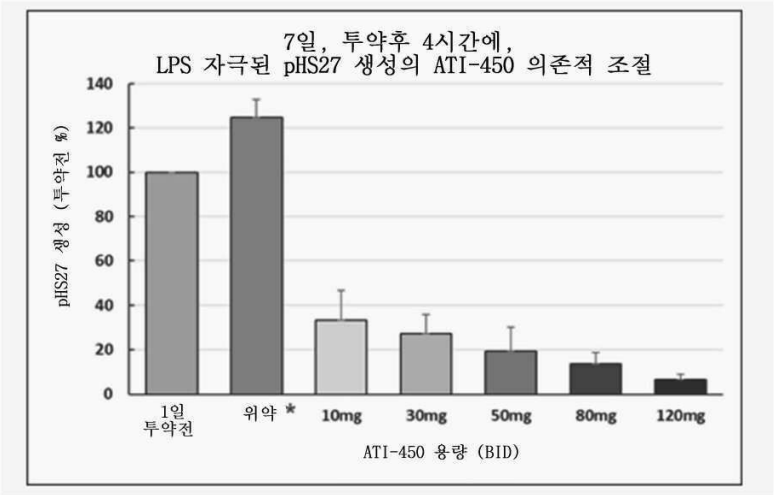
도면2

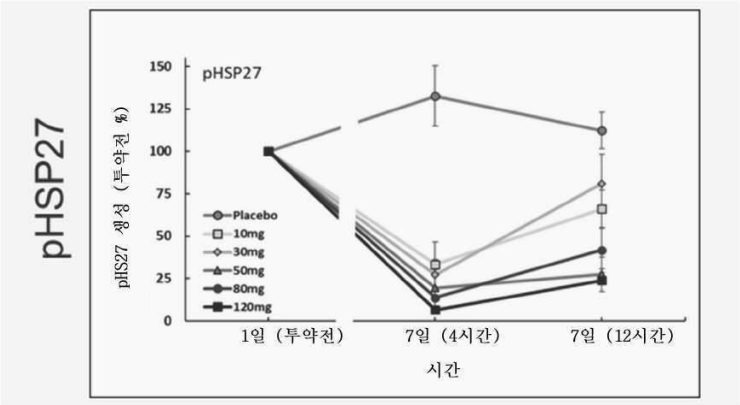

평균 ATI-450 혈장 농도 (ng/mL)
투약후 시간 (h)
ATI-450 10 mg BID (n=8)
ATI-450 30 mg BID (n=8)
ATI-450 50 mg BID (n=8)
평균 ATI-450 혈장 농도 (ng/mL)
투약후 시간 (h)

도면3


MAD 연구에서의 LPS 자극된 사이토카인/케모카인 생성의 ATI-450 조절 (투약전 %)
위약 7일 (4시간)
MAD: 50mg BID, 7일 (4시간)
Predose
분석물질 생성 (투약전 %)
175
150
125
100
75
50
25
0
TNFa
GMCSF
IL1b
MIP1a
IL2
MIP1b
IL6
IFNg
GCSF
IL8
IL1RA
IL10
IP10
MCP1*
VEGF*
bFGF*
IL9*
IL7*
분석물질: 사이토카인 또는 케모카인

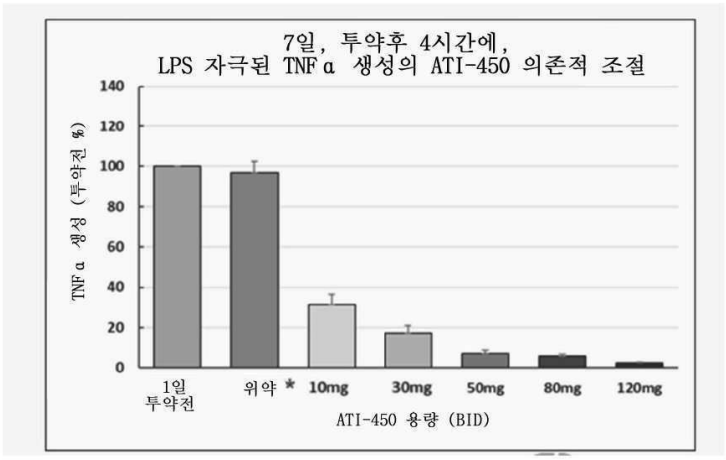
도면4a

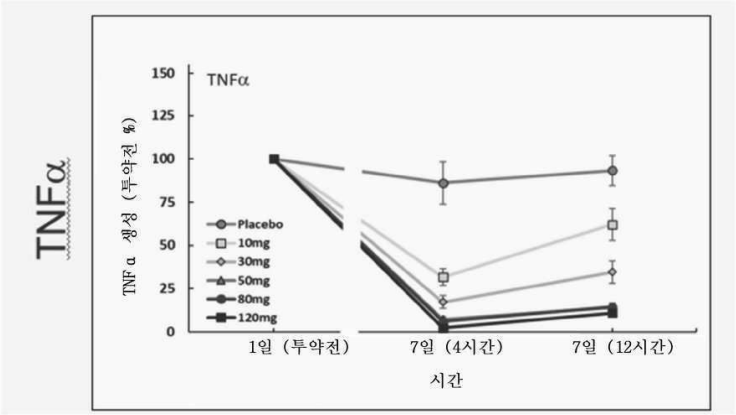




(*) = 모든 위약 샘플 (모든 시점)

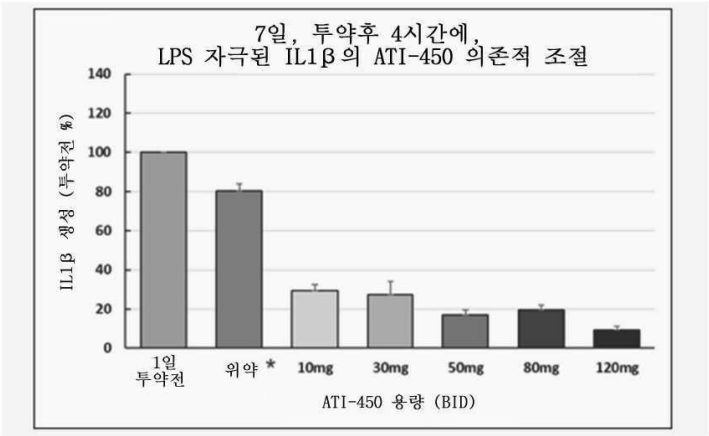
도면4b

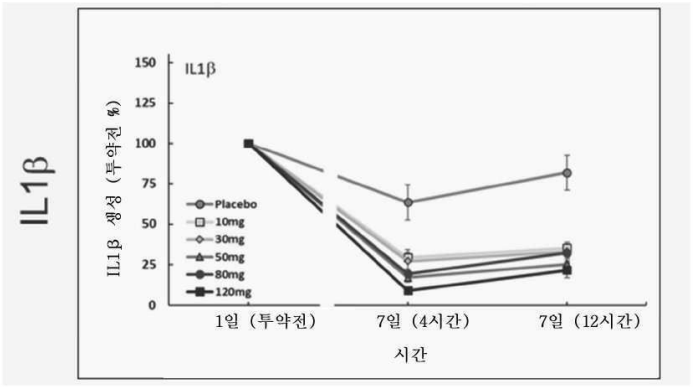




(*) = 모든 위약 샘플 (모든 시점)

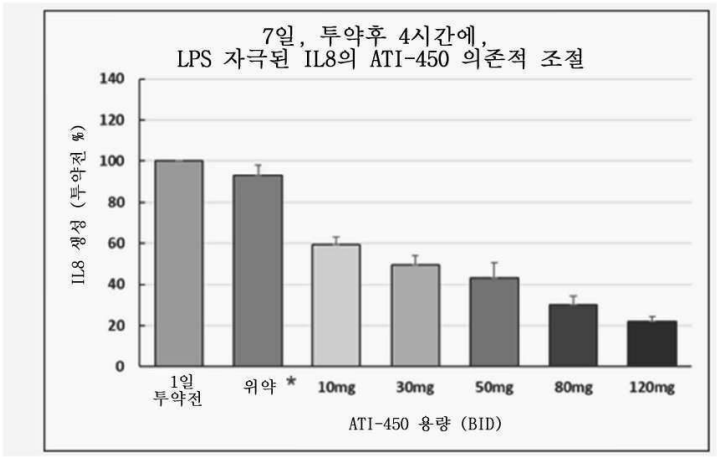
도면4c

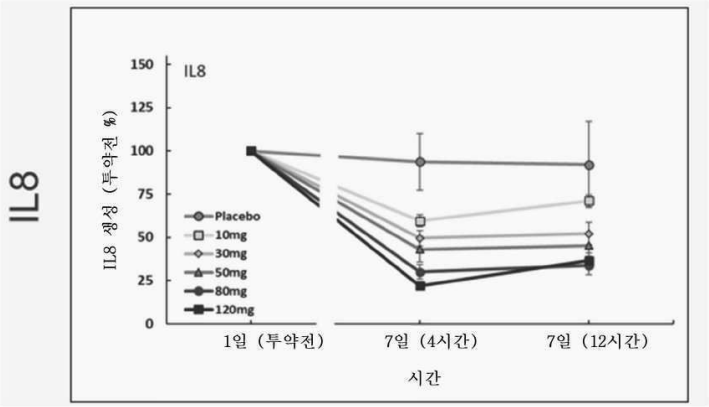




(*) = 모든 위약 샘플 (모든 시점)

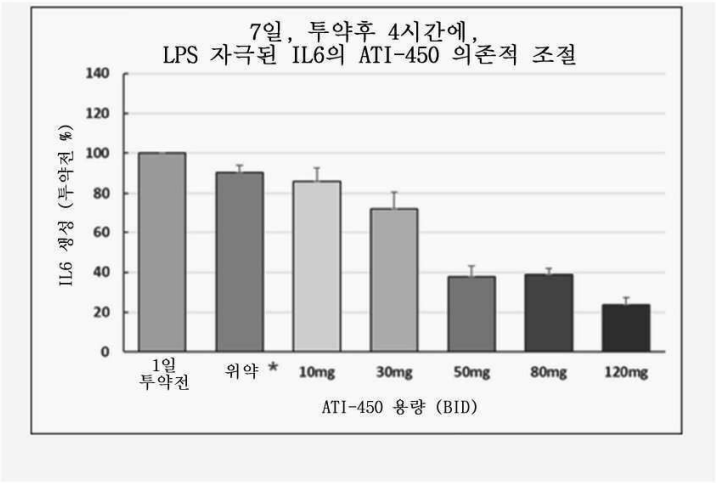
도면4d

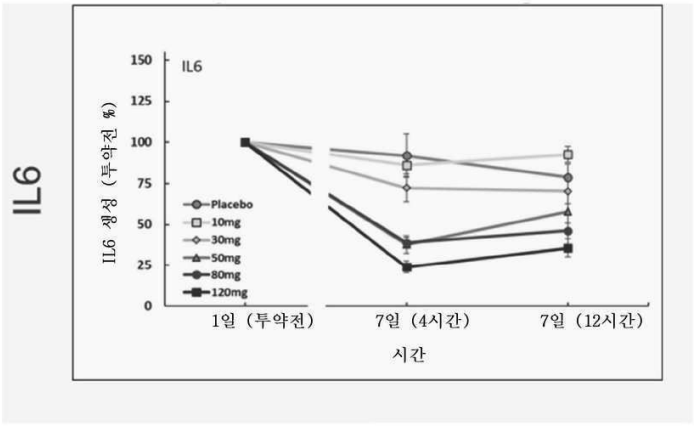




(*) = 모든 위약 샘플 (모든 시점)

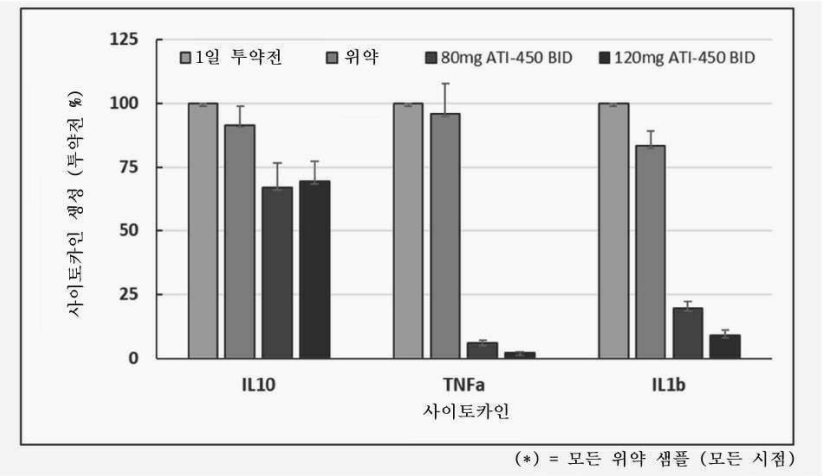
도면4e





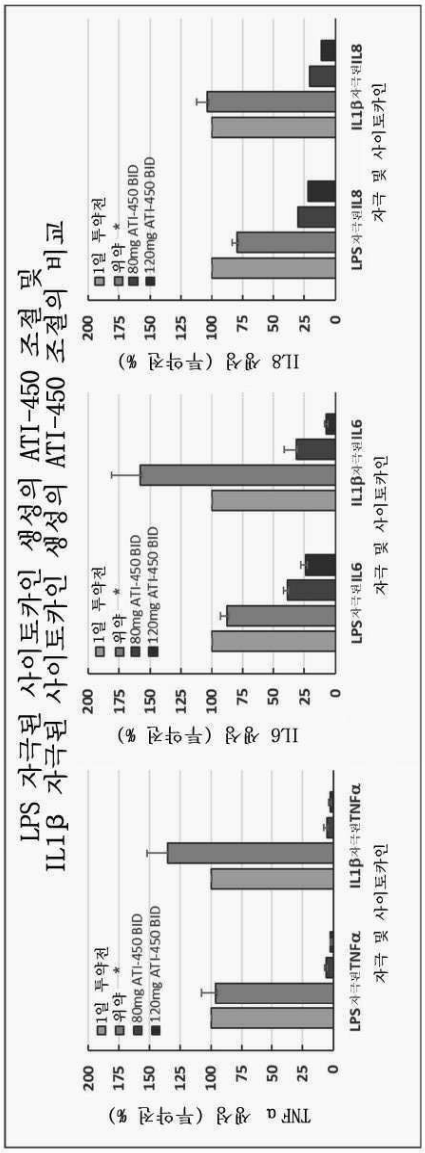
(*) = 모든 위약 샘플 (모든 시점)

도면5

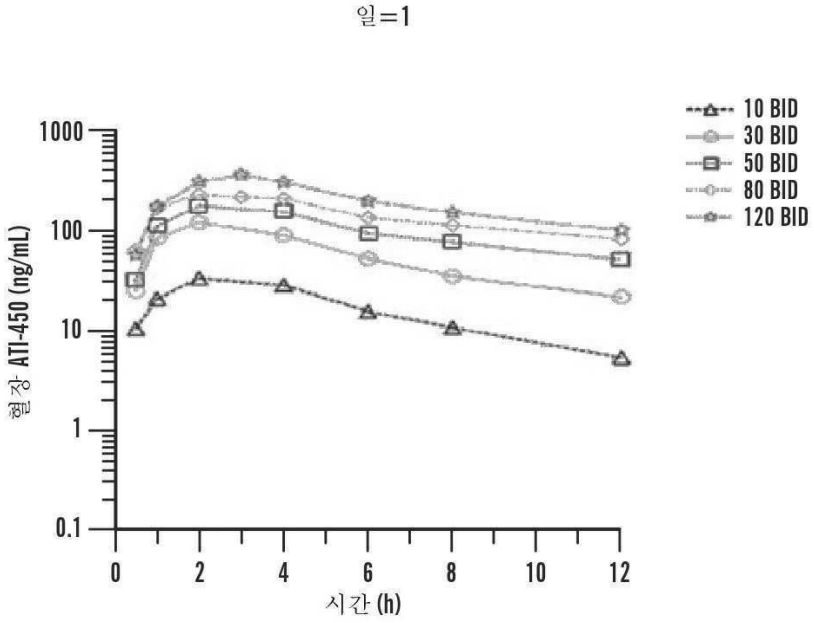


(*) = 모든 위약 샘플 (모든 시점)

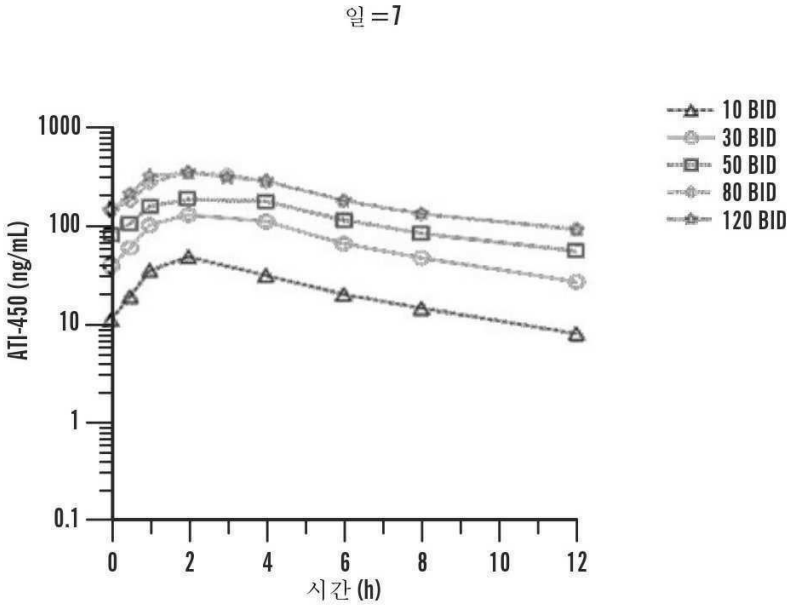
도면6


LPS 자극된 사이토카인 생성의 ATI-450 조절 및
IL1β 자극된 사이토카인 생성의 ATI-450 조절의 비교
TNFα 생성 (투약전 %)
IL6 생성 (투약전 %)
IL8 생성 (투약전 %)
1일 투약전
위약
80mg ATI-450 BID
120mg ATI-450 BID
LPS 자극된 TNFα
IL1β 자극된 TNFα
LPS 자극된 IL6
IL1β 자극된 IL6
LPS 자극된 IL8
IL1β 자극된 IL8
자극 및 사이토카인

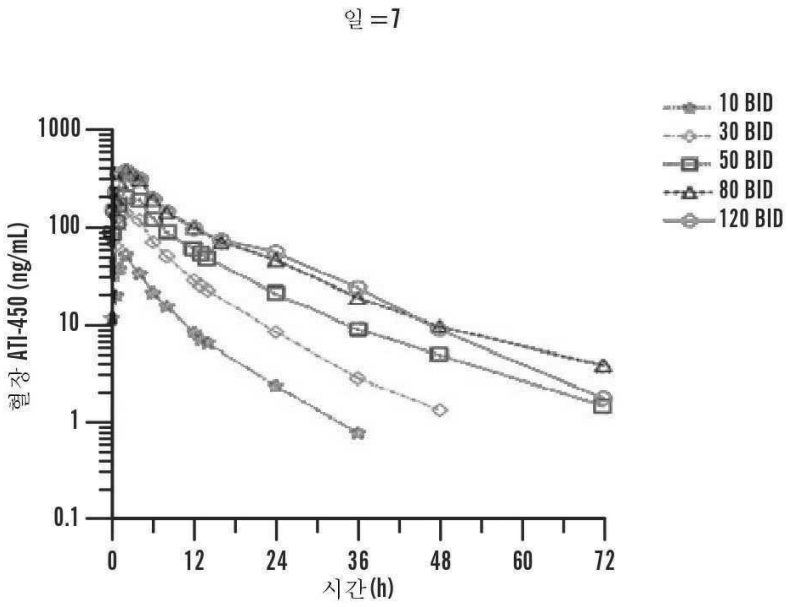
도면7a


일=1
1000
100
10
1
0.1
혈장 ATI-450 (ng/mL)
0
2
4
6
8
10
12
시간 (h)
10 BID
30 BID
50 BID
80 BID
120 BID

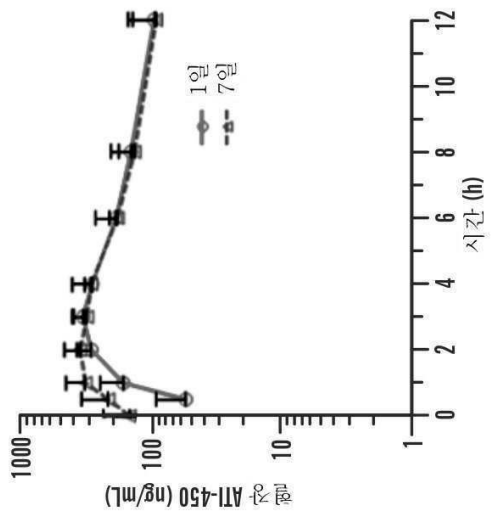
도면7ai

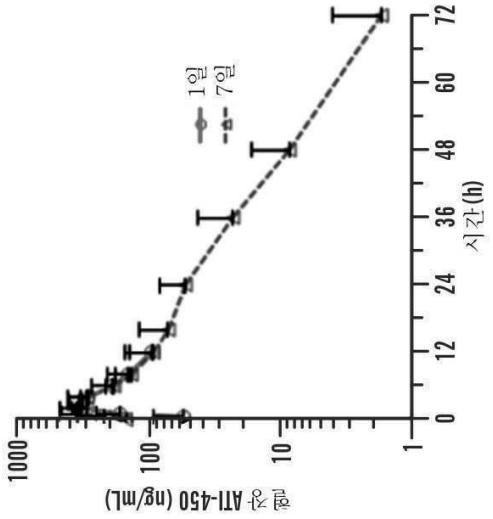

일=7
1000
100
10
1
0.1
ATI-450 (ng/mL)
0
2
4
6
8
10
12
시간 (h)
10 BID
30 BID
50 BID
80 BID
120 BID

도면7aii

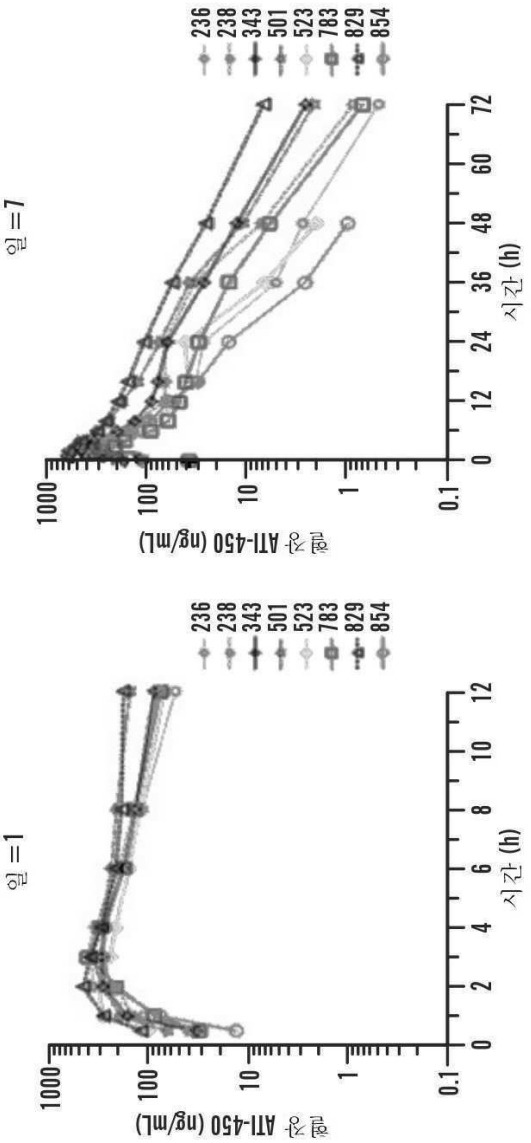

일 =7
10 BID
30 BID
50 BID
80 BID
120 BID
1000
100
10
1
0.1
혈장 ATI-450 (ng/mL)
0
12
24
36
48
60
72
시간(h)

도면7b

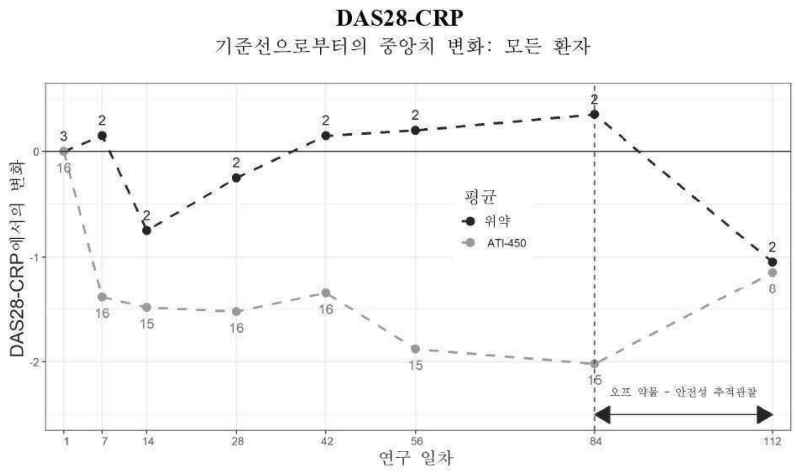

혈장 ATI-450 (ng/mL)
1000
100
10
1
0
2
4
6
8
10
12
시간 (h)
1일
7일


혈장 ATI-450 (ng/mL)
1000
100
10
1
0
12
24
36
48
60
72
시간 (h)
1일
7일

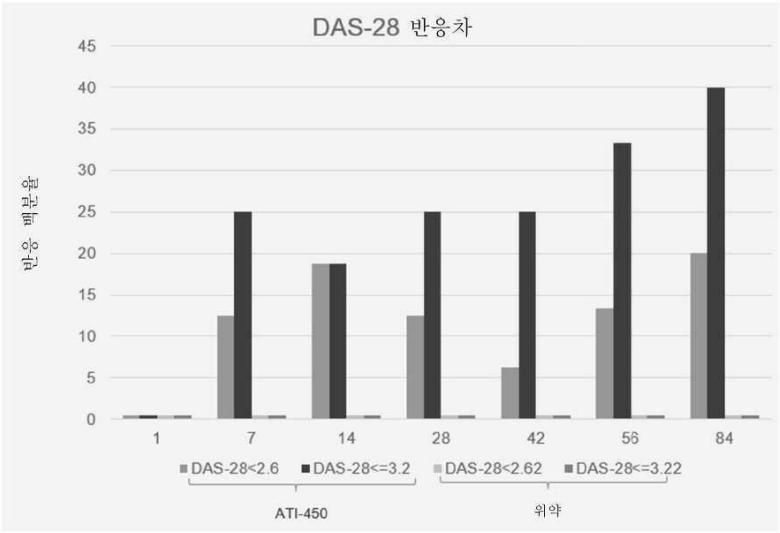
도면7c


236
238
343
501
523
783
829
854
일 = 7
혈장 ATI-450 (ng/mL)
1000
100
10
1
0.1
0
12
24
36
48
60
72
시간 (h)
일 = 1
0
2
4
6
8
10
12

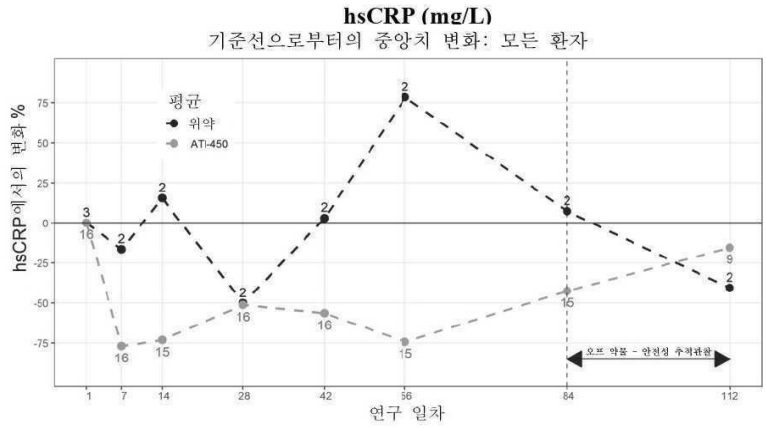
도면8


DAS28-CRP
기준선으로부터의 중앙치 변화: 모든 환자
DAS28-CRP에서의 변화
연구 일차
평균
위약
ATI-450
오프 약물 - 안전성 추적관찰
1
7
14
28
42
56
84
112

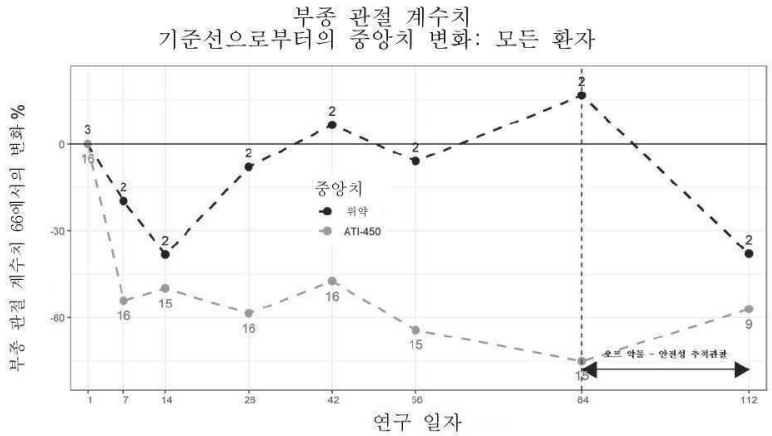
도면9



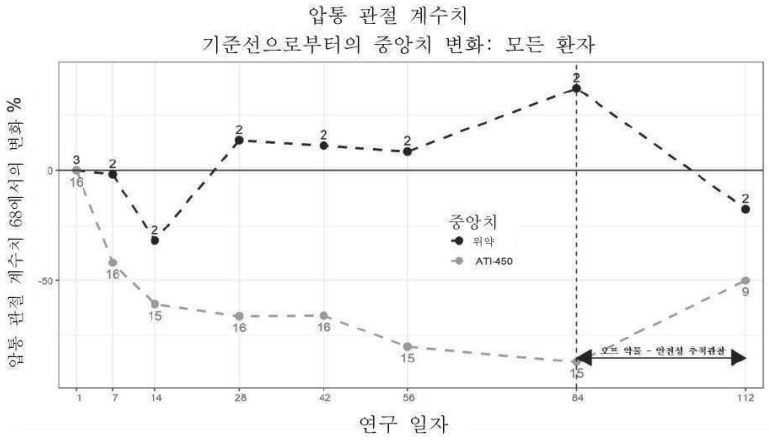
도면10



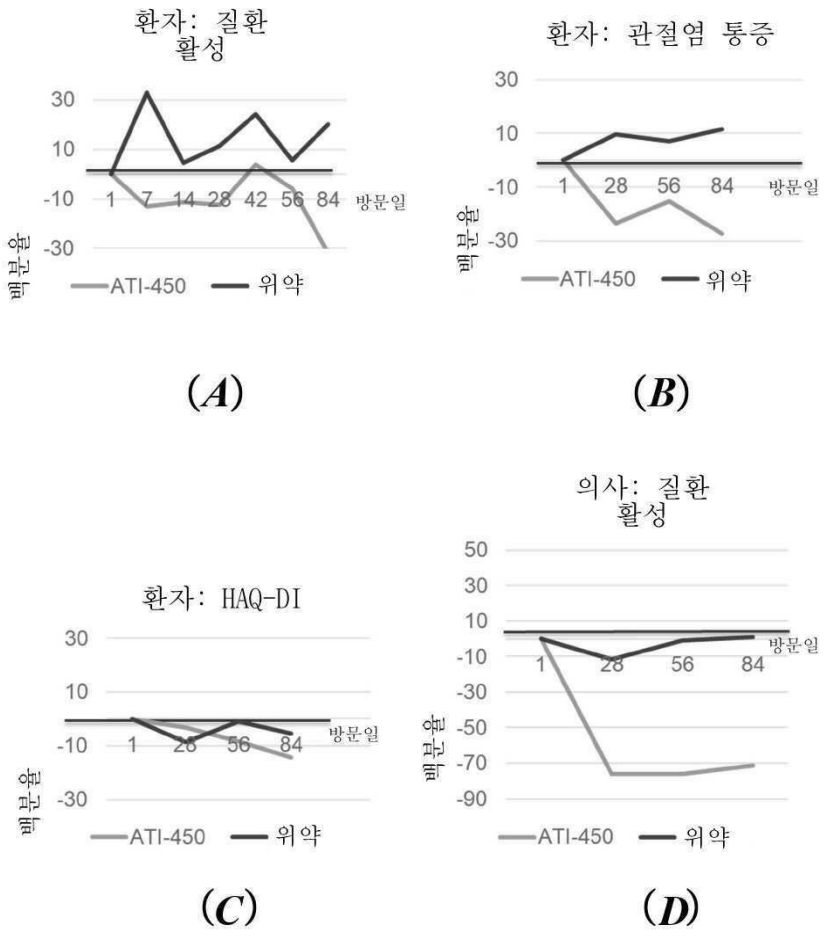
도면11



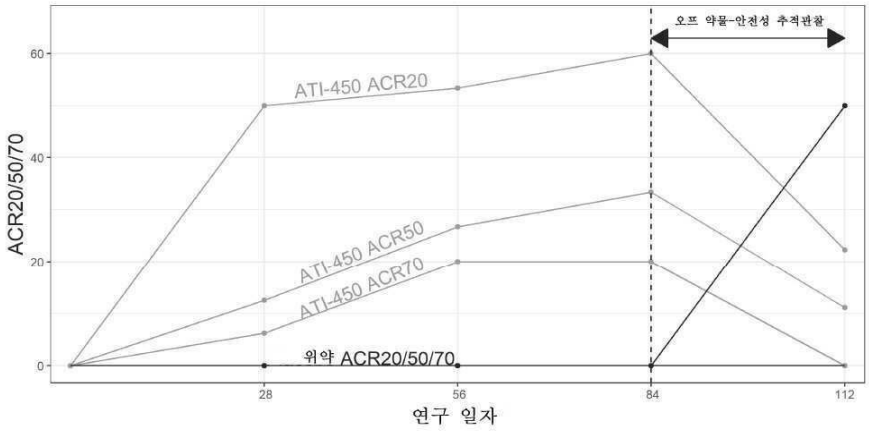
도면12


압통 관절 계수치
기준선으로부터의 중앙치 변화: 모든 환자
압통 관절 계수치 68에서의 변화 %
중앙치
위약
ATI-450
연구 일자

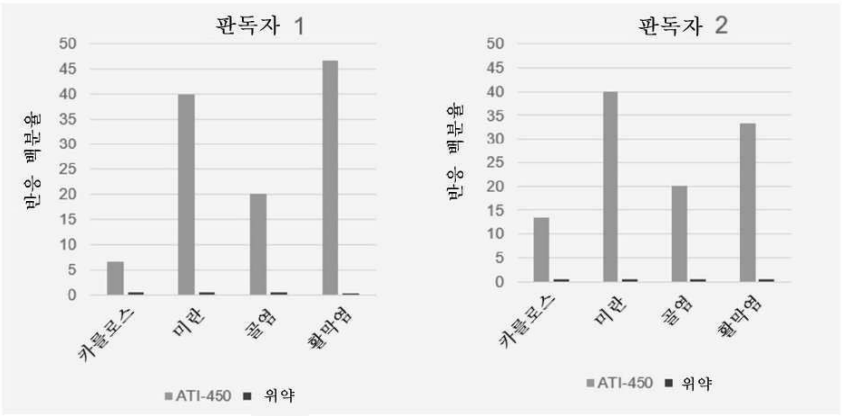
도면13


환자: 질환 활성
백분율
방문일
ATI-450
위약
(A)
환자: 관절염 통증
백분율
방문일
ATI-450
위약
(B)
환자: HAQ-DI
백분율
방문일
ATI-450
위약
(C)
의사: 질환 활성
백분율
방문일
ATI-450
위약
(D)

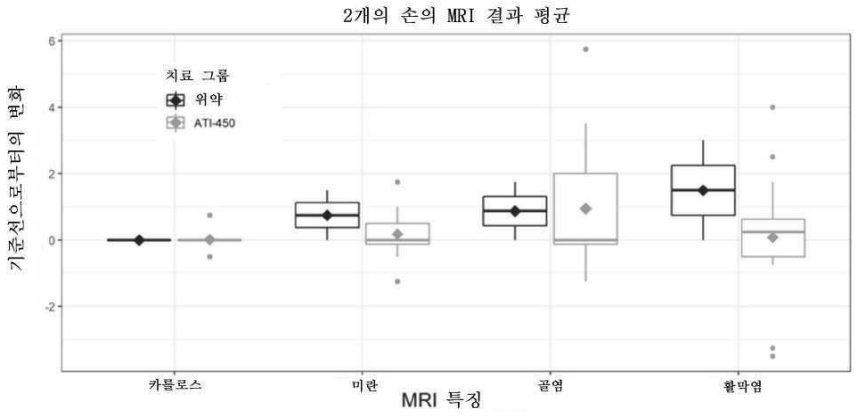
도면14



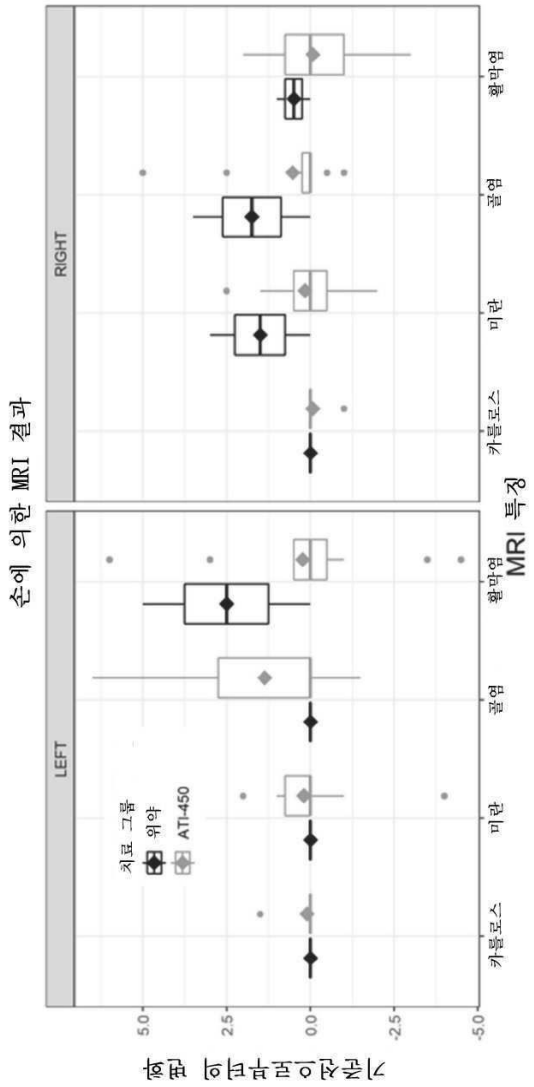
도면15



도면16

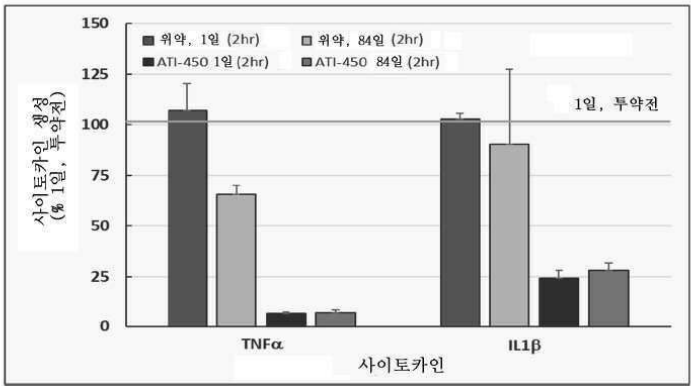


도면17

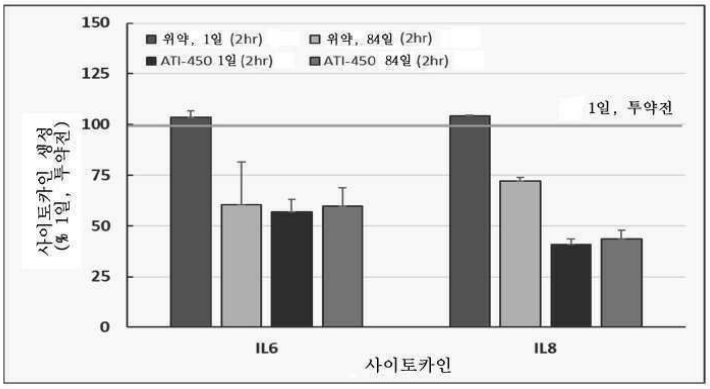


도면18a

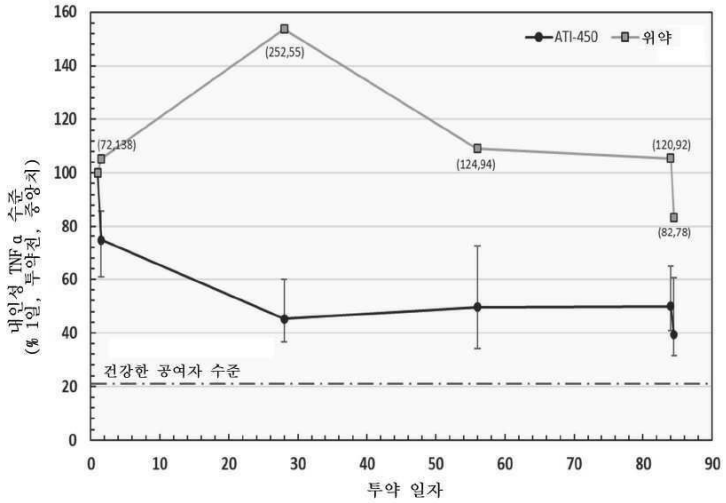
1일 대 84일에 12주 생체외 LPS 자극된 사이토카인에 대해 ATI-450으로 치료된 RA 환자



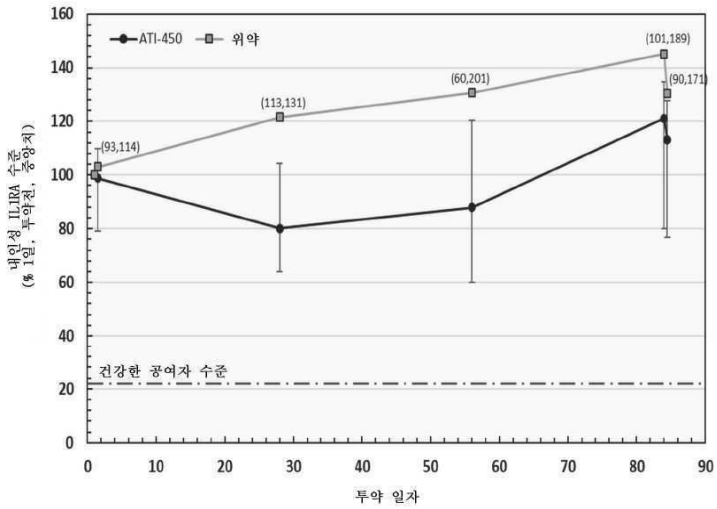
도면18b



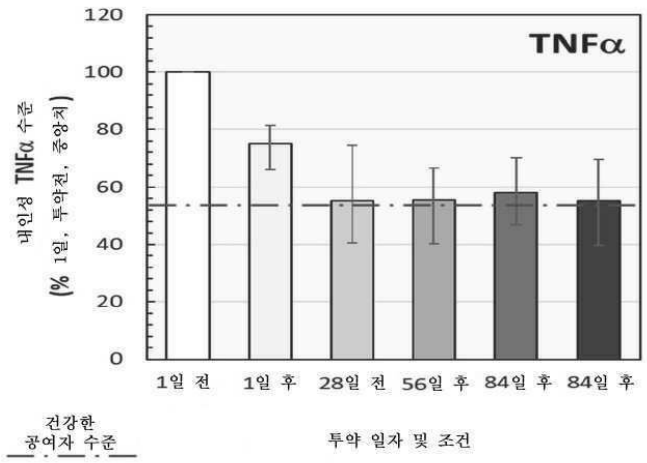
도면19a



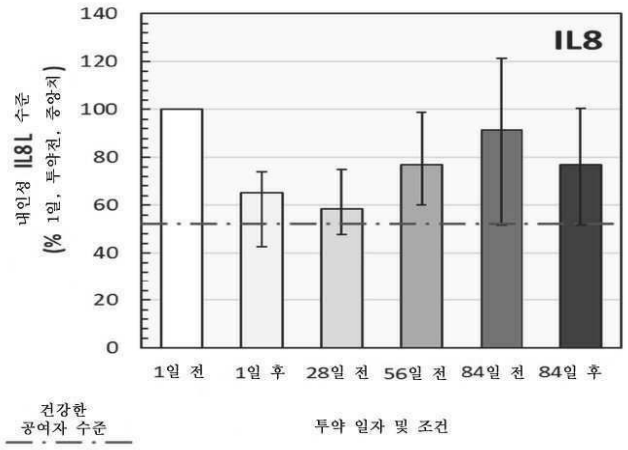
도면19b



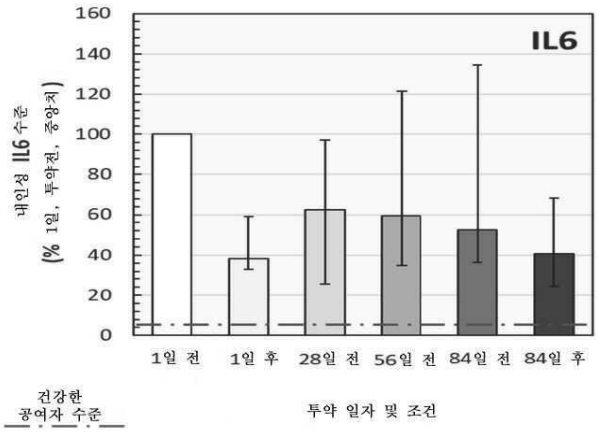
도면20a



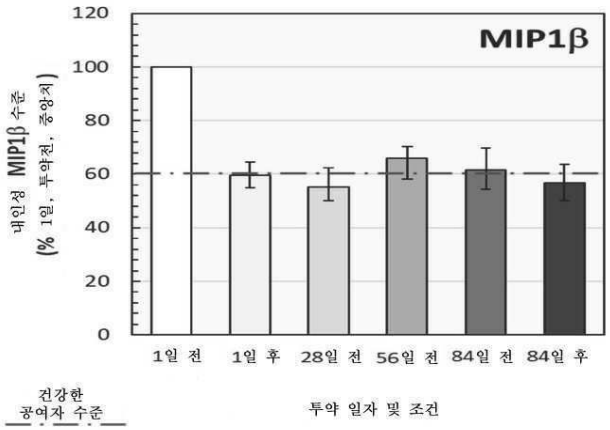
도면20b



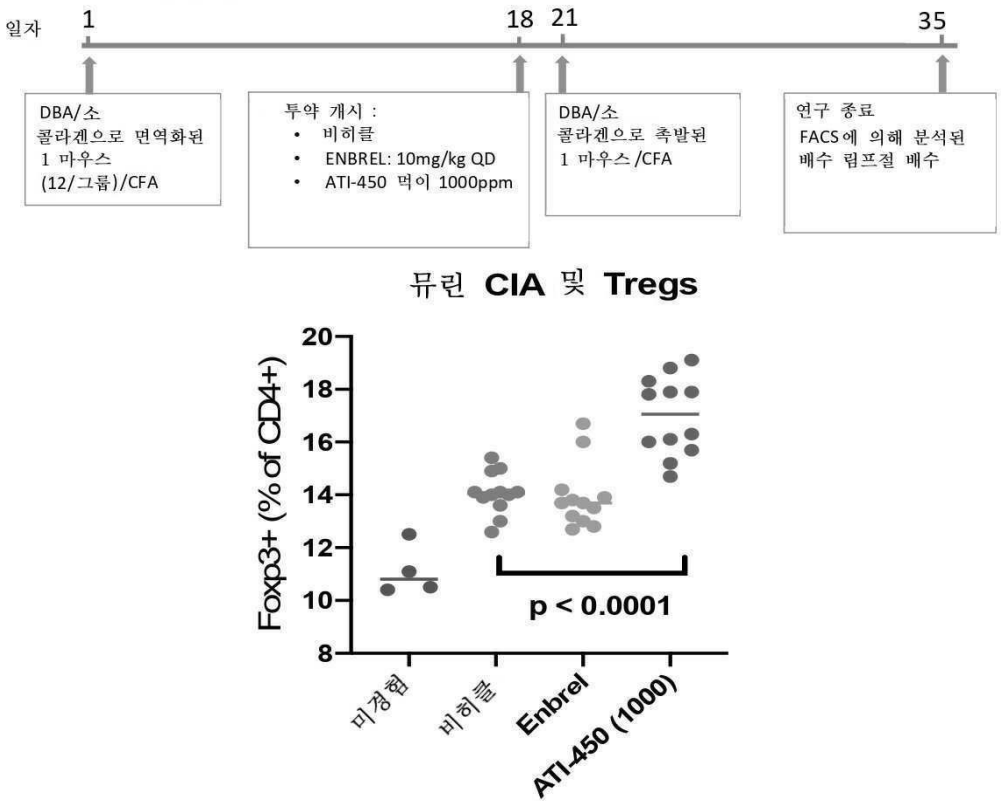
도면20c



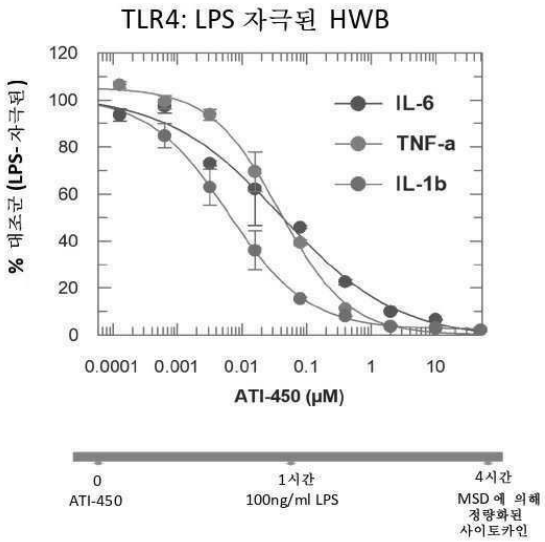
도면20d


MIP1β
내인성 MIP1β 수준
(% 1일, 투약전, 중앙치)
120
100
80
60
40
20
0
1일 전
1일 후
28일 전
56일 전
84일 전
84일 후
건강한
공여자 수준
투약 일자 및 조건

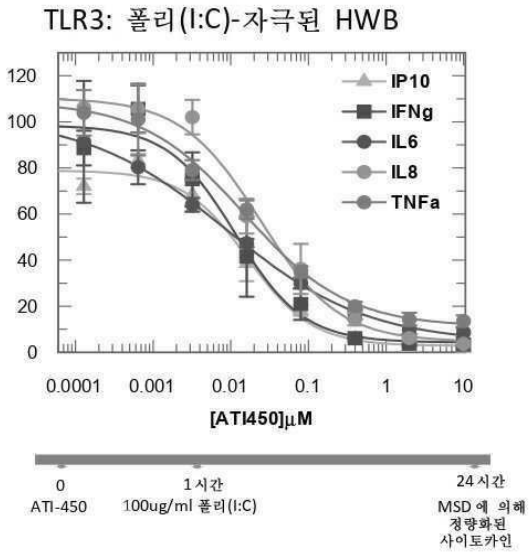
도면21


일자
1
18
21
35
DBA/소
콜라겐으로 면역화된
1 마우스
(12/그룹)/CFA
투약 개시 :
• 비히클
• ENBREL: 10mg/kg QD
• ATI-450 먹이 1000ppm
DBA/소
콜라겐으로 촉발된
1 마우스 /CFA
연구 종료
FACS에 의해 분석된
배수 림프절 배수
뮤린 CIA 및 Tregs
Foxp3+ (% of CD4+)
20
18
16
14
12
10
8
p < 0.0001
미정형
비히클
Enbrel
ATI-450 (1000)

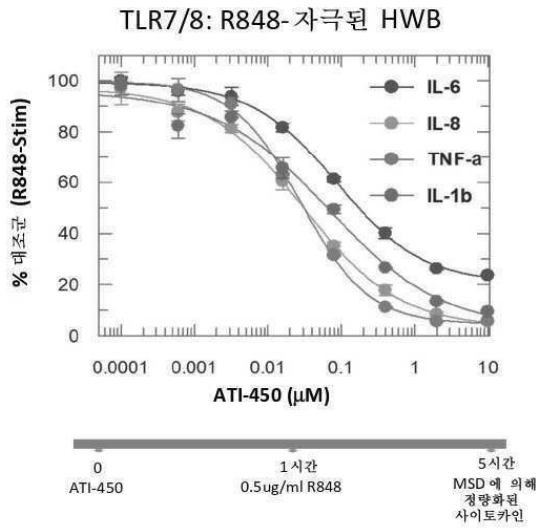
도면22a


TLR4: LPS 자극된 HWB
% 대조군 (LPS-자극된)
120
100
80
60
40
20
0
IL-6
TNF-a
IL-1b
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
ATI-450 (μM)
0
ATI-450
1시간
100ng/ml LPS
4시간
MSD 에 의해
정량화된
사이토카인

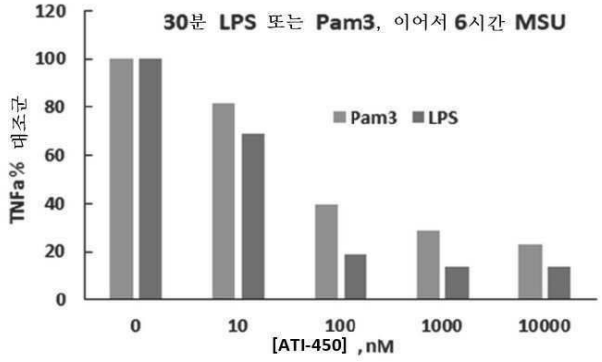
도면22b


TLR3: 폴리(I:C)-자극된 HWB
120
100
80
60
40
20
0
IP10
IFNg
IL6
IL8
TNFa
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
[ATI450]μM
0
ATI-450
1시간
100ug/ml 폴리(I:C)
24시간
MSD 에 의해
정량화된
사이토카인

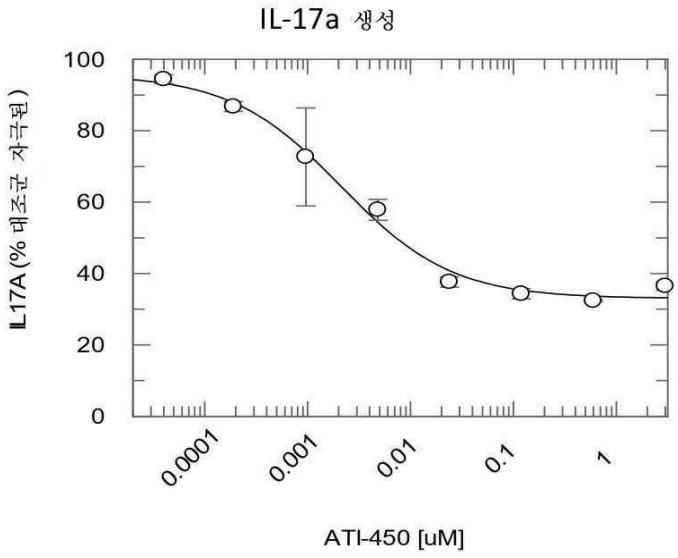
도면22c



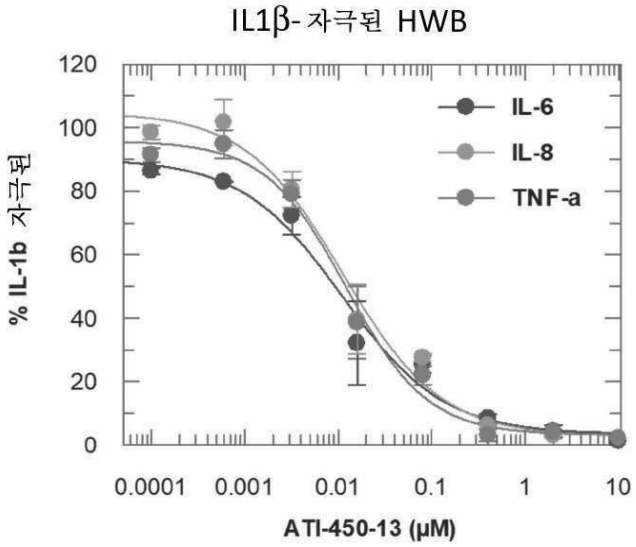
도면23



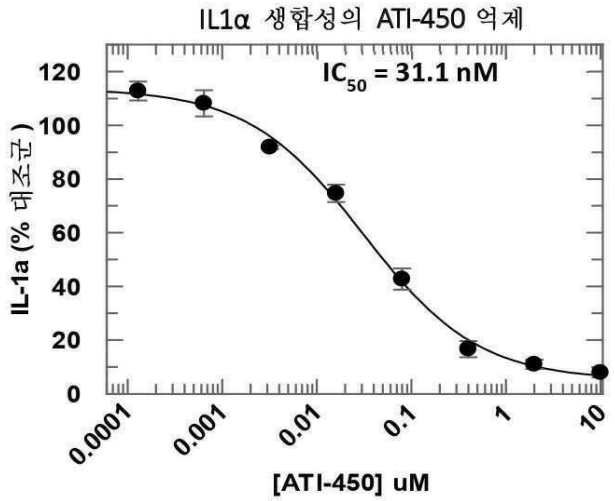
도면24



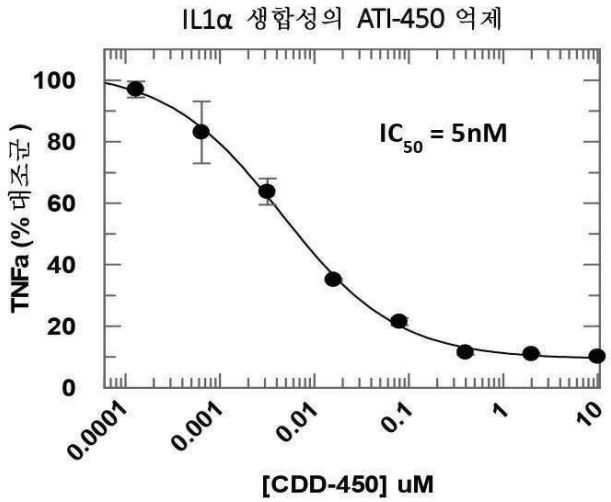
도면25


IL1β-자극된 HWB
% IL-1b 자극된
120
100
80
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
ATI-450-13 (μM)
IL-6
IL-8
TNF-a

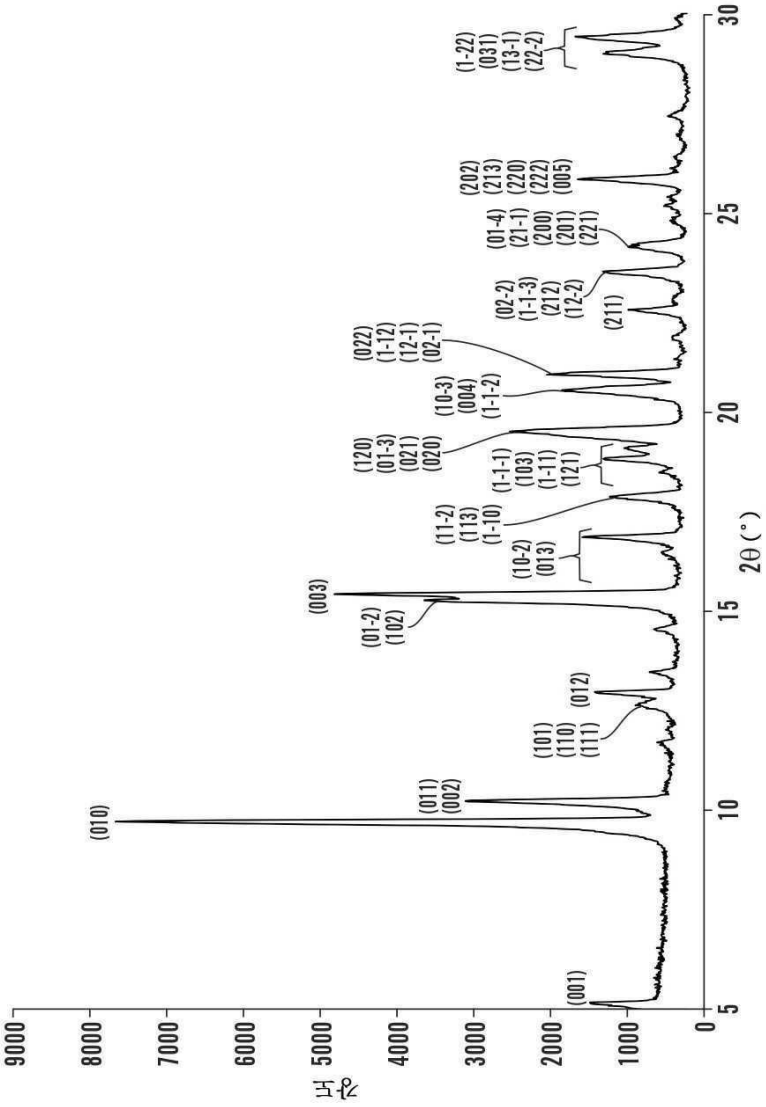
도면26a


IL1α 생합성의 ATI-450 억제
IC50 = 31.1 nM
IL-1a (% 대조군)
120
100
80
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
[ATI-450] uM

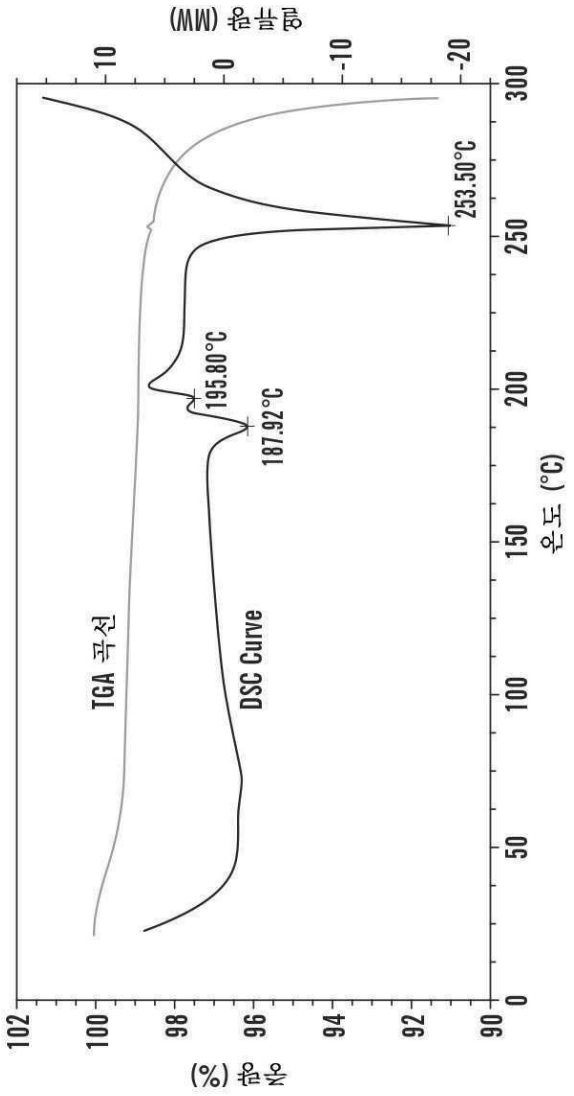
도면26b


IL1α 생합성의 ATI-450 억제
IC50 = 5nM
TNFa (% 대조군)
100
80
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
[CDD-450] uM

도면27


(001)
(010)
(011)
(002)
(101)
(110)
(111)
(012)
(003)
(01-2)
(102)
(10-2)
(013)
(11-2)
(113)
(1-10)
(120)
(01-3)
(021)
(020)
(1-1-1)
(103)
(1-11)
(121)
(022)
(1-12)
(12-1)
(02-1)
(10-3)
(004)
(1-1-2)
(02-2)
(1-1-3)
(212)
(12-2)
(211)
(01-4)
(21-1)
(200)
(201)
(221)
(202)
(213)
(220)
(222)
(005)
(1-22)
(031)
(13-1)
(22-2)
강도
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
2θ (°)

도면28


열류량 (MW)
10
0
-10
-20
300
250
200
150
100
50
0
온도 (°C)
253.50°C
195.80°C
187.92°C
TGA 곡선
DSC Curve
102
100
98
96
94
92
90
중량 (%)