



공개특허 10-2025-0022913

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2025-0022913  
(43) 공개일자 2025년02월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/5377* (2006.01) *A61K 31/573* (2021.01)  
*A61K 9/20* (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)  
*A61P 15/08* (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)  
*A61P 5/08* (2006.01) *A61P 5/24* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 31/5377* (2013.01)  
*A61K 31/573* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7004457(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월14일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2020-7004095  
원출원일자(국제) 2018년08월14일  
심사청구일자 2021년08월17일
- (85) 번역문제출일자 2025년02월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/046760
- (87) 국제공개번호 WO 2019/036503  
국제공개일자 2019년02월21일
- (30) 우선권주장  
62/545,406 2017년08월14일 미국(US)

- (71) 출원인  
스프루스 바이오사이언시스 인코포레이티드  
미국, 캘리포니아, 사우스 샌프란시스코, 게이트  
웨이 불바르 611, 스위트 740 (우: 94080)
- (72) 발명자  
하워던 알렉시스  
미국 캘리포니아주 94105 샌프란시스코 548 마켓  
스트리트 스위트 74589  
거버 할  
미국 캘리포니아주 94105 샌프란시스코 548 마켓  
스트리트 스위트 74589  
후앙 마이클  
미국 캘리포니아주 94105 샌프란시스코 548 마켓  
스트리트 스위트 74589
- (74) 대리인  
김태홍, 김진희

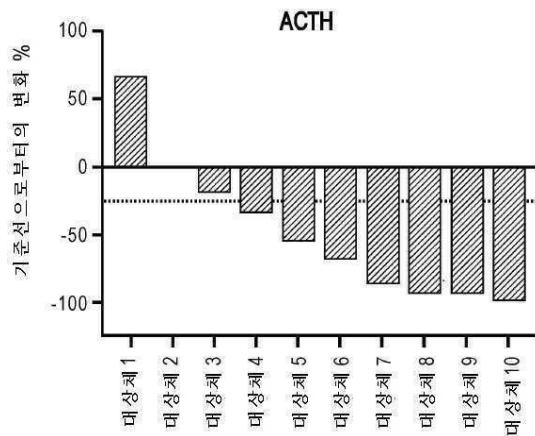
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 코티코트로핀 방출 인자 수용체 길항제

### (57) 요약

본 발명은 -(4-클로로-2-(모폴린-4-일)티아졸-5-일)-7-(1-에틸프로필)-2,5-다이메틸피라졸로(1,5-a)피리미딘을 포함하는 신규 약제학적 조성물 및 선천성 부신 과형성(CAH)의 치료를 위한 이의 사용 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류

*A61K 9/2077* (2013.01)

*A61K 9/48* (2013.01)

*A61P 15/08* (2018.01)

*A61P 3/00* (2018.01)

*A61P 5/08* (2018.01)

*A61P 5/24* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2023.05)

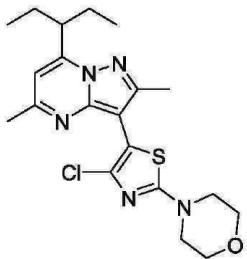
---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

CRF<sub>1</sub> 수용체 길항제 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 인간의 선천성 부신 과형성(congenital adrenal hyperplasia: CAH)을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 인간에서의 부신 피질 자극 호르몬(adrenocorticotrophic hormone: ACTH) 수준이 기준선으로부터 적어도 10% 저감되고,

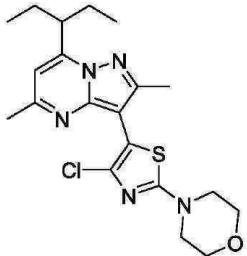


상기 CRF<sub>1</sub> 수용체 길항제는  
조성물.

이거나, 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 2

CRF<sub>1</sub> 수용체 길항제 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 인간의 선천성 부신 과형성(CAH)을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 인간에서의 17-하이드록시프로게스테론(17-OHP)이 기준선으로부터 적어도 10% 저감되고,

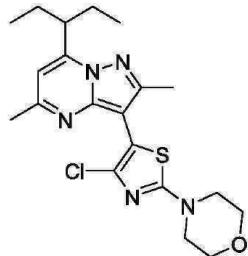


상기 CRF<sub>1</sub> 수용체 길항제는  
조성물.

이거나, 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

CRF<sub>1</sub> 수용체 길항제 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 인간의 선천성 부신 과형성(CAH)을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 인간에서의 안드로스텐다이온(A4) 수준이 기준선으로부터 적어도 5% 저감



되고, 24시간 후에도 저감된 수준에서 유지되고, 상기 CRF<sub>1</sub> 수용체 길항제는  
또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염인, 약제학적 조성물.

이거나,

#### 청구항 4

CRF<sub>1</sub> 수용체 길항제 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 인간의 선천성 부신 과형성(CAH)을 치료

하기 위한 약제학적 조성물로서, 인간에서의 제1 호르몬 수준이 기준선으로부터 적어도 10% 저감되고, 인간에서의 제2 호르몬 수준이 기준선으로부터 적어도 5% 저감되고, 24시간 후에도 저감된 수준에서 유지되고, 제1 호르몬은 부신 피질 자극 호르몬(ACTH)이고, 제2 호르몬은 안드로스텐다이온(A4)이고,



상기 CRF<sub>1</sub> 수용체 길항제는

이거나, 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염인, 약제학적

조성물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 인간에서의 제3 호르몬 수준이 기준선으로부터 적어도 10% 저감되고, 제3 호르몬은 17-OHP인 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간에서의 상기 호르몬 수준은 기준선으로부터 적어도 15%, 20% 또는 25%만큼 저감되고, 24시간 후에도 저감된 수준에서 유지되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CRF<sub>1</sub> 수용체 길항제 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염은 50 mg/일 내지 1600 mg/일의 투여량으로 투여되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CRF<sub>1</sub> 수용체 길항제 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염은 100 mg/일 내지 600 mg/일의 투여량으로 투여되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CRF<sub>1</sub> 수용체 길항제 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염은 200 mg/일의 투여량으로 투여되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CRF<sub>1</sub> 수용체 길항제 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염은 미세입자의 형태인 약제학적 조성물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 상기 미세입자의 평균 크기는 1μm 내지 20μm인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐 또는 정제의 형태인 약제학적 조성물.

#### 청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, CAH는 전형적인 CAH(classic CAH)인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 14

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, CAH는 비전형적인(non-classic) CAH인, 약제학적 조성물.

**청구항 15**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 치료를 위해 글루코코티코이드(glucocorticoid: GC)가 더 투여되는, 약제학적 조성물.

**청구항 16**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CRF<sub>1</sub> 수용체 길항제 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염은 잠자기 4시간 전에 투여되는, 약제학적 조성물.

**청구항 17**

제15항에 있어서, 상기 GC는 상기 CRF<sub>1</sub> 수용체 길항제 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염의 투여 2시간 이내에 순차적으로 또는 동시에 투여되는, 약제학적 조성물.

**발명의 설명****기술 분야****상호 참조**

[0001] 본 특허 출원은 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 2017년 8월 14일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/545,406 호의 이익을 주장한다.

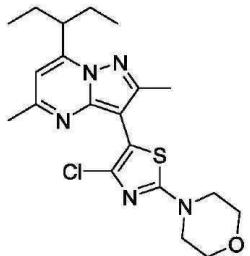
**배경 기술**

[0003] 코티코트로핀 방출 인자(Corticotropin releasing factor: CRF)는 뇌하수체 전엽으로부터의 프로오피오멜라노코르틴(proopiomelanocortin: POMC) 유래된 웨타이드 분비의 주요 생리학적 조절인자인 41개의 아미노산 웨타이드이다. 뇌하수체에서의 이의 내분비 역할에 대하여, CRF의 면역조직화학적 국지화는, 이러한 호르몬이 중추 신경계에서 넓은 시상하부외(extrahypothalamic) 분포를 갖고, 뇌 내의 신경전달물질 또는 신경조절물질과 일관된 광범위한 자율적, 전기생리학적 및 거동 효과를 생성한다는 것을 나타낸다. 또한, CRF는 면역계의 반응을 생리학적, 심리학적 및 면역학적 스트레스원에 통합시키는 데 중요한 역할을 한다고 입증되어 있다.

**발명의 내용**

[0004] 본 발명은 3-(4-클로로-2-(모폴린-4-일)티아졸-5-일)-7-(1-에틸프로필)-2,5-다이메틸피라졸로(1,5-a)피리미딘을 포함하는 신규 약제학적 조성물 및 선천성 부신 과형성(congenital adrenal hyperplasia: CAH)을 치료하기 위해서 이러한 약제학적 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0005] 일 양상에서, 본 개시내용은 선천성 부신 과형성(CAH)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 선천성 부신 과형성을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 하기 화합물 1:



[0006] ; 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 1은 약 50mg/일 내지 약 1600mg/일의 용량으로 투여된다.

[0007] 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 50mg/일 내지 약 1200mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 50mg/일 내지 약 1000mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 50mg/일 내지 약 800mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 100mg/일 내지 약 600mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 200mg/일 내지 400mg/일

일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 200mg/일의 용량으로 투여된다.

[0008] 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 미세입자의 형태로 존재한다. 일부 실시형태에서, 미세입자의 평균 크기는 약  $1\mu\text{m}$  내지 약  $20\mu\text{m}$ 이다. 일부 실시형태에서, 미세입자의 평균 크기는 약  $5\mu\text{m}$  내지 약  $15\mu\text{m}$ 이다. 일부 실시형태에서, 미세입자의 평균 크기는 약  $10\mu\text{m}$  미만이다.

[0009] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 캡슐 또는 정제의 형태로 존재한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 캡슐의 형태로 존재한다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 경질 젤라틴 캡슐이다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 연질 젤라틴 캡슐이다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 천연 젤라틴, 합성 젤라틴, 펙틴, 카제인, 콜라겐, 단백질, 변성 전분, 폴리바이닐피롤리돈, 아크릴 중합체, 셀룰로스 유도체 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 물질을 사용하여 형성된다.

[0010] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물에는 추가의 부형제가 존재하지 않는다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다.

[0011] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 정제의 형태로 존재한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1mg 내지 약 500mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5mg 내지 약 500mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 500mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 300mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 100mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 300mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 500mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100mg 내지 약 400mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100mg 내지 약 300mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100mg 내지 약 250mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 150mg 내지 약 250mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

[0012] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 400mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 300mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 250mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 200mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 150mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100mg 내지 약 300mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 80mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 60mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 50mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 30mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

[0013] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 대상체에서 약 2 내지 약 6시간의 화합물 1  $T_{\max}$ 를 제공한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 대상체에서 약 3 내지 약 5시간의 화합물 1  $T_{\max}$ 를 제공한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 대상체에서 약 6시간의 화합물 1  $T_{\max}$ 를 제공한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 대상체에서 약 5시간의 화합물 1  $T_{\max}$ 를 제공한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 대상체에서 약 4시간의 화합물 1  $T_{\max}$ 를 제공한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 대상체에서 약 3시간의 화합물 1  $T_{\max}$ 를 제공한다.

[0014] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 식후 상태(fed state)에 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 공복 상태(fasted state)에 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1일 2회 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1일 3회 투여된다.

- [0015] 일부 실시형태에서, 방법은 글루코코티코이드(glucocorticoid)를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 투여되는 글루코코티코이드의 양은 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하지 않는 방법과 비교할 때 감소된다. 일부 실시형태에서, 사용되는 글루코코티코이드의 양은 생리적 양을 초과하는 양(supraphysiologic amount)으로부터 생리적 양으로 감소된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드의 양은 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55% 또는 약 60% 감소된다.
- [0016] 일부 실시형태에서, 고용량 글루코코티코이드 요법과 연관된 증상이 감소된다. 일부 실시형태에서, 고용량 글루코코티코이드 요법과 연관된 증상은 비만, 인슐린 저항성, 대사 이상, 고혈압, 심혈관 질환 또는 골다공증이다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 베클로메타손(bclomethasone), 베타메타손(betamethasone), 부데소나이드(budesonide), 코티손(cortisone), 덱사메타손(dexamethasone), 하이드로코티손(hydrocortisone), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone), 프레드니솔론(prednisolone), 프레드니손(prednisone) 또는 트라이암시놀론(triamcinolone)이다.
- [0017] 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 하이드로코티손이다. 일부 실시형태에서, 하이드로코티손은 약 15mg/일 미만의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 하이드로코티손은 약 10mg/일 미만의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 하이드로코티손은 약 5mg/일 미만의 용량으로 투여된다.
- [0018] 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 글루코코티코이드는 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 글루코코티코이드는 순차적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 글루코코티코이드는 24시간 이내에 순차적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 글루코코티코이드는 8시간 이내에 순차적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 글루코코티코이드는 2시간 이내에 순차적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 글루코코티코이드는 30분 이내에 순차적으로 투여된다.
- [0019] 일부 실시형태에서, 방법은 무기질코티코이드를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 무기질코티코이드는 플루드로코티손(fludrocortisone)이다.
- [0020] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 취침 시 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 잠들기 약 4시간 미만 전에 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 잠들기 약 2시간 미만 전에 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 잠들기 약 30시간 미만 전에 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 저녁에 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 야간에 오후 약 10시에 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 부신 피질 자극 호르몬(adrenocorticotropic hormone: ACTH)의 예측된 주기적 방출(circadian release) 시에 또는 그 이전에 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 부신 피질 자극 호르몬(ACTH)의 예측된 주기적 방출 약 3 내지 4시간 전에 투여된다.
- [0021] 일부 실시형태에서, CAH는 전형적인 CAH(classic CAH)이다. 일부 실시형태에서, CAH는 비전형적인 CAH이다.
- [0022] 일 양상에서, 본 개시내용은 선천성 부신 과형성의 치료를 필요로 하는 대상체에서 선천성 부신 과형성을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 (i) 상기 치료를 필요로 하는 대상체에서 호르몬 수준을 측정하는 단계; (ii) 하기 화합물 1:
- 
- [0023] 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 단계; 및 (iii) 상기 호르몬 수준이 미리 결정된 범위에 도달할 때까지 단계 (i) 및 (ii)를 반복하고, 이어서 화합물 1의 일 단위 투여의 유지 요법을 수행하는 단계를 포함한다.
- [0024] 일부 실시형태에서, 호르몬은 17a-하이드록시프로게스테론(17-OHP), 부신 피질 자극 호르몬(ACTH), 테스토스테

론 또는 안드로스텐다이온이다. 일부 실시형태에서, 호르몬은 17-OHP이고, 미리 결정된 범위는 약 200ng/dl 내지 약 400ng/dl이다. 일부 실시형태에서, 호르몬은 ACHT이고, 미리 결정된 범위는 약 100pg/ml 미만이다. 일부 실시형태에서, 호르몬은 테스토스테론이고, 미리 결정된 범위는 약 14ng/dl 내지 약 76ng/dl이다. 일부 실시형태에서, 호르몬은 안드로스텐다이온이고, 미리 결정된 범위는 남성에서 약 30ng/dl 내지 약 150ng/dl이다. 일부 실시형태에서, 호르몬은 안드로스텐다이온이고, 미리 결정된 범위는 여성에서 약 40ng/dl 내지 약 200ng/dl이다.

[0025] 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 200mg/일 내지 약 1600mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 200mg/일 내지 약 1200mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 200mg/일 내지 약 1000mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 200mg/일 내지 약 800mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 200mg/일 내지 약 600mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 200mg/일 내지 약 400mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 200mg/일의 용량으로 투여된다.

[0026] 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 50mg/일 내지 약 1600mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 50mg/일 내지 약 1200mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 50mg/일 내지 약 1000mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 50mg/일 내지 약 800mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 50mg/일 내지 약 600mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 50mg/일 내지 약 400mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 약 50mg/일의 용량으로 투여된다.

[0027] 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 미세입자의 형태로 존재한다. 일부 실시형태에서, 미세입자의 평균 크기는 약 1μm 내지 약 20μm이다. 일부 실시형태에서, 미세입자의 평균 크기는 약 5μm 내지 약 15μm이다. 일부 실시형태에서, 미세입자의 평균 크기는 약 10μm 미만이다.

[0028] 일부 실시형태에서, 화합물 1은 캡슐 또는 정제의 형태의 약제학적 조성물로 제형화된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 캡슐의 형태로 존재한다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 경질 젤라틴 캡슐이다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 연질 젤라틴 캡슐이다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 천연 젤라틴, 합성 젤라틴, 펙틴, 카제인, 콜라겐, 단백질, 변성 전분, 폴리바이닐피롤리돈, 아크릴 중합체, 셀룰로스 유도체 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 물질을 사용하여 형성된다.

[0029] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물에는 추가의 부형제가 존재하지 않는다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 정제의 형태로 존재한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다.

[0030] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1mg 내지 약 500mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5mg 내지 약 500mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 500mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 300mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 100mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 50mg 내지 약 500mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100mg 내지 약 400mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100mg 내지 약 300mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 150mg 내지 약 250mg의 화합물 1 또는 이의 약제적

으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

[0031] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 400mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 300mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 250mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 200mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 150mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 80mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 60mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 50mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 30mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

[0032] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 대상체에서 약 2 내지 약 6시간의 화합물 1  $T_{max}$ 를 제공한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 대상체에서 약 3 내지 약 5시간의 화합물 1  $T_{max}$ 를 제공한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 대상체에서 약 6시간의 화합물 1  $T_{max}$ 를 제공한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 대상체에서 약 5시간의 화합물 1  $T_{max}$ 를 제공한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 대상체에서 약 4시간의 화합물 1  $T_{max}$ 를 제공한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 대상체에서 약 3시간의 화합물 1  $T_{max}$ 를 제공한다.

[0033] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 식후 상태에 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 공복 상태에 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1일 2회 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1일 3회 투여된다.

[0034] 일부 실시형태에서, 방법은 글루코코티코이드를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 투여되는 글루코코티코이드의 양은 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하지 않는 방법과 비교할 때 감소된다. 일부 실시형태에서, 사용되는 글루코코티코이드의 양은 생리적 양을 초과하는 양으로부터 생리적 양으로 감소된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드의 양은 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55% 또는 약 60% 감소된다.

[0035] 일부 실시형태에서, 고용량 글루코코티코이드 요법과 연관된 증상이 감소된다. 일부 실시형태에서, 고용량 글루코코티코이드 요법과 연관된 증상은 비만, 인슐린 저항성, 대사 이상, 고혈압, 심혈관 질환 또는 골다공증이다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 베클로메타손, 베타메타손, 부데소나이드, 코티손, 텍사메타손, 하이드로코티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손 또는 트라이암시놀론이다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 하이드로코티손이다.

[0036] 일부 실시형태에서, 하이드로코티손은 약 15mg/일 미만의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 하이드로코티손은 약 10mg/일 미만의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 하이드로코티손은 약 5mg/일 미만의 용량으로 투여된다.

[0037] 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 글루코코티코이드는 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 글루코코티코이드는 순차적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 글루코코티코이드는 24시간 이내에 순차적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 글루코코티코이드는 8시간 이내에 순차적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 글루코코티코이드는 2시간 이내에 순차적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 글루코코티코이드는 30분 이내에 순차적으로 투여된다.

[0038] 일부 실시형태에서, 방법은 무기질코티코이드를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 무기질코티코이드는 플루드로코티손이다.

[0039] 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 취침 시 투여된다. 일부

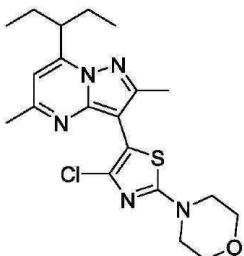
실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 잡들기 약 4시간 미만 전에 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 잡들기 약 2시간 미만 전에 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 잡들기 약 30분 미만 전에 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 저녁에 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 야간에 오후 10시에 투여된다.

[0040] 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 부신 피질 자극 호르몬(ACTH)의 예측된 주기적 방출 시에 또는 그 이전에 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 부신 피질 자극 호르몬(ACTH)의 예측된 주기적 방출 약 3 내지 4시간 이전에 투여된다.

[0041] 일부 실시형태에서, CAH는 전형적인 CAH이다. 일부 실시형태에서, CAH는 비전형적인 CAH이다.

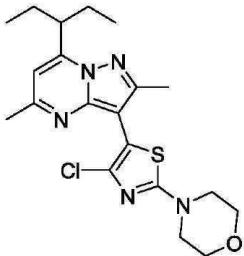
[0042] 일부 실시형태에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 연령이 약 12세 내지 약 20세이다.

[0043] 일 양상에서, 본 개시내용은 과안드로겐성 증상(hyperandrogenic symptom)의 개선을 필요로 하는 대상체에서 과안드로겐성 증상을 개선시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 하기 화합물 1:



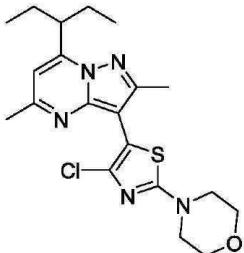
[0044] ; 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 1은 약 50mg/일 내지 약 1600mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 과안드로겐성 증상은 여드름, 다모증 및 탈모로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0045] 일 양상에서, 본 개시내용은 생리 불순, 배란 장애 또는 불임의 치료를 필요로 하는 대상체에서 생리 불순, 배란 장애 또는 불임을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 하기 화합물 1:



[0046] ; 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 1은 약 50mg/일 내지 약 1600mg/일의 용량으로 투여된다.

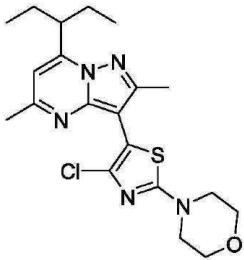
[0047] 일 양상에서, 본 개시내용은 대사 증상(metabolic symptom)의 개선을 필요로 하는 대상체에서 대사 증상을 개선시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 하기 화합물 1:



[0048] ; 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 1은 약 50mg/일 내지 약 1600mg/일의 용량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 대사 증상은 체중, BMI, 허리 둘레, 혈압 및 혈당 조절로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0049] 일 양상에서, 본 개시내용은 삶의 질의 개선을 필요로 하는 대상체에서 삶의 질을 개선시키는 방법을 제공하며,

이 방법은 하기 화합물 1:



[0050] ; 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 1은 약 50mg/일 내지 약 1600mg/일의 용량으로 투여되고, 여기서 치료는 삶의 질을 개선시킨다.

#### 참고에 의한 포함

[0052] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특히 및 특히 출원은, 각각의 개별 간행물, 특히 또는 특히 출원이 구체적으로 그리고 개별적으로 참고로 포함된다고 제시된 것처럼 동일한 정도로 본 명세서에 참고로 포함된다.

#### 도면의 간단한 설명

[0053] 본 발명의 신규 특징은 특히 첨부된 청구범위에 언급된다. 본 발명의 특징 및 이점의 보다 양호한 이해는, 본 발명의 원칙이 이용되는 예시적인 실시형태로 제시된 하기 상세한 설명 및 이의 첨부된 도면을 참고로 획득될 것이다.

도 1은 각각의 수준에서 1일 1회 투여의 14일 이후에 CAH를 갖는 환자에서의 화합물 1을 나타낸 도면;

도 2는 화합물 1의 투여로 인한 상이한 대상체에서의 ACTH의 감소를 나타낸 도면;

도 3은 화합물 1의 투여로 인한 17-OHP의 감소를 나타낸 도면;

도 4는 화합물의 투여로 인한 안드로스텐다이온의 감소를 나타낸 도면.

#### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] CRF는 우울증 및 불안, 뿐만 아니라 알츠하이머병, 헌팅턴병(Huntington's disease), 진행성 핵상 마비 (progressive supranuclear palsy), 근위축성 측색 경화증, 파킨슨병, 뇌전증, 편두통, 알코올 및 물질 남용 및 연관 금단 증상, 비만, 대사 증후군, 선천성 부신 과형성(CAH), 쿠싱병(Cushing's disease), 고혈압, 뇌졸중, 과민성 대장 증후군, 스트레스 유도 소화관 궤양, 월경전 증후군, 성 기능장애, 조산, 염증성 장애, 알레르기, 다발성 경화증, 내장통(visceral pain), 수면 장애, 하수체 종양 또는 이소성 하수체 유래 종양 (ectopic pituitary derived tumor), 만성 피로 증후군 및 섬유근육통을 비롯한 정신의학적 장애 및 신경학적 질환에 연관되어 있다.

[0055] CRF 수용체 아형인 CRF1 및 CRF2가 식별되어 있고, 이것은 뇌 내에서 불균일하게 분포되어 있기 때문에, 이는 잠재적인 기능적 다양성을 시사한다. 예를 들어, 넓게 분포된 뇌 CRF1 수용체는 환경 스트레스원에 대한 감정적 동반 노출에 강하게 연관되어 있다. 중요하게는, CRF2가 아닌, CRF1 수용체는 선택된 불안 유사 행동을 매개하는 것으로 보인다. 보다 뚜렷한 중격시상하부(septal hypothalamic) 분포 및 대안적인 내인성 리간드의 사용 가능성은 CRF2 수용체에 대한 상이한 기능성 역할을 시사한다. 예를 들어, CRF1 수용체에 비해서 CRF2에 대해서 선호되는 친화도를 갖는 신규 CRF 패밀리 신경펩타이드는 선택적인 CRF1 효능작용으로 관찰되는 기능 활성화의 프로파일을 생성하지 않으면서 식욕을 억제시킨다고 보고되어 있다. 다른 경우에, CRF2 효능작용은 CRF1 길항제 또는 CRF1 유전자 결실에 대해서 보고된 것과 유사한 효과를 생성한다. 예를 들어, CRF2 효능제는 비만 치료제로서 제안되어 있는 반면, CRF1 길항제는 마찬가지로 비만에 대한 중요한 치료제일 수 있다.

[0056] CAH의 치료는 유아에서 성인까지 진단으로부터 다양한 의약을 사용하여 호르몬 및 스테로이드 수준을 정상화하는 것을 기초로 한다. 글루코코티코이드는 CAH의 현재 표준 치료이며, 내인성 코티솔 결핍을 교정하고, 뇌하수체로부터의 증가된 ACTH 수준을 감소시키기 위해서 사용되는데, 이것은 증가된 안드로겐 생산을 유도한다. 코티솔 대체가 불충분한 애디슨병(부신 기능저하)의 치료와 달리, CAH의 치료는 또한 ACTH 생산을 감소시켜서, 마찬가지로 후속 안드로겐을 제어해야 한다. 따라서, 글루코코티코이드 치료의 목적은, 코티솔 대체 및 ACTH의 억제를 포함하여 여성에서 남성화 및 월경 장애를 예방하는 것이다. 무기질코티코이드 대체는 CAH의 염-소모 형태

(salt-wasting form)를 갖는 환자에서 정상 혈압, 전해질 균형 및 부피 상태의 유지를 위해서 정상 혈장 레닌 활성도를 달성하는 것이 필요하다.

[0057] 글루코코티코이드 치료의 요법은 정상적인 생리학을 뒷받침하고, 또한 강한 스트레스 반응(예를 들어, 병발성 질병, 운동, 저혈압)을 발휘할 수 있는 사건 동안 충분한 코티솔이 사용 가능한 것을 보장해야 한다. 치료 부족으로 인한 애디슨류 증후군의 발달을 회피하기 위해서 주의 깊은 모니터링이 또한 필요하다. 무기질코티코이드로의 과다치료는 고혈압을 유발할 수 있지만, 치료 부족은 저혈압, 염 손실, 피로 및 글루코코티코이드에 대한 증가된 요건으로 이어진다. 치료 효능을 모니터링하기 위한 전형적인 실험실 시험은 17-OHP, 안드로스텐다이온, 테스토스테론, 레닌 활성도 및 전해질의 혈장 농도를 측정하는 것을 포함한다.

[0058] CAH를 갖는 성인 환자는 비만, 고혈압 및 인슐린 저항성을 포함하는 심혈관 질환에 대한 위험 인자의 증가된 유병률을 갖는다. 소아 및 성인 CAH 환자의 큰 코호트(n=244)의 연구는, 환자가 다양한 글루코코티코이드 치료 요법으로 처방되지만, 빈번하게는 불량한 호르몬 제어 및 상기에 언급된 부정적인 결과로부터 고통을 받는다는 것을 입증하였다. CAH의 치료는 글루코코티코이드(보통 유아에서는 하이드로코티손, 종종 성인에서 좁은 치료 지수를 갖는 보다 강력한 작용제, 예컨대, 엑사메타손), 염-소모를 위해서 필요한 경우, 무기질코티코이드(보통 플루드로코티손)를 사용하여 코티솔 결핍을 정상화시키려는 노력을 포함한다. 그러나, 과도한 안드로겐의 충분한 억제를 달성하는데 필요한 글루코코티코이드 용량은 보통 애디슨병을 갖는 환자에서와 같이 단독으로 코티솔 대체를 위해서 사용되는 정상 생리학적 용량을 상당히 초과한다. 글루코코티코이드에 대한 이러한 증가된 노출은 CAH 환자에서 증가되는 심혈관 위험 인자, 글루코스 불내성(intolerance) 및 감소되는 골 광물 밀도로 이어질 수 있다.

[0059] CRF는 뇌하수체 전엽으로부터의 부신 피질 자극 호르몬("ACTH"),  $\beta$ -엔돌핀 및 기타 프로오피오멜라노코르틴 ("POMC")-유래 웨타이드의 기저 및 스트레스-유도된 방출의 주요 생리학적 조절인자인 것으로 여겨진다. CRF의 분비는, G-단백질 커플링된 수용체의 클래스 B 패밀리의 구성원인 CRF<sub>1</sub> 수용체에 대한 결합을 통해서 뇌하수체 전엽에서 코티코트로프성 세포(corticotroph)로부터 ACTH의 방출을 초래한다.

[0060] CRF<sub>1</sub>의 생리학적 중요성으로 인해서, 상당한 CRF 수용체 결합 활성을 갖고, CRF<sub>1</sub> 수용체를 길항작용할 수 있는 생물학적으로 활성인 소분자의 개발이 바람직한 목표이며, 불안, 우울증, 과민성 대장 증후군, 외상후 스트레스 장애 및 물질 남용의 치료를 위한 계속적인 연구 및 개발의 대상이 되어 왔다.

[0061] 시상하부 코티코트로핀-방출 인자(CRF)의 제어 하에서 뇌하수체 호르몬 ACTH는 콜레스테롤의 흡수를 자극시키고, 부신에서 스테로이드생산을 개시하는 프레그네놀론의 합성을 유도한다. 부신 피질은 호르몬의 구별되는 부류를 생산하는 3개의 구역으로 구성되며, 이들 중 다수는 이러한 경로를 통해서 콜레스테롤을 동원하는 ACTH에 의해서 유도된다. 돌연변이 또는 결실의 결과로서의 이러한 효소의 결핍은 기질 농도의 증가를 유발한다. 21-하이드록시리제 유전자(CYP21 A2)에서의 돌연변이 또는 결실로부터 발생하는 CAH의 가장 일반적인 형태에서, 스테로이드 전구체, 프로게스테론 및 17-하이드록시프로게스테론(17-OHP)의 축적으로 인해서 부신에 의해서 효력있는 안드로겐이 생산된다. 17-OHP의 혈장 수준은 이러한 경우에 정상 농도의 10 내지 1000배에 달할 수 있다. 이러한 증가는 여성에서 남성화를 유도하는, 안드로겐, 특별하게는 안드로스텐다이온, 테스토스테론 및 다이하이드록시테스토스테론의 과다 생산을 초래한다. 또한, CAH에서의 21-하이드록시리제 결핍은 글루코코티코이드 및 무기질코티코이드, 특별하게는 코티솔 및 알돌스테론의 불충분한 생합성을 유발한다. 코티솔은 시상하부 CRF 분비 및 뇌하수체 ACTH 방출의 중요한 음성 피드백 조절인자이다. 글루코코티코이드 합성 및 방출의 결여는 시상하부 및 뇌하수체에 대한 통제를 제거하여, ACTH 수준의 증가를 유발한다. 과도한 ACTH 자극은 다발증 및 망상증의 비대를 유발하여 부신 과형성을 초래한다.

[0062] 일 실시형태에서, CAH의 치료에 유용한 CRF 수용체 길항제는 3-(4-클로로-2-(모폴린-4-일)티아졸-5-일)-7-(1-에틸프로필)-2,5-다이메틸페라졸로(1,5-a)페리미딘이다.

### 특정 정의

[0064] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 당업자에 의해서 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 등가의 임의의 방법 및 물질이 본 명세서에 기재된 실시형태의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 특정 바람직한 방법, 장치 및 물질이 본 발명에 이르러서 기재된다.

[0065] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태는 그 문맥이 명백하게 달리 언급하지 않는

한 복수의 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "부형제"에 대한 언급은 1종 이상의 부형제 및 당업자에게 공지된 이의 등가물 등에 대한 언급이다.

[0066] 용어 "약"은 값이 그 값을 결정하는 데 사용될 장치 또는 방법에 대한 표준 오차 수준을 포함하는 것을 나타내기 위해서 사용된다.

[0067] 청구범위에서 용어 "또는"의 사용은, 대안 만을 지칭하는 것으로 명시적으로 제시되지 않거나 또는 그 대안이 상호 배타적이지 않는 한 "및/또는"을 의미하도록 사용되지만, 본 개시내용은 대안 만을 지칭하고 및/또는 "및/또는"을 지칭하는 정의를 뒷받침한다.

[0068] 용어 "포함한다(comprise, include)" 및 "갖는다"는 개방형 연결 동사이다. 이러한 동사 중 하나 이상의 임의의 형태 또는 시제, 예컨대, "포함한다", "포함하는", "갖는다", "갖는", "포함한다" 및 "비롯한"도 개방형이다. 예를 들어, 하나 이상의 단계를 "포함하는" 또는 "갖는" 임의의 방법은 하나 이상의 단계 만을 갖는 것으로 제한되지 않으며, 다른 열거되지 않은 단계를 또한 포괄한다.

[0069] 치료제와 함께 사용되는 경우 "투여하는"은 치료제를 전신으로 또는 국소적으로, 표적 조직 내에 또는 표적 조직 상에 직접 투여하는 것, 또는 치료제를 환자에게 투여하여 치료제가 표적화되는 조직에 긍정적으로 영향을 주는 것을 의미한다. 약제학적 조성물의 "투여"는 주사, 국소 투여 및 경구 투여에 의해서, 또는 다른 방법 단독에 의해서 또는 다른 공지된 기술과의 조합에 의해서 달성될 수 있다.

[0070] "약제학적으로 허용 가능한"은, 담체, 희석제 또는 부형제가 조성물의 다른 성분과 상용성이고, 이의 수령자에게 유해하지 않아야 한다는 것을 의미한다.

[0071] 용어 "약제학적 조성물"은 적어도 1종의 활성 성분, 예컨대, 화합물 1을 포함하는 조성물을 의미하며, 따라서 조성물은 포유동물(예를 들어, 비체한적으로 인간)에서 명시된 효과적인 결과에 대해서 연구될 수 있다. 당업자는 활성 성분이 당업자의 요구를 기초로 목적하는 효과적인 결과를 갖는지의 여부를 결정하기 위한 적절한 기술을 이해 및 인지할 것이다.

[0072] 용어 "생리적 양을 초과하는" 양은 건강한 개체에서 발견되는 평균 수준에 비해서 증가된 호르몬 수준을 설명한다.

[0073] 용어 "생리적 양"은 건강한 개체에서 발견되는 평균 호르몬 수준을 설명한다.

[0074] "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 하기 중 하나 이상을 포함하는, 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상의에 의해서 추구되는 조직, 계, 동물, 개체 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 활성 화합물 또는 약제학적 작용제의 양을 지칭한다: (1) 질환의 예방; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애에 취약할 수 있지만 질환의 병리학 또는 증상학을 아직 경험하지 않았거나 나타내지 않는 개체에서의 질환, 병태 또는 장애의 예방, (2) 질환의 저해; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리학 또는 증상학을 경험 또는 나타낸 개체에서의 질환, 병태 또는 장애의 저해(즉, 병리학 및/또는 증상학의 추가 발달의 중단) 및 (3) 질환의 개선; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리학 또는 증상학을 경험하거나 나타낸 개체에서의 질환, 병태 또는 장애의 개선(즉, 병리학 및/또는 증상학의 반전).

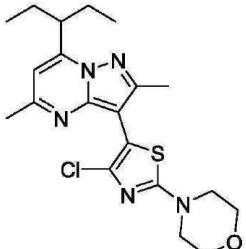
[0075] 용어 "치료한다", "치료된", "치료", 또는 "치료하는"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 일부 실시형태에서 치료적 치료 및 다른 실시형태에서 예방학적 또는 예방적 조치 둘 다를 지칭하며, 여기서 목적은 바람직하지 않은 생리학적 병태, 장애 또는 질환이 예방 또는 둔화(경감)되거나, 또는 유리한 또는 목적하는 임상적 결과를 얻는 것이다. 본 명세서에 기재된 목적을 위해서, 유리한 또는 목적하는 임상 결과는, 증상의 완화; 병태, 장애 또는 질환의 양의 축소; 병태, 장애 또는 질환의 상태의 안정화(즉, 악화되지 않음); 병태, 장애 또는 질환의 발병의 지연 또는 진행의 둔화; 병태, 장애 또는 질환 상태의 개선; 및 검출 가능한 지 검출 가능하지 않은 지와 관계없이 차도(부분적이든 전체적이든) 또는 병태, 장애 또는 질환의 향상 또는 개선을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 치료는 과도한 부작용 수준 없이 임상적으로 유의한 반응을 도출하는 것을 포함한다. 치료는 또한 치료를 제공받지 않은 경우 예측된 생존과 비교할 때 연장된 생존을 포함한다. 치료의 예방학적 이점은 병태의 예방, 병태의 진행 지연, 병태의 안정화 또는 병태의 발생 가능성의 감소를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "치료한다", "치료된", "치료", 또는 "치료하는"은 일부 실시형태에서 예방을 포함한다.

[0076] 본 발명의 바람직한 실시형태가 본 명세서에 제시 및 기재되어 있지만, 이러한 실시형태는 단지 예의 방식으로 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 다수의 변경, 변화 및 치환이 본 발명을 벗어나지 않으면서 당업자에게 이제 가능할 것이다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 실시형태에 대한 다양한 대안이 본 발명의 실시에서

사용될 수 있음을 이해해야 한다. 하기 청구범위는 본 발명의 범주를 한정하며, 이러한 청구범위 및 이의 등가물의 범주 내의 방법 및 구조는 이에 의해서 포함되도록 의도된다.

#### [0077] 화합물

본 명세서에는 3-(4-클로로-2-(모폴린-4-일)티아졸-5-일)-7-(1-에틸프로필)-2,5-다이메틸피라졸로(1,5-a)피리미딘(또는 대안적으로 4-(4-클로로-5-(2,5-다이메틸-7-(펜탄-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)티아졸-2-일)모폴린), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및/또는 용매화물이 개시된다:



[0079] 일부 실시형태에서, 4-(4-클로로-5-(2,5-다이메틸-7-(펜탄-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)티아졸-2-일)모폴린은 화합물 1이라고 지칭된다. 일부 실시형태에서, 3-(4-클로로-2-(모폴린-4-일)티아졸-5-일)-7-(1-에틸프로필)-2,5-다이메틸피라졸로(1,5-a)피리미딘은 화합물 1이라고 지칭된다.

#### [0080] 약제학적 조성물

본 명세서에는 화합물 1, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및/또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물이 개시된다.

#### [0082] 투여 형태

[0083] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 단위 투여 형태로 제공된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "단위 투여 형태"는 우수 의료 실무(good medical practice)에 따라서, 단일 용량으로, 동물, 바람직하게는 포유동물, 대상체에게 투여하기에 적합한 화합물 1의 양을 함유하는 조성물이다. 그러나, 단일 또는 단위 투여 형태의 제제는, 투여 형태가 1일 1회 또는 요법의 기간당 1회 투여되는 것을 의미하지 않는다. 이러한 투여 형태는 1일 1회, 2회, 3회 또는 그 초과의 횟수로 투여되는 것이 고려되며, 일정 시간 기간(예를 들어, 약 30분 내지 약 2 내지 6시간)에 걸쳐서 주입으로서 투여될 수 있거나, 또는 연속적인 주입으로서 투여될 수 있고, 투여 기간 동안 1회를 초과하게 제공될 수 있지만, 단일 투여가 구체적으로 제외되지 않는다.

[0084] 약제학적 조성물은 치료(또는 예방)하고자 하는 질환에 적절한 방식으로 투여된다. 투여의 적절한 용량 및 적합한 기간 및 빈도는, 환자의 병태, 환자의 질환의 유형 및 중증도, 활성 성분의 특정 형태 및 투여 방법과 같은 인자에 의해서 결정될 것이다. 일반적으로, 적절한 용량 및 치료 요법은 치료적 및/또는 예방적 유익(예를 들어, 개선된 임상 결과, 예컨대, 보다 빈번한 완전 또는 부분적 차도, 또는 더 긴 무질환 및/또는 전체 생존 또는 증상 중증도의 경감)을 제공하기에 충분한 양의 조성물을 제공한다. 최적의 용량은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상 시험을 사용하여 결정된다. 최적의 용량은 환자의 체질량, 체중 또는 혈액 부피에 좌우된다.

[0085] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 경구 투여 형태로서 제형화된다. 적합한 경구 투여 형태는 예를 들어, 정제, 환제, 사쉐(sachet) 또는 캡슐을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 추가의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 목록에 대해서는 예를 들어, 문헌[The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21<sup>st</sup> Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)]을 참고하기 바란다.

#### [0086] 캡슐

[0087] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 캡슐로서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 경질 젤 캡슐로서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 연질 젤 캡슐로서 제형화된다.

[0088] 일부 실시형태에서, 캡슐은 친연 또는 합성 젤라틴, 퀘틴, 카제인, 콜라겐, 단백질, 변성 전분, 폴리바이닐피롤리돈, 아크릴 중합체, 셀룰로스 유도체 또는 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 물질을 사용하여 형성된다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 보존제, 착색제 및 불투명화제, 착향료 및 감미료, 당, 위내성 물질(gastroresistant substance) 또는 이들의 임의의 조합물을 사용하여 형성된다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 코팅된다. 일부 실시형태에서, 캡슐을 피복하는 코팅은 즉시 방출형 코팅, 보호 코팅, 장용 또는 지연 방출형 코

팅, 지속 방출형 코팅, 장벽 코팅, 시일(seal) 코팅 또는 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 본 명세서에서 경질 또는 연질이다. 일부 실시형태에서, 캡슐 이름새가 없다.

[0089] 일부 실시형태에서, 캡슐을 파괴하여 미립자를 부드러운 음식에 뿌려서 미립자를 씹지 않고 삼킨다. 일부 실시 형태에서, 캡슐의 형상 및 크기는 또한 달라진다. 캡슐 형상의 예는 원형, 타원형, 관형, 장방형, 트위스트 오프형(twist off) 또는 비표준형을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 캡슐의 크기는 미립자의 부피에 따라서 달라질 수 있다. 일부 실시형태에서, 캡슐의 크기는 미립자 및 분말의 부피를 기초로 조정된다. 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐은 표준 캡슐 형상을 포함하는 단일 몸체 단위로서 종래의 방법에 따라서 제조될 수 있다. 단일 몸체 연질 젤라틴 캡슐은 전형적으로 예를 들어, 3 내지 22미님(minim)(1미님은 0.0616㎖와 동일함)의 크기 및 타원형, 장방형 등의 형상으로 제공될 수 있다. 젤라틴 캡슐은 또한 통상적으로 (000), (00), (0), (1), (2), (3), (4) 및 (5)로 지정된, 전형적으로 표준 형상 및 다양한 표준 크기의, 예를 들어, 시일링된 또는 비시일링된 2-조각 경질 젤라틴 캡슐로서 종래의 방법에 따라서 제조될 수 있다. 가장 큰 번호가 가장 작은 크기에 상응 한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물(예를 들어, 캡슐)은 전체로 삼켜진다.

[0090] 일부 실시형태에서, 캡슐은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 캡슐에는 추가의 부형제가 존재하지 않는다.

[0091] 일부 실시형태에서, 캡슐은 불용성인 약물 물질을 위해서 개발, 제조 및 상업화되어 있다. 일부 실시형태에서, 약물 물질은, 용해도가 수 중에서  $0.002\text{mg}/\text{mL}$  미만인 경우 불용성이다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 최대 200mg의 용량 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 캡슐 중의 약물 물질은 USP 장치 I을 사용하여 용해 매질 중에서 즉시 방출된다. 일부 실시형태에서, 캡슐 중의 약물 물질은 USP 장치 II를 사용하여 용해 매질 중에서 즉시 방출된다.

## [0092] 정제

[0093] 불량하게 가용성인 약물은 표준 기술, 예컨대, 고전단 습식 과립화를 사용하여 제형화되기 어려울 수 있다. 불량하게 가용성인 약물, 예컨대, 고체 용액 비정질 분산액(고온 용융 압출 또는 분무 건조), 나노-제형 또는 액체계 제형의 최적의 전달은 복잡한 기술이 필요할 수 있다. 소수성 약물 물질은 USP 기준에 따라서 불량하게 가용성이라고 간주될 수 있고, 물 및 다른 부형제를 사용하여 과립화되기 어렵다고 공지될 수 있다. 이는 즉시 방출형 제형에 대해서 공지된 대부분의 부형제가 수 가용성 또는 수 팽윤성이기 때문이다. 불량하게 가용성인 고용량 약물 물질의 정제를 제조하는 것은 고농도의 약물 물질이 필요할 수 있다. 그러나, 약물 농도가 특정 수준을 초과하게 증가되기 때문에, 과립의 형성은 점점 더 어려워질 수 있다. 추가로, 특정 약물 로드(load)에서, 그것은 불가능해질 수 있다.

[0094] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 정제로서 제형화된다.

[0095] 일부 실시형태에서, 정제는 선택적으로 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와의 압착, 성형 또는 압출에 의해서 제조된다. 일부 실시형태에서, 압착 정제는 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하여 자유 유동 형태의 화합물을 1을 압축함으로써 제조된다. 일부 실시형태에서, 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말 화합물을 1의 혼합물을 성형함으로써 제조된다. 일부 실시형태에서, 정제는 고온 용융 압출에 의해서 제조된다. 일부 실시형태에서, 압출 정제는 제어된 조건 하에서 오리피스 또는 다이를 통해서 화합물을 1을 포함하는 혼합물을 밀어냄으로써 제조된다. 일부 실시형태에서, 정제는 코팅되거나 또는 스코링(scoring)된다. 일부 실시형태에서, 정제는 화합물 1의 느린 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화된다. 일부 실시형태에서, 정제는 불용성인 약물 물질을 위해서 개발, 제조 및 상업화되어 있다. 일부 실시형태에서, 약물 물질은, 용해도가 수 중에서  $0.002\text{mg}/\text{mL}$  미만인 경우 불용성이다. 일부 실시형태에서, 정제는 최대 200mg의 용량 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 정제 중의 약물 물질은 USP 장치 I을 사용하여 용해 매질 중에서 즉시 방출된다. 일부 실시형태에서, 정제 중의 약물 물질은 USP 장치 II를 사용하여 용해 매질 중에서 즉시 방출된다.

[0096] 일부 실시형태에서, 정제 크기는 약 1000mg 미만, 약 800mg 미만, 약 600mg 미만, 약 400mg 미만 또는 약 200mg 미만이다. 일부 실시형태에서, 정제는 약 50mg 초과, 약 100mg 초과, 약 150mg 초과, 약 200mg 초과, 또는 약 250 mg 초과의 용량 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 정제 크기는 약 50mg 초과의 용량 농도의 경우 약 1000 mg 미만이다. 일부 실시형태에서, 정제 크기는 약 100mg 초과의 용량 농도의 경우 800mg 미만이다. 일부 실시형태에서, 정제 크기는 약 150mg 초과의 용량 농도의 경우 600mg 미만이다. 일부 실시형태에서, 정제 크기는 약 200mg 초과의 용량 농도의 경우 400mg 미만이다. 일부 실시형태에서, 정제 크기는 약 200 용량 농도의 경우 400 mg 미만이다. 일부 실시형태에서, 정제 중 약 20% 초과가 통상적인 용해 매질 중에 용해된다. 일부 실시형태에

서, 정제 중 약 40% 초과가 통상적인 용해 매질 중에 용해된다. 일부 실시형태에서, 정제 중 약 50% 초과가 통상적인 용해 매질 중에 용해된다. 일부 실시형태에서, 정제 중 약 60% 초과가 통상적인 용해 매질 중에 용해된다. 일부 실시형태에서, 정제 중 약 70% 초과가 통상적인 용해 매질 중에 용해된다. 일부 실시형태에서, 정제 중 약 80% 초과가 통상적인 용해 매질 중에 용해된다. 일부 실시형태에서, 정제 중 약 20% 초과가 24시간 미만 이내에 통상적인 용해 매질 중에 용해된다. 일부 실시형태에서, 정제 중 약 20% 초과가 12시간 미만 이내에 통상적인 용해 매질 중에 용해된다. 일부 실시형태에서, 정제 중 약 20% 초과가 6시간 미만 이내에 통상적인 용해 매질 중에 용해된다. 일부 실시형태에서, 정제 중 약 20% 초과가 2시간 미만 이내에 통상적인 용해 매질 중에 용해된다. 일부 실시형태에서, 정제 중 약 40% 초과가 60분 미만 이내에 통상적인 용해 매질 중에 용해된다. 일부 실시형태에서, 정제 중 약 50% 초과가 60분 미만 이내에 통상적인 용해 매질 중에 용해된다. 일부 실시형태에서, 정제 중 약 70% 초과가 60분 미만 이내에 통상적인 용해 매질 중에 용해된다. 일부 실시형태에서, 정제 중 약 80% 초과가 60분 미만 이내에 통상적인 용해 매질 중에 용해된다. 일부 실시형태에서, 정제 중 약 70% 초과가 60분 미만 이내에 통상적인 용해 매질 중에 용해된다.

[0097] 일부 실시형태에서, 정제는 상업적인 규모로 제조된다.

[0098] 일부 실시형태에서, 정제는 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.

[0099] 일부 실시형태에서, 정제는 코팅 물질, 예를 들어, 실란트로 코팅된다. 일부 실시형태에서, 코팅 물질은 수용성이다. 일부 실시형태에서, 코팅 물질은 중합체, 가소제, 안료 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 코팅 물질은 필름 코팅의 형태, 예를 들어, 광택 필름, pH 독립형 필름 코팅, 수성 필름 코팅, 건조 분말 필름 코팅(예를 들어, 완전 건조 분말 필름 코팅) 또는 이들의 임의의 조합물의 형태이다. 일부 실시형태에서, 코팅 물질은 고도로 접착성이다. 일부 실시형태에서, 코팅 물질은 낮은 수준의 물 투과를 제공한다. 일부 실시형태에서, 코팅 물질은 산소 장벽 보호를 제공한다. 일부 실시형태에서, 코팅 물질은 화합물 1의 신속한 방출을 위해서 즉시 붕괴되는 것이 가능하다. 일부 실시형태에서, 코팅 물질은 유색이거나, 투명하거나, 백색이다. 일부 실시형태에서, 코팅은 장용 코팅이다. 예시적인 코팅 물질은 비제한적으로 폴리바이닐피롤리돈, 폴리바이닐 알코올, 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 석신에이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 석신에이트, 폴리바이닐 아세테이트 프탈레이트, 엘락, 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트, 소듐 알지네이트, 제인 및 이들의 조합물을 포함한다.

[0100] 약제학적으로 허용 가능한 부형제

[0101] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물에는 약제학적으로 허용 가능한 부형제가 존재하지 않는다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 포유동물에게 투여하기에 적합한 1종 이상의 상용성 고체 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 용어 "상용성"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 조성물의 성분이, 통상의 사용 상황 하에서 조성물의 약제학적 효능을 실질적으로 감소시킬 상호작용이 없도록 하는 방식으로, 대상 화합물과 그리고 서로 혼합될 수 있다는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 그것을 바람직하게는 치료하고자 하는 동물, 바람직하게는 포유동물에게 투여하기에 적합하게 하는 충분히 높은 순도 및 충분히 낮은 독성을 갖는다.

[0102] 약제학적으로 허용 가능한 부형제로서 제공될 수 있는 물질의 일부 예는 다음과 같다:

[0103] ● 아미노산, 예컨대, 알라닌, 아르기닌, 아스파리긴, 아스파트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 아이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신 및 발린. 일부 실시형태에서, 아미노산은 아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 아미노산은 L-아르기닌이다.

[0104] ● 단당류, 예컨대, 글루코스(렉스트로스), 아라비노스, 만니톨, 프룩토스(레불로스) 및 갈락토스.

[0105] ● 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대, 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 메틸 셀룰로스.

[0106] ● 고체 윤활제, 예컨대, 텔크, 스테아르산, 스테아르산마그네슘 및 소듐 스테아릴 퓨마레이트.

- [0107] ● 폴리올, 예컨대, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 솔비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜.
- [0108] ● 유화제, 예컨대, 폴리솔베이트.
- [0109] ● 습윤제, 예컨대, 소듐 라우릴 설페이트, Tween<sup>®</sup>, Span, 알킬 설페이트 및 알킬 에톡실레이트 설페이트.
- [0110] ● 희석제, 예컨대, 탄산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 인산칼슘, 전분, 호화 전분, 탄산나트륨, 만니톨 및 락토스.
- [0111] ● 결합제, 예컨대, 전분(옥수수 전분 및 감자 전분), 젤라틴, 수크로스, 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 폴리바이닐피롤리돈(PVP) 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC).
- [0112] ● 봉고제, 예컨대, 전분 및 알긴산.
- [0113] ● 슈퍼-봉고제, 예컨대, ac-di-sol, 크로스카멜로스 소듐, 소듐 전분 글리콜레이트 및 크로스포비돈.
- [0114] ● 활택제, 예컨대, 이산화규소.
- [0115] ● 착색제, 예컨대, FD&C 염료.
- [0116] ● 감미료 및 착향료, 예컨대, 아스파탐, 사카린, 멘톨, 페퍼민트 및 과일 향료.
- [0117] ● 보존제, 예컨대, 벤즈알코늄 클로라이드, PHMB, 클로로부탄올, 티미로살, 페닐머큐리, 아세테이트, 페닐머큐리 나이트레이트, 파라벤, 및 소듐 벤조에이트.
- [0118] ● 긴장성 조정제, 예컨대, 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨 및 글리세린.
- [0119] ● 항산화제, 예컨대, 소듐 바이설파이트, 아세톤 소듐 바이설파이트, 소듐 품알데하이드, 설폭설파이트, 티오우레아 및 EDTA.
- [0120] ● pH 조정제, 예컨대, NaOH, 탄산나트륨, 아세트산나트륨, HC1 및 시트르산.
- [0121] ● 동결보호제, 예컨대, 나트륨 또는 칼륨 인산염, 시트르산, 타타르산, 젤라틴 및 탄수화물, 예컨대, 텍스트로즈, 만니톨 및 텍스트란.
- [0122] ● 양이온성 계면활성제, 예컨대, 세트리마이드, 벤즈알코늄 클로라이드 및 세틸피리디늄 클로라이드.
- [0123] ● 음이온성 계면활성제, 예컨대, 알킬 설페이트, 알킬 에톡실레이트 설페이트, 비누, 카복실레이트, 설페이트 및 설포네이트.
- [0124] ● 비이온성 계면활성제, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 유도체, 폴리옥시프로필렌 유도체, 폴리올 에스터, 폴리옥시에틸렌 에스터, 폴록사머, 글리콜 에스터, 글리세롤 에스터, 솔비탄 유도체, 폴리에틸렌 글리콜(PEG-40, PEG-50, PEG-55) 및 지방 알코올의 에터.
- [0125] ● 유기 물질, 예컨대, 탄수화물 및 변성 탄수화물, 락토스, a-락토스 일수화물, 분무 건조된 락토스 및 무수 락토스, 전분 및 호화 전분, 수크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로스, 분말 셀룰로스 및 미세결정질 셀룰로스.
- [0126] ● 무기 물질, 예컨대, 인산칼슘(무수 이염기성 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘 및 삼염기성 인산칼슘).
- [0127] ● 보조 가공 희석제.
- [0128] ● 계면활성제, 예컨대, 소듐 라우릴 설페이트.
- [0129] ● 압착 보조제.

- 부착 방지제, 예컨대, 이산화규소 및 탤크.

양

일부 실시형태에서, 정제 또는 캡슐 형태의 약제학적 조성물은 약 1mg 내지 약 500mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제 또는 캡슐 형태의 약제학적 조성물은 약 5mg 내지 약 500mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제 또는 캡슐 형태의 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 500mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제 또는 캡슐 형태의 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 400mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제 또는 캡슐 형태의 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 300mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제 또는 캡슐 형태의 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 200mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제 또는 캡슐 형태의 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 100mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제 또는 캡슐 형태의 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 90mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제 또는 캡슐 형태의 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 80mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제 또는 캡슐 형태의 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 70mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제 또는 캡슐 형태의 약제학적 조성물은 약 10mg 내지 약 60mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

일부 실시형태에서, 정제 또는 캡슐 형태의 약제학적 조성물은 약 20mg 내지 약 500mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제 또는 캡슐 형태의 약제학적 조성물은 약 20mg 내지 약 400mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부



가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제 또는 캡슐 형태의 약제학적 조성물은 약 50mg 내지 약 70mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100mg 내지 약 500mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100mg 내지 약 400mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100mg 내지 약 300mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 150mg 내지 약 250mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100mg 내지 약 200mg의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

## 입자 크기

일부 실시형태에서, 정제 또는 캡슐의 형태의 약제학적 조성물은 미세입자 형태의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 미세입자는 약  $1\mu\text{m}$  내지 약  $100\mu\text{m}$ 의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 미세입자는 약  $1\mu\text{m}$  내지 약  $50\mu\text{m}$ 의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 미세입자는 약  $1\mu\text{m}$  내지 약  $30\mu\text{m}$ 의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 미세입자는 약  $1\mu\text{m}$  내지 약  $20\mu\text{m}$ 의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 미세입자는 약  $5\mu\text{m}$  내지 약  $15\mu\text{m}$ 의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 미세입자는 약  $1\mu\text{m}$  내지 약  $10\mu\text{m}$ 의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 미세입자는 약  $3\mu\text{m}$  내지 약  $10\mu\text{m}$ 의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 미세입자는 약  $4\mu\text{m}$  내지 약  $9\mu\text{m}$ 의 평균 크기를 갖는다.

일부 실시형태에서, 화합물 1의 미세입자는 약  $100\mu\text{m}$  미만의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 미세입자는 약  $80\mu\text{m}$  미만의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 미세입자는 약  $60\mu\text{m}$  미만의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 미세입자는 약  $50\mu\text{m}$  미만의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 미세입자는 약  $40\mu\text{m}$  미만의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 미세입자는 약  $30\mu\text{m}$  미만의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 미세입자는 약  $20\mu\text{m}$  미만의 평균 크기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 미세입자는 약  $10\mu\text{m}$  미만의 평균 크기를 갖는다.

약동학

일부 실시형태에서, 화합물 1은 대상체에서 약 1 내지 약 8시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 대상체에서 약 2 내지 약 7시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 대상체에서 약 2 내지 약 6시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 대상체에서 약 3 내지 약 5시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제형화된다.

술 또는 정제로서 제형화된다.

[0146] 일부 실시형태에서, 화합물 1은 대상체에서 약 8시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 대상체에서 약 7시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 대상체에서 약 6시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 대상체에서 약 5시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 대상체에서 약 4시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 대상체에서 약 3시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 대상체에서 약 2시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 대상체에서 약 1시간의 Tmax를 제공하도록 캡슐 또는 정제로서 제형화된다.

#### 안정성

[0148] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 냉장 조건, 주변 조건 및 가속 조건을 비롯한 각종 저장 조건에서 안정적이다. 안정적이라는 것은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 주어진 저장 기간 이후에 약 95% 이상의 초기 화합물 1의 양 및 약 5% w/w 이하의 총 불순물 또는 관련 물질을 갖는 약제학적 조성물을 지칭한다. 불순물의 백분율은 화합물 1의 양에 대한 불순물의 양으로부터 계산된다. 안정성은 HPLC 또는 임의의 다른 공지된 시험 방법에 의해서 평가된다. 일부 실시형태에서, 안정적인 약제학적 조성물은 약 5% w/w, 약 4% w/w, 약 3% w/w, 약 2.5% w/w, 약 2% w/w, 약 1.5% w/w, 약 1% w/w 또는 약 0.5% w/w의 총 불순물 또는 관련 물질을 갖는다. 다른 실시형태에서, 안정적인 약제학적 조성물은 약 5% w/w의 총 불순물 또는 관련 물질을 갖는다. 더 다른 실시형태에서, 안정적인 약제학적 조성물은 약 4% w/w의 총 불순물 또는 관련 물질을 갖는다. 더 다른 실시형태에서, 안정적인 약제학적 조성물은 약 3% w/w의 총 불순물 또는 관련 물질을 갖는다. 더 다른 실시형태에서, 안정적인 약제학적 조성물은 약 2% w/w의 총 불순물 또는 관련 물질을 갖는다. 더 다른 실시형태에서, 안정적인 약제학적 조성물은 약 1% w/w의 총 불순물 또는 관련 물질을 갖는다.

[0149] 냉장 조건에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 15개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월 및 적어도 36개월 동안 안정적이다. 일부 실시형태에서, 냉장 조건은  $5\pm5^{\circ}\text{C}$ 이다. 일부 실시형태에서, 냉장 조건은 약 0°C, 약 0.1°C, 약 0.2°C, 약 0.3°C, 약 0.4°C, 약 0.5°C, 약 0.6°C, 약 0.7°C, 약 0.8°C, 약 0.9°C, 약 1°C, 약 1.1°C, 약 1.2°C, 약 1.3°C, 약 1.4°C, 약 1.5°C, 약 1.6°C, 약 1.7°C, 약 1.8°C, 약 1.9°C, 약 2°C, 약 2.1°C, 약 2.2°C, 약 2.3°C, 약 2.4°C, 약 2.5°C, 약 2.6°C, 약 2.7°C, 약 2.8°C, 약 2.9°C, 약 3°C, 약 3.1°C, 약 3.2°C, 약 3.3°C, 약 3.4°C, 약 3.5°C, 약 3.6°C, 약 3.7°C, 약 3.8°C, 약 3.9°C, 약 4°C, 약 4.1°C, 약 4.2°C, 약 4.3°C, 약 4.4°C, 약 4.5°C, 약 4.6°C, 약 4.7°C, 약 4.8°C, 약 4.9°C, 약 5°C, 약 5.1°C, 약 5.2°C, 약 5.3°C, 약 5.4°C, 약 5.5°C, 약 5.6°C, 약 5.7°C, 약 5.8°C, 약 5.9°C, 약 6°C, 약 6.1°C, 약 6.2°C, 약 6.3°C, 약 6.4°C, 약 6.5°C, 약 6.6°C, 약 6.7°C, 약 6.8°C, 약 6.9°C, 약 7°C, 약 7.1°C, 약 7.2°C, 약 7.3°C, 약 7.4°C, 약 7.5°C, 약 7.6°C, 약 7.7°C, 약 7.8°C, 약 7.9°C, 약 8°C, 약 8.1°C, 약 8.2°C, 약 8.3°C, 약 8.4°C, 약 8.5°C, 약 8.6°C, 약 8.7°C, 약 8.8°C, 약 8.9°C, 약 9°C, 약 9.1°C, 약 9.2°C, 약 9.3°C, 약 9.4°C, 약 9.5°C, 약 9.6°C, 약 9.7°C, 약 9.8°C, 약 9.9°C 또는 약 10°C이다. 가속 조건에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월 또는 적어도 24개월 동안 안정적이다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물에 대한 가속 조건은 주변 수준(예를 들어,  $25\pm5^{\circ}\text{C}$ )이거나 또는 주변 수준을 초과하는 온도를 포함한다. 일부 예에서, 가속 조건은 약  $40\pm2^{\circ}\text{C}$ 이다. 일부 예에서, 가속 조건은 약 35°C, 약 40°C, 약 45°C, 약 50°C, 약 55°C 또는 약 60°C이다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물에 대한 가속 조건은 또한 주변 수준( $55\pm10\%$  RH)이거나 또는 주변 수준보다 높은 상대 습도(RH)를 포함한다. 다른 예에서, 가속 조건은 약 65% RH, 약 70% RH, 약 75% RH 또는 약 80% RH 초과이다. 추가 예에서, 가속 조건은 주변 습도에서 약 40°C 또는 60°C이다. 더 추가 예에서, 가속 조건은 75±5% RH 습도에서 약 40±2°C이다.

[0150] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약  $5\pm5^{\circ}\text{C}$  내지 약  $25\pm5^{\circ}\text{C}$ 에서 적어도 12개월 동안 안정적이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약  $5\pm5^{\circ}\text{C}$ 에서 적어도 12개월 동안 안정적이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약  $25\pm5^{\circ}\text{C}$ 에서 적어도 12개월 동안 안정적이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약  $5\pm5^{\circ}\text{C}$ 에서 적어도 24개월 동안 안정적이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약  $25\pm5^{\circ}\text{C}$ 에서 적어도 24개월 동안 안정적이다.

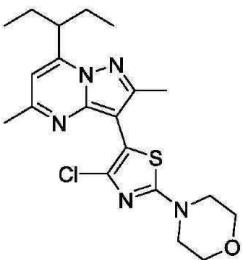
사용 방법

본 명세서에는 선천성 부신 과형성(CAH)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 선천성 부신 과형성을 치료하는 방법이 개시되며, 이 방법은 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAH는 전형적인 CAH이다. 일부 실시형태에서, CAH는 비전형적인 CAH이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 호르몬 수준을 감소시킨다. 이러한 호르몬은 데옥시코티코스테론, 11-데옥시코티솔, 코티솔, 코티코스테론, 알도스테론, 프레그네놀론, 하이드록시 프레그네놀론, 프로게스테론, 17 $\alpha$ -하이드록시 프로게스테론(17-OHP), 데하이드로에피안드로스테론, 안드로스텐다이올, 안드로스텐다이온, 테스토스테론, 다이하이드로테스토스테론, 에스트론, 에스트라다이올, 에스트라이아울 및 부신 피질 자극 호르몬(ACTH)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 17 $\alpha$ -하이드록시 프로게스테론(17-OHP)을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 코티코트로핀이라고도 공지된 부신 피질 자극 호르몬(ACTH)을 감소시킨다.

또한 본 명세서에는 선천성 부신 과형성(CAH)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 선천성 부신 과형성을 치료하는 방법이 개시되며, 이 방법은,

(i) 상기 치료를 필요로 하는 대상체에서 호르몬 수준을 측정하는 단계;

### (ii) 하기 화합물 1:



또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 단계;

(iii) 상기 호르몬 수준이 미리 결정된 범위에 도달할 때까지 단계 (i) 및 (ii)를 반복하고, 이어서 화합물 1의 일 단위 투여의 유지 요법을 수행하는 단계를 포함한다.

일부 실시형태에서, 호르몬은 17a-하이드록시프로게스테론(17-OHP), 부신 괴질 자극 호르몬(ACTH), 테스토스테론 또는 안드로스텐다이온이다.

일부 실시형태에서, 호르몬은 17-OHP이고, 미리 결정된 범위는 약 200ng/dl 내지 약 400ng/dl이다. 일부 실시형태에서, 호르몬은 17-OHP이고, 미리 결정된 범위는 약 400ng/dl 미만, 약 350ng/dl 미만, 약 300ng/dl 미만, 약 250ng/dl 미만 또는 약 200ng/dl 미만이다.

일부 실시형태에서, 호르몬은 ACTH이고, 미리 결정된 범위는 약 100pg/ml 미만이다. 일부 실시형태에서, 호르몬은 ACTH이고, 미리 결정된 범위는 약 100pg/ml 미만, 약 90pg/ml 미만, 또는 약 80pg/ml 미만이다.

일부 실시형태에서, 호르몬은 테스토스테론이고, 미리 결정된 범위는 약 14ng/dl 내지 약 76ng/dl이다. 일부 실시형태에서, 호르몬은 테스토스테론이고, 미리 결정된 범위는 약 76ng/dl 미만, 약 70ng/dl 미만, 약 65ng/dl 미만, 약 60ng/dl 미만, 약 55ng/dl 미만, 약 50ng/dl 미만, 약 45ng/dl 미만, 약 40ng/dl 미만, 약 35ng/dl 미만, 약 30ng/dl 미만, 약 25ng/dl 미만, 약 20ng/dl 미만, 또는 약 15ng/dl 미만이다.

일부 실시형태에서, 호르몬은 안드로스텐다이온이고, 미리 결정된 범위는 남성에서 약 30ng/dL 내지 약 200ng/dL이다. 일부 실시형태에서, 호르몬은 안드로스텐다이온이고, 미리 결정된 범위는 남성에서 약 200ng/dL 미만, 약 150ng/dL 미만, 약 100ng/dL 미만, 약 50ng/dL 미만, 또는 약 30ng/dL 미만이다.

일부 실시형태에서, 호르몬은 안드로스텐다이온이고, 미리 결정된 범위는 여성에서 약 40ng/dL 내지 약 150ng/dL이다. 일부 실시형태에서, 호르몬은 안드로스텐다이온이고, 미리 결정된 범위는 여성에서 약 150ng/dL 미만, 100ng/dL 미만, 약 50ng/dL 미만, 또는 약 40ng/dL 미만이다.

일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 1개월에 1회, 1개월에 2회, 1개월에 3회, 1주 1회, 1주 2회, 1주 3회, 격일로 1회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 1일 1회 투여한다. 일부 실시형태에서,



실시형태에서, 1일당 약 300mg 미만의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이 투여된다. 일부 실시형태에서, 1일당 약 200mg 미만의 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이 투여된다.

[0170] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 투여를 포함하며, 여기서 대상체는 식후 상태이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 투여를 포함하며, 여기서 대상체는 공복 상태이다.

[0171] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 취침 시에 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0172] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 잠들기 약 4시간 미만 전에 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 잠들기 약 3시간 미만 전에 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 잠들기 약 2시간 미만 전에 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 잠들기 약 1시간 미만 전에 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 잠들기 약 30분 미만 전에 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0173] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 저녁에 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0174] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 야간에 오후 약 11시에 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 야간에 오후 약 10시에 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 야간에 오후 약 9시에 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 야간에 오후 약 8시에 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

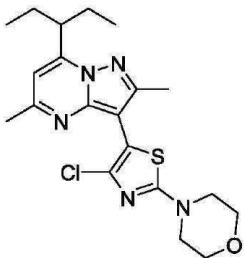
[0175] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 부신 피질 자극 호르몬(ACTH)의 예측된 주기적 방출 시에 또는 그 이전에 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 부신 피질 자극 호르몬(ACTH)의 예측된 주기적 방출 약 3 내지 4시간 전에 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 연령이 약 12세 내지 약 20세이다.

[0176] 일 양상에서, 본 개시내용은 과안드로겐성 증상의 개선을 필요로 하는 대상체에서 과안드로겐성 증상을 개선시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 하기 화합물 1:



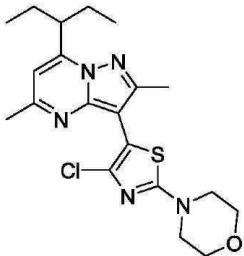
[0177] ; 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하며; 여기서 화합물 1은 약 50mg/일 내지 약 1600mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 과안드로겐성 증상은 여드름, 다모증 및 탈모로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0178] 일 양상에서, 본 개시내용은 생리 불순, 배란 장애 또는 불임의 치료를 필요로 하는 대상체에서 생리 불순, 배란 장애 또는 불임을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 하기 화합물 1:



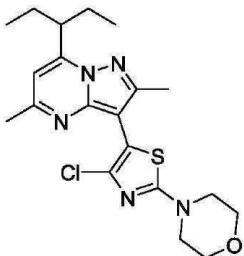
[0179] ; 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 1은 약 50mg/일 내지 약 1600mg/일의 용량으로 투여된다.

[0180] 일 양상에서, 본 개시내용은 대사 증상의 개선을 필요로 하는 대상체에서 대사 증상을 개선시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 하기 화합물 1:



[0181] ; 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 1은 약 50mg/일 내지 약 1600mg/일의 용량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 대사 증상은 체중, BMI, 허리 둘레, 혈압 및 혈당 조절로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0182] 일 양상에서, 본 개시내용은 삶의 질의 개선을 필요로 하는 대상체에서 삶의 질을 개선시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 하기 화합물 1:



[0183] ; 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물 1은 약 50mg/일 내지 약 1600mg/일의 용량으로 투여되고, 여기서 치료는 삶의 질을 개선시킨다.

#### 병용 요법

[0185] 본 명세서에는 선천성 부신 과형성(CAH)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 선천성 부신 과형성을 치료하는 방법이 개시되며, 이 방법은 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물; 및 글루코코티코이드의 조합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 투여되는 글루코코티코이드의 양은 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하지 않는 방법과 비교할 때 감소된다.

[0186] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 글루코코티코이드의 양을 생리적 양을 초과하는 양으로부터 생리적 양으로 감소시킨다.

[0187] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 고용량 글루코코티코이드 요법과 연관된 증상을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 고용량 글루코코티코이드 요법과 연관된 증상은 비만, 인슐린 저항성, 대사 이상, 고혈압, 심혈관 질환 또는 골다공증이다.

[0188] 일부 실시형태에서, 투여되는 글루코코티코이드의 양은 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하지 않는 방법과 비교할 때 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 80 또는 약 90% 감소된다. 일부 실시형태에서, 투여되는 글루코코티코이드의 양은 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하지 않는 방법과 비교할 때 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%,

약 45%, 약 50%, 약 55% 또는 약 60% 감소된다.

[0189] 일부 실시형태에서, 투여되는 글루코코티코이드의 양은 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하지 않는 방법과 비교할 때 약 1% 내지 약 90%, 약 1% 내지 약 60%, 약 1% 내지 약 30%, 약 1% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 30%, 약 15% 내지 약 25%, 약 20% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25%, 약 20% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 60% 또는 약 40% 내지 약 70% 감소된다.

[0190] 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 0.1mg/일 내지 약 25mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 1mg/일 내지 약 20mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 1mg/일 내지 약 15mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 1mg/일 내지 약 11mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 1mg/일 내지 약 10mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 1mg/일 내지 약 9mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 1mg/일 내지 약 8mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 1mg/일 내지 약 7mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 1mg/일 내지 약 6mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 1mg/일 내지 약 5mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 1mg/일 내지 약 4mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 1mg/일 내지 약 3mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 1mg/일 내지 약 2mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 3mg/일 내지 약 13mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 5mg/일 내지 약 11mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 8mg/일 내지 약 11mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 9mg/일 내지 약 12mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 9mg/일 내지 약 10mg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 약 5mg/일 내지 약 10mg/일의 용량으로 투여된다.

[0191] 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 글루코코티코이드는 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 글루코코티코이드는 하나의 약제학적 조성물로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 글루코코티코이드는 별개의 약제학적 조성물로 동시에 투여된다.

[0192] 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 글루코코티코이드는 순차적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 글루코코티코이드는 24시간 이내에 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 글루코코티코이드는 12시간 이내에 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 글루코코티코이드는 8시간 이내에 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 글루코코티코이드는 6시간 이내에 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 글루코코티코이드는 4시간 이내에 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 글루코코티코이드는 2시간 이내에 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 글루코코티코이드는 1시간 이내에 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 글루코코티코이드는 30분 이내에 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 글루코코티코이드는 10분 이내에 투여된다.

[0193] 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 베클로메타손, 베타메타손, 부데소나이드, 코티손, 텍사메타손, 하이드로코티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손 또는 트라이암시놀론이다. 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 하이드로코티손이다.

[0194] 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 하이드로코티손이고, 투여되는 용량은 15 내지 25mg/일의 제안된 용량보다 적다.

[0195] 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 프레드니손이고, 투여되는 용량은 5 내지 7.5mg/일의 제안된 용량보다 적다.

[0196] 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 프레드니솔론이고, 투여되는 용량은 4 내지 6mg/일의 제안된 용량보다

적다.

[0197] 일부 실시형태에서, 글루코코티코이드는 텍사메타손이고, 투여되는 용량은 0.25 내지 0.5mg/일의 제안된 용량보다 적다.

[0198] 본 명세서에는 선천성 부신 과형성(CAH)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 선천성 부신 과형성을 치료하는 방법이 개시되며, 이 방법은 화합물 1 또는 이의 약제적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물; 및 글루코코티코이드; 및 선택적으로 무기질글루코코티코이드의 조합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 무기질코티코이드는 플루드로코티손이고, 용량은 0.05 내지 0.2mg/일의 제안된 용량보다 적다.

### 실시예

[0200] 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시하지만, 이의 범주를 어떠한 방식으로도 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 특히, 가공 조건은 단지 예시적이며, 당업자에 의해서 쉽게 변경될 수 있다.

[0201] 본 명세서에 기재된 모든 방법은 본 명세서에 달리 제시되지 않는 한 또는 문맥에 의해서 명확하게 모순되지 않는 한 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본 명세서에 제공된 임의의 및 모든 실시예 또는 예시적인 언어(예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 보다 명확하게 하도록 의도되며, 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범주에 대한 제안을 의미하지 않는다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속한 당업자에 의해서 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

#### **실시예 1: 약제학적 조성물**

[0203] 약제학적 조성물은 10마이크론 이하의 평균 크기로 미분된 200mg의 화합물 1을 함유하는 크기 1 백색 경질 젤라틴 캡슐로서 제조된다. 약제학적 조성물은 추가의 부형제를 함유하지 않는다.

#### **실시예 2: 약제학적 조성물의 안정성**

##### **안정성 데이터 요약**

[0206] 약제학적 조성물 안정성 연구의 요약을 표 1에 제공한다. 약제학적 조성물은 부형제가 첨가되지 않고, 1-mg, 5-mg 및 50mg의 3가지 농도 구성으로, 크기 0 캡슐에 니트(neat)-충전된 화합물 1이다. 캡슐은 폴리바이닐 클로라이드(PVC)계 필름 중에 포장된 블리스터였다.

[0207] 장기간 조건 및 가속 조건 하에서, 3종의 로트에서 안정성 연구의 과정 전체에서 평가되는 속성 중 임의의 것에 대해서 어떠한 유의한 경향도 관찰되지 않았다.

### **표 1**

**안정성의 요약**

로트 번호	농도	CCS	안정성 조건	사용 가능한 데이터
#1	1-mg	PVC 계 블리스터 백	25 °C/60% RH	6 개월
			40 °C/75% RH	6 개월
#2	5-mg	PVC 계 블리스터 백	25 °C/60% RH	6 개월
			40 °C/75% RH	6 개월
#3	50-mg	PVC 계 블리스터 백	25 °C/60% RH	6 개월
			40 °C/75% RH	6 개월
#4	200-mg	75 mL HDPE 병	25 °C/60% RH	1 개월
			40 °C/75% RH	9 개월
#5	200-mg	30 mL HDPE 병	25 °C/60% RH	6 개월
			40 °C/75% RH	6 개월
#6	200-mg	30 mL HDPE 병	25 °C/60% RH	6 개월
			40 °C/75% RH	6 개월

CCS = 용기 마개 시스템(container closure system); CRC = 어린이 보호 마개(child-resistant closure); DoM = 제조일; HDPE = 고밀도 폴리에틸렌; PVC = 폴리바이닐 클로라이드

[0208]

[0209] 안정성 프로토콜

[0210] 다양한 약제학적 조성물에 대한 안정성 프로토콜을 표 2, 표 3 및 표 4에 제공한다.

표 2

## 안정성 프로토콜

시험	허용 기준	시간(개월)			
		T <sub>0</sub>	1	3	6
외관	황색 분말을 함유하는 크기 0 청색 캡슐, 블리스터 팩 및 포일 배킹 무손상	X	A,B	A,B	A,B
검정	보고서 (라벨 클레임%)	X	A,B	A,B	A,B
관련 물질	RRT 및 각각의 개별 종 및 총 % 보고	X	A,B	A,B	A,B
붕괴	보고서	X	A,B	A,B	A,B

RRT = 상대 유지 시간

시간 연구에서 수행된 X-시험을 시작하였음

25 ± 2°C/60 ± 5% RH의 장기간 조건 하에 저장된 A-샘플

40 ± 2°C/75 ± 5% RH의 가속화 조건 하에서 저장된 B-샘플

[0211]

표 3

## 안정성 프로토콜(30ml HOPE 병 내의 200-mg 캡슐)

시험	허용 기준	시간(개월)			
		T <sub>0</sub>	1	3	6
외관	회백색 내지 황색 분말을 함유하는 크기 1 백색 캡슐	X	A,B	A,B	A,B
검정 (LC%)	90.0 – 110.0	X	A,B	A,B	A,B
관련 물질					
임의의 미 규정된 불순물 (%)	≤1.0	X	A,B	A,B	A,B
총 불순물 (%)	≤2.0				
붕괴 (분)	NMT 15	X	A,B	A,B	A,B
수분 활성도	보고서 결과	X	A,B	A,B	A,B

LC = 라벨 클레임; NMT = 이하

시간 연구에서 수행된 X-시험을 시작하였음

25 ± 2°C/60 ± 5% RH의 장기간 조건 하에 저장된 A-샘플

40 ± 2°C/75 ± 5% RH의 가속화 조건 하에서 저장된 B-샘플

[0212]

표 4

2상 임상 연구에서 사용될 로트에 대한 안정성 프로토콜(30mL HDPE 병  
내의 200-mg 캡슐)

시험	허용 기준	시간(개월)					
		T <sub>0</sub>	1	3	6	9	12
와관	회백색 내지 황색 분말을 함유한 크기 1 백색 캡슐	X	B	A,B	A,B	A	A
검정(LC%)	90.0 – 110.0	X	B	A,B	A,B	A	A
관련 물질 임의의 미규정된 불순물(%)	$\leq 1.0$	X	B	A,B	A,B	A	A
총 불순물(%)	$\leq 2.0$						
불과(분)	NMT 15	X	B	A,B	A,B	A	A
수분 활성도	보고서 결과	X	n/a	n/a	n/a	A	A
미생물 조사							
총 효기성 미생물 수치 (CFU/g)	NMT 2000 CFU/g	X	n/a	n/a	n/a	A	A
총 합한 효모 및 곰팡이 수치 (CFU/g)	NMT 200 CFU/g						
명시된 미생물 이 콜라이에 대한 시험(/g)	부재	X	n/a	n/a	n/a	A	A

CFU = 접락 형성 단위; LC = 라벨 클레임; n/a = 해당없음; NMT = 이하

시간 연구에서 수행된 X-시험을 시작하였음

25 ± 2°C/60 ± 5% RH의 장기간 조건 하에 저장된 A-샘플

40 ± 2°C/75 ± 5% RH의 가속화 조건 하에서 저장된 B-샘플

[0213]

[0214] 지지 데이터는, 약제학적 조성물이 최소 6개월(연구 종결) 동안 안정적이라는 것을 입증한다. 장기간 조건 및 가속 조건 하에서 어떠한 부정적인 경향도 관찰되지 않았다. 검정 결과는 전체 연구에 걸쳐서 일관되었고, 안정성 연구 동안 어떠한 새로운 관련된 물질 종도 관찰되지 않았다. 블리스터 포장 구성으로 저장된 로트에 대해서 보고된 안정성 결과는 30-mL HDPE 병, 인더션 시일(induction seal), 및 어린이 보호 캡의 최신 포장 구성에 도움이 된다고 간주된다. 어느 구성도 부형제가 존재하지 않으며, 두 구성 모두는 광으로부터의 보호를 제공한다.

[0215]

### 실시예 3: 1상 임상 연구

[0216]

화합물 1을 건강한 성인 지원자에서 2개의 1상 연구에서 조사하였다.

[0217]

연구 1은, 건강한 성인 대상체에게 경구로 제공되는 화합물 1의 단일 증가 용량의 안전성, 내약성 및 PK를 조사하는 최초 인간(first-in-human) 연구였다. 광범위한 단일 경구 용량에 걸친 안전성 및 내약성 평가를 수행하였고, 이전 용량이 검토될 때까지 용량 증가를 진행하지 않았다. 본 연구로부터의 데이터를 연구 2의 용량의 선택을 위해서 사용하였다.

[0218]

2-부분 다중-용량 연구인 연구 2는 화합물 1의 반복되는 일 단위 용량의 안전성 및 내약성을 결정하였고, 알코올 의존성의 치료에 대한 관련 바이오마커에 대한 효과를 조사하였다. 부분 B는 화합물 1과 미다졸람(사이토크롬 P450 3 A4[CYP3 A4] 기질)의 상호작용을 조사하였는데, 이것은 화합물 1이 CYP3 A4에 의해서 대사되는 약물의 대사를 상당히 저해하였는지의 여부를 결정한다.

[0219]

연구 1에서, 화합물 1을 식후 상태에서 2, 10, 50, 150, 400 또는 800mg, 그리고 공복 상태에서 150mg의 단일 PO 용량으로서 건강한 성인 대상체에게 투여하였다. 흡수는 적당히 늦게 발생했는데, 식후 상태에서 투여 후 4 내지 6시간 사이에 최대 C<sub>max</sub>를 달성하였다.

[0220]

표 5는 각각의 용량 수준에서 PK 매개변수의 요약을 제공한다. 화합물 1이 식후 상태에 제공된 경우, 최대 혈장

농도에 도달하기까지의 중위 시간( $T_{max}$ )은 4 시간 내지 6시간 사이에 존재하였다. 화합물 1이 공복 상태에서 150 mg의 범위로 제공된 경우 중위  $T_{max}$ 는 10.05시간이었고, 6시간 내지 12시간 범위였는데, 이는 공복 상태에서 가능한 지연된 흡수를 시사한다. 단일 PO 용량(식후 및 공복 상태) 이후의 평균 반감기( $t_{1/2}$ )는 31시간 내지 44시간이었고, 11시간 내지 101시간의 범위였다. 겉보기 분포 부피( $V_z/F$ )는 높았고, 상당히 가변적인 것으로 보였으며, 최대 가변성은 400mg 및 800mg의 2개의 최대 용량 수준에서 관찰되었다.

표 5

건강한 자원자에서 단일 경구 용량 투여 이후의 화합물 1의 약동학적 매개변수의 요약  
(모두 식후)

PK 매개변수	기하 평균(CV%)					
	분석물 = 혈장 화합물					
	1	2 mg	10 mg	50 mg	150 mg	400 mg
N	6	6	6	6	6	6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.867 (53)	3.01 (87)	19.5 (39)	93.4 (22)	207 (92)	382 (110)
T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	6.00 (4.00-6.00)	4.00 (2.00 -6.00)	4.00 (3.00 - 6.00)	4.00 (3.00 - 6.00)	4.00 (3.00 - 6.00)	6.00 (4.00 - 6.00)
t <sub>1/2</sub> <sup>b</sup> (h)	NC	NC	31	29.2	44.2	41.9
AUC <sub>0-t<sub>last</sub></sub> (ng•h/mL)	(NC)	(NC)	(10.8-53.4)	(20.0 - 41.5)	(20.2 - 101)	(24.1 - 67.8)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng•h/mL)	NC (NC)	NC (NC)	152 (60)	891 (26)	2300 (103)	4390 (100)
CL/F (L/h)	NC (NC)	NC (NC)	165 (64)	956 (25)	2580 (93)	4850 (95)
V <sub>z</sub> /F (L)	NC (NC)	NC (NC)	302 (64)	157 (25)	155 (93)	165 (95)
V <sub>ss</sub> /F (L)	NC (NC)	NC (NC)	13500 (45)	6620 (38)	9890 (212)	9970 (144)
			8080 (36)	4600 (33)	6580 (152)	6820 (120)

AUC = 혈장 농도-시간 곡선 하 면적; CL/F = 경구 청 소율; C<sub>max</sub> = 최대 혈장 농도;  
CV = 변동 계수; NC = 계산 불가능; t<sub>1/2</sub> = 제거 반감기; T<sub>max</sub> = 최대 혈장 농도에  
도달하기까지의 시간; V<sub>ss</sub>/F = 경상 상태에서의 분포 부피; V<sub>z</sub>/F = 최종 단계에서의  
분포 부피

a 중위 값(범위)

b 기하 평균(범위)

[0221]

[0222] 단일-용량 증가 연구의 부분으로서, 음식 효과 PK 조사를 수행하여 식후 상태 및 공복 상태 둘 모두에 대해서 150-mg 용량 수준에서 화합물 1 노출을 시험하였다. 이러한 2개의 투여 군 각각에서 총 6명의 대상체에게 150mg의 화합물 1을 투여하였다. 이들 6명의 대상체 중에서, 4명의 대상체에게 식후 상태 및 공복 상태 둘 모두에 동일한 용량의 화합물 1을 공급하였다. 공복 상태에서 화합물 1의 투여는, 표준 아침식사 후 5분 이내에 제공되는 동일한 용량의 평균 프로파일과 비교할 때, 활선 더 평탄한 평균 농도-시간(즉, 상당히 더 낮은 흡수를 가짐)을 초래하였다. 식후 상태에서 150-mg 용량에 대한 평균 AUC<sub>0-∞</sub> 및 C<sub>max</sub> 값은 각각 공복 상태의 값보다 대략 3배 및 11배 더 높았다. 표 6은 식후 상태 조건 및 공복 상태 조건 둘 모두 하에서 150-mg 용량 수준에서 PK 매개변수의 요약을 제공한다.

## 표 6

건강한 자원자에서의 단일 경구 용량 투여 이후의 화합물 1의 약동학적 매개변수의 요약 - 식후 상태 대 공복 상태

약동학적 매개변수	기하 평균 (CV %)	
	분석물 = 혈장 화합물 1	
	150 mg 식후	150 mg 공복
N	6	6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	93.4 (22)	8.22 (83)
T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	4.00 (3.00 – 6.00)	10.05 (6.00 – 12.00)
t <sub>1/2</sub> <sup>b</sup> (h)	29.2 (20.0 – 41.5)	38.4 (24.2 – 88.5)
AUC <sub>0-tlast</sub> (ng•h/mL)	891 (26)	288 (48)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng•h/mL)	956 (25)	331 (44)
CL/F (L/h)	157 (25)	454 (44)
Vz/F (L)	6620 (38)	25100 (81)
Vss/F (L)	4600 (33)	25200 (68)

AUC = 혈장 농도-시간 곡선 하 면적; CL/F = 걸보기 전체 신체 청소율; C<sub>max</sub> = 최대 혈장 농도; CV = 변동 계수; N = 대상체의 수; NC = 계산 불가능; PK = 약동학적; T<sub>max</sub> = 최대 혈장 농도에 도달하기까지의 시간; t<sub>1/2</sub> = 제거 반감기; V<sub>z</sub>/F = 혈관외 투여 후 최종 단계 동안 경상 상태에서의 걸보기 분포 부피; V<sub>ss</sub>/F = 혈관외 투여 후 종결 단계 동안의 걸보기 분포 부피.

a 중위 값(범위)

b 기하 평균(범위)

[0223]

[0224] 식후 상태에 투여되는 경우 50 내지 800mg의 화합물 1에 대한 용량 비례 원칙에 대해서 PK 매개변수 AUC<sub>0-∞</sub> 및 C<sub>max</sub>를 별도로 분석하였다. 분석 결과는, 매 배수 용량에 대해서, AUC<sub>0-∞</sub>가 용량 비례 원칙 하에서 예측되는 것보다 1.74배 더 높게 증가한다고 예측될 수 있다는 것을 시사하였다. C<sub>max</sub>는 용량 비례보다 더 높아 보였지만, 형식적 시험은 결론에 이르지 못했는데, 그 이유는 90% 신뢰 구간이 부분적으로 0.8 내지 1.25 간격 내에 존재하였기 때문이다. 식후 상태에서 투여 용량에 걸친 용량 비례 원칙은 AUC<sub>0-∞</sub> 또는 C<sub>max</sub>를 기초로 결론낼 수 없었다.

[0225] 다회-용량, 용량-증가 연구, 연구 2에서 PK를 또한 평가하였다. 연구의 부분 A에서, 대상체를 3개의 코호트로 나누고, 이들에게 50, 150 또는 200mg의 화합물 1 또는 위약을 14일의 연속일 동안 제공하였다(각각의 코호트에서 적어도 6명의 대상체에게 화합물 1을 제공하였고, 2명의 대상체에게 위약을 제공하였다). 화합물 1의 혈액 농도는 투여 2주 후에 정상 상태 수준에 근접하였고, 누적비는 2.51 내지 3.65였다. 부분 B는 화합물 1과 미다졸람(CYP3 A4 기질)의 상호작용을 조사함으로써, 이러한 화합물이 CYP3 A4에 의해서 대사되는 약물의 대사를 상당히 저해하였는지의 여부를 결정하였다. 연속 혈액 샘플을 수집하여 화합물 1의 단일 용량이 투여된 후 그리고 정상 상태에서 연구 약물의 혈장 농도를 결정하였다. 모든 투여는 식후 상태에 수행하였다. 하루 동안의 코티솔 수준, 그리고 글루코스 클램프(glucose clamp)의 조건 하에서의 평가를 또한 투여 기간 이전에 그리고 투여 기간 동안 수행하였다.

[0226] 화합물 1의 전체 농도 시간 프로파일은, 흡수가 적당하게 지연되었고, C<sub>max</sub>는 경구 투여 후 5시간의 중위값에서 달성되었음을 나타내었다. 단일-용량 연구(연구 1)와 일관되게, 농도는 최초 24시간 이내에 신속하게 감소되는 것을 특징으로 하는, 이중지수함수 방식으로 감소되는 것으로 보였다. 2주 동안의 다회 일 단위 투여 이후에,

화합물 1의  $t_{1/2}$ 는 100시간을 초과하였고; 따라서, 화합물 1의 누적비는 2.51 내지 3.65였다(표 7 참고).  $T_{max}$ 는 용량 전체에서 일관된 것으로 보였다. 총 반감기, 가중치 정규화된 CL/F 및 V/F는 150mg 및 200mg에 대해서 일관되었다. 그러나, 이러한 후자의 2개의 매개변수에 대한 값은 50-mg 용량 수준에 거의 2배였다. 걸보기 청소율 및 분포 부피에 대한 가변성(CV%)은 높았고, 가중치 정규화(weight-normalization)로 감소되지 않았다.

### 표 7

연구의 부분 A에서 화합물 1의 50mg, 150mg 및 200mg의 단일(1일) 및 다회(14일) 경구 용량 이후의 화합물 1의 비구획적 약동학적 매개변수의 요약

	기하 평균 (CV%)					
	50 mg 1일	150 mg 1일	200 mg 1일	50 mg 14일	150 mg 14일	200 mg 14일
N	8	9	7	8	9	6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	22.7 (59)	127 (52)	143 (62)	50.3 (56)	222 (58)	314 (93)
T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hr)	4.52 (3.00 - 10.00)	5.00 (5.00 - 6.00)	5.00 (2.00 - 5.00)	5.00 (3.00 - 5.00)	5.00 (3.00 - 5.03)	5.00 (3.00 - 5.00)
유효 t <sub>1/2</sub> <sup>b</sup> (hr)	NC NC	NC NC	NC NC	37.7 (27.4)	32.7 (29.7)	52.0
AUC <sub>0-∞</sub> (ng•hr/mL)	NC NC	NC NC	NC NC	980 (53.8)	4680 (104)	5660 (122)
AUC <sub>0-24h</sub> (ng•hr/mL)	97.6 (58)	590 (56)	559 (55 <sup>c</sup> )	273 (56)	1480 (66)	2040 (98)
C <sub>avg</sub> (ng/mL)	NC NC	NC NC	NC NC	11.4 (56)	61.7 (66)	85.0 (98)
CL <sub>ss</sub> /F (L/hr)	NC NC	NC NC	NC NC	183 (56)	101 (66)	98 (98)
WT-norm						
Cl <sub>ss</sub> /F (L/hr/kg)	NC NC	NC NC	NC NC	2.88 (46.9)	1.42 (72.9)	1.50 (89.9)
Vz/F (L)	NC NC	NC NC	NC NC	33500 (90)	17600 (59)	16300 (76)
Vss/F (L)	NC NC	NC NC	NC NC	12900 (91)	6170 (40)	5080 (78)
WT-norm						
Vss/F (L/kg)	NC NC NC	NC NC NC	NC NC NC	204 (71.3) 2.80	86.5 (41.0) 2.51	77.4 (68.6) 3.65
R <sub>A</sub>	NC	NC	NC	(27.4)	(29.7)	(34.4)

AUC = 혈장 농도-시간 곡선 하 면적; CL/F = 걸보기 청소율; C<sub>max</sub> 최대 혈장 농도; RA = 14일 AUC<sub>0-24</sub>/1일 AUC<sub>0-24</sub>로서 계산된 누적비; t<sub>1/2</sub> = 최종 반감기; 유효 t<sub>1/2</sub> = 누적비에 의해서 계산된 반감기; T<sub>max</sub> = 최대 혈장 농도에 대한 시간; Vss/F = 경상 상태에서의 분포 부피; Vz/F = 최종 단계에서의 분포 부피; WT-norm = 경 규화된 체중

<sup>a</sup> 중위 값(범위).

<sup>b</sup> 기하 평균(범위).

<sup>c</sup> n = 6, 중퇴 대상체 306은 통계 요약의 계산에 포함되지 않음.

[0227]

표 8은 시험된 용량 범위에 걸친 AUC<sub>0-24</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대한 용량 비례 원칙 평가의 결과를 나타낸다. AUC<sub>0-24</sub> 및 C<sub>max</sub>의 경우, 1일 및 14일에 조정된 평균 기울기는 모두 1의 값을 초과하였는데, 이는 용량 증가에 따라서 AUC<sub>0-24</sub> 및 C<sub>max</sub> 값이 비례 증가를 약간 초과한다는 것을 시사한다.

표 8

혈장 화합물 1에 대한 파워 모델에 의해서 평가된 바와 같은 용량 비례 원칙의 요약

파라미터	일	평균 기울기	표준 오차	기울기에 대한 90% CI	CV%
AUC <sub>0-24</sub> (ng hr/mL)	1	1.40	0.194	(1.069, 1.737)	59.3
	14	1.48	0.221	(1.104, 1.864)	69.1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1	1.41	0.185	(1.092, 1.728)	57.5
	14	1.33	0.210	(0.972, 1.693)	64.8

AUC = 혈장 농도-시간 곡선 하면적; C<sub>max</sub> = 최대 혈장 농도 안전성

[0229]

### 안전성

[0230]

화합물 1의 안전성을 건강한 성인 지원자에서 2개의 1상 연구에서 평가하였다(연구 1 및 연구 2). 두 연구 모두에서, 이상 반응(AE), 임상 검사, 활력 징후(누운 자세 혈압 및 맥박수) 및 심전도(ECG)를 평가하였다. 종합적으로, 연구 1에서, 화합물 1은 널리 용인되었다.

[0231]

화합물 1은, 최대 200mg의 다회 용량으로서 투여되는 경우, 연구되는 건강한 대상체 집단에서 일반적으로 널리 용인되었다. 연구 1에서, 알코올 의존성의 치료에 대한 관련 바이오마커에 대한 효과를 조사하였다. 중독 연구 센터 검사 설문지(Addiction Research Center Inventory Questionnaire)(ARCI-49)의 5개의 클러스터를 사용하여 화합물 1 대 위약의 효과를 비교하였다: 각각, 희열을 측정하는 몰핀-벤제드린 군 스케일; 불쾌감 변화 및 체세포 변화를 예측하는 리세르그산-다이에틸아마이드 군 스케일; 진정을 측정하는 베토바비탈-클로르프로마진-알코올 군 스케일; 지능 효율 및 에너지를 측정하는 벤제드린 군(BG) 스케일; d-암페타민의 효과를 측정하는 암페타민 군 스케일. 각각의 클러스터에서 기준선으로부터의 변화 또는 위약과의 차이에 대해서 어떠한 시스템적 패턴 또는 용량-반응도 관찰되지 않았다.

[0232]

요약하면, 화합물 1의 최대 800mg의 단일 경구 용량 및 최대 200mg의 다회 용량은 건강한 남성 및 여성 대상체에서 널리 용인되었다.

[0233]

### 실시예 4: 2상 임상 연구

[0234]

2상 연구의 코호트 A는 전형적인 CAH를 갖는 성인의 치료를 위한 화합물 1의 6주 다회-용량, 용량 증가 연구를 포함한다. 스크리닝 후, 자격이 있는 환자를 6주 치료 기간에 등록할 것이고, 그 다음 4주 워시아웃(washout)/안전성 추적 기간이 이어질 것이다.

[0235]

이러한 코호트는 대략 9명의 환자에서 수행될 것이며, 이들에게는 최대 6주 동안 일 단위로 화합물 1이 공급될 것이다. 화합물 1을 경구 일 단위 용량으로서 투여할 것이다. 환자를 2주 간격으로 3회의 증가 투여 농도를 통해서 화합물 1로 적정할 것이다. 환자에게 기준선에서 밤새 PK/PD 평가를 수행하는데, 이것은 투여 전 밤새 평가 및 제1 용량의 투여 이후에 PK/PD에 대한 투여 후 밤새 평가를 포함한다. 각각의 2주 투여 기간 이후에, 환자는 정상 상태 PK/PD 평가를 위한 하룻밤 입원을 위해서 방문할 것이다. 추적 외래 환자 방문은 마지막 용량 30일 이후에 진행될 것이다. 초기 코호트(코호트 A)의 완결 시에, 최대 3개의 순차적인 코호트(코호트 B, C 및 D)를 사용하여 다중 상승 용량(multiple ascending dose: MAD) 설계를 진행하여 다양한 SPR001 투여 요법의 안전성, PK 및 PD를 추가로 평가하고, 최적 용량 요법을 식별할 것이다. 각각의 코호트는 2주 준비 기간(run-in period), 2주 치료 기간 및 30일 워시아웃 및 안전성 추적 기간을 겪을 것이다. 스크리닝 동안 진행될 준비 기간 동안, 대상체는 투여된 글루코코티코이드 의약의 각각의 용량, 각각의 식사 시간 및 매일 취침 시간 및 기상 시간을 종이 다이어리에 적어서 배경 글루코코티코이드 요법의 준수 및 일상의 안정성을 보장할 것이다.

[0236]

코호트 B의 환자는 200mg의 연구 약물을 오전 용량 및 오후 용량의 BID로, 음식과 함께 또는 표준 스낵의 섭취와 함께 제공받을 것이다. 코호트 C 및 코호트 D의 경우, 용량 수준 및 투여 빈도 및 시간은 이전 코호트로부터의 중간 데이터를 기초로 결정될 것이다. 그러나, 각각의 연속적인 코호트의 용량 수준은 이전 코호트의 1일 2회 용량 수준에서 제한될 것이다.

[0238] 연구 설계

- 연구 유형: 중재

- 일차 목적: 치료

- 연구 상: 2상

- 중재 연구 모델: 순차적 배정(Sequential Assignment)

- 코호트의 수: 최대 4

- 맹검(masking): 비맹검

- 할당: 비무작위

- 등록: 최대 대략 27명[예측]

아암 및 중재

아암	배정된 중재
실험: 코호트 A 9명 환자의 제1 코호트에게 화합물 1을 2주 동안 매일 200mg의 용량 농도로 투여할 것이고, 용량을 2주 동안 600mg/일 그리고 2주 동안 1,000mg/일로 증가시킴.	약물: 화합물 1 200-mg 캡슐
실험: 코호트 B 코호트 B 환자에게 화합물 1을 2주 동안 1일 2회(BID) 200mg의 용량 농도로 투여할 것임.	약물: 화합물 1 200-mg 캡슐
실험: 코호트 C 코호트 C에 대한 용량/용량 요법은 이전 코호트로부터의 안전성 및 PK/PD 데이터의 중간 검토를 기초로 결정될 것임.	약물: 화합물 1 50-mg 또는 200-mg 캡슐
실험: 코호트 D 코호트 D에 대한 용량/용량 요법은 이전 코호트로부터의 안전성 및 PK/PD 데이터의 중간 검토를 기초로 결정될 것임.	약물: 화합물 1 50-mg 또는 200-mg 캡슐

[0248]

결과 척도

일차 결과 척도:

1. CAH를 갖는 대상체에서 화합물 1의 안전성을 평가하기 위함.

2. 기준선과 비교하여 17-OHP의 백분율 변화 및 절대값 변화에 의해서 측정되는 바와 같은 전형적인 CAH를 갖는 대상체에서 화합물 1의 효능을 평가하기 위함.

이차 결과 척도:

3. 용량에 의한 기준선으로부터의 절대값 변화 및 백분율 변화에 의해서 측정되는 바와 같은 ACTH, 안드로스텐다이온 및 테스토스테론의 혈장 농도에서의 약력학적 변화를 유발하는 화합물 1의 용량(들)을 탐색하기 위함.

4. CAH를 갖는 대상체에서 화합물 1의 약동학을 결정하기 위함.

5. 약력학과 약동학 사이의 잠재적인 관계를 탐색하기 위함.

탐색

6. 용량에 의한 기준선으로부터의 절대값 변화 및 백분율 변화에 의해서 측정되는 바와 같은 소변에서의 약력학적 바이오마커의 변화를 유발하는 화합물 1의 용량(들)을 탐색하기 위함.

[0259]

적격성

- 최소 연령: 18세

- 최대 연령:

- [0262] ● 성별: 모두
- [0263] ● 성별 기반: 아니오
- [0264] ● 건강한 지원자 동의: 아니오
- [0265] ● 기준: 포함
- [0266] 기준:
- [0267] 포함 기준:
- [0268] ● 18세 이상의 남성 환자 및 여성 환자
- [0269] ● 21-하이드록실라제 결핍으로 인한 전형적인 CAH의 문서화된 진단
- [0270] ● 스크리닝 시 증가된 17-OHP
- [0271] ● 최소 30일 동안 안정적인 글루코코티코이드 대체 요법 시
- [0272] 제외 기준:
- [0273] ● 임상적으로 유의한 불안정적인 의학적 병태, 질병 또는 만성 질환
- [0274] ● 임상적으로 유의한 정신의학적 장애
- [0275] ● 임상적으로 유의한 비정상적인 검사 결과 또는 평가
- [0276] ● 양측 부신 적출술(bilateral adrenalectomy) 또는 뇌하수체기능저하증의 이력
- [0277] ● 임산부 또는 수유(nursing) 여성
- [0278] ● 30일 이내에 임의의 다른 연구 약물의 사용
- [0279] ● 연구 절차를 이해하고, 이를 따를 수 없고/없거나 위험을 이해할 수 없고/없거나 사전 동의서를 제공하지 않음
- [0280] 결과:
- [0281] 2상 연구는 화합물 1이 일반적으로 널리 용인되었음을 나타내었다. 본 연구는 다양한 용량(5배 범위)을 탐색한 후 안전한 용량의 범위를 확립하였다(도 1 참고).
- [0282] 화합물 1에 대한 환자-수준 반응과 관련하여, 80%가 감소된 ACTH를 나타내었다(도 2 참고). 일반적으로, ACTH의 감쇠는 표적 결속 및 기능성 CRF<sub>1</sub> 수용체 길항작용을 입증한다. 환자 대상체의 80%가 ACTH의 감소를 나타내었다. 대상체의 70%가 ACTH의 25% 초과의 감소를 나타내었다. 대상체의 40%는 치료 후 정상 범위에 존재하였다.
- [0283] 17-OHP의 감소는 표준 가이드라인을 기초로 질환의 "조절"을 나타낸다. 이것은 스테로이드 테이퍼(taper)를 허용한다. 대상체의 80%가 17-OHP의 감소를 나타내었다(도 3 참고). 대상체의 50%가 17-OHP의 25% 초과의 감소를 나타내었다. 대상체의 50%는 치료 후 가이드라인 범위(1200ng/dl)에 존재하였다.
- [0284] 화합물 1은 A4의 오전 증가를 약화시키는데, 이것은 과량의 안드로겐 생산 및 연관 증상을 제어하는 능력을 나타낸다(도 4 참고). 대상체의 100%가 (다양한 용량에서) 안드로스텐다이온의 감소를 나타내었다. 대상체의 60%가 안드로스텐다이온의 25% 초과의 감소를 나타내었다. 대상체의 50%는 치료 후에 정상 표준 범위에 존재하였다.
- [0285] 실시예 5: 3개월 2상 연구
- [0286] 이것은 전형적인 CAH를 갖는 대상체에서 화합물 1의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 3개월 2상 연구이다. 본

연구는 CAH의 치료 시에 대체 글루코코티코이드 및 무기질코티코이드와의 조합물에서 3개월 기간에 걸친 화합물 1의 연장된 사용을 조사할 것이다.

[0287] 본 연구는 최대 대략 24명의 자격이 있는 대상체를 등록할 것이며, 이들에게는 최대 3개월 동안 매일 화합물 1이 공급될 것이다.

[0288] 화합물 1을 경구 일 단위 용량으로서 투여할 것이다. 각각의 2주 투여 기간 이후에, 환자는 오전 검사 평가를 위해서 방문할 것이다. 추적 외래 환자 방문은 마지막 용량 30일 이후에 진행될 것이다.

#### [0289] 연구 설계

• 연구 유형: 중재

• 일차 목적: 치료

• 연구 상: 2상

• 중재 연구 모델: 순차적 배정

• 아암의 수: 1

• 맹검: 비맹검

• 할당: 비무작위

• 등록: 최대 대략 24명 [예측]

#### [0298] 결과 척도

일차 결과 척도:

1. CAH를 갖는 대상체에서 화합물 1의 안전성을 평가하기 위함.

제2 결과 척도:

2. 호르몬 변화와 관련하여 CAH를 갖는 대상체에서 화합물 1의 효능을 평가하기 위함.

탐색:

3. CAH를 갖는 대상체에서 삶의 질, 대사 매개변수, 탐색적 부신 호르몬 및 정액 분석에 대한 화합물 1의 효과를 평가하기 위함.

적격성:

• 최소 연령: 18세

• 최대 연령:

• 성별: 모두

• 성별 기반: 아니오

• 건강한 지원자 동의: 아니오

• 기준: 포함

기준:

포함 기준:

• 18세 이상의 남성 환자 및 여성 환자.

- [0315] ● 21-하이드록실라제 결핍으로 인한 전형적인 CAH의 문서화된 진단
- [0316] ● 스크리닝 시 증가된 17-OHP
- [0317] ● 최소 30일 동안 안정적인 글루코코티코이드 대체 요법 시
- [0318] 제외 기준:
- 임상적으로 유의한 불안정적인 의학적 병태, 질병 또는 만성 질환
  - 임상적으로 유의한 정신의학적 장애.
  - 임상적으로 유의한 비정상적인 검사 결과 또는 평가
  - 양측 부신 적출술 또는 뇌하수체기능저하증의 이력
  - 임산부 또는 수유 여성
  - 30일 이내에 임의의 다른 연구 약물의 사용
  - 연구 절차를 이해하고, 이를 따를 수 없고/없거나 위험을 이해할 수 없고/없거나 사전 동의서를 제공하지 않음.
- [0326] **실시예 6: 청소년기 연구**
- [0327] 본 연구는 전형적인 CAH를 갖는 12 내지 17세 청소년을 치료하기 위해서 화합물 1을 사용하는 개념에 대한 증거를 제공하도록 설계된 2상 공개 다중 용량 연구이다. 본 연구는 화합물 1을 사용한 2주간의 치료의 안전성, 효능 및 PK를 평가할 것이다. 각각의 대상체는 스크리닝 동안 2주 다이어리 준비 기간, 2주 치료 기간 및 30일 위시아웃 및 안전성 추적 기간을 겪을 것이다.
- [0328] 최대 3회의 순차적인 용량 코호트(코호트 1, 2 및 3)를 사용한 적응 설계를 계획하여 전형적인 CAH를 갖는 청소년에서 최적의 용량 농도 및 요법을 식별한다. 각각의 코호트는 먼저 3명의 대상체를 등록할 것이고, 코호트당 총 6명의 대상체의 경우, 첫 번째 3명의 대상체로부터의 중간 데이터를 기초로 추후에 3명의 추가 대상체를 등록할 수 있다. 그러나, 6명의 대상체로부터의 안전성, 효능, 및 PK 결과가 결론을 내기에 불충분한 경우, 코호트는 최대 12명까지의 대상체로 확대될 수 있다. 코호트 1은 연구 약물을 200mg QD로 제공받을 것이다. 코호트 2 및 코호트 3은, 최적 용량 농도 또는 요법의 추가 조사가 요구되는 경우에만 순차적으로 시작될 것이며; 이들 코호트에 대한 용량 농도 및 투여 빈도 및 시간은 이전 코호트(들)로부터의 중간 데이터를 기초로 결정될 것이다. 그러나, 각각의 연속적인 코호트에 투여되는 용량 농도는 이전 코호트에 투여되는 1일 2회 용량 농도로 제한될 것이다.
- [0329] 본 연구는 기존의 글루코코티코이드(GC) 요법(임의의 현재 사용 가능한 요법: 하이드로코티손, 프레드니손/프레드니솔론 및/또는 텍사메타손 포함)에도 불구하고 부적절하게 조절되는 CAH를 갖는 환자를 등록할 것이다. 치치시, CAH 환자는 전형적으로 생리적 양을 초과하는 용량의 GC로 치료되는데, 이것은 다수의 청소년기 환자에서 독성이고 효과적이지 않다. 이러한 집단에서, GC는 성장 지연, 체중 증가, 고혈압, 고혈당, 고지혈증 및 쿠싱양 특징(Cushingoid feature)을 비롯한, 다수의 양호하게 설명되는 단기간 독성 및 장기간 독성과 연관된다.
- [0330] 화합물 1을 사용한 이러한 환자 집단의 치료 목적은 주요 호르몬 결과 측정치의 감소(또는 정상화)인데, 이것은 GC 대체 요법의 감소를 허용할 수 있어서 성장 속도를 비롯한 임상적 관심 결과를 개선시킬 것이다. 이러한 집단에서 호르몬 결과 측정치의 개선은 또한 사춘기 조숙증 및 골성숙을 자연시킨다고 예측되며, 이것은 궁극적으로는 CAH를 갖는 청소년의 신장 개선으로 이어진다.
- [0331] **결과 척도**
- [0332] 일차 결과 척도:
1. CAH를 갖는 청소년기 대상체에서 화합물 1의 안전성을 평가하기 위함.
- [0334] 이차 결과 척도:

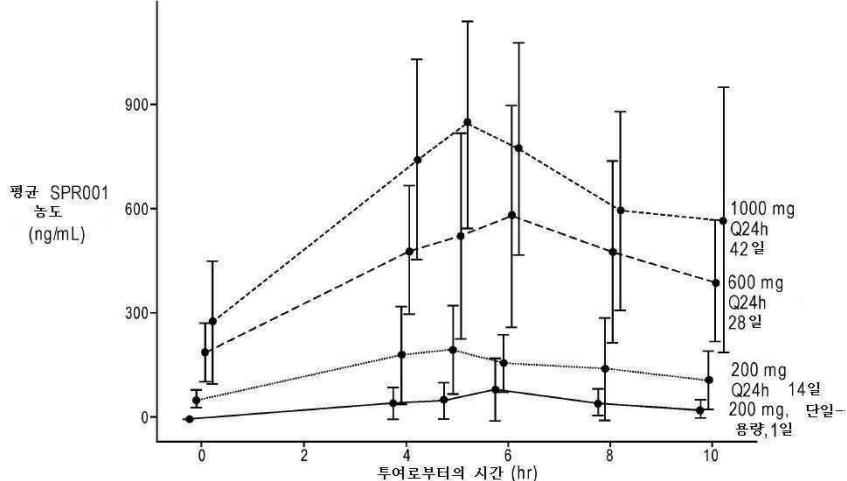
- [0335] 2. CAH를 갖는 청소년기 대상체에서 혈액 중의 주요 약력학적 바이오마커의 변화를 유발하는 화합물 1의 용량을 평가하기 위함.
- [0336] 3. CAH를 갖는 청소년기 대상체에서 삶의 질에 대한 화합물 1의 효과를 조사하기 위함.
- [0337] 4. CAH를 갖는 청소년기 대상체에서 화합물 1의 약동학을 결정하기 위함.
- [0338] 5. CAH를 갖는 청소년기 대상체에서 약력학과 약동학 사이의 잠재적인 관계를 조사하기 위함.
- [0339] 탐색
- [0340] 6. CAH를 갖는 청소년기 대상체에서 혈액 및 소변 중의 탐색적 약력학적 바이오마커의 변화를 유발하는 화합물 1의 용량을 탐색하기 위함.
- [0341] 적격성 기준
- [0342] 포함 기준:
- 12 내지 17세(이들 연령 포함) 남성 및 여성 대상체
  - 21-하이드록실라제 결핍으로 인한 전형적인 CAH의 문서화된 진단
  - 스크리닝 시 증가된 17-OHP
  - 최소 30일 동안 안정적인 글루코코티코이드 대체 요법 시
- [0343] 제외 기준:
- 임상적으로 유의한 불안정적인 의학적 병태, 질병 또는 만성 질환
  - 임상적으로 유의한 정신의학적 장애.
  - 임상적으로 유의한 비정상적인 검사 결과 또는 평가
  - 양측 부신 적출술 또는 뇌하수체기능저하증의 이력
  - 임산부 또는 수유 여성
  - 30일 이내에 임의의 다른 연구 약물의 사용
  - 연구 절차를 이해하고, 이를 따를 수 없고/없거나 위험을 이해할 수 없고/없거나 사전 동의서를 제공하지 않음
- [0355] 실시예 7: 3상 임상 연구
- [0356] 본 연구는 전형적인 CAH의 치료를 위한 화합물 1의 24주 무작위 이중 맹검 위약 조절 연구이다. 스크리닝 후, 자격이 있는 환자를 24주 치료 기간에 등록할 것이고, 그 다음 4주 안전성 추적 기간이 이어질 것이다.
- [0357] 본 연구에서 대상체는 1:1 비로 무작위화되어 화합물 1을 제공받거나 또는 최대 24주 동안 매칭 위약을 제공받을 것이다. 화합물 1 또는 위약을 경구 일 단위 용량으로서 투여할 것이다. 환자는 연구 방문을 위해서 대략 월 단위로 방문할 것이다. 추적 외래 환자 방문은 마지막 용량 30일 이후에 진행될 것이다. 초기에 최대 대략 150 명의 환자를 등록할 계획이다.
- [0358] 2상 연구의 설계와 일관되게, 3상 임상 연구는 기존의 글루코코티코이드(GC) 요법(임의의 현재 사용 가능한 요법: 하이드로코티손, 프레드니손/프레드니솔론 및/또는 텍사메타손 포함)에도 불구하고 부적절하게 조절되는 CAH를 갖는 환자를 등록하려고 노력할 것이다. 처치 시, CAH 환자는 전형적으로 생리적 양을 초과하는 용량의 GC로 치료되는데, 이것은 대부분의 환자에서 독성이고 효과적이지 않다. GC는 과도한 체중 증가, 고혈압, 고혈당, 고지혈증 및 쿠싱양 특징을 비롯하여, 성인에서 다수의 양호하게 설명되는 단기간 독성 및 장기간 독성과 연관된다.
- [0359] 연구 설계:

- [0360] ● 연구 유형: 중재
- [0361] ● 일차 목적: 치료
- [0362] ● 연구 상: 3상
- [0363] ● 중재 연구 모델: 무작위 조절 임상
- [0364] ● 할당: 무작위
- [0365] ● 등록: 150[예측]
- [0366] **결과 척도**
- [0367] 일차 결과 척도
- [0368] 1. CAH를 갖는 환자에서 A4 및 17-OHP의 감소에 대한 화합물 1의 효능을 평가함.
- [0369] 이차 결과 척도
- [0370] 2. 주요 호르몬 변화와 관련하여 CAH를 갖는 환자에서 화합물 1의 효능을 평가함.
- [0371] 3. CAH를 갖는 환자에서 삶의 질 및/또는 기분의 개선에 대한 화합물 1의 효능을 평가함.
- [0372] 4. CAH를 갖는 환자에서 과안드로겐성 증상의 개선에 대한 화합물 1의 효능을 평가함.
- [0373] 5. CAH를 갖는 환자에서 대사 매개변수 개선에 대한 화합물 1의 효능을 평가함.
- [0374] 6. CAH를 갖는 환자에서 화합물 1의 안전성을 평가함.
- [0375] **적격성**
- [0376] ● 최소 연령: 16세
- [0377] ● 최대 연령:
- [0378] ● 성별: 모두
- [0379] ● 성별 기반: 아니오
- [0380] ● 건강한 지원자 동의: 아니오
- [0381] ● 기준: 포함
- [0382] **기준**
- [0383] 포함 기준:
- [0384] ● 16세 이상의 남성 환자 및 여성 환자
- [0385] ● 21-하이드록실라제 결핍으로 인한 전형적인 CAH의 문서화된 진단
- [0386] ● 증가된 17-OHP
- [0387] ● 최소 30일 동안 안정적인 글루코코티코이드 대체 요법 시
- [0388] 제외 기준:
- [0389] ● 임상적으로 유의한 불안정적인 의학적 병태, 질병 또는 만성 질환
- [0390] ● 임상적으로 유의한 정신의학적 장애

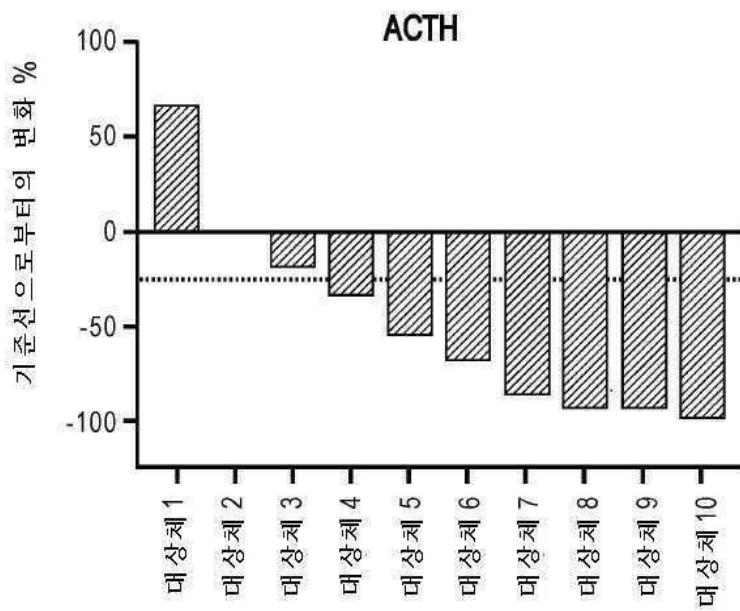
- [0391] ● 임상적으로 유의한 비정상적인 검사 결과 또는 평가
- [0392] ● 양측 부신 적출술 또는 뇌하수체기능저하증의 이력
- [0393] ● 임산부 또는 수유 여성
- [0394] ● 30일 이내에 임의의 다른 연구 약물의 사용
- [0395] ● 연구 절차를 이해하고, 이를 따를 수 없고/없거나 위험을 이해할 수 없고/없거나 사전 동의서를 제공하지 않음
- [0396] **실시예 8: 3상 OLE 및 스테로이드 결핍 연구**
- [0397] 실시예 7에 기재된 연구의 완결 시에, 이어서 자격이 있는 환자에게 최대 1년간 지속되는 공개 연장 연구에 등록될 기회가 제공될 것이다. 공개 연구는 모든 자격이 있는 환자가 3상 프로그램의 참여 동안 활성 연구 약물을 제공받는 것을 허용할 것이다. 환자는 공개 임상 동안 1 내지 3개월마다 연구 평가될 것이며, 장기간 안전성 및 효능(이러한 집단에서 호르몬 종점 및 우려되는 장기간 임상 결과 측정치 포함)에 대해서 평가될 것이다.
- [0398] 추가 연구는 기존의 글루코코티코이드(GC) 요법(임의의 현재 사용 가능한 요법: 하이드로코티손, 프레드니손/프레드니솔론 및/또는 텍사메타손 포함)에도 불구하고 부적절하게 조절되는 CAH를 갖는 환자를 등록하기 위해서 노력할 수 있다. 이러한 CAH 환자는 전형적으로 생리적 양을 초과하는 용량의 GC로 치료되는데, 이것은 대부분의 환자에서 독성이고 효과적이지 않다. GC는 과도한 체중 증가, 고혈압, 고혈당, 고지혈증 및 쿠싱양 특징을 비롯하여, 성인에서 다수의 양호하게 설명되는 단기간 독성 및 장기간 독성과 연관된다.
- [0399] GC의 투여 동안 치료 기간(예를 들어, 12주) 이후에 안정적으로 유지될 것이며, 본 연구에서 환자는 GC의 생리적 양을 초과하는 용량에서, 생리적 용량과 동일한 용량 또는 그 근처의 더 낮은 용량으로 점진적으로 감소되는 GC의 용량을 가질 것이다.
- [0400] 본 발명의 바람직한 실시형태가 본 명세서에 제시 및 기재되어 있지만, 이러한 실시형태는 단지 예의 방식으로 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 이제 다수의 변경, 변화 및 치환이 본 발명을 벗어나지 않으면서 당업자에게 가능할 것이다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 실시형태에 대한 다양한 대안이 본 발명의 실시에서 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 하기 청구범위는 본 발명의 범주를 한정하며, 이러한 청구범위 및 이의 등가물의 범주 내의 방법 및 구조는 이에 의해서 포함되도록 의도된다.

## 도면

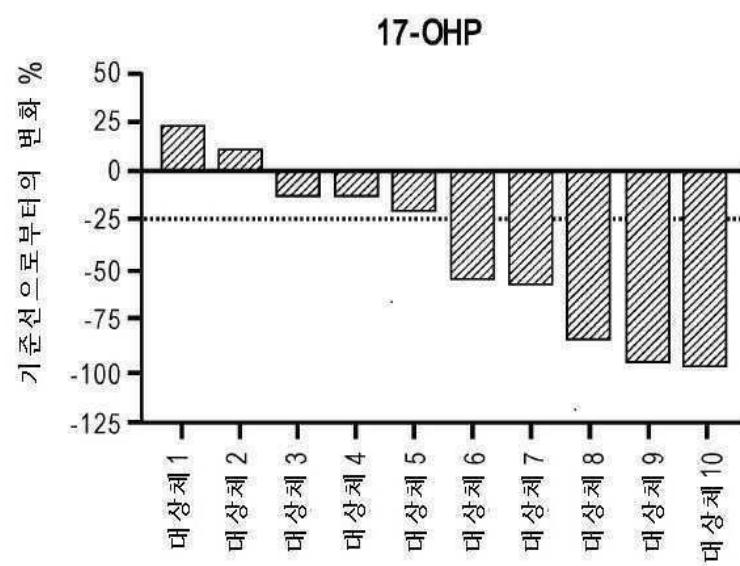
### 도면1



도면2



도면3



## 도면4

안드로스텐다이온

