


| | | |
|--|------------------------------------|---|
|  | (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A) | (11) 공개번호 10-2014-0011355 (43) 공개일자 2014년01월28일 |
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/4412 (2006.01) A61K 31/4418 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01) (21) 출원번호 10-2013-7025865 (22) 출원일자(국제) 2012년03월06일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2013년09월30일 (86) 국제출원번호 PCT/US2012/027872 (87) 국제공개번호 WO 2012/122165 국제공개일자 2012년09월13일 (30) 우선권주장 61/450,489 2011년03월08일 미국(US) | | (71) 출원인 오스펙스 파마슈티칼스, 인코포레이티드 미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인 스 코트 3366 스위트 225 (72) 발명자 장 청지 미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인 스 코트 3366 스위트 225 소머스 안드레아스 미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인 스 코트 3366 스위트 225 (74) 대리인 특허법인코리아나 |

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **치환된 N - 아릴 피리디논**

(57) 요약

본원에서는, 중수소화된 피르페니돈을 투여하는 방법 및 이의 키트가 개시되어 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

d-피르페니돈을 음식 소비 30 분 전 내지 2 시간 후 사이에서 경구적으로 투여하는, d-피르페니돈을 투여하는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, d-피르페니돈을 음식 소비와 동시에 투여하는 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, d-피르페니돈을 식사와 동시에 투여하는 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서, d-피르페니돈이 d₃-피르페니돈인 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 부작용 발생을 감소시키는 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 부작용이 위장 불편감, 구역질, 피로, 졸음, 현기증, 두통 및 감광성 발진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서, d-피르페니돈이 d₃-피르페니돈인 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서, d-피르페니돈을 음식과 함께 투여하는 것이 부작용 발생을 감소시킴을 환자에게 알리는 방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 환자에게 구두로 알리는 방법.

청구항 10

제 8 항에 있어서, 환자에게 서면으로 알리는 방법.

청구항 11

제 8 항에 있어서, 부작용이 구역질, 졸음 및 현기증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 12

제 8 항에 있어서, d-피르페니돈이 d₃-피르페니돈인 방법.

청구항 13

제 1 항에 있어서, d-피르페니돈을 음식과 함께 투여하는 것이 피르페니돈을 음식 없이 투여하는 것에 비해 d-피르페니돈의 평균 최대 혈장 농도를 감소시킨다는 것을 환자에게 알리는 방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서, d-피르페니돈이 d₃-피르페니돈인 방법.

청구항 15

제 1 항에 있어서, d-피르페니돈을 음식과 함께 투여하는 것이 피르페니돈을 음식 없이 투여하는 것에 비해 d-피르페니돈의 평균 흡수 반감기를 증가시킨다는 것을 환자에게 알리는 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서, d-피르페니돈이 d₃-피르페니돈인 방법.

청구항 17

d-피르페니돈의 제약학적 조성물, 처방 정보 및 용기를 포함하는 키트로서, 이때 처방 정보에서 제약학적 조성물을 음식과 함께 복용하는 것을 환자에게 권장하는 키트.

청구항 18

제 17 항에 있어서, d-피르페니돈이 d₃-피르페니돈인 키트.

명세서

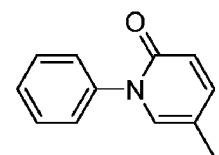
기술분야

[0001] 본 출원은 2011 년 3 월 8 일 제출된 미국 가출원 No. 61/450,489 에 우선권을 주장하고, 이의 내용은 본 명세서에 참조로서 편입되어 있다.

[0002] 본 발명은 치환된 N-아릴 피리딘, 이들의 제약학적으로 허용되는 염과 전구약물, 이들의 화학적 합성, 및 특별히 폐 섬유증, 자궁근종, 다발성 경화증, 신장 섬유증, 당뇨병성 신장 질환, 부분적 간절제술 후 또는 간 허혈후 엔도톡신-유도된 간 손상, 기관 이식후 동종이식편 손상, 낭성섬유증, 심방세동, 호중구감소증, 피부 경화증, 피부근염, 간경변, 미만성 폐실질 질환, 중격동 섬유증, 결핵, 겸상적혈구 빈혈증에 의한 비장 섬유증, 류마티스 관절염 및/또는 섬유증 및/또는 조직내로 콜라겐 침윤을 조절함으로써 개선되는 임의의 질환의 치료 및/또는 관리를 위한 이들 화합물의 의학적 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 피르페니돈 (Pirfenidone) (Deskar[®], Esbriet[™], Pirespa, AMR-69, F-647, S-7701), 5-메틸-1-페닐-1H-피리딘-2온은 경구로 투여되는 항-섬유증 물질이다. 피르페니돈은 설치류 질병 모델에서 효과적이다. 피르페니돈은 평활근종 세포 및 자궁근육층 세포에서 DNA 합성을 저해한다 (Lee et al, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998, 83 (1), 219-23). 피르페니돈은 일본에서 특발성 폐 섬유증 (IPF) 의 치료에 승인되었으며, 유럽에서 CHMP 로부터 긍정적 견해로 받아들여졌다.



[0004]

피르페니돈

[0006] 피르페니돈의 화학 구조는 상대적으로 단순하지만, 대사과정은 부분적으로만 이해되고 있다. 예를 들면, 메틸기는 산화반응에 민감한 것으로 간주되고, 이러한 산화는 상응하는 히드록시메틸 대사물질, "M1"으로 이어진다. M1은 카복실산 대사물질, "M2"로 추가 산화되는 것으로 보인다 (Wang et al., Biomedical Chromatography 2006, 20, 1375-1379). 세번째 감지된 대사물질은 M1 또는 M2로부터 기인하는 II 상 산물인 것으로 보인다. 피르페니돈은 사람에서는 매우 짧은 반감기를 가지고, 1 일 1 회 이상 투여될 것이다.

[0007] 피르페니돈 치료요법과 연계된 가장 통상적인 부작용 또는 이상 반응은 위장 불편감, 구역질, 피로, 졸음, 현기증, 두통 및 광광성 발진을 포함한다. 이들 결과의 대부분은 일상생활을 간섭하게 되며 삶의 질을 떨어뜨릴 수 있다. 이들 결과는 복용량에 관련된 것으로 보인다. 피르페니돈 치료요법과 연계된 이상 반응은 피

르페니돈이 더욱 고용량으로 투여될 때 더 악화된다.

[0008] 비정상 간 기능은 피르페니돈 치료요법과 연계될 수 있는 부가적인 부작용이며 피르페니돈 치료요법의 위험성을 증가시킨다. 비정상 간 기능은 알라닌 트랜스아미나아제, 아스파르테이트 트랜스아미나아제, 빌리루빈, 및/또는 알칼리성 포스파타아제를 포함하는 간 기능 바이오마커의 수준으로 비정상도를 명백히 할 수 있으며, 이는 약물-유도된 간 손상의 지표일 수 있다. 문헌 [FDA Draft Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, October 2007] 을 참조한다.

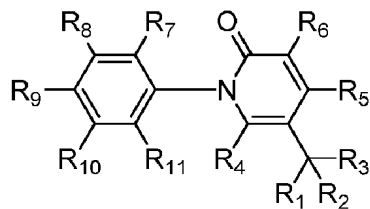
[0009] 현재, 피르페니돈의 투여에 따른 부작용은 피르페니돈의 복용량 감소 또는 중단에 의해 경감된다. 최근 연구에서, 등급 2 관련 부작용 또는 더욱 좋지 않은 부작용에 대해, 복용량을 1 일 9 개의 정제에서 1 일 6 개의 정제로, 그리고 1 일 6 개의 정제에서 1 일 3 개의 정제로 단계적으로 감소시켰다. 문헌 [Azuma et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2005, 171, 1040-47]. 감소된 투약량으로 14 일의 관찰 기간 후, 부작용이 지속되거나 증가되는 경우, 투약량은 1 일 6 개의 정제 내지 1 일 3 개의 정제로 한 단계 더 추가로 감소되었다. 1 일 3 개의 정제로 투약량을 감소시킴에도 불구하고 부작용이 계속되거나 증가되는 경우, 연구 약제는 중지되었다.

[0010] 부작용, 예컨대 비정상 간 기능, 구역질, 구토, 위장 불쾌감, 기면, 현기증, 두통, 졸음, 및 피르페니돈 치료요법으로 발생할 수 있는 다른 잠재적인 위험한 부작용을 제거하거나 최소화하는 방식으로 피르페니돈의 고 투여량을 환자에게 투여하는 방법에 대해 여전히 충족되지 않은 임상적 요구가 남아 있다.

발명의 내용

[0011] 발명의 개요

[0012] 본원에 개시된 것은 구조식 I 의 d-피르페니돈 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 전구약물이다:



(I)

[0013]

[0014] [식 중:

[0015] R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 수소 또는 중수소로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0016] 하나 이상의 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 중수소임].

[0017] 특정 구현예에서, R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 이 중수소인 경우, 하나 이상의 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, 및 R₆ 은 중수소이다.

[0018] 하나의 구현예에서, d-피르페니돈 치료요법 (이때, d-피르페니돈은 제약학적 조성물 형태임) 을 받고 있는 환자에서 부작용의 가능성을 줄이는 방법이 개시되어 있다. 본 방법은, 예를 들어 치료학적 유효량의 d-피르페니돈을 음식과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0019] 하나의 구현예에서, d-피르페니돈 치료요법 (이때 d-피르페니돈은 제약학적 조성물 형태임) 을 받고 있는 환자에서 졸음의 가능성을 줄이는 방법이 개시되어 있다. 본 방법은 예를 들어, 치료학적 유효량의 d-피르페니돈을 음식과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈 d₃-피르페니돈이다.

[0020] 하나의 구현예에서, d-피르페니돈 치료요법 (이때 d-피르페니돈은 제약학적 조성물 형태임) 을 받고 있는 환자에서 구역질의 가능성을 줄이는 방법이 개시되어 있다. 본 방법은 예를 들어 치료학적 유효량의 d-피르페니돈을 환자에게 음식과 함께 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

- [0021] 하나의 구현예에서, d-피르페니돈 치료요법 (이때 d-피르페니돈은 제약학적 조성물 형태임) 을 받고 있는 환자에서 두통의 가능성을 줄이는 방법이 개시되어 있다. 본 방법은 예를 들어 치료학적 유효량의 d-피르페니돈을 환자에게 음식과 함께 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0022] 몇몇 구현예에서, 하나 이상의 부작용의 가능성이 감소된다. 예를 들어, 몇몇 구현예에서, 구역질 및 졸음의 가능성이 감소된다. 다른 구현예에서, 구역질 및 두통의 가능성이 감소된다. 여전히 다른 구현예에서, 졸음 및 두통의 가능성이 감소된다. 몇몇 구현예에서, 구역질, 졸음 및 두통의 가능성이 감소된다.
- [0023] 몇몇 구현예에서, 본 방법은 단위 투여량 형태 당 약 100 mg 내지 약 400 mg 의 d-피르페니돈을 제공하는 것을 포함하는, d-피르페니돈을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 투여는 하나 이상의 단위 투여량 형태를 환자에게 1 일 1 회 이상 제공하는 것을 포함한다. 하나의 구현예에서, 투여는 1 일 1 회 이상 하나 이상의 d-피르페니돈을 포함하는 캡슐을 환자에게 제공하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0024] 몇몇 구현예에서, 식품은 위에서 신속하게 용해되고 흡수되지 않는 지방 함량 및 충분한 칼로리를 갖는 고형물이다. 그러므로, 몇몇 구현예에서, 식품은 한끼 식사, 예를 들어, 아침, 점심 또는 저녁이다.
- [0025] 몇몇 구현예에서, 치료학적 유효량의 d-피르페니돈은 식전 약 1 시간 내지 식후 약 2 시간 사이에서 환자에게 투여된다. 몇몇 구현예에서, d-피르페니돈은 식품을 섭취하고 약 15 분, 약 30 분 이내에 환자에게 투여된다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0026] 몇몇 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 d-피르페니돈을 복용할 때 부작용을 감소시키는데 유용한 정보를 처방 의사 및 d-피르페니돈 치료요법을 받고 있는 환자에게 제공하는 것을 추가로 포함한다. 바람직하나의 구현예에서, 본 방법은 d-피르페니돈을 음식과 함께 복용하는 것을 환자에게 권장하는 것을 추가로 포함한다. 몇몇 구현예에서, 본 방법은 d-피르페니돈 치료요법과 연계된 부작용을 피하고/피하거나 최소화하기 위해 d-피르페니돈을 음식과 함께 복용하는 것을 환자에게 권장하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0027] 몇몇 구현예에서, 본 방법은 부작용 가능성이 감소되기 위해 음식과 함께 투여함을 권장하는 내용의 인쇄 라벨지를 갖는 용기에 상기 조성물을 환자에게 제공하는 것을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 본 방법은 제약학적 조성물을 식품 섭취 약 1 시간 전 내지 식품 섭취 약 2 시간 후 사이에서 투여함을 권장하는 내용의 인쇄 라벨지를 갖는 용기에서 제약학적 조성물을 환자에게 제공하는 것을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 본 방법은 실질적으로 식품을 섭취함과 동시에 제약학적 조성물을 투여함을 권장하는 내용의 인쇄 라벨지를 갖는 용기에서 제약학적 조성물을 환자에게 제공하는 것을 포함한다.
- [0028] 또다른 구현예는 용기를 포함하는 제조물품 또는 키트를 제공하는데, 이때 용기는 단위 투여량 형태의 d-피르페니돈을 포함하는 제약학적 조성물을 보유하고, 조성물이 음식과 함께 복용되거나 음식과 함께 복용되지 않을 때 다양한 부작용을 알리는 인쇄 라벨 지시사항을 보유한다. 몇몇 구현예에서, 인쇄된 지시사항은 소화불량 또는 졸음이 발생하는 경우 조성물을 음식과 함께 복용하는 것을 권장하고 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0029] 몇몇 구현예에서, 인쇄된 지시사항은 부작용 가능성의 감소를 내도록 조성물을 음식과 함께 투여하는 것을 환자에게 추가로 권장한다. 몇몇 구현예에서, 인쇄된 지시사항은 식전 약 1 시간 내지 식후 약 2 시간 사이에서 조성물을 복용하는 것을 환자에게 권장한다. 몇몇 구현예에서, 인쇄된 지시사항은 실질적으로 식품을 섭취하는 것과 동시에 조성물을 복용하는 것을 환자에게 권장한다. 몇몇 구현예에서, 인쇄된 지시사항은 식전 약 30 분 내지 식후 약 2 시간 사이에서 조성물을 복용하는 것을 환자에게 권장한다. 몇몇 구현예에서, 인쇄된 지시사항은 그러한 식사 직후 내지 식후 1 시간까지 조성물을 복용하는 것을 환자에게 권장한다. 몇몇 구현예에서, 인쇄된 지시사항은 식사와 함께 조성물을 복용하는 것을 환자에게 권장한다.
- [0030] 몇몇 구현예에서, 인쇄된 지시사항은 환자가 하나 이상의 캡슐을 1 일 2 회 복용하는 것을 권장한다. 몇몇 구현예에서, 인쇄된 지시사항은 환자가 하나 이상의 캡슐을 1 일 2 회 또는 3 회 섭취하는 것을 권장한다.
- [0031] 또다른 구현예에서, d-피르페니돈의 치료학적 복용량을 환자에게 제공하는 것을 포함하고, 환자가 d-피르페니돈을 음식과 함께 복용하는 것을 권장하는 것을 포함하는, d-피르페니돈 치료요법을 환자에게 제공하는 방법이 개시되어 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

- [0032] 또다른 개시된 구현에는 d-피르페니돈 치료요법을 환자에게 제공하는 방법이며, 이는 d-피르페니돈의 치료학적 복용량을 환자에게 제공하는 것을 포함하고, d-피르페니돈을 음식과 함께 복용하는 것을 환자에게 권장하는데, 이는 d-피르페니돈 치료요법으로부터 생기는 부작용의 발생정도를 감소시킬 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0033] d-피르페니돈 치료요법을 환자에게 제공하기 위한 방법이 개시되어 있는데, 이는 치료학적 복용량의 d-피르페니돈을 환자에게 제공하는 것을 포함하고; 환자가 음식과 함께 d-피르페니돈을 복용하는 것을 권장하는데, 이는 d-피르페니돈의 평균 최대 혈장 농도를 감소시킨다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0034] 몇몇 구현예에서, 식품은 위에서 신속하게 용해되고 흡수되지 않는 지방 함량을 갖고 충분히 벌크 상태인 고형물 식품이다. 특정 구현예에서, 식품은 한끼 식사, 예컨대 아침, 점심, 또는 저녁이다. 몇몇 구현예에서, 식품은 약 100 칼로리, 약 200 칼로리, 약 250 칼로리, 약 300 칼로리, 약 400 칼로리, 약 500 칼로리, 약 600 칼로리, 약 700 칼로리, 약 800 칼로리, 약 900 칼로리, 약 1000 칼로리, 약 1250 칼로리, 또는 약 1500 칼로리 이상이다.
- [0035] 본원에 개시된 방법은 d-피르페니돈을 음식과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함한다. d-피르페니돈은 하루 중 어떤 때라도 음식과 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 몇몇 구현예에서, 식품은 d-피르페니돈의 투여 약 2 시간 전 내지 d-피르페니돈의 투여 약 2 시간 후 사이에서 임의의 시간에 섭취될 수 있다. 몇몇 구현예에서, 식품은 d-피르페니돈의 투여 약 2 시간, 약 1.5 시간, 약 1 시간, 약 45 분, 약 30 분, 약 15 분, 약 10 분, 또는 약 5 분의 기간 내에 섭취될 수 있다. 몇몇 구현예에서, 식품은 d-피르페니돈의 투여 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 30 분, 약 45 분, 약 1 시간, 약 1.5 시간, 또는 약 2 시간 후 이내에 섭취될 수 있다. 몇몇 구현예에서, d-피르페니돈의 환자로의 투여는 식품 소비 직후 (예를 들어, 식품 소비 약 1 분 후) 내지 식품 소비 약 1 시간 후이다. 몇몇 구현예에서, d-피르페니돈은 식품의 소비와 실질적으로 동시에 투여된다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0036] 몇몇 구현예에서, d-피르페니돈의 유효한 1 일 복용량은 약 100 mg 내지 약 200 mg /일, 약 200 mg 내지 약 300 mg /일, 약 300 mg 내지 약 400 mg /일, 약 400 mg 내지 약 500 mg /일, 약 500 mg 내지 약 600 mg /일, 약 600 mg 내지 약 700 mg /일, 약 700 mg 내지 약 800 mg /일, 약 800 mg 내지 약 900 mg /일, 약 900 mg 내지 약 1000 mg /일, 약 1000 mg 내지 약 1100 mg /일, 약 1100 mg 내지 약 1200 mg /일, 약 1200 mg 내지 약 1300 mg /일, 약 1300 mg 내지 약 1400 mg /일, 약 1400 mg 내지 약 1500 mg /일, 약 1500 mg 내지 약 1600 mg /일, 약 1600 mg 내지 약 1700 mg /일, 약 1700 mg 내지 약 1800 mg /일, 약 1800 mg 내지 약 1900 mg /일, 약 1900 mg 내지 약 2000 mg /일, 약 2000 mg 내지 약 2100 mg /일, 약 2100 mg 내지 약 2200 mg /일, 약 2200 mg 내지 약 2300 mg /일, 약 2300 mg 내지 약 2400 mg /일, 약 2400 mg 내지 약 2500 mg /일, 약 2500 mg 내지 약 2600 mg /일, 약 2600 mg 내지 약 2700 mg /일, 약 2700 mg 내지 약 2800 mg /일, 약 2800 mg 내지 약 2900 mg /일, 약 2900 mg 내지 약 3000 mg /일, 약 3000 mg 및 약 3100 mg /일, 약 3100 mg 및 약 3200 mg /일, 약 3200 mg 내지 약 3300 mg /일, 약 3300 mg 내지 약 3400 mg /일, 약 3400 mg 내지 약 3500 mg /일, 약 3500 mg 내지 약 3600 mg /일, 약 3600 mg 내지 약 3700 mg /일, 약 3700 mg 내지 약 3800 mg /일, 약 3800 mg 내지 약 3900 mg /일, 또는 약 3900 mg 내지 약 4000 mg /일 이다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0037] 하나의 구현예에서, d-피르페니돈은 단위 당 약 100 내지 약 400 mg 을 포함하는 단위 투여량 형태로 환자에게 투여된다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0038] 투여는 1회복용량 당 하나 이상의 단위로 1 일 1 회 또는 2 회 또는 3 회일 수 있다. 몇몇 구현예에서, d-피르페니돈의 유효한 1 일 복용량은 1 일 동안 적절한 간격으로 1 회, 2 회, 3 회, 4 회, 5 회, 6 회 또는 그 이상의 1 회 복용량으로 투여된다. 몇몇 구현예에서, 각각의 1 회 복용량은 하나, 둘, 셋 또는 그 이상의 단위 투여량 형태를 포함한다. 예를 들어, 몇몇 구현예에서, 하나 이상의 단위는 1 일 1 회 또는 그 이상의 횟수로 환자에게 투여된다. 몇몇 구현예에서, 하나 이상의 단위는 1 일 2 회 환자에게 투여된다. 몇몇 구현예에서, 하나 이상의 단위는 1 일 2 회 또는 3 회 환자에게 투여된다. 몇몇 구현예에서, 3 개의 단위는 1 일 2 회 또는 3 회 투여된다. 몇몇 구현예에서, d-피르페니돈은 하루에 수 회의 1회복용량으로 나누어 투여되고 각각의 1회복용량은 치료학적 유효량의 d-피르페니돈을 포함한다. 몇몇 구현예에서, d-피르페니돈은 1 일 1 회 음식과 함께 투여된다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0039] 일반적으로 1 일 복용량은 약 40 내지 약 100 kg 의 체중의 환자에 대해 약 100 mg/일 내지 약 10 g/일, 또는

약 200 mg 내지 약 5 g/일, 또는 약 400 mg 내지 약 3 g/일, 또는 약 500 mg 내지 약 2 g/일의 범위에서 단일, 또는 나누어진 또는 연속식 1회복용량일 수 있다 (이러한 1회복용량은 상기 체중 범위 초과 또는 미만인 환자, 특히 40 kg 미만의 소아에 대해 조정될 수 있다). 일반적으로 1 일 섭취량은 1 일 당 체중의 약 25 mg/kg 내지 약 200 mg/kg 의 범위일 것이다. 몇몇 구현예에서, d-피르페니돈의 최대 1 일 섭취량은 4 g/일이다.

[0040] 정확한 투약량은 전문가에 의해 전형적으로 결정될 것이며, 치료가 요구되는 환자에 대한 인자를 고려하여 결정될 것이다. 투약량 및 투여는 일반적으로 d-피르페니돈의 충분한 수준을 제공하기 위해 조정되거나 원하는 결과를 유지하기 위해 조정된다. 고려될 수 있는 인자는 병태의 중증도, 대상체의 일반적인 건강상태, 나이, 체중 및 대상체의 성별, 식이, 투여시간 및 빈도, 약물 조합 (들), 반응 민감도, 및 치료요법에 대한 내성/반응을 포함한다. 장기간 작용하는 제약학적 조성물은 특정 제형의 클리어런스를 및 반감기에 따라 매 3 내지 4 일, 매주, 또는 2주마다 한번 투여될 수 있다.

[0041] 본원에 기술되는 단위 투여량 형태에 대한 열거사항들은, 사용되는 특정한 복용량 및 달성해야할 결과, 및 속주에서 d-피르페니돈과 연계된 약동학에 의존적이다.

[0042] d-피르페니돈 치료요법을 받고 있는 환자에서 부작용의 기간 또는 부작용 횟수에서의 감소는 임의의 적합한 방식으로 달성될 수 있다. 바람직하게는, d-피르페니돈을 음식과 함께 경구 투여하는 것은, d-피르페니돈을 식품 없이 투여하는 것과 비교하여 d-피르페니돈의 투여에 따르는 부작용을 검토하여 증명된 바와 같이 부작용의 빈도 및/또는 중증도의 감소를 야기한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0043] 몇몇 구현예에서, d-피르페니돈은, 환자가 제약학적 조성물을 음식과 함께 복용하는 것을 권장하며, 몇몇 구현예에서 d-피르페니돈 치료요법과 연계된 부작용의 기간, 가능성 및/또는 중증도에서의 감소를 야기하도록 환자가 조성물을 음식과 함께 복용하는 것을 추가로 권장하는 처방 정보를 갖는 용기로 환자에게 제공된다. 몇몇 구현예에서, 처방 정보는 소화불량 및/또는 졸음이 발생하는 경우 환자가 조성물을 음식과 함께 복용하는 것을 권장한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0044] 몇몇 구현예에서, 본 방법은 d-피르페니돈 치료요법과 연계된 부작용을 겪고 있거나 겪을 위험성이 있는 대상체를 확인하고 치료학적 유효량의 d-피르페니돈을 음식과 함께 투여하는 것을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0045] 하나의 구현예에서, 본 방법은 본원에 개시된 방법으로부터 이득을 얻는 환자를 확인하는 것을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 본 방법은 d-피르페니돈의 투여에 따르는 위장 증상, 졸음, 및/또는 두통과 같은 부작용을 겪고 있거나 그러한 부작용을 겪은 경험이 있는 대상체를 확인하는 것을 포함한다. 그러한 대상체를 확인하는 것은, 예를 들어 임상 진단, 실험실 시험 또는 확인 수단의 임의의 조합을 포함하는 당업자에게 공지된 임의의 수단을 사용하여 수행될 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0046] 본원에 기술된 방법은, d-피르페니돈 치료요법과 연계된 부작용의 기간 및/또는 중증도를 예방하고, 경감시키고/경감시키거나 최소화시키는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0047] 하나의 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 식품을 섭취하지 않으며 (금식) d-피르페니돈 치료요법을 받은 환자에 비해 음식과 함께 (금식) d-피르페니돈 치료요법을 받은 환자에서 구역질 가능성의 감소를 야기한다. 특정 구현예에서, 금식 개체군의 구역질 가능성이 금식 개체군의 구역질 가능성에 비해 약 25 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 구역질 가능성이 약 30 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 약 33 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 약 40 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 약 50 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 약 60 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 70 % 이상 감소되며; 및 추가의 구현예에서, 약 75 % 이상 감소된다. 구역질 가능성이 임의의 재생가능한 측정 수단에 의해 측정될 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0048] 하나의 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 식품 없이 (금식) d-피르페니돈 치료요법을 받는 환자에 비해 음식과 함께 (금식) d-피르페니돈 치료요법을 받는 환자에서 졸음 가능성의 감소를 야기한다. 특정 구현예에서, 금식 개체군에서 졸음 가능성은 금식 개체군의 졸음 가능성에 비해 약 25 % 이상으로 감소되며; 추가의 구현예에서, 졸음 가능성은 약 30 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 약 33 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 약 40 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 약 50 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 약 60 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 70 % 이상 감소되며; 및 추가의 구현예에서, 약 75 % 이상 감소된다. 졸음 가능성은 임

의의 재생가능한 측정 수단에 의해 측정될 수 있다.

특정 구현예에서, d-피르페니돈은

d₃-피르페니돈이다.

- [0049] 하나의 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 식품 없이 (금식) d-피르페니돈 치료요법을 받는 환자에 비해 음식과 함께 (금식) d-피르페니돈 치료요법을 받는 환자에서 두통 가능성의 감소를 야기한다. 특정 구현예에서, 금식 개체군의 두통 가능성은 금식 개체군의 두통 가능성에 비해 약 25 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 두통 가능성은 약 30 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 약 33 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 약 40 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 약 50 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 약 60 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 70 % 이상 감소되며; 및 추가의 구현예에서, 약 75 % 이상 감소된다. 두통 가능성은 임의의 재생가능한 측정 수단으로 측정될 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0050] 하나의 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 식품 없이 (금식) d-피르페니돈 치료요법을 받는 환자에 비해 음식과 함께 (금식) d-피르페니돈 치료요법을 받는 환자에서 현기증 가능성의 감소를 야기한다. 특정 구현예에서, 금식 개체군의 현기증 가능성은 금식 개체군의 현기증 가능성에 비해 약 25 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 현기증 가능성은 약 30 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 약 33 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 약 40 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 약 50 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 약 60 % 이상 감소되며; 추가의 구현예에서, 70 % 이상 감소되며; 및 추가의 구현예에서, 약 75 % 이상 감소된다. 현기증 가능성은 임의의 재생가능한 측정 수단으로 측정될 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0051] 또한, d-피르페니돈 치료요법을 환자에게 제공하는 방법이 개시되어 있으며, 이는 치료학적 복용량의 d-피르페니돈 (통상적으로 제약학적 조성물 내에 함유됨) 을 환자에게 제공하는 것을 포함하고; 음식과 함께 d-피르페니돈을 소비하는 것이 식품 없이 d-피르페니돈을 소비하는 것에 비해 d-피르페니돈의 평균 흡수 반감기 ($t_{1/2, \text{abs}}$) 를 현저히 증가시키고 (더욱 길게) d-피르페니돈의 평균 최대 혈장 농도 (C_{max}) 를 현저히 감소시킴을 환자에게 알리는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 음식과 함께 소비 1 시간 또는 30 분 이내에서 소비된다. 몇몇 구현예에서, d-피르페니돈은 식품 소비와 동시에 소비된다. 다른 구현예에서, d-피르페니돈은 식품 소비 1 시간 전 내지 식품 소비 2 시간 후 기간 동안 소비된다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0052] 몇몇 구현예에서, d-피르페니돈을 음식과 함께 소비하는 것이 금식 환자의 평균 C_{max} 에 대한 금식 환자의 평균 C_{max} 의 비 ($C_{\text{max}} (\text{fed}) : C_{\text{max}} (\text{fasted})$) 가 약 0.3 내지 약 0.8, 약 0.35 내지 약 0.75, 약 0.4 내지 약 0.7, 약 0.4 내지 약 0.6, 약 0.4 내지 약 0.5, 또는 약 0.45 내지 약 0.55 가 되도록 d-피르페니돈의 평균 최대 혈장 농도를 현저히 감소시킴을 환자에게 알릴 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0053] 추가로 또는 대안적으로, 몇몇 구현예에서, d-피르페니돈을 음식과 함께 소비하는 것은, 금식 환자의 평균 $t_{1/2, \text{abs}}$ 에 대한 금식 환자의 평균 $t_{1/2, \text{abs}}$ 의 비 ($t_{1/2, \text{abs}} (\text{fed}) : t_{1/2, \text{abs}} (\text{fasted})$) 가 약 1.5 내지 약 5, 약 1.75 내지 약 4.5, 약 2 내지 약 4, 약 2.5 내지 약 3.5, 약 2.75 내지 약 3.5, 또는 약 2.75 내지 3.25 의 범위가 되도록 d-피르페니돈의 평균 흡수 반감기를 현저히 증가시킴을 환자에게 알릴 수 있다. 특정 구현예에서, 평균 $t_{1/2, \text{abs}}$ 는 0.572 시간 (금식) 에서 1.78 시간 (금식) 으로 증가한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0054] 몇몇 구현예에서, 흡수 특성의 "Area Under the Curve (AUC)"에 의해 측정된 바와 같이, 식품 없이 d-피르페니돈을 소비하는 것에 비해 d-피르페니돈을 음식과 함께 소비하는 것이, d-피르페니돈의 전체적인 평균 흡수의 10 % 이상, 20 % 이상, 30 % 이상, 40 % 이상, 50 % 이상, 60 % 이상, 70 % 이상, 또는 80 % 이상을 유지함을 환자에게 알릴 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0055] 모든 구현예에서, 환자에게 서면이나 구두로 알리는 것이 고려되며, 서면 정보는 (예를 들어) 라벨지, 스티커, 제품 삽입물, 제품 정보 또는 처방 정도에서 포함될 수 있다.
- [0056] 관련 구현예에서, 본 발명은 치료학적 복용량의 d-피르페니돈을 포함하는 제약학적 조성물을 음식과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함하는 (이때 d-피르페니돈의 평균 최대 혈장 농도 (C_{max}) 는 현저히 감소되고/감소되거나

d-피르페니돈의 평균 흡수 반감기 ($t_{1/2,abs}$) 는 현저히 길어짐), 치료가 필요한 인간 환자, 예를 들어 폐 섬유증을 앓고 있는 환자에게 d-피르페니돈을 투여하는 방법을 제공한다. 몇몇 구현예에서, 금식 환자의 평균 C_{max} 에 대한 금식 환자의 평균 C_{max} 의 비 ($C_{max(fed)} : C_{max(fasted)}$) 가 약 0.3 내지 약 0.8, 약 0.35 내지 약 0.75, 약 0.4 내지 약 0.7, 약 0.4 내지 약 0.6, 약 0.4 내지 약 0.5, 또는 약 0.45 내지 약 0.55, 또는 약 0.5 범위이고/범위이거나, 이때 금식 환자의 평균 $t_{1/2,abs}$ 에 대한 금식 환자의 평균 $t_{1/2,abs}$ 의 비 ($t_{1/2,abs(fed)} : t_{1/2,abs(fasted)}$) 가 약 1.5 내지 약 5, 약 1.75 내지 약 4.5, 약 2 내지 약 4, 약 2.5 내지 약 3.5, 약 2.75 내지 약 3.5, 또는 약 2.75 내지 3.25, 또는 약 3 이 된다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0057] 금식 조건에 대해, C_{max} 는 금식 조건 하의 d-피르페니돈의 C_{max} 보다 더욱 낮다. 몇몇 구현예에서, $C_{max(fasted)}$ 에 대한 $C_{max(fed)}$ 의 비는 약 0.3 내지 약 0.8, 약 0.35 내지 약 0.7, 약 0.4 내지 약 0.65, 약 0.4 내지 약 0.6, 약 0.45 내지 약 0.65, 또는 약 0.45 내지 약 0.55 이다. 특정 구현예에서, $C_{max(fasted)}$ 에 대한 $C_{max(fed)}$ 의 비는 약 0.5 이다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0058] 금식 조건 하에서 투여될 때 d-피르페니돈의 흡수 반감기 ($t_{1/2,abs(fed)}$) 는 전형적으로 금식 조건 하에서 투여될 때의 d-피르페니돈의 흡수 반감기 ($t_{1/2,abs(fasted)}$) 보다 길다. 몇몇 구현예에서, 비 $t_{1/2,abs(fed)}$ 대 $t_{1/2,abs(fasted)}$ ($t_{1/2,abs(fed)} : t_{1/2,abs(fasted)}$) 는 약 1.5 내지 약 5, 약 2 내지 약 4, 또는 약 2.5 내지 약 3.5, 약 2.75 내지 약 3.5, 또는 약 2.75 내지 3.25 이다. 특정 구현예에서, $t_{1/2,abs(fed)} : t_{1/2,abs(fasted)}$ 는 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 또는 약 5 이다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0059] 또한, 금식 또는 금식 조건 하에서 d-피르페니돈의 총 흡수는, 흡수 곡선의 곡선 하 영역 (AUC) 을 비교함으로써 측정될 수 있다. 몇몇 구현예에서, AUC_{fed} 는 AUC_{fasted} 의 약 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % 이상, 또는 약 90 % 이상이다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0060] 본 발명의 하나의 양태는, 섬유증, 예를 들어 특발성 폐 섬유증 (IPF) 의 치료를 위해 d-피르페니돈 투여 후 간 기능의 비정상 바이오마커를 나타내는 치료학적으로 유효한 투여량의 d-피르페니돈을 환자에게 투여하는 방법을 제공한다. 몇몇 구현예에서, 본래의 완전한 표적 투여량의 d-피르페니돈을 투여한 후, 예를 들어 등급 2 의 비정상도 수준의 간 기능 바이오마커 1 개, 2 개, 3 개 또는 그 이상이 현저한 비정상도 수준을 나타내는 환자가 확인된다. 그러한 환자에서, 비정상 바이오마커의 수준이 정상 범위로 근접하거나 정상 범위 이내로 될 때까지 d-피르페니돈의 투여량이 감소되거나 중지되고, 그 후 본래의 전체 표적 투여량까지 d-피르페니돈의 투여량을 증가시켜 환자에게 투여한다. 대안적으로는, d-피르페니돈의 투여량을 전혀 감소시키지 않으나, 간 바이오마커를 계속 모니터링한다. 또다른 구현예에서, 임의적으로는, 일시적인 투여량 감소 또는 중단 후, 환자는 영구적으로 감소된 투여량으로 d-피르페니돈을 투여받는다. 본원에 사용되는 바와 같이, "본래의 완전한 표적 투여량"이란, "U.S. Food and Drug Administration" 또는 외국의 유사한 기관 (임의적으로는 일본 외에도) 에 의해 승인된 치료학적으로 유효한 투여량을 의미한다. 총 1 일 투여량은 1 일 1 회, 2 회 또는 3 회로 투여된다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0061] 본 방법의 몇몇 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 간 기능 등급 2 비정상도 수준을 나타내는 환자에게 투여된다:

[0062] (a) 간 기능 바이오마커가 등급 0 또는 등급 1 로 되돌아갈 때까지 약 1 주 동안 d-피르페니돈의 감소된 투여량을 투여함,

[0063] (b) 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년 동안 본래의 완전한 표적 투여량을 투여함.

[0064] 특정 구현예에서, 총 1 일 투여량은 1 일 2 회 또는 3 회 음식과 함께 투여된다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0065] 본 방법의 몇몇 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 2 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다:

- [0066] (a) 간 기능 바이오마커가 등급 0 또는 등급 1 로 되돌아올 때까지 또는 약 1 주 동안 제 1 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함,
- [0067] (b) 약 1 주 동안 제 2 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함, 및
- [0068] (c) 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년 기간 동안 본래의 완전한 표적 투여량을 투여함.
- [0069] 특정 구현예에서, 총 1 일 투여량은 음식과 함께 1 일 2 회 또는 3 회 투여된다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0070] 본 방법의 몇몇 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 2 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다:
- [0071] (a) 간 기능 바이오마커가 등급 0 또는 등급 1 로 되돌아갈 때까지 약 1 주 동안 d-피르페니돈을 중지시킴,
- [0072] (b) 약 1 주 동안 제 1 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함,
- [0073] (c) 약 1 주 동안 제 2 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함, 및
- [0074] (d) 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년의 기간 동안 본래의 완전한 표적 투여량을 투여함. 특정 구현예에서, 총 1 일 투여량은 1 일 2 회 또는 3 회 음식과 함께 투여된다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0075] 대안적으로는, d-피르페니돈은 영구히 감소된 투여량으로 등급 2 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다. 몇몇 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 2 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다: 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년 기간 동안 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함. 몇몇 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 2 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다:
- [0076] (a) 약 1 주 동안 또는 간 기능 바이오마커가 정상 범주 이내가 될 때까지 제 1 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함, 및
- [0077] (b) 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년의 기간 동안 제 2 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함.
- [0078] 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0079] 다른 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 2 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다:
- [0080] (a) d-피르페니돈 약 1 주 동안, 또는 간 기능 바이오마커가 등급 0 또는 등급 1 로 되돌아갈 때까지 d-피르페니돈을 중지함,
- [0081] (b) 간 기능 바이오마커가 정상 범주 이내일 때까지 또는 약 1 주 동안 제 1 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함, 및
- [0082] (c) 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년 기간 동안 제 2 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 환자에게 투여함. 여전히 다른 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 2 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여함:
- [0083] (a) 약 1 주 동안, 또는 간 기능 바이오마커가 등급 0 또는 등급 1 로 되돌아갈 때까지 d-피르페니돈을 중지함, 및
- [0084] (b) 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년의 기간 동안 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 환자에게 투여함. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0085] 본 방법의 몇몇 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 1 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다:

다:

- [0086] (a) 임의적으로 약 1 주 동안, 또는 간 기능 바이오마커가 등급 0 으로 되돌아갈 때까지의 기간 동안 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함, 및
- [0087] (b) 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년 동안 본래의 완전한 표적 투여량을 투여함. 특정 구현예에서, 총 1 일 투여량은 1 일 2 회 또는 3 회 음식과 함께 투여된다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0088] 본 방법의 몇몇 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 1 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다:
- [0089] (a) 임의적으로 약 1 주 동안, 또는 간 기능 바이오마커가 등급 0 으로 되돌아갈 때까지의 기간 동안 제 1 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함,
- [0090] (b) 임의적으로 약 1 주 동안 제 2 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함, 및
- [0091] (c) 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년의 기간 동안 본래의 완전한 표적 투여량을 투여함. 특정 구현예에서, 총 1 일 투여량은 1 일 2 회 또는 3 회 음식과 함께 투여된다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0092] 본 방법의 몇몇 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 1 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다:
- [0093] (a) 임의적으로 약 1 주 동안, 또는 간 기능 바이오마커가 등급 0 으로 되돌아갈 때까지의 기간 동안 d-피르페니돈을 중지함,
- [0094] (b) 임의적으로 약 1 주 동안 제 1 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함,
- [0095] (c) 임의적으로 약 1 주 동안 제 2 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함, 및
- [0096] (d) 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년의 기간 동안 본래의 완전한 표적 투여량을 투여함. 특정 구현예에서, 총 1 일 투여량 1 일 2 회 또는 3 회 음식과 함께 투여된다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0097] 대안적으로는, d-피르페니돈은 영구히 감소된 투여량으로 투여된다. 몇몇 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 1 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다: 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년의 기간 동안 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함. 몇몇 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 1 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다:
- [0098] (a) 임의적으로 약 1 주 동안, 또는 간 기능 바이오마커가 정상 범주 이내가 될 때까지의 기간 동안 제 1 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함, 및
- [0099] (b) 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년의 기간 동안 제 2 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 환자에게 투여함. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0100] 다른 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 1 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다:
- [0101] (a) 임의적으로 약 1 주 동안, 또는 간 기능 바이오마커가 등급 0 으로 되돌아갈 때까지의 기간 동안 d-피르페니돈을 중단함,
- [0102] (b) 약 1 주 동안, 또는 간 기능 바이오마커가 정상 범주 이내가 될 때까지의 기간 동안 제 1 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함, 및
- [0103] (c) 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또

는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년의 기간 동안 제 2 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 환자에게 투여함. 여전히 다른 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 1 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다:

- [0104] (a) 임의적으로 약 1 주 동안, 또는 간 기능 바이오마커가 등급 0 으로 되돌아갈 때까지의 기간 동안 d-피르페니돈을 중지함, 및
- [0105] (b) 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년의 기간 동안 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 환자에게 투여함. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0106] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, d-피르페니돈의 임의의 감소된 투여량은, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 1 주, 약 2 주의 기간 동안, 또는 하나 이상의 간 기능 바이오마커의 수준이 정상 범주 이내로 돌아올 때까지, 또는 모든 바이오마커 또는 간 기능이 정상 범주 이내로 돌아올 때까지 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0107] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, 환자는 섬유증 병변 조직을 가질 수 있다. 그러한 환자는 d-피르페니돈 투여로부터 이익을 보는 환자이다. 하나의 구현예에서, 환자는 폐 섬유증, 특발성 간질성 폐렴, 자가면역 폐 질환, 양성 전립선 비대, 관상동맥 또는 심근경색, 심방 소섬유형성, 뇌경색, 심근경색 섬유증, 근골격 섬유증, 외과수술 후 유착, 간경변, 신장 섬유증 질환, 섬유증 혈관 질환, 피부경화증, 헤르만스키-푸드락 증후군 (Hermansky-Pudlak syndrome), 신경섬유증증, 알츠하이머 질환, 당뇨병성 망막증, 및/또는 피부 병변을 앓고 있다. 하나의 구현예에서, 환자는 HIV 와 연계된 림프절 섬유증을 앓고 있다. 하나의 구현예에서, 환자는 폐 섬유증, 또는 특발성 폐 섬유증을 앓고 있다. 또다른 구현예에서, d-피르페니돈 투여로부터 이익을 얻는 환자이고, 단, 임의적으로는 특발성 폐 섬유증을 앓고 있지 않는 환자이다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0108] 몇몇 구현예에서, 간 기능 바이오마커는 알라닌 트랜스아미나아제, 아스파르테이트 트랜스아미나아제, 빌리루빈, 및/또는 알칼리성 포스파타아제이다. d-피르페니돈을 받는 몇몇 환자에서 간 손상 없이 상승된 감마-글루타밀 트랜스퍼라아제가 관찰되었고, 따라서 상승된 감마-글루타밀 트랜스퍼라아제 단독의 경우 반드시 간 손상의 징후인 것은 아니다. 본원에 기술된 임의의 구현예에서, 간 기능 바이오마커는 감마-글루타밀 트랜스퍼라아제를 배제할 수 있다. 또다른 구현예에서, 알라닌 트랜스아미나아제, 아스파르테이트 트랜스아미나아제, 또는 알칼리성 포스파타아제의 비정상 수준은, 정상치의 상한 선 (ULN) 에 비해 약 2.5배 증가된 것이다. 관련 구현예에서, 알라닌 트랜스아미나아제, 아스파르테이트 트랜스아미나아제, 또는 알칼리성 포스파타아제의 비정상도 수준은, 정상치의 상한선 (ULN) 에 비해 약 2.5 내지 약 5배 증가된 것이며, 즉 "등급 2 간 기능 비정상도"이다. 몇몇 구현예에서, 빌리루빈의 비정상도 수준은 정상치의 상한선 (ULN) 에 비해 약 1.5 내지 약 3배 증가된 것이며, 즉 "등급 2 간 기능 비정상도"이다.
- [0109] 몇몇 구현예에서, 간 기능 비정상도 바이오마커, 예를 들어 상승된 알라닌 트랜스아미나아제 및/또는 아스파르테이트 트랜스아미나아제 및/또는 상승된 빌리루빈은 황달과 같은 간 기능 손상의 임상 징후와 수반된다.
- [0110] 본 발명은 환자가 d-피르페니돈으로 치료된 후 간 기능 바이오마커의 비정상도 수준을 나타내는 완전한 치료학적으로 유효한 투여량의 d-피르페니돈을 환자에게 투여하는 방법을 제공한다. 간 기능 비정상도는 약물-유도된 간 손상 (간독성) 의 지표일 수 있기 때문에, 비정상도가 간 손상을 반영한 것인지 단지 약물 치료를 받는 동안만 그러하고 시간이 지나면 해결되는 제한된 독성을 나타내는 것인지를 결정하는 것이 중요하다. 본 발명에 따르면, 심지어 비정상 간 기능을 나타내는 환자는, 임의적으로는 감소된 투여량으로 d-피르페니돈을 복용하거나 d-피르페니돈을 단기간 중지한 후 본래의 완전한 표적 투여량으로 d-피르페니돈을 계속 투여받을 수 있다. 이러한 투여 계획은 완전한 표적 투여량의 약물을 투여받는 시간을 최대화하는 이점을 가지며 따라서 이익이 되는 치료학적 결과에 대한 잠재성을 갖는다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0111] 환자는 d-피르페니돈 치료요법으로 증상을 호전시키는데 유용할 수 있는 임의의 질환을 앓고 있는 환자일 수 있다. 그러한 환자는 d-피르페니돈 투여로부터 이익을 얻는 환자이다. 이들 질병은 하기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 염증성 폐 섬유증 (IPF), 류마티스 관절염; 류마티스 척추염; 골관절염; 통풍, 다른 관절염 병태; 패혈증; 패혈성 쇼크; 내독소 쇼크; 그람-음성 패혈증; 독소 충격 증후군; 근막 통증 증후군 (MPS); 이질; 천식; 성인 호흡 장애 증후군; 염증성 장 질환; 크론병 (Crohn's disease); 건

선; 습진; 궤양성 대장염; 신사구체 신염; 피부경화증; 만성 갑상선염; 갑상선 기능항진증 (Grave's disease); 오르몬드 질환 (Ormond's disease); 자가면역 위염; 중증 근무력증; 자가면역 용혈성 빈혈; 자가면역성 호중구 감소증; 혈소판감소; 췌장 섬유증; 간장 섬유증을 포함하는 만성 활성 간염; 급성 및 만성 신장 질환; 신장 섬유증, 과민성 장 증후군; 파이레스시스 (pyresis); 재협착증; 뇌 말라리아; 발작 및 허혈성 손상; 신경 외상; 알츠하이머병 (Alzheimer's disease); 헌팅톤병 (Huntington's disease); 파킨슨병 (Parkinson's disease); 급성 및 만성 통증; 알레르기성 비염 및 알레르기성 결막염을 포함하는 알레르기; 심장 비대, 만성 심부전; 급성 관상동맥 증후군; 악액질; 말라리아; 나병; 리슈마니아증; 라임병 (Lyme disease); 라이터 증후군 (Reiter's syndrome); 급성 건막염; 근육 변성, 활액낭염; 건염; 건막염; 탈장, 파열, 또는 추간관 탈출 증후군; 골석화증; 혈전증; 규폐증; 폐 궤육증; 골 재흡수 질환, 예컨대 골다공증 또는 다발성 골수증-관련 골 장애; 전이성 유방 암증, 결장직장 암증, 악성 흑색종, 위암, 및 비-소세포폐암을 포함하는 암 (이에 한정되지 않음); 이식편 숙주 반응; 및 자가면역 질환, 예컨대 다발성 경화증, 루프스 및 결합조직염; AIDS 및 다른 바이러스성 질환, 예컨대 대상포진, 단순 헤르페스 I 또는 II, 인플루엔자 바이러스, 급성 호흡곤란 증후군 (SARS) 및 거세 포바이러스; 및 진성 당뇨병. 또한, 본 구현예의 방법은 하기를 포함하는 증식성 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다 (양성 및 악성 과형성 둘 모두 포함): 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 카포지육종 (Kaposi's sarcoma), 전이성 흑색종, 다발성 골수증, 전이성 유방 암증을 포함하는 유방암; 결장직장 암증; 악성 흑색종; 위암; 비-소세포폐암 (NSCLC); 뼈 전이 등; 하기를 포함하는 통증 장애: 신경근 통증, 두통, 암 통증, 치과 통증, 및 관절염 통증; 고형 종양 혈관형성, 눈 신혈관형성, 및 유아 혈관종; 프로스타글란딘 엔도페록시드 신타아제-2(부종, 열, 무통각, 및 통증 포함) 와 연계된 병태를 포함하는 시클로옥시게나아제 및 리폭시게나아제 신호전달 경로와 연계된 병태; 기관 저산소증; 트롬빈-유도된 혈소판 응집; 원생동물 질환; 자궁근증; 당뇨병성 신장 질환; 부분적 간절제 또는 간장성 허혈 후 내독소-유도된 간 손상; 기관 이식 후 동종이식 손상; 담낭 섬유증; 피부 근염; 분산 조직질실 폐 질환; 종격 섬유증; 결핵; 겸상 적혈구에 의해 야기되는 비장 섬유증; 류마티스 관절염; 및/또는 섬유증을 조절함으로써 완화되는 임의의 장애 및/또는 조직으로의 콜라겐 침윤. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0112] 본 발명의 방법은 임의적으로는 d-피르페니돈을 수용하는 환자에서 비정상 간 기능을 확인하고, 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 수용하는 환자에서 간 기능 바이오마커를 모니터링하는 것을 포함한다. 본원에 기술된 임의의 방법에서, AST 및/또는 ALT 는 예를 들어 등급 2 또는 등급 3 수준으로 상승될 수 있다. 몇몇 구현예에서, 상승은 등급 1 수준으로의 상승이다. 대안적으로는, AST 및 빌리루빈이 상승될 수 있거나, 또는 AST 또는 ALP 가 상승될 수 있거나, 또는 AST 및 GGT 가 상승될 수 있거나, 또는 ALT 및 빌리루빈이 상승될 수 있거나, 또는 ALT 및 ALP 가 상승될 수 있거나, 또는 ALT 및 GGT 가 상승될 수 있거나, 또는 빌리루빈 및 ALP 가 상승될 수 있거나, 또는 빌리루빈 및 GGT 가 예를 들어 등급 1, 등급 2, 또는 등급 3 수준으로 상승될 수 있다. 대안적으로는, 3 개의 간 기능 바이오마커가 상승될 수 있고, 예를 들어, ALT 및 AST 및 빌리루빈, 또는 ALT 및 AST 및 ALP 이 등급 1, 등급 2, 또는 등급 3 수준으로 상승될 수 있다. 본원에 기술된 임의의 구현예에서, 간 기능 바이오마커는 감마-글루타밀 트랜스퍼라아제를 배제할 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0113] 본 방법의 몇몇 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 d-피르페니돈 투여 후 등급 2 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다:

[0114] (a) 제 1 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 기간 동안 투여함.

[0115] (b) 몇몇 구현예에서 단계 (a) 이후 본래의 완전한 표적 투여량을 투여함.

[0116] 다른 구현예에서, 본래의 완전한 표적 투여량은 투여량의 일시적인 감소 또는 중단 없이 계속된다. 몇몇 구현예에서, 단계 (a) 의 기간은 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 1 개월이거나, 또는 하나 이상의 간 기능 바이오마커의 수준이 정상 한계로 되돌아갈 때까지, 또는 모든 간 기능 바이오마커가 정상 수준으로 되돌아갈 때까지이다. 몇몇 구현예에서, 단계 (b) 는 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년, 또는 그 이상의 기간 동안 수행된다. 임의적으로 본 방법은 단계 (a) 및/또는 단계 (b) 동안 하나 이상의 간 기능 바이오마커를 측정하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0117] 본 방법의 몇몇 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 2 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된

다:

[0118] (a) 기간 동안 제 1 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함,

[0119] (b) 기간 동안 제 2 의 감소된 복용량을 투여함, 및

[0120] (c) 본래의 완전한 표적 투여량을 투여함.

[0121] 몇몇 구현예에서, 단계 (a) 의 기간은 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 1 개월이거나, 또는 하나 이상의 간 기능 바이오마커의 수준이 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이거나, 또는 모든 바이오마커 또는 간 기능이 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이다. 몇몇 구현예에서, 단계 (b) 의 기간은 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 1 개월이거나, 또는 하나 이상의 간 기능 바이오마커 수준이 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지, 또는 모든 바이오마커 또는 간 기능이 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이다. 몇몇 구현예에서, 단계 (c) 는 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년, 또는 그 이상의 기간 동안 수행된다. 임의적으로는, 본 방법은 단계 (a) 및/또는 단계 (b) 및/또는 단계 (c) 동안 하나 이상의 간 기능 바이오마커를 측정하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0122] 본 방법의 몇몇 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 2 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다:

[0123] (a) 기간 동안 d-피르페니돈을 중지함,

[0124] (b) 기간 동안 제 1 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함,

[0125] (c) 기간 동안 제 2 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함, 및

[0126] (d) 본래의 완전한 표적 투여량을 투여함.

[0127] 몇몇 구현예에서, 단계 (a) 의 기간은 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 1 개월이거나, 또는 하나 이상의 간 기능 바이오마커의 수준이 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이거나, 또는 모든 바이오마커 또는 간 기능이 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이다. 몇몇 구현예에서, 단계 (b) 의 기간은 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 1 개월, 또는 하나 이상의 간 기능 바이오마커가 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지, 또는 모든 바이오마커 또는 간 기능이 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이다. 몇몇 구현예에서, 단계 (c) 의 기간은 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 1 개월이거나, 또는 하나 이상의 간 기능 바이오마커가 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이거나, 또는 모든 바이오마커 또는 간 기능이 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이다. 몇몇 구현예에서, 단계 (d) 는 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년 또는 그 이상의 기간 동안 수행된다. 임의적으로 본 방법은 단계 (a) 및/또는 단계 (b) 및/또는 단계 (c) 및/또는 단계 (d) 동안 하나 이상의 간 기능 바이오마커를 측정하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0128] 본 방법의 몇몇 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 1 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다:

[0129] (a) 기간 동안 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함, 및

[0130] (b) 본래의 완전한 표적 투여량을 투여함.

[0131] 몇몇 구현예에서, 단계 (a) 의 기간은 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 1 개월이거나, 또는 하나 이상의 간 기능 바이오마커가 정상 범주로 되돌아갈 때까지이거나, 또는 모든 바이오마커 또는 간 기능이 정상 범주로 되돌아갈 때까지이다. 몇몇 구현예에서, 단계 (b) 는 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년 또는 그 이상의 기간 동안 수행된다. 임의적으로 본 방법은 단계 (a) 및/또는 단계 (b) 동안 하나 이상의 간 기능 바이오마커를 측정하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

- [0132] 본 방법의 몇몇 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 1 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다:
- [0133] (a) 기간 동안 제 1 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함,
- [0134] (b) 기간 동안 제 2 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함, 및
- [0135] (c) 본래의 완전한 표적 투여량을 투여함.
- [0136] 몇몇 구현예에서, 단계 (a) 의 기간은 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 1 개월이거나, 또는 하나 이상의 간 기능 바이오마커가 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이거나, 또는 모든 바이오마커 또는 간 기능이 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이다.
- 몇몇 구현예에서, 단계 (b) 의 기간은 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 1 개월이거나, 또는 하나 이상의 간 기능 바이오마커가 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이거나, 또는 모든 바이오마커 또는 간 기능이 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이다.
- 몇몇 구현예에서, 단계 (c) 는 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년 또는 그 이상의 기간 동안 수행된다.
- 임의적으로 본 방법은 단계 (a) 및/또는 단계 (b) 및/또는 단계 (c) 동안 하나 이상의 간 기능 바이오마커를 측정하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0137] 본 방법의 몇몇 구현예에서, 하기와 같이 d-피르페니돈은 등급 1 간 기능 비정상도를 나타내는 환자에게 투여된다:
- [0138] (a) 기간 동안 d-피르페니돈을 중지함,
- [0139] (b) 기간 동안 제 1 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함,
- [0140] (c) 기간 동안 제 2 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여함, 및
- [0141] (d) 본래의 완전한 표적 투여량을 투여함.
- [0142] 몇몇 구현예에서, 단계 (a) 의 기간은 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 1 개월이거나, 또는 하나 이상의 간 기능 바이오마커가 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이거나, 또는 모든 바이오마커 또는 간 기능이 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이다.
- 몇몇 구현예에서, 단계 (b) 의 기간은 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 1 개월이거나, 또는 하나 이상의 간 기능 바이오마커가 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이거나, 또는 모든 바이오마커 또는 간 기능이 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이다.
- 몇몇 구현예에서, 단계 (c) 의 기간은 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 1 개월이거나, 또는 하나 이상의 간 기능 바이오마커가 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이거나, 또는 모든 바이오마커 또는 간 기능이 정상 범주로 되돌아가거나 등급 1 로 되돌아갈 때까지이다.
- 몇몇 구현예에서, 단계 (d) 는 1 주 이상, 2 주, 3 주, 4 주 또는 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월, 또는 1 년, 또는 2 년, 또는 3 년, 또는 4 년, 또는 5 년, 또는 7 년, 또는 10 년 또는 그 이상의 기간 동안 수행된다.
- 임의적으로 본 방법은 하나 이상의 간 기능 바이오마커는 단계 (a) 및/또는 단계 (b) 및/또는 단계 (c) 및/또는 단계 (d) 동안 하나 이상의 간 기능 바이오마커를 측정하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0143] d-피르페니돈은 정제 또는 캡슐 형태 또는 임의의 다른 경우 투약량 형태로 제공될 수 있고, 전형적으로 경구 투여를 위해 제형화된다. 예시적인 캡슐 제형이 WO 2007/038315 (국제 출원번호 제 PCT/US2006/037057 호) 에 기술되어 있다.
- [0144] d-피르페니돈 치료요법은 감광성 발진, 식욕 감퇴 (감소된 식욕), 위 불쾌감, 구역질, 흉통, 기면 (졸음), 피로, 상기도 감염, 열, 양성 소변 잠혈, C-반응성 단백질 (CRP) 상승, 체중 감소, 두통, 변비증, 및 불쾌증을 포함하는 부작용과 연계될 수 있다. 비정상 간 기능은 또한 d-피르페니돈을 받고 있는 환자에서 부작용 (AE) 으로서 발생할 수 있다. d-피르페니돈을 받기 전에, 환자의 기저 간 기능은 전형적으로 정상적이다.
- 간 기능은 간 기능 바이오마커를 측정하는 혈액 화학 시험과 같은 당업계에 공지된 다양한 수단에 의해 평가될 수 있다. 간 기능 바이오마커의 예는 하기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 알라닌 트랜스아미나아제 (ALT), 아스파르테이트 트랜스아미나아제 (AST), 빌리루빈, 알칼리성 포스파타아제 (ALP), 및 감마글루타밀 트

랜스퍼라아제 (GGT).

[0145] 알라닌 트랜스아미나아제 (ALT) (혈청 글루타믹 피루베이트 트랜스아미나아제 (SGPT) 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라아제 (ALAT) 로도 지칭됨) 는 알라닌으로부터의 아미노 기를 케토글루타레이트로 이동시키는 것을 촉매작용하여 피루베이트 및 글루타메이트를 생성한다. 간이 손상되었을 때, 혈액에서 ALT 의 수준은 손상되거나 괴사된 간세포로부터 혈액에서 ALT 의 새어나감으로 인해 증가할 수 있다.

[0146] 또한, 아스파르테이트 트랜스아미나아제 (AST) (혈청 글루타믹 옥살로아세틱 트랜스아미나아제 (SGOT 또는 GOT) 또는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라아제 (ASAT) 로도 지칭됨) 는 아스파르테이트로부터의 아미노기를 케토글루타레이트로 이동시켜 옥살로아세테이트 및 글루타메이트를 생성하는 것을 촉매작용한다. AST 는 간 손상에 반응하여 증가할 수 있다. 또한, 상승된 AST 는 적혈 세포, 심장 근육, 골 근육, 신장 조직 및 뇌 조직을 포함하는 다른 원천으로의 손상으로부터 기인할 수 있다. AST 대 ALT 의 비는 간 손상의 바이오마커로서 사용될 수 있다.

[0147] 체내 빌리루빈은 간에 의해 청소되는 헴 (heme) 의 분해대사질이다. 간세포에 의한 빌리루빈의 글루쿠론산으로의 접합은, 체내에서 용이하게 청소되는 수용성 생성물인 직접 빌리루빈을 생성한다. 간접 빌리루빈은 접합되지 않으며, 직접 빌리루빈 및 간접 빌리루빈의 합은 총 빌리루빈을 구성한다. 상승된 총 빌리루빈은 간 손상의 지표일 수 있다.

[0148] 알칼리성 포스파타아제 (ALP) 는 다양한 분자로부터의 포스페이트 기를 가수분해하고 이는 간의 담즙관을 연결하는 세포에서 존재한다. 혈장에서 ALP 수준은 간 손상에 반응하여 발생할 수 있고, 파제트병을 앓고 있는 노인 환자 및 성장기 아이들에서 더욱 높다. 그러나, 상승된 ALP 수준은 통상적으로 담도계 질환을 반영한다.

[0149] 비정상 간 기능에 대한 부작용 등급은 표 1 에 제시되어 있는 개정된 통상적 독성 기준 (Common Toxicity Criteria; CTC) 로 본원에서 정의된다. 본원에 그 전체가 참조로서 편입된 "National Cancer Institute"에 의한 2006 년 8 월 9 일에 공표된 "Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)"를 참조한다.

[0150] [표 1] 개정된 통상적 독성 기준

| 독성 | 등급 | | | | |
|-----|-----|----------------|--------------|-------------|-----------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ALT | WNL | >ULN-2.5 x ULN | >2.5-5 x ULN | >5-20 x ULN | >20 x ULN |
| AST | WNL | >ULN-2.5 x ULN | >2.5-5 x ULN | >5-20 x ULN | >20 x ULN |
| 빌루빈 | WNL | >ULN-1.5 x ULN | >1.5-3 x ULN | >3-10 x ULN | >10 x ULN |
| ALP | WNL | >ULN-2.5 x ULN | >2.5-5 x ULN | >5-20 x ULN | >20 x ULN |
| GGT | WNL | >ULN-2.5 x ULN | >2.5-5 x ULN | >5-20 x ULN | >20 x ULN |

[0151]

[0152] (WNL = 정상 범주 이내; ULN = 정상 범주 상한선)

[0153] 다양한 간 기능 지표에 대한 ULN 은 사용되는 검정, 환자 개체군, 및 특정 바이오마커에 대한 값의 각 실험실 정상 범주에 의존적이나, 숙려된 전문가에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 건강한 성인 개체군에 대한 정상 범위의 예시적인 값을 하기 표 2 에 나타낸다. 문헌 [Cecil Textbook of Medicine, pp. 2317-2341, W.B. Saunders & Co. (1985)] 을 참조한다.

[0154] [표 2]

| | |
|-----|-------------------------------------|
| ALT | 8-20 U/L |
| AST | 8-20 U/L |
| 빌루빈 | 0.2-1.0 mg/dL 3.4-17.1 μmol/L |
| ALP | 20-70 U/L |
| GGT | 8-40 U/L |

[0155]

[0156] 등급 0 수준은, 정상 범주 이내 (WNL) 의 바이오마커 수준을 특징으로 한다. 본원에 사용되는 바와 같이 "정상"간 기능은 등급 0 부작용을 지칭한다. 본원에 사용되는 바와 같은 "비정상"간 기능은 등급 1 및 상기 부작용을 지칭한다.

- [0157] "등급 1 간 기능 비정상도"는, ULN 초과 및 ULN 의 2.5배 이하로 ALT, AST, ALP 또는 GGT 에서의 상승을 포함한다. 또는, 등급 1 간 기능 비정상도는 ULN 초과 및 ULN 의 1.5배 이하로 빌리루빈 상승 수준을 포함한다.
- [0158] "등급 2 간 기능 비정상도"는 정상범주 상한치 (ULN) 의 2.5 배 초과 및 5 배 이하로 알라닌 트랜스아미나아제 (ALT), 아스파르테이트 트랜스아미나아제 (AST), 알칼리성 포스파타아제 (ALP), 또는 감마-글루타밀 트랜스퍼라아제 (GGT) 에서의 상승을 포함한다. 등급 2 간 기능 비정상도는 또한 ULN 의 1.5 배 초과이고 3 배 이하로 빌리루빈 수준에서의 상승을 포함한다.
- [0159] "등급 3 간 기능 비정상도"는 ULN 의 5 배 초과이고 ULN 의 20 배 이하로 ALT, AST, ALP, 또는 GGT 에서의 상승을 포함한다. 또한, 등급 3 간 기능 비정상도는 ULN 의 3 배 초과이고 ULN 의 10 배 이하로 빌리루빈 수준에서의 상승을 포함한다.
- [0160] "등급 4 간 기능 비정상도"는 ULN 의 20 배 초과로 ALT, AST, ALP, 또는 GGT 에서의 상승을 포함한다. 또한, 등급 4 간 기능 비정상도는 ULN 의 10 배 초과로 빌리루빈 수준의 상승을 포함한다.
- [0161] 본 개시는 특발성 폐 섬유증을 앓고 있는 환자를 치료하고 완전한 표적 투여량의 d-피르페니돈을 투여하는 방법을 제공한다. 본 방법에 따라, 비정상 간 기능을 갖고 있는 환자는, 간 기능이 정상 범주 내로 돌아올 때까지 제 2 의 감소된 투여량의 d-피르페니돈을 투여받고, 이후 매일 완전한 표적 투여량의 d-피르페니돈을 투여받는다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0162] 또한, 본 개시는 d-피르페니돈 투여 후 하나 이상의 간 기능 바이오마커에서 등급 1 비정상도를 나타내는 환자의 치료 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 환자는 특발성 폐 섬유증의 치료를 위해 d-피르페니돈을 수용할 수 있다. 대안적으로는, 환자는 d-피르페니돈으로 이익을 얻을 수 있는 그러한 병태를 갖고 있다. 임의적으로, 환자는 감소된 투여량을 받을 수 있거나 기간 동안 치료를 중지하고 이어서 d-피르페니돈의 투여를 다시 시작할 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0163] 본 발명은 d-피르페니돈의 투여 동안 개선된 투여량 점증 계획을 제공한다. 본 발명의 투여량 점증 계획은 완전한 최대 투약량이 1 주 이상 도달하지 않게 하는 양으로 d-피르페니돈을 제공한다. 하나의 구현예에서, d-피르페니돈의 완전한 최대 투약량은 대략 치료 제 15 일까지 도달되지 않는다. 본 발명의 방법은 1 일 최대 투약량의 d-피르페니돈이 환자에게 투여되게 하고 또한 환자에서 투여량 점증과 내성 발달을 보다 정확히 맞추으로써 d-피르페니돈 투여와 연계된 부작용의 발생을 감소시킨다. 실제로, 본원에 기술된 투여 점증 계획을 사용하여 투약량을 단계적으로 점증시키면, 졸음과 같은 부작용이 감소하는 것으로 관찰되었다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0164] 본 발명은,
- [0165] - 제 1 기간 동안 제 1 의 양으로 초기 1 일 투약량의 d-피르페니돈을 환자에게 제공하는 단계;
- [0166] - 제 2 기간 동안 제 2 의 양으로 제 2 의 1 일 투약량의 d-피르페니돈을 제공하는 단계; 및
- [0167] - 최종 기간 동안 최종 양으로 최종 1 일 투약량의 d-피르페니돈을 제공하는 단계
- [0168] 를 포함하는, 환자에게 d-피르페니돈 치료요법을 제공하는 방법을 개시하고 있으며, 이때 제 1 및 제 2 기간은 함께 총 약 7 일, 또는 약 8, 9, 10, 11 또는 12 일, 또는 약 13 또는 14 일 이상이다. 몇몇 구현예에서, 제 1 및 제 2 기간은 함께 총 약 15 또는 약 20 또는 21 일 이하일 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0169] 하나의 구현예에서, 제 1 기간은 약 7 일이고; 제 2 기간은 약 7 일이고; 제 3 기간은 약 1 일 내지 특정 제한 없는 일수의 범위이다. 특정 구현예에서, 제 3 기간은 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 1 년, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2 년, 또는 2 년 초과, 적어도 약 3 년, 적어도 약 4 년, 적어도 약 5 년, 또는 d-피르페니돈을 이용하는 치료요법이 필요한 한 지속된다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0170] 또한, 본 발명은 d-피르페니돈의 투약량 및 1 일 투약량의 d-피르페니돈에 따른 투약량을 분리하는 구획을 포함하는 스타터 팩을 개시하고 있다. 유리하게는, 비록 다른 정렬이 고려될 수 있으나, 구획은 가로 세로로 정렬될 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

- [0171] 예시적인 구현예에서, 스타터 팩은, 일 수를 나타내는 행 및 각 날에 복용하는 d-피르페니돈 투약량의 횟수에 대한 구분된 열을 포함한다. 하나의 구현예에서 스타터 팩은, 제 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 및 14 일에 대한 구분된 행과 함께, 매일 복용되는 투약량에 대한 열을 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 치료의 각 주는 분리 패널로 지정될 수 있다. 또다른 구현예에서, 스타터 팩 내에 포함되는 각 패널은 약 동일한 크기일 수 있다. 또다른 구현예에서, 스타터 팩은, 이의 사용자가 본 발명에 의해 교시되는 투여량 점증법에 따라 d-피르페니돈을 투여할 수 있도록 정렬된 구획을 갖는다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0172] 또한, 본원에 개시된 투여량 계획에 따른 d-피르페니돈의 투여를 포함하는 섬유증 병태의 치료를 위한 의학의 제조에서의 d-피르페니돈의 용도가 고려된다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0173] 본 발명은 d-피르페니돈의 사용과 연계된 부작용을 완하시키는 단계적 투여량 점증 계획으로 환자에게 d-피르페니돈 치료요법을 제공하는 방법을 개시하고 있으며, 이는 투약량에서의 증가와 약물의 잠재적 부작용에 대한 내성 발달을 보다 잘 대응시키는 것으로 여겨진다. 본 발명의 하나의 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 환자에게 d-피르페니돈을 제공하는 방법이다:
- [0174] - 제 1 기간 동안 제 1 양으로 환자에게 초기 1 일 투약량의 d-피르페니돈을 제공하는 단계;
- [0175] - 제 2 기간 동안 제 2 양으로 환자에게 제 2 의 1 일 투약량의 d-피르페니돈을 제공하는 단계; 및
- [0176] - 최종 기간 동안 최종 양으로 환자에게 최종 1 일 투약량의 d-피르페니돈을 제공하는 단계.
- [0177] 특정 구현예에서 제 1 및 제 2 기간의 합은 적어도 약 7 일이며, 추가의 구현예에서 약 8, 9, 10, 11, 또는 12 일, 및 추가의 구현예에서 약 13 또는 14 일이다. 몇몇 구현예에서, 제 1 및 제 2 기간은 함께 총 약 15 또는 약 20 또는 21 일 이하일 수 있다. 또한, 제 1 및 제 2 기간이 함께 총 21 일 초과일 수 있으나, (예를 들어) 22, 24, 26, 또는 30 일이 고려될 수 있으며, 투여량 점증 기간이 더욱 길수록 최상의 효과를 덜 내게 되는데, 이는 완전한 치료학적 투약량을 투여하는데 있어서의 지연으로 인해 환자에게 치료학적 이익을 감소시키기 때문이다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0178] 본 개시가 3 개의 단계를 갖는 투여량 점증 계획을 예로 들고 있으나, 동일한 양의 시간으로 그 이상의 단계를 갖는 것이 가능하며, 따라서 투약량은 더 적은 단계로 확대되게 된다. 실제로, 필요한 경우, 각 복용량은 이전 투여량 보다 증가적으로 더 커질 수 있거나, 복용량은 예를 들어 매일, 매 2 일, 또는 매 3 또는 4 일 단계적으로 확대될 수 있다. 투여량 점증 단계 크기에 관계 없이, 하기 논의되는 양으로 초기 투여량 및 말기 투여량을 사용하는 것이 특히 바람직하다.
- [0179] 하나의 구현예에서, 제 1 기간은 약 3 일 내지 약 10 일의 범위이다. 또다른 구현예에서, 제 1 기간은 약 6 내지 약 8 일이다. 또다른 구현예에서, 제 1 기간은 약 7 일이다.
- [0180] 하나의 구현예에서, 제 2 기간은 약 3 일 내지 약 10 일 범위이다. 또다른 구현예에서, 제 2 기간은 약 6 내지 약 8 일이다. 또다른 구현예에서, 제 2 기간은 약 7 일이다.
- [0181] 하나의 구현예에서, 최종 기간은 약 1 일 내지 특정 제한없는 일수의 범위이다. 그러나, 특정 구현예에서 최종 기간은 d-피르페니돈이 지속되어야 하는 치료 기간만큼 장기간일 것이다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0182] 하나의 구현예에서, 투약량의 d-피르페니돈을 음식과 함께 복용한다. 또다른 구현예에서, 투약량의 d-피르페니돈을 음식과 함께 복용하는 것을 환자에게 교시한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0183] 본 발명의 또다른 구현예에서, d-피르페니돈을 포함하는 스타터 팩이 제공된다. 스타터 팩은 경구 고체 약물을 싱글레이션, 이동, 저장 및 최종 분산시는 상대적으로 용이한 방법이다. 그러한 팩은 예를 들어, 행 및 열로 정렬된 블록 돌출부 또는 "블리스터"로 제공된 판형 투명 조각을 포함한다. 블리스터 또는 블록 돌출 각각은 특정 경구 고체 약물이 분산되는 싱글레이션 투약량을 수용하도록 하는 크기로 된다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0184] 전형적으로, 하나 이상의 받침 층은 블리스터 팩의 고체 수용 면에 고정된다. 이러한 층은 낮은 강도를 보유한 장벽이다. 이러한 낮은 강도를 보유한 층은 블리스터의 받침을 가로질러 신축되고 각 블리스터 내에

개별적으로 밀봉되는 싱글레이션된 경구 투약량의 양을 보유한다.

- [0185] 그러한 블리스터 팩으로부터 약물의 조제는 이해가 용이하다. 소비자는 블리스터의 볼록면으로부터 블리스터를 아래로 누른다. 그러한 압력은 블리스터에 함유된 싱글레이션된 경구 제형에 대해 직접적으로 가해진다. 이후, 낮은 강도를 보유한 장벽을 통해 싱글레이션된 경구 고체 약물에 힘이 가해진다. 이러한 낮은 강도를 보유한 장벽은 적어도 부분적으로 찢기거나 파괴된다. 이러한 부분적 파단 및 절단 동안, 싱글레이션된 경구 제형 양은 부분적으로 - 그러나 전형적으로 총체적으로는 아닌 - 개별 블리스터로부터 방출된다. 특정 구현예에서, 이러한 부분적 방출 동안, 사용자 및 소비자에 의해 경구 고체 약물이 손에 잡힌다. 결과적으로는, 이는 블리스터 팩으로부터 원하는 단일 투약량 약물의 안전하고 무균상태의 투여조제인 것이다.
- [0186] 본 발명의 스타터 팩은 환자가 매일 약물의 적절한 투약량을 복용하도록 블리스터 또는 다른 개별 구획 내에서 지정되는 다양한 용량의 d-피르페니돈을 포함할 수 있다. 스타터 팩은 많은 상이한 형태를 포함할 수 있다. 패널이 다소 구획을 포함하도록 구축될 수 있다. 예를 들어, 패널이 치료 3 일 동안 투약량을 유지하기 위해 구축될 수 있다. 또다른 구현예에서, 패널이 치료 6 일 동안 투약량을 유지하기 위해 구축될 수 있다. 또다른 구현예에서, 패널이 치료 10 일 동안 투약량을 유지하기 위해 구축될 수 있다. 단일 패널에서의 임의의 일수 및 투약량은 본 발명자들에 의해 고려된다. 특정 구현예에서, 스타터 팩은 본 발명의 투여량 점증 계획에 따라 사용자가 d-피르페니돈을 투여하도록 설계될 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0187] 하나의 구현예에서, 스타터 팩은 치료 제 1 주 및 치료 제 2 주 동안의 복용량을 제공하는 패널을 포함한다. 또다른 구현예에서, 스타터 팩은 치료 제 3 주 동안 d-피르페니돈의 투약량을 소정의 양으로 제공하는 패널을 포함한다. 또다른 구현예에서, 스타터 팩은 적절한 용량의 d-피르페니돈을 투여하기 위해 환자에게 지시사항을 제공하는 삽입물 또는 패널을 포함한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0188] 하나의 구현예에서, 스타터 팩은 오직 치료 제 1 주 및 치료 제 2 주 동안의 투약량을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 그러한 스타터 팩은 또한, 환자가 투여량 점증이 완료된 후 치료요법용 병으로부터 d-피르페니돈을 투여함을 고려하는 것에 대한 지시사항을 포함할 수 있다. 스타터 팩의 사용자는 투여량 점증이 완료된 후 병에 들은 d-피르페니돈 알약으로 치료를 계속할 것인지를 고려한다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0189] 스타터 팩을 포함하는 패널 및 스타터 팩의 크기는 전형적으로 이미 공지된 스타터 팩과 유사할 수 있다. 바람직하나의 구현예에서, 스타터 팩 내의 각 패널은 스타터 팩의 다른 패널과 대략적으로 유사한 치수이다.
- [0190] 몇몇 구현예에서, 스타터 팩은 단위 구조를 포함하고, 이때 단위 구조는 1 개 초과 패널을 포함하고 각각의 패널은 치료 1 주 동안의 투약량을 포함할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 스타터 팩은 여기에 지시사항을 인쇄한 패널을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 스타터 팩은 d-피르페니돈의 투약량을 함유하는 구획을 갖는 패널을 포함할 수 있다. 제형은 블리스터의 위치 반대편 지점에서 낮은 강도를 보유하는 장벽을 통해 밀어질 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0191] 제 1 주 패널은 치료 제 1 주에 관련된 투약량의 d-피르페니돈을 포함하는 구획을 가질 수 있다. 제 2 주 패널은 치료 제 2 주에 관련된 d-피르페니돈의 투약량을 포함하는 구획을 가질 수 있다. 임의적으로, 제 3 주의 투약량에 대한 패널이 포함될 수 있다. 제 3 주 패널은 사용 제 3 주에 관련된 투약량의 d-피르페니돈을 포함하는 구획을 가질 수 있다. 다른 패널은 블랭크로 남겨질 수 있거나 또는 다른 임의의 표시 유형으로 제공될 수 있다. 몇몇 구현예에서, 스타터 팩은, 접착제 실 또는 스티커가 사용자에게 의해 파손될 때까지 접힌 형태로 스타터 팩을 유지하는 접착제 실 또는 스티커를 포함할 수 있다. 스타터 팩은, 분리 패널이 스타터 팩이 이의 일원화된 구조를 유지하면서 다른 것 위에 적층될 수 있도록 접힐 수 있는 영역을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.
- [0192] 하나의 구현예에서, 하나의 패널은 투여량 점증 계획의 제 1-7 일 동안 투약량을 제공하는 구획을 포함할 수 있고 제 2 패널은 투여량 점증 계획의 제 8-14 일 동안 투약량을 제공하는 구획을 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 임의적인 제 3 패널은 투여량 점증 계획의 제 15-21 일 동안 투약량을 제공하는 구획을 포함하기 위해 추가로 제공될 수 있다.
- [0193] 치료 제 1 주 동안 스타터 팩은 d-피르페니돈의 투약량을 함유하는 복수의 구획을 갖는 패널을 포함할 수 있다. 구획은 설명된 바와 같이 행 및 열 방식으로 배열될 수 있으나, 다른 배열이 또한 고려되며, 선으로 배열되

는 구획 모두를 포함하거나, 순환 방식으로 배열되는 것을 포함한다. 또한, 투여되는 적절한 일수 및 투약량을 나타내는 지시사항이 스타터 팩에 제공될 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0194] 치료 제 2 주 동안 스타터 팩은 d-피르페니돈의 투약량을 함유하는 복수의 구획을 갖는 패널을 포함할 수 있다. 치료 제 2 주 동안 구획은 치료 제 1 주 동안 구획 보다 더욱 많은 양의 d-피르페니돈을 유지하기 위한 방식으로 될 수 있다. 제 2 주 동안 d-피르페니돈의 투약량은 제 1 주 동안의 투약량 보다 더욱 클 수 있다. 또한, 투여되어야 하는 적절한 날수 및 투약량 시간을 나타내는 지시사항은 스타터 팩 위에 제공될 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0195] 치료 제 3 주 동안 스타터 팩은 d-피르페니돈의 투약량을 함유하는 복수의 구획을 갖는 패널을 포함할 수 있다. 치료 제 3 주 동안 구획은 치료 제 2 주 동안 구획 보다 더욱 많은 양의 d-피르페니돈을 유지하기 위한 방식으로 될 수 있다. 제 3 주 동안 d-피르페니돈의 투약량은 제 2 주 동안의 투약량 보다 더욱 클 수 있다. 또한, 투여되어야 하는 날수 및 투약량 시간을 나타내는 지시사항이 스타터 팩에 제공될 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0196] 몇몇 구현예에서, 스타터 팩은 분리 패널을 유지하는 포장 물질을 포함할 수 있으며, 이때 하나 이상의 패널은 d-피르페니돈의 투약량을 함유하기 위한 복수의 구획을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 편평한 외부 표면을 갖는 용기 내에서 패널이 위치할 수 있어, 용기가 포장 물질 내에서 그리고 외부에서 용이하게 밀릴 수 있다. 하나의 구현예에서, 각각의 용기는 d-피르페니돈의 투약량을 유지하는 복수의 구획을 포함하는 패널을 포함할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 패널은 사용자가 투여량 점증 계획에 따른 d-피르페니돈을 투여할 수 있도록 지시사항 또는 표시를 추가로 포함할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 패널은 약물을 사용하여 지시사항 또는 표시를 제공하기 위해 분리되어 제공될 수 있다. 몇몇 구현예에서, 지시사항 또는 표시는 하나 이상의 용기 상에서 제공될 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0197] 특정 구현예에서 스타터 팩은 외피 물질 및 하나 이상의 용기를 포함한다. 용기는 외피 물질로부터 부분적으로 뜯겨지고 d-피르페니돈의 투약량을 함유하는 복수의 구획을 갖는 패널을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 각각의 패널은 포장 물질로 용이하고 뻑뻑한 삽입을 위한 대략적으로 동일한 크기일 것이다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0198] 본 발명의 하나의 구현예는, d-피르페니돈의 1 일 복용량에 따라 투약량을 분리하는 구획 및 d-피르페니돈의 투약량을 포함하는 스타터 팩이다. 하나의 구현예에서, 스타터 팩은 날수를 나타내는 행 및 매일 복용하는 d-피르페니돈의 투약 횟수에 대한 분리된 열을 포함한다. 하나의 구현예에서, 스타터 팩은 매일 복용되어야 하는 투약량에 대한 분리 열과 함께 제 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 및 14 일에 대한 행을 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 스타터 팩 내에 함유되는 각각의 패널은 대략적으로 동일한 크기일 수 있다. 또다른 구현예에서 스타터 팩은, 스타터 팩의 사용자가 본 발명에 의해 교시되는 투여량 점증 방법에 따라 d-피르페니돈을 투여하도록 정렬된 구획을 갖는다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0199] 하나의 구현예에서, 스타터 팩은 제 15, 16, 17, 18, 19, 20, 및 21 일에 대한 행을 추가로 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 제 15, 16, 17, 18, 19, 20, 및 21 일에 상응하는 각 구획은 d-피르페니돈의 투약량을 분리하여 포함하고 있다. 제 15, 16, 17, 18, 19, 20, 및 21 일에 대한 추가의 행을 첨가하는 것은, 스타터 팩을 마치고 환자가 또다른 원천, 예컨대 약병으로부터 알약을 복용하기 시작한 후 요구되는 올바른 투약량을 환자에게 교시하기 위함이다. d-피르페니돈의 완전한 투약량으로 제 3 주에서 스타터 팩을 제공함으로써, 본 발명의 d-피르페니돈 치료요법에 의해 요구되는 바와 같이 제 15 일 및 그 이후 각 날의 투여량을 복용하는 것이 환자에게 보다 익숙하게 될 것이다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0200] 또다른 구현예에서, 스타터 팩은 순환 형태를 포함한다. 특정 구현예에서, 용기는 투약량의 d-피르페니돈을 함유하기 위한 복수의 구획을 갖는 하나 이상의 패널을 보유하는 베이스를 포함한다. 패널은 중심으로부터 방사상 패턴으로 확장되는 구획을 갖는 형상에서 환형이고 이때 각 반경은 d-피르페니돈을 이용하여 치료하는 날을 지정한다. 오전, 정오 및 오후에 대한 투약량이 분리될 수 있다. 또한, 용기는 뚜껑을 포함하여 d-피르페니돈을 함유하는 하나 이상의 패널이 용기 내에서 저장되고 밀봉될 수 있다. 특정 구현예에서, d-

피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0201] 특정 구현예에서 스타터 팩은 d-피르페니돈을 사용하는 치료요법 제 1 주 동안 투약량을 포함한다. 치료 제 1 주 동안 스타터 팩은 d-피르페니돈의 투약량을 함유하기 위한 복수의 구획을 갖는 환형 패널을 포함할 수 있다. 구획은 틀의 중심으로부터 방사상으로 확장되도록 배열될 수 있다. 패널은 환자가 적절한 시간에 제형을 투여하는 것을 알리는 표시를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0202] 특정 구현예에서 스타터 팩은 d-피르페니돈을 사용하는 치료요법의 제 2 주 동안 투약량을 포함한다. 치료 제 2 주 동안 스타터 팩은 d-피르페니돈의 투약량을 함유하기 위한 복수의 구획을 갖는 순환 패널을 포함할 수 있다. 구획은 이들이 중심으로부터 방사상으로 확장되거나 이들이 패널 내에 맞도록 배열될 수 있다. 패널은 환자가 적절한 시점에서 투약량을 투여하는 것을 알리는 표시사항을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0203] 특정 구현예에서 스타터 팩은 d-피르페니돈을 사용하는 치료요법의 제 3 주 동안 투약량을 포함한다. 치료 요법의 제 3 주 동안 패널은 임의적으로 제공된다. 치료의 제 3 주 동안 스타터 팩은 d-피르페니돈의 투약량을 함유하는 복수의 구획을 갖는 순환형 패널을 포함할 수 있다. 구획은 창틀의 중심으로부터 방사상으로 확장되도록 배열될 수 있다. 패널은 환자가 적절한 시점에서 투약량을 투여하는 것을 알리는 표시를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0204] 또다른 구현예에서, 스타터 팩은 스타터 팩의 사용자가 본 발명에 의해 교시되는 투여량 점증 방법에 따라 d-피르페니돈을 투여하도록 배열된다. 물론, 블리스터 팩에 대한 대안책으로서, 투여량은 임의의 유형의 구획 예컨대 플라스틱백에 함유될 수 있거나, 복 형태로 함께 묶인 다른 용기에 함유될 수 있고; 플라스틱 용기는 다른 지질학적 패턴으로 배열되는 스냅-오픈 뚜껑을 갖는 플라스틱 용기이거나, 임의의 다양한 다른 투약량을 포함하는 포장이다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0205] 하나의 구현예에서, d-피르페니돈 치료요법을 환자에게 투여하는 방법은 하기를 포함한다:

[0206] - 소정의 출발 투약량의 d-피르페니돈을 환자에게 처음 투여하는 것, 및

[0207] - 소정의 완전한 투약량의 d-피르페니돈으로 소정의 시간에 걸쳐 환자에게 투여되는 투약량을 단계적으로 확대시키는 것.

[0208] 몇몇 구현예에서, 초기 출발 투약량으로부터 측정되는 소정의 시간은 약 7 일 내지 20 일이다. 몇몇 구현예에서, 소정의 시간은 제 13 또는 14 일이다. 몇몇 구현예에서, 투약량은 1, 2 또는 3 회의 1 일 경구 투여로 나눌 수 있다. 특정 구현예에서, d-피르페니돈은 d₃-피르페니돈이다.

[0209] 인용 참조

[0210] 본원에 인용된 모든 공보 및 참조 (배경 기술 구획을 포함) 는 본원에 그 전체가 참조로 혼입되어 있다. 그러나, 포함된 공보 또는 참조 둘 모두에서 사용되는 임의의 유사한 또는 동일한 용어에 대해, 이들은 이러한 문헌에서 정의되는 것이며, 이러한 문헌에서 명백히 나타내는 이들 용어의 정의 또는 의미는 모든 점에서 제어될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

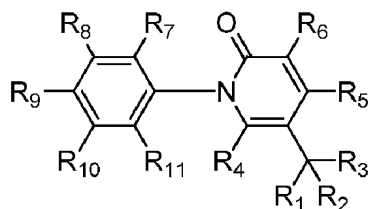
[0211] 상세한 설명

[0212] 본원에 나타난 개시의 이해를 돕기 위해, 다양한 용어를 하기에 정의한다. 일반적으로 본원에 사용된 명명법 및 본원에 기술되는 유기 화학에서의 실험 절차, 의약 화학 및 약동학은 당업자에게 익히 공지되어 있으며 당업계에 통상적으로 사용된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 일반적으로 본 개시가 속하는 당업계에 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 사용된 용어에 대한 복수의 정의가 존재하는 경우, 달리 명시되지 않는 한 구획 내의 정의가 우선시된다.

[0213] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태는 달리 명시되지 않는 한 복수의 물품을 지칭할 수 있다.

[0214] 용어 "d-피르페니돈"은 하기 구조식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 전구약

물을 지칭한다:



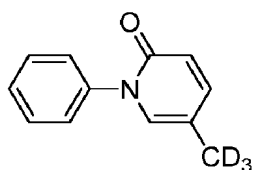
(I)

[이때:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 수소 또는 중수소로 이루어진 군으로부터 선택되고;

하나 이상의 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 중수소임].

특정 구현예에서, d-피르페니돈은 하기 구조식을 갖는 d₃-피르페니돈이다:



d₃-피르페니돈.

용어 "개체"는 영장류 (예를 들어, 인간, 원숭이, 침팬지, 고릴라 등), 설치류 (예를 들어, 쥐, 생쥐, 모래쥐, 햄스터, 흰족제비 등), 토끼목 포유동물, 돼지 (예를 들어, 새끼돼지, 미니돼지), 말, 개, 고양이 등이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 동물을 지칭한다. 본 명세서에서, 용어 "개체"와 "환자"는 예로써, 포유동물 개체, 예를 들면, 인간 환자에 관련하여 동의어로서 이용된다.

용어 "치료한다", "치료하는"과 "치료"는 질환의 경감 또는 소멸; 또는 질환과 연관된 한 가지 이상의 증상의 경감 또는 소멸; 및/또는 질환 자체의 원인 (들) 의 경감 또는 근치를 포괄하도록 의도된다.

용어 "예방한다", "예방하는"과 "예방"은 질환의 발병을 지연 또는 차단하는; 질환에 수반되는 증상을 지연 또는 차단하는; 개체가 질환에 걸리는 것을 방해하는; 및/또는 질환에 걸리는 개체의 위험을 감소시키는 방법을 지칭한다.

용어 "치료학적 유효량"은 투여될 때, 질환의 발병을 예방하거나, 또는 치료되는 질환의 한 가지 이상의 증상을 다소 경감시키는데 충분한 화합물의 양을 지칭한다. "치료학적 유효량"은 또한, 연구원, 수의사, 의사, 또는 임상의로에 의해 탐구되는 세포, 조직, 체계, 동물, 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는데 충분한 화합물의 양을 지칭한다.

용어 "제약학적으로 허용되는 담체", "제약학적으로 허용되는 부형제", "생리학적으로 허용되는 담체", 또는 "생리학적으로 허용되는 부형제"는 제약학적으로 허용되는 물질, 조성물, 또는 운반제, 예를 들면, 액상 또는 고형 충전제, 희석제, 부형제, 용매, 또는 캡슐화 물질을 지칭한다. 각 성분은 제약학적 제제의 다른 성분과의 용화성 관점에서 "제약학적으로 허용"되어야 한다. 이는 또한, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성, 또는 다른 문제점이나 합병증 없이 인간과 동물의 조직 또는 장기와의 접촉 이용에 적합하고, 합리적으로 이익/위험 비율로 균형되어야 한다 (참조: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition; Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004).

용어 "중수소 농축"은 분자 내에서 소정의 위치에서 수소 대신에 중수소의 통합 비율을 지칭한다. 예를 들어, 소정의 위치에서 1 %의 중수소 농축은 소정의 시료 내에서 1 %의 분자가 특정된 위치에서 중수소를 내포한

다는 것을 의미한다. 중수소의 자연 발생 분포가 약 0.0156 %이기 때문에, 비-농축된 출발 물질을 이용하여 합성된 화합물 내에서 임의의 위치에서 중수소 농축은 약 0.0156 %이다. 중수소 농축은 전통적인 분석 방법, 예를 들면, 질량 분석법과 핵자기 공명 분광법을 이용하여 결정될 수 있다.

[0228] 분자 내에서 소정의 위치, 예를 들면, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 을 기술할 때 이용되는 용어 "중수소이다" 또는 분자 구조의 그림에서 소정의 위치를 나타내는데 이용되는 기호 "D"는 특정된 위치가 중수소의 자연 발생 분포를 초과하여 중수소로 농축된다는 것을 의미한다. 하나의 구현예에서, 중수소 농축은 특정된 위치에서 약 1 % 이상, 다른 구현예에서, 약 5 % 이상, 다른 구현예에서, 약 10 % 이상, 다른 구현예에서, 약 20 % 이상, 다른 구현예에서, 약 50 % 이상, 다른 구현예에서, 약 70 % 이상, 다른 구현예에서 약 80 % 이상, 다른 구현예에서 약 90 % 이상, 또는 다른 구현예에서 약 98 % 이상의 중수소이다.

[0229] 용어 "동위원소 농축"은 분자 내에서 소정의 위치에서, 원소의 더욱 우세한 동위원소 대신에 원소의 덜 우세한 동위원소의 통합 비율을 지칭한다.

[0230] 용어 "비-동위원소 농축된"은 다양한 동위원소의 비율이 자연 발생 비율과 실질적으로 동일한 분자를 지칭한다.

[0231] "실질적으로 순수한"과 "실질적으로 균질한"은 박막 크로마토그래피 (TLC), 겔 전기영동, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 핵 자기 공명 (NMR), 및 질량 분석법 (MS) 이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 표준 분석 방법에 의한 측정에서 용이하게 검출되는 불순물이 존재하지 않는 것으로 나타날 만큼 충분히 균질하거나, 또는 추가의 정제가 물질의 물리적 특성과 화학적 특성, 또는 생물학적 특성과 약리학적 특성, 예를 들면, 효소 활성과 생물학적 활성을 검출가능하게 변화시키지 않을 만큼 충분히 순수하다는 것을 의미한다. 특정 구현예에서, "실질적으로 순수한" 또는 "실질적으로 균질한"은 표준 분석 방법에 의한 측정에서 분자의 적어도 약 50 %, 적어도 약 70 %, 적어도 약 80 %, 적어도 약 90 %, 적어도 약 95 %, 적어도 약 98 %, 적어도 약 99 %, 또는 적어도 약 99.5 %가 라세미 혼합물 또는 이의 단일 입체이성질체를 비롯한 단일 화합물인 분자 집합을 지칭한다.

[0232] 용어 "약" 또는 "대략"은 특정 수치에 대한 허용 오차를 의미하는데, 이는 부분적으로, 상기 수치가 어떤 방법에 의해 측정되거나 결정되는 지에 좌우된다. 특정 구현예에서, "대략"은 1 또는 그 이상의 표준 편차를 의미할 수 있다.

[0233] 용어 "활성 성분"과 "활성 물질"은 질환의 한 가지 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선하기 위하여, 단독으로 또는 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제 및/또는 담체와의 조합으로 개체에 투여되는 화합물을 지칭한다.

[0234] 용어 "약물", "치료제"와 "화학치료제"는 질환의 한 가지 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선하기 위하여 개체에 투여되는 화합물, 또는 이의 제약학적 조성물을 지칭한다.

[0235] 본 명세서에서, 용어 "질환"은 용어 "질병", "증후군"과 "상태"(의학적 병태)와 전반적으로 동일한 의미를 갖는 것으로 의도되고 서로 호환되는데, 그 이유는 이들 용어 모두 정상적인 기능을 손상시키고 특징적인 징후와 증상에 의해 전형적으로 드러나는, 신체 또는 신체 일부의 비정상적인 상태를 반영하기 때문이다.

[0236] 용어 "방출 통제 부형제"는 일차적인 기능이 전통적인 즉시 방출 약형과 비교하여, 약형으로부터 활성 물질의 지속 기간 또는 방출 위치를 변화시키는 부형제를 지칭한다.

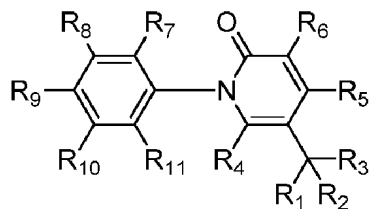
[0237] 용어 "비-방출 통제 부형제"는 일차적인 기능이 전통적인 즉시 방출 약형과 비교하여, 약형으로부터 활성 물질의 지속 기간 또는 방출 위치를 변화시키는 것을 포함하지 않는 부형제를 지칭한다.

[0238] 용어 "보호기" 또는 "제거할 수 있는 보호기"는 히드록실 또는 카르복실기의 산소 원자, 또는 아미노기의 질소 원자와 같은 관능기에 결합하는 경우에 이러한 관능기에서 반응의 발생을 예방하고, 통상적인 화학 또는 효소 단계에 의해 제거되면 관능기를 재확립할 수 있는 기를 나타낸다 (Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999).

[0239] 용어 "섬유증"은 기관 또는 조직 내에 과도한 섬유성 결합조직이 발생하는 것을 말한다.

[0240] 용어 "콜라겐 침윤"은 세포 내로 또는 세포 주변의 세포외 매트릭스내로 결합 조직 콜라겐이 유입되는 것을 말한다. 이는 정상 환경하에 기관 및 조직에서 자연적으로 발생하는 것이지만 과도하게 발생할 수도 있고, 질병을 수반하거나 질병의 원인이 될 수 있다.

- [0241] 용어 "섬유증" 및 "콜라겐 침윤"은 반드시 동의어는 아니지만, 특정 문맥에서는 호환 사용될 수 있다.
- [0242] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "부작용" 및 "이상 반응"은 피르페니돈 치료요법을 받는 환자에서 임의의 원치 않는, 해로운 또는 병리학적 변화를 지칭하며, 이는 의심 원인에 관계없이 치료 및 후치료 기간 동안 환자에게 발생하는 임상적으로 현저한 실험실 비정상도, 물리적 징후 및/또는 증상으로 나타난다. 이러한 정의는 하기를 포함한다: 병발성 병, 손상; 기존 병태의 악화; 제품 철수의 결과로 발생하는 부작용, 오용 또는 과용; 및 전문의에게 임상적으로 중요하게 고려되는 실험실 변수에서의 변화 또는 야기되는 경우 (또는 야기되어야만 하는 경우) 비-프로토콜 치료요법 또는 절차를 개시하거나 제품의 사용을 감소시키거나 중지해야 하는 변수에서의 변화.
- [0243] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "음식과 함께"는 음식이 소비되는 조건이 일반적으로 피르페니돈의 투여 약 1 시간 전 내지 피르페니돈의 투여 약 2 시간 후의 기간 동안 소비되는 것을 의미하는 것으로 한다.
- [0244] 용어 "음식 없이", "금식" 또는 "공복"은 피르페니돈 투여 약 1 시간 전 내지 피르페니돈 투여 약 2 시간 후의 기간 내에 음식이 소비되지 않은 상태를 의미하는 것으로 한다. 몇몇 구현예에서, 피르페니돈의 투여 약 10 시간, 약 8 시간, 약 6 시간, 약 4 시간, 약 2 시간 전에 식품이 소비되지 않은 것이다.
- [0245] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "~의 위험성이 있는 또는 이를 앓고 있는"이란, 피르페니돈 치료요법과 연계된 부작용을 경험할 가능성이 매우 높거나, 이전에 경험했거나 또는 현재 경험하고 있는 환자를 지칭한다. 그러한 부작용을 앓고 있거나 그러한 위험성이 있는 환자를 확인하는 방법이 당업계에 공지되어 있다.
- [0246] **중수소화된 피리디논 유도체**
- [0247] 피르페니돈은 치환된 피리디논-기재 섬유증 조절제 및/또는 콜라겐 침윤 조절제이다. 피르페니돈의 탄소-수소 결합은 자연적으로 발생하는 수소 동위원소의 수소 분포이고, 즉 ^1H 또는 프로튬 (약 99.9844 %), ^2H 또는 중수소 (약 0.0156 %), 및 ^3H 또는 트리튬 (10^{18} 프로튬 원자 당 약 0.5 내지 67 트리튬 원자 범위) 이다. 중수소 혼입의 증가된 수준은, 중수소의 자연 발생 수준을 갖는 화합물에 비해 그러한 섬유증 조절제 및/또는 콜라겐-침투 조절제의 약물동태학, 약물학 및/또는 독성학적 특성에 영향을 미칠 수 있는 검출가능한 "Kinetic Isotope Effect (KIE)"를 생성할 수 있다.
- [0248] 인간에서 피르페니돈은 메틸 기를 산화시킴으로써 대사될 것이다. 분자 상에 다른 부위는 또한 아직 알려지지 않은 약물학적/독성학적 대사산물을 야기하는 변형을 겪을 수 있다. 이들 대사산물의 생성을 제한하는 것은 그러한 약물의 투여의 위험성을 감소시키기 위한 잠재성을 갖고 심지어 증가된 투약량 및 동시에 일어나는 증가된 효능을 허용한다. 이들 변형 모두는 다형적으로 발현되는 효소를 통해 발생할 수 있으며, 따라서 환자간 다양성을 심화시킨다. 또한, 장애, 예컨대 다발성 경화증은 연장된 기간 동안 24 시간 내내 환자에게 투여될 때 최선으로 치료된다. 상기 모든 이유로 인해, 더욱 긴 반감기의 약제가 더욱 큰 효능을 내고 비용을 절감시켜 이들 문제점을 줄일 가능성이 농후하다.
- [0249] 다양한 중수소화 패턴이 하기에 사용될 수 있다:
- [0250] a) 원치 않는 대사산물을 감소시키거나 제거하는데 사용됨,
- [0251] b) 모 약물의 반감기를 증가시키는데 사용됨,
- [0252] c) 원하는 결과를 달성하기 위해 요구되는 투여량의 수를 감소시키는데 사용됨,
- [0253] d) 원하는 결과를 달성하기 위해 요구되는 복용량의 양을 감소시키는데 사용됨,
- [0254] e) 임의의 형성되는 활성 대사산물의 형성을 증가시키는데 사용됨, 및/또는
- [0255] f) 특정 조직에서 해로운 대사산물의 생성을 감소시키고/감소시키거나 다형성이 의도적이든 아니든 다형성에 대해 더욱 안전한 약물 및/또는 더욱 효과적인 약물을 창출하는데 사용됨.
- [0256] 중수소화 접근법은 다양한 산화성 및 라세미화 기전을 통해 대사를 늦추는 강한 잠재력을 갖고 있다.
- [0257] 하나의 양태에서, 본원에 개시된 것은 하기 구조식 I 의 화합물 또는 이의약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 전구약물이다:



(I)

[이때:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및

하나 이상의 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 중수소이고;

R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 이 중수소일 때, 하나 이상의 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, 및 R₆ 은 중수소이다. 또다른 구현예에서, 하나 이상의 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 독립적으로 약 1 % 이상, 약 5 % 이상, 약 10 % 이상, 약 20 % 이상, 약 50 % 이상, 약 70 % 이상, 약 80 % 이상, 약 90 % 이상, 또는 약 98 % 이상의 중수소 농축을 갖는다.

또다른 구현예에서, 하나 이상의 R₁, R₂, 및 R₃ 은 중수소이다.

또다른 구현예에서, R₁, R₂, 및 R₃ 은 중수소이다.

또다른 구현예에서, R₄ 는 중수소이다.

또다른 구현예에서, 하나 이상의 R₅ 및 R₆ 은 중수소이다.

또다른 구현예에서, R₅ 및 R₆ 은 중수소이다.

또다른 구현예에서, R₅ 및 R₆ 은 중수소이고; 및 하나 이상의 R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 중수소이다.

또다른 구현예에서, 하나 이상의 R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 중수소이다.

또다른 구현예에서, R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 중수소이다.

또다른 구현예에서, R₇, R₈, 및 R₉ 는 중수소이고, 하나 이상의 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₀, 및 R₁₁ 은 중수소이다.

또다른 구현예에서, 하나 이상의 R₁, R₂, 및 R₃ 은 중수소이고; R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 수소이다.

또다른 구현예에서, R₁, R₂, 및 R₃ 은 중수소이고; R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 수소이다.

또다른 구현예에서, R₄ 는 중수소이고; R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 수소이다.

또다른 구현예에서, 하나 이상의 R₅ 및 R₆ 은 중수소이고; R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 수소이다.

또다른 구현예에서, R₅ 및 R₆ 은 중수소이고; R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 수소이다.

또다른 구현예에서, 하나 이상의 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆ 은 중수소이고; 및 R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 수소이다.

또다른 구현예에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆ 은 중수소이고; R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 수소이다.

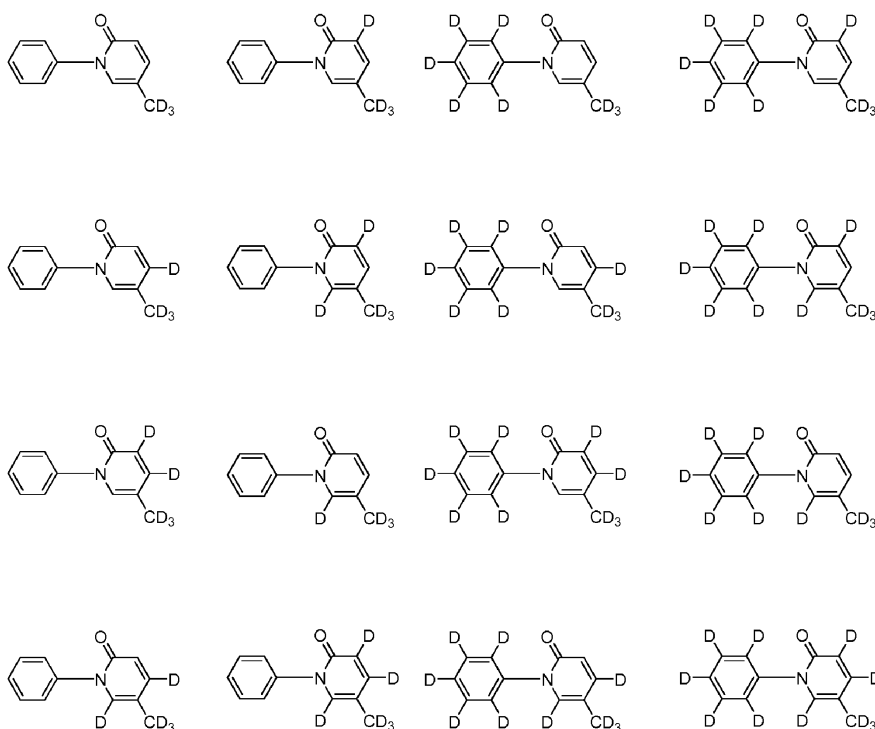
또다른 구현예에서, 하나 이상의 R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 은 중수소이고; 및 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, 및 R₆ 은 수소이다.

[0280] 또다른 구현예에서, R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 중수소이고; 하나 이상의 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , 및 R_6 은 중수소이다.

[0281] 다른 구현예에서, R_1 은 수소이다. 여전히 다른 구현예에서 R_2 는 수소이다. 여전히 다른 구현예에서, R_3 은 수소이다. 여전히 다른 구현예에서 R_4 는 수소이다. 몇몇 구현예에서, R_5 는 수소이다. 여전히 다른 구현예에서 R_6 은 수소이다. 여전히 다른 구현예에서, R_7 은 수소이다. 여전히 다른 구현예에서, R_8 은 수소이다. 몇몇 구현예에서, R_9 는 수소이다. 다른 구현예에서, R_{10} 은 수소이다. 여전히 다른 구현예에서 R_{11} 은 수소이다.

[0282] 다른 구현예에서, R_1 은 중수소이다. 여전히 다른 구현예에서 R_2 는 중수소이다. 여전히 다른 구현예에서, R_3 은 중수소이다. 여전히 다른 구현예에서 R_4 는 중수소이다. 몇몇 구현예에서, R_5 는 중수소이다. 여전히 다른 구현예에서 R_6 은 중수소이다. 여전히 다른 구현예에서, R_7 은 중수소이다. 여전히 다른 구현예에서, R_8 은 중수소이다. 몇몇 구현예에서, R_9 는 중수소이다. 다른 구현예에서, R_{10} 은 중수소이다. 여전히 다른 구현예에서 R_{11} 은 중수소이다.

[0283] 또다른 구현예에서, 화학식 I 의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0284]

[0285] 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 전구약물.

[0286] 또다른 구현예에서, D 로서 표시되는 하나 이상의 위치는 독립적으로 약 1 % 이하, 약 5 % 이하, 약 10 % 이하, 약 20 % 이하, 약 50 % 이하, 약 70 % 이하, 약 80 % 이하, 약 90 % 이하, 또는 약 98 % 이하의 중수소 농축을 갖는다.

[0287] 본원에 개시된 바와 같은 중수소화된 화합물은, ^{13}C 또는 ^{14}C (탄소에 대해), ^{15}N (질소에 대해) 및 ^{17}O 또는 ^{18}O (산소에 대해) 를 포함하나 이에 한정되지 않는 다른 원소에 대해 덜 유효한 동위원소를 함유할 수 있다.

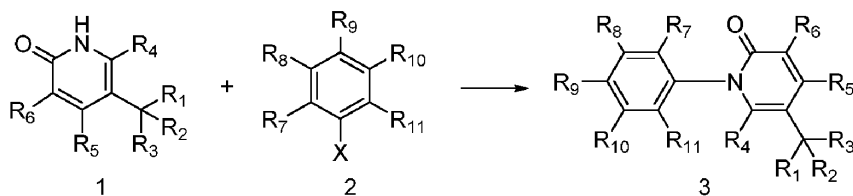
[0288] 하나의 구현예에서, 본 발명에 개시된 중수소화된 화합물은 최대 내약량을 실질적으로 증가시키고, 독성을 감소시키고, 반감기 ($T_{1/2}$) 를 증가시키고, 최소 유효량 (MED) 의 최고 혈장 농도 (C_{\max}) 를 낮추고, 유효량을 낮추어 비-기전-관련된 독성을 감소시키고 및/또는 약물-약물 상호작용의 가능성을 낮추면서도 상응하는 비-동위원소 농축된 분자의 유익한 면을 유지한다.

[0289] 동위원소성 수소는 통합 속도가 미리 결정되는, 중수소화된 시약을 이용하는 합성 기술에 의해 및/또는 통합 속도가 평형 조건에 의해 결정되고 반응 조건에 따라서 매우 변동적일 수 있는 교환 기술에 의해, 본 발명에 개시된 화합물 내로 도입될 수 있다. 알려진 동위원소 함량의 삼중수소화되거나 중수소화된 시약에 의해 삼중수소 또는 중수소가 직접적으로, 그리고 특이적으로 도입되는 합성 기술은 높은 삼중수소 또는 중수소 존재도를 산출할 수 있긴 하지만, 요구되는 화학적 성질에 의해 제한될 수 있다. 이에 더하여, 표지된 분자는 이용된 합성 반응의 격렬함에 따라서 변할 수 있다. 다른 한편, 교환 기술은, 종종 분자 상의 많은 부위에 걸쳐 동위원소가 분포되는 낮은 삼중수소 또는 중수소 통합을 산출할 수 있긴 하지만, 별도의 합성 단계를 필요로 하지 않고 표지되는 분자의 구조를 파괴할 가능성이 더욱 낮다는 이점을 제공한다.

[0290] 동위원소 수소는 중수소화된 시약을 사용하는 합성 기술에 의해 본원에 개시된 바와 같은 본원에 개시된 화합물의 화합물로 도입될 수 있으며, 이에 의한 혼입율은 사전에 결정되고/되거나 교환 기술에 의해 사전에 결정되며, 이때 혼입율은 평형 조건에 의해 결정되고, 이는 반응 조건에 따라 매우 가변적일 수 있다. 합성 기술 (여기서 삼중수소 또는 중수소는 공지된 동위원소 함량의 삼중수소화되거나 중수소화된 시약에 의해 직접적이고 구체적으로 삽입됨) 은 높은 삼중수소 또는 중수소 풍부도를 생성할 수 있으나, 요구되는 화학에 의해 제한될 수 있다. 또한, 사용되는 합성 반응의 엄격도에 따라 라벨링된 분자는 변경될 수 있다. 다른 한편으로는, 교환 기술은 본 발명에 개시된 바와 같은 화합물은 당업자에게 공지된 방법 또는 이들의 일상적인 변형 및/또는 본 명세서의 실시예 섹션에서 기술된 절차와 유사한 절차와 이들의 일상적인 변형 및/또는 [Esaki et al., *Tetrahedron* **2006**, 62, 10954-10961], [Smith et al., *Organic Syntheses* **2002**, 78, 51-56], US 3,974,281 과 W02006/014087, 및 이들 문헌에서 언급된 참고문헌에 존재하는 절차와 이들의 일상적인 변형에 의해 제조될 수 있다. 본 발명에 개시된 바와 같은 화합물은 또한, 아래의 반응식과 이들의 일상적인 변형 중에서 임의의 한 가지에 도시된 바와 같이 제조될 수도 있다.

[0291] 예를 들어, 본 발명에 개시된 바와 같은 특정한 화합물은 반응식 1과 2에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0292] [반응식 1]



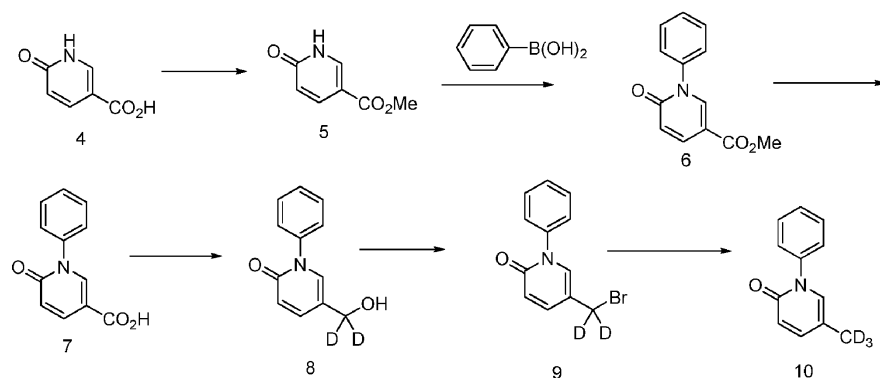
[0293]

[0294] 아미노피리돈 1 은 구리 분말과 같은 구리 함유 시약 존재하에 탄산칼륨과 같은 염기로 처리할 때, 용매 존재하에 또는 부재하에 상승된 온도에서 벤젠 2(이때 X는 브롬 또는 요오드이다) 와 반응시켜 화학식 1의 N-아릴 피리디논 3 을 수득한다.

[0295] 중수소는 적절한 중수소화된 중간체를 이용함으로써, 반응식 1에 도시된 바와 같은 합성 절차에 따라 상이한 위치에 합성적으로 통합된다. 예를 들어, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, 및 R₆ 의 위치에 중수소를 도입하기 위하여, 상응하는 중수소 치환을 보유하는 2-히드록시-5-피콜린이 이용될 수 있다. R₇, R₈, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 에서 선택된 하나 또는 그 이상의 위치에 중수소를 도입하기 위해, 상응하는 중수소 치환을 보유하는 적절한 할로벤젠이 이용될 수 있다. 이들 중수소화된 중간체는 상업적으로 이용가능하거나, 또는 당업자에게 공지된 방법 또는 본 명세서의 실시예 구획에서 기술된 절차와 유사한 절차와 이들의 일상적인 변형에 의해 제조된다.

[0296] 중수소는 또한, 양성자-중수소 평형 교환을 통하여, 교환가능 양성자를 보유하는 다양한 위치에 통합될 수도 있다. 이들 양성자는 당분야에 공지된 양성자-중수소 교환 방법을 통하여, 선택적으로 또는 비-선택적으로 중수소로 대체될 수 있다.

[0297] [반응식 2]



[0298]

[0299] 6-히드록시니코틴산 (4) 은 티오닐 클로라이드와 메탄올과 반응하여, 메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트 (5) 가 제공되고, 이는 구리 (II) 아세테이트 모노하이드레이트, 피리딘, 및 디클로로메탄내 분자채 존재하에 페닐보론산과 반응하여, 메틸-6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트 (6) 가 제공된다. 화합물 6 은 테트라하이드로푸란 물에 리튬 히드록시드 모노하이드레이트로 가수분해되어, 6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트 (7) 가 제공된다. 산 7 은 테트라하이드로푸란 내 N-메틸모르폴린 존재하에 이소부틸 클로로포르메이트와 반응하여, 혼합형 무수물이 제공되고, 이는 테트라하이드로푸란내 중수소 붕소 나트륨으로 환원되어 d₂-5-(히드록시메틸)-1-페닐피리딘-2(1H)-온 (8) 이 제공된다. 화합물 8 은 디클로로메탄내 포스포러스 트리브로마이드와 반응시킴으로써 d₂-5-브로모메틸-1-페닐-1H-피리딘-2(1H)-온 (9) 으로 전환된다. 브롬화물 9 는 중수소 리튬 알루미늄으로 환원되어 화학식 I의 d₃-5-(메틸)-1-페닐피리딘-2(1H)-온 (10) 이 제공된다.

[0300]

본 발명에 개시된 화합물은 ["Stereochemistry of Carbon Compounds" Eliel and Wilen, John Wiley & Sons, New York, 1994, pp. 1119-1190] 에서 기술된 바와 같이, 하나 이상의 키랄 중심, 키랄 축 및/또는 키랄 면을 보유할 수 있다. 이들 키랄 중심, 키랄 축과 키랄 면은 (R) 또는 (S) 배열이거나, 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[0301]

적어도 하나의 키랄 중심을 보유하는 화합물을 포함하는 조성물을 특성화하는 다른 방법은 편광의 광선에 대한 상기 조성물의 효과에 기초한다. 평면 편광의 광선이 키랄 화합물의 용액을 통과할 때, 발생하는 광의 편광 평면은 최초 평면에 비하여 회전된다. 이러한 현상은 광학 활성으로 알려져 있고, 편광의 평면을 회전하는 화합물은 광학 활성을 갖는다고 한다. 화합물의 한 거울상이성질체는 한 방향으로 편광의 광선을 회전시킬 것이고, 다른 거울상이성질체는 반대 방향으로 편광의 광선을 회전시킬 것이다. 편광을 시계 방향으로 회전시키는 거울상이성질체는 (+) 거울상이성질체이고, 편광을 반시계 방향으로 회전시키는 거울상이성질체는 (-) 거울상이성질체이다. 본 발명에 개시된 조성물의 범위에는 본 발명에 개시된 화합물의 (+) 및/또는 (-) 거울상이성질체를 0 내지 100 % 포함하는 조성물이 포함된다.

[0302]

본 발명에 개시된 바와 같은 화합물이 알케닐 또는 알케닐렌 기를 보유하는 경우에, 상기 화합물은 기하학적 시스/트랜스 (또는 Z/E) 이성질체 중에서 한 가지 또는 혼합물로서 존재한다. 구조 이성질체가 저에너지 장벽을 통하여 상호전환될 수 있는 경우에, 본 발명에 개시된 화합물은 단일 호변체 또는 호변체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 이는 예로써, 이미노, 케토, 또는 옥심 기를 보유하는 본 발명에 개시된 화합물에서 양성자 호변체화; 또는 방향족 모이더티를 보유하는 화합물에서 소위 원자가 호변체화의 형태를 취할 수 있다. 단일 화합물은 한 가지 이상의 유형의 이성질성을 나타낼 수도 있다.

[0303]

본 발명에 개시된 화합물은 거울상이성질성에서 순수한, 예를 들면, 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체 이성질체이거나, 또는 입체이성질성 혼합물, 예를 들면, 거울상이성질체의 혼합물, 라세미 혼합물, 또는 부분입체 이성질성 혼합물일 수 있다. 따라서, 당업자가 인지하는 바와 같이, (R) 형태에서 화합물의 투여는 생체내에서 에피머화가 진행되는 화합물의 경우에, (S) 형태에서 화합물의 투여에 동등하다. 독립적인 거울상이성질체의 제조/분리를 위한 통상적인 기술에는 예로써, 키랄 크로마토그래피, 재결정화, 분해, 부분입체이성질성 염 형성, 또는 부분입체이성질성 부가물로 유도체화와 그 이후에, 분리를 이용한, 적절한 광학적으로 순수한 전구체로부터 키랄 합성 또는 라세미체의 분해가 포함된다.

- [0304] 본 발명에 개시된 화합물이 산성 또는 염기성 모이어티를 보유하는 경우에, 이는 또한, 제약학적으로 허용되는 염으로서 개시될 수 있다 (참조: Berge et al., *J. Pharm. Sci.* **1977**, 66, 1-19; "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use," Stah and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002).
- [0305] 제약학적으로 허용되는 염의 제조에 이용하기 적합한 산에는 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아실화된 아미노산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 붕산, (+)-캄포르산, 캄포르설폰산, (+)-(1S)-캄포르-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 구연산, 시클라민산, 시클로헥산설폰산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-히드록시-에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타릭산, 젠티식산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루쿠론산, L-글루타민산, α-옥소-글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염화수소산, 요오드화수소산, (+)-L-유산, (±)-DL-유산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, (-)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메탄설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 1-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모익산, 과염소산, 인산, L-피로글루타민산, 당산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바신산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설폰산, 운데실렌산, 및 발레르산이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.
- [0306] 제약학적으로 허용되는 염의 제조에 이용하기 적합한 염기에는 무기 염기, 예를 들면, 수산화마그네슘, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 수산화아연, 또는 수산화나트륨; 및 유기 염기, 예를 들면, L-아르기닌, 베네타민, 벤자민, 콜린, 데아놀, 디에탄올아민, 디에틸아민, 디메틸아민, 디프로필아민, 디이소프로필아민, 2-(디에틸아미노)-에탄올, 에탄올아민, 에틸아민, 에틸렌디아민, 이소프로필아민, N-메틸-글루카민, 히드라민, 1H-이미다졸, L-리신, 모르폴린, 4-(2-히드록시에틸)-모르폴린, 메틸아민, 피페리딘, 피페라진, 프로필아민, 피롤리딘, 1-(2-히드록시에틸)-피롤리딘, 피리딘, 퀴놀린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 이차 아민, 트리에탄올아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, N-메틸-D-글루카민, 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판다올, 및 트로메타민을 비롯한 일차, 이차, 삼차와 사차 지방족과 방향족 아민이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.
- [0307] 본 발명에 개시된 바와 같은 화합물은 또한, 전구약물로서 설계될 수도 있는데, 이러한 전구약물은 본 발명에 개시된 바와 같은 화합물의 기능적 유도체이고 생체내에서 부모 화합물로 용이하게 전환가능하다. 전구약물은 종종 유용한데, 그 이유는 일부 상황에서, 이들이 부모 화합물보다 투여하기 용이하기 때문이다. 이들은 예로써, 경구 투여에 의해 생체이용가능한 반면, 부모 화합물은 그렇지 않다. 전구약물은 또한, 부모 화합물에 비하여 제약학적 조성물에서 강화된 용해도를 가질 수도 있다. 전구약물은 효소 공정과 물질대사 가수분해를 비롯한 다양한 기전에 의해 부모 약물로 전환될 수도 있다 (참조: Harper, *Progress in Drug Research* **1962**, 4, 221-294; Morozowich et al. in "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang et al., *Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti et al., *Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, 27, 235-256; Mizen et al., *Pharm. Biotech.* **1998**, 11, 345-365; Gagnault et al., *Pract. Med. Chem.* **1996**, 671-696; Asgharnejad in "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon et al., Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1990**, 15, 143-53; Balimane and Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* **1997**, 20, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* **1979**, 86, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* **1987**, 17, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1992**, 8, 1-38; Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 115-130; Fleisher et al., *Methods Enzymol.* **1985**, 112, 360-381; Farquhar et al., *J. Pharm. Sci.* **1983**, 72, 324-325; Freeman et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 875-877; Friis and Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1996**, 4, 49-59; Gangwar et al., *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, **1977**, 409-421; Nathwani and Wood, *Drugs* **1993**, 45, 866-94; Sinhababu and Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 241-273; Stella et al., *Drugs* **1985**, 29, 455-73; Tan et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 131-148; Valentino and Borchardt, *Drug Discovery Today* **1997**, 2, 148-155; Wiebe and Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 63-80; Waller et al., *Br. J. Clin. Pharmac.* **1989**, 28, 497-507.
- [0308] **제약학적 조성물**
- [0309] 본 발명에서는 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와의 조합으로, 제약학적으로 허용되는 운반제, 담체, 희석제, 또는 부형제, 또는 이들의 혼합물과 합병된, 활성 성분으로서 본 발명에 개시된 바와 같은

화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 또는 전구약물을 포함하는 제약학적 조성물이 개시된다.

[0310] 본 발명에서는 변형된 방출 약형으로 제약학적 조성물이 개시되는데, 이들은 본 발명에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 또는 전구약물; 및 본 명세서에 기술된 바와 같은 하나 이상의 방출 통제 부형제 또는 담체를 포함한다. 적절한 변형된 방출 약형 운반체에는 친수성 또는 소수성 매트릭스 장치, 수용성 분리 층 코팅, 장용 코팅, 삼투압 장치, 복수미립자 장치, 및 이들의 조합이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 이들 제약학적 조성물은 또한, 비-방출 통제 부형제 또는 담체를 포함할 수도 있다.

[0311] 더 나아가, 본 발명에서는 장용 코팅된 약형으로 제약학적 조성물이 개시되는데, 이들은 본 발명에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 또는 전구약물; 및 장용 코팅된 약형에서 이용을 위한 하나 이상의 방출 통제 부형제 또는 담체를 포함한다. 이들 제약학적 조성물은 또한, 비-방출 통제 부형제 또는 담체를 포함할 수도 있다.

[0312] 이에 더하여, 본 발명에서는 비등 약형으로 제약학적 조성물이 개시되는데, 이들은 본 발명에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 또는 전구약물; 및 비등 약형에서 이용을 위한 하나 이상의 방출 통제 부형제 또는 담체를 포함한다. 이들 제약학적 조성물은 또한, 비-방출 통제 부형제 또는 담체를 포함할 수도 있다.

[0313] 부가적으로, 즉시 방출 성분과 적어도 하나의 지연 방출 성분을 보유하고, 0.1 시간 내지 24 시간 분리된 적어도 2 개의 연속 펄스의 형태로 화합물의 불연속 방출을 제공할 수 있는 약형으로 제약학적 조성물이 개시된다. 이들 제약학적 조성물은 본 발명에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 또는 전구약물; 및 하나 이상의 방출 통제와 비-방출 통제 부형제 또는 담체, 예를 들면, 삼켜질 수 있는 물질로서, 붕괴가능 반-투과성 막에 적합한 부형제 또는 담체를 포함한다.

[0314] 본 발명에서는 또한, 개체에 경구 투여용 약형으로 제약학적 조성물이 개시되는데, 이들은 알칼리로 부분적으로 중화되고 양이온 교환 능력과 위액-저항성 외부 층을 보유하는 위액-저항성 중합성 층상 물질을 포함하는 중간체 반응 층에 의해 둘러싸인, 본 발명에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 또는 전구약물; 및 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함한다.

[0315] 본 발명에서는 경구 투여를 위하여 필름-피복된 즉시-방출 정제형태에 약 0.1 내지 약 1000 mg, 약 1 내지 약 500 mg, 약 2 내지 약 100 mg, 약 1 mg, 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg의 본 발명에 개시된 바와 같은 하나 이상의 화합물을 포함하는 제약학적 조성물이 개시된다. 이들 제약학적 조성물은 하이프로멜로즈, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 크로스카르멜로즈 나트륨, 마그네슘 스테아레이트, 미소결정 셀룰로오즈, 포비돈, 선젤라틴화된 전분, 프로필렌 글리콜, 이산화실리콘, 소르빈산, 소르비탄 모노레이트, 스테아린산, 활석, 이산화티타늄 및 바닐린을 추가 포함한다.

[0316] 본 발명에서는 경구 투여를 위하여 필름-피복된 즉시-방출 정제형태에 약 0.1 내지 약 1000 mg, 약 1 내지 약 500 mg, 약 2 내지 약 250 mg, 약 1 mg, 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg의 본 발명에 개시된 바와 같은 하나 이상의 화합물을 포함하는 제약학적 조성물이 개시된다. 이들 제약학적 조성물은 하이프로멜로즈, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 콜로이드성 이산화실리콘, 크로스카르멜로즈 나트륨, 마그네슘 스테아레이트, 미소결정 셀룰로오즈, 포비돈, 프로필렌 글리콜, 소르빈산, 소르비탄 모노레이트, 이산화티타늄 및 바닐린을 추가 포함한다.

[0317] 본 발명에서는 경구 투여를 위하여 필름-피복된 연장된-방출 정제형태에 약 0.1 내지 약 1000 mg, 약 1 내지 약 500 mg, 약 2 내지 약 250 mg, 약 1 mg, 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg의 본 발명에 개시된 바와 같은 하나 이상의 화합물을 포함하는 제약학적 조성물이 개시된다. 이들 제약학적 조성물은 셀룰로오즈 폴리머, 락토즈 모노하이드레이트, 마그네슘 스테아레이트, 프로필렌 글리콜, 소르빈산, 소르비탄 모노레이트, 활석, 이산화티타늄 및 바닐린을 추가 포함한다.

[0318] 본 발명에서는 경구 현탁액용 과립 형에 약 0.1 내지 약 1000 mg, 약 1 내지 약 500 mg, 약 2 내지 약 250 mg, 약 1 mg, 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg,

약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg의 본 발명에 개시된 바와 같은 하나 이상의 화합물을 포함하는 제약학적 조성물이 개시된다. 이를 제약학적 조성물은 카르보머, 카스터리유, 구연산, 하이프로멜로스 프탈레이트, 말토덱스트린, 칼륨 소르베이트, 이산화 실리콘, 슈크로즈, 산탄검, 이산화티타늄 및 과일 편지 향을 추가 포함한다.

[0319] 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 단위-약형 또는 복합-약형으로 개시된다. 본 명세서에서, 단위-약형은 인간과 동물 개체에 투여하기 적합하고 당분야에 공지된 바와 같이 개별적으로 포장된 물리적으로 분리된 단위를 지칭한다. 각 단위-용량은 요구되는 제약학적 담체 또는 부형제와 공동으로, 원하는 치료 효과를 산출하는데 충분한 미리 결정된 양의 활성 성분을 내포한다. 단위-약형의 실례에는 애플, 주사기, 및 개별적으로 포장된 정제와 캡슐이 포함된다. 단위-약형은 분취물 또는 이들의 복합으로 투여될 수도 있다. 복합-약형은 분리된 단위-약형으로 투여되는, 단일 용기 내에 포장된 복수의 동일한 단위-약형이다. 복합-약형의 실례에는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병, 또는 파인트 또는 갤런의 병이 포함된다.

[0320] 본 발명에 개시된 바와 같은 화합물은 단독으로, 또는 본 발명에 개시된 하나 이상의 다른 화합물, 하나 이상의 다른 활성 성분과의 조합으로 투여될 수 있다. 본 발명에 개시된 화합물을 포함하는 제약학적 조성물은 경구, 비경구와 국소 투여를 위한 다양한 약형으로 제제화될 수 있다. 제약학적 조성물은 또한, 지연-, 확장-, 연장-, 지속-, 맥동-, 통제-, 가속화-와 신속-, 표적-, 프로그램-방출, 및 위 정제 약형을 비롯한 변형된 방출 약형으로서 제제화될 수 있다. 이들 약형은 담당자에게 공지된 통상적인 방법과 기술에 따라 제조될 수 있다 (참조: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Rathbone et al., Eds., *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; Vol. 126).

[0321] 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 한 번에, 또는 시간 간격에서 여러 번 투여될 수 있다. 정확한 용량과 치료 기간은 치료되는 환자의 연령, 체중과 상태에 따라 달라지고, 공지된 검사 프로토콜을 이용하여 경험적으로, 또는 생체내 또는 시험관내 검사 또는 진단 데이터로부터 추정에 의해 결정될 수 있다. 또한, 임의의 특정 개체에서, 특정한 투약 섭생은 개별적인 필요와 이들 제제를 투여하거나 이들 제제의 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간의 흐름에서 조정되어야 한다.

[0322] 환자의 상태가 개선되지 않는 경우에, 의사의 판단에 따라, 화합물은 상기 환자의 질병 또는 상태를 개선하거나, 또는 이러한 질병 또는 상태의 증상을 통제하거나 제한하기 위하여 장기적으로, 다시 말하면, 환자의 전체 생애 동안에 비롯한 확장된 기간 동안 투여될 수 있다.

[0323] 환자 상태가 개선되는 경우에, 의사의 판단에 따라서, 화합물의 투여는 일정 기간 (즉, "약물의 휴일") 동안 연속적으로 제공되거나, 또는 일시적으로 중단될 수 있다.

[0324] 환자 상태의 개선이 나타나면, 필요한 경우에 유지 용량이 투여된다. 차후에, 투여량 또는 투여빈도, 또는 둘 모두 증상의 함수로서, 개선된 질환, 질병 또는 상태가 유지되는 수준까지 감소될 수 있다. 하지만, 환자는 증상이 재발하는 경우에 장기적인 기초에서 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.

[0325] A. 경구 투여

[0326] 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 경구 투여를 위한 고형, 반고형, 또는 액상 약형으로 제제화될 수 있다.

본 명세서에서, 경구 투여에는 볼, 혀, 및 혀 밑 투여 역시 포함된다. 적절한 경구 약형에는 정제, 캡슐, 알약, 트로키, 마름모꼴정제, 방향제, 교감, 펠릿, 의약품 츄잉검, 과립, 벌크 분말, 비등 또는 비-비등 분말 또는 과립, 용액, 에멀전, 현탁액, 용액, 웨이퍼, 스프링클, 엘릭시르, 및 시럽이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 활성 성분 이외에, 제약학적 조성물은 접합제, 충전제, 희석제, 붕해제, 습윤제, 윤활제, 활택제, 착색제, 염료-이동 저해물질, 감미료, 및 향미제가 포함되지만 이들에 국한되지 않는 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 내포할 수 있다.

[0327] 접합제 또는 제립제는 압축 이후에 정제가 본래 상태로 남아있도록 담보하기 위하여 정제에 점착력을 부여한다.

적절한 접합제 또는 제립제에는 전분, 예를 들면, 옥수수 전분, 감자 전분, 및 호화 전분 (예를 들어, STARCH 1500); 젤라틴; 당, 예를 들면, 슈크로오스, 글루코오스, 텍스트로스, 당밀, 및 락토오스; 자연과 합성 검, 예를 들면, 아카시아, 알긴산, 알긴산염, 아이슬란드 이끼의 추출물, 판와르 검, 가티 검, 이사브골 허스크의 점액, 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 비검 (Veegum), 낙엽송 아라비노갈락탄, 분말 트래거캔스, 및 구아 검; 셀룰로오스, 예를 들면, 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세트산염, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스 (HEC), 히

드록시프로필셀룰로오스 (HPC), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC); 미세결정성 셀룰로오스, 예를 들면, AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); 이들의 혼합물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 적절한 충전제에는 활석, 탄산칼슘, 미세결정성 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 호화 전분, 및 이들의 혼합물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 이러한 접합제 또는 충전제는 제약학적 조성물 본 발명에 개시된 내에서 중량으로 약 50 내지 약 99 % 범위로 존재한다.

[0328] 적절한 희석제에는 인산이칼슘, 황산칼슘, 락토오스, 소르비톨, 수크로오스, 이노시톨, 셀룰로오스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 건성 전분, 및 분당이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 일정한 희석제, 예를 들면, 만니톨, 락토오스, 소르비톨, 수크로오스, 및 이노시톨은 충분한 양으로 존재할 때, 일부 압축된 정제에, 입내에서 저작에 의한 분해를 가능하게 하는 특성을 부여할 수 있다. 이들 압축된 정제는 저작가능 정제로서 이용될 수 있다.

[0329] 적절한 봉해제에는 한천; 벤토나이트; 셀룰로오스, 예를 들면, 메틸셀룰로오스와 카르복시메틸셀룰로오스; 목재 제품; 천연 스펀지; 양이온-교환 수지; 알긴산; 검, 예를 들면, 구아 검과 비검 HV; 감귤류 펄프; 교차-연결된 셀룰로오스, 예를 들면, 크로스카르멜로스; 교차-연결된 중합체, 예를 들면, 크로스포비돈; 교차-연결된 전분; 탄산칼슘; 미세결정성 셀룰로오스, 예를 들면, 나트륨 전분 글리콜레이트; 폴라크틸린 칼륨; 전분, 예를 들면, 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분, 및 호화 전분; 점토; 엘라인; 및 이들의 혼합물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 본 발명에 개시된 제약학적 조성물에서 봉해제의 양은 제제의 유형에 따라 달라지고, 당업자가 용이하게 인식할 수 있다. 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 중량으로 약 0.5 내지 약 15 %, 또는 약 1 내지 약 5 %의 봉해제를 내포할 수 있다.

[0330] 적절한 윤활제에는 칼슘 스테아르산염; 마그네슘 스테아르산염; 무기 오일; 경 무기 오일; 글리세린; 소르비톨; 만니톨; 글리콜, 예를 들면, 글리세롤 베헤네이트와 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); 스테아르산; 나트륨 라우릴 황산염; 활석; 땅콩 오일, 목화씨 오일, 해바라기 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 및 콩 오일을 비롯한 수소화된 식물성 오일; 아연 스테아르산염; 에틸 올레산염; 에틸 라우르산염; 한천; 전분; 리코포디움; 실리카 또는 실리카 겔, 예를 들면, AEROSIL[®] 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) 과 CAB-O-SIL[®] Cabot Co., Boston, MA); 및 이들의 혼합물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 중량으로 약 0.1 내지 약 5 %의 윤활제를 내포할 수 있다.

[0331] 적절한 활택제에는 콜로이드성 이산화실리콘, CAB-O-SIL[®] (Cabot Co. of Boston, MA), 및 아스베스토스-없는 활석이 포함된다. 착색제에는 임의의 승인되고 공인된 물 용해성 FD&C 염료, 및 알루미나 수화물에서 현탁된 물 불용성 FD&C 염료, 및 칼라 레이크와 이들의 혼합물이 포함된다. 칼라 레이크는 중금속의 가수 산화물에 물-불용성 염료의 흡수에 의한 조합이고, 상기 염료의 불용성 형태를 경과한다. 향미제에는 식물체, 예를 들면, 과일로부터 추출된 천연 풍미, 및 유쾌한 미각을 산출하는 화합물의 합성 혼합물, 예를 들면, 페퍼민트와 메틸 살리실레이트가 포함된다. 감미료에는 수크로오스, 락토오스, 만니톨, 시럽, 글리세린, 및 인공 감미료, 예를 들면, 사카린과 아스파테임이 포함된다. 적절한 유화제에는 젤라틴, 아카시아, 트래거캔스, 벤토나이트, 및 계면활성제, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레산염 (TWEEN[®] 20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레산염 80 (TWEEN[®] 80), 및 트리에탄올아민 올레산염이 포함된다. 현탁제와 분산제에는 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 펙틴, 트래거캔스, 비검, 아카시아, 나트륨 카보메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 폴리비닐피롤리돈이 포함된다. 보존제에는 글리세린, 메틸-과 프로필파라벤, 벤조산, 나트륨 벤조산염과 알코올이 포함된다. 습윤제에는 프로필렌 글리콜 모노스테아르산염, 소르비탄 모노올레산염, 디에틸렌 글리콜 모노라우르산염, 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르가 포함된다. 용매에는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알코올, 및 시럽이 포함된다. 에멀전에 이용되는 비-수성 액체의 실레에는 무기 오일과 목화씨 오일이 포함된다. 유기산에는 구연산과 타르타르산이 포함된다. 이산화탄소의 공급원에는 중탄산나트륨과 탄산나트륨이 포함된다.

[0332] 많은 담체와 부형제는 심지어 동일한 제제 내에서 여러 기능을 수행할 수도 있다.

[0333] 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 압축된 정제, 정제 가루약, 저작가능 마름모꼴정제, 급속 용해성 정제, 복합 압축된 정제, 또는 장용-코팅 정제, 당-코팅된 정제 또는 필름-코팅된 정제로서 제제화될 수 있다. 장용-코팅된 정제는 위산의 작용에 저항하지만 장내에서 용해되거나 분해되고, 따라서 위의 산성 환경으로부터 활성 성분을 보호하는 물질로 코팅된 압축된 정제이다. 장용-코팅에는 지방산, 지방, 페닐살리실레이트, 왁스,

셀락, 암모니화된 셀락, 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 당-코팅된 정제는 당 코팅에 의해 둘러싸인 압축된 정제인데, 이는 불쾌한 맛 또는 향기를 감추거나, 또는 정제를 산화로부터 보호하는데 유익하다. 필름-코팅된 정제는 수용성 물질의 얇은 층 또는 필름으로 보호된 압축된 정제이다. 필름 코팅에는 히드록시에틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 필름 코팅은 당 코팅과 동일한 전반적인 특징을 부여한다. 복합 압축된 정제는 층상 정제, 및 압력-코팅된 정제 또는 건조-코팅된 정제를 비롯한 1 회 이상의 압축 주기에 의해 만들어진 압축된 정제이다.

[0334] 이들 정제 약형은 단독으로, 또는 접합제, 봉해제, 통제된 방출 중합체, 윤활제, 회석제 및/또는 착색제를 비롯한, 본 명세서에 기술된 하나 이상의 담체 또는 부형제와의 조합으로, 분말, 결정 또는 과립 형태로 활성 성분으로부터 제조될 수 있다. 향미제와 감미료는 저작가능 정제와 마름모꼴정제의 형성에서 특히 유용하다.

[0335] 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 연성 또는 경성 캡슐로서 제제화될 수도 있는데, 이들은 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 전분, 또는 칼슘 알긴산염으로부터 만들어질 수 있다. 건성-충진된 캡슐 (dry-filled capsule, DFC) 로 알려져 있는 경성 젤라틴 캡슐은 2가지 단면으로 구성되는데, 한 단면이 다른 단면 위로 미끄러져 들어가고, 따라서 활성 성분을 완전하게 둘러싼다. 연성 탄성 캡슐 (soft elastic capsule, SEC) 은 연성 구형 껍질, 예를 들면, 젤라틴 껍질인데, 이는 글리세린, 소르비톨, 또는 유사한 폴리올의 첨가에 의해 가소화된다. 연성 젤라틴 껍질은 미생물의 성장을 예방하기 위하여 보존제를 내포할 수 있다. 적절한 보존제는 메틸-과 프로필 파라벤, 및 소르빈산을 비롯하여, 본 명세서에 기술된 바와 같은 것들이다. 본 발명에 개시된 액상, 반고형과 고형 약형은 캡슐 내에 피포될 수 있다. 적절한 액상과 반고형 약형에는 프로필렌 탄산염, 식물성 오일, 또는 트리글리세리드에서 용액과 현탁액이 포함된다. 이들 용액을 내포하는 캡슐은 U.S. Pat. No. 4,328,245; 4,409,239; 4,410,545에서 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 이들 캡슐은 또한, 활성 성분의 용해를 변경하거나 지속하기 위하여 당업자에게 공지된 바와 같이 코팅될 수도 있다.

[0336] 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 에멀전, 용액, 현탁액, 엘릭시르, 및 시럽을 비롯한 액상과 반고형 약형으로 제제화될 수도 있다. 에멀전은 2-상 시스템인데, 여기서 한 액체는 다른 수중유 또는 유중수 액체를 통하여 작은 소구체의 형태로 분산된다. 에멀전은 제약학적으로 허용되는 비-수성 액체 또는 용매, 유화제, 및 보존제를 포함할 수 있다. 현탁액은 제약학적으로 허용되는 현탁제와 보존제를 포함할 수 있다. 수성 알코올 용액은 제약학적으로 허용되는 아세탈, 예를 들면, 저급 알킬 알데히드의 디 (저급 알킬) 아세탈 (용어 "저급"은 1 개 내지 6 개 탄소 원자를 보유하는 알킬을 의미한다), 예를 들어, 아세트알데히드 디에틸 아세탈; 및 하나 이상의 히드록실 기를 보유하는 물-혼화성 용매, 예를 들면, 프로필렌 글리콜과 에탄올을 포함할 수 있다. 엘릭시르는 투명하고 단맛이 나는 수성알코올 용액이다. 시럽은 당, 예를 들면, 수크로오스의 농축된 수성 용액이고, 또한 보존제를 내포한다. 액상 약형의 경우에, 예로써, 폴리에틸렌 글리콜에서 용액은 투여를 위하여 편의하게 측정되는 충분한 양의 제약학적으로 허용되는 액상 담체, 예를 들면, 물로 희석될 수 있다.

[0337] 다른 유용한 액상과 반고형 약형에는 본 발명에 개시된 활성 성분, 그리고 1,2-디메톡시메탄, 디글라임, 트리글라임, 테트라글라임, 폴리에틸렌 글리콜-350-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-550-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-750-디메틸 에테르를 비롯한 디알킬화된 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜을 내포하는 것들이 포함되지만 이들에 국한되지 않는데, 여기서 350, 550과 750은 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량의 근사값을 지칭한다. 이들 제제는 하나 이상의 항산화제, 예를 들면, 부틸화된 히드록시톨루엔 (BHT), 부틸화된 히드록시아니솔 (BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 히드로퀴논, 히드록시코우마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스코르브산, 말산, 소르비톨, 인산, 중아황산염, 나트륨 메타중아황산염, 티오디프로피온산과 이의 에스테르, 및 디티오카바메이트를 더욱 포함할 수 있다.

[0338] 경구 투여를 위한 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 또한, 리포솜, 교질 입자, 미소구, 또는 나노시스템 형태로 제제화될 수도 있다. 교질 입자 약형은 U.S. Pat. No. 6,350,458 에서 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0339] 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 액상 약형으로 재구성되는 비-비등 또는 비등, 과립과 분말로서 제제화될 수도 있다. 비-비등 과립 또는 분말에 이용되는 제약학적으로 허용되는 담체와 부형제에는 회석제, 감미료, 및 습윤제가 포함된다. 비등 과립 또는 분말에 이용되는 제약학적으로 허용되는 담체와 부형제에는 유기산과 이산화탄소의 공급원이 포함된다.

- [0340] 착색제와 향미제는 상기한 약형 모두에서 이용될 수 있다.
- [0341] 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 지연-, 지속-, 맥동-, 통제-, 표적-, 및 프로그램-방출 형태를 비롯한 즉시 또는 변형된 방출 약형으로서 제제화될 수 있다.
- [0342] 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 원하는 치료 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 성분, 또는 원하는 작용을 보완하는 물질, 예를 들면, 드로트레코진- α , 및 하이드로코르티손으로 공동-제제화될 수도 있다.
- [0343] **B. 비경구 투여**
- [0344] 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 국소 또는 전신 투여를 위하여 주사, 주입, 또는 이식에 의해 비경구 투여될 수 있다. 본 명세서에서, 비경구 투여에는 정맥내, 동맥내, 복강내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두 개내, 근육내, 활액막내, 및 피하 투여가 포함된다.
- [0345] 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 교질 입자, 리포솜, 미소구, 나노시스템, 및 주사에 앞서 액체에서 용액 또는 현탁액에 적합한 고형 형태를 비롯한 비경구 투여에 적합한 임의의 약형으로 제제화될 수 있다. 이들 약형은 약학 분야의 당업자에게 공지된 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다 (참조: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra).
- [0346] 비경구 투여에 의도되는 제약학적 조성물은 수성 운반제, 물-혼화성 운반제, 비-수성 운반제, 미생물의 성장을 억제하기 위한 항균제 또는 보존제, 안정화제, 용해도 강화제, 등장성제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제와 분산제, 습윤제 또는 유화제, 복합화제, 흡착제 또는 킬레이트화제, 동결보호제, 동결건조보호제, 농후제, pH 조절제, 및 불활성 가스가 포함되지만 이들에 국한되지 않는 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 담체와 부형제를 포함할 수 있다.
- [0347] 적절한 수성 운반제에는 물, 염수, 생리 식염수 또는 인산염 완충된 염수 (PBS), 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 등장성 텍스트로스 주사액, 무균수 주사액, 텍스트로스 및 락트산 링거 주사액이 포함된다. 비-수성 운반제에는 식물성 기원의 고정유, 피마자 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 올리브 오일, 땅콩 오일, 페퍼민트 오일, 잇꽃 오일, 참깨 오일, 콩 오일, 수소화된 식물성 오일, 수소화된 콩 오일, 및 코코넛 오일의 중간-사슬 트리글리세리드, 및 팜핵유가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 물-혼화성 운반제에는 에탄올, 1,3-부탄디올, 액상 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 300과 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, *N*-메틸-2-피롤리돈, 디메틸아세트아미드, 및 디메틸설폭시드가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.
- [0348] 적절한 항균제 또는 보존제에는 페놀, 크레솔, 수은제, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸과 프로필 p-히드록시벤조에이트, 치메로살, 벤잘코늄 염화물, 벤제토늄 염화물, 메틸-과 프로필-파라벤, 및 소르빈산이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 적절한 등장성제에는 염화나트륨, 글리세린과 텍스트로스가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 적절한 완충제에는 인산염과 구연산염이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 적절한 항산화제는 중아황산염과 나트륨 메타중아황산염을 비롯하여, 본 명세서에 기술된 바와 같은 것들이다. 적절한 국소 마취제에는 프로카인 염산염이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 적절한 현탁제와 분산제는 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 폴리비닐피롤리돈을 비롯하여, 본 명세서에 기술된 바와 같은 것들이다. 적절한 유화제에는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우르산염, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레산염 80, 및 트리에탄올아민 올레산염을 비롯하여, 본 명세서에 기술된 것들이 포함된다. 적절한 흡착제 또는 킬레이트화제에는 EDTA가 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 적절한 pH 조절제에는 수산화나트륨, 염화수소산, 구연산과 유산이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 적절한 복합화제에는 α -사이클로덱스트린, β -사이클로덱스트린, 히드록시프로필- β -사이클로덱스트린, 설포부틸에테르- β -사이클로덱스트린, 및 설포부틸에테르 7- β -사이클로덱스트린 (CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS) 을 비롯한 사이클로덱스트린이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.
- [0349] 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 단일 또는 복수 투약용으로 제제화될 수 있다. 단일 투약 제제는 앰플, 바이알, 또는 주사기에 포장된다. 복수 투약 비경구 제제는 정균 또는 정진균 농도에서 항균제를 내포해야 한다. 모든 비경구 제제는 당분야에서 공지되고 실시되는 바와 같이, 무균이어야 한다.
- [0350] 하나의 구현예에서, 제약학적 조성물은 이용하기 간편한 무균 용액으로서 제제화된다. 다른 구현예에서, 제약학적 조성물은 사용 직전에 운반제와 함께 재구성되는, 동결건조된 분말과 피하 정제를 비롯한 무균 건성 용해성 산물로서 제제화된다. 또 다른 구현예에서, 제약학적 조성물은 이용하기 간편한 무균 현탁액으로 제제

화된다. 또 다른 구현예에서, 제약학적 조성물은 사용 직전에 운반제와 함께 재구성되는 무균 건성 불용성 산물로서 제제화된다. 또 다른 구현예에서, 제약학적 조성물은 이용하기 간편한 무균 에멀전으로서 제제화된다.

[0351] 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 지연-, 지속-, 맥동-, 통제-, 표적-, 및 프로그램-방출 형태를 비롯한 즉시 또는 변형된 방출 약형으로서 제제화될 수 있다.

[0352] 제약학적 조성물은 이식된 저장소로서 투여를 위한 현탁액, 고체, 반-고체, 또는 요변성 액체로서 제제화될 수 있다. 하나의 구현예에서, 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 체액에서 불용성이지만 제약학적 조성물 내에 활성 성분이 확산될 수 있도록 하는 외부 중합성 막에 의해 둘러싸인 고품 내부 매트릭스에 분산된다.

[0353] 적절한 내부 매트릭스에는 폴리메틸메타크릴산염, 폴리부틸메타크릴산염, 가소화 또는 경질 폴리비닐염화물, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈산염, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세트산염 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 탄산염 공중합체, 친수성 중합체, 예를 들면, 아크릴산과 메타크릴산의 에스테르의 하이드로겔, 콜라겐, 교차-연결된 폴리비닐알코올, 및 교차-연결된 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세트산염이 포함된다.

[0354] 적절한 외부 중합성 막에는 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴산염 공중합체, 에틸렌/비닐아세트산염 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐염화물, 비닐 아세트산염과의 비닐염화물 공중합체, 비닐리덴 염화물, 에틸렌과 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈산염, 부틸 고무 에피클로르히드린 고무, 에틸렌/비닐알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세트산염/비닐알코올 삼량체, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체가 포함된다.

[0355] D. 변형된 방출

[0356] 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 변형된 방출 약형으로서 제제화될 수 있다. 본 명세서에서, 용어 "변형된 방출"은 활성 성분의 방출 속도 또는 위치가 동일한 경로로 투여될 때 즉시 약형의 방출 속도 또는 위치와 상이한 약형을 지칭한다. 변형된 방출 약형에는 지연-, 확장-, 연장-, 지속-, 맥동-, 통제-, 가속화-와 신속-, 표적-, 프로그램-방출, 및 위 정제 약형이 포함된다. 변형된 방출 약형으로 제약학적 조성물은 매트릭스 통제된 방출 장치, 삼투성 통제된 방출 장치, 복수미립자 통제된 방출 장치, 이온-교환 수지, 장용 코팅, 다중층 코팅, 미소구, 리포솜, 및 이들의 조합이 포함되지만 이들에 국한되지 않는, 당업자에게 공지된 다양한 변형된 방출 장치와 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0357] 활성 성분의 방출 속도는 또한, 이들 활성 성분의 입자 크기와 다형성을 변화시킴으로써 변경될 수 있다.

[0358] 변형된 방출의 실례에는 U.S. Pat. No.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; 및 6,699,500에 기술된 것들이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0359] 1. 매트릭스 통제된 방출 장치

[0360] 변형된 방출 약형으로 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 당업자에게 공지된 매트릭스 통제된 방출 장치를 이용하여 제조될 수 있다 (참조: Takada et al in "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999).

[0361] 하나의 구현예에서, 변형된 방출 약형으로 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 침식가능 매트릭스 장치를 이용하여 제제화되는데, 상기 장치는 합성 중합체, 및 자연 발생 중합체와 유도체, 예를 들면, 폴리사카라이드와 단백질질을 비롯한 수-팽창성, 침식가능, 또는 용해성 중합체이다. 침식가능 매트릭스를 형성하는데 유용한 물질에는 키틴, 키토산, 텍스트란, 및 폴룰란; 아가 검, 아라비아 검, 카라야 검, 로커스트 콩 검, 트래거캔스 검, 카라기닌, 가티 검, 구아 검, 산탄 검, 및 스크렐로글루칸; 전분, 예를 들면, 텍스트린과 말토덱스트린; 친수성 콜로이드, 예를 들면, 펙틴; 인지질, 예를 들면, 레시틴; 알긴산염; 프로필렌 글리콜 알긴산염; 젤라틴; 콜라겐; 및 셀룰로오스계, 예를 들면, 에틸 셀룰로오스 (EC), 메틸에틸 셀룰로오스 (MEC), 카르복시메틸셀룰로오스 (CMC), CMEC, 히드록시에틸 셀룰로오스 (HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 셀룰로오스 아세트산염 (CA), 셀룰로오스 프로피온산염 (CP), 셀룰로오스 부티르산염 (CB), 셀룰로오스 아세트산염 부티르산염 (CAB), CAP, CAT, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), HPMCP, HPMCAS, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트

트리멜리테이트 (HPMCAT), 및 에틸히드록시 에틸셀룰로오스 (EHEC); 폴리비닐 피롤리돈; 폴리비닐 알코올; 폴리비닐 아세트산염; 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리아크릴아미드; 폴리아크릴산; 에타크릴산 또는 메타크릴산의 공중합체 (EUDRAGIT[®], Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); 폴리2-히드록시에틸-메타크릴산염; 폴리락티드; L-글루타민산과 에틸-L-글루타민산염의 공중합체; 분해성 유산-글리콜산 공중합체; 폴리-D(-)-3-히드록시부티르산; 및 다른 아크릴산 유도체, 예를 들면, 부틸메타크릴산염, 메틸메타크릴산염, 에틸메타크릴산염, 에틸아크릴산염, (2-디메틸아미노에틸) 메타크릴산염, 및 (트리메틸아미노에틸) 메타크릴산염 염화물의 동중중합체와 공중합체가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0362] 다른 구현예에서, 제약학적 조성물은 비-침식가능 매트릭스 장치로 제제화된다. 활성 성분은 비활성 매트릭스에 용해되거나 분산되고, 투여된 이후, 비활성 매트릭스를 통한 확산에 의해 일차적으로 방출된다. 비-침식가능 매트릭스 장치로서 이용하는데 적합한 물질에는 불용성 플라스틱, 예를 들면, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리메틸메타크릴산염, 폴리부틸메타크릴산염, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐염화물, 메틸 아크릴산염-메틸 메타크릴산염 공중합체, 에틸렌-비닐아세트산염 공중합체, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴산염 공중합체, 비닐아세트산염과의 비닐염화물 공중합체, 비닐리텐 염화물, 에틸렌과 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈산염, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐알코올 공중합체, 에틸렌/비닐아세트산염/비닐알코올 삼량체, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체, 폴리비닐 염화물, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈산염, 천연 고무, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 탄산염 공중합체; 친수성 중합체, 예를 들면, 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세트산염, 크로스포비돈, 및 교차-연결된 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세트산염; 및 지방 화합물, 예를 들면, 카르나우바 왁스, 미세결정성 왁스, 및 트리글리세리드가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0363] 매트릭스 통제된 방출 시스템에서, 원하는 방출 동역학은 예로써, 이용되는 중합체 유형, 중합성 점성, 중합체 및/또는 활성 성분의 입자 크기, 활성 성분 대 중합체의 비율, 및 조성물 내에서 다른 부형제 또는 담체를 통하여 통제될 수 있다.

[0364] 변형된 방출 약형으로 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 직접적인 압축, 건성 또는 습성 제립과 그 이후에 압축, 용해-제립과 그 이후에 압축을 비롯한, 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0365] 2. 삼투성 통제된 방출 장치

[0366] 변형된 방출 약형으로 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 1-챔버 시스템, 2-챔버 시스템, 비대칭 막 기술 (AMT), 및 사출 성형 코어 시스템 (ECS) 을 비롯한 삼투성 통제된 방출 장치를 이용하여 제조될 수 있다. 일반적으로, 이들 장치는 적어도 2가지 성분을 포함한다: (a) 활성 성분을 내포하는 코어와 (b) 코어를 둘러싸는 적어도 하나의 전달 포트를 보유하는 반투과성 막. 반투과성 막은 전달 포트를 통한 사출 성형으로 약물 방출을 유도하기 위하여 이용되는 수성 환경으로부터 코어로 물의 유입을 통제한다.

[0367] 활성 성분 이외에, 이러한 삼투성 장치의 코어는 선택적으로, 이용 환경으로부터 장치의 코어 내로 물의 수송을 위한 구동력을 발생시키는 삼투 물질을 포함한다. 삼투 물질의 한 가지 분류는 "삼투성중합체"와 "하이드로겔"로 지칭되는 수-팽창성 친수성 중합체인데, 여기에는 친수성 비닐과 아크릴 중합체, 폴리스카라이드, 예를 들면, 칼슘 알긴산염, 폴리에틸렌 산화물 (PEO), 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리프로필렌 글리콜 (PPG), 폴리(2-히드록시에틸 메타크릴산염), 폴리(아크릴) 산, 폴리(메타크릴) 산, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 가교 연결된 PVP, 폴리비닐 알코올 (PVA), PVA/PVP 공중합체, 소수성 단량체, 예를 들면, 메틸 메타크릴산염과 비닐 아세트산염과의 PVA/PVP 공중합체, 대형 PEO 블록을 보유하는 친수성 폴리우레탄, 나트륨 크로스카르멜로스, 카라기닌, 히드록시에틸 셀룰로오스 (HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), 카르복시메틸셀룰로오스 (CMC) 와 카르복시에틸, 셀룰로오스 (CEC), 나트륨 알긴산염, 폴리카보필, 젤라틴, 산탄 검, 및 나트륨 전분 글리콜산염이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0368] 다른 분류의 삼투 물질은 오스모젠인데, 이들은 물을 흡입하여, 주변 코팅의 장벽을 가로질러 삼투압 구배에 영향을 줄 수 있다. 적절한 오스모젠에는 무기 염, 예를 들면, 황산마그네슘, 염화마그네슘, 염화칼슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼륨, 인산칼륨, 탄산나트륨, 아황산나트륨, 황산리튬, 염화칼륨, 및 황산나트륨; 당, 예를 들면, 텍스트로스, 프럭토오스, 글루코오스, 이노시톨, 락토오스, 말토오스, 만니톨, 라피노오스, 소르비톨, 수크로오스, 트레할로스, 및 자일리톨; 유기산, 예를 들면, 아스코르브산, 벤조산, 푸마르산, 구연산, 말레산, 세바신산, 소르빈산, 아디프산, 에데트산, 글루타민산, p-톨루엔설푼산, 숙신산, 및 타르타르산; 요소; 및 이들의 혼합물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

- [0369] 활성 성분이 약형으로부터 초기에 신속하게 전달되는 정도에 영향을 주기 위하여 상이한 용해 속도의 삼투 물질이 이용될 수 있다. 예를 들어, 원하는 치료 효과를 즉시 산출하기 위하여 처음 몇 시간 동안 더욱 빠른 전달을 제공하고, 확장된 기간 동안 원하는 수준의 치료 또는 예방 효과를 유지하기 위하여 나머지 양의 점진적이고 지속적인 방출을 제공하는 부정형 당, 예를 들면, Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) 가 이용될 수 있다. 이러한 경우에, 활성 성분은 물질대사되고 배출되는 활성 성분의 양을 대체하는 속도로 방출된다.
- [0370] 코어는 또한, 약형의 성능을 강화시키거나, 또는 안정성 또는 처리를 촉진하기 위하여 본 명세서에 기술된 바와 같은 다양한 다른 부형제와 담체를 포함할 수도 있다.
- [0371] 반투과성 막을 형성하는데 유용한 물질에는 생리학적으로 유관한 pH에서 물-투과성이고 물-불용성이거나, 또는 화학적 변형, 예를 들면, 가교 연결에 의해 쉽게 물-불용성이 되는 다양한 등급의 아크릴, 비닐, 에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르, 및 셀룰로오스계 유도체가 포함된다. 코팅을 형성하는데 적합한 중합체의 실례에는 가소화, 경질, 및 강화 셀룰로오스 아세트산염 (CA), 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, CA 프로이온산염, 셀룰로오스 질산염, 셀룰로오스 아세트산염 부티르산염 (CAB), CA 에틸 카르바산염, CAP, CA 메틸 카르바산염, CA 숙신산염, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT), CA 디메틸아미노아세트산염, CA 에틸 탄산염, CA 클로로아세트산염, CA 에틸 옥살산염, CA 메틸 설펜산염, CA 부틸 설펜산염, CA p-톨루엔 설펜산염, 아가 아세트산염, 아밀로오스 트리아세테이트, 베타 글루칸 아세트산염, 베타 글루칸 트리아세테이트, 아세트알데히드 디메틸 아세트산염, 로커스트 콩 검의 트리아세테이트, 히드록시화 에틸렌-비닐아세트산염, EC, PEG, PPG, PEG/PPG 공중합체, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, 폴리 (아크릴) 산과 에스테르 및 폴리-(메타크릴) 산과 에스테르 및 이들의 공중합체, 전분, 텍스트란, 텍스트린, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 폴리알켄, 폴리에테르, 폴리설펜, 폴리에테르설펜, 폴리스티렌, 폴리비닐 할로젠 화합물, 폴리비닐 에스테르와 에테르, 천연 왁스, 및 합성 왁스가 포함된다.
- [0372] 반투과성 막은 또한, U.S. Pat. No. 5,798,119에서 기술된 바와 같은 소수성 미공성 막일 수 있는데, 여기서 세공은 실질적으로 가수로 채워지고, 수성 매질에 의해 젖진 않지만 수증기를 통과시킨다. 이와 같은 소수성 이지만 수증기 투과성 막은 전형적으로, 소수성 중합체, 예를 들면, 폴리알켄, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오르에틸렌, 폴리아크릴산 유도체, 폴리에테르, 폴리설펜, 폴리에테르설펜, 폴리스티렌, 폴리비닐 할로젠 화합물, 폴리비닐리덴 플루오르화물, 폴리비닐 에스테르와 에테르, 천연 왁스, 및 합성 왁스로 구성된다.
- [0373] 반투과성 막 상에서 전달 포트는 기계적 또는 레이저 천공에 의해 코팅 이후에 형성될 수 있다. 전달 포트는 또한, 수용성 물질의 플러그의 침식에 의해, 또는 코어 내에 톱니모양 위에서 막의 더욱 얇은 부분의 파열로 인하여 제자리 형성될 수도 있다. 이에 더하여, 전달 포트는 U.S. Pat. No. 5,612,059와 5,698,220 에 개시된 유형의 비대칭 막 코팅의 경우에서처럼, 코팅 과정 동안 형성될 수도 있다.
- [0374] 방출되는 활성 성분의 총량과 방출 속도는 반투과성 막의 두께와 다공도, 코어의 조성, 및 전달 포트의 개수, 크기와 위치를 통하여 실질적으로 조절될 수 있다.
- [0375] 삼투성 통제된 방출 약형으로 제약학적 조성물은 제제의 성능 또는 처리를 촉진하기 위하여 본 명세서에 기술된 바와 같은 추가의 통상적인 부형제 또는 담체를 더욱 포함할 수 있다.
- [0376] 이들 삼투성 통제된 방출 약형은 당업자에게 공지된 통상적인 방법과 기술에 따라 제조될 수 있다 (참조: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Santus and Baker, J. Controlled Release **1995**, 35, 1-21; Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy **2000**, 26, 695-708; Verma et al., J. Controlled Release **2002**, 79, 7-27).
- [0377] 특정 구현예에서, 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 AMT 통제된 방출 약형으로서 제제화되는데, 이는 활성 성분과 제약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 코어를 코팅하는 비대칭 삼투성 막을 포함한다 (참조: U.S. Pat. No. 5,612,059 및 WO 2002/17918). AMT 통제된 방출 약형은 직접적인 압축, 건성 제립, 습성 제립, 및 침지 코팅 방법을 비롯한, 당업자에게 공지된 통상적인 방법과 기술에 따라 제조될 수 있다.
- [0378] 특정 구현예에서, 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 ESC 통제된 방출 약형으로 제제화되는데, 이는 활성 성분, 히드록시에틸 셀룰로오스, 및 다른 제약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 코어를 코팅하는 삼투성 막을 포함한다.

[0379] 3. 복수미립자 통제된 방출 장치

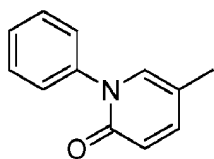
[0380] 변형된 방출 약형으로 본 발명에 개시된 제약학적 조성물은 복수미립자 통제된 방출 장치로서 제조될 수 있는데, 이는 약 10 μm 내지 약 3 mm, 약 50 μm 내지 약 2.5 mm, 또는 약 100 μm 내지 약 1 mm 범위의 직경을 갖는 복수의 입자, 과립, 또는 펠릿을 포함한다. 이들 복수미립자는 습성-과 건성-제립, 사출성형/구형화, 롤러-다짐, 용해-응고, 및 시드 코어의 스프레이 코팅을 비롯한 당업자에게 공지된 공정에 의해 만들어질 수 있다 (참조: *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989).

[0381] 본 명세서에 기술된 바와 같은 다른 부형제 또는 담체가 복수미립자를 처리하고 형성하는데 도움이 되도록 제약학적 조성물과 혼합될 수 있다. 결과의 입자는 자체적으로, 복수미립자 장치를 구성하거나, 또는 다양한 필름-형성 물질, 예를 들면, 장용 중합체, 수-팽창성 중합체, 및 수용성 중합체에 의해 코팅될 수 있다. 이들 복수미립자는 캡슐 또는 정제로서 더욱 가공될 수 있다.

[0382] 본 발명은 하기 실시예로 추가로 기술된다:

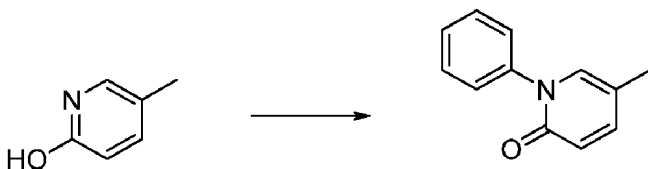
[0383] 실시예 1

[0384] 5-메틸-1-페닐피리딘-2(1H)-온



[0385]

[0386] 단계 1

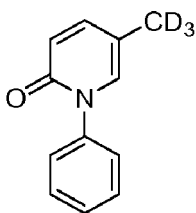


[0387]

[0388] 5-메틸-1-페닐-1H-피리딘-2-온: 2-히드록시-5-메틸피리딘 (0.500 g, 4.58 mmol), 무수 탄산 칼륨 (0.693 g, 6.41 mmol), 구리 분말 (0.006 g, 0.09 mmol) 및 요오드벤젠 (1.68 g, 8.26 mmol) 의 미세하게 미세하게 분쇄된 혼합물을 7시간 동안 180-190°C에서 가열시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 표준 추출 작업을 실시하여 갈색 잔유물을 얻고, 이는 석유 에테르로 분말로 분쇄하고, 뜨거운 물로부터 재결정화시켜, 상기 표제의 백색 고체 화합물 (0.470g, 56 %) 를 얻는다. m.p. 105-107 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.50 (s, 3H), 6.43 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.36-7.53 (m, 7H); IR (KBr) ν 3045, 1675, 1611, 1531, 1270 cm^{-1} ; MS 186 ($M + 1$).

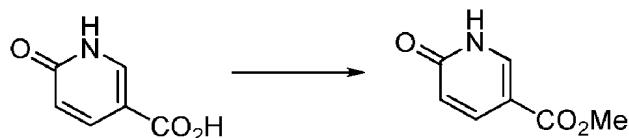
[0389] 실시예 2

[0390] d_3 -5-(메틸)-1-페닐피리딘-2(1H)-온



[0391]

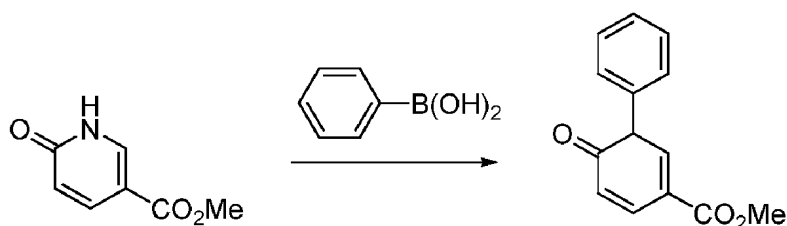
[0392] 단계 1



[0393]

[0394] 메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트 : 티오닐 클로라이드 (6.3mL, 86.33mmol) 를 0℃에서 6-히드록시니코틴산 (10.0g, 71.94mmol) 메탄올 용액으로 점적하여 첨가시켰다. 혼합물을 6시간 동안 환류 온도로 가열하였고, 용매는 제거하였고, 표준 추출작업을 실시하여 갈색 고체의 상기 표제 화합물 (7.5g, 68 %) 을 수득하였다. m.p. 166-172 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.77 (s, 3H), 6.37 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=2.7, 9.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=2.4 Hz, 1H); IR (KBr) ν 3050, 2965, 1712, 1651, 1433, 1300, 1106 cm⁻¹; MS 154 (M+1)

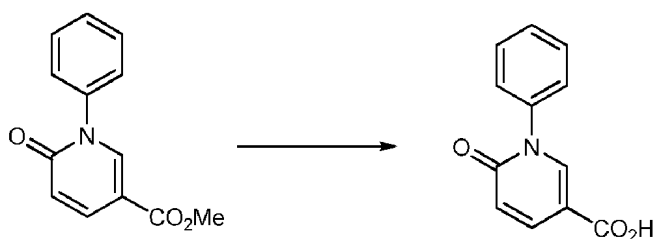
[0395] 단계 2



[0396]

[0397] 메틸-6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트: 메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트 (6.0g, 39.22mmol), 페닐보론산 (5.74g, 47.06mmol), 아세테이트 모노하이드레이트 구리 (II) (11.76g, 58.82mmol), 피리딘 (6.32mL, 78.43mmol), 및 디클로로메탄 (100mL) 내 분자체 (4Å, 6.0g) 을 실온에서 12시간 동안 교반시켰고, 여과시켰다. 표준 추출 작업을 실시하여 정제안된 잔유물을 제공하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (100-200메쉬) (1-2 % 메탄올/클로로포름) 으로 정제시키면 갈색 고체의 상기 표제 화합물 (5.0g, 56 %) 를 얻는다. m.p. 100-105 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.86 (s, 3H), 6.63 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.36-7.55 (m, 5H), 7.91 (dd, *J*=2.5, 9.9 Hz, 1H); 8.23 (d, *J*=2.5 Hz, 1H); IR (KBr) ν 3058, 2924, 2854, 1721, 1675, 1540, 1446, 1313, 1271, 1103 cm⁻¹; MS 230 (M+1)

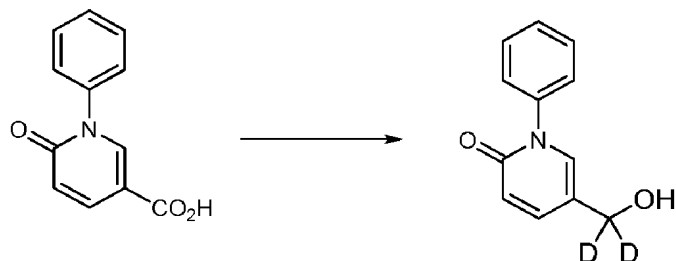
[0398] 단계 3



[0399]

[0400] 6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산: 히드록시드 모로하이드레이트 리튬 (0.366g, 8.73mmol) 을 0℃에서 메틸-6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트 (1.0g, 4.37mmol), 테트라하이드로푸란 (9mL), 및 물 (6mL) 의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수용성 층의 pH 는 2N 염산을 이용하여 2로 조정하였고, 침전물을 여과시켜, 갈색 고체로 된 상기 표제 화합물을 얻었다 (0.740g, 79 %). m.p. 256-263 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.53 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.40-7.49 (m, 5H), 7.87 (dd, *J*=2.5, 9.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*=2.5 Hz, 1H); IR (KBr) ν 3446, 1708, 1645, 1577, 1263, 1228 cm⁻¹; MS 214 (M-1)

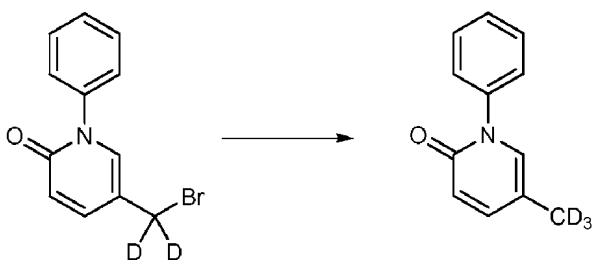
[0401] 단계 4



[0402]

[0403] d₂-5-(히드록시메틸)-1-페닐피리딘-2(1H)-온: 이소부틸 클로로포르메이트 (0.45mL, 3.49mmol) 을 -5℃에서 6-옥소-1-페닐-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산 (0.500g, 2.32mmol) 및 N-메틸몰포린 (0.38mL, 3.49mmol) 테트라하이드로푸란 (10mL) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 3시간 동안 교반시키고, 테트라하이드로푸란으로 희석시키고, 아르곤하에 셀라이트 패드상에서 여과시켰다. 혼합된 무수물을 포함하는 여과물을 -10℃에서 보론중수소나트륨 (0.117g, 2.79mmol) 테트라하이드로푸란 현탁액에 점적하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 16시간 동안 교반시키고, 그 다음 D₂O (1mL) 을 첨가하였다. 표준 추출 작업을 실시하여 정제안된 잔유물을 얻고, 이를 예비 (Preparative) HPLC 로 정제하면 백색 고체로 된 상기 표제 화합물 (0.290g, 61 %) 을 얻었다. m.p. 115-120 ℃; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.05 (br, 1H), 6.66 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.25-7.51 (m, 7H); IR (KBr) ν 3337, 1665, 1586, 1535, 1257 cm⁻¹; MS 204 (M+1)

[0404] 단계 5

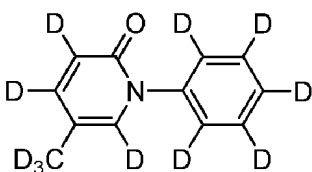


[0405]

[0406] d₃-5-(메틸)-1-페닐피리딘-2(1H)-온: 포스포러스 트리브로마이드 (0.07mL, 0.738mmol) 을 -10℃에서 d₂-5-(히드록시메틸)-1-페닐피리딘-2(1H)-온 (0.300g, 1.47mmol) 디클로로메탄 용액에 점적하여 첨가하였고, 30분간 혼합물을 교반시켰다. 디클로로메탄 및 과량의 포스포러스 트리브로마이드는 아르곤 기류에 의해 씻겨버렸고, 잔유물을 테트라하이드로푸란에 용해시켰다. 브롬화물 용액을 -78℃에서 리튬 알루미늄 중수소화물 (0.092g, 2.2mmol) 테트라하이드로푸란 현탁액에 점적하여 첨가하였고, 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. D₂O를 첨가하였고, 표준 추출 작업을 실시하여, 정제안된 잔유물을 얻었으며, 이를 예비 HPLC로 정제시켜 얻은 갈색 고체로 된 상기 표제 화합물 (0.070g, 25 %) 을 얻었다. m.p. 103-107 ℃; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.42(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.36-7.53 (m, 7H); IR (KBr) ν 3045, 2925, 1673, 1607, 1488, 1272 cm⁻¹; MS 189 (M+1)

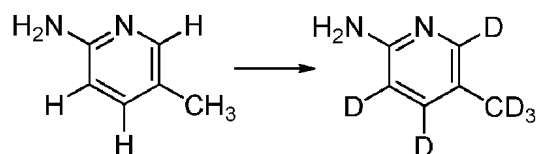
[0407] 실시예 3

[0408] d₁₁-5-메틸-1-페닐-1H-피리딘-2-온



[0409]

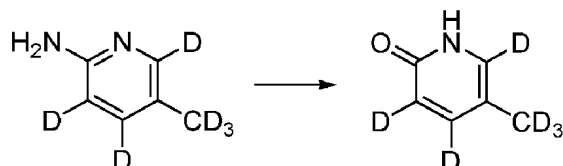
[0410] 단계 1



[0411]

[0412] d_5 -5-메틸-피리딘-2-일아민: 이 과정은 Esaki et al., *Tetrahedron* **2006**, 62, 10954-10961 에서 설명된 과정을 이용하여 실행하였다.

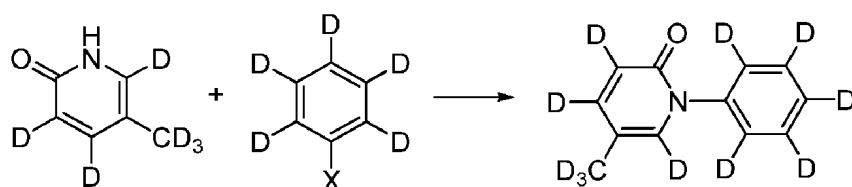
[0413] 단계 2



[0414]

[0415] d_5 -5-메틸-1H-피리딘-2-온: 이 과정은 Smith et al., *Organic Syntheses* **2002**, 78, 51-56 에 설명된 방법을 이용하여 실시하나, 단, 물에서 황산을 d_2 -황산 산화중수소로 대체하고, 및 5-메틸-피리딘-2-일아민을 d_6 -5-메틸-피리딘-2-일아민으로 대체한다.

[0416] 단계 3



[0417]

[0418] d_{11} -5-메틸-1-페닐-1H-피리딘-2-온: 이 과정은 W02003/014087에서 설명된 방법을 이용하여 실행하는데, 여기서 Ullmann 커플링은 5-메틸-1H-피리딘-2-온을 d_6 -5-메틸-1H-피리딘-2-일아민으로 대체하고, 브로모벤젠을 d_5 -브로모벤젠 (다양한 구입처에서 시판되는 것을 이용가능) 으로 대체함으로써 수행된다.

[0419] 실시예 4

[0420] 인간 투여량-점중 연구

[0421] 본 절차를 본원에 그 전체가 참조로서 편입되어 있는 US 7,635,707 에 기재된 바와 같이 수행한다.

[0422] 실시예 5

[0423] 간 기능 시험 평가에 대한 변형 투여량

[0424] 본 절차를 본원에 그 전체가 참조로서 편입되어 있는 US 7,635,707 에 기재된 바와 같이 수행한다.

[0425] 실시예 6

[0426] 다중-투여량 연구

[0427] 본 절차를 본원에 그 전체가 참조로서 편입되어 있는 US 20070203202 에 기재된 바와 같이 수행한다.

[0428] 실시예 7

[0429] 단일-투여량 연구

[0430] 본 절차를 본원에 그 전체가 참조로서 편입되어 있는 US 20080287508 에 기재된 바와 같이 수행한다.

[0431] 실시예 8

[0432] 다중-투여량 연구

[0433] 본 절차를 본원에 그 전체가 참조로서 편입되어 있는 US 20080287508 에 기재된 바와 같이 수행한다.