(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0048092
(43) 공개일자 2025년04월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) *A61K 47/22* (2017.01)
A61K 47/26 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7007722
(22) 출원일자(국제) 2023년08월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년03월07일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2023/052084
(87) 국제공개번호 WO 2024/033626
국제공개일자 2024년02월15일
(30) 우선권주장
63/370,694 2022년08월08일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
베로나 파마 피엘씨
영국 씨에프10 1에프에스 카디프 원 센트럴 스퀘어
(72) 발명자
러울트, 타라 르네
미국 노스캐롤라이나 27513 캐리 카운슬 갭 코트 212
리카드, 캐슬린
미국 노스캐롤라이나 27703 더럼 버링턴 밀 코트 111
벵트손, 토마스
스웨덴 룬드 22474 발데마스 베그 112
(74) 대리인
공병욱

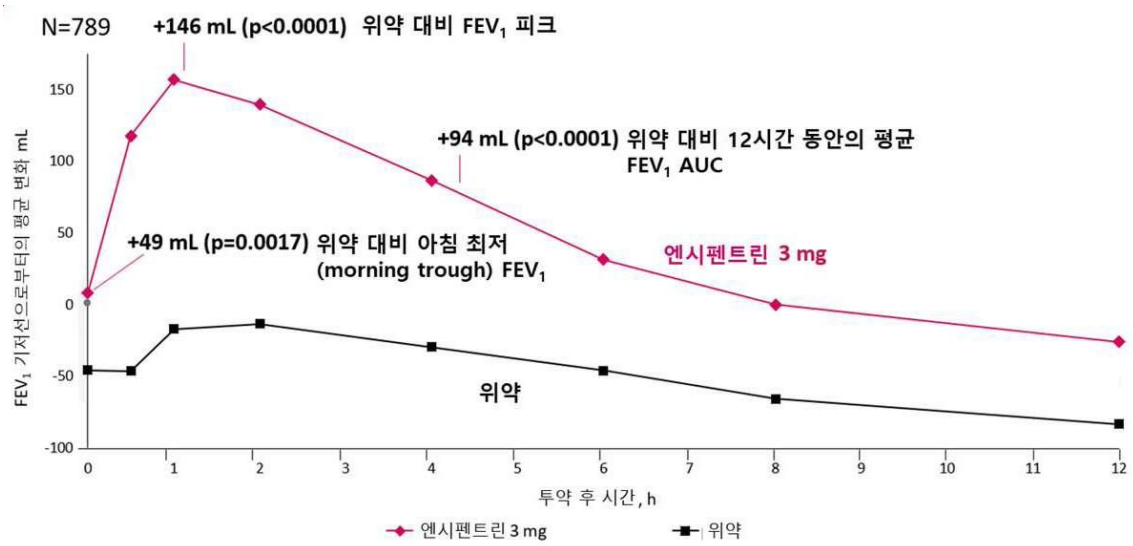
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **만성 폐쇄성 폐질환 악화 빈도 및/또는 중증도 감소를 위한 엔시펜트린(RPL-554)**

(57) 요 약

본 발명은 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)을 앓고 있는 환자의 만성 폐쇄성 폐질환 악화 빈도 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 사용하기 위한 화합물에 관한 것으로, 여기서 상기 화합물은 엔시펜트린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 본 발명은 또한 환자의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물에 관한 것으로, 여기서 화합물은 엔시펜트린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고, 상기 환자는 COPD 악화에 취약한 환자이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/0078 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)

(30) 우선권주장
63/370,696 2022년08월08일 미국(US)
63/370,699 2022년08월08일 미국(US)
63/502,977 2023년05월18일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

만성 폐쇄성 폐질환(COPD)을 앓고 있는 환자의 만성 폐쇄성 폐질환 악화 빈도 및 중증도 중 어느 하나 이상을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 화합물,

여기서 상기 화합물은 엔시펜트린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염임.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 방법은 COPD 악화 빈도를 감소시키는 것인, 화합물.

청구항 3

환자의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물,

여기서 상기 화합물은 엔시펜트린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고, 상기 환자는 COPD 악화에 취약한 것임.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 COPD 악화는 호흡곤란, 기침 증가, 객담량 증가, 객담 화농, 천명, 인후통, 감기 및 발열 중 하나 이상을 포함하는 것인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 COPD 악화에 취약한 환자이고, 상기 COPD 악화에 취약한 환자는 천식, 폐고혈압, 기관지 확장증, 알레르기, 폐암, 흉부 감염, 낭포성 섬유증, 폐섬유증, 폐렴, 건초열, 알레르기 비염, 기관지염, 폐기종, 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 간질성 폐질환 또는 결핵 중 하나 이상의 질병이나 상태를 앓고 있는 것이며, 여기서 선택적으로 상기 천식은 알레르기 천식, 스테로이드 저항성 천식, 중증 천식 또는 소아 천식일 수 있는 것인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 화합물을 최초로 투여하기 전 해에 한 번 이상의 COPD 악화를 겪은 것이고, 여기서 선택적으로 상기 환자는 상기 화합물을 최초로 투여하기 전 해에 두 번 이상의 COPD 악화를 겪은 것인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 흡입을 통해 상기 화합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 것인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 네불라이저에 의한 흡입을 통해 상기 화합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 것인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 엔시펜트린인 것인, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 화합물을 환자에게 하루에 1회, 2회 또는 3회 투여하는 단계를 포함하는 것인, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 화합물을 환자에게 이틀에 한 번 투여하는 단계를 포함하는 것인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 화합물의 일일 총 투여량을 0.5 내지 10 mg, 바람직하게는 5 내지 7 mg으로 투여하는 단계를 포함하는 것인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 환자에게 상기 화합물을 2 내지 4 mg의 첫 번째 투여량 및 2 내지 4 mg의 두 번째 투여량으로 하루에 2회 투여하는 단계를 포함하는 것인, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 환자에게 상기 화합물을 약 3 mg의 투여량으로 하루 2회 투여(3 mg BID), 바람직하게는 환자에게 네불라이저를 이용하여 상기 화합물을 약 3 mg의 투여량으로 하루 2회 투여하는 단계를 포함하는 것인, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 환자에게 상기 화합물을 하루 1회 적어도 8주동안, 바람직하게는 적어도 16주동안, 더 바람직하게는 적어도 24주간 투여하는 단계를 포함하는 것인, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 희석제에 상기 화합물 입자의 현탁액을 포함하는, 흡입가능한 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 무스카린 길항제(muscarinic antagonist), 베타-아

드레날린 수용체 작용제 또는 흡입용 코르티코스테로이드와 함께 사용되는 것인, 화합물.

청구항 18

만성 폐쇄성 폐질환(COPD)을 앓고 있는 환자의 COPD 빈도 및 중증도 중 어느 하나 이상을 감소시키는 방법에 있어서,

상기 방법은 환자에게 치료적으로 효과적인 양의 화합물을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 화합물은 엔시펜트린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 방법.

청구항 19

환자의 COPD를 치료하는 방법에 있어서,

상기 방법은 환자에게 엔시펜트린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물을 치료적으로 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 환자는 COPD 악화에 취약한 것인, 방법.

청구항 20

만성 폐쇄성 폐질환(COPD)을 앓고 있는 환자의 만성 폐쇄성 폐질환 악화 빈도 및 중증도 중 어느 하나 이상을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 의약품의 제조에서의 화합물의 용도,

여기서 상기 화합물은 엔시펜트린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염임.

청구항 21

COPD 치료를 위한 의약품 제조에서의 엔시펜트린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물의 용도,

여기서 상기 환자는 COPD 악화에 취약한 것임.

청구항 22

다음의 조성을 갖는 현탁액 제제:

구성	농도 (mg/mL)
엔시펜트린 입자 (RPL554)	1.2
폴리소르베이트 20 (Tween 20)	0.50
소르비탄모노라우레이트 (Span 20)	0.05
인산이수소나트륨 이수화물	0.744
인산수소이나트륨 이수화물	0.853
염화나트륨	8.60
물	q.s. to 1 mL

발명의 설명

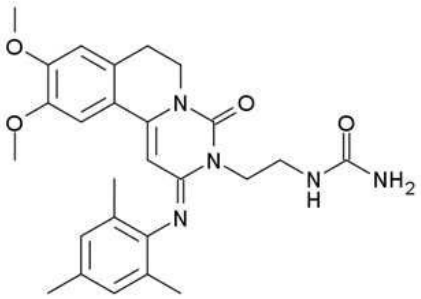
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)을 앓고 있는 환자의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 악화의 빈도 및/또는 중증도를 감소시키는 것에 관한 것이다. 본 발명은 또한 COPD 악화에 취약한 환자의 COPD 치료에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 엔시펜트린(*N*-(2-{(2*E*)-9,10-dimethoxy-4-oxo-2-[(2,4,6-trimethylphenyl)imino]-6,7-dihydro-2*H*-pyrimido[6,1-*a*]isoquinolin-3(4*H*)-yl}ethyl)urea; RPL554라고도 알려짐)은 이중 PDE3/PDE4 억제제이며 WO 00/58308 A1에 기술되어 있다.

[0003] 엔시펜트린은 기관지 확장 및 항염증 작용을 하는 복합 PDE3/PDE4 억제제로서 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)을 포함한 호흡기 질환 치료에 유용하다. 엔시펜트린의 화학 구조는 아래와 같다.

[0004] 

[0005] COPD는 전 세계 수많은 사람에게 영향을 미치는 진행성 장기 질환이다. 지속적인 증상으로는 호흡곤란과 기침이 있다. 그러나 많은 COPD 환자는 때때로 일시적인 증상 악화(COPD 악화로 알려져 있음)로 고통받고 있다. COPD 악화는 일반적으로 호흡곤란(호흡곤란), 과도한 점액(객담량 증가), 점액 색의 변화(객담 화농) 및/또는 기침의 증가를 수반한다.

[0006] 특정 환자 그룹은 특히 COPD 악화에 취약하다. 여기에는 천식과 같은 추가 호흡기 질환을 앓고 있는 환자와 알레르기 질환을 앓고 있는 환자가 포함된다. COPD 악화에 취약한 환자는 일반적으로 이전에 COPD 악화를 경험한 적이 있다.

[0007] COPD 악화는 심각할 수 있으며 COPD 환자의 삶의 질을 제한할 수 있다. COPD 치료에 사용하도록 공개된 모든 약물이 COPD 악화의 중증도 및/또는 빈도 혹은 첫 번째 COPD 악화까지의 시간을 줄이는 데 동일한 정도로 효과적인 것은 아니다. 따라서 이러한 악화를 해결해야 하는 특정 임상적 필요성이 있는 경우 COPD 악화의 중증도 및/또는 빈도를 줄이는 데 특히 효과적인 COPD 약물을 사용하는 것이 유리할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 놀라운 발견은 엔시펜트린이 COPD 환자의 COPD 악화 빈도 및/또는 중증도를 감소시키는 데 매우 효과적이라는 것이다. 특히, 엔시펜트린은 알려진 많은 COPD 치료제에 비해 COPD 악화를 더 뚜렷하게 감소시키는 것으로 밝혀졌다.

[0009] 본 발명은 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)을 앓고 있는 환자에서 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 악화의 빈도 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 사용하기 위한 화합물을 제공하며, 여기서 화합물은 엔시펜트린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 본 발명은 또한 COPD를 앓고 있는 환자에서 첫 번째 COPD 악화까지의 시간을 증가시키는 방법에 사용하기 위한 화합물을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 엔시펜트린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0010] 또한 본 발명은 환자의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 엔시펜트린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고; 상기 환자는 COPD 악화에 취약하다.

[0011] 본 발명은 또한 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)을 앓고 있는 환자의 만성 폐쇄성 폐질환 악화 빈도 및/또는 중증도를 감소시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 환자에게 치료적으로 효과적인 양의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 엔시펜트린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0012] 본 발명은 또한 환자의 COPD를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 환자가 COPD 악화에 취약한 환자에게 엔시펜트린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물의 치료적으로 효과적인 양을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0013] 본 발명에 의해 추가로 제공되는 것은 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)을 앓고 있는 환자의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 악화의 빈도 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 사용하기 위한 의약품 제조에 화합물을 사용하는 것이며, 여기서 상기 화합물은 엔시펜트린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0014] 또한 본 발명에 의해 제공되는 것은 환자가 COPD 악화에 취약한 COPD 치료용 의약품의 제조에 엔시펜트린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물을 사용하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명의 화합물은 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)을 앓고 있는 환자의 만성 폐쇄성 폐질환 악화 빈도 및/또는 중증도를 감소시킨다. 상기 화합물은 COPD 악화 빈도를 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 환자는 유지 요법 등으로 상기 화합물로 치료를 받는 동안 1년에 두 번 이하(예를 들어 한 번 또는 0번)의 COPD 악화를 겪을 수 있다. 이 화합물로 치료하는 동안 환자가 연간 경험하는 COPD 악화 횟수는 이 화합물로 치료하기 전에 환자가 연간 경험하는 COPD 악화 횟수보다 1 내지 3회 더 적을 수 있다.

[0016] 상기 화합물은 환자의 첫 번째 COPD 악화까지의 시간을 증가시킬 수 있다. 따라서, 환자는 아직 COPD 악화를 경험하지 않았을 수 있으며, 상기 화합물은 환자가 첫 번째 COPD 악화를 경험할 때까지의 시간을 증가시킬 수 있다(즉, 첫 번째 COPD 악화가 지연됨). 따라서 상기 화합물은 COPD 환자의 COPD 악화 위험을 감소시킬 수 있다.

[0017] COPD 악화는 일반적으로 호흡곤란(숨가쁨), 기침 증가, 객담량 증가, 객담 화농, 천명, 인후통, 감기, 발열 중 한 가지 이상의 증상으로 구성된다. 객담 화농은 자발적으로 객담 샘플의 색이 무색에서 황록색으로 변하는 것을 의미한다. COPD 악화는 최소 하루 또는 최소 이틀 동안 지속될 수 있다.

[0018] COPD 악화는 (A) 호흡곤란, 객담량, 및 객담 화농 중 두 가지 이상의 주요 증상이 최소 2일 연속으로 악화되거나 (B) 인후통, 감기(콧물 또는 코막힘), 다른 원인 없이 발열(구강 온도 >37.5° C), 및 기침 증가 중 하나의 주요 증상과 함께 최소 2일 연속으로 악화되는 경우로 구성될 수 있습니다. 예를 들어, 주요 증상(호흡곤란, 객담량, 객담 화농) 중 두 가지 이상이 최소 2일 연속으로 악화되는 경우 COPD 악화로 간주할 수 있다.

[0019] COPD 악화는 중등도 COPD 악화 또는 중증 COPD 악화일 수 있다. 중등도 악화는 경구/전신 코르티코스테로이드 및/또는 항생제 치료를 최소 3일 이상 필요로 하는 COPD 증상(상기 정의된 바와 같음) 악화로 정의된다. 중증 악화는 입원 치료가 필요한 COPD 증상(상기 정의된 바와 같음)의 악화로 정의된다. 상기 화합물은 환자의 COPD 악화의 심각성을 감소시킬 수 있으며, 따라서 이 화합물은 환자의 중증 COPD 악화를 예방하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 환자는 이 화합물을 처음 투여한 다음 해에 심각한 COPD 악화를 경험하지 않을 수 있다.

[0020] 상기 화합물은 COPD 악화까지의 시간을 연장할 수 있다. 예를 들어, 악화까지 걸리는 시간이 2개월 이상 늘어날 수 있다.

[0021] 상기 환자는 일반적으로 COPD 악화에 취약하다. 일반적으로 “COPD 악화에 취약한 환자”는 하나 이상의 동반 질환(COPD 외의 것)을 앓고 있는 환자를 의미한다. 해당 환자는 일반적으로 천식, 폐고혈압, 기관지 확장증, 알레르기, 폐암, 흉부 감염, 낭포성 섬유증, 폐섬유증, 폐렴, 건초열, 알레르기 비염, 기관지염, 폐기종, 성인 호흡곤란 증후군(ARDS), 간질성 폐질환 또는 결핵, 선택적으로 천식이 알레르기 천식, 스테로이드 내성 천식, 중증 천식 또는 소아 천식인 경우 중에서 하나 이상의 질병 또는 상태를 앓고 있는 환자이다. COPD 악화에 취약한 환자는 만성 기관지염의 원인이 있거나, 폐 기능 장애(예를 들어, 30-70%의 예측 FEV_1)가 있을 수 있고, 지속성 무스카린 수용체 길항제(LAMA) 또는 지속성 베타 아드레날린 수용체 작용제(LABA) 치료에도 불구하고 COPD 증상이 있을 수 있다.

[0022] 예를 들어, 상기 화합물은 COPD와 천식을 모두 앓고 있는 환자의 COPD 치료에 사용할 수 있다. 상기 화합물은 COPD 및 폐 고혈압을 모두 앓고 있는 환자의 COPD 치료에 사용될 수 있다. 상기 화합물은 COPD와 기관지 확장증을 모두 앓고 있는 환자의 COPD를 치료하는 데 사용할 수 있다.

[0023] COPD 악화의 다른 위험 요인으로는 고혈청 면역글로불린(Ig), 이전 결핵 병력, 심한 기류 폐쇄, 흉부 감염, 이전 해에 COPD 악화로 한 번 이상 병원에 입원한 적이 있는 경우 등이 있다.

[0024] 어떤 경우에는 환자가 상기 화합물을 처음 투여하기 전 해에 한 번 이상의 COPD 악화를 겪은 적이 있다. 예를 들어, 상기 환자는 이 화합물을 처음 투여하기 전 해에 두 번 이상의 COPD 악화를 겪었을 수 있다. 예를 들어, 상기 환자는 전년도에 적어도 한 번 이상의 심각한 COPD 악화(즉, 병원 치료가 필요)를 겪었을 수 있다. 환자

는 상기 화합물을 처음 투여하기 전 6개월 동안 한 번 이상의 COPD 악화를 겪었거나, 이 화합물을 처음 투여하기 전 1개월 동안 한 번 이상의 COPD 악화를 겪었을 수 있다.

[0025] 상기 환자는 남성일 수 있다. 상기 환자는 여성일 수 있다. 상기 환자의 나이는 65세 이상일 수 있다. 환자의 나이는 65세 미만일 수 있다. 환자가 지속성 무스카린 길항제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA), 지속성 베타 작용제(long-acting beta-agonist, LABA), 흡입용 코르티코스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS) 중 하나 이상의 배경 약물을 복용하고 있을 수 있다.

[0026] 상기 화합물은 엔시펜트린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 약학적으로 허용되는 염은 당업자에게 잘 알려져 있다. 일반적으로 상기 화합물은 엔시펜트린(즉, 엔시펜트린이 유리(free) 염기)이다.

[0027] 상기 방법은 일반적으로 환자에게 상기 화합물을 흡입하여 투여하는 것을 포함한다. 상기 화합물과 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물은 일반적으로 네불라이저, 가압식 정량 흡입기(pMDI) 또는 건조 분말 흡입기(DPI)를 통해 환자에게 흡입으로 투여한다.

[0028] 바람직하게는, 상기 방법은 네불라이저를 통한 흡입을 통해 환자에게 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 네불라이저는 액체 약제 조성물을 환자의 호흡기로 흡입되는 에어로졸로 에어로졸화한다. 네불라이저의 예로는 소프트 미스트 네불라이저, 진동 메시 네불라이저, 제트 네불라이저 및 초음파 네불라이저가 있다. 적합한 네불라이저 장치로는 Philips I-neb™ (필립스), Philips SideStream(필립스), AeroNeb® (필립스), Philips InnoSpire Go (필립스), Pari LC Sprint (Pari GmbH), AERxR™ 폐 전달 시스템 (Aradigm Corp), 및 Pari LC Plus 재사용가능 내블라이저 (Pari GmbH) 등을 포함한다. 예를 들어, 네불라이저는 PARI Vios® PRO 에어로졸 전달 시스템 PARI BOY® 컴프레서가 장착된 PARI LC Sprint 제트 네불라이저일 수 있다. 상기 화합물은 네불라이저를 통해 1분에서 15분 동안 흡입될 수 있다.

[0029] 일반적으로, 상기 방법은 하루에 한 번, 두 번 또는 세 번 환자에게 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 예를 들어, 하루에 두 번 또는 세 번일 수 있다. 상기 화합물은 하루에 한 번, 두 번 또는 세 번 흡입을 통해 환자에게 투여될 수 있다. 바람직하게는, 상기 방법은 하루에 두 번 흡입하여 환자에게 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 상기 방법은 아침(예를 들어 기상 후 3시간 이내)에 화합물의 1차 용량을 투여하고 저녁(예를 들어 취침 전 3시간 이내)에 화합물의 2차 용량을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일반적으로 아침과 저녁 투여는 10시간에서 14시간 간격으로 투여되며, 예를 들어 약 12시간 간격으로 투여될 수 있다.

[0030] 상기 화합물은 적합한 치료학적 유효량으로 사용될 수 있다. 일반적으로, 화합물의 일일 투여량은 0.1 내지 20 mg이다. 전형적으로, 상기 방법은 0.5 내지 10 mg의 화합물의 일일 총 용량을 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 화합물(예를 들어, 엔시펜트린 유리 염기)의 일일 총 용량은 5 내지 7 mg, 예를 들어, 하루에 약 6 mg이다. 본 명세서에서 사용되는 “약” 이라는 용어는 명시된 값의 ± 10%의 변화를 나타낼 수 있다. 화합물의 일일 총 복용량은 6.0 mg일 수 있다.

[0031] 일반적으로, 상기 화합물은 동일하거나 유사한 두 개의 개별 용량으로 하루에 두 번 투여된다. 예를 들어, 상기 방법은 환자에게 화합물을 1 내지 5 mg의 1차 투여량과 1 내지 5 mg의 2차 투여량으로 하루에 두 번 투여하는 것을 포함할 수 있습니다. 전형적으로, 이 방법은 환자에게 화합물을 2 내지 4 mg의 1차 용량과 2 4 mg의 2차 용량으로 하루에 두 번 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0032] 바람직하게는, 상기 방법은 환자에게 하루에 약 3mg의 엔시펜트린 유리 염기를 흡입을 통해 두 번 투여하는 것을 포함한다. 상기 방법은 바람직하게는 약 3 mg의 화합물을 하루에 두 번(3 mg BID) 흡입하여 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 상기 방법은 하루에 두 번 약 3mg의 용량의 화합물을 네불라이저로 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 각 용량은 네불라이저로 투여되는 3.0 mg 유리 염기 엔시펜트린일 수 있다.

[0033] 상기 화합물은 일반적으로 유지 요법으로 사용된다. 일반적으로, 상기 방법은 적어도 8주 동안 하루에 한 번 이상 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 화합물은 적어도 16주 동안 적어도 하루에 한 번, 바람직하게는 적어도 24주 동안 환자에게 투여될 수 있다. 상기 화합물은 적어도 1년 동안 매일 환자에게 투여될 수 있다. 상기 방법은 적어도 8주 동안, 바람직하게는 적어도 16주 동안, 더 바람직하게는 적어도 24주 동안, 24시간마다 적어도 1회, 바람직하게는 24시간마다 적어도 2회, 환자에게 상기 화합물을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0034] 상기 화합물은 바람직하게는 현탁제, 즉 희석제 내에 상기 화합물을 포함하는 입자의 현탁액으로 투여될 수 있다. 상기 화합물은 대안적으로 건조 분말, 예를 들어 상기 화합물을 포함하는 입자와 유당과 같은 운반체의 입

자를 포함하는 건조 분말로 전달될 수 있다.

[0035] 상기 방법은 일반적으로 희석제 내 상기 화합물 입자의 현탁액을 포함하는 흡입 가능한 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 상기 화합물을 구성하는 입자는 일반적으로 0.5 μm 내지 5.0 μm의 Dv50을 갖는 입자 크기 분포를 갖는다. 상기 입자는 바람직하게는 1.0 μm 내지 2.0 μm의 Dv50을 갖는다.

[0036] 입자 크기는 부피 분포의 입자 크기 중앙값인 Dv50 값을 참조하여 설명된다. 따라서, 상기 입자 부피의 절반은 Dv50 값보다 작은 직경을 가지며, 입자 부피의 절반은 Dv50 값보다 큰 직경을 가진다. 이는 입자 크기 분포를 설명하는 잘 알려진 방식이다.

[0037] 여기에 명시된 대로 Dv50 값을 측정하는 데 사용되는 기술은 일반적으로 레이저 회절이다. 상기 화합물을 구성하는 상기 입자의 입자 크기 분포는 습식 분말 분산 시스템을 사용하여 레이저 회절로 측정할 수 있다. 예를 들어, 상기 입자 크기 분포는 습식 분산 셀과 함께 말번 스프레이텍(Malvern Spraytec)을 사용하여 레이저 회절로 측정할 수 있다. 일반적으로 말번 스프레이텍의 기기 파라미터는 다음과 같다:

[0038] - 입자 - 표준 불투명 입자;

[0039] - 굴절률 입자 - 1.50;

[0040] - 굴절률 (가상) - 0.50;

[0041] - 입자 밀도 - 1.00;

[0042] - 분산제 굴절률 - 1.33;

[0043] - 컨트롤러 장치 - 1000RPM;

[0044] - 측정 유형 - 시간 제한;

[0045] - 초기 샘플링 시간 - 30초 ;

[0046] - 불투명도 - 20% - 30%; 및

[0047] - 분산제 - 탈이온수에 1% 폴리소르베이트(Polysorbate) 20.

[0048] 상기 화합물을 구성하는 입자는 일반적으로 엔시펜트린(즉, 엔시펜트린 유리 염기)을 포함한다. 상기 입자는 입자의 총 중량 대비 최소 90 중량% 이상의 엔시펜트린 유리 염기를 포함할 수 있다. 상기 입자는 최소 99 중량% 엔시펜트린을 포함할 수 있다. 상기 입자는 엔시펜트린으로 구성될 수 있다.

[0049] 흡입 가능한 약제학적 조성물에서 상기 화합물을 구성하는 입자의 농도는 일반적으로 0.1 내지 5.0 mg/mL, 바람직하게는 0.1 내지 2.5 mg/mL, 더 바람직하게는 1.0 내지 2.0 mg/mL이다.

[0050] 상기 흡입 가능한 약제학적 조성물은 일반적으로 하나 이상의 삼투압 조절제, 하나 이상의 완충제 및 하나 이상의 계면 활성제를 추가로 포함한다. 상기 삼투압 조절제는 일반적으로 염화나트륨이다.

[0051] 완충액의 예시로 구연산염 버퍼, 인산염 버퍼, 아세테이트 버퍼 및 중탄산염 버퍼를 포함한다. 바람직하게는, 상기 완충액은 인산염 완충액, 예를 들어 인산이수소나트륨 이수화물 및/또는 인산이나트륨 이수화물이다.

[0052] 계면활성제의 예시로는 레시틴, 올레산, 폴리옥시 에틸렌 글리콜 알킬 에테르(polyoxyethylene glycol alkyl ethers; 예: PEG 300, PEG 600, PEG 1000, rij 30, Brij 35, Brij 56, Brij 76, 및 Brij 97), 폴리프로필렌 글리콜(polypropylene glycol; 예: PPG 2000), 글루코사이드 알킬 에테르(glucoside alkyl ethers), 폴리옥시에틸렌글리콜 옥틸페놀 에테르(polyoxyethylene glycol octylphenol ethers), 폴리옥시에틸렌글리콜 알킬페놀 에테르(polyoxyethylene glycol alkylphenol ethers), 글리세롤 알킬 에스테르(glycerol alkyl esters), 폴리옥시에틸렌글리콜 소르비탄 알킬 에스테르(polyoxyethylene glycol sorbitan alkyl esters; 예: 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 및 폴리소르베이트 80), 소르비탄 알킬 에스테르(sorbitan alkyl esters; 예: 소르비탄 모노라우레이트(sorbitan monolaurate, span 20), 소르비탄 모노올레이트(sorbitan monooleate; 스팬 80) 및 소르비탄 트리올레이트(sorbitan trioleate; 스팬 85)), 코카미드(cocamide) MEA, 코카 미드 DEA, 도데실디메틸아민 옥사이드(dodecyldimethylamine oxide), 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜의 블록 공중 합체(폴록사머(poloxamer)), 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체(예: 플루로닉(pluonic) 계면활성제), 폴리비닐 피롤리돈(polyvinyl pyrrolidone) K25, 폴리비닐 알코올, 올리고락트산, 디옥틸 설포숙신산 나트륨(sodium dioctyl sulfosuccinate) 및 폴리에톡실화된 탈

로우 아민(sodium dioctyl sulfosuccinate and polyethoxylated tallow amine, POEA)을 포함한다.

[0053] 바람직하게는, 상기 하나 이상의 계면활성제는 폴리소르베이트 및/또는 소르비탄 알킬 에스테르를 포함한다. 하나 이상의 계면활성제는 예를 들어 폴리소르베이트 20(폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트), 폴리소르베이트 40(폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노팔미테이트), 폴리소르베이트 60(폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노스테아레이트) 또는 폴리소르베이트 80(폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레에이트)을 포함할 수 있다. 상기 하나 이상의 계면활성제는 예를 들어 소르비탄 모노라우레이트(스팬 20), 소르비탄 모노올레에이트(스팬 80) 또는 소르비탄 트리올레에이트(스팬 85)를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 멸균 액체 담체는 폴리소르베이트(20) 및/또는 소르비탄 모노라우레이트(스팬 20)를 포함한다.

[0054] 예를 들어, 상기 방법은 다음을 포함하는 흡입 가능한 액체 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다:

[0055] - 물

[0056] - 0.1 내지 20 mg/mL 농도의 엔시펜트린 유리 염기로 구성된 입자;

[0057] - 1.0 내지 15 mg/mL 농도의 하나 이상의 삼투압 조절제;

[0058] - 0.1 내지 4 mg/mL농도의 하나 이상의 완충제; 및

[0059] - 0.05 내지 3 mg/mL농도의 하나 이상의 계면활성제.

[0060] 상기 흡입 가능한 액체 약제학적 조성물은 다음을 포함할 수 있다:

[0061] - 물

[0062] - 0.5 내지 6 mg/mL 농도의 엔시펜트린 유리 염기로 구성된 입자;

[0063] - 5 내지12 mg/mL 농도의 염화나트륨;

[0064] - 0.3 내지 2 mg/mL농도의 인산 이수소나트륨 이수화물;

[0065] - 0.3 내지 2 mg/mL농도의 인산 이나트륨 이수화물;

[0066] - 0.1 내지 1.5 mg/mL 농도의 폴리소르베이트 20; 및

[0067] - 0.01 내지 0.5 mg/mL 농도의 소르비탄 모노라우레이트.

[0068] 상기 화합물은 제2 활성 성분과 병용하여 사용할 수 있다. 본 화합물은 제2의 활성 성분과 개별적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 환자는 기저 치료로서 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)에 대해 이미 제2 활성 성분을 투여받고 있을 수 있다. 또는, 제2의 활성 성분에 대한 치료가 본 화합물의 치료와 거의 동일한 시기에 시작될 수도 있다. 본 화합물과 제2의 활성 성분은 고정 복합제로 투여될 수 있다.

[0069] 상기 제2 활성 성분은 일반적으로 무스카린 수용체 길항제, 베타-아드레날린 수용체 작용제 또는 흡입용 코르티코스테로이드이다. 따라서, 상기 화합물은 무스카린 수용체 길항제, 베타-아드레날린 수용체 작용제 또는 흡입용 코르티코스테로이드와 병용하여 사용할 수 있다. 제2 활성 성분은 지속성 무스카린 수용체 길항제(LAMA) 또는 지속성 베타-아드레날린 수용체 작용제(LABA)일 수 있다.

[0070] LAMA의 예로는 아클리디늄(aclidinium), 다로트로피움(darotropium), 티오트로피움(tiotropium), 글리코피롤레이트(glycopyrrolate), 및 유메클리디늄(umeclidinium)을 포함한다. LABA의 예로는 살메테롤(salmeterol), 포르모테롤(formoterol), 인다카테롤(indacaterol), 빌란테롤(vilanterol), 올로다테롤(olodaterol), 아베디테롤(abediterol), 및 카르모테롤(carmoterol)을 포함한다. 흡입용 코르티코스테로이드의 예로는 베클로메타손(beclomethasone), 부데소니드(budesonide), 플루티카손 프로피오네이트(fluticasone propionate), 시클레소니드(ciclesonide), 모메타손(mometasone), 및 플루티카손 푸로에이트(fluticasone furoate)를 포함한다.

[0071] 상기 환자는 구조용(rescue) 약제로서 베타 작용제(예: 살부타몰(salbutamol))을 사용할 수 있다.

[0072] 본 발명은 실시예를 통해 보다 구체적으로 설명될 수 있다.

발명의 효과

[0073] 본 발명에서 엔시펜트린은 COPD 환자의 모든 하위 그룹에서 폐 기능에 통계적으로 유의한 개선을 제공하는 것으

로 나타났다. 또한, 엔시펜트린은 첫 번째 악화까지의 시간을 증가시키는 데 특히 효과적이며(즉, 악화 위험을 감소시킴), COPD 악화의 빈도를 줄이는 데 효과적인 것으로 밝혀졌다.

도면의 간단한 설명

[0074] 도 1은 12주차에 12시간 동안의 FEV_1 프로파일을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0075] 본 발명은 다음 실시예를 통해 보다 구체적으로 설명될 수 있다.

[0076] **실시예**

[0077] **연구 설계**

[0078] COPD 치료에서 엔시펜트린(ensifentrine)의 유효성을 위약과 비교하여 평가하기 위한 임상 연구가 수행되었다. 엔시펜트린은 네불라이저를 이용하여 1회 3 mg, 1일 2회(BID) 투여되었으며, 총 24주간 투여가 진행되었다. 본 연구는 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 평행군, 위약 대조 임상시험으로 설계되었으며, 약 800명의 환자가 5:3 무작위 배정을 통해 연구에 참여하였다.

[0079] 연구 대상자는 40~80세의 중등도에서 중증의 COPD 환자를 포함하였다(FEV_1 30% - 70% p.n., FEV_1/forced vital capacity [FVC] ratio < 0.7, with mMRC ≥ 2). 무작위 배정은 (a) 안정적인 배경 유지 요법으로 LAMA 또는 LABA를 사용하고 있는지 여부(약 50%, 사용 여부에 따라 구분) 및 (b) 현재 흡연자 또는 과거 흡연자인지 여부에 따라 층화하여 진행되었다. 또한, 특정 조건하에서 최대 20%의 환자에 대해 흡입용 코르티코스테로이드(ICS) 유지 요법이 허용되었다.

[0080] 본 연구의 1차 평가 변수는 기저선(baseline) 대비 12주차 투여 후 평균 FEV_1 곡선하면적(AUC)0-12h 변화하였다. 본 연구의 2차 평가 변수는 다음을 포함한다: 12주차 투여 후 4시간 동안의 최고(peak) FEV_1; 12주차 아침 최저(morning trough) FEV_1; 및 24주 동안 중등도/중증 COPD 악화 발생 빈도 및 첫 번째 중등도/중증 COPD 악화 발생까지의 기간을 포함하는 기타 평가 변수.

[0081] **방법**

[0082] COPD의 중증도는 다음과 같이 정의된다: 경증: 80%≤FEV_1, 중등도: 50%≤ FEV_1<80%, 중증: 30%≤FEV_1<50%, 최중증: FEV_1<30%. (스크리닝 시 기관지 확장제 투여 후 측정된 값 기준).

[0083] 기저선(baseline) FEV_1은 임상시험 약물을 처음 투약하는 날, 즉 1일차 투약 전 40분 이내와 투약 직전에 측정한 두 측정값의 평균이다.

[0084] 평균 FEV_1 AUC0-12h는 FEV1의 12시간 동안의 곡선하면적(AUC)을 12시간으로 나눈 값으로 정의된다.

[0085] 악화(exacerbations)는 주요 증상(호흡곤란, 객담량 증가, 및 객담 농도 변화) 중 2개 이상이 악화되었거나, 주요 증상 1개가 악화되고 다음의 경미한 증상 중 1개 이상이 함께 나타난 경우로 정의된다: 인후통, 감기, 다른 원인 없이 발생한 발열, 최소 2일 연속 지속되는 기침 또는 천명(wheeze) 증가. COPD 악화는 전신 코르티코스테로이드 및/또는 항생제 치료가 필요한 경우 중등도로 간주되며, 입원이 필요한 경우 중증으로 간주된다.

[0086] **제형(Formulation)**

[0087] 시험 제품과 위약은 2.5 mL 단일 용량 형태의 앰플로 제공되었으며, 네불라이저를 통해 투여되었다. 시험 제품(엔시펜트린 현탁 제형)과 위약의 제형은 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0088]

구성	농도 (mg/mL)
엔시펜트린 입자 (RPL554)	1.2 (활성제의 경우) 또는 0 (위약의 경우)
폴리소르베이트 20 (Tween 20)	0.50
소르비탄모노라우레이트 (Span 20)	0.05
인산이수소나트륨 이수화물	0.744
인산수소이나트륨 이수화물	0.853

염화나트륨	8.60
물	q.s. 1 mL 까지

[0089] **결과**

[0090] 12주차 평균 FEV_1 (AUC)0-12h의 1차 평가 변수가 충족되었다. 모든 하위 그룹에서 엔시펜트린 투여에 따른 폐 기능 개선이 통계적으로 유의하게 나타났다. 결과는 표 2 및 도 1에 나타내었다.

표 2

[0091]

12주차 투여 후 평균 FEV_1(AUC) 0-12h: 기저선 대비 변화(CFB)	***엔시펜트린 3 mg*** *(n = 498)*	***위약*** *(n = 291)*
관찰된 N	424	231
평균 기저선 FEV_1, L	1.3323	1.2316
CFB 최소 제곱 평균, mL (95% CI)	48.2 (30.0, 66.5)	-45.7 (-69.7, -21.6)
위약 보정 CFB LS 평균 차이, mL (95% CI)	93.9 (64.5, 123.3)	-
p-값	<0.0001	-

[0092] 엔시펜트린 치료는 위약 대비 중등도 또는 중증 COPD 악화의 상대적 위험을 약 40% 감소시켰다 (배경 기관지 확장제 치료를 받고 있는 환자의 52% 포함).

[0093] **다른 약물과의 비교**

[0094] 비교를 위해, 문헌에서 얻은 다른 치료제들(장시간 작용형 무스카린 길항제(LAMAs), 장시간 작용형 베타-작용제(LABAs), 흡입용 코르티코스테로이드(ICSs) 및 PDE4 억제제)을 사용하여 달성한 COPD 악화율 감소를 하기 표 3에 나타내었다.

표 3

[0095]

약물	**클래스**	**인구(Population)**	**비율**	**비율 감소 (= 1-비율)**
Spiriva	LAMA	FEV_1 ≤ 60% 예측	위약 대비 0.78	22%
Tudorza	LAMA	60%지난 1년 이내에 중등도 또는 중증 COPD 악화를 한 번 이상 경험	위약 대비 0.83	17%
Breo 100/25	LABA / ICS	지난 1년 이내에 중등도 또는 중증 COPD 악화를 한 번 이상 경험	위약 대비 0.79	21%
			위약 대비 0.66	34%
Symbicort	LABA / ICS	지난 1년 이내에 중등도 또는 중증 COPD 악화를 한 번 이상 경험	위약 대비 0.74	26%
			위약 대비 0.65	35%
Daliresp	PDE4	지난 1년간 최소 한 번의 악화, LABA(44%) 및 LAMA(35%) 사용 허용	위약 대비 0.85	15%
			위약 대비 0.82	18%
Tanimilast	PDE4	지난 1년 이내에 중등도 또는 중증 COPD 악화를 한 번 이상 경험	보고되지 않음	위약 대비 모든 용량의 13-28%

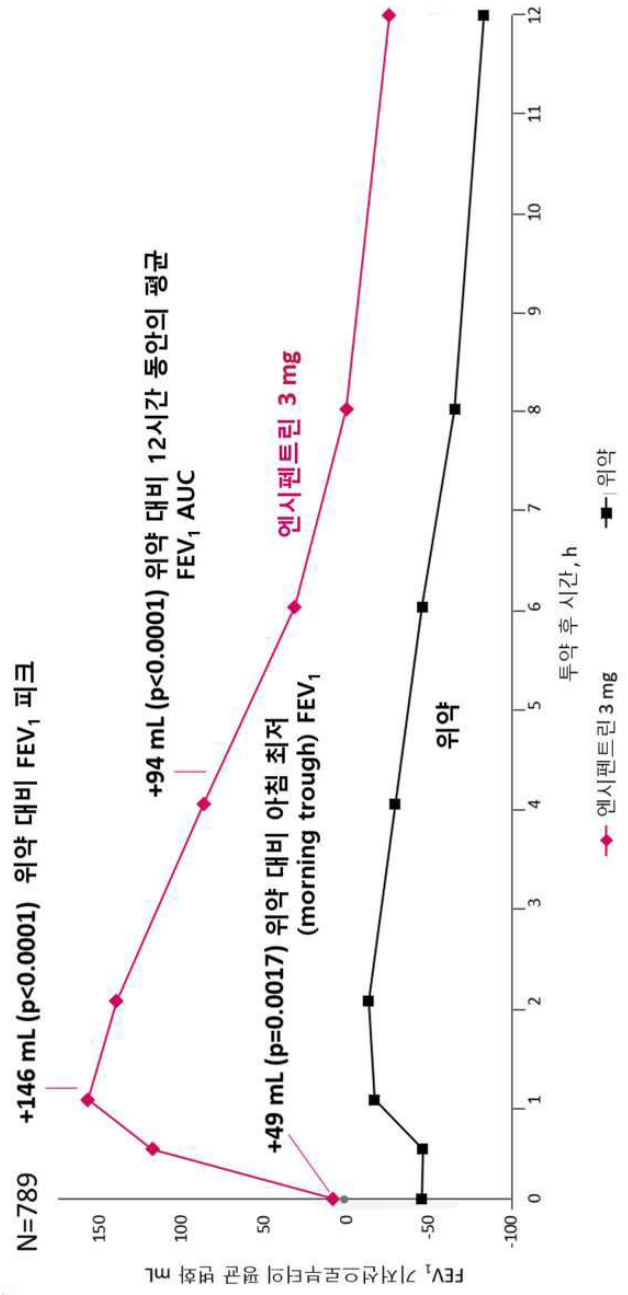
[0096] 엔시펜트린은 다른 치료법보다 COPD 악화 빈도를 더 크게 감소시키는 것으로 확인되었다.

[0097] **결론**

[0098] 본 연구에서 엔시펜트린은 COPD 환자의 모든 하위 그룹에서 폐 기능에 통계적으로 유의한 개선을 제공하는 것으로 나타났다. 또한, 엔시펜트린은 첫 번째 악화까지의 시간을 증가시키는 데 특히 효과적이며(즉, 악화 위험을 감소시킴), COPD 악화의 빈도를 줄이는 데 효과적인 것으로 밝혀졌다.

도면

도면1


N=789
+146 mL (p<0.0001) 위약 대비 FEV1 피크
+94 mL (p<0.0001) 위약 대비 12시간 동안의 평균 FEV1 AUC
+49 mL (p=0.0017) 위약 대비 아침 최저 (morning trough) FEV1
엔시펜트린 3 mg
위약
FEV1 기저선으로부터의 평균 변화 mL
150
100
50
0
-50
-100
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
투약 후 시간, h
엔시펜트린 3 mg
위약