



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월30일
(11) 등록번호 10-2748728
(24) 등록일자 2024년12월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/444 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/444 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7043374
(22) 출원일자(국제) 2020년06월15일
심사청구일자 2023년06월15일
(85) 번역문제출일자 2021년12월30일
(65) 공개번호 10-2022-0024220
(43) 공개일자 2022년03월03일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2020/051439
(87) 국제공개번호 WO 2020/249977
국제공개일자 2020년12월17일
(30) 우선권주장
62/861,725 2019년06월14일 미국(US)
1910116.1 2019년07월15일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
W02019106361 A1*
Expert Opinion on Biological Therapy, 2019,
19(6), 517-526*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
칼비스타 파마슈티컬즈 리미티드
영국 에스피4 0비에프 윌트셔 포턴 다운 바이브룩
로드 포턴 사이언스 파크
(72) 발명자
피너 에드워드 폴
미국 01864 매사추세츠주 노쓰 리딩 피터 로드 24
마시 셸리 루이즈
영국 에스피4 0비에프 셸리스버리 윌트셔 포르톤
다운 포르톤 사이언스 파크 바이브룩 로드 칼비스
타 파마슈티컬즈 리미티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 30 항

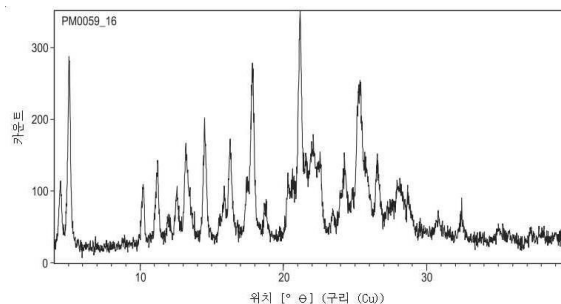
심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 유전성 혈관부종의 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 유전성 혈관부종 (HAE)의 치료 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 필요한 환자에게 혈장 칼리크레인 저해제를 온-디멘드로 경구 투여함으로써 유전성 혈관부종 (HAE)에 대한 온-디멘드 치료 방법을 제공한다. 또한, HAE에 대한 정기적인 (또는 계속적인) 치료 방법을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 9/00 (2018.01)

(72) 발명자

메첼 안드레아스

미국 27516 노쓰 캐롤리나 채플 힐 글렌 해븐 드라이브 102

스미스 미첼 데이비드

미국 84109 유타주 솔트 레이크 시티 이 스트링햄 애비뉴 2377

예이 크리스토퍼 마르틴

영국 에스피4 0비에프 샐리스버리 윌트셔 포르톤
다운 포르톤 사이언스 파크 바이브룩 로드 칼비스
타 파마슈티컬즈 리미티드 내

명세서

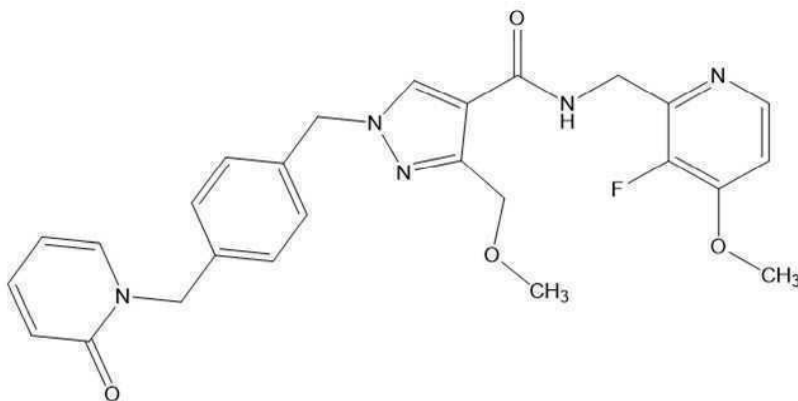
청구범위

청구항 1

식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하며, 필요한 환자에게 온-디멘드시 경구 투여되는, 유전성 혈관부종 (HAE)에 대한 온-디멘드 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물로서,

(i) 상기 식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 유전성 혈관부종 (HAE)의 급성 발병에 대한 온-디멘드 치료에 사용하기 위한 것이고, 급성 HAE 발병의 증상 인지시 온-디멘드로 경구 투여되거나; 또는

(ii) 상기 식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 급성 HAE 발병의 가능성을 예방학적으로 줄이기 위해 온-디멘드로 경구 투여되는 것인, 약제학적 조성물:



식 A

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 (i) 에서, 인지되는 급성 HAE 발병의 증상이 조직의 종창; 피로; 두통; 근육통; 피부 열열함; 복통; 구역질; 구토; 설사; 삼키기 어려움; 목쉼; 숨가쁨; 및/또는 기분 변동 중 하나 이상인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 (i) 에서, 상기 식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 급성 HAE 발병의 증상 인지시 1시간 이내에 온-디멘드로 경구 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 (i) 에서, 상기 식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 급성 HAE 발병의 증상 인지시 30분 이내, 20분 이내, 10분 이내 또는 5분 이내에 온-디멘드로 경구 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 (i) 에서, 상기 식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 급성 HAE 발병의 전조기에 온-디멘드로 경구 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

인지되는 증상이 피부의 경미한 종창, 복통 또는 발적 중 하나 이상인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

인지되는 증상이 윤곽성 홍반 (erythema marginatum)인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 치료가 급성 HAE 발병의 지속 기간을 단축하는, 약제학적 조성물.

청구항 9

제5항에 있어서,

상기 치료가 급성 HAE 발병을 급성 HAE 발병의 종창 단계로 진행되지 않게 방지하는, 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 (ii) 에서, 상기 식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 급성 HAE 발병이 유발될 것으로 예상될 경우에 온-디멘드로 경구 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 급성 HAE 발병이 신체 외상 및/또는 스트레스에 의해 유발될 것으로 예상될 경우에 온-디멘드로 경구 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 급성 HAE 발병은 치과 시술로 인한 신체 외상 및/또는 치과 시술과 관련한 정신적 스트레스에 의해 유발될 것으로 예상되는, 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 (ii) 에서, 상기 식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 급성 HAE 발병을 예방하기 위해 온-디멘드로 경구 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서,

상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 (i) 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물과 (ii) 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 경구 투약 형태로서 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 경구 투약 형태가 희석제로서 미세결정 셀룰로스, 붕해제로서 크로스카멜로스 소듐, 결합제로서 폴리비닐

피롤리돈, 및 선택적으로 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 정제인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서,

상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 (i) 혈장 칼리크레인을 저해하거나, (ii) 혈장 프리칼리크레인의 절단을 감소시키거나, 및/또는 (iii) 인자 XII로부터 인자 XIIa의 생성을 감소시키는, 약제학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서,

환자의 혈장에서 식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 농도가 적어도 500 ng/mL이 되도록, 식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 투여량을 상기 환자에 투여하는, 약제학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 환자에게 식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 적어도 60 mg으로 투여하는, 약제학적 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서,

상기 식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 최대 6시간 동안 접촉 시스템 활성화 (contact system activation)를 차단하는, 약제학적 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서,

상기 식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 5 mg 내지 2000 mg의 1일 투여량 (daily dosage amount)으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 21

제1항에 있어서,

상기 식 A의 화합물은 1일 당 100 mg 내지 1500 mg, 300 mg 내지 1800 mg, 100 mg 내지 1400 mg, 200 mg 내지 1200 mg, 300 mg 내지 1200 mg, 600 mg 내지 1200 mg, 450 mg 내지 900 mg, 500 mg 내지 1000 mg, 450 mg 내지 600 mg, 500 mg 내지 700 mg, 800 mg 내지 1000 mg, 900 mg 내지 1400 mg 또는 900 mg 내지 1200 mg의 1일 투여량으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 22

제1항에 있어서,

상기 환자에게 1차 투여량의 투여시부터 시작해 24시간 이내에 투여량 2개로 1일 투여량을 투여하는, 약제학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 투여량 2개는 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 24

제22항에 있어서,

1차 투여량을 투여한 후 2-6시간에 2차 투여량을 투여하거나, 또는 1차 투여량을 투여한 후 3-6시간에 2차 투여량을 투여하는, 약제학적 조성물.

청구항 25

제22항에 있어서,

1차 투여량을 투여한 후 적어도 6시간 경과시 2차 투여량을 투여할 수 있는, 약제학적 조성물.

청구항 26

제1항에 있어서,

상기 환자에게 상기 식 A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 1일 당 투여량 3개로 투여하는, 약제학적 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서,

상기 투여량 3개는 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 28

제26항에 있어서,

2차 투여량 및 3차 투여량은 이전 투여량을 투여한 후 적어도 6시간 경과시 투여할 수 있는, 약제학적 조성물.

청구항 29

제20항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 투여량이 식 A의 화합물 600 mg을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서,

상기 각각의 투여량이 식 A의 화합물 300 mg을 각각 포함하는 정제 2개로서 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 유전성 혈관부종 (HAE)의 치료 방법에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 필요한 환자에 혈장 칼리크레인 저해제를 온-디맨드로 (on-demand) 경구 투여함으로써 유전성 혈관부종 (HAE)에 대한 온-디맨드 치료 방법을 제공한다. 또한, 정기적인 (또는 연속적인) HAE 치료 방법도 제공한다.

배경 기술

[0002] 혈장 칼리크레인의 저해제는 다수의 치료학적 용도, 특히 유전성 혈관부종의 치료에 있어 다수의 치료학적 용도를 가진다.

[0003] 혈장 칼리크레인은 키니노겐으로부터 키닌을 분리할 수 있는 트립신-유사 세린 프로테아제이다 (K. D. Bhoola et al., "Kallikrein-Kinin Cascade", *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, p483-493; J. W. Bryant et al., "Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters" *Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry*, 7, p234-250, 2009; K. D. Bhoola et al., *Pharmacological Rev.*, 1992, **44**, 1; 및 D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000, **33**, 665-677). 혈장 칼리크레인은 혈액 응고 캐스케이드에서 그 역할이 브래디키닌의 분리 또는 효소적 절단에 관여하는 것은 아니지만, 기본적인 혈액 응고 캐스케이드에 필수적인 구성 요소이다. 혈장 프리칼리크레인은 단일 유전자에 의해 코딩되며, 간뿐 아니라 다른 조직에서도 합성될 수 있다. 이것은 고분자량의 키니노겐이 결합된 헤테로다имер 복합체로서, 혈장에서 순환하는 비활성의 혈장 프리칼리크레인 형태로 간세포에서 분비되며, 활성화되어 활성형의 혈장 칼리크레인이 된다. 이러한 접촉 활성화 시스템 (또는 접촉 시스템)은 인자 XII (FXII)를 인자 XIIa (FXIIa)로 활성화하는 음으로 하전된 표면에 의해, 음성 표면이 필요하지 않을 수 있는 특정 프로테아제, 예를 들어 플라스민에 의해 (Hofman et al Clin Rev Allergy Immunol 2016), 또는 미스폴딩된 단백질에 의해 활성화될 수 있다 (Maas et al J Clinical Invest 2008). FXIIa는 혈장 프리칼리크레인에서 혈장 칼리크레인으로의 변환을 매개하고, 후속적인 고 분자량 키니노겐 (HK)의 절단으로 강력한 염증성 호르몬인 브래디키닌이 만들어진다. 키닌은 G 단백질-커플링된 수용체를 통해 작용하는 강력한 염증 매개인자로서, 키닌 길항제 (예, 브래디키닌 수용체 길항제)는 다양한 장애를 치료하기 위한 잠재적인 치료제로서 이미 연구된 바 있다 (F. Marceau and D. Regoli, *Nature Rev., Drug Discovery*, 2004, **3**, 845-852).

[0004] 혈장 칼리크레인은 다양한 염증 장애들에서 역할을 하는 것으로 여겨진다. 혈장 칼리크레인의 주요 저해제는 세르핀 C1 에스테라제 저해제이다. C1 에스테라제 저해제에 유전적인 결함이 존재하는 환자는 유전성 혈관부종 (HAE)을 앓게 되며, 그로 인해 얼굴, 손, 목, 위장관 및 생식기에 간헐적으로 종창이 발생한다. 급성 발병시 생긴 수포에는, 고 분자량의 키니노겐 (HK)을 절단하여 브래디키닌을 분리함으로써 혈관 투과성을 높이는, 혈장 칼리크레인이 다량 함유되어 있다. 거대 단백질 혈장 칼리크레인의 저해제를 이용한 치료가, 혈관 투과성 증가

를 야기하는 브래디키닌의 분리를 방지함으로써 HAE를 효과적으로 치료하는 것으로 밝혀졌다 (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery" *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, p1187-99).

[0005] 유전성 혈관부종은 체액이 혈류 외부에 축적되어 정상적인 혈액 또는 림프액의 흐름을 차단함으로써 손, 발, 사지, 얼굴, 장관 또는 기도와 같은 조직에 빠르게 종창을 유발하는, 재발성 급성 발병을 특징으로 하는 희귀 유전 질환이다. "유전성 혈관부종"은 유전자 기능부전/결함/돌연변이에 의해 유발된 브래디키닌-매개 혈관부종 (예, 중증 종창)의 재발성 에피소드를 특징으로 하는 임의 장애로 정의될 수 있다. 현재 3가지 범주의 HAE가 알려져 있다: (i) HAE 타입 1, (ii) HAE 타입 2, 및 (iii) 정상 C1 저해제 HAE (정상 C1-Inh HAE). 그러나, HAE 분야는 빠르게 진척되고 있어, 향후 더 많은 유형의 HAE가 정의될 수 있을 것으로 보인다.

[0006] 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, HAE 타입 1은 혈액에서 C1 저해제의 수준 감소를 유도하는 *SERPING1* 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 것으로 여겨진다. 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니나, HAE 타입 2는 혈액에서 C1 저해제의 기능부전을 유도하는 *SERPING1* 유전자의 돌연변이가 원인인 것으로 생각된다. 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니나, 정상 C1-Inh HAE의 요인은 거의 잘 정의되어 있지 않으며, 기저 유전자 기능부전/결함/돌연변이가 때때로 미확인된 채 남아있을 수 있다. 정상 C1-Inh HAE의 요인은 (HAE 타입 1 및 2와는 대조적으로) C1 저해제의 수준 감소 또는 기능부전과 관련없는 것으로 알려져 있다. 정상 C1-Inh HAE는 가족력을 검토해 혈관부종이 이전 세대로부터 유전된 것임 (따라서 유전성 혈관부종임)을 확인함으로써 진단할 수 있다. 정상 C1-Inh HAE는 또한 C1 저해제와 관련있는 유전자 이외의 다른 유전자에 기능부전/결함/돌연변이가 존재함을 확인함으로써 진단할 수 있다. 예를 들어, 플라즈미노겐의 기능부전/결함/돌연변이는 정상 C1-Inh HAE를 유발할 수 있는 것으로 발표된 바 있다 (예, Veronez et al., *Front Med (Lausanne)*. 2019 Feb 21;6:28. doi: 10.3389/fmed.2019.00028; 또는 Recke et al., *Clin Transl Allergy*. 2019 Feb 14;9:9. doi: 10.1186/s13601-019-0247-x.). 또한, 인자 XII의 기능부전/결함/돌연변이도 정상 C1-Inh HAE를 유발할 수 있는 것으로 발표된 바 있다 (예, Mansi et al. 2014 The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine *Journal of Internal Medicine*, 2015, 277; 585-593; 또는 Maat et al. *J Thromb Haemost.* 2019 Jan;17(1):183-194. doi: 10.1111/jth.14325).

[0007] 급성 HAE 발작은 정상적으로는 임상적으로 구분되는 3가지 핵심 단계를 통해 진행된다: 초기 전조기 (전형적으로 최대 12시간 지속될 수 있음)에서 종창 단계를 걸쳐 흡수기. 대부분의 HAE 발병은 전조 증상을 동반하여 나타난다. 전조 증상의 2/3은 HAE 발병 전 6시간 이내에 발생하고, HAE 발병 전 24시간 이전에는 전조 증상이 나타나지 않는다 (Magerl et al. *Clinical and Experimental Dermatology* (2014) 39, pp298-303). 예를 들어, 다음과 같은 전조 증상들이 관찰되기 시작할 수 있다: 약간의 종창 (특히 얼굴과 목에서 발생), 전형적인 유형의 복통, "윤곽성 홍반"으로 지칭되는 전형적인 피부 발적. 발병은 종창 및 통증 (예, 복통), 불편함 (예, 말초 발병) 또는 생명 위협 (예, 후두통)이 최고 수준에 도달하였을 때 완전히 진행된 것이다. 발병이 최고조에 도달하면, 이후 정상화되기까지의 시간은 종창이 사라지고 조직으로 침투된 액체가 재흡수되기까지 걸리는 시간으로 결정된다.

[0008] 합성 소분자 혈장 칼리크레인 저해제들은, 기존에, 예를 들어 Garrett et al. ("Peptide aldehyde..." *J. Peptide Res.* 52, p62-71 (1998)), T. Griesbacher et al. ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats" *British Journal of Pharmacology* 137, p692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein" W003/076458), Szelke et al. ("Kininogenase inhibitors" W092/04371), D. M. Evans et al. (*Immunopharmacology*, 32, p115-116 (1996)), Szelke et al. ("Kininogen inhibitors" W095/07921), Antonsson et al. ("New peptides derivatives" W094/29335), J. Corte et al. ("Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors" W02005/123680), J. Sturzbecher et al. (*Brazilian J. Med. Biol. Res.* 27, p1929-34 (1994)), Kettner et al. (US 5,187,157), N. Teno et al. (*Chem. Pharm. Bull.* 41, p1079-1090 (1993)), W. B. Young et al. ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 16, p2034-2036 (2006)), Okada et al. ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" *Chem. Pharm. Bull.* 48, p1964-72 (2000)), Steinmetzer et al. ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use" W008/049595), Zhang et al. ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" *Medicinal Chemistry* 2, p545-553 (2006)), Sinha et al. ("Inhibitors of plasma kallikrein" W008/016883), Shigenaga et al. ("Plasma Kallikrein Inhibitors" W02011/118672), 및 Kolte et al. ("Biochemical

characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor", British Journal of Pharmacology (2011), 162(7), 1639-1649)에서 언급된 바 있다. 또한, Steinmetzer et al. ("Serine protease inhibitors" W02012/004678)은 인간 플라스민 및 혈장 칼리크레인의 저해제로서 사이클릭 펩타이드 유사체를 개시하였다.

[0009] 전술한 바와 같이, HAE는 C1 에스테라제 저해제에 유전자 결함 또는 기능부전을 가진 환자에서 발생할 수 있다. 따라서, 현행 HAE 치료 방법들 중 일부는 C1 에스테라제 저해제에서 결함 또는 기능부전을 정상화하기 위한 C1 에스테라제 저해제의 투여를 수반한다. 이러한 치료는 예방적이거나 (즉, 급성 HAE 발병 가능성을 방지/줄이기 위해 급성 HAE 발병 증상이 발생하지 않았을 때 투여함) 및/또는 급박한 치료 (즉, 급성 HAE 발병 증상이 발생하였을 때 급성 HAE 발병을 중단 또는 중증도를 낮추기 위한 시도로 투여됨)일 수 있다.

[0010] Cinryze® 및 Haegarda®는 C1 에스테라제 저해제를 함유하며, 급성 HAE 발병을 방지하기 위해 처방된다 (즉, 예방적 치료). Cinryze®를 이용한 치료는 산제를 용액으로 조제하고, 3일 또는 4일마다 주사한다. 마찬가지로, Haegarda®를 이용한 치료 역시 산제를 용액으로 조제해야 하며, 주당 2회로 주사한다. 이들 치료제는 환자 스스로 항상 투여할 수 있는 것은 아니며, 그럴 경우 환자는 치료를 위해 클리닉에 방문하여야 한다. 따라서, 이들 예방적 치료제 2종 모두 환자 부담이 높은 문제가 존재한다. 아울러, Haegarda®의 FDA 패킷 인서트에는, "급성 HAE 발병을 치료하는데 사용해서는 안된다"고 언급되어 있으며, 따라서 환자는 HAE 발병이 진행되면 추가적인 치료가 필요할 수 있다.

[0011] Berinert® 및 Ruconest®는 C1 에스테라제 저해제를 함유하고 있으며, 급성 HAE 발병을 치료하기 위해 처방된다. 이들 치료제 2종 모두 주사가 가능한 용액으로 조제해 주사한다. 이러한 과정은 환자에게, 특히 환자가 급성 HAE 발병을 앓을 경우에 부담이 될 수 있다. 투여량의 자가-투여가 또한 항상 가능한 것은 아니며, 그렇지 않을 경우 실질적으로 지연되어, 환자에서 HAE 발병의 중증도가 심각해질 수 있다.

[0012] 현재까지, 의학적인 용도로 허가된 유일한 선택적인 혈장 칼리크레인 저해제는 Kalbitor® (활성 성분 에칼란티드) 및 Takhzyro® (활성 성분 라나텔루맵)이다. 이들 치료제 2종 모두 주사 용액으로서 제형화된다. 에칼란티드는 아나필락시스 반응 위험성이 존재하는 거대 단백질 혈장 칼리크레인 저해제이다. 실제, Kalbitor®는 이의 이점이 이러한 위험을 능가하지 않는다는 이유로, Kalbitor®에 대한 유럽 판매 승인 신청이 최근 철회되었다. 라나텔루맵은 제조함 완전 인간 IgG1 κ 경쇄 단일클론 항체이다. 라나텔루맵을 이용한 치료에서 보고된 부작용은 과민증, 주사 부위 통증, 주사 부위 홍반 및 주사 부위 멍을 포함한다. Takhzyro® (활성 성분 라나텔루맵)에 대해 승인된 EMA 라벨은, "급성 HAE 발병의 치료용이 아니고", "중대한 HAE 발병 사례에는 승인된 구조 약물 요법을 이용한 개별 치료를 시작해야 한다"고 언급되어 있다. 또한, 이들 치료제 2종 모두 주사제로서, 환자 부담이 높다.

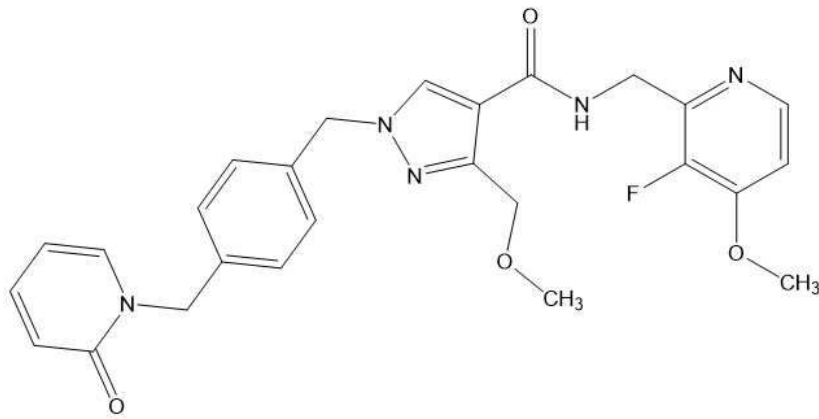
[0013] 베로트랄스타트 (Berotralstat)(BCX7353)는 HAE 발병을 예방하기 위해 매일 1회 경구 치료제로서 조사 중에 있다. Hwang 등 (Immunotherapy (2019) 11(17), 1439-1444)은, 고 용량이 더 많은 위장 부작용과 연관되어 있음을 언급하고 있는데, 이는 더 높은 수준의 독성 증가를 의미한다.

[0014] 당해 기술 분야에 공지된 다른 혈장 칼리크레인 저해제는 일반적으로 소분자로서, 이중 일부는 구아니딘 또는 아미딘과 같이 극성이 더 높고 이온화가능한 관능기를 함유하고 있다. 최근, 구아니딘 또는 아미딘 관능기를 특징으로 하지 않는 혈장 칼리크레인 저해제들이 발표되었다. 예를 들어, Brandl 등 ("혈장 칼리크레인의 저해제로서 N-((6-아미노-피리딘-3-일)메틸)-헤테로아릴-카르복사미드" W02012/017020), Evans 등 ("혈장 칼리크레인의 저해제로서 벤질아민 유도체" W02013/005045), Allan 등 ("벤질아민 유도체" W02014/108679), Davie 등 ("헤테로사이클릭 유도체" W02014/188211), 및 Davie 등 ("혈장 칼리크레인 저해제로서 N-((헵트)아릴메틸)-헤테로아릴-카르복사미드 화합물" W02016/083820)을 참조한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 본 출원인은, W02016/083820 (PCT/GB2015/053615)에 개시된 혈장 칼리크레인의 저해제 화합물에 대한 새로운 시리즈를 개발하였다. 이들 화합물은 혈장 칼리크레인에 대해 양호한 선택성을 나타낸다. 이러한 화합물 한가지는 N-[(3-플루오로-4-메톡시피리딘-2-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드이다. 화합물 명 N-[(3-플루오로-4-메톡시피리딘-2-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드는 식 A에 도시된 구조로 표시된다.



식 A

[0016]

[0017]

따라서, 환자 순응성을 개선하기 위해 환자 부담이 거의 없는 HAE의 치료제가 요구되고 있다. 특히, 경구 투여할 수 있는 HAE 치료제가 요구되고 있다. 또한, 필요시, 예를 들어 급성 HAE 발병 증상 인지시, 급성 HAE 발병에 대한 경구 치료제가 요구되고 있다. 또한, 급성 HAE 발병 가능성을 줄이기 위한 HAE용 예방학적 치료제가 요구되고 있다. 또한, 환자가 필요시 사용할 수 있으며 정기적인 (또는 지속적인) 투여가 필요하지 않는 급성 HAE 발병에 대한 치료제, 예를 들어 주당 2회 주사가 필요하지 않는 치료제도 요구되고 있다.

[0018]

지금까지, 승인된 치료제들 모두 주사제로서 HAE에 대해 승인된 온-디멘드 경구 치료제는 없는 실정이다. HAE 발병은 조기 치료 후 더 빠르게 해소되어 단축되므로 (Maurer M et al. PLoS ONE 2013;8(2): e53773. doi:10.1371/journal.pone.0053773), 질환을 적절하게 관리하기 위해 발병이 예상될 경우 또는 진행시 조기 개입이 필수적이다. 주사용 치료제는, 환자가 투약 형태를 준비하거나 또는 심지어 치료를 위해 병원에 방문해야 할 수 있어, 투여가 늦어진다. 따라서, HAE 치료는 높은 환자 부담 문제로 인한 투여 지연을 종종 악화시킨다. 실제, Maurer M 등은 환자의 60% 이상이 발병 개시 후 1시간 이내에 HAE 주사제를 투여한다고 설명한다. 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, HAE 주사 치료제는 불편함 (자가-투여가 항상 가능한 것은 아님), 통증 (주사 도중 및 주사 후) 및 소망 (치료보다는, 흔히 환자는 덜 심각한 발병을 단지 희망할 것임)과 같은 이유로 투여 지연 문제가 있는 것으로 여겨진다. 본 발명은 이러한 문제를 해결하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0019]

본 발명은 현재 이용가능한 임의의 HAE 치료제와 비교해 개선된 HAE 치료제를 제공한다. 본 발명은 급성 HAE 발병에 대한 온-디멘드 치료제로서, 및/또는 급성 HAE 발병 가능성을 줄이기 위한 온-디멘드 치료제로서 특히 유용한 경구 HAE 치료제를 제공한다. 구체적으로, 본원에 기술된 바와 같이, 본 발명에 따른 치료제는 (i) 작용 개시가 빠르고, (ii) 강력하고, (iii) 안전성 프로파일이 양호하고, (iv) 연장된 약력학 효과를 가진다.

[0020]

따라서, 본 발명에 따라, 식 A의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및/또는 용매화물)을 온-디멘드로 필요한 환자에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 유전성 혈관부종 (HAE)에 대한 온-디멘드 치료 방법을 제공한다.

[0021]

식 A의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및/또는 용매화물)을 온-디멘드로 필요한 환자에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 유전성 혈관부종 (HAE)에 대한 온-디멘드 치료에 사용하기 위한 식 A의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및/또는 용매화물)을 제공한다.

[0022]

본원에 기술된 본 발명의 임의의 치료 방법에서, 용어 "식 A의 화합물"은 "식 A의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및/또는 용매화물)"을 간단히 지칭한 것이다. 용어 "용매화물"은 본원에서 본 발명의 화합물과 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 용매 분자, 예를 들어, 에탄올 또는 물을 포함하는 분자 복합체를 기술하기 위해 사용된다. 용어 "수화물"은 용매가 물일 경우에 사용되며, 의심의 여지를 없애기 위해 용어 "수화물"은 용어 "용매화물"에 포함된다.

[0023]

본원에 기술된 본 발명의 임의의 치료 방법에서, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 생리학적으로 또는 독성학적으로 허용가능한 염을 의미하며, 적절할 경우, 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염 및 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염을 포함한다. 예를 들어 (i) 본 발명의 화합물이 하나 이상의 산성 기, 예를 들어 카르복시

기를 함유하는 경우, 형성 가능할 수 있는 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염으로는 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘 및 암모늄 염, 또는 다이에틸아민, N 메틸-글루카민, 다이에탄올아민 또는 아미노산 (예, 라이신) 등과 같은 유기 아민과의 염 등이 있으며; (ii) 본 발명의 화합물이 아미노 기와 같은 염기성 기를 함유하는 경우, 형성될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염으로는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 사이트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 메실레이트, 숙시네이트, 옥살레이트, 포스페이트, 에실레이트, 토실레이트, 벤젠설포네이트, 나프탈렌다이설포네이트, 말리에이트, 아디페이트, 푸마레이트, 히푸레이트, 캄포레이트, 시나포에이트 (xinafoate), p-아세트아미도벤조에이트, 다이하이드록시벤조에이트, 하이드록시나프토에이트, 숙시네이트, 아스코르베이트, 올리에이트, 바이설페이트 등이 있다.

[0024] 산 및 염기의 세미-염 (hemisalt), 예를 들어, 헤미설페이트 및 세미-칼슘 염이 형성될 수도 있다.

[0025] 적합한 염에 대한 리뷰로서 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)을 참조한다.

[0026] 당업자라면 HAE 맥락에서 "온-디멘드" 치료는 식 A의 화합물을 한가지 구체적인 급성 HAE 발병과 관련하여 치료가 필요할 때 투여하는 것을 의미하는 것으로 이해할 것이다. 본원에 기술된 바와 같이, 이러한 한가지 구체적인 HAE 발병은 진행 중일 수 있거나 (예, 치료는 급성 HAE 발병의 증상 인지시 개시됨) 또는 발생할 가능성이 있을 수 있다 (예, 환자에서 급성 HAE 발병이 유도 또는 촉발될 것으로 예상될 경우). 식 A의 화합물의 다중 투여량 (multiple dosage amounts)을 온-디멘드 치료의 일부로서 투여할 수 있지만, 이러한 다중 투여량은 동일한 단일 급성 HAE 발병과 관련하여 투여될 것이다. 다시 말해, "온-디멘드"는 급성 HAE 발병의 사례와 무관하게 식 A의 화합물을 일정한 간격으로 (예, 주당 1회, 주당 2회 등) 지속적으로 투여하여야 하는 것은 아니다. 이는 요법에서 지속적이고 정기적으로 투여하여야 하는 다른 공지된 일부 HAE 치료제 (예, 전술한 바와 같이 Cinryze® 및 Haegarda®를 이용한 치료)와는 대조적이다. 대신, 본 발명의 치료 방법에서, 식 A의 화합물은 빨리-작용하는 치료학적 효과가 환자에게 필요할 때 투여한다. 본 발명의 구체적인 "온-디멘드" 치료는 (i) 식 A의 화합물을 급성 HAE 발병 증상이 인지되었을 때 투여하는 경우, HAE의 급성 발병에 대한 온-디멘드 치료, 및 (ii) 예를 들어, 급성 HAE 발병이 유발 (또는 촉발)될 것으로 예상될 경우, HAE 발병 가능성을 온-디멘드로 예방학적으로 줄이는 것을 포함한다. 이는 아래에서 더 상세히 설명된다.

[0027] 본원에 기술된 본 발명의 임의의 치료 방법에서, 환자는 바람직하게는 인간이다. HAE는 유전성 질환이며, 모든 연령의 환자가 HAE 발병을 앓을 수 있다. 즉, 인간 환자는 어린이 (0-18세) 또는 성인 (18세 이상)일 수 있다. 구체적으로, 환자는 12세 이상일 수 있다. 환자는 또한 2세 이상일 수 있다.

[0028] 실시예에서 확인되는 바와 같이, 식 A의 화합물은 혈장 칼리크레인에 대한 강력한 저해제이다. 이미 설명한 바와 같이, 혈장 칼리크레인의 저해는 HAE 발병에 기여하는 고 분자량 키니노겐의 절단을 저해한다. 또한, 실시예 4에서 확인되는 바와 같이, 식 A의 화합물은 또한 혈장 프리칼리크레인의 절단 및 접착 시스템의 활성화 후 인자 XIIa (FXIIa)의 생성을 줄일 수 있다. 이러한 유익한 부가적인 효과들은 본 발명의 치료제가 매우 효과적임을 뒷받침해주며, 식 A의 화합물의 농도가 혈장내 적어도 500 ng/mL일 경우에 확인된다. 적어도 500 ng/mL의 혈장 농도는 식 A의 화합물을 적어도 약 60 mg (특히, 적어도 약 70 또는 약 80 mg)의 투여량으로 투여한 후 관찰될 수 있다.

[0029] 이에, 본원에 기술된 본 발명의 임의의 치료 방법에서, 식 A의 화합물은 적어도 약 60 mg (특히, 적어도 약 70 mg 또는 약 80 mg, 예를 들어 약 80 mg 내지 약 900 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 300 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 600 mg, 특히 600 mg)의 투여량으로 투여된 후, 혈장 칼리크레인을 저해할 뿐 아니라, 치료는 혈장 프리칼리크레인을 절단하여 혈장 칼리크레인을 생성하는 것을 감소시키고, 및/또는 투여 후 인자 XIIa (FXIIa)의 생성을 줄여줄 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 특히 식 A의 화합물은 적어도 약 60 mg (특히, 적어도 약 70 mg 또는 약 80 mg, 예를 들어 약 80 mg 내지 약 900 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 300 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 600 mg, 특히 600 mg)의 투여량으로 투여된 후, 치료는 혈장 프리칼리크레인을 절단해 혈장 칼리크레인을 생성하는 것을 차단하고, 및/또는 FXII를 절단하여 FXIIa를 생성하는 것을 차단할 수 있다.

[0030] 식 A의 화합물은 하나 이상의 동위원소 농화된 원자가 존재하는 점에서 상이한 화합물들을 포괄하는 것을 의미한다. 예를 들어, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 치환된 화합물 또는 탄소가 ¹³C 또는 ¹⁴C로 치환된 화합물은 본 발명의 범위에 속한다.

- [0031] 용어 "HAE의 급성 발병" 및 "급성 HAE 발병"은 본원에서 상호 호환적으로 사용된다. 용어 "유전성 혈관부종"은 유전성 유전자 기능부전, 결함 또는 돌연변이에 의해 유발되는 임의의 브래디키닌-매개 혈관부종을 의미한다. 그 결과, 용어 "HAE"는 적어도 HAE 타입 1, HAE 타입 2 및 정상 C1 저해제 HAE (정상 C1-Inh HAE)를 포괄한다.
- [0032] **급성 HAE 발병에 대한 온-디멘드 치료**
- [0033] 본 발명의 측면들에 따라, 식 A의 화합물을 필요한 환자에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 식 A의 화합물이 급성 HAE 발병의 증상 인지시 온-디멘드로 경구 투여되는, 유전성 혈관부종 (HAE)의 급성 발병을 온-디멘드로 치료하는 방법을 제공한다.
- [0034] 이에, 본 발명의 일 측면은 식 A의 화합물을 필요한 환자에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 식 A의 화합물이 급성 HAE 발병의 증상 인지시 온-디멘드로 경구 투여되는, 유전성 혈관부종 (HAE)의 급성 발병을 온-디멘드로 치료하는데 사용하기 위한 식 A의 화합물을 제공한다.
- [0035] 각각의 HAE 발병은 중증도 및 발병 부위 측면에서 상이할 수 있지만, HAE를 앓고 있는 환자, HAE에 대한 지식을 가진 의료 전문가 및 HAE 환자의 간병인은 급성 HAE 발병의 증상들을 식별하는데 기민하다 (실제 당업자는 그러할 것이다). 이러한 증상으로는, 비-제한적으로, 손, 발, 사지, 얼굴, 장관 및/또는 기도와 같은 조직의 종창; 피로; 두통; 근육통; 피부 열열함; 복통; 구역질; 구토; 설사; 삼키기 어려움; 목쉼; 숨가쁨; 및/또는 기분 변동 등이 있다. 이에, 일부 구현예에서, 식 A의 화합물의 투여는 상기한 증상 하나 이상의 인지시 이루어질 수 있다.
- [0036] 또한, 당업자는, "HAE 발병의 증상 인지시 투여"는 급성 HAE 발병 증상을 인지한 후 가능한 실현가능하게 빨리 투여하는 것을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 환자는 HAE 발병의 증상 인지시 치료가 이루어질 수 있도록 식 A의 화합물을 항상 용이하고 쉽게 이용할 수 있을 것으로 (가장 가능성 높게는 약제학적으로 허용가능한 조성물의 형태로) 예상된다. 다시 말해, 치료는 온-디멘드시 수행된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 식 A의 화합물은 급성 HAE 발병의 증상 인지 후 1시간 이내에, 바람직하게는 급성 HAE 발병의 증상 인지 후 30분 이내, 20분 이내, 10분 이내 또는 5분 이내에 투여할 수 있다.
- [0037] 급성 HAE 발병의 증상이 전조기에 인지된다면, 본 발명의 일 구현예는 식 A의 화합물을 급성 HAE 발병의 전조기에 투여할 수 있는 것이다. 이러한 상황에서, 인지된 증상은 경미한 종창, 특히 얼굴 및 목에서의 경미한 종창일 수 있다. 아울러 또는 대안적으로, 증상은 복통일 수 있으며, 특히 복통은 HAE 발병의 특징으로서 간주된다. 아울러 또는 대안적으로, 증상은 윤곽성 홍반과 같은 피부 발적일 수 있다.
- [0038] 본 발명에 따른 치료는 급성 HAE 발병이 심각해지지 않도록 방지할 수 있다. 일부 경우에, 치료는 발병 기간 (attack duration)의 단축일 수 있으며, 때때로 공격의 완전한 중단일 수 있다. 예를 들어, 치료는 말초 HAE 발병 또는 복부 HAE 발병의 진행 중단일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 치료는 특히 치료를 전조기에 착수하는 경우에 후속적인 종창 개시의 억제, 때때로 완전한 억제일 수 있다. 특히, 일부 구현예에서, 급성 HAE 발병은 전조기에 치료를 개시할 경우, 종창 단계로의 진행의 방지일 수 있다.
- [0039] 식 A의 화합물은 급성 HAE 발병을 단독으로, 즉 식 A의 화합물 이외의 다른 임의의 약제학적 활성 성분을 환자에게 투여하지 않고, 치료하기에 충분할 수 있다. 이에, 본 발명의 일부 구현예에서, 식 A의 화합물 이외의 다른 약제학적 활성 성분을 급성 HAE 발병을 치료하기 위해 환자에 투여한다. 특히, 일부 구현예에서, 본 발명의 치료는 HAE 발병을 치료하기 위한 식 A의 화합물 이외의 다른 임의의 약제학적 활성 성분 (예, pdC1INH, rhC1INH 또는 이카티반트 (icatibant)와 같은 구조 약물요법)의 투여를 요하지 않는다. 보다 구체적으로, 일부 구현예에서, 식 A의 화합물 이외의 다른 HAE 발병을 치료하기 위한 약제학적 활성 성분 (예, pdC1INH, rhC1INH 또는 이카티반트와 같은 구조 약물요법)은 환자에게 투여되지 않는다.
- [0040] 대안적으로, 일부 구현예에서, 본 발명의 치료는 HAE에 대한 다른 치료와 조합하여 이용할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에 기술된 온-디멘드 급성 요법은 HAE의 다른 치료에 대한 "추가-사용 (top-up)"으로 이용할 수 있다. 일부 구현예에서, 환자는 HAE에 대한 다른 예방학적 치료를 받을 수 있으며, HAE에 대한 다른 예방학적 치료에 의해 방지할 수 없는 급성 HAE 발병을 치료하기 위해 본원에 기술된 온-디멘드 치료제를 사용할 수도 있다.
- [0041] 예를 들어, 일부 구현예에서, 급성 HAE 발병의 증상 인지시, 식 A의 화합물을 환자에게 온-디멘드로 경구 투여하는 것을 포함하는, 예방 목적으로 C1 저해제 (예, Cinryze®, Haegarda®, Berinert®)가 이미 투여 중인 환자에서 HAE를 치료하는 방법을 제공한다. 다른 구현예에서, 급성 HAE 발병의 증상 인지시, 식 A의 화합물을 환

자에게 온-디멘드로 경구 투여하는 것을 포함하는, 예방 목적으로 라나텔루맵이 이미 투여 중인 환자에서 HAE를 치료하는 방법을 제공한다. 다른 구현예에서, 급성 HAE 발병의 증상 인지시, 식 A의 화합물을 환자에게 온-디멘드로 경구 투여하는 것을 포함하는, 예방 목적으로 베로트랄스타트가 이미 투여 중인 환자에서 HAE를 치료하는 방법을 제공한다.

[0042] 상기한 임의 치료에서, 환자가 증상을 인지할 수 있다. 상기한 임의 치료에서, 증상은 HAE에 대한 지식을 가진 의료 전문가와 같은 의료 전문가에 의해 인지될 수 있다. 상기한 임의 치료에서, 증상은 환자 간병인에 의해 인지될 수 있다.

[0043] 본 발명에 따른 치료는 진행되는 HAE 발병의 비율을 5점 리커트 척도 (5LS)에서 한단계 이상 낮출 수 있다. 본 발명에 따른 치료는 화합물의 투여 후 12시간 이내에 진행되는 HAE 발병의 비율을 5LS에서 한단계 이상 낮출 수 있다. 본 발명에 따른 치료는 HAE 발병을 5LS에서 "없음"으로 해소 시간 (resolution time)을 개선할 수 있다. 5LS는 HAE 발병의 중증도를 기록하는데 이용할 수 있으며, 발병을 "없음", "경미", "보통", "심각" 또는 "매우 심각"으로 기록하는데 이용할 수 있는, 당해 기술 분야에 공지된 척도이다 (예를 들어, Allergy Asthma Proc. 2018 Jan 1;39(1):74-80. doi: 10.2500/aap.2018.39.4095).

[0044] 본 발명에 따른 치료는 7점 이행 설문 조사 (transition question)(7TQ)에서 "악화" 또는 "매우 악화"로 평가되는 HAE 발병의 비율을 줄일 수 있다. 본 발명에 따른 치료는 "개선" 또는 "매우 개선"으로 평가되는 HAE 발병의 비율을 높일 수 있다. 7TQ는 HAE 발병의 진행을 점수로 매겨, "매우 개선", "개선", "약간 개선", "변화 없음", "약간 악화", "악화" 또는 "매우 악화"로서 기록하는데 이용할 수 있는 당해 기술 분야의 공지된 지표이다.

[0045] 본 발명의 급성 HAE 발병에 대한 임의의 온-디멘드 치료의 일부 구현예에서, 급성 HAE 발병을 치료하기 위해 식 A의 화합물의 투여량을 1회로 환자에 투여할 수 있다. 본 발명의 급성 HAE 발병에 대한 임의의 온-디멘드 치료의 일부 다른 구현예에서, 급성 HAE 발병을 치료하기 위해 식 A의 화합물의 투여량을 여러번 환자에 투여할 수 있다. 예를 들어, 온-디멘드 치료는 1차 투여량을 투여한 시점으로부터 시작해 24시간 이내에 식 A의 화합물의 투여량을 2번 투여하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 온-디멘드 치료는 1차 투여량을 투여한 시점으로부터 시작해 24시간 이내에 식 A의 화합물의 투여량을 3번 투여하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 온-디멘드 치료는 1차 투여량을 투여한 시점으로부터 시작해 24시간 이내에 식 A의 화합물의 투여량을 4번 투여하는 것을 포함할 수 있다. 투여량을 다회 투여하는 경우, 투여량의 투여는 각 투여량의 투여 간격이 대략 비슷하도록 균일하게 떨어져 있을 수 있으며, 예를 들어 1차 투여량의 투여 후 8시간, 16시간 및 24시간 경과시 후속 투여량을 투여한다.

[0046] 본 발명의 급성 HAE 발병에 대한 임의의 온-디멘드 치료에 대한 일부 구현예에서, 1일 당 투여량 2개 1일 투여량 (daily dosage amount)을 환자에게 투여할 수 있다. 이들 투여량 2개는 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 이들 투여량 2개는 하루에 임의 시점에 투여할 수 있으며, 투여량 2개의 투여 간격은 환자 및 급성 HAE 발병의 중증도에 특이적이다. 일부 구현예에서, 2차 투여량은 1차 투여 후 약 2시간 이내 (특히, 1차 투여 후 약 1시간 내지 2시간)에 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 2차 투여량은 1차 투여 후 약 1-4시간 (특히, 1차 투여량 투여 후 약 1-3시간, 약 2-3시간, 또는 약 3-4시간)에 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 2차 투여량은 1차 투여 후 약 4-12시간 (특히, 1차 투여량 투여 후 약 4-8시간 또는 약 6시간)에 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 2차 투여량은 1차 투여 후 약 2-6시간 (특히, 1차 투여량 투여 후 약 3-6시간)에 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 2차 투여량은 1차 투여 후 약 8시간 이내 (특히 1차 투여량 투여 후 약 4 내지 약 8시간)에 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 2차 투여량은 1차 투여 후 약 12시간 이내 (특히, 1차 투여량 투여 후 약 8 내지 약 12시간)에 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 2차 투여량은 1차 투여 후 약 16시간 이내 (특히, 1차 투여량의 투여 후 약 12 내지 약 16시간)에 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 2차 투여량은 1차 투여 후 약 20시간 (특히 1차 투여량의 투여 후 약 16 내지 약 20시간)에 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 2차 투여량은 1차 투여 후 약 24시간 이내 (특히 1차 투여량의 투여 후 약 20 내지 약 24시간)에 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 2개의 투여량 각각은 식 A의 화합물 600 mg일 수 있다.

[0047] 본 발명의 급성 HAE 발병에 대한 임의의 온-디멘드 치료에서, 1일 당 투여량 2개로 1일 투여량을 환자에 투여할 수 있으며, 이때 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 적어도 약 6시간에 투여할 수 있다. 1일 당 투여량 2개로 1일 투여량을 환자에 투여할 수 있으며, 이때 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 적어도 약 5시간 내지 약 7시간에 투여할 수 있다. 보다 구체적으로, 1일 당 투여량 2개로 1일 투여량을 환자에 투여할 수 있으며, 이때 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 6시간에 투여할 수 있다. 이들 구현예에서, 2개의 투여량 각각은 식 A의 화합물 600 mg일 수 있다. 이들 600 mg 투여량 각각은 식 A의 화합물 300 mg을 각각 포함하는 정제 2개를 포함할

수 있다.

[0048] 본 발명의 급성 HAE 발병에 대한 임의의 온-디멘드 치료에 대한 일부 구현예에서, 환자에게 1일 당 투여량 3개를 1일 투여량으로 투여할 수 있다. 이들 3개의 투여량은 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 투여량 3개를 하루에 임의 시점에 투여할 수 있으며, 투여량 3개의 투여 간격은 환자 및 급성 HAE 발병의 중증도에 특이적이다. 일부 구현예에서, 2차 투여량 및 3차 투여량은 1차 후 약 4시간 이내에 투여할 수 있다. 보다 구체적으로, 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 1-3시간에 투여하고, 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 3-4시간에 투여할 수 있다. 2차 투여량은 1차 투여 후 약 4 내지 약 12시간 (특히, 1차 투여량의 투여 후 약 4 내지 약 8시간 또는 약 6시간)에 투여할 수 있으며, 3차 투여량은 2차 투여 후 약 4 내지 약 12시간 (특히 2차 투여량의 투여 후 약 4 내지 약 8시간, 또는 약 6시간)에 투여할 수 있다. 보다 더 구체적으로, 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 2시간에 투여하고, 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 4시간에 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 2차 투여량 및 3차 투여량은 둘다 1차 투여 후 약 8시간 이내에 투여할 수 있다. 보다 구체적으로, 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 3-5시간에 투여하고, 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 7 내지 약 8시간에 투여할 수 있다. 보다 더 구체적으로, 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 4시간에 투여하고, 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 8시간에 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 2차 투여량 및 3차 투여량은 1차 후 약 16시간 이내에 투여할 수 있다. 보다 구체적으로, 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 7-9시간에 투여하고, 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 15시간 내지 약 16시간에 투여할 수 있다. 보다 더 구체적으로, 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 8시간에 투여하고, 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 16시간에 투여할 수 있다. 이들 구현예에서, 이들 투여량 3개 각각은 식 A의 화합물 600 mg일 수 있다.

[0049] 본 발명의 급성 HAE 발병에 대한 임의의 온-디멘드 치료에서, 환자에게 1일 당 투여량 3개를 1일 투여량으로 투여할 수 있으며, 여기서 2차 투여량 및 3차 투여량은 이전 투여량의 투여 후 적어도 약 6시간 경과시 투여할 수 있다. 환자에게 1일 당 투여량 3개를 1일 투여량으로 투여할 수 있으며, 여기서 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 5 내지 약 7시간에 투여하고 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 11 내지 약 13시간에 투여할 수 있다. 보다 구체적으로, 환자에게 1일 당 투여량 3개를 1일 투여량으로 투여할 수 있으며, 여기서 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 6시간 경과시 투여하고 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 12시간에 투여할 수 있다. 이들 구현예에서, 이들 3개의 투여량 각각은 식 A의 화합물 600 mg일 수 있다. 이들 투여량 600 mg 각각은 식 A의 화합물 300 mg을 포함하는 정제 2개일 수 있다.

[0050] 예를 들어, HAE 발병이 1차 투여량의 투여 후 지속된다면, 다중 투여량을 투여할 수 있다. 이러한 맥락에서 사용되는 경우, "지속된다"는 예를 들어 1차 투여량이 급성 HAE 발병의 중증도 악화를 방지하지 못하거나, 또는 1차 투여량이 HAE 발병을 완전히 중단시키지 못하거나, 또는 제1 투여량이 HAE 발병의 중증도를 낮추지 못한다는 것을 의미한다. 이에, 본 발명에 따른 HAE 발병에 대한 온-디멘드 치료는 1차 투여량을 투여한 다음 HAE 발병이 1차 투여량의 투여 후 지속된다면 2차 투여량의 투여를 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 HAE 발병에 대한 온-디멘드 치료는 1차 투여량을 투여한 다음 HAE 발병이 1차 투여량의 투여 후 지속된다면 2차 투여량의 투여를 포함하고, 이후 HAE 발병이 2차 투여량의 투여 후 지속된다면 3차 투여량의 투여를 포함할 수 있다. 각각의 경우에, 각각의 후속 투여량은 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 각각의 경우에, 각각의 후속 투여량은 선행 투여량의 투여 후 적어도 약 6시간 (예, 약 6시간)에 투여할 수 있다. 각각의 경우에, 각각의 투여량은 화합물 600 mg을 포함할 수 있으며, 예를 들어 300 mg을 포함하는 정제 2개를 투여할 수 있다.

[0051] 구체적으로, 본 발명에 따른 급성 HAE 발병에 대한 온-디멘드 치료는 화합물 600 mg을 포함하는 1차 투여량 (예, 화합물 300 mg을 포함하는 정제 2개)을 투여한 다음, HAE 발병이 1차 투여량의 투여 후 지속된다면 화합물 600 mg을 포함하는 2차 투여량 (예, 화합물 300 mg을 포함하는 정제 2개)을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 적어도 약 6시간 (예, 약 6시간)에 투여할 수 있다. 만일 HAE 발병이 2차 투여량의 투여 후에도 지속된다면, 본 발명에 따른 급성 HAE 발병에 대한 온-디멘드 치료는 화합물 600 mg을 포함하는 3차 투여량 (예, 화합물 300 mg을 포함하는 정제 2개)의 투여를 포함할 수 있다. 3차 투여량은 2차 투여량의 투여 후 적어도 약 6시간 (예, 약 6시간)에 투여할 수 있다.

[0052] 심지어 HAE 발병의 중증도가 1차 투여량의 투여 후 개선되는 것으로 보이면, HAE 발병의 중증도가 다시 악화되지 않도록 방지하기 위해 다중 투여량을 투여할 수 있다. 예를 들어, 환자 마음의 평안을 위해, 예를 들어, 환자의 불안을 완화하기 위해 이용할 수 있다. 이에, 본 발명에 따른 HAE 발병에 대한 온-디멘드 치료는 1차 투여량을 투여한 다음, 심지어 HAE 발병의 중증도가 1차 투여량의 투여 후 개선된 (또는 심지어 완전히 중단된) 것으로 보인다면 HAE 발병의 중증도가 다시 악화되는 것을 방지하기 위해 2차 투여량을 투여하는 것을 포함할 수

있다. 심지어 HAE 발병의 중증도가 1차 투여량 및/또는 2차 투여량의 투여 후 개선된 (또는 심지어 완전히 중단된) 것으로 보이면, 본 발명에 따른 HAE 발병에 대한 온-디멘드 치료는 또한 HAE 발병의 중증도가 다시 악화되지 않도록 방지하기 위해 3차 투여량의 투여를 포함할 수 있다. 각각의 경우에, 각각의 후속 투여량은 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 각각의 경우에, 각각의 후속적인 투여량은 선행 투여량의 투여 후 적어도 약 6시간 (예, 약 6시간)에 투여할 수 있다. 각각의 경우에, 각 투여량은 화합물 600 mg을 포함할 수 있으며, 예를 들어 화합물 300 mg을 포함하는 정제 2개로 투여할 수 있다.

[0053] 구체적으로, 본 발명에 따른 급성 HAE 발병에 대한 온-디멘드 치료는 화합물 600 mg을 포함하는 1차 투여량을 (예, 화합물 300 mg을 포함하는 정제 2개로서) 투여한 다음, 심지어 1차 투여량을 투여한 후 HAE 발병의 중증도가 개선된 (또는 심지어 완전히 중단된) 것으로 나타난다면, HAE 발병의 중증도가 다시 악화되지 않도록 화합물 600 mg을 포함하는 제2 투여량 (예, 화합물 300 mg을 포함하는 정제 2개로서)을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 적어도 약 6시간 (예, 약 6시간)에 투여할 수 있다. 심지어 HAE 발병의 중증도가 1차 및/또는 2차 투여량의 투여 후 개선된 (또는 심지어 완전히 중단된) 것으로 보인다면, 본 발명에 따른 급성 HAE 발병에 대한 온-디멘드 치료는 HAE 발병의 중증도가 다시 악화되는 것을 방지하기 위해 화합물 600 mg을 포함하는 3차 투여량 (예, 화합물 300 mg을 포함하는 정제 2개로서)의 투여를 포함할 수 있다. 3차 투여량은 2차 투여량의 투여 후 적어도 약 6시간 (예, 약 6시간)에 투여할 수 있다.

[0054] 본 발명에 따른 급성 HAE 발병에 대한 온-디멘드 치료는 24시간내에 4차 이상의 투여량의 투여를 포함하지 않을 수 있다 (예, 3개의 투여량은 화합물 600 mg을 포함하며, 선택적으로 화합물 300 mg을 포함하는 정제 6개로서 포함함).

[0055] 급성 HAE 발병에 대한 온-디멘드 예방학적 치료

[0056] 본 발명의 측면들에 따라, 식 A의 화합물을 필요한 환자에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 식 A의 화합물이 급성 HAE 발병 가능성을 예방학적으로 줄이기 위해 경구로 온-디멘드로 투여되는, 유전성 혈관부종 (HAE)을 온-디멘드로 치료하는 방법을 제공한다.

[0057] 이에, 본 발명의 일 구현에는 식 A의 화합물을 필요한 환자에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 식 A의 화합물이 급성 HAE 발병 가능성을 예방학적으로 줄이기 위해 경구로 온-디멘드로 투여되는, 유전성 혈관부종 (HAE)을 치료하는데 사용하기 위한 식 A의 화합물을 제공한다.

[0058] 일부 구현예에서, 식 A의 화합물은 급성 HAE 발병을 방지하기 위해 투여할 수 있다.

[0059] 전술한 바와 같이, 본 발명에 따른 치료는 예방학적 요법을 제공하기 위해 일정한 간격으로 식 A의 화합물의 투여를 요하지 않는다. 실제, 일부 구현예에서, 식 A의 화합물은 온-디멘드로 투여할 수 있다. 예를 들어, 급성 HAE 발병이 유도 (또는 촉발)될 것으로 예상되는 경우, 즉 환자가 급성 HAE 발병을 겪을 것으로 예상되는 경우에, 식 A의 화합물은 급성 HAE 발병 가능성을 줄이기 위해 (예, 급성 HAE 발병을 방지하기 위해) 온-디멘드로 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 환자는 급성 HAE 발병이 유도 (또는 촉발)될 것으로 예상될 수 있다. 일부 구현예에서, 의료 전문가, 예를 들어 HAE에 대한 지식을 가진 의료 전문가는 급성 HAE 발병이 유도 (또는 촉발)될 것을 예상할 수 있다. 일부 구현예에서, 환자 간병인은 급성 HAE 발병이 유도 (또는 촉발)될 것을 예상할 수 있다. 예를 들어, 급성 HAE 발병은, 신체 외상 (예, 의료, 치과 또는 수술 시술) 및/또는 스트레스 (예, 일부 경우에 의료, 치과 또는 수술 시술과 관련된 검사 또는 정신적인 스트레스와 관련있을 수 있는, 정신적 스트레스와 같이 스트레스가 높은 상황)와 같은 다양한 자극에 의해 유도 (또는 촉발)될 수 있다. 예를 들어, 급성 HAE 발병은, 환자가 HAE 발병할 것으로 보이는 경우에, 환자의 증가된 스트레스/불안 수준에 의해 유도 (또는 촉발)될 수 있다. 아울러, 급성 HAE 발병 사례의 빈도는 동일 환자에서 경시적으로 달라질 수 있다. 환자는 급성 HAE 발병의 사례 빈도가 정상보다 높은 기간을 앓을 수 있다. 그래서, 급성 HAE 발병은 환자가 정상과 비교해 급성 HAE 발병 사례를 더 빈번한 앓는 기간 동안에 예상될 수 있다. 이러한 HAE에 익숙한 사람은, 급성 HAE 발병이 이런 방식으로 유도 (또는 촉발)될 수 있음을 알 것이다. 환자, HAE에 대한 지식을 가진 의료 전문가 및 환자 간병인은 또한 이러한 촉발 요인을 기민하게 예측할 수 있다. 이에, 본 발명에서, 치료제는 환자가 하나 이상의 이러한 자극 또는 상황에 처할 것으로 예상될 경우에 온-디멘드로 투여할 수 있다.

[0060] 전술한 바와 같이, 급성 HAE 발병에 대한 예방학적 온-디멘드 치료의 일부로서 식 A의 화합물을 환자에 투여할 수 있다. 전술한 바와 같이, 이러한 치료는 급성 HAE 발병 가능성을 낮춘다. 그러나, 일부 경우에, 환자는 여전히 급성 HAE 발병을 앓을 수 있다. 따라서, 본 발명의 일 구현예에서, 전술한 바와 같이, 급성 HAE 발병에 대한 예방학적 온-디멘드 치료의 일부로서 식 A의 화합물을 환자에 투여할 수 있으며, 추가적으로, 급성 HAE 발병의

증상 인지시 발생할 급성 HAE 발병을 치료하기 위해 식 A의 화합물을 온-디멘드 투여량으로 투여하는 것을 더 포함한다. 이러한 급성 HAE 발병에 대한 온-디멘드 치료는 상기에 기술되어 있다.

[0061] 이에, 일부 구현예에서, 식 A의 화합물을 필요한 환자에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 식 A의 화합물이 급성 HAE 발병 가능성을 예방학적으로 줄이기 위해 경구로 온-디멘드로 투여되며, 급성 HAE 발병의 증상 인지시 식 A의 화합물을 경구로 온-디멘드로 투여하는 것을 더 포함하는, 유전성 혈관부종 (HAE)을 온-디멘드로 치료하는 방법을 제공한다.

[0062] 본 발명의 급성 HAE 발병에 대한 임의의 온-디멘드 치료에 대한 일부 구현예에서, 급성 HAE 발병을 치료하기 위한 식 A의 화합물을 1회 투여량으로 환자에 투여할 수 있다. 본 발명의 급성 HAE 발병에 대한 임의의 온-디멘드 치료의 일부 다른 구현예에서, 급성 HAE 발병을 치료하기 위해 식 A의 화합물을 다중 투여량으로 환자에게 투여할 수 있다. 예를 들어, 온-디멘드 치료는 1차 투여량의 투여 시점으로부터 시작해 24시간 이내에 식 A의 화합물의 투여량 2개를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 온-디멘드 치료는 1차 투여량의 투여 시점으로부터 시작해 24시간 이내에 식 A의 화합물의 투여량 3개를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 온-디멘드 치료는 1차 투여량의 투여 시점으로부터 시작해 24시간 이내에 식 A의 화합물의 투여량 4개를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 다중 투여량 투여시, 투여량은 각 투여 간격이 대략적으로 동일하도록 균일하게 이격하여 투여될 수 있으며, 예를 들어 초기 투여량 투여 후 8시간, 16시간 및 24시간 경과시 후속 투여량을 투여할 수 있다.

[0063] 본원에 기술된 급성 HAE 발병에 대한 임의의 온-디멘드 예방학적 치료에 대한 일부 구현예에서, 환자에게 1일 당 투여량 2개를 투여할 수 있다. 투여량 2개는 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 투여량 2개는 하루에 임의 시점에 투여할 수 있으며, 2개의 투여량 사이의 간격은 환자에 특이적이다. 일부 구현예에서, 1차 투여 후 약 2시간 이내 (특히, 1차 투여량을 투여한 후 약 1-2시간)에 2차 투여량을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 1차 투여 후 약 1시간 내지 약 4시간 (특히, 1차 투여량을 투여한 후 약 약 1-3시간, 약 2-3시간, 또는 약 3-4시간)에 2차 투여량을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 1차 투여 후 약 4 내지 약 12시간 (특히, 1차 투여량의 투여 후 약 4 내지 약 8시간 또는 약 6시간)에 2차 투여량을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 1차 투여 후 약 2 내지 약 6시간 (특히, 1차 투여량의 투여 후 약 3 내지 약 6시간)에 2차 투여량을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 1차 투여 후 약 8시간 이내 (특히, 1차 투여량의 투여 후 약 4 내지 약 8시간)에 2차 투여량을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 1차 투여 후 약 12시간 이내 (특히, 1차 투여량의 투여 후 약 8 내지 약 12시간)에 2차 투여량을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 1차 투여 후 약 16시간 이내 (특히, 1차 투여량의 투여 후 약 12 내지 약 16시간)에 2차 투여량을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 1차 투여 후 약 20시간 이내 (특히, 1차 투여량의 투여 후 약 16 내지 약 20시간)에 2차 투여량을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 1차 투여 후 약 24시간 이내 (특히, 1차 투여량의 투여 후 약 20 내지 약 24시간)에 2차 투여량을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 2개의 투여량 각각이 식 A의 화합물 600 mg일 수 있다.

[0064] 본 발명의 급성 HAE 발병에 대한 임의의 온-디멘드 치료에서, 환자에게 1일 당 투여량 2개로 1일 투여량을 투여할 수 있으며, 여기서 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 적어도 약 6시간 경과시 투여할 수 있다. 환자에게 1일 당 투여량 2개로 1일 투여량을 투여할 수 있으며, 여기서 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 5 내지 약 7시간에 투여할 수 있다. 보다 구체적으로, 환자에게 1일 당 투여량 2개로 1일 투여량을 투여할 수 있으며, 여기서 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 6시간 경과시 투여할 수 있다. 이들 구현예에서, 2개의 투여량 각각은 식 A의 화합물 600 mg일 수 있다. 이들 600 mg 투여량 각각은 식 A의 화합물 300 mg을 포함하는 정제 2개일 수 있다.

[0065] 본원에 기술된 급성 HAE 발병에 대한 임의의 온-디멘드 예방학적 치료에 대한 일부 구현예에서, 환자에게 1일 당 투여량 3개로 1일 투여량을 투여할 수 있다. 이들 투여량 3개는 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 3개의 투여량은 하루 중 임의 시점에 투여할 수 있으며, 3개의 투여량을 투여하는 간격은 환자에 특이적이다. 일부 구현예에서, 2차 투여량 및 3차 투여량은 1차 투여 후 약 4시간 이내에 투여할 수 있다. 보다 구체적으로, 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 1-3시간에 투여하고, 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 3시간 내지 약 4시간에 투여할 수 있다. 2차 투여량은 1차 투여 후 약 4 내지 약 12시간 (특히, 1차 투여량의 투여 후 약 4 내지 약 8시간 또는 약 6시간)에 투여하고, 3차 투여량은 2차 후 약 4 내지 약 12시간 (특히, 2차 투여량의 투여 후 약 4 내지 약 8시간 또는 약 6시간)에 투여할 수 있다. 보다 더 구체적으로, 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 2시간 경과시 투여하고, 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 4시간 경과시 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 2차 투여량 및 3차 투여량은 둘다 1차 투여 후 약 8시간 이내에 투여할 수 있다. 보다 구체적으로, 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 3-5시간에 투여하고, 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 7시간 내지 약 8시간에 투여할 수 있다. 보다 더 구체적으로, 2차 투여량은 1차 투여량

의 투여 후 약 4시간에 투여하고, 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 8시간에 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 2차 투여량 및 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 16시간 이내에 투여할 수 있다. 보다 구체적으로, 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 7-9시간에 투여하고, 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 15시간 내지 약 16시간에 투여할 수 있다. 보다 더 구체적으로, 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 8시간에 투여하고, 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 16시간에 투여할 수 있다. 이들 구현예에서, 3개의 투여량 각각이 식 A의 화합물 600 mg일 수 있다.

[0066] 본 발명의 급성 HAE 발병에 대한 임의의 온-디멘드 치료에서, 환자에게 1일 당 투여량 3개로 1일 투여량을 투여할 수 있으며, 여기서 2차 투여량 및 3차 투여량은 이전 투여 후 적어도 약 6시간에 투여할 수 있다. 환자에게 1일 당 투여량 3개로 1일 투여량을 투여할 수 있으며, 여기서 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 5시간 내지 약 7시간에 투여하고, 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 11시간 내지 약 13시간에 투여할 수 있다. 보다 구체적으로, 환자에게 1일 당 투여량 3개로 1일 투여량을 투여할 수 있으며, 여기서 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 6시간에 투여하고, 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 12시간에 투여할 수 있다. 이들 구현예에서, 3개의 투여량 각각이 식 A의 화합물 600 mg일 수 있다. 이들 600 mg 투여량 각각은 식 A의 화합물 300 mg을 포함하는 정제 2개일 수 있다.

[0067] 만일, 예를 들어, 급성 HAE 발병 가능성을 예방학적으로 줄일 필요성이 계속 존재한다면 (만일, 환자가 전술한 바와 같이 HAE 발병이 유도될 수 있는 것으로 계속적으로 예상된다면), 다중 투여량을 투여할 수 있다. 이에, 본 발명에 따른 HAE 발병에 대한 온-디멘드 치료는 1차 투여량을 투여한 다음, 1차 투여량의 투여 후 급성 HAE 발병 가능성을 예방학적으로 줄일 필요성이 계속 존재한다면 2차 투여량을 투여할 수 있다. 본 발명에 따른 HAE 발병에 대한 온-디멘드 치료는 1차 투여량을 투여한 다음, 1차 투여량의 투여 후 급성 HAE 발병 가능성을 예방학적으로 줄일 필요성이 계속 존재한다면 2차 투여량을 투여하고, 다시 2차 투여량의 투여 후 급성 HAE 발병 가능성을 예방학적으로 줄일 필요성이 계속 존재한다면 3차 투여량을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 각각의 경우에, 각각의 후속 투여량은 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 각각의 경우에, 각각의 후속 투여량은 이전 투여량의 투여 후 적어도 약 6시간 (예, 약 6시간) 경과시 투여할 수 있다. 각각의 경우에, 각각의 투여량이 화합물 600 mg을 포함할 수 있으며, 예를 들어, 화합물 300 mg을 포함하는 정제 2개로서 투여할 수 있다.

[0068] 구체적으로, 본원에 기술된 급성 HAE 발병에 대한 온-디멘드 예방학적 치료는 화합물 600 mg을 포함하는 1차 투여량을 (예, 각각 화합물 300 mg을 포함하는 정제 2개로서) 투여한 다음, 1차 투여량의 투여 후 급성 HAE 발병 가능성을 예방학적으로 줄일 필요성이 계속 존재한다면 화합물 600 mg을 포함하는 2차 투여량을 (예, 각각 화합물 300 mg을 포함하는 정제 2개로서) 투여할 수 있다. 2차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 적어도 6시간 (예, 약 6시간) 경과시 투여할 수 있다. 만일 2차 투여량의 투여 후 급성 HAE 발병 가능성을 예방학적으로 줄일 필요성이 계속 존재한다면, 본 발명에 따른 급성 HAE 발병에 대한 온-디멘드 치료는 화합물 600 mg을 포함하는 3차 투여량의 (예, 각각 화합물 300 mg을 포함하는 정제 2개로서) 투여를 포함할 수 있다. 3차 투여량은 2차 투여량의 투여 후 적어도 약 6시간 (예, 약 6시간) 경과시 투여할 수 있다.

[0069] 본원에 기술된 급성 HAE 발병에 대한 온-디멘드 예방학적 치료는 24시간내 투여량 4개 이상의 투여를 포함하지 않을 수 있다 (예, 화합물 600 mg을, 선택적으로 화합물 300 mg을 각각 포함하는 정제 6개로서 포함하는 투여량 3개).

[0070] HAE에 대한 계속적이고 정기적인 예방학적 치료

[0071] 본 발명의 측면들에 따라, 식 A의 화합물을 필요한 환자에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 식 A의 화합물이 급성 HAE 발병 가능성을 예방학적으로 줄이기 위해 경구로 투여되며, 식 A의 화합물이 정기적으로 환자에게 투여되는, 유전성 혈관부종 (HAE)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0072] 이에, 본 발명의 일 측면은 식 A의 화합물을 필요한 환자에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 식 A의 화합물이 급성 HAE 발병 가능성을 줄이기 위해 경구 투여되며, 식 A의 화합물이 정기적으로 환자에게 투여되는, 유전성 혈관부종 (HAE)을 치료하는데 사용하기 위한 식 A의 화합물을 제공한다.

[0073] 용어 "정기적으로 투여하는"은 효과적인 치료를 제공하는 위해 일정한 간격으로 (예, 주당 1회, 주당 2회 등) 식 A의 화합물을 계속 투여하는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 건강관리 전문가는 정기적인 (또는 계속적인) 투여가 의미하는 바를 쉽게 이해할 것이다.

[0074] 일부 구현예에서, 식 A의 화합물은 급성 HAE 발병을 방지하기 위해 투여할 수 있다.

- [0075] 일부 구현예에서, 식 A의 화합물은 1일 1회로 경구 투여할 수 있다. 다른 구현예에서, 식 A의 화합물은 1일 2회로 투여할 수 있다. 다른 구현예에서, 식 A의 화합물은 1일 3회로 투여할 수 있다. 다른 구현예에서, 식 A의 화합물은 2일 간격으로 투여할 수 있다.
- [0076] 전술한 바와 같이, 환자에게 HAE의 계속적이고 정기적인 예방학적 치료의 일부로서 식 A의 화합물을 투여할 수 있다. 전술한 바와 같이, 이러한 치료는 급성 HAE 발병 가능성을 낮춘다. 그러나, 일부 경우에, 환자는 여전히 급성 HAE 발병을 앓을 것이다. 이에, 본 발명의 구현예에서 환자에게 전술한 바와 같이 HAE의 계속적이고 정기적인 예방학적 치료의 일부로서 식 A의 화합물에 투여할 수 있으며, 추가적으로, 발생될 급성 HAE 발병을 치료하기 위해 급성 HAE 발병의 증상의 인지시 식 A의 화합물을 온-디멘드 투여량으로 투여하는 것을 더 포함한다. 이러한 급성 HAE 발병에 대한 온-디멘드 치료는 상기에 기술되어 있다.
- [0077] 이에, 일부 구현예에서, 식 A의 화합물을 필요한 환자에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 식 A의 화합물이 급성 HAE 발병 가능성을 예방학적으로 줄이기 위해 경구 투여되며, 식 A의 화합물이 정기적으로 환자에게 투여되며, 추가적으로 급성 HAE 발병의 증상 인지시 식 A의 화합물을 온-디멘드로 경구적으로 투여하는 것을 더 포함하는, 유전성 혈관부종 (HAE)을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0078] **투여**
- [0079] 본원에 기술된 본 발명의 임의의 치료 방법에서, 식 A의 화합물은 치료학적 유효량으로 경구로 투여된다.
- [0080] 일부 구현예에서, 식 A의 화합물은 1일 당 약 5 mg 내지 약 2000 mg의 1일 투여량으로 투여할 수 있다. "1일 투여량"은 하루에 투여되는 총량을 의미한다. 보다 구체적으로, 식 A의 화합물은 1일 당 약 100 mg 내지 약 1500 mg, 약 300 mg 내지 약 1800 mg, 약 100 mg 내지 약 1400 mg, 약 200 mg 내지 약 1200 mg, 약 300 mg 내지 약 1200 mg, 약 600 mg 내지 약 1200 mg, 약 450 mg 내지 약 900 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 450 mg 내지 약 600 mg, 약 500 mg 내지 약 700 mg (특히, 600 mg), 약 800 mg 내지 약 1000 mg, 약 900 mg 내지 약 1400 mg (구체적으로, 1200 mg), 또는 약 900 mg 내지 약 1200 mg의 1일 투여량으로 투여할 수 있다. 특정 구현예에서, 1일 투여량은 300 mg이다. 다른 구현예에서, 1일 투여량은 600 mg이다. 다른 구현예에서, 1일 투여량은 900 mg이다. 다른 구현예에서, 1일 투여량은 1200 mg이다. 다른 특정 구현예에서, 1일 투여량은 1800 mg이다.
- [0081] 1일 투여량은 하나의 단일한 투여량으로 또는 하루 동안 주기적으로 투여하기 위한 여러개의 투여량으로 분할하여 투여할 수 있다. 그래서, 각각의 투여량은 단일 투약 형태로서 또는 여러개의 투약 형태로 나누어 투여할 수 있다. 예를 들어, 1일 투여량 1200 mg은 600 mg씩 분할한 투여량으로 투여할 수 있으며, 이들 분할된 투여량 각각은 300 mg씩 2개의 분할된 투약 형태로서 투여할 수 있다. 여러 개의 투여량 및 여러개의 투약 형태를 사용할 경우, 이는 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여할 수 있다.
- [0082] 일부 구현예에서, 식 A의 화합물을 포함하는 각각의 단일한 단위 투약 형태는 식 A의 화합물을 약 5 mg 내지 약 1000 mg, 약 50 mg 내지 약 800 mg, 약 100 mg 내지 약 700 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 300 mg 내지 약 700 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 700 mg으로 포함한다. 일부 구현예에서, 식 A의 화합물을 포함하는 각각의 단일한 단위 투약 형태는 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 40, 약 80 mg, 약 160 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg 또는 약 600 mg을 포함한다.
- [0083] 환자에게 투여되는 각각의 투여량은 화합물 300 mg을 포함하는 정제 2개로 분할될 수 있는 화합물 600 mg을 포함할 수 있다.
- [0084] 대안적으로, 각각의 투여량은 화합물 300 mg을 포함하는 정제 1개일 수 있는 화합물 300 mg을 포함할 수 있다.
- [0085] 특정 구현예에서, 환자에게 1일 투여량 600 mg을 투여하며, 이는 투여량 1개로 투여된다.
- [0086] 다른 특정 구현예에서, 환자에게 1일 투여량 1200 mg을 2개의 투여량으로 투여하며, 특히 2차 투여량은 1차 후 2-6시간에, 바람직하게는 1차 투여량의 투여 후 약 3-6시간에 투여한다.
- [0087] 다른 특정 구현예에서, 환자에게 1일 투여량 1800 mg을 3개의 투여량으로 투여하며, 특히 2차 투여량은 1차 후 2-8시간 (예, 약 2시간, 약 4시간, 약 6시간, 또는 약 8시간)에 투여하고, 3차 투여량은 1차 투여량의 투여 후 약 4-16시간 (예, 약 4시간, 약 6시간, 약 8시간, 약 12시간, 또는 약 16시간)에 투여한다.
- [0088] 본 발명의 치료는 경구 투여를 수반한다. 본 발명의 임의 치료에서, 식 A의 화합물은 식 A의 화합물 및 억제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 경구 투약 형태로서 투여할 수 있다. 경구 투약 형태는 정제 또는 캡슐제의 형태일 수 있다. 일 구현예에서, 경구 투약 형태는 정제이다. 다른 구현예에서, 경구 투약 형태는 캡슐제이

다.

- [0089] 본 발명의 치료는 24시간내 투여량 4개 이상의 투여를 포함하지 않을 수 있다. 구체적으로, 각각의 투여량이 화합물 600 mg을 포함한다면, 이는 본 발명의 치료가 24시간내에 화합물을 1800 mg보다 많이 투여하는 것을 포함하지 않을 수 있음을 의미한다. 만일 화합물 600 mg을 포함하는 각각의 투여량이 화합물 300 mg을 포함하는 투여량 2개 (예, 정제)로 분할된다면, 본 발명의 치료는, 각각의 투여량이 정제일 수 있는, 화합물 300 mg을 각각 포함하는 투여량을 6개 이하로 24시간내에 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0090] 투약 형태는 회석제로서 미세결정 셀룰로스, 봉해제로서 크로스카멜로스 소듐, 결합제로서 폴리비닐 피롤리돈, 및 선택적으로 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 정제일 수 있다. 바람직한 정제로서, 식 A의 화합물은: (i) 정제의 총량에 대해 정제의 약 40 wt% 이상 (특히, 약 40 wt% 내지 약 60 wt%); (ii) 정제의 총량에 대해 회석제 약 25 wt% 내지 약 60 wt% (특히, 약 25 wt% 내지 약 40 wt%); (iii) 정제의 총량에 대해 봉해제 약 1 wt% 내지 약 15 wt% (특히, 약 2 wt% 내지 약 6 wt%); (iv) 정제의 총량에 대해 결합제 1 wt% 내지 약 20 wt% (특히, 약 2 wt% 내지 약 5 wt%); 및 존재할 경우, (v) 정제의 총량에 대해 윤활제 약 0.1 내지 약 5 wt% (특히, 약 0.1 wt% 내지 약 1.5 wt%)를 포함한다. 투약 형태는 화합물 300 mg을 함유한 정제일 수 있다.
- [0091] 정제는 입자의 (extragranular) 회석제로서 미세결정 셀룰로스, 입자의 봉해제로서 크로스카멜로스 소듐, 입자의 결합제로서 폴리비닐 피롤리돈, 및/또는 입자의 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 입자의 부형제를 더 포함할 수 있다.
- [0092] 본원에 기술된 투약 형태 (예, 정제)는 필름 코팅될 수 있으며, 필름은 하이프로멜로스, 락토스 일수화물, 티타늄 다이옥사이드 및 트리아세틴 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0093] **본 발명의 치료에 대한 추가적인 설명**
- [0094] 본원에 기술된 바와 같이, 식 A의 화합물은 작동 개시가 빠르다. 구체적으로, 식 A의 화합물은 혈장 칼리크레인 활성화에 대한 강력한 저해제이며, 혈장 칼리크레인, 프리칼리크레인, 인자 XII (FXII) 및 인자 XIIa (FXIIa) 간의 접촉 활성화 시스템의 파지티브 피드백 루프를 간섭하는데 매우 효과적이다. 본원에 제시된 약동학 및 약력학 데이터는, 이러한 효과들이 식 A의 화합물을 경구 투여한 후 빨리 발휘된다는 것을 보여준다. 이에, 본 발명의 치료는 신속하게 작용해, HAE를 온-디멘드 치료하는데 특히 적합하다.
- [0095] 전술한 바와 같이, 본 발명의 치료는 특히 식 A의 화합물의 농도가 혈장에서 적어도 500 ng/mL일 경우에 특히 유익하다. 적어도 500 ng/mL의 혈장 농도는 식 A 화합물을 적어도 약 60 mg (특히, 적어도 약 70 mg 또는 약 80 mg)의 투여량으로 투여한 후 관찰할 수 있다.
- [0096] 본 발명에 따른 치료는 급성 HAE 발병 기회를 예방학적으로 낮추고 및/또는 진행 중인 급성 HAE 발병의 중증도를 완화 (또는 심지어 중단)하는데 특히 적합한, HK (고 분자량 키니노겐) 절단에 대한 신속한 방지를 제공한다. 본원에 기술된 바와 같이, 본 발명에 따른 치료는 연장된 약력학 효과를 또한 가진다. HAE 치료와 관련하여 식 A 화합물의 약력학 효과는 전술한 바와 같이, 급성 HAE 발병을 유발할 수 있는 HK 절단의 방지를 포함한다. 예를 들어, 식 A의 화합물은 적어도 (i) 혈장 칼리크레인의 저해, (ii) 혈장 프리칼리크레인의 절단 저하, 및/또는 (iii) 인자 XII로부터 인자 XIIa 생성 저하에 의한, HK 절단의 방지를 제공할 수 있다.
- [0097] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 치료는 투여량 투여 후 1시간 이내에, 특히 식 A의 화합물의 투여량이 적어도 약 60 mg (특히, 적어도 약 70 mg 또는 약 80 mg, 예를 들어 약 80 mg 내지 약 900 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 300 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 600 mg, 특히 600 mg)일 경우에, HK (고 분자량 키니노겐)을 절단으로부터 방지할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 치료는 투여량 투여 후 45분 이내 또는 투여량 투여 후 30분 이내에 HK (고 분자량 키니노겐)의 절단 방지를 제공할 수 있다. 이들 구현예에서, HK (고 분자량 키니노겐) 절단의 방지는, 비-치료 혈장에서의 HK 수준을 치료 혈장, 즉, 식 A의 화합물을 투여량으로 투여받은 개체의 혈장에서의 HK 수준과 비교한 다음, 혈장을 텍스트란 설페이트로 활성화하여, 접촉 시스템을 HK 절단을 유도하기 위해 활성화함으로써, 결정한다. 만일 치료 혈장내 HK 수준이 비-치료 혈장내 HK 수준보다 높다면, HK는 활성화된 혈장에서 HK 절단되지 않게 보호된 것이다.
- [0098] 본 발명의 일부 구현예에서, 치료는 투여량 투여 후 30분 이내에, 특히, 식 A의 화합물의 투여량이 적어도 약 60 mg (특히, 적어도 약 70 mg 또는 약 80 mg, 예를 들어 약 80 mg 내지 약 900 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 300 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 600 mg, 특히 600 mg)일 경우에, 혈장 칼리크레인 활성을 적어도 80% 저해할 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에서, 치료는 투여량 투여 후 30분 이내에, 특히, 식 A의 화합물의 투여량이 적어도 약 60 mg (특히, 적어도 약 70 mg 또는 약 80 mg, 예

를 들어 약 80 mg 내지 약 900 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 300 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 600 mg, 특히 600 mg)일 경우에, 혈장 칼리크레인 활성의 90% 이상을 저해할 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에서, 치료는 투여량 투여 후 30분 이내에, 특히 식 A의 화합물 (또는 이의 약 제학적으로 허용가능한 염 및/또는 용매화물)의 투여량이 적어도 약 60 mg (특히, 적어도 약 70 mg 또는 약 80 mg, 예를 들어 약 80 mg 내지 약 900 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 300 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 600 mg, 특히 600 mg)일 경우에, 혈장 칼리크레인 활성의 95% 이상을 저해할 수 있다. 혈장 칼리크레인 활성의 저해가 언급된 구현예들에서, 혈장 칼리크레인 활성의 저해는 당해 기술 분야에 공지된 절차에 따라 형광성 기질 (예, (H-D-Pro-Phe-Arg-AFC; Peptide Protein Research)의 시간-의존적인 가수분해를 통해 결정된다. 이들 구현예에서, 혈장 칼리크레인 활성의 저해는 식 A의 화합물이 투여량으로 투여된 개체로부터 혈장을 수득한 다음 텍스트란 설페이트로 활성화하여 HAE 상황을 모방함으로써, 결정된다.

[0099] 본 발명의 일부 구현예에서, 식 A의 화합물에 대한 치료학적으로 유효한 농도는 투여량의 투여 후 20분 이내에 달성될 수 있다.

[0100] 본 발명의 일부 구현예에서, 식 A의 화합물의 T_{max} 는 투여량 투여 후 30분 내지 3시간, 바람직하게는 투여량 투여 후 30분 내지 2시간일 수 있다.

[0101] 본 발명의 일부 구현예에서, 치료는 투여량 투여 후 적어도 45분 내지 2시간의 기간 동안, 특히, 식 A의 화합물의 투여량이 100 mg 내지 200 mg (바람직하게는 160 mg)일 경우에, 혈장 칼리크레인 활성을 적어도 90% 저해할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 투여량 투여 후 적어도 20분 내지 4시간의 기간 동안, 특히, 식 A의 화합물의 투여량이 100 mg 내지 200 mg (바람직하게는 160 mg)일 경우에, 혈장 칼리크레인 활성을 적어도 90% 저해할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 투여량 투여 후 적어도 30분 내지 10시간의 기간 동안, 특히, 식 A의 화합물의 투여량이 300 mg 내지 800 mg (바람직하게는 600 mg)일 경우에, 혈장 칼리크레인 활성을 적어도 90% 저해할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 투여량 투여 후 적어도 20분 내지 6시간의 기간 동안, 특히, 식 A의 화합물의 투여량이 300 mg 내지 800 mg (바람직하게는 600 mg)일 경우에, 혈장 칼리크레인 활성을 적어도 95% 저해할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 투여량 투여 후 적어도 20분 내지 6시간의 기간 동안, 특히, 식 A의 화합물의 투여량이 300 mg 내지 800 mg (바람직하게는 600 mg)일 경우에, 혈장 칼리크레인 활성을 적어도 99% 저해할 수 있다. 재차, 이들 구현예에서, 혈장 칼리크레인 활성의 저해는 식 A의 화합물이 투여량으로 투여된 개체로부터 혈장을 수득한 다음 텍스트란 설페이트로 활성화하여 HAE 상황을 모방함으로써, 결정된다.

[0102] 일부 구현예에서, HAE 치료와 관련한 식 A의 화합물의 약리학 효과는 투여량 투여 후 적어도 12시간 동안, 특히, 식 A의 화합물의 투여량이 300 mg 내지 800 mg (바람직하게는 600 mg)일 경우에, 유지될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 투여량의 투여 후 적어도 10시간 동안, 특히, 식 A의 화합물의 투여량이 100 mg 내지 200 mg (바람직하게는 160 mg)일 경우에, 혈장 칼리크레인 활성을 적어도 50% 저해할 수 있다. 이들 구현예에서, 약리학 효과는 적어도 (i) 혈장 칼리크레인의 저해, (ii) HK 절단 방지 / HK 절단 저하, (iii) 인자 XII 절단을 통해 인자 XIIa 생성의 방지 (또는 저하), 및/또는 (iv) 혈장 칼리크레인 절단을 통한 혈장 칼리크레인 생성의 방지 (또는 저하)를 의미한다. 본 발명에 따른 치료는 따라서 충분히 긴 기간 동안 빠르게 작용하고 강력 (예, 저해성)하므로, 급성 HAE 발병을 유익하고 효과적으로 치료하기 위한 적합한 후보 물질이다.

[0103] 전술한 바와 같이, 본 발명의 임의의 치료에서, 식 A의 화합물은 혈장 칼리크레인을 저해할 수 있다.

[0104] 본 발명의 임의 치료에서, 특히 식 A의 화합물은 투여량 적어도 약 60 mg (특히, 적어도 약 70 mg 또는 약 80 mg, 예를 들어 약 80 mg 내지 약 900 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 300 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 600 mg, 특히 600 mg)으로 투여된 후, 식 A의 화합물은 인자 XII을 절단하여 인자 XIIa가 생성되는 것을 저해할 수 있다. 본 발명의 임의 치료에서, 특히 식 A의 화합물은 투여량 적어도 약 60 mg (특히, 적어도 약 70 mg 또는 약 80 mg, 예를 들어 약 80 mg 내지 약 900 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 300 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 600 mg, 특히 600 mg)으로 투여된 후, 식 A의 화합물은 혈장 프리칼리크레인을 절단하여 혈장 칼리크레인이 생성되는 것을 저해할 수 있다. 본 발명의 임의 치료에서, 특히 식 A의 화합물은 투여량 적어도 약 60 mg (특히, 적어도 약 70 mg 또는 약 80 mg, 예를 들어 약 80 mg 내지 약 900 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 300 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 600 mg, 특히 600 mg)으로 투여된 후, 식 A의 화합물은 접촉 시스템의 활성화를 투여량 투여 후 최대 6시간 동안 저해 (예, 차단)할 수 있다. 일부 구현예에서, 투여량이 적어도 약 60 mg (특히, 적어도 약 70 mg 또는 약 80 mg, 예를 들어 약 80 mg 내지 약 900 mg, 약 100 mg 내지

약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 300 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 600 mg, 특히 600 mg)으로 투여되는 경우, 접촉 시스템의 활성화는 투여량 투여 후 적어도 6시간 동안, 예를 들어 6-12시간 또는 18시간 동안 저해 (예, 차단)될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0105] 도면에서, 용어 "화합물"은 식 A의 화합물을 의미한다.

도 1: 실시예 1에서 제조된 식 A의 화합물에 대한 X-선 분말 회절 패턴.

도 2A: 텍스트란 셀레이트 (DXS)-활성화된 회식 혈장에서 식 A의 화합물 및 C1 저해제 C1-INH의 혈장 칼리크레인 저해 활성을 보여주는 분석 결과.

도 2B: DXS-활성화된 회식 혈장에서 식 A의 화합물 및 C1 저해제 (C1-INH)의 혈장 칼리크레인 저해 활성을 보여주는 분석 결과.

도 3A: DXS-활성화된 회식 혈장에서 식 A의 화합물 및 C1-INH의 혈장 칼리크레인 저해 활성을 비교한 분석 결과.

도 3B: 사전-활성화된 비-회식 인간 혈장에 첨가된 후 식 A의 화합물 및 C1-INH의 저해 활성을 비교 분석한 결과. 데이터는 시간 경과에 따른 전체 형광성 (형광 단위) 평균 \pm SEM으로 나타낸다, 실험 n=3.

도 4A: 단일 용량 증가 코호트 (8)에서 금식 개체에서 투여 후 0-24시간 동안 식 A의 화합물의 혈장 농도를 보여주는 분석 (생분석) 결과.

도 4B: 도 4A에 나타난 분석 (생분석)으로부터 결정된 C_{max} -값 도표.

도 5A: 코호트 6-8 (160 mg, 300 mg 및 600 mg)에서 DXS-활성화된 비회식 혈장에서 혈장 칼리크레인의 활성을 보여주는 분석 결과.

도 5B: 코호트 8 (투여량 600 mg)의 개체에서 비회식 혈장에서 평균 혈장 칼리크레인 활성 및 식 A의 화합물의 평균 혈장 농도를 보여주는 분석 결과.

도 6A: 식 A의 화합물이 투여량 600 mg으로 투여된 개체에서, DXS-활성화된 비회식 혈장의 경우 접촉 시스템 활성화 동안의 촉매 활성의 지연 시간 (lag time)을 보여주는 평균 형광 카이네틱 측정값에 대한 분석 결과.

도 6B: 촉매적 활성화 후 0-5분의 도 6A 확대도.

도 7: 코호트 6-8 (160 mg, 300 mg 및 600 mg)에서 DXS-활성화된 비회식 혈장의 경우, 투여 후 선택 시점에 평균 HK 보호%를 보여주는 분석 결과, 및 면역블록 데이터를 보여주는 WES 겔 사진.

도 8: 코호트 8 (600 mg)에서 투여 후 선택 시점에 DXS-활성화된 HK 절단에 대한 식 A의 화합물의 효과를 보여주는 분석 결과, 및 면역블록 데이터를 보여주는 WES 겔 사진.

도 9: 코호트 8 (600 mg)에서 투여 후 선택 시점에 DXS-활성화된 혈장 프리칼리크레인 (PPK) 절단에 대한 식 A의 화합물의 효과를 보여주는 분석 결과, 및 면역블록 데이터를 보여주는 WES 겔 사진.

도 10: 코호트 8 (600 mg)에서 투여 후 선택 시점에 DXS-활성화된 FXIIa 생성에 대한 식 A의 화합물의 효과를 보여주는 분석 결과, 및 면역블록 데이터를 보여주는 WES 겔 사진.

도 11: HK, FXIIa, PPK 분석에서 선택 시점에 코호트 8 (600 mg)에서 투여 후 다양한 시점에서의 식 A의 화합물 혈장 농도의 효과를 보여주는 분석 (생분석).

도 12: DXS-활성화된 비회식 혈장의 경우 식 A의 화합물의 혈장 칼리크레인 저해 활성화에 식품 효과가 유의하지 않음을 보여주는 분석 결과.

도 13A 및 13B: 웨스턴 블롯팅을 이용해 결정된, HAE 전체 비회식 혈장내 텍스트란 셀레이트-활성화된 경시적인 HK의 절단을 보여주는 분석 결과 및 대표적인 블롯 사진.

도 14A 및 14B: 텍스트란 셀레이트-활성화된 건강한 대조군 혈장 및 HAE 혈장에서 전장 HK 수준에 대한 식 A의 화합물의 용량 반응을 보여주는 분석 결과 및 대표적인 WES 시스템 겔 사진.

도 15: 현재 진행 중인 2상 실험에서 수득된 예비 약동학 데이터.

도 16A: 1상 다중 용량 실험에서 코호트 4종의 경시적인 평균 혈장 농도.

도 16B: 1상 다중 용량 실험에서 코호트 4종의 경시적인 (세미-로그 스케일)농도.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0106] 본원에 제공된 구현예들은 하기 실시예를 참조하여 보다 충분히 이해될 수 있다. 이들 실시예는 본원에 제공된 치료에 대한 예를 의미하며, 어떠한 방식으로든 제한되지 않는다. 실제, 본 발명의 범위는 청구항에 의해 정의된다.

[0107] 일부 구체적인 구현예들에 대한 예들이 본원에 제공되지만, 당해 기술 분야의 당업자라면 다양한 변형과 수정이 이루어질 수 있음은 자명할 것이다. 이러한 수정은 첨부된 청구항의 범위에 속하는 것으로 의도된다.

[0108] 일반적인 실험 항목

[0109] 아래 실시예들에서, 다음과 같은 약어 및 정의가 사용된다:

표 5

[0110]	Aq	수성 용액
	DCM	다이클로로메탄
	DMF	N,N-다이메틸포름아미드
	DMSO	다이메틸 설펍사이드
	DXS	텍스트란 설페이트
	EtOAc	에틸 아세테이트
	FXII	인자 XII
	FXIIa	인자 XIIa
	HK	고 분자량 키니노젠
	Hrs	시간
	HOBt	하이드록시벤조트리아졸
	IPA	2-프로판올 / 프로판-2-올 / 이소-프로판올
	LCMS	액체 크로마토그래피 질량 분광 측정
	Me	메틸
	MeCN	아세토니트릴
	MeOH	메탄올
	Min	분
	MS	질량 스펙트럼
	NMR	핵 자기 공명 스펙트럼 - NMR 스펙트럼은 달리 언급되지 않은 한 주파수 400MHz에서 기록함
	Pet. Ether	끓는점 60-80℃의 페트롤륨 에테르 분획
	Ph	페닐
	PKa	혈장 칼리크레인
	PPK	혈장 프리칼리크레인
	SWFI	주사용 멸균수
	Rt	실온
	THF	테트라하이드로푸란
	XRPD	X-선 분말 회절

[0111] 모든 반응은 달리 명시되지 않은 한 질소 분위기 하에 수행하였다.

[0112] ^1H NMR 스펙트럼은 Bruker (400MHz) 또는 JEOL (400MHz) 분광기에서 중수소 용매를 참조하여 실온에서 기록하였다.

[0113] 분자 이온은, Chromolith Speedrod RP-18e 컬럼, 50 x 4.6 mm를 사용해 13분간 10% → 90% 0.1% $\text{HCO}_2\text{H}/\text{MeCN}$ 에서 0.1% $\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$ 로의 선형 농도 구배로 유속 1.5 mL/min으로 수행하여 LCMS에서, 또는 4분간 Agilent, X-Select, 산성, 5-95% MeCN/물을 이용하여 수득하였다. 데이터는 Thermofinnigan Surveyor LC 시스템과 연계하여 전자분무 이온화와 Thermofinnigan Surveyor MSQ 질량 분광측정기를 사용해 수집하였다.

[0114] 대안적으로, 분자 이온은, Agilent Poroshell 120 EC-C18 (2.7 μm , 3.0 x 50 mm) 컬럼을 사용하고, 0.1% v/v 포

름산/물 [용리제 A]; MeCN [용리제 B]; 유속 0.8 mL/min; 샘플 사이의 평형화 시간 1.5분 및 하기 농도 구배를 적용하여 수행한, LCMS에서 수집하였다. 질량 검출은 API 2000 질량 분광측정기 (전자분무)로 수행하였다.

농도구배:

표 6

시간 (분)	용리제 A (%)	용리제 B (%)
0.00	95	5
0.20	95	5
2.00	5	95
3.00	5	95
3.25	95	5
3.50	95	5

산물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하는 경우, '실리카'는 크로마토그래피용 실리카 겔, 0.035 내지 0.070 mm (220 내지 440 mesh)(예, Merck silica gel 60)을 지칭하며, 질소를 최대 10 p.s.i의 압력으로 적용하여 칼럼 용출을 가속화하였다. 역상 분취용 HPLC 정제는 Waters 2996 포토다이오드 어레이 검출기를 사용하고 전형적으로 유속 20 mL/min으로 Waters 2525 바이너리 농도 구배 펌핑 시스템을 이용해 수행하였다.

용매와 시판 시약 모두 제공받은 그대로 사용하였다.

화합물 명은 MDL Information Systems 사의 ISIS 드로우 패키지의 일부로 제공되는 Autonom 소프트웨어, 또는 MarvinSketch의 일부로서 또는 IDBS E-WorkBook의 일부로서 제공되는 Chemaxon 소프트웨어와 같은 자동 소프트웨어를 사용해 생성하였다.

X선 분말 회절 패턴은 Philips X-Pert MPD 회절기에서 수집하고, 달리 언급되지 않은 한 하기 실험 조건 (방법 A)을 이용해 분석하였다:

양극관: Cu;

제너레이터 장력: 40 kV;

관 전류: 40 mA;

파장 $\alpha 1$: 1.5406 Å;

파장 $\alpha 2$: 1.5444 Å;

시작 ° (Start angle)[2θ]: 4

종료 ° (End angle) [2θ]: 40

연속 스캔

분석 샘플 약 2 mg을 XRPD 제로 백그라운드 싱글 경사 절단된 실리카 샘플 홀더에서 가볍게 압착하였다. 그런 후, 샘플을 분석을 위해 회절기에 로딩하였다.

실시예 1 - 식 A의 화합물의 제조

A. 1-(4-하이드록시메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온

4-(클로로메틸)벤질알코올 (5.0 g, 31.93 mmol)을 아세톤 (150 mL)에 용해하였다. 2-하이드록시피리딘 (3.64 g, 38.3 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (13.24 g, 95.78 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 50°C에서 교반한 후, 용매를 진공 제거하고, 잔사를 클로로포름 (100 mL) 중에 취하였다. 이 용액을 물 (30 mL) 브린 (30 mL)으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4) 및 진공 증발시켰다. 잔사를 용리제 3% MeOH / 97% CHCl_3 를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여, 1-(4-하이드록시메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온으로서 식별되는 백색 고형물 (5.30g, 24.62mmol, 77% 수율)을 수득하였다.

$[\text{M}+\text{Na}]^+ = 238$

[0134] B. 1-(4-클로로메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온

[0135] 1-(4-하이드록시메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온 (8.45 g, 39.3 mmol), 드라이 DCM (80 mL) 및 트리에틸아민 (7.66 mL, 55.0 mmol)을 얼음조에서 냉각시켰다. 메탄설포닐 클로라이드 (3.95 mL, 51.0 mmol)를 첨가하여, 얼음조에서 15분간 교반하였다. 얼음조에서 꺼내 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (100 mL)과 NH_4Cl 포화 수용액 (100 mL)으로 분할하였다. 수층을 추가의 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하고, 유기상을 조합하여 브린 (50 mL)으로 행군 다음, Na_2SO_4 상에서 건조, 여과 및 농축하여, 1-(4-클로로메틸-벤질)-1H-피리딘-2-온 (8.65 g, 36.6 mmol, 수율 93%)을 얻은 노란색 고체로 수득하였다.

[0136] $[\text{MH}]^+ = 234.1$

[0137] C. 메틸 3-(메톡시메틸)-1-(4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복실레이트

[0138] 포타슘 카보네이트 (519 mg, 3.76 mmol)를, DMF (5 mL) 중의 메틸 3-(메톡시메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (320 mg, 1.88 mmol; CAS no. 318496-66-1 (WO 2012/009009에 기술된 방법에 따라 합성) 및 1-(4-(클로로메틸)벤질)피리딘-2(1H)-온 (527 mg, 2.26 mmol) 용액에 첨가하고, 60°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 브린 (2 x 100 mL)으로 행군 다음 마그네슘 설페이트 상에서 건조, 여과 및 진공 농축 (reduced *in vacuo*)하였다. 조산물을 플래쉬 크로마토그래피 (컬럼 40 g, 0-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여, 2종의 위치이성질체를 수득하였다. 컬럼의 2번째 이성질체를 수집하여, 메틸 3-(메톡시메틸)-1-(4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (378 mg, 1.01 mmol, 53.7 %의 수율)를 무색 기름으로 수득하였다.

[0139] $[\text{MH}]^+ = 368.2$

[0140] D. 3-(메톡시메틸)-1-(4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산

[0141] THF (5 mL) 및 MeOH (5 mL) 중의 메틸 3-(메톡시메틸)-1-(4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (3.77 g, 10.26 mmol)에 2M NaOH 용액 (15.39 mL, 30.8 mmol)을 첨가하여, rt에서 밤새 교반하였다. 1M HCl (50 mL)을 첨가하고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 브린 (50 mL)으로 행군고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조, 여과 및 진공 농축하여, 3-(메톡시메틸)-1-(4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복시산 (1.22 g, 3.45 mmol, 수율 33.6%)을 백색 분말로 수득하였다.

[0142] $[\text{MH}]^+ = 354.2$

[0143] E. 3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카르보니트릴

[0144] 큰 마이크로웨이브 바이얼에서, DMF (5 mL) 중의 2-브로모-3-플루오로-4-메톡시피리딘 (1 g, 4.85 mmol) 용액에 구리 (I) 시아나이드 (1.304 g, 14.56 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이얼을 밀봉하여, 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL) 및 EtOAc (20 mL)로 희석하였다. 걸쭉한 현탁물에 초음파를 처리하고, 초음파 처리하면서 물 (40 mL)과 EtOAc (2 x 50 mL)를 추가로 첨가하여, 석출된 고형물을 분쇄하였다. 층을 조합하여 셀라이트 플러그를 통해 여과하고, 유기층을 분리하여 브린 (50 mL)으로 행군 후, 마그네슘 설페이트 상에서 건조 및 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하여, 원하는 화합물 3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카르보니트릴로서 식별되는 얻은 녹색 고체를 수득하였다 (100 mg, 0.578 mmol, 수율 12%).

[0145] F. (3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-일메틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르

[0146] 3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-카르보니트릴 (100 mg, 0.578 mmol)을 무수 메탄올 (10 mL, 247 mmol)에 용해하고, 니켈 클로라이드 6수화물 (14 mg, 0.058 mmol)을 첨가한 다음 다이-tert-부틸 다이카보네이트 (255 mg, 1.157 mmol)를 첨가하였다. 제조된 얻은 녹색 용액을 얼음-염 조에서 -5°C로 냉각시킨 다음 반응 온도를 ~0°C에서 유지하면서 소듐 보로하이드라이드 (153 mg, 4.05 mmol)를 나누어 첨가하였다. 담갈색 용액을 0°C에서 교반하고, 서서히 rt까지 승온시킨 다음 3시간 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 증발시켜 건조하여, 검정색 잔류물을 수득하고, 이를 DCM (10 mL)으로 희석한 후 소듐 하이드로젠 카보네이트 (10 mL)로 행군었다. 에멀전이 형성되었으며, 유기상을 상 분리 카트리지를 통해 분리하여 농축하였다. 조산물 액체를 크로마토그래피에서 EtOAc/이소헥산으로 용출시켜 정제하여, 표제 화합물 (3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-일메틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르를 투명한 노란색 오일로 수득하였다 (108 mg, 수율 62%)

[0147] $[MH]^+ = 257$.

[0148] **G. C-(3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-일)-메틸아민 하이드로클로라이드 염**

[0149] (3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-일메틸)-카르바민 tert-부틸 에스테르 (108 mg, 0.358 mmol)를 이소프로필 알코올 (1 mL) 중에 취하고, 여기에 HCl (6N/이소프로필 알코올) (1 mL, 0.578 mmol)을 rt에서 첨가한 다음 2시간 동안 40℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하 농축한 다음 에테르로 트리투레이션하고, 초음파 처리 후 디캐팅하여 C-(3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-일)-메틸아민 하이드로클로라이드 염으로서 식별되는 크림색의 고체 (75 mg, 수율 55%)를 수득하였다.

[0150] $[MH]^+ = 157$

[0151] **실시예 1a - N-[(3-플루오로-4-메톡시피리딘-2-일)메틸]-3-(메톡시메틸)-1-({4-[(2-옥소피리딘-1-일)메틸]페닐}메틸)피라졸-4-카르복사미드 (식 A의 화합물)**

[0152] 3-(메톡시메틸)-1-(4-((2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질)-1H-피라졸-4-카르복사산 (825 mg, 2.34 mmol)과 C-(3-플루오로-4-메톡시-피리딘-2-일)-메틸아민 하이드로클로라이드 염 (450 mg, 2.34 mmol)을 0℃에서 냉각하면서 DCM에 용해하였다. 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 (627.0 mg, 3.27 mmol), HOBt (378.8 mg, 2.80 mmol) 및 트리에틸아민 (1.63 mL, 1182 mmol)을 교반하면서 첨가하고, 혼합물을 rt로 승온시켜 20시간 동안 계속 교반하였다. 여기에 클로로포름 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 NaHCO₃ 포화 수용액으로 행군 다음 진공 농축하였다. 조 산물을 크로마토그래피에서 메탄올/DCM으로 용출시켜 정제하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 수득한 고체를 다이에틸 에테르로 트리투레이션하였다. 수득한 고체는 여과에 의해 수집하여, 식 A의 화합물을 수득하였다.

[0153] $[MH]^+ = 492.0$

[0154] NMR (CD₃OD) δ: 3.41 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.65 (2H, s), 4.72 (2H, d, J=2.3Hz), 5.24 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.44 (1H, td, J = 1.4, 6.8Hz), 6.62 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.18-7.22 (1H, m), 7.31-7.38 (4H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 1.9, 7.1Hz), 8.18 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.6Hz) ppm.

[0155] 상기 공정으로부터 수득한 식 A의 화합물의 XRPD 회절도를 도 1에 도시한다.

[0156] 피크 위치 표:

표 7

번호	위치 [° 2θ]	상대적인 세기 [%]
1	4.436	32.36
2	5.0471	58.74
3	10.2255	43.07
4	11.2061	48.44
5	12.0101	16.4
6	12.5494	37.17
7	13.165	67.26
8	14.4984	38.94
9	15.8919	23.54
10	16.2983	34.56
11	17.4492	36.63
12	17.8564	71.49
13	18.6888	21.9
14	20.285	26.12
15	21.1598	100
16	22.04	87.76
17	22.5857	36.38
18	23.4408	14.33
19	24.3045	31.11
20	25.1655	78.97

21	25.3728	93.91
22	26.4946	56.79
23	27.991	76.91
24	28.7495	22.99
25	30.7611	13.4
26	32.413	17.2
27	37.2144	14.13
28	38.1171	14.14

[0158] 실시예 2 - 식 A의 화합물을 포함하는 투약 형태의 제조

[0159] 블렌딩 및 롤러 압착

[0160] 장치: Freund Vector TFC Lab Micro Roller Compactor and Granulator (*the roller compactor and granulator are separate entities*). 장치의 파라미터는 다음과 같다:

표 8

파라미터	적용 범위
스크류 속도 (rpm)	10.0 - 20.0
롤 속도 (rpm)	1.0 - 2.0
롤 힘 (kN)	0.50 - 12.00
과립기 스크린 크기 (mm)	1

[0162] 방법

[0163] 정제 제형 2개 (정제 A 및 B)를 하기 방법에 따라 블렌드 무게 30 g으로 제조하여, 구성성분을 하기 함량으로 함유한 정제를 제조하였다.

표 9

	구성성분	(정제 총량에 대한) wt%	
		정제 A	정제 B
입자내	식 A의 화합물	42.5	47.5
	미세결정 셀룰로스 (Avicel PH101)	34.5	29.5
	크로스카르멜로스 소듐 (Ac-di-sol)	4	4
	폴리비닐 피롤리돈 (Kollidon 30)	3	3
입자외	미세결정 셀룰로스 (Avicel PH102)	15	15
	마그네슘 스테아레이트	1	1

[0165] 각각의 정제에 대해, 입자내 (intragranular) 성분들을 유기 용기에서 롤러 압착기의 범주에서 적합한 범위에서 Turbula Blender를 34 rpm에서 사용해 355 μ m 체를 통과시켜, 블렌드를 준비하였다. 그런 후, 블렌드는 상기 나타난 파라미터를 적용해 롤러 압착기를 통과시켰다. 형성된 리본을 적정 크기의 용기에서 수집하였다. 수집한 리본을 1 mm 스크린이 고정된 과립기에 투입하고, 수득되는 과립을 향후 후속 공정을 위해 수집하였다.

[0166] 타정

[0167] 장치: RIVA Mini single station Tablet Press. 장치 파라미터를 아래에 나타낸다:

표 10

파라미터	적용 범위
틀링 직경	8 mm 원형
힘 (kN)	6 - 10
충진 중량 (mg)	178 - 300

- [0169] 이후, 과립을 입자의 부형제와 각각 블렌딩하였다. 입자의 부형제는 유기 용기에서 Turbula Blender를 34 rpm에서 사용해 355 μm 체를 통과시켜 준비하였다. 타겟 정제 중량을 분배하고, 수동으로 정제를 압착하였다. 정제 A는 압착력 7.2-8.8 kN으로 압착하였다. 정제 B는 압착력 6.9-7.7 kN으로 압착하였다.
- [0170] 정제는 견고한 것으로 확인되었다. 정제 A와 B를 이후 장기-안정성 검사하였다.
- [0171] 전술한 방법으로 제조된 정제는 180 g으로 칭량되었으며, 롤러 압착 시간은 약 60분이었다.
- [0172] **실시예 3 - 식 A의 화합물과 C1 저해제 (C1-INH)의 비교**
- [0173] **목표:** 혈장에서 칼리크레인 키닌 시스템을 조절하는데 있어 이의 최적 효과에 기여하는 식 A의 화합물의 생화학적 및 생물리학적 특성을 파악하고자 함. 이러한 특성은 HAE에 대한 치료학적 기준으로서 C1-INH와 비교하였다.
- [0174] **방법:**
- [0175] 시험관내 혈장 칼리크레인 저해 활성을 공개된 표준 방법을 이용하여 측정하였다 (예, Johansen *et al.*, Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori *et al.*, Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher *et al.*, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). 인간 혈장 칼리크레인 (Protogen)을 25°C에서 형광 기질 H-DPro-Phe-Arg-AFC 및 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 잔류 효소 활성 (반응의 개시 속도)을 410 nm에서의 광학 흡광도 변화를 측정함으로써 구하고, 시험 화합물의 IC₅₀ 값을 결정하였다.
- [0176] 효소-저해제 복합체의 형성 속도 (K_{on})를 형광 기질을 함유한 용액을 다양한 농도 범위의 저해제와 신속하게 혼합한 정제된 PKa를 이용해 결정하였다. 그런 후, 시간-의존적인 저해 확립을 이용해 각 농도의 저해제에서 효소-저해제 복합체가 형성되는 속도를 계산하였다. 저해제 농도에 대한 저해 속도를 그래프로 작성하여 K_{on}을 계산하였다. 표 1의 데이터는 $\mu\text{M}^{-1} \text{sec}^{-1}$ 로 나타낸다.
- [0177] 텍스트란 설페이트-활성화된 (DXS, Sigma; 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 혈장 (1:4 희석 또는 비희석, VisuCon-F 대조군 혈장, Affinity Biologicals Inc)에서 PKa의 촉매 활성을 형광 기질의 시간-의존적인 가수분해를 통해 결정하였다. IC₅₀ 및 효과 측정에서는, 혈장을 DXS에 첨가하기 전 (도 2A 및 2B) 또는 첨가한 후 (도 3A), 식 A의 화합물 또는 C1-INH (Sigma Cat #E0518)를 첨가하였다.
- [0178] 비희석 혈장에서 HK의 DXS-활성화된 절단은 300 nM PKa 저해제의 존재 또는 부재 하에 수행하고, 7.5% Criterion TGX 프리캐스트 겔 (Biorad)을 사용해 SDS-PAGE 겔 전기영동에 의해 정량하였다. Immunobilon-FL PVDF 멤브레인으로 옮겼다. LICOR 이미징 시스템을 사용해 이미지를 분석하였다. 전통적인 면역블롯팅에 마우스 단일클론 항-HK 항체 (MAB15692, R&D systems)를 사용하였다. 데이터는 DXS와 20분간 인큐베이션한 후 남아있는 HK를 불활성화된 혈장에서의 HK 수준과 비교하여 %로 나타낸다 (표 1).
- [0179] 혈장 비함유 분석을 "신속한 평형 투석" 시스템 (Thermo Scientific)을 이용해 확인하였으며, 시험 화합물은 순 인간 혈장에서 5 μM 로 준비하여, 포스페이트 완충제에서 5시간 동안 37°C에서 투석하였다. 투석 장치의 챔버 2개로 분할된 화합물에 대한 정량화를 LCMS/MS에 의해 수행하였다. 혈장 단백질에 결합되지 않은 화합물의 비율을 전체에 대한 %로 나타낸다.
- [0180] 사전-활성화된 혈장의 효소 활성을 저해하는 화합물의 저해력을 DXS 자극 후 화합물을 첨가함으로써 분석하였다. 혈장 분액 (20 μl)을 1,300 mM 형광 기질 (H-DPro-Phe-Arg-AFC) 함유 용액 2.5 μl 및 혈장 칼리크레인-키닌 경로의 활성인자로서 작용하는 텍스트란 설페이트 (DXS; 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 용액 2.5 μl 와 혼합하였다. 16분 동안 기질 절단에 의해 기질로부터 해리되는 형광 축적을 모니터링함으로써 바로 효소 활성을 측정하였다. DXS 첨가 후 3.5분에, 저해제 또는 물 대조군 5 μl 를 각 웰에 첨가하였다. 화합물은 농도 300, 1000 및 3000 nM에서 검사하였다. C1-INH는 농도 3000 nM에서, 그리고 비히클 대조군도 포함시켰다. 데이터는 도 3B에 나타낸다.
- [0181] **결과:**
- [0182] 도 2에 나타난 바와 같이, 형광 기질을 이용한 분석에서, 식 A의 화합물은 PKa에 대해 강력한 저해제인 것으로 확인되며, 희석 혈장 (도 2A) 및 비희석 혈장 (도 2B)에서 외부 첨가된 C1-INH와 비교해 각각 17배 및 20배의 효력이 관찰되었다.
- [0183] **표 1** 본 실시예에서 검사한 치료제들의 생화학적 프로파일.

표 1

	IC ₅₀ 정제된 효소 nM	IC ₅₀ 혈장 효소 nM	K _{on} (μM ⁻¹ sec ⁻¹)	혈장 비함유 분획 %	HK 방지 %
C1-INH	50	1700	0.04		
식 A의 화합물	6	71	11	25	85

도 3A는 DXS로 활성화된 혈장 (희석 1:4)에서 혈장 칼리크레인 활성화에 대한 저해제 2종, 즉 식 A의 화합물과 C1-INH의 효과를 비교하여 도시한다. 저해제 2종은 DXS를 첨가한 후 약 100초 후에 IC₅₀에 대해 10배 농도로 혈장에 첨가하였다.

도 3B는 혈장의 활성화 후 식 A의 화합물 첨가가 더 느린 C1-INH 작용과 비교해 효소 활성을 용량 의존적으로 신속하게 저해함을 보여준다.

표 2는 전술한 시험관내 혈장 칼리크레인 분석에서와 같이 문헌에 기술된 방법을 이용하여, 인간 분리된 효소에 대한 식 A의 화합물의 생화학적 효력 및 선택성을 열거한다.

표 2

화합물	Ki (nM)
혈장 칼리크레인	3.02
PKa 대비 선택성	배수
조직 칼리크레인 (KLK1)	>6000
인자 XIa	>6000
인자 XIIa	>6000
트롬빈	>6000
트립신	>6000

실시예 4 - 건강한 남성에서의 1상 단일 용량 증가 실험 및 화합물의 식품 효과

목표: 건강한 성인 남성을 대상으로 1상 단일 용량 증가 실험에서 샘플들에서, 혈장 칼리크레인 촉매 활성 및 HK 절단에 대한 생체내 전체 혈장 분석을 이용해, 경구 투여시 식 A의 화합물의 약력학 (PD) 효과를 분석하고자 함. 또한, 경구 투여시, 식 A의 화합물의 안전성, 관용성 및 약동학 (PK) 효과를 조사하고자 함.

방법:

본 실험은 식품 효과 및 캡슐/정제 제형에 대한 무작위, 이중 맹검, 위약-대조군의 단일 용량 증가 (SAD) 및 교차 실험이다.

건강한 남성 참가자 64명 (n=6 활성, 코호트 당 위약 2명, 8 SAD 코호트)에 식 A의 화합물을 용량 증가 방식으로 여러가지 용량으로 1회 캡슐 형태로 투여하였다: 5, 10, 20, 40, 80, 160, 300 또는 600 mg.

참가자 8명에는 캡슐제 및 정제 제형의 교차 실험에서 식 A의 화합물 100 mg을 투여하였다.

참가자 12명에는 식품 효과 교차 실험에서 식 A의 화합물 600 mg을 투여하였다.

약동학 (PK) 및 PD 평가를 위한 샘플은 48시간 간격으로 반복 수집하였다.

PK 분석에 사용된 혈장 샘플은 교정된 액체 크로마토그래피 탠덤 질량 분광 측정 (LC MS/MS) 방법으로 분석하였다.

PD 측정은 형광 효소 분석 및 모세관 기반의 HK 절단 면역분석 (capillary based HK cleavage immunoassay)을 이용해 텍스트란 셀레이트 (DXS)-자극된 비희석 혈장에서 수행하였다.

식 A의 화합물에 대한 1상 실험에서 DXS-자극된 (Sigma; 10 μg/mL) 혈장 샘플에서 PKa의 촉매 활성은, 실험의 모든 파트에서 수득한 전체 샘플에서 형광 기질의 시간-의존적인 가수분해에 의해 결정하였다.

촉매 활성 분석에서 DXS-자극된 혈장에서 검출가능한 아미드분해 효소의 활성이 확인될 때까지의 시간 (지연 시간)을 계산하였다. Spark (Tecan) 형광측정기에 기반한 혈장에서의 촉매 활성 속도의 검출 감도는 1ΔF

unit/sec에 도달하기까지의 형광 증가이다.

- [0201] 비회식 혈장에서 DXS-자극에 의한 HK 절단은, 단일클론 항-HK 항체 및 화학발광에 기반한 검출을 이용해 Wes System (ProteinSimple)에서 모세관-기반의 면역분석을 통해 정량하였다. 사이트레이트 처리된 비회식 인간 혈장에서 혈장 칼리크레인 매개 HK 절단은, SAD 단계로부터 유래한 선택 샘플에서 4℃에서 DXS (6.25 μ g/ml)를 이용한 접촉 시스템 활성화에 의해 유도하였다.
- [0202] DXS-자극에 의한 혈장 프리칼리크레인 및 인자 XII (FXII)의 절단은 Wes System (ProteinSimple)에서 모세관-기반의 면역분석을 마찬가지로 이용해 정량하였다.
- [0203] 결과:
- [0204] 도 4A는 투여 후 0시간부터 24시간까지의 식 A의 화합물의 혈장 농도를 보여준다. 알 수 있는 바와 같이, 식 A의 화합물은, 경구 투여시, 검사한 5 mg - 600 mg의 용량 범위에서 신속한 용량-의존적인 혈장 노출을 달성하였다. 도 4A는 농도 그래프를 도시하고, 도 4B는 각각의 SAD 코호트에서의 C_{max} 를 도시한다. 식 A의 화합물은 캡슐 제형으로 투여하였으며, 개체는 금식 상태였다.
- [0205] 도 5A는 코호트 6, 7 및 8의 샘플에 대해 수행한 활성화된 비회식 혈장에서의 효소 분석을 보여준다. 용량 160 mg 이상에서, 코호트 6의 경우 45분부터 2시간까지, 코호트 7의 경우 20분부터 4시간까지 혈장 칼리크레인의 촉매 활성화에 대한 평균 저해를 > 90%이 관찰되었다. 용량 600 mg (코호트 8)은 투여 후 30분부터 6시간까지 >90%의 혈장 칼리크레인 촉매 활성화의 저해를 나타내었으며, 10시간 동안 저해율은 >50%이었다 (도 5B).
- [0206] 비회식 혈장 효소 분석에서 수득한 카이네틱 형광 측정 결과를 분석 진행 곡선으로서 작성할 수 있다 (도 6A 및 6B). 이들 곡선에서, 식 A의 화합물은 효소 활성화에 대한 저해 효과뿐 아니라 접촉 시스템 활성화시 촉매 활성화가 발휘되기까지의 시간 (지연 시간)을 증가시키는 것으로, 드러났다. 투여 후 초기 시점에, 혈장 샘플에서 심지어 강력한 활성인자인 DXS를 이용한 연장된 활성화를 수행한 이후에도 검출가능한 촉매 활성화는 관찰되지 않았다.
- [0207] 도 7은 DXS-활성화된 비회식 혈장 (SAD 코호트 6 (160 mg), 7 (300 mg) 및 8 (600 mg))에서 평균적인 HK 보호 %를 도시한다. 확인되는 바와 같이, 식 A의 화합물 3가지 용량 모두 소정의 기간 동안 혈장 칼리크레인 촉매 활성을 90%보다 높게 저해할 수 있었다. 이들 PD 효과의 지속 기간은 용량 비례하였다. 식 A의 화합물은 600 mg을 1회 투여한 후 적어도 10시간 동안 비회식 혈장에서 DXS-활성화된 절단으로부터 HK를 보호하는 것으로 관찰되었다.
- [0208] 도 7에서, 대표적인 WES 시스템 겔 이미지는 식 A의 화합물 600 mg이 투여된 코호트 8에서 개체 1명의 DXS 활성화된/활성화되지 않은 비회식 혈장 두플리케이트 샘플로부터 투여 전 (P-D)과 비교하여 수득하였다.
- [0209] 도 7에서, 코호트 6-8에서 선택 시점에 비회식 혈장 샘플을 DXS 활성화한 후 HK 절단을 평가하였다. 데이터는 평균 \pm SEM으로 나타낸다 (n=6).
- [0210] 식 A의 화합물이 또한 혈장 칼리크레인 및 인자 XIIa의 생성을 감소시키는 지를 평가하기 위해, 투여 전 및 600 mg을 캡슐제로 경구 투여한 후 최대 12시간에 DXS-활성화된 혈장에서 접촉 시스템 단백질의 수준을 면역분석으로 정량하였다. 이러한 분석의 결과는 도 8-11에 도시하며, 식 A의 화합물이 HK 절단을 억제할뿐 아니라 PPK 절단 및 FXIIa 생성을 억제함을 보여준다. 이러한 결과는, 식 A의 화합물이 FXII의 PKa 자극 활성화에 의해 매개되는 파지티브 피드백 루프의 교란을 통해 접촉 활성화 시스템을 저해함을, 시사해준다.
- [0211] 도 12는 금식 및 비-금식 상태에서 복용한 600 mg 정제의 약력학 (PD) 프로파일에서 유의한 식품-효과가 관찰되지 않았음을 보여준다. 알 수 있는 바와 같이, PD 효과는 금식 및 비-금식 상태에서 빨리 관찰되었으며, 양쪽 상태에서 30분까지 >90%의 혈장 칼리크레인 저해가 달성되었다.
- [0212] 심각한 부작용은 1상 실험에서 보고되지 않았다. 또한 비-관용성 신호도 없었다. 실험에서 포기한 개체는 없었다.
- [0213] 이들 데이터는, 식 A의 화합물이 브라디키닌 및 접촉 활성화 시스템에 대해 저해 효과를 가짐을, 입증해준다. 전술한 바와 같이, 이러한 약력학 효과는 HAE와 같은 장애와 연관성이 있다. 이들 데이터는 또한 식 A의 화합물이 경구 투여에 적합한 약동학 프로파일을 가짐을 보여준다.
- [0214] 실시예 5 - HAE 및 대조군 혈장에서 PKa-매개 절단으로부터 고 분자량 키니노겐 (HK)의 보호에 대한 식 A의 화합물의 면역분석 조사

- [0215] 방법:
- [0216] 사이트레이트 처리된 비회석 인간 혈장에서 고 분자량 키니노겐 (HK)의 절단은 축축한 얼음 위에서 텍스트란 셀 페이트 (DXS, Sigma #31395-10G; 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$)로 접촉 시스템을 활성화함으로써 유도하였다. 정상 (대조군) 인간 혈장 풀 (VisuCon-F 냉동 정상 대조군 혈장)을 Affinity Biologicals Inc 사에서 구입하였다. DMSO 중의 10 mM 식 A의 화합물 ("화합물") 워킹 스톱을 준비하고, 1X PBS로 각각의 지정된 최종 농도로 희석하였다. HAE 혈장을 HAE 개체 (n=6)로부터 수득하고, C1-저해제 결핍을 웨스턴 블롯팅에 의해 검증하였다. 그 후, DXS-자극된 전체 비회석 혈장에서 PKa 매개 절단으로부터 HK의 보호를 2가지 방법으로 확인하였다; 전통적인 웨스턴 블롯팅 및 반-자동 모세관-기반의 면역분석.
- [0217] 웨스턴 블롯팅: SDS-PAGE 겔 전기영동을 7.5% Criterion TGX 프리캐스트 겔 (Bio-rad)을 사용해 수행하였다. Immobilon-FL PVD 멤브레인으로 옮겼다. LICOR 이미징 시스템으로 이미지를 분석하였다. 마우스 단일클론 항-인간 HK 항체 (MAB15692, R&D systems)를 전통적인 면역블롯팅에 사용하였다.
- [0218] WES 시스템 (ProteinSimple)에서의 모세관-기반의 면역분석:
- [0219] 샘플 준비: 5x 형광 마스터 믹스 하나를 1:200 혈장 샘플 4개와 조합하였다. 볼텍스 혼합하였다. 샘플 + 형광 마스터 믹스 및 바이오틴화된 래더 (biotinylated ladder)를 95°C에서 5분간 가열하고, 볼텍싱한 다음 WES 플레이트에 로딩하였다. Wes System (ProteinSimple)을 이용한 화학발광에 기반한 검출 방법에 단일클론 항-인간 HK 항체를 사용하였다.
- [0220] 분석: DXS-유도된 활성화가 적용된 해당 시간대 샘플의 전장 HK 분자량에 대해 Compass 소프트웨어 (cbz file)에서 수득되는 피크 면적 측정값을 수집한다. 피크 면적은 HK에 대한 스펙트럼 피크 프로파일에서 계산되는 면적으로서 정의된다. 화합물에 의한 혈장 칼리크레인 저해를 측정하기 위해, 전장 HK의 검출 %를 계산하였다.
- [0221] 결과:
- [0222] 도 13A 및 13B는 웨스턴 블롯팅을 이용해 검출한 HAE 전체 비회석 혈장에서 텍스트란 셀페이트에 의해 활성화된 시간 코스에 따른 HK의 절단 및 대표적인 블롯을 도시한다.
- [0223] 도 14A 및 14B는 대표적인 WES 시스템 겔 이미지를 도시하며, WES 시스템을 이용해 모세관-기반의 면역분석으로 측정된 바, 텍스트란 셀페이트로 자극한 HAE 및 건강한 대조군 혈장에서 식 A의 화합물이 HK를 절단되지 않도록 용량 의존적으로 보호함을 보여준다.
- [0224] 실시예 6 - 식 A의 화합물에 대한 2상 실험
- [0225] 목표: 유전성 혈관부종 타입 I 또는 II를 가진 성인 개체에서 혈관부종 발병에 대한 온-디멘드 치료시 식 A의 화합물의 효능 및 안전성을 평가하고자 함.
- [0226] 방법:
- [0227] 본 실험은, 유전성 혈관부종 타입 I 또는 II를 가진 성인 개체에서 혈관부종에 대한 온-디멘드 치료시, 경구 혈장 칼리크레인 저해제로서 식 A의 화합물 ("화합물")의 효능 및 안전성을 평가하는, 무작위, 이중-맹검, 위약-대조군, 2상 교차 임상 실험이다.
- [0228] 목적:
- [0229] 1차 목적:
- [0230] • 유전성 혈관부종 (HAE)의 말초 또는 복부 발병 진행을 중단하는 화합물의 효능을 위약과 비교해 조사하고자 함.
- [0231] 2차 목적:
- [0232] • 화합물의 안전성 및 관용성 조사.
- [0233] • HAE 발병 사이의 무증상 기간 (intercritical period)에 투여된 화합물의 약동학 (PK) 프로파일 조사.
- [0234] • HAE 발병 사이의 무증상 기간에 절단된 고 분자량 키니노겐 (HK) 잔류물의 농도 저하에 대한 화합물의 약력학 (PD) 프로파일 조사.
- [0235] • HAE 발병 사이의 무증상 기간에 활성화된 혈장 효소 활성 저하에 대한 화합물의 PD 프로파일 조사.

[0236] 셋업:

[0237] 본 실험은 2상, 2-파트, 2-시퀀스 (two-sequence), 2-기간 (2x2) 교차 임상 실험이다. HAE 타입 I 또는 II의 개체는 유럽 및 미국에서 HAE 치료 센터를 통해 모집할 예정이다.

[0238] 파트 1, 개체에는 HAE 발병의 무증상 기간에 화합물의 안전성, PK 및 PD를 조사하기 위해 화합물 600 mg을 1회 경구 투여로 제공할 예정이다.

[0239] 18세 이상의 적격 성인 개체는 실험 약물을 투여하는 실험 포함에 대해 스크리닝 검사를 받은 다음 클리닉에서 4시간 안전성 및 PK / PD 평가를 받게 된다.

[0240] 파트 2, 개체를 1:1에서 2 치료 시퀀스로 무작위 배정한다. 본 실험 파트는 클리닉 또는 병원에서 멀리 떨어져 수행될 것이다. 시퀀스 1 (실험 부문 1)에서, 첫번째 적격 HAE 발병을 치료하기 위해 화합물 600 mg을 1회 투여로 개체에 투여한다. 발병이 해소되면, 2차 적격 HAE 발병을 치료하기 위해 위약을 2차 1회 투여로 개체에 투여한다.

[0241] 시퀀스 2 (실험 부문 2)에서, 첫번째 적격 HAE 발병을 치료하기 위해 위약을 1회 투여로 개체에 투여한다. 발병이 해소되면, 2차 적격 HAE 발병을 치료하기 위해 화합물 600 mg을 2차 1회 투여로 개체에 투여한다.

[0242] 실험 약물의 각 투여 사이에는 최소 48시간의 휴약 기간을 둔다.

[0243] 후두 또는 얼굴 발병은 치료 대상으로 적절하지 않다. HAE 발병은 발병한 지 첫 1시간 이내에, 그리고 글로벌 발병 중증도 척도 (global attack severity scale)에서 심각한 수준으로 진행되기 전에 치료해야 한다. 또한, 개체는 HAE 발병의 개시를 식별할 수 있어야 한다. 적격 HAE 발병이 개시되면, 개체는 연구 전담 의사 또는 자격을 갖춘 지명자에게 HAE 발병에 대한 설명과 함께 이를 통지한다. 연구 전담 의사 또는 자격을 갖춘 지명자는 HAE 발병의 적격성을 검증하고, 실험 약물의 투여에 대해 동의한다. HAE 발병은 개체 일지에 발병 위치, 발병 증상, 개시 시점, 발병 중증도 및 투여 전 마지막으로 든든하게 식사한 시간으로 기록하여야 한다. 개체는 지시 받은 바와 같이 실험 약물을 복용하고, 아래 표 3에 나타난 바와 같이 48시간 동안 자신의 HAE 발병 증상에 대해 시간별 평가를 실시한다. 연구 전담 의사 또는 자격을 갖춘 지명자는 적격 HAE가 발병된 후 24시간 이내에 개체와 접촉해, 개체의 안전성과 안녕을 검증한다. 임의의 안전성 문제가 있을 경우, 개체는 연구 전담 의사 또는 자격을 갖춘 지명자와 접촉하도록 지시한다. 과민증의 경우에는, 개체는 연구 전담 의사나 자격을 갖춘 지명자에게 연락하거나 또는 가장 가까운 임상 시설에 연락하여야 한다. 연구 전담 의사 또는 자격을 갖춘 지명자는 매일 24시간 및 매주 7일 개체로부터 연락 가능한 상태여야 한다.

[0244] 표 3: 개체 평가 빈도

표 3

실험 약물 투여 후 경과 시간	개체 평가 빈도*	평가에서 허용되는 시간 범위
0h - 4h	30분마다	비-허용
4h - 12h	1시간마다	+/- 15분
12h - 24h	3시간마다	+/- 30분
36h	1회	+/- 60분
48h	1회	+/- 60분

[0246] * 통례적인 발병 치료제를 이용하는 경우, 통례적인 발병 치료제를 1차 투여한 후 4시간 동안 30분 간격으로 개체에서 평가를 수행하여야 한다. 그 후, 개체는 실험 약물 투여 시간을 기반으로 본래의 평가 빈도로 다시 복귀하여야 한다.

[0247] 개체는 1차 HAE 발병 후 2차 HAE 발병하기 전에 클리닉에 복귀하여, 부작용 (AE) 보고, 활력 징후 기록 및 개체 인지 검토 등의 안전성 체크를 수행한다.

[0248] 2번의 HAE 발병이 파트 2에서 치료되면, 개체는 다시 클리닉에 복귀해 AE 보고, 활력 징후 기록 및 실험 안전성 측정을 위한 혈액 샘플 채취 등의 최종 안전성 체크를 수행한다.

[0249] HAE 발병 증상들이 개체의 일반적인 치료 용법에 따른 치료가 필요할 만큼 충분히 중증인 것으로 개체에 의해 판단되거나 또는 실험 약물 치료가 부적절한 것으로 간주되거나, 또는 후두 또는 얼굴 증상과 관련있다면, 실험 약물 투여한지 4시간 후 또는 적절한 한 조기에 통례적인 발병 치료제 (conventional attack treatment)의 사용

이 허용된다. 통례적인 발병 치료제를 사용하기 전에, 개체는 통례적인 치료제가 프로토콜 및 증상 중증도에 대한 개체 보고서에 따라 적절한지 검증할 연구 전담 의사 또는 자격을 갖춘 지명자에게 통지한다. 개체에는 통례적인 발병 치료제 (pdC1INH 또는 rhC1INH 정맥내 [iv] 또는 이카티반트)를 이용한 HAE 발병 치료가 허용된다.

[0250] 조사 의약품:

[0251] 식 A의 화합물 - 100 mg 필름-코팅 정제. 이는 다음과 같은 부형제를 함유한다: 미세결정 셀룰로스, 크로스카멜로스 소듐, 포비돈, 마그네슘 스테아레이트; 관능성 코팅제 (aesthetic coating)는 하이프로멜로스, 락토스 일수화물, 티타늄 다이옥사이드 및 트리아세틴을 함유한다.

[0252] 화합물 100 mg 필름-코팅 정제에 대한 위약. 위약은 미세결정 셀룰로스, 콜로이드형 규소 다이옥사이드, 소듐 전분 글리콜레이트 및 소듐 스테아릴 푸마레이트를 함유하며, 필름-코팅되고; 관능성 코팅제는 하이프로멜로스, 락토스 일수화물, 티타늄 다이옥사이드 및 트리아세틴을 함유한다.

[0253] 본 실험에서 실험 약물에 대한 용량 수정은 허용되지 않는다.

[0254] 개체의 수:

[0255] 개체 50명이 실험을 완료하도록 실험에는 개체 약 60명이 등록한다.

[0256] 집단:

[0257] 실험 집단은 HAE 타입 I 또는 II를 가진 18세 이상의 여성 및 남성 개체를 포함한다.

[0258] 포함 기준:

[0259] 1. 18세 이상의 성인 남성 또는 여성.

[0260] 2. 병력에 따라 임의 시점에 HAE 타입 I 또는 II로 진단 확정된 자:

[0261] a. HAE (두드러기를 동반하지 않는 피하 또는 점막, 비소양성 종창)와 일치하는 임상 병력 기록이 있는 경우, 및

[0262] b. C1-에스테라제 저해제 (C1-INH) 항원 또는 기능적 수준이 정상 수준의 <40%. 항원 또는 기능성 C1-INH 수준이 정상 수준의 40-50%인 개체는, C4 수준이 정상 범위보다 낮고 HAE 타입 I 또는 II에 해당하는 가족력이 있을 경우, 등록가능함.

[0263] 3. 병력에 의해 뒷받침되는, 과거 93일 동안 최소 3번의 HAE 발병 기록이 있는 자.

[0264] 4. HAE 발병에 대한 통례적인 공격 치료제에 접근 및 이용가능한 자.

[0265] 5. 아래에서 정의되는 바와 같이 적절한 장기 기능을 가진 자:

[0266] a. 정상 범위의 헤모글로빈;

[0267] b. 국제 표준화 비율 (INR, International normalized ratio) < 1.2;

[0268] c. 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) ≤ 정상 상한 (ULN);

[0269] d. 크레아티닌 < 1x ULN;

[0270] e. 크레아티닌 제거율 (creatinine clearance, CrCl) ≥ 60 mL/min;

[0271] f. 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) ≤ 2x ULN;

[0272] g. 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST) ≤ 2x ULN;

[0273] h. 총 빌리루빈 ≤ 1.5x ULN;

[0274] i. 백혈구 ≤ 1.5x ULN;

[0275] j. 혈소판 ≤ 1.5x ULN.

[0276] 6. 가임 여성은 스크리닝 방문시부터 실험 추적 기간이 완료될 때까지 매우 효과적인 피임법의 사용에 동의하여야 함.

[0277] 매우 효과적인 피임법은 하기를 포함한다:

- [0278] a. 배란 저해와 관련있는 프로게스테론-단독 호르몬 피임: 경구 / 주사 / 임플란트 삽입.
- [0279] (에스트로겐을 함유한 호르몬 피임은 배제 기준 3에 따라 제외됨).
- [0280] b. 자궁내 장치 (IUD).
- [0281] c. 자궁내 호르몬-방출 시스템 (IUS).
- [0282] d. 양측 자궁관 폐쇄.
- [0283] e. 파트너가 정관절제술을 받음 (단, 파트너는 가임기 여성의 유일한 성 파트너이고, 정관절제술을 받은 파트너는 수술 성공에 대해 의학적인 평가를 받았음).
- [0284] f. 성적 금욕 (이 방법은 스위스에서는 허용되지 않음).
- [0285] **주의:** 성적 금욕은 이성간 성교 금지로서 정의되는 경우에만 매우 효과적인 방법으로 간주한다. 성적 금욕에 대한 신뢰성은 임상 실험의 진행 기간 및 개체의 선호성과 일상 생활 방식과 관련하여 평가하여야 한다.
- [0286] 7. 외과적으로 불임 (자궁적출술, 양쪽 난소절제술 또는 자궁관 양쪽 결찰술이 시술된 경우) 또는 폐경 후 적어도 12개월로 정의되는, 불임 여성은 실험하는 동안 피임하지 않아도 된다.
- [0287] 8. 가임기 여성 파트너가 있는 남성은 스크리닝 방문시부터 실험의 추적 절차가 종료될 때까지 금욕하거나 또는 포함 기준 6에서 정의되는 매우 효과적인 피임법을 사용하는데 동의하여야 함.
- [0288] 9. 고지에 입각한 동의서에 서명하고, 실험 요건 및 절차를 준수할 의지와 능력을 가진 자.
- [0289] **배제 기준:**
- [0290] 1. 후천성 C1 저해제 결핍증, C1-INH가 정상인 HAE (HAE 타입 III로도 지칭됨), 특발성 혈관부종 또는 두드러기와 관련한 혈관부종과 같은 만성 혈관부종의 다른 형태가 동반 진단된 경우.
- [0291] 2. HAE를 예방하기 위해 현재 C1INH, 안드로겐, 라나텔루맵 또는 트라넥삼산 (tranexamic acid)을 이용 중인 경우.
- [0292] 3. 첫 실험 치료하기 전 93일 이내에 안지오텐신-변환 효소 (ACE) 저해제 또는 임의의 에스트로겐-함유 약물 요법이 전신 흡수 (예, 경구 피임제 또는 호르몬 대체 요법)로 사용된 경우.
- [0293] 4. 첫 실험 치료하기 전 30일 이내에 안드로겐 (예, 스타노졸롤, 다나졸, 옥산드로론, 메틸테스토스테론, 테스토스테론) 또는 안티피브리노라이틱 (antifibrinolytics)이 사용된 경우.
- [0294] 5. 첫 실험 치료하기 전 10주 이내에 라나텔루맵이 사용된 경우.
- [0295] 6. 실험 참여 중에 강력한 CYP3A4/CYP2C9 저해제 및 유도제가 사용된 경우.
- [0296] **주의:** 이들 약물요법은 비-제한적으로 다음을 포함한다: 코비시스타트 (cobicistat), 코비밧탄 (conivaptan), 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸 (posaconazole), 보리코나졸 (voriconazole), 리토나비르 (ritonavir), 보세프레비르 (boceprevir), 텔라프레비르 (telaprevir), 트롤레안도마이신 (troleandomycin), 클라리트로마이신, 카르바마제핀 (carbamazepine), 엔잘루타미드 (enzalutamide), 미토탄 (mitotane), 페니토인 (phenytoin), 페노바르비탈 (phenobarbital), 플루코나졸 (fluconazole), 이소니아지드 (isoniazid), 메트로니다졸 (metronidazole), 파록세틴 (paroxetine), 설파메톡사졸, 리팜피신 (rifampicin), St. John's Wort, 딜티아젠프 (diltiazem), 이델랄리시브 (idelalisib), 네파조돈 (nefazodone) 및 넬피나비르 (nelfinavir).
- [0297] 7. 1차 방문시, 그리고 2차 방문시에는 투여 전 임상적으로 유의한 비정상적인 심전도 (ECG)가 확인된 경우. 이는, 비-제한적으로, QTcF > 470 msec (여성) 또는 > 450 msec (남성), PR > 220 msec, 또는 간헐적보다 더 빈번하게 발생하거나 및/또는 그룹핑에서 커플렛 (couplet) 이상으로 발생하는 심실 및/또는 심방 조기 수축 (atrial premature contractions)을 포함함.
- [0298] 8. 협심증, 심근경색, 실신, 임상적으로 유의한 심장 부정맥, 좌심실 비대증, 심근증 또는 임의의 기타 심혈관 이상에 대해 임의의 임상적으로 유의한 병력인 있는 경우.
- [0299] 9. 임의의 기타 전신성 기능부전 (예를 들어, 위장, 신장, 호흡기, 심혈관) 또는 평가자의 소견상 실험 참여가 개체의 안전을 위협할 것으로 판단되는, 중대한 질환 또는 장애가 있는 경우.

- [0300] 10. 평가자에 의해 결정되는, 실험을 완료하는데 방해가 될 것으로 보이는 물질의 남용 또는 의존성 이력이 있는 경우.
- [0301] 11. 알려진 락토스 알레르기 또는 불내성이 존재하는 경우.
- [0302] 12. 화합물 또는 위약에 대해 또는 임의의 부형제에 대해 알려진 과민증이 있는 경우.
- [0303] 13. 첫 실험 치료 전 93일 이내 또는 조사 약물의 마지막 투여 후 반감기 x5 (더 긴) 동안에 중재 조사 임상 실험에 참여하는 경우.
- [0304] 14. 모든 임신부 또는 수유 중인 개체
- [0305] 평가:
- [0306] *파트 1:* PK 및 PD를 측정하기 위해 혈액 샘플을 다음과 같은 시점에 수집한다: 투여 전 (0h), 투여 후 15분, 30분, 45분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 3시간 및 4시간. 활력 징후 (수축기 혈압 [SBP], 이완기 혈압 [DBP], 맥박수 [PR], 호흡수 [RR] 및 체온)를 투여 전 (0h) 및 투여 후 1h 및 4h에 측정한다. 치료 후 안전성 실험 평가를 위한 샘플을 4h PK / PD 샘플과 함께 수집한다.
- [0307] *파트 2:* 실험 약물 투여 후, 전체 HAE 발병 중증도 및 HAE 발병 중증도의 변화를 상기 표 3에 기재된 바와 같이 48시간 동안 개체에서 평가한다.
- [0308] 효능 변수:
- [0309] 통례적인 발병 치료제를 사용하기까지의 시간 (time to use of conventional attack treatment)을 평가한다. 개체는 일지에 통례적인 발병 치료제를 사용하기까지의 시간과 HAE 발병 중증도를 포함하여 효능 엔드포인트를 기록한다.
- [0310] 전체 HAE 발병 중증도는 5점 리커트 척도 (5LS)로, 비-발병, 경미, 보통, 심각 및 매우 심각으로 평가한다.
- [0311] HAE 발병 중증도의 변화는 7점 이행 설문 조사 (7TQ)로 매우 개선/개선/약간 개선/비-변동/약간 악화/악화/매우 악화로 평가한다.
- [0312] HAE 발병 증상의 유형 (복통, 피부 통증 및 피부 종창)은 각각 100 mm 시각적 아날로그 척도 (VAS)에서 0 (비발생) 및 100 (매우 심각)으로 평가한다.
- [0313] 안전성 변수:
- [0314] · AE, 중증 부작용 (SAE) 포함.
- [0315] · 실험실 검사 결과 (임상 화학, 혈액, 응고 및 뇨 검사).
- [0316] · 활력 징후 (SBP, DBP, PR, RR, 체온).
- [0317] · 신체 검사 결과.
- [0318] · ECG 결과.
- [0319] · 임신 검사 (가임 여성).
- [0320] 효능 평가 기준
- [0321] 1차 효능 엔드포인트:
- [0322] · 통례적인 발병 치료제를 사용하기까지의 시간.
- [0323] 2차 효능 엔드포인트:
- [0324] · 5LS에서 한단계 이상 진전되거나 또는 실험 약물 12시간 이내에 통례적인 발병 치료제가 필요한 HAE 발병의 비율.
- [0325] · 치료 후 12시간 이내에 가장 먼저 발생하는 (1) 전체 발병 중증도가 5LS에서 한단계 이상 진전되기까지의 시간 또는 (2) 통례적인 발병 치료제를 사용하기까지의 시간.
- [0326] 탐색적 엔드포인트 (Exploratory Endpoint):

- [0327] · 화합물 600 mg 대비 위약에 대한, 곡선하 면적 (AUC)으로 표시되는, 5LS에 따른 실험 약물 후 누적 글로벌 발병 중증도 (cumulative global attack severity).
- [0328] · 통례적인 발병 치료제가 필요한 HAE 발병의 비율.
- [0329] · TQ에서 "악화" 또는 "매우 악화"로 평가된 HAE 발병의 비율.
- [0330] · TQ에서 "개선" 또는 "매우 개선"으로 평가된 HAE 발병의 비율.
- [0331] · 실험 약물을 투여한 후 글로벌 발병 중증도 척도 (5LS)에서 HAE 발병 해소 (비발병)되기까지의 시간.
- [0332] · TQ에서 악화 또는 매우 악화로 평가되는 HAE 발병이 발생하기까지의 시간.
- [0333] · TQ에서 개선 또는 매우 개선으로 평가되는 HAE 발병이 발생하기까지의 시간.
- [0334] 일반적인 통계 방법 및 분석 유형
- [0335] 분석 세트:
- [0336] · 안전성 세트 (SAF): 실험 약물이 1회 이상 투여된 개체 (파트 1에서 실험 약물 투여 포함).
- [0337] · (효능에 대한) 전체 분석 세트 (FAS): 파트 2에서 실험 약물 용량 2종이 투여된 무작위 개체 전체.
- [0338] · (효능에 대한) 프로토콜에 따른 세트 (per protocol set)(PPS): 파트 2에서 실험 약물 용량 2종이 투여되고 프로토콜에 중대한 변화가 없는, 파트 2의 무작위 개체.
- [0339] · PK / PD 분석 세트: 파트 1에서 PK/PD 샘플을 채취한 모든 개체.
- [0340] 샘플 규모:
- [0341] 개체 50명 (시퀀스 당 25명)으로 구성된 샘플 규모는 1차 엔드포인트, 즉 통례적인 발병 치료제를 이용하기까지의 시간에 대해 5% 알파 레벨 (양측)에서 90%의 검정력을 제공하기 위해 제안된다. 이러한 샘플 규모는, 개체의 40%가 대조군 부문에서 통례적인 발병 치료제를 사용하는 반면 10%는 실험 부문에서 통례적인 발병 치료제를 사용할 것이고, 개체 데이터에서 최소한의 상관관계가 존재한다는 주장에 기반하여, 도출된 것이다. 최소 상관관계의 추정은 샘플 규모에 대한 보수적인 추정이어야 한다. 개체 50명이 실험을 완료하도록 하기 위해 개체 약 60명이 등록한다.
- [0342] 샘플을 20% 더 과다 확보하는 것은 드문 또는 부적격 HAE 발병으로 인해 2가지 치료 기간을 완료하지 못할 수 있는 개체, 또는 어떤 이유로든 실험을 조기에 중단하는 개체를 감안하여 제안된 것이다. 따라서, 실험 등록은 환자 50명이 2가지 치료 기간을 완료한 후 일차 효능 가설을 다루기에 충분한 것으로 간주될 것이다. 추가적인 노출이 필요하지 않고 불필요한 것으로 간주될 수 있으므로, 이들 2가지 치료 기간을 완료하지 못한 진행 중인 개체는 실험 기관으로 돌아가 4차 방문 (조기 중단 방문)을 완료하도록 요청한다. 완전 및 불완전한 전체 개체의 데이터에서 안전성 세트를 분석한다.
- [0343] 일반적인 고려사항:
- [0344] 개별 개체 데이터는 개체 데이터 목록으로 제시한다. 연속적인 및 범주 데이터에서 적절한 기술 통계를 계산하고, 표 형태로 요약 개시한다.
- [0345] 샘플 분석:
- [0346] AE는 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 사전 (v21.0 이상)을 이용해 코드를 매기고, 바람직한 용어 및 신체기관계 분류 (SOC)에 의해 분류한다. 시퀀스 군은 조기 중단을 요하는 치료-긴급 부작용 (TEAE), 중증 TEAE 및 TEAE의 목록을 제시하고, TEAE 중증도 및 실험 약물과의 연관성에 따라 추가로 분류한다.
- [0347] 효능 분석:
- [0348] **1차 엔드포인트**
- [0349] 1차 엔드포인트, 통례적인 발병 치료제를 이용하기까지의 시간은 각 개체에서 반복 측정을 반영하기 위해 *Feingold and Gillespie (1996)*(Crossover trials with censored data. Statistics in Medicine 1996; 15(10): 953-967)에서 제안된 Gehan 검사에 대한 일반화를 이용하여 분석한다. 실험 약물의 12시간 이내에 악화가 발생하지 않는다면 개체는 중도 탈락 (censored)으로 처리한다.

[0350] **2차 엔드포인트**

[0351] 5LS에서 한단계 이상 악화되거나 또는 실험 약물의 12시간 이내에 통례적인 발병 치료제를 요하는 HAE 발병의 비율을 Prescott 검정 (1981) (The comparison of success rates in cross-over trials in the presence of an order effect. Applied Statistics 1981; 30: 9-15)을 이용해 분석하여, 치료 부문과 비교한다.

[0352] 1차 엔드포인트에서 이용된 방법과 유사한 방법을, 실험 약물 후 5LS에서 한 단계 이상의 HAE 발병 악화가 발생하기까지의 시간 또는 통례적인 발병 치료제를 사용하기까지의 시간을 12시간 이내에 먼저 발생하는 현상을 분석하기 위해 진행한다. 전술한 검사 외에도, 1차, 2차 및 탐색적 엔드포인트에 대해 기술 통계를 제시하고, 각각 화합물을 위약과 다음과 같이 비교한다:

- [0353] · 화합물 600 mg 대비 위약에 대한 AUC로서 표시되는, 실험 약물 후 5LS에서 누적 글로벌 발병 중증도.
- [0354] · 통례적인 발병 치료제를 요하는 HAE 발병의 비율.
- [0355] · TQ에서 "악화" 또는 "매우 악화"로 평가된 HAE 발병의 비율.
- [0356] · TQ에서 "개선" 또는 "매우 개선"로 평가된 HAE 발병의 비율.
- [0357] · 실험 약물을 투여한 후부터 글로벌 발병 중증도 척도 (5LS)에서 HAE 발병 해소 (비발병 등급)되기까지의 시간.
- [0358] · TQ에서 악화 또는 매우 악화로 평가되는 HAE 발병이 관찰되기까지의 시간.
- [0359] · TQ에서 개선 또는 매우 개선으로 평가되는 HAE 발병이 관찰되기까지의 시간.

[0360] **PK 분석:**

[0361] 비-구획 (non-compartmental) PK 파라미터는 혈장내 최고 농도 (Cmax), 혈장에서 Cmax 도달 시간 (tmax) 및 시간 0에서 마지막 샘플까지의 곡선하 면적 (AUC_{0-t})을 포함한다. 구획 PK 모델링은 화합물의 PK를 보여주며, 기본 Cmax, tmax, AUC, 걸보기 소거 (CL/F), 걸보기 배분 부피 (Vd/F) 및 추정되는 최종 소거 반감기 (t_{1/2})를 구한다.

[0362] 화합물의 PK 파라미터는 Phoenix WinNonlin을 사용해 시간에 따른 개별 농도 데이터로부터 결정한다. 이론적인 시간과 차이가 있는 경우, 도출되는 PK 파라미터를 계산할 때 혈액 샘플의 실제 시간을 적용한다. 혈장내 화합물의 개별 농도 및 도출된 PK 파라미터를 각 치료에 대해 열거 및 요약 개시한다. 개별 및 기하 평균 농도-시간 데이터는 선형 및 세미-로그 규모로 도표로 작성한다.

[0363] **PD 분석:**

[0364] 혈장 칼리크레인 (PKa) 활성화에 대한 화합물의 효과는 혈장에서 PKa 효소 활성화에 대한 2가지 탐색적 측정으로 분석하였다.

- [0365] · 화합물 투여 전 및 투여 후 수득한 혈장 샘플에서 외인성으로 활성화된 혈장 칼리크레인 효소 활성화에 대한 저해를 측정하기 위한 분석.
- [0366] · 혈장 칼리크레인 효소 활성화로부터 (전체 혈장에 함유된) 고 분자량 키니노겐 (HK) 물질을 절단되지 않게 보호하는 정도를 측정하기 위한 분석.

[0367] PD는 각 치료에 대해 요약 기술한다. 개별 및 평균 데이터는 최종 임상 실험 보고서의 부록에 수록된 리포트 부록으로서 제공된다.

[0368] **실험의 파트 1에서 예비 PK 데이터:**

[0369] 본 발명의 출원 시점에, HAE 환자 27명으로부터 예비 PK 데이터를 수집 및 분석하여, 표 4 및 도 15에 나타낸다.

[0370] **표 4**

표 4

용량	C _{max} (ng/mL) 평균 (95% CI) n=27
600 mg	5907 (4913, 6901)

[0371]

[0372]

따라서, 예비 결과, 식 A의 화합물은 HAE 환자에서 온-디멘트 경구 투여에 적합한 약동학 프로파일을 가진 것으로 확인된다. 실험은 출원시 진행 중이다.

[0373]

실시예 7 - 건강한 성인 개체에서의 1상 다중 용량 실험

[0374]

목표: 건강한 성인 개체에서 필름 코팅 정제 100 mg으로 제형화된 화합물을 투여한 후 안전성, 관용성, 약동학 및 QTc에서 베이스라인 대비 변화를 평가하고자 함.

[0375]

1차 목적:

[0376]

- 화합물 다중 투여에 대한 안전성 및 관용성 조사.

[0377]

2차 목적:

[0378]

- 화합물의 다중 투여에 대한 약동학 (PK) 조사.

[0379]

- 건강한 성인 개체에 화합물 100 mg의 필름 코팅 정제 (KalVista Pharmaceuticals)를 투여한 후, 농도-QTc 상관관계 등의 ECG 파라미터에 대한 화합물의 효과 평가.

[0380]

탐색적 목적:

[0381]

- 화합물의 다중 투여에 대한 약력학 (PD) 조사.

[0382]

방법:

[0383]

본 실험은 건강한 성인 여성 및 남성 개체에서 100 mg 필름 코팅 정제로서 제형화한 화합물의 안전성 및 관용성 뿐만 아니라 화합물의 ECG 효과를 평가하기 위한 1상, 이중-맹검, 위약-대조군, 다중-투여, 다중-코호트 실험이다.

[0384]

코호트 네(4)종을 평가하고자 계획한다. 코호트 1, 2 및 3은 각각 개체 8명으로 구성된다. 코호트 4는 개체 18명으로 구성된다. 각 코호트에는 여성과 남성의 수가 동일하게 포함되게 한다.

[0385]

실험하는 동안에, 필름 코팅 정제로서 화합물 경구 투여량 600 mg (100 mg 정제 6개) 또는 매칭되는 위약 정제 6개를 8시간마다 (코호트 1), 4시간마다 (코호트 2) 또는 2시간마다 (코호트 3 및 4) 1회로 건강한 성인 여성 및 남성에 최대 총 용량 1800 mg으로 투여한다. 코호트 1, 2 및 3의 경우, 개체 6명에 100 mg 필름 코팅 정제로서 화합물을 투여하고, 개체 2명에는 위약을 투여하며, 코호트 당 개체 수는 총 8명이다. 코호트 4의 경우, 12명에 100 mg 필름 코팅 정제로서 화합물을 투여하고, 6명에는 위약을 투여하며, 개체 총 수는 18명이다.

[0386]

코호트 1 및 코호트 2를 수행하는 동안 수집한 안전성 데이터 (실험실, 활력 징후, 안전성 ECG 및 부작용)를 검토한 후, 코호트 1에서 코호트 2로, 코호트 2에서 코호트 3로의 진행을 수행한다. 코호트 4로의 진행은 코호트 3의 안전성 데이터 및 약동학 데이터를 검토한 후 수행한다. 3차 용량의 C_{max}가 베이스라인으로부터 QTc 간격 변화 평가를 뒷받침할만큼 충분히 높은지 코호트 3의 약동학 데이터를 검토한다.

[0387]

ECG를 계속 기록하기 위해 각 개체에 Holter 모니터를 부착한다. 이 모니터는 1차 투여하기 1시간 전에 부착하고, 마지막 혈액 샘플을 채혈할 때까지 부착된 상태를 유지한다. 클리닉 직원은 Holter 모니터의 전극이 부착되어 있는지를 적절한 간격으로 체크한다.

[0388]

투여 전, 투여 후 일정 간격으로, 그리고 마지막 (3차) 투여 후 24시간 동안 (코호트 1: 1차 투여시부터 40시간, 코호트 2: 1차 투여시부터 32시간, 코호트 3 및 4: 1차 투여시부터 28시간) 일정 간격으로 각 코호트에서 혈액 샘플을 수집한다. 각 실험 코호트에서 개체는 투여하기 전 적어도 10시간부터 마지막 혈액 샘플 채혈할 때까지 클리닉 시설에 체류하고, 안전성 평가를 위한 마지막 투여 후 5-7일에 다시 클리닉에 복귀한다.

[0389]

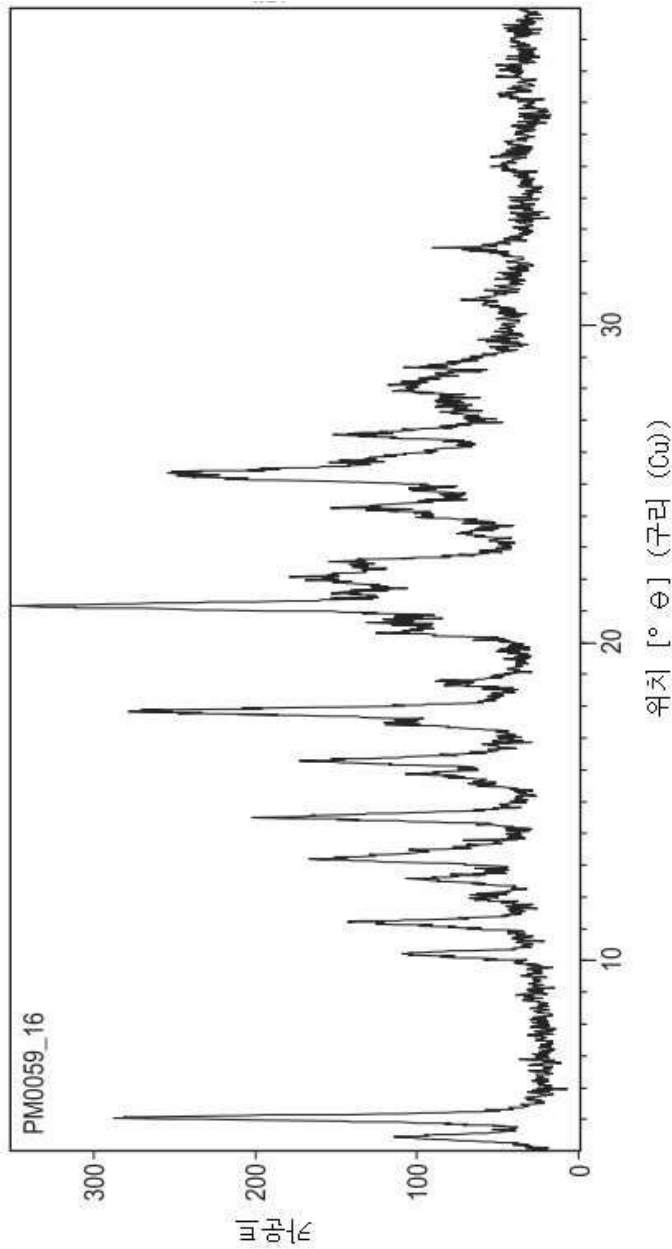
화합물의 약동학은 충분히 검증된 분석 절차에 의해 측정하고, 혈장 칼리크레인 저해 효소 활성에 대한 약력학

효과는 탐색적 약력학 평가를 통해 평가한다.

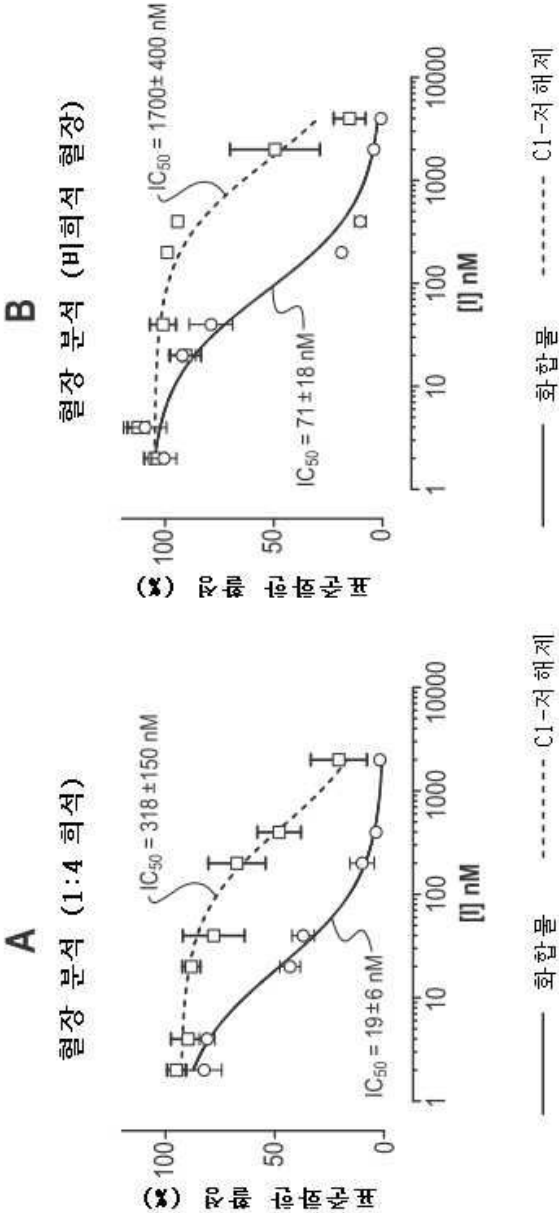
- [0390] 검사 제형의 ECG 효과에 대한 베이스라인 대비 변화와 혈장 약물 농도 간의 상관관계를 평가하기 위해 통계 분석을 수행한다.
- [0391] 치료제 투여
- [0392] 코호트 1
- [0393] 개체에 검사 치료제 또는 위약 치료제를 16시간 동안 8시간 간격으로 (3번 투여: 0, 8시간 및 16시간에, 100 mg 필름 코팅 정제로서 화합물 100 mg x 6 또는 위약 투여, 화합물 또는 위약의 총 용량 1800 mg), 직접 관찰 하에 2-치료 무작위 일정에 따라, 투여한다. 각 용량은 실온의 물 240 mL과 함께 복용한다. 개체에게 정제를 씹거나 또는 물지 않고 통째로 삼키도록 지시한다. 정제를 물거나 또는 씹은 개체들 모두 실험에서 제외한다. 투여 직후에 구강 검사를 수행한다.
- [0394] 코호트 2
- [0395] 개체에 검사 치료제 또는 위약 치료제를 8시간 동안 4시간 간격으로 (3번 투여: 0, 4시간 및 8시간에, 100 mg 필름 코팅 정제로서 화합물 100 mg x 6 또는 위약 투여, 화합물 또는 위약의 총 용량 1800 mg), 직접 관찰 하에 2-치료 무작위 일정에 따라, 투여한다. 각 용량은 실온의 물 240 mL과 함께 복용한다. 개체에게 정제를 씹거나 또는 물지 않고 통째로 삼키도록 지시한다. 정제를 물거나 또는 씹은 개체들 모두 실험에서 제외한다. 투여 직후에, 정제를 씹거나 물지 않고 삼켰는지를 확인하기 위해 구강 검사를 수행한다.
- [0396] 코호트 3 및 4
- [0397] 개체에 검사 치료제 또는 위약 치료제를 4시간 동안 2시간 간격으로 (3번 투여: 0, 2시간 및 4시간에, 100 mg 필름 코팅 정제로서 화합물 100 mg x 6 또는 위약 투여, 화합물 또는 위약의 총 용량 1800 mg), 직접 관찰 하에 2-치료 무작위 일정에 따라, 투여한다. 각 용량은 실온의 물 240 mL과 함께 복용한다. 개체에게 정제를 씹거나 또는 물지 않고 통째로 삼키도록 지시한다. 정제를 물거나 또는 씹은 개체들 모두 실험에서 제외한다. 투여 직후에, 정제를 씹거나 물지 않고 삼켰는지를 확인하기 위해 구강 검사를 수행한다.
- [0398] 모든 개체는 1차 투여 전 적어도 8시간 동안 금식 (물은 허용)한다. 1차 투여 후, 개체는 1차 투여 후 적어도 6 시간까지 계속 금식한다.
- [0399] 개체를 치료군으로 할당하는 방법:
- [0400] **코호트 1, 2 및 3**
- [0401] 6명은 검사 제품을 복용하고 2명은 위약을 복용하도록 개체를 무작위 할당한다. 안전 조치로서, 각 코호트에 센티넬 (sentinel) 투여 계획을 포함시켜, 1명은 검사 제품을, 다른 한명은 위약 제품을, 나머지는 코호트를 따른다.
- [0402] **코호트 4**
- [0403] 12명은 검사 제품을 복용하고 6명은 위약을 복용하도록 개체를 무작위 할당한다.
- [0404] 무작위 계획은 버전 9.4 이상의 SAS®를 사용해 1차 투여 코호트 전에 설정한다.
- [0405] 결과:
- [0406] 실험 기간 동안 심각한 부작용은 보고되지 않았으며, AE로 인해 중단한 개체도 없었다. 보고된 모든 부작용은 중증도 "경미"로 간주되었으며, 실험 종료시 "회복/해소" 결과가 획득되었다.
- [0407] 조사한 ECG 파라미터에 대해 임상적으로 관련성 있는 효과는 파악되지 않았다.
- [0408] 도 16A는 각 코호트에서 1차 투여 후 식 A의 화합물의 평균 혈장 농도를 도시한다.
- [0409] 도 16B는 각 코호트에서 식 A의 화합물의 평균 혈장 농도 (세미-로그 척도)를 도시한다.
- [0410] 이들 데이터는, 투여량을 여러번 투여하였을 때 식 A의 화합물이 경구 투여하기에 적합한 약동학 프로파일을 가진다는 것을, 입증해준다. 이러한 결과는 식 A의 화합물을 일정한 간격으로 안전하게 투여할 수 있음을 추가로 시사해준다.

도면

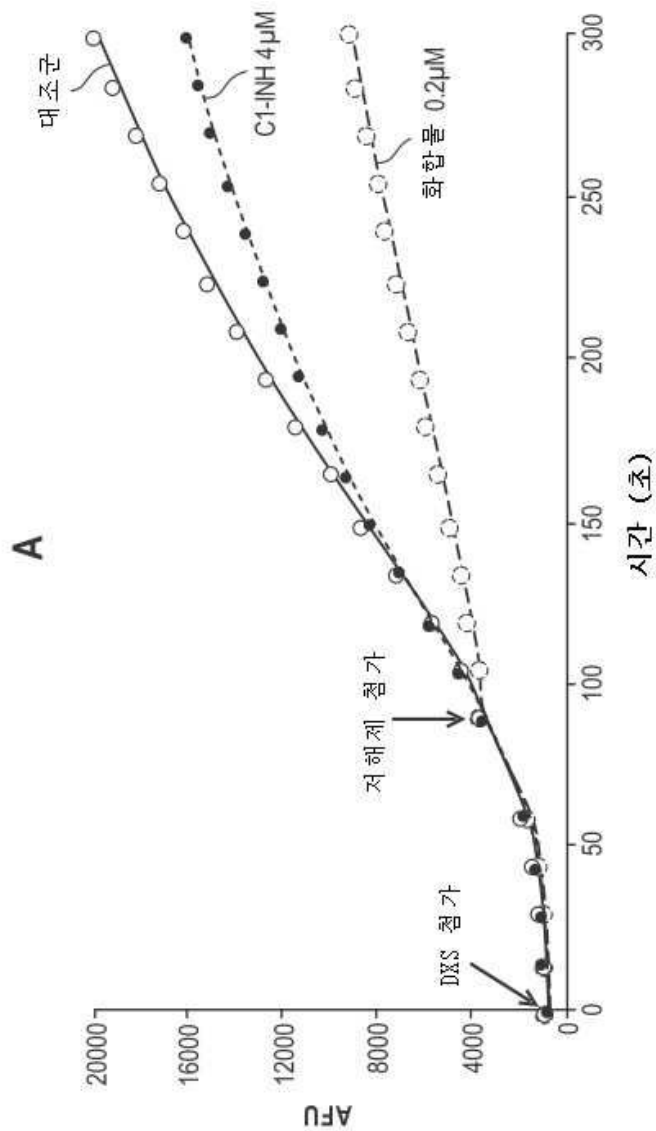
도면1



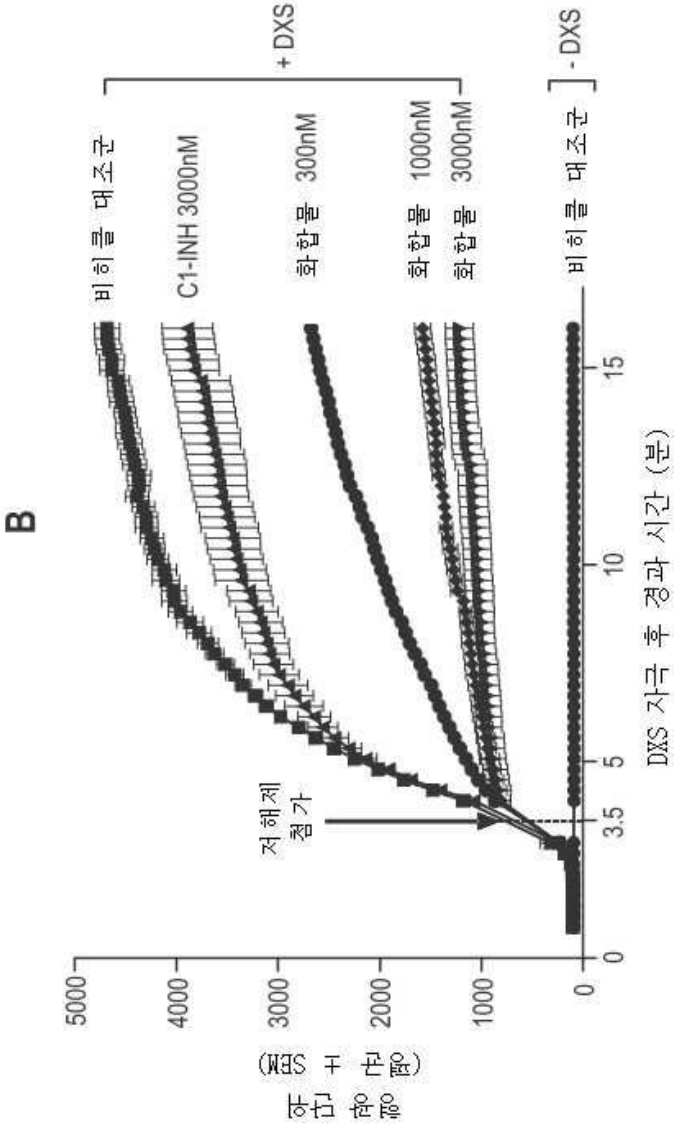
도면2



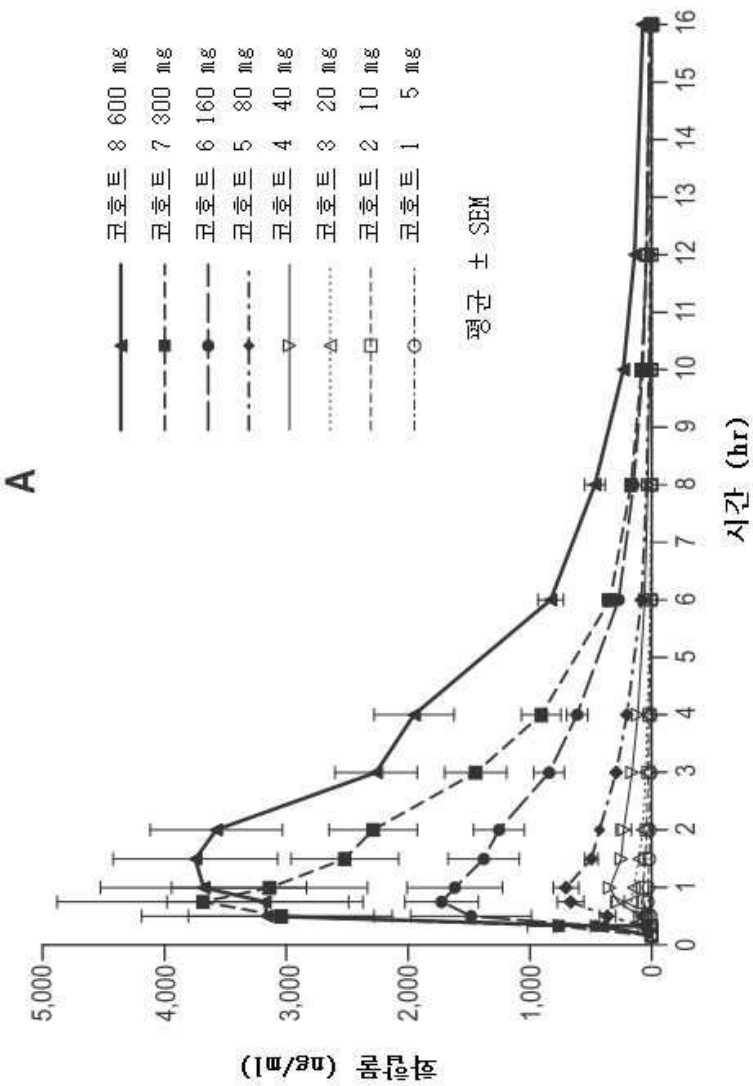
도면3a



도면3b



도면4a



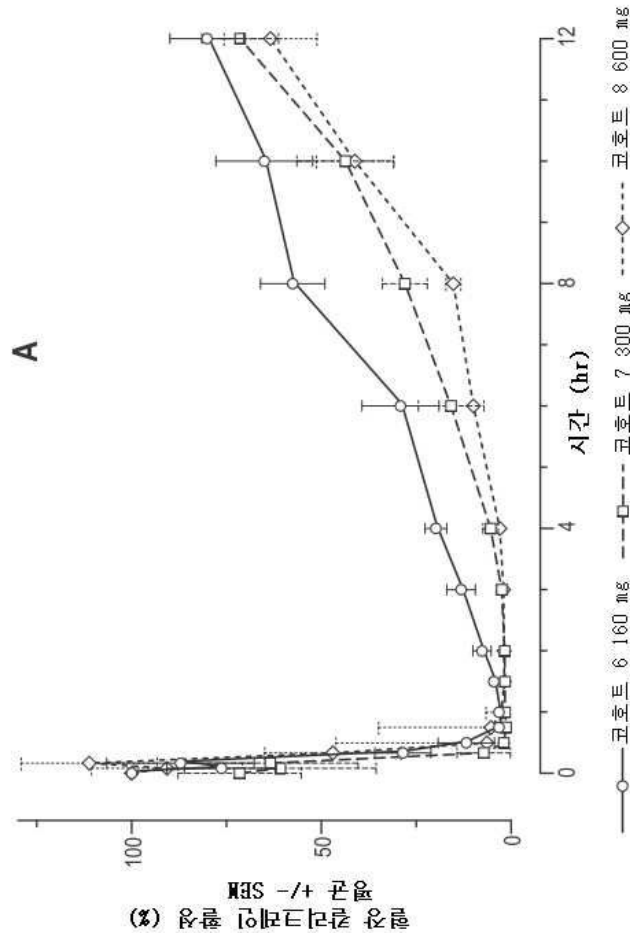
도면4b

B

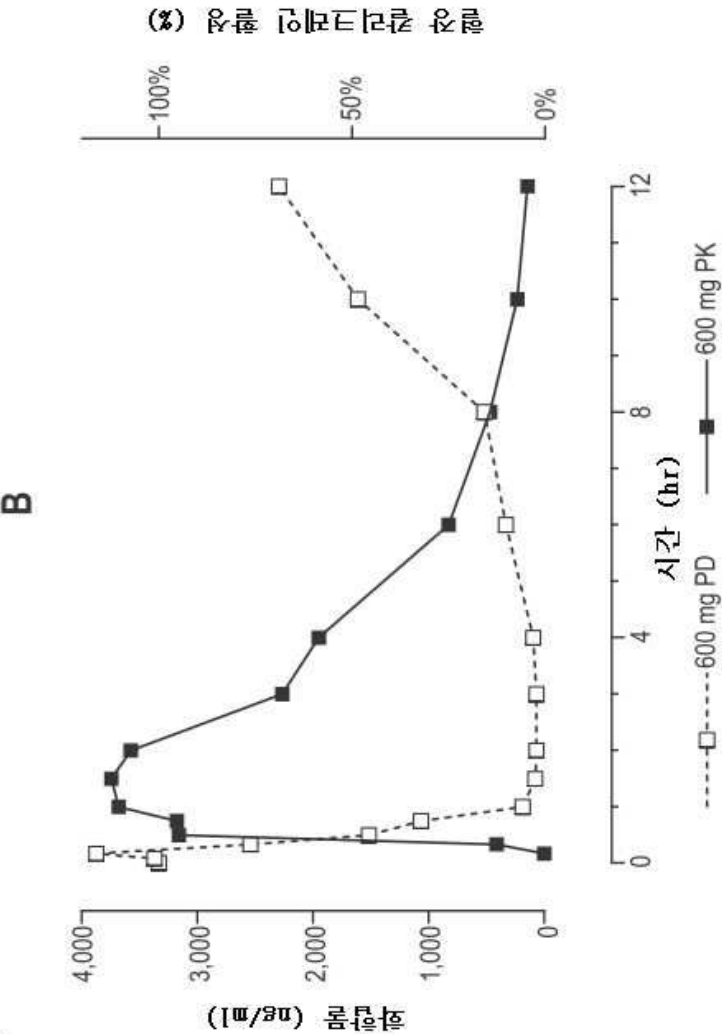
표 2: 화합물 SAD PK 파라미터	
투여량 (mg)	C _{max} (ng/mL) Mean (95% CI)
5	38.7 (28.3, 52.9)
10	80.7 (59.0, 110)
20	169 (124, 231)
40	357 (261, 488)
80	684 (500, 935)
160	1,970 (1440, 2700)
300	3,910 (2860, 5340)
600	4,830 (3530, 6610)

화합물의 평균 PK 파라미터, 각 SAD 코호트에서 n=6

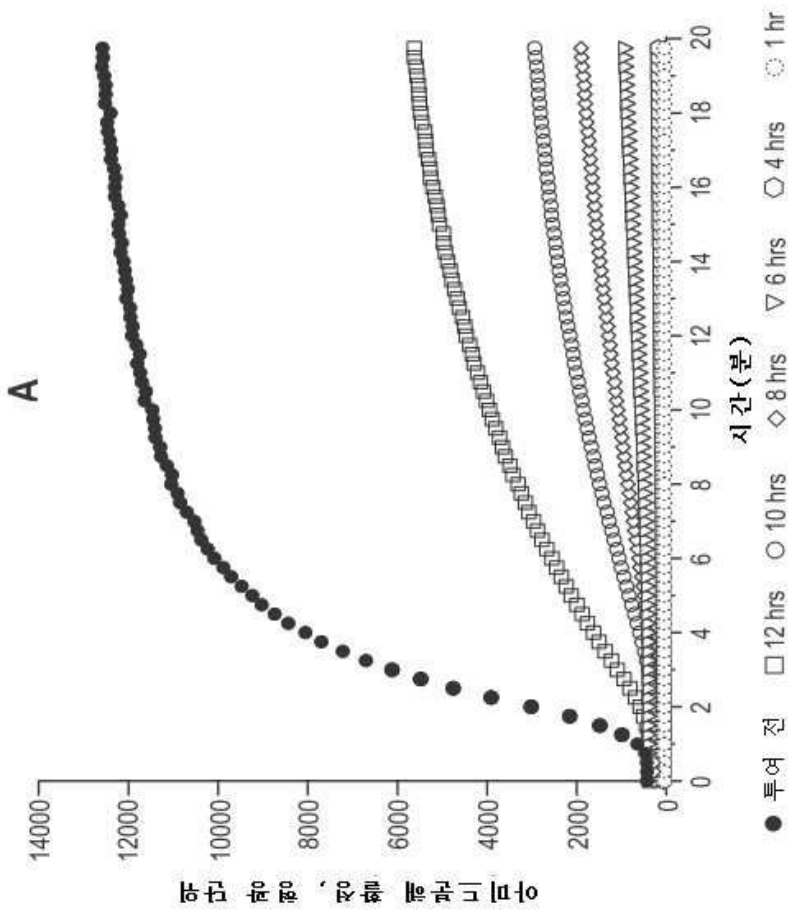
도면5a



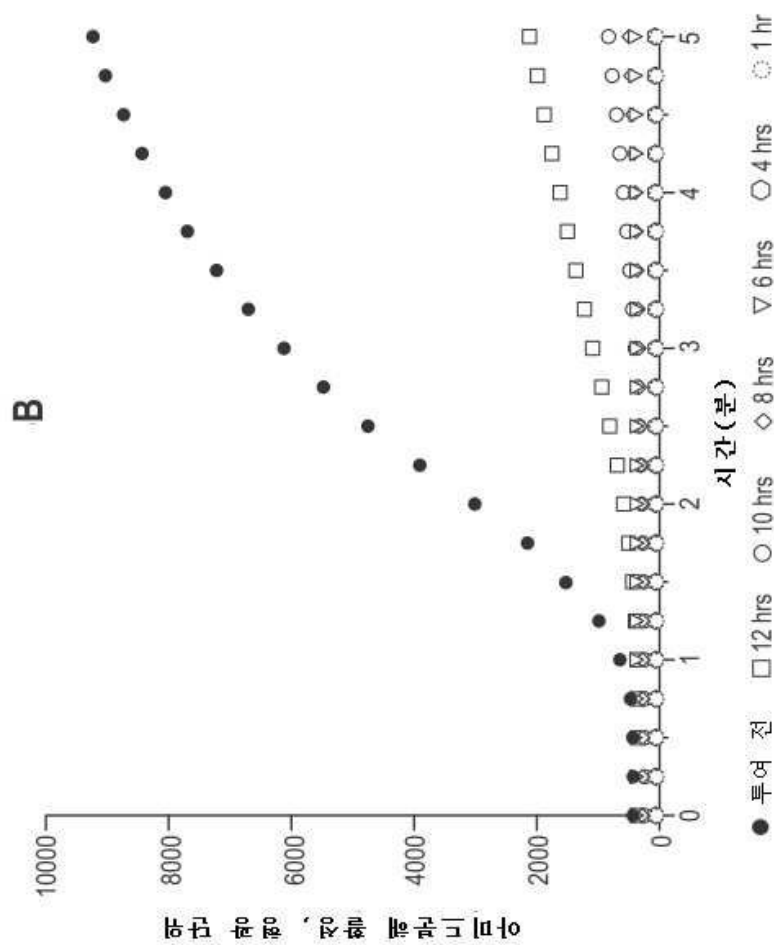
도면5b



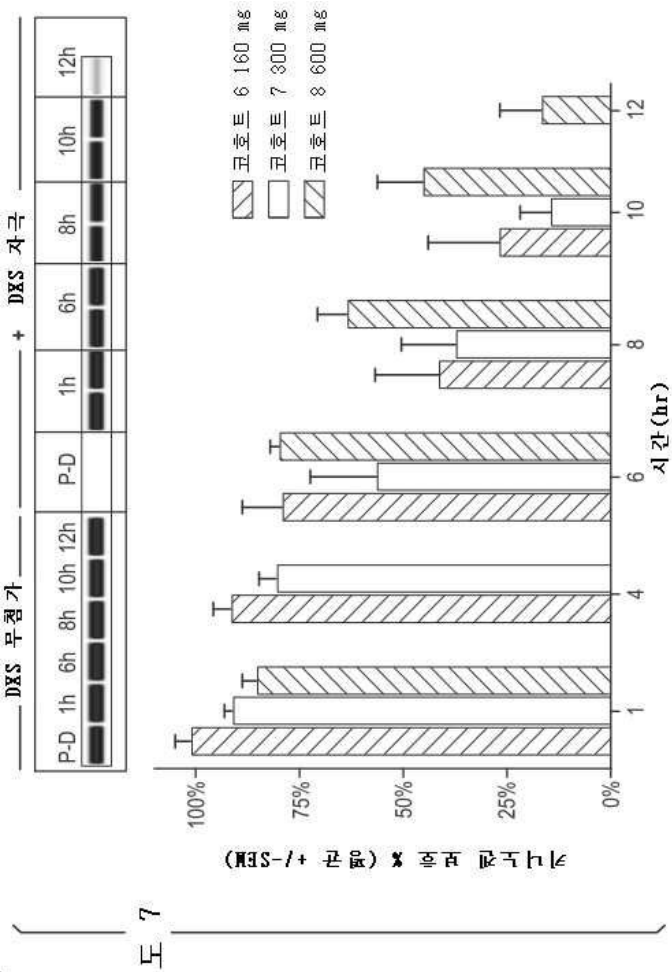
도면6a



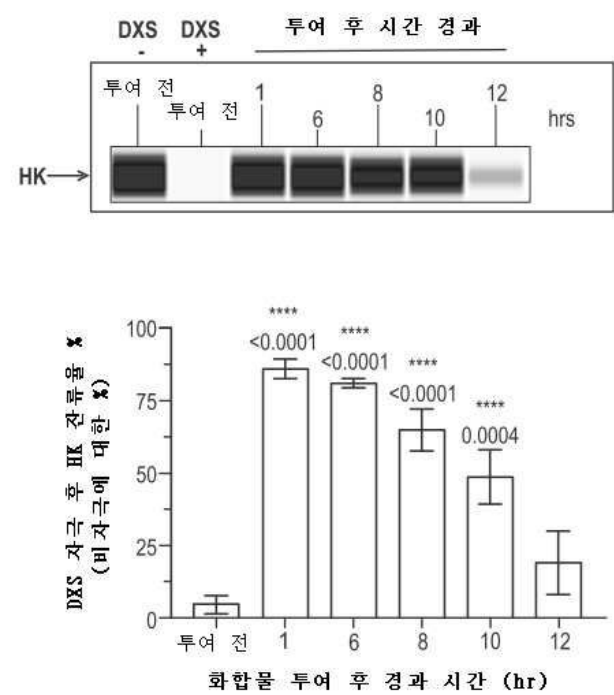
도면6b



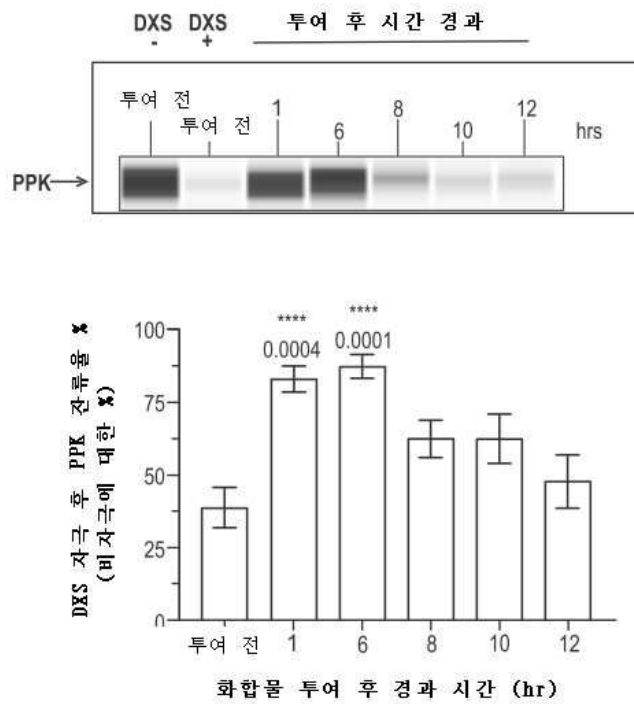
도면7



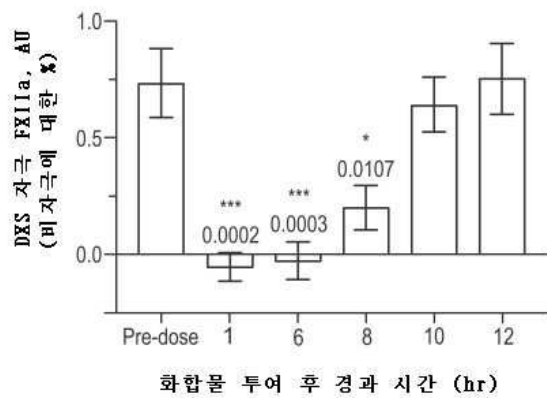
도면8



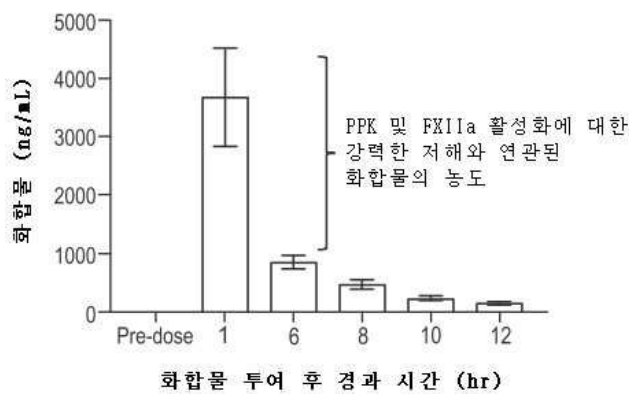
도면9



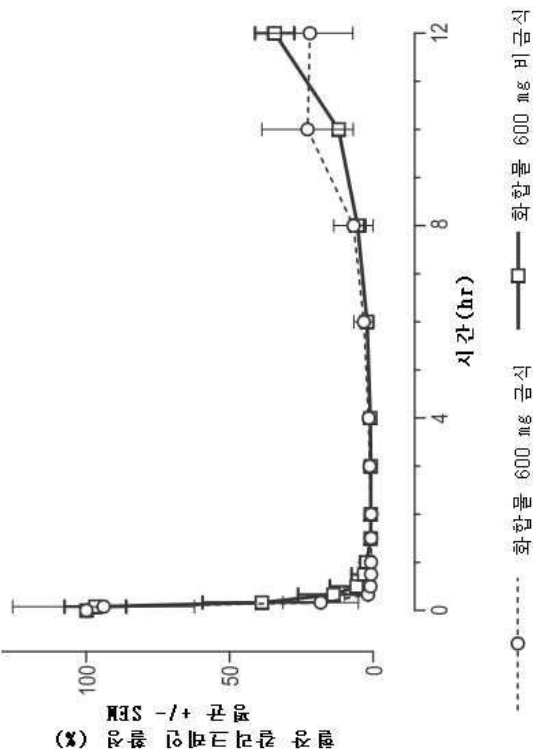
도면10



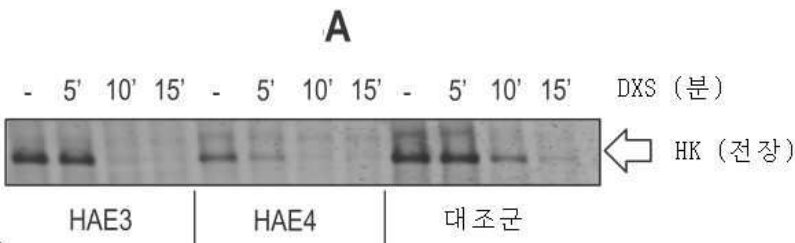
도면11



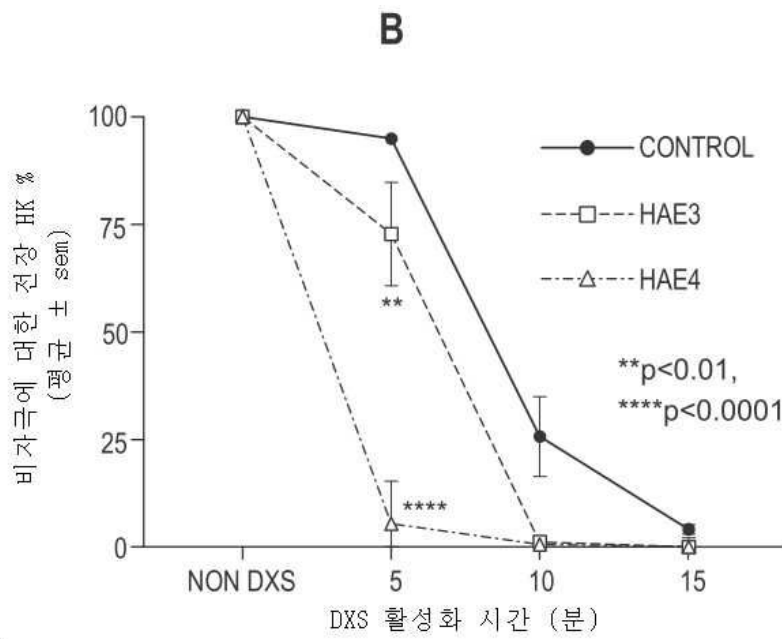
도면12



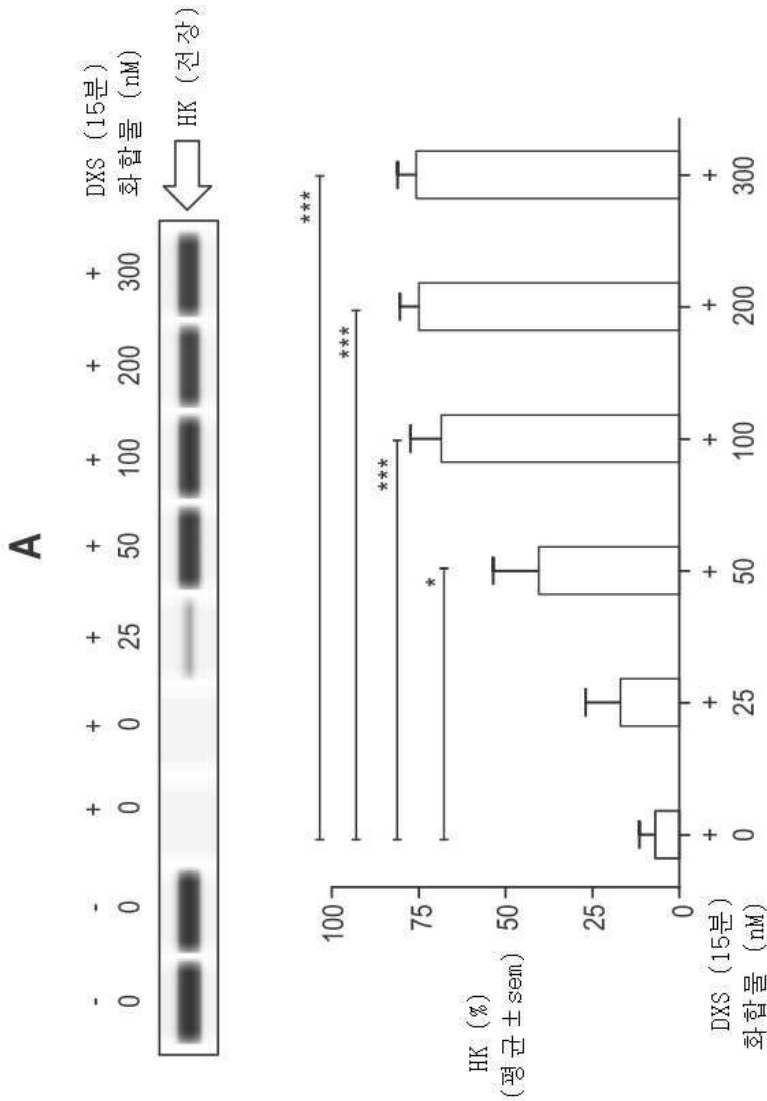
도면13a



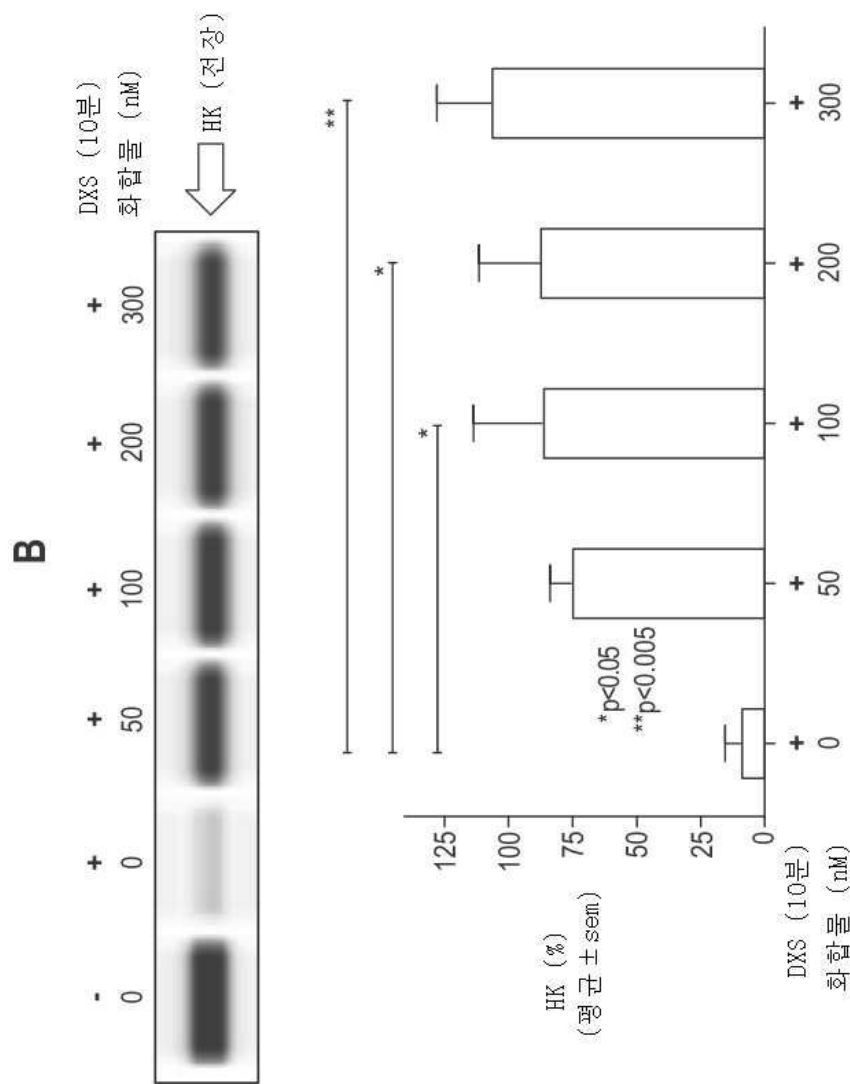
도면13b



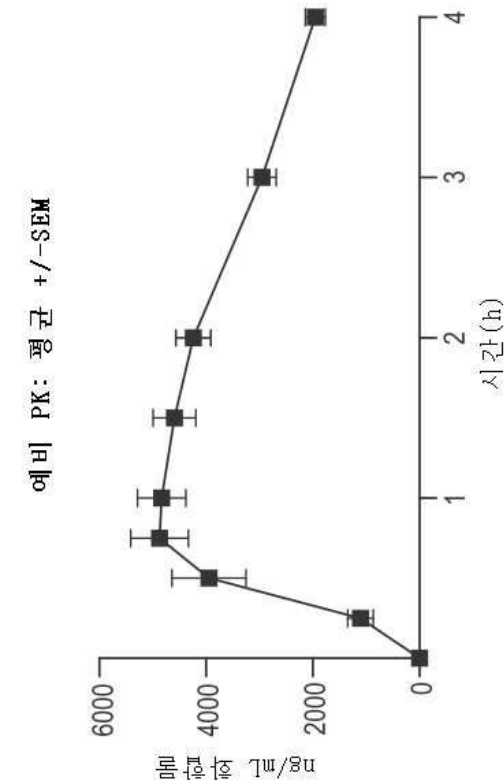
도면14a



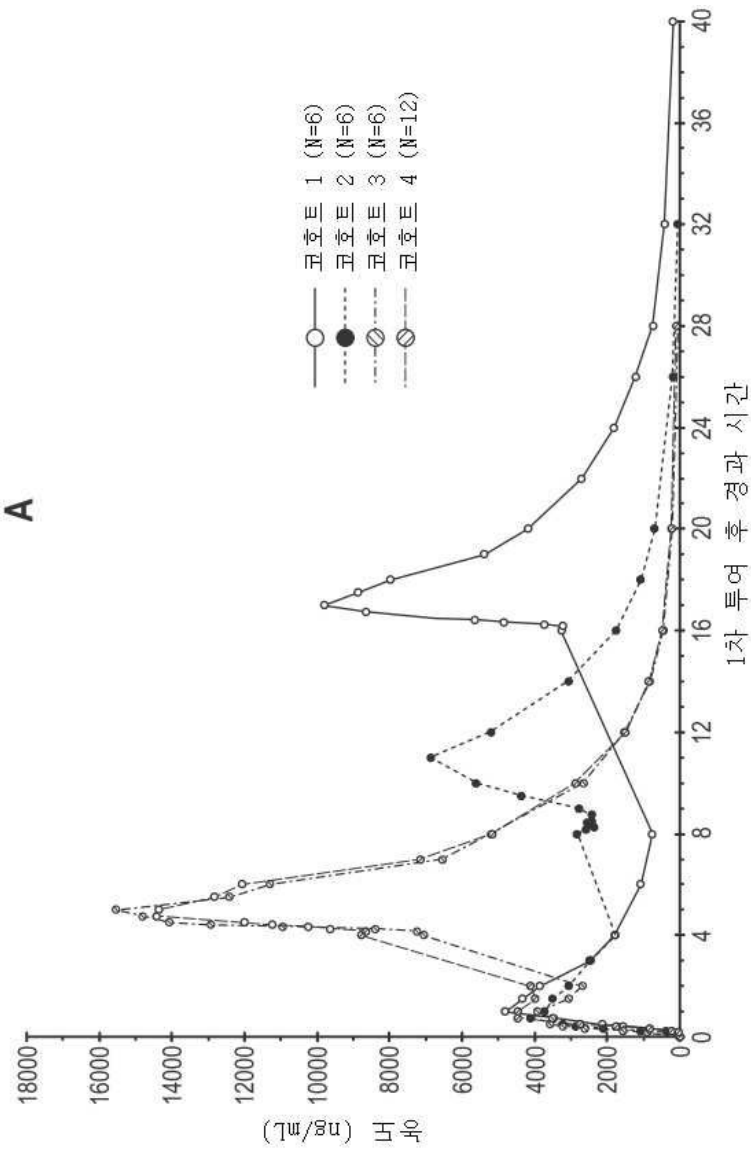
도면14b



도면15



도면16a



도면16b

