(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0099179
(43) 공개일자 2024년06월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/553 (2006.01) *A61K 31/56* (2006.01)
A61K 31/58 (2021.01) *A61K 31/7048* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/553 (2013.01)
A61K 31/56 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7012416
(22) 출원일자(국제) 2022년10월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년04월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/048249
(87) 국제공개번호 WO 2023/076615
국제공개일자 2023년05월04일
(30) 우선권주장
63/273,540 2021년10월29일 미국(US)

(71) 출원인
인스메드 인코포레이티드
미국 뉴저지 (우편번호 08807) 브릿지워터 700 루트 202/206
(72) 발명자
데퍼, 아리엘
미국 08807 뉴 저지 브리지워터 유에스 하이웨이 202/206 700 인스메드 인코포레이티드 (내)
페르난데스, 카를로스
미국 08807 뉴 저지 브리지워터 유에스 하이웨이 202/206 700 인스메드 인코포레이티드 (내)
시폴라, 데이비드
미국 08807 뉴 저지 브리지워터 유에스 하이웨이 202/206 700 인스메드 인코포레이티드 (내)
(74) 대리인
특허법인(유)남아이피그룹

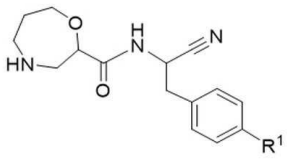
전체 청구항 수 : 총 212 항

(54) 발명의 명칭 **만성 비부비동염을 치료하기 위한 특정 N-(1-시아노-2-페닐에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드**

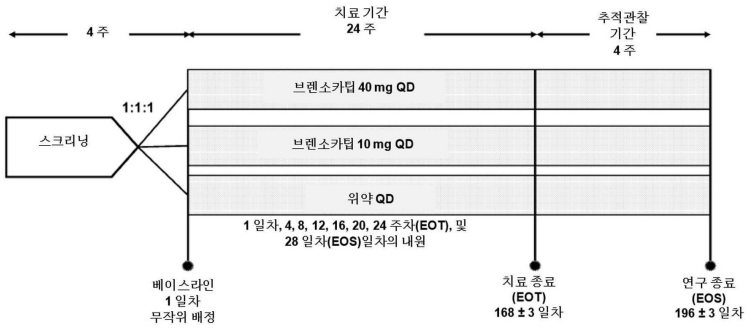
(57) 요 약

본 개시는 식 (I)의 DPP1 억제제 화합물인 *N*-(1-시아노-2-페닐에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함하는 조성물로 만성 비부비동염을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드(브렌소카텝)이다.



대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 31/58 (2013.01)
A61K 31/7048 (2013.01)
A61K 39/395 (2013.01)
A61K 39/3955 (2013.01)
A61K 39/39566 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 11/02 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

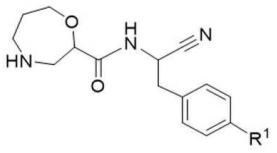
명 세 서

청구범위

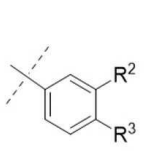
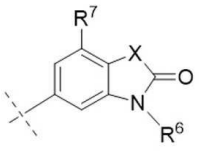
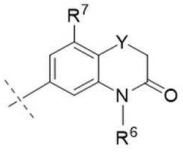
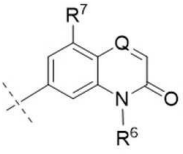
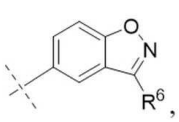
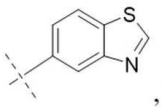
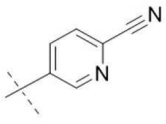
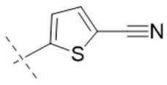
청구항 1

만성 비부비동염(CRS)을 앓고 있거나 CRS가 발생할 위험이 있는 대상체에서 디펩티딜 펩티다아제(DPP1)를 억제하는 방법으로서,

투여 기간 동안, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 투여하여 대상체에서 DPP1을 억제하는 단계를 포함하되,


(I)

식 중,

R^1은 , , , , , , 또는 이고;

R^2는 수소, F, Cl, Br, OSO_2C_{1-3}알킬, 또는 C_{1-3}알킬이고;

R^3은 수소, F, Cl, Br, CN, CF_3, SO_2C_{1-3}알킬, $CONH_2$, 또는 $SO_2NR^4R^5$이고,

여기서 R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성하거나;

X는 O, S, 또는 CF_2이고;

Y는 O 또는 S이고;

Q는 CH 또는 N이고;

R^6은 C_{1-3}알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3}알킬은 1, 2, 또는 3개의 F로 임의 치환되고, OH, OC_{1-3}알킬, $N(C_{1-3}$알킬$)_2$, 시클로프로필, 또는 테트라하이드로피란으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환되고;

R^7은 수소, F, Cl, 또는 CH_3인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상체는 CRS가 발생할 위험이 있는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, CRS가 발생할 위험이 있는 대상체는 다음 중 하나 이상을 갖고 있거나 가졌던, 방법: 급성 비부비동염, 바이러스성 호흡기 감염, 알러지성 비염, 비알러지성 비염, 천식, 기관지염, 폐렴, 위식도 역류 질환, 아데노 편도염, 수면 무호흡증, 중이염, 알러지성 또는 비알러지성 상기도 질환, 알러지성 또는 비알러지

성 하기도 질환, 상피 세포 장애, 공통 가변형 면역부전, HIV 감염, 낭성 섬유증(CF), 섬모 운동이상증, 베게너 육아종증, 유육종증, 및 만성 폐색성 폐질환.

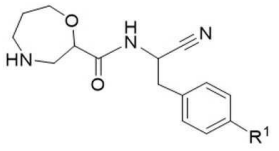
청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 대상체는 담배 연기에 반복적으로 노출되거나 노출되었던, 방법.

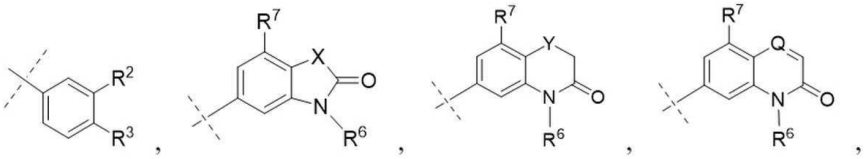
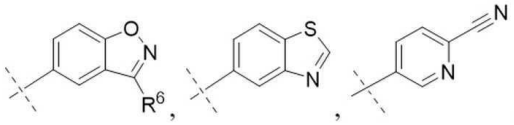
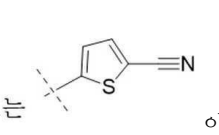
청구항 5

만성 비부비동염(CRS)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서,

투여 기간 동안, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 투여하여 대상체에서 만성 부비동염을 치료하는 단계를 포함하되,


(I)

식 중,

R^1은 , , , 또는 이고;

R^2는 수소, F, Cl, Br, OSO_2C_{1-3}알킬, 또는 C_{1-3}알킬이고;

R^3은 수소, F, Cl, Br, CN, CF_3, SO_2C_{1-3}알킬, $CONH_2$, 또는 $SO_2NR^4R^5$이고,

여기서 R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성하거나;

X는 O, S, 또는 CF_2이고;

Y는 O 또는 S이고;

Q는 CH 또는 N이고;

R^6은 C_{1-3}알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3}알킬은 1, 2, 또는 3개의 F로 임의 치환되고, OH, OC_{1-3}알킬, $N(C_{1-3}$알킬$)_2$, 시클로프로필, 또는 테트라하이드로피란으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환되고;

R^7은 수소, F, Cl, 또는 CH_3인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, CRS는 알러지성 결막염, 아토피 피부염, 천식, 요로 감염, 피부 감염증, 및 연조직 감염증으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 병태의 존재 또는 발생과 연관이 있는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 CRS를 가진 성인으로서 2개 이상의 CRS 증상을 가지고 있

고, 증상 중 하나는 비강 차단, 비강 폐색, 비충혈, 또는 콧물인, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 2개 이상의 CRS 증상은 안면통 또는 압면 압박감을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 2개 이상의 CRS 증상은 안면통 또는 압면 압박감을 포함하지 않는, 방법.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2개 이상의 CRS 증상은 후각의 감소 또는 상실을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 11

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2개 이상의 CRS 증상은 후각의 감소 또는 상실을 포함하지 않는, 방법.

청구항 12

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 비강 차단, 비강 폐색, 비충혈, 또는 콧물은 12주 이상 동안 존재하는, 방법.

청구항 13

제7항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 콧물은 전방 비루 또는 후방 비루를 포함하는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 CRS를 가진 아동으로서 2개 이상의 증상을 가지고 있고, 증상 중 하나는 비강 차단, 비강 폐색, 비충혈, 또는 콧물인, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 2개 이상의 CRS 증상은 안면통 또는 압면 압박감을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 2개 이상의 CRS 증상은 안면통 또는 압면 압박감을 포함하지 않는, 방법.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2개 이상의 CRS 증상은 기침을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 18

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2개 이상의 CRS 증상은 기침을 포함하지 않는, 방법.

청구항 19

제14항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 비강 차단, 비강 폐색, 비충혈, 또는 콧물은 12주 이상 동안 존재하는, 방법.

청구항 20

제14항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 콧물은 전방 비루 또는 후방 비루를 포함하는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 치료하기 난치성 CRS를 가지고 있는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CRS는 비용종이 없는 CRS(CRSsNP)이거나, 비용종이 있는 CRS(CRSwNP)인, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 CRS는 CRSsNP인, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 대상체는 투여 기간 전에 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자인, 방법.

청구항 25

제22항에 있어서, 상기 CRS는 CRSwNP인, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, CRS는 불응성 CRS인, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 CRS는 스테로이드-불응성인, 방법.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 상기 불응성 CRS는 불응성 CRSsNP인, 방법.

청구항 29

제26항 또는 제27항에 있어서, 상기 불응성 CRS는 불응성 CRSwNP인, 방법.

청구항 30

제5항에 있어서, 상기 대상체는 CRS가 발생할 위험이 있고, 치료하는 단계는 CRS에 대한 예방을 제공하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전의 상기 대상체의 CRS의 하나 이상의 증상과 비교하여 투여 기간 동안 또는 이후에 상기 대상체의 CRS의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후에, CRS의 하나 이상의 증상의 발생이 지연되는, 방법.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, CRS의 하나 이상의 증상은: 비충혈; 비폐색; 콧물; 후비루; 안면 압박감; 안면통; 안면 부종; 후각 감소; 우울증; 점막 부종; 점액화농성 분비물; 중비 폐색; 부비동 개구 복합체 및 부비동 내의 점막 변화; 비루; 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 비루는 전비루인, 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 비루는 후비루인, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 Lund-Mackay 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 Lund-Mackay 점수를 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 Lund-Mackay 점수는 4 미만인, 방법.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 Lund-Mackay 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 Lund-Mackay 점수를 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 Lund-Mackay 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 Lund-Mackay 점수를 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 40

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 Lund-Mackay 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 Lund-Mackay 점수를 1 내지 24, 1 내지 20, 1 내지 16, 1 내지 12, 1 내지 8, 또는 1 내지 4만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 41

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 Lund-Mackay 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 Lund-Mackay 점수를 4 내지 24, 8 내지 24, 12 내지 24, 16 내지 24, 또는 20 내지 24만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 42

제36항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 Lund-Mackay 점수와 투여 기간 동안 또는 후 Lund-Mackay 점수는 대상체의 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔에 기초하여 계산되는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, CT 스캔은 상기 대상체의 부비동, 상기 대상체의 부비동 개구 복합체 중 하나 또는 둘 다, 또는 이들의 조합에 대해 수행되는, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, CT 스캔은 상기 대상체의 우측 부비동 개구 복합체, 상기 대상체의 좌측 부비동 개구 복합체, 또는 이들의 조합에 대해 수행되는, 방법.

청구항 45

제43항에 있어서, CT 스캔은 우측 전두동; 좌측 전두동; 우측 전방 사골동; 좌측 전방 사골동; 우측 후방 사골동; 좌측 후방 사골동; 우측 상악동; 좌측 상악동; 상기 대상체의 우측 접형동; 상기 대상체의 좌측 접형동; 또는 이들의 조합 중 하나 이상에 대해 수행되는, 방법.

청구항 46

제36항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 Lund-Mackay 점수는 4 이상인, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 비경 검사 합계 점수와 비교했

을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 비경 검사 합계 점수를 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 비경 검사 합계 점수는 CRS가 없는 대조군 대상체의 비경 검사 합계 점수보다 큰, 방법.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 비경 검사 합계 점수는 1보다 큰, 방법.

청구항 50

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 비경 검사 합계 점수는 1 이하인, 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 22항목 비부비동 결과 시험(Sino-Nasal Outcome Test-22, SNOT-22) 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 SNOT-22 점수를 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 SNOT-22 점수는 CRS가 없는 대조군 대상체의 SNOT-22 점수보다 높은, 방법.

청구항 53

제51항 또는 제52항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 SNOT-22 점수는 20 이상인, 방법.

청구항 54

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 SNOT-22 점수는 30 이상인, 방법.

청구항 55

제51항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 SNOT-22 점수는 30 미만인, 방법.

청구항 56

제51항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 SNOT-22 점수는 20 미만인, 방법.

청구항 57

제51항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 SNOT-22 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 SNOT-22 점수를 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 58

제51항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 SNOT-22 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 SNOT-22 점수를 8점 이상, 9점 이상, 또는 10점 이상만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 59

제51항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 SNOT-22 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 SNOT-22 점수를 약 8 내지 약 20점, 약 8 내지 약 18점, 약 8 내지 약

16점, 또는 약 8 내지 약 14점만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 펜실베니아 대학 냄새 인지 검사(University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT) 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 UPSIT 점수를 증가시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 UPSIT 점수는 CRS가 없는 대조군 대상체의 UPSIT 점수보다 더 적은, 방법.

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 UPSIT 점수는 33 미만인, 방법.

청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 UPSIT 점수는 33보다 큰, 방법.

청구항 64

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 UPSIT 점수는 18보다 큰, 방법.

청구항 65

제60항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 UPSIT 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 UPSIT 점수를 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%만큼 증가시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 66

제60항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 UPSIT 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 UPSIT 점수를 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40만큼 증가시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 67

제60항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 UPSIT 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 UPSIT 점수를 약 5 내지 약 40, 약 10 내지 약 40, 약 15 내지 약 40, 약 20 내지 약 40, 약 25 내지 약 40, 약 30 내지 약 40, 또는 약 35 내지 약 40만큼 증가시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 68

제60항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 UPSIT 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 UPSIT 점수를 약 1 내지 약 5, 약 5 내지 약 10, 약 15 내지 약 20, 약 5 내지 약 15, 약 5 내지 약 20, 약 10 내지 약 20, 또는 약 10 내지 약 25만큼 증가시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 변형된 Lund-Kennedy(MLK) 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 MLK 점수를 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 MLK 점수는 4 이상인, 방법.

청구항 71

제69항 또는 제70항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 MLK 점수는 CRS가 없는 대조군 대상체의 MLK 점수보다 더 큰, 방법.

청구항 72

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 MLK 점수는 4 미만인, 방법.

청구항 73

제69항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 MLK 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 MLK 점수를 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 74

제69항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 MLK 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 LMK 점수를 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 75

제69항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 MLK 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 MLK 점수를 약 2 내지 약 12, 약 2 내지 약 10, 약 2 내지 약 8, 약 2 내지 약 6, 또는 약 2 내지 약 4만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 부비동 배액과 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 부비동 배액을 향상시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 77

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 복합 중증도 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 2개 이상의 CRS 증상의 복합 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 복합 중증도 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 복합 중증도 점수를 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 복합 중증도 점수를 적어도 약 10%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 복합 중증도 점수를 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 10% 내지 약 20%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 81

제77항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전의 대상체의 복합 중증도 점수와 비교했을 때 투여

기간 동안 또는 후에 대상체의 복합 중증도 점수를 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 약 6.5, 약 7, 약 7.5, 약 8, 약 8.5, 또는 약 9점만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 82

제77항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전의 대상체의 복합 중증도 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 복합 중증도 점수를 약 1 내지 약 9점, 약 2 내지 약 9점, 약 3 내지 약 9점, 약 4 내지 약 9점, 약 5 내지 약 9점, 약 6 내지 약 9점, 약 2 내지 약 7점, 약 2 내지 약 6점, 또는 약 2 내지 약 5점만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 83

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 부비동 총 증상 점수(sTSS)와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 sTSS를 감소시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 투여 기간 전에 대상체는 5 이상의 sTSS를 갖는, 방법.

청구항 85

제83항 또는 제84항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 sTSS와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 sTSS를 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 sTSS를 적어도 약 10%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 sTSS를 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 10% 내지 약 20%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 88

제83항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전의 대상체의 sTSS와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 sTSS를 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 약 6.5, 약 7, 약 7.5, 약 8, 약 8.5, 또는 약 9점만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 89

제83항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전의 대상체의 sTSS와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 sTSS를 약 1 내지 약 9점, 약 2 내지 약 9점, 약 3 내지 약 9점, 약 4 내지 약 9점, 약 5 내지 약 9점, 약 6 내지 약 9점, 약 2 내지 약 7점, 약 2 내지 약 6점, 또는 약 2 내지 약 5점만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 비충혈 점수(NCS)와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 NCS를 감소시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 NCS는 2 이상인, 방법.

청구항 92

제90항 또는 제91항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 NCS와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 NCS를 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 93

제92항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 NCS를 적어도 약 10%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 NCS를 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 10% 내지 약 20%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 95

제90항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 NCS와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 NCS를 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 또는 약 3점만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 96

제1항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 전/후 비루 중증도 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 전/후 비루 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 전/후 비루 중증도 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 전/후 비루 중증도 점수를 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 98

제97항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후에 대상체의 전/후 비루 중증도 점수를 적어도 약 10%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 전/후 비루 중증도 점수를 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 10% 내지 약 20%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 100

제96항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 전/후 비루 중증도 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 전/후 비루 중증도 점수를 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 또는 약 3점만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 101

제1항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 안면통/안면 압박감 중증도 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 안면통/안면 압박감 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 102

제101항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 안면통/안면 압박감 중증도 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 안면통/안면 압박감 중증도 점수를 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약

30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 안면통/안면 압박감 점수를 적어도 약 10%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 104

제103항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 안면통/안면 압박감 중증도 점수를 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 10% 내지 약 20%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 105

제101항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 안면통/안면 압박감 중증도 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 안면통/안면 압박감 중증도 점수를 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 또는 약 3점만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 106

제1항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 시각 아날로그 척도(NCS) 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 VAS 점수를 감소시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 107

제106항에 있어서, 대상체의 VAS 점수를 투여 기간 전 중증 점수에서 투여 기간 동안 또는 후에 중등도 점수로 감소시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 108

제106항에 있어서, 대상체의 VAS 점수를 투여 기간 전 중증 점수에서 투여 기간 동안 또는 후에 경미한 점수로 감소시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 109

제106항에 있어서, 대상체의 VAS 점수를 투여 기간 전 중등도 점수에서 투여 기간 동안 또는 후에 경미한 점수로 감소시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 110

제106항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 VAS 점수는 5 이상인, 방법.

청구항 111

제106항 또는 제110항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 VAS 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 VAS 점수를 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 112

제111항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 VAS 점수를 적어도 약 10%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 113

제112항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 VAS 점수를 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 10% 내지 약 20%만큼 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 114

제1항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 최대 비강 흡기량(Peak Nasal Inspiratory Flow, PNIF)과 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 PNIF를 증가시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 115

제114항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 PNIF와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 PNIF를 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%만큼 증가시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 116

제115항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 PNIF를 적어도 약 10%만큼 증가시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 117

제116항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 PNIF를 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 10% 내지 약 20%만큼 증가시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 118

제1항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 부비강 혼탁 백분율과 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 CT 부피 스캔에 의해 측정했을 때의 대상체의 부비강 혼탁 백분율을 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 119

제1항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 중증도에 대한 환자의 전반적 인산(PGI-S) 점수 또는 변화에 대한 환자의 전반적 인상(PGI-C) 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 PGI-S 점수 또는 PGI-C 점수를 개선하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 120

제119항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 PGI-S 점수 또는 PGI-C 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 PGI-S 점수 또는 PGI-C 점수를 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%만큼 개선하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 121

제120항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 PGI-S 점수 또는 PGI-C 점수를 적어도 약 10%만큼 개선하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 122

제121항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 PGI-S 점수 또는 PGI-C 점수를 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 10% 내지 약 20%만큼 개선하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 123

제119항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 PGI-S 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 PGI-S 점수를 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 또는 약 4.5 점만큼 개선하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 124

제119항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 PGI-C 점수와 비교했을 때 투여 기간 동

안 또는 후에 대상체의 PGI-C 점수를 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 또는 약 6.5점만큼 개선하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 125

제1항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, CRS를 가지고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않은 대조군 대상체와 비교했을 때 대상체가 전신 코르티코스테로이드, 항생제, 또는 비강 수술로 구제를 처음 사용하기까지의 기간을 증가시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 126

제1항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, CRS를 가지고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않은 대조군 대상체와 비교했을 때, CRS 증상의 악화로 인해 대상체가 전신 코르티코스테로이드, 항생제, 또는 비강 수술로 구제받는 빈도를 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 127

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구의 수가 CRS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 호중구의 수보다 더 큰, 방법.

청구항 128

제1항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 ICAM1 수치가 CRS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 ICAM1 수치보다 더 큰, 방법.

청구항 129

제1항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1 수치는 약 1 ng/mL 내지 약 100 ng/mL의 범위인, 방법.

청구항 130

제1항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1의 활성은 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 상대 샘플에서의 DPP1의 활성보다 적고/적거나, (b) CRS를 가지고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않은 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 상대 샘플에서의 DPP1의 활성보다 적은, 방법.

청구항 131

제1항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 호중구 세린 프로테아제(NSP) 수치는 약 1 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL의 범위인, 방법.

청구항 132

제1항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 호중구 세린 프로테아제(NSP)의 활성은 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 상대 샘플에서의 NSP의 활성보다 적고/적거나, (b) CRS를 가지고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않은 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 상대 샘플에서의 NSP의 활성보다 적은, 방법.

청구항 133

제131항 또는 제132항에 있어서, NSP는 호중구 엘라스타아제(NE), 프로테이나제 3(PR3), 카텝신 G(CatG), 호중구 세린 프로테아제 4(NSP4), 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 134

제1항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 호중구 세포외 덫(NET) 수치는 약 1 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL의 범위인, 방법.

청구항 135

제1항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 호중구 세포외 덫(NEP) 수치는 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 상대 샘플에서의 NET 수치보다 낮고/낮거나, (b) CRS를 가지고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않은 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 상대 샘플에서의 NET 수치보다 낮은, 방법.

청구항 136

제127항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 생물학적 샘플은 혈액, 비부비동 조직, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 137

제136항에 있어서, 생물학적 샘플은 혈액을 포함하는, 방법.

청구항 138

제136항에 있어서, 생물학적 샘플은 비부비동 조직을 포함하는, 방법.

청구항 139

제136항에 있어서, 생물학적 샘플은 혈액 및 비부비동 조직을 포함하는, 방법.

청구항 140

제1항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, DPP1은 호중구에 의해 발현되는, 방법.

청구항 141

제1항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 암호화하는 유전자에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 방법: Ring1A 및 YY1 결합 단백질(RYBP), 아실옥시아실 가수분해효소(AOAH), IL-1 수용체-연관 키나아제 4, IL-1 수용체-유사 1, 톨-유사 수용체(TLR)-2, TLR-1, TLR-5, 낭성 섬유증 막관통 전도 조절자(CFTR), 및 형질전환 성장 인자 베타-1.

청구항 142

제141항에 있어서, 하나 이상의 돌연변이는 단일 뉴클레오티드 다형성인, 방법.

청구항 143

제142항에 있어서, 단일 뉴클레오티드 다형성은 AOAH를 암호화하는 유전자에서의 rs4504543, 또는 RYBP를 암호화하는 유전자에서의 rs4532099인, 방법.

청구항 144

제1항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 이차 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 145

제144항에 있어서, 이차 요법은 다음 중 하나 이상을 포함하는, 방법: 스테로이드, 항히스타민제, 항생제, 항우울제, 생물학적 제제, 항류코트리엔, 비강 식염수 세척, 및 수술적 중재.

청구항 146

제145항에 있어서, 수술적 중재는 기능적 내시경 부비동 수술(FESS)인, 방법.

청구항 147

제145항에 있어서, 스테로이드는 플루티카손 프로피오네이트 또는 모메타손 푸로에이트인, 방법.

청구항 148

제145항 또는 제147항에 있어서, 스테로이드는 국소, 비강내, 전신, 또는 경구 투여되는, 방법.

청구항 149

제145항에 있어서, 생물학적 제제는 두필루맙, 오말리주맙, 벤라리주맙, 레슬리주맙, 또는 메폴리주맙인, 방법.

청구항 150

제145항에 있어서, 항생제는 마크롤라이드 항생제인, 방법.

청구항 151

제150항에 있어서, 마크롤라이드 항생제는 에리트로마이신, 록시트로마이신, 아지트로마이신, 또는 클라리트로마이신인, 방법.

청구항 152

제1항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전은 투여 기간 직전인, 방법.

청구항 153

제1항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전은 투여 기간의 약 1일 내지 약 14일 전인, 방법.

청구항 154

제1항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전은 투여 기간의 약 1일 내지 약 10일 전인, 방법.

청구항 155

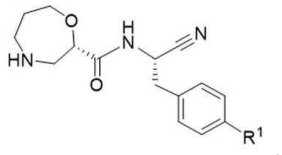
제1항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전은 투여 기간의 약 1일 내지 약 7일 전인, 방법.

청구항 156

제1항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전은 투여 기간의 약 1일 내지 약 4일 전인, 방법.

청구항 157

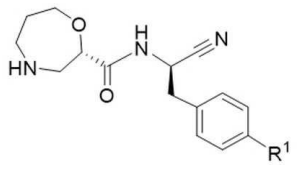
제1항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 *S,S* 부분입체이성질체인, 방법:



.

청구항 158

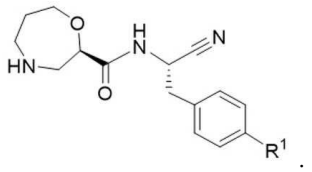
제1항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 *S,R* 부분입체이성질체인, 방법:



.

청구항 159

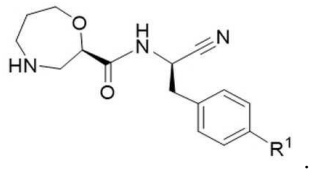
제1항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 *R,S* 부분입체이성질체인, 방법:



.

청구항 160

제1항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 *R,R* 부분입체이성질체인, 방법:



.

청구항 161

제1항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 식 (I)의 화합물의 *S,S* 부분입체이성질체 및 식 (I)의 화합물의 *S,R* 부분입체이성질체의 혼합물을 포함하는, 방법.

청구항 162

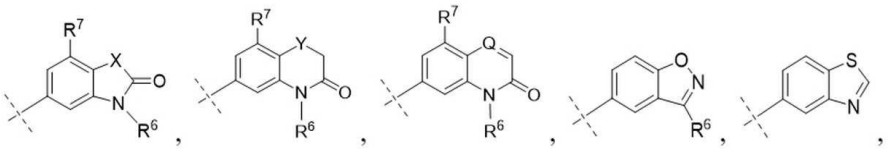
제1항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 식 (I)의 화합물의 *S,S* 부분입체이성질체 및 식 (I)의 화합물의 *R,S* 부분입체이성질체의 혼합물을 포함하는, 방법.

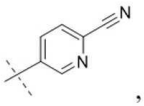
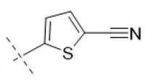
청구항 163

제1항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 식 (I)의 화합물의 *S,S* 부분입체이성질체 및 식 (I)의 화합물의 *R,R* 부분입체이성질체의 혼합물을 포함하는, 방법.

청구항 164

제1항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1은 

, 또는  이고;

X는 O, S, 또는 CF_2이고;

Y는 O 또는 S이고;

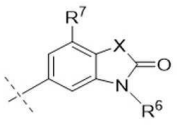
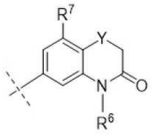
Q는 CH 또는 N이고;

R^6은 C_{1-3}알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3}알킬은 1, 2, 또는 3개의 F로 임의 치환되고, OH, OC_{1-3}알킬, $N(C_{1-3}$알킬$)_2$, 시클로프로필, 또는 테트라하이드로피란으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환되고;

R^7은 수소, F, Cl, 또는 CH_3인, 방법.

청구항 165

제1항 내지 제164항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1은  또는  이고;

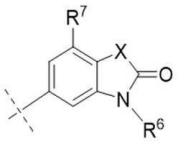
X는 O, S, 또는 CF_2이고;

Y는 O 또는 S이고;

R^6은 C_{1-3}알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3}알킬은 1, 2, 또는 3개의 F로 임의 치환되고, OH, OC_{1-3}알킬, $N(C_{1-3}$알킬$)_2$, 시클로프로필, 또는 테트라하이드로피란으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환되고;

R^7은 수소, F, Cl, 또는 CH_3인, 방법.

청구항 166

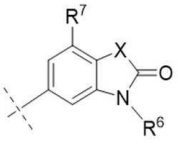
제1항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은  인, 방법.

청구항 167

제1항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서, X는 O이고; R^6은 C_{1-3}알킬이고; R^7은 수소인, 방법.

청구항 168

제1항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1은  이고;

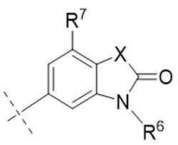
X는 O이고;

R^6은 C_{1-3}알킬이며(상기 C_{1-3}알킬은 1, 2, 또는 3개의 F로 임의 치환됨);

R^7은 수소인, 방법.

청구항 169

제1항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1은  이고;

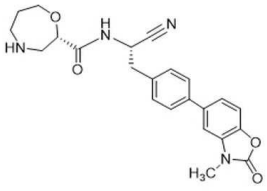
X는 O이고;

R^6은 C_{1-3}알킬이며;

R^7은 수소인, 방법.

청구항 170

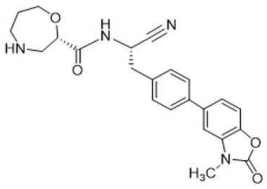
제157항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드



, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 171

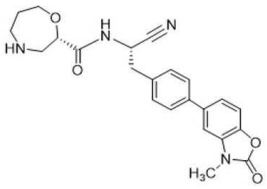
제157항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드인, 방법:



.

청구항 172

제157항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드의 수화물인, 방법:



.

청구항 173

제157항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법:

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-(4'-시아노바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3,7-디메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

4'-[(2*S*)-2-시아노-2-{[(2*S*)-1,4-옥사제판-2-일카르보닐]아미노}에틸]바이페닐-3-일 메탄설포네이트;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-1,2-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4'-(트리플루오로메틸)바이페닐-4-일]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-(3',4'-디플루오로바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(6-시아노피리딘-3-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2*H*-1,4-벤조티아진-6-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-에틸-7-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[3-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[3-(2,2-디플루오로에틸)-7-플루오로-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-(4-{3-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일}페닐)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3,3-디플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-6-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(7-플루오로-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-에틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[3-(시클로프로필메틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[3-(2-메톡시에틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조티아졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2*H*-1,4-벤즈옥사진-6-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[3-(2-메톡시에틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(5-시아노티오펜-2-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-2-(4'-카르바모일-3'-플루오로바이페닐-4-일)-1-시아노에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-7-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-2-[4-(7-클로로-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]-1-시아노에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[3-(2,2-디플루오로에틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조티아졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4'-(메틸설포닐)바이페닐-4-일]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-2-[4'-(아제티딘-1-일설포닐)바이페닐-4-일]-1-시아노에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-(4'-플루오로바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

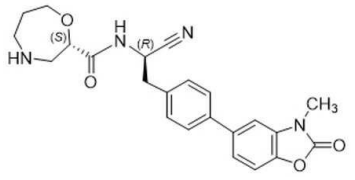
(2*S*)-*N*-{(1*S*)-2-[4-(1,3-벤조티아졸-5-일)페닐]-1-시아노에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-(4'-시아노바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

및 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 174

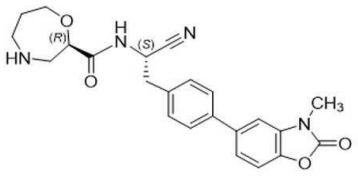
제158항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (2*S*)-N-{(1*R*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드:



, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 175

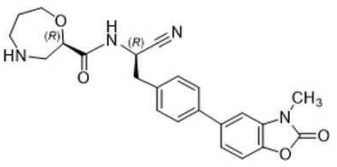
제159항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (2*R*)-N-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드:



, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 176

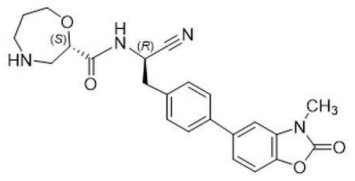
제160항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (2*R*)-N-{(1*R*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드:



, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 177

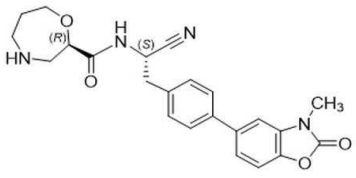
제1항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 (2*S*)-N-{(1*R*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드:



, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 혼합물을 포함하는, 방법.

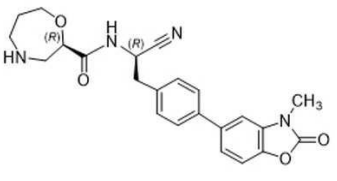
청구항 178

제1항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 (2*R*)-N-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드:


, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 혼합물을 포함하는, 방법.

청구항 179

제1항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 (2*R*)-N-{(1*R*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드:


, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 혼합물을 포함하는, 방법.

청구항 180

제1항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 1일 1회, 1일 2회, 또는 격일로 투여되는, 방법.

청구항 181

제1항 내지 제180항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 182

제1항 내지 제181항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 경구 투여되는, 방법.

청구항 183

제1항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 비경구 투여, 장내 투여, 또는 경비위관을 통해 투여되는, 방법.

청구항 184

제1항 내지 제183항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 약 1 mg 내지 약 100 mg으로 약학적 조성물에 존재하는, 방법.

청구항 185

제184항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 약 10 mg으로 약학적 조성물에 존재하는, 방법.

청구항 186

제184항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 약 25 mg으로 약학적 조성물에 존재하는, 방법.

청구항 187

제184항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 약 40 mg으로 약학적 조성물에 존재하는, 방법.

청구항 188

제184항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 약 5 mg 내지 약 50 mg으로 약학적 조성물에 존재하는, 방법.

청구항 189

제184항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 약 10 mg 내지 약 40 mg으로 약학적 조성물에 존재하는, 방법.

청구항 190

제184항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 약 10 mg 내지 약 25 mg으로 약학적 조성물에 존재하는, 방법.

청구항 191

제1항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 30일, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월, 약 12개월, 약 18개월, 약 24개월, 약 30개월, 약 36개월, 약 4년, 약 5년, 약 10년, 약 15년 또는 약 20년인, 방법.

청구항 192

제1항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 적어도 약 30일, 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 24개월, 적어도 약 30개월, 적어도 약 36개월, 적어도 약 4년, 적어도 약 5년, 적어도 약 10년, 적어도 약 15년 또는 적어도 약 20년인, 방법.

청구항 193

제1항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 6개월인, 방법.

청구항 194

제1항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 12개월인, 방법.

청구항 195

제1항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 6개월 내지 약 36개월인, 방법.

청구항 196

제1항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 기간은 약 12개월 내지 약 36개월인, 방법.

청구항 197

제1항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 18개월 내지 약 36개월인, 방법.

청구항 198

제1항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 50년인, 방법.

청구항 199

제198항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 40년인, 방법.

청구항 200

제198항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 30년인, 방법.

청구항 201

제198항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 25년인, 방법.

청구항 202

제198항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 20년인, 방법.

청구항 203

제198항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 15년인, 방법.

청구항 204

제198항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 10년인, 방법.

청구항 205

제198항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 5년인, 방법.

청구항 206

제198항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 3년인, 방법.

청구항 207

제198항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 2년인, 방법.

청구항 208

제198항에 있어서, 투여 기간은 약 2년 내지 약 15년인, 방법.

청구항 209

제198항에 있어서, 투여 기간은 약 2년 내지 약 10년인, 방법.

청구항 210

제198항에 있어서, 투여 기간은 약 2년 내지 약 8년인, 방법.

청구항 211

제198항에 있어서, 투여 기간은 약 2년 내지 약 5년인, 방법.

청구항 212

제198항에 있어서, 투여 기간은 약 2년 내지 약 4년인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 10월 29일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/273,540호의 우선권을 주장하며, 그 개시내용은 그 전체가 본원에 참조로서 통합된다.

배 경 기 술

[0003] 만성 비부비동염(CRS)은 전 세계적으로 5천만 명이 넘는 사람들의 신체적 및 정신적 건강에 영향을 미치는 흔한 상기도 병태이다. CRS 환자는 12주 이상 지속되는 비충혈, 안면통 또는 압박감, 비강 폐색, 비강 분비물, 및 후각 상실과 같은 증상을 가질 수 있다. 따라서, CRS는 건강, 활력, 및 사회적 기능에 미치는 이의 부작용으로 인해 삶의 질을 떨어뜨리며, 우울증의 발병률 증가 및 항우울제 사용과도 관련이 있다.

[0004] 현재 치료에는 비강내 또는 경구 스테로이드, 항히스타민제, 경구 항생제, 및 내시경 부비강 수술(ESS)이 포함된다. 적은 비율의(약 20%) CRS 환자에게서 비용종(비용종을 동반한 만성 비부비동염 또는 CRSwNP로서 지칭되는 병태)이 발생하지만, 대부분의 CRS 환자에게서 비용종이 발생하지 않고 비용종이 없는 만성 비부비동염(CRSsNP)을 갖는다. 만성 비부비동염, 특히 CRSsNP는 호중구성 염증이 우세한 왜곡된 1형 면역 반응과 관련이 있는데, 이는 CRS 환자의 치료 결과에 영향을 미칠 수 있다. 호중구증가증(Neutrophilia)은 코르티코스테로이드 요법에 대한 낮은 반응과 관련이 있다.

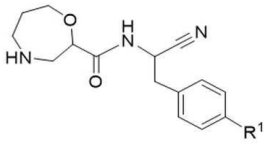
[0005] CRSsNP는 가장 흔한 유형의 비부비동염이며, 비부비동 점막과 부비동의 만성 염증을 특징으로 한다. 가장 흔한 증상은 비충혈, 인후 뒤쪽으로 떨어지는 코 또는 점막으로부터의 점액 분비물, 안면통, 및 후각의 감소를 포함

한다. 현재, CRSsNP에 대해 승인된 요법은 없어, 충족되지 않은 상당한 의학적 요구가 남아 있다.

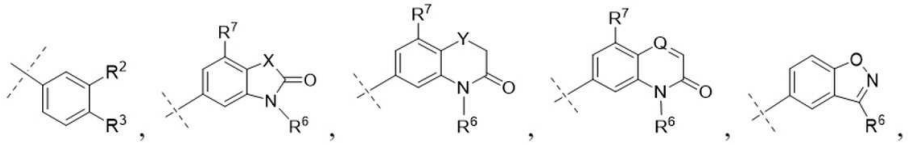
[0006] 따라서, 만성 비부비동염, 특히 불응성 만성 비부비동염뿐만 아니라 CRSsNP 환자를 위한 효과적인 중재를 개발하는 것이 시급하다.

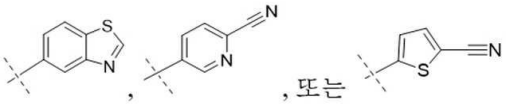
발명의 내용

[0007] 일 양태에서, 본 개시는 만성 비부비동염(CRS)을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 투여 기간 동안 식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며:

[0008]  (I),

[0009] 식 중,

[0010] R^1은 ,

[0011] 이고;

[0012] R^2는 수소, F, Cl, Br, OSO_2C_{1-3}알킬, 또는 C_{1-3}알킬이고;

[0013] R^3은 수소, F, Cl, Br, CN, CF_3, SO_2C_{1-3}알킬, $CONH_2$, 또는 $SO_2NR^4R^5$이고,

[0014] 여기서 R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 또는 피페리딘 고리를 형성하고;

[0015] X는 O, S, 또는 CF_2이고;

[0016] Y는 O 또는 S이고;

[0017] Q는 CH 또는 N이고;

[0018] R^6은 C_{1-3}알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3}알킬은 1, 2, 또는 3개의 F로 임의 치환되고, OH, OC_{1-3}알킬, $N(C_{1-3}$알킬$)_2$, 시클로프로필, 또는 테트라하이드로피란으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환되고;

[0019] R^7은 수소, F, Cl, 또는 CH_3이다.

[0020] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, CRS는 비용종이 없는 CRS(CRSsNP)이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전에 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 또 다른 구현예에서, CRS는 불응성 CRSsNP, 예를 들어 스테로이드-불응성 CRSsNP이다.

[0021] 일 구현예에서, CRS를 치료하기 위한 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 Lund-Mackay 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 Lund-Mackay 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0022] 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 비경 검사 합계 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 비경 검사 합계 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0023] 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 22항목 비부비동 결과 시험(Sino-Nasal Outcome Test-22, SNOT-22) 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 SNOT-22 점수를 감소시키는 단계를 포함

한다.

[0024] 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 펜실베니아 대학 냄새 인지 검사(University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT) 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 UPSIT 점수를 증가시키는 단계를 포함한다.

[0025] 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 변형된 Lund-Kennedy(MLK) 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 MLK 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0026] 일 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 복합 중증도 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 2개 이상의 CRS 증상의 복합 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0027] 일 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 부비동 총 증상 점수(sTSS)와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 sTSS를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0028] 일 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 비충혈 점수(NCS)와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 NCS를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0029] 일 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 전/후 비루 중증도 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 전/후 비루 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0030] 일 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 안면통/안면 압박감 중증도 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 안면통/안면 압박감 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.

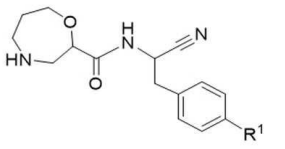
[0031] 일 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 시각 통증 등급(VAS) 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 VAS 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.

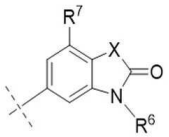
[0032] 일 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 최대 비강 흡기 유속(Peak Nasal Inspiratory Flow, PNIF)과 비교했을 때 투여 동안 또는 후에 대상체의 PNIF를 증가시키는 단계를 포함한다.

[0033] 일 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 부비강 혼탁 백분율과 비교했을 때 투여 동안 또는 후에 CT 부피 스캔에 의해 측정했을 때의 대상체의 부비강 혼탁 백분율을 감소시키는 단계를 포함한다.

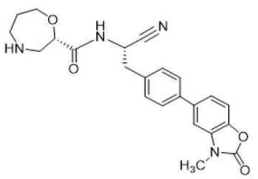
[0034] 일 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 중증도에 대한 환자의 전반적 인산(PGI-S) 점수 또는 변화에 대한 환자의 전반적 인상(PGI-C) 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 PGI-S 점수 또는 PGI-C 점수를 개선하는 단계를 포함한다.

[0035] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 *S,S* 부분 입체이성질체이고, 식 (I)의 화합물은 다음의 입체화학을 갖는다:

[0036] .

[0037] 일부 구현예에서, R^1은  이다. 추가의 구현예에서, X는 O이고; R^6은 C_{1-3}알킬이고; R^7은 수소이다.

[0038] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-y-l)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드:

[0039] , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이며, 이는 이의 국제일반명(INN)인 브렌소카팁(및 이전에는 INS1007 및 AZD7986으로 알려짐)으로서 본원에서 지칭된다.

[0040] 일 구현예에서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 1일 1회 투여된다.

[0041] 일 구현예에서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 경구 투여된다.

[0042] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 약 1 mg 내지 약 100 mg으로, 예를 들어 약 10 mg, 약 25 mg, 또는 약 40 mg으로 약학적 조성물에 존재한다. 추가의 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁이다.

[0043] 일 구현예에서, 투여 기간은 CRS의 초기 진단 후의 대상체의 전체 수명이다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 50년, 약 1년 내지 약 30년, 또는 약 1년 내지 약 10년이다.

도면의 간단한 설명

[0044] 도 1은 실시예 1에 제시된 연구 설계의 개략도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] 본 개시는 비용종이 없는 만성 비부비동염(CRSsNP)과 같은 만성 비부비동염을 치료하기 위해, 카텝신 C로도 알려진 디펩티딜 펩티다아제 1(DPP1)의 가역적 억제제를 사용하는 방법을 제공한다. DPP1은 단백질의 N-말단 및 펩티드 기질로부터 디펩티드의 절제를 촉매한다. 이러한 효소 기능을 통해, DPP1은 면역/염증 세포에서 호중구 엘라스타아제(NE), 프로테이나제 3(PR3), 카텝신 G(CatG), 및 호중구 세린 프로테아제 4(NSP4)를 포함하여, 호중구 세린 프로테아제(NSP)와 같은 많은 세린 프로테아제를 활성화시킨다. 호중구 세린 프로테아제는 호중구성 염증을 매개할 수 있는데, 이는 만성 비부비동염 환자환자, 예를 들어 CRSsNP 환자에서 종종 관찰된다. 따라서, 일부 구현예에서, 상기 사용 방법은 만성 비부비동염(CRS), 예를 들어 CRSsNP를 치료하는 방법이다. 추가의 구현예에서, 치료된 CRS는 스테로이드 불응성 CRS, 예를 들어 스테로이드 불응성 CRSsNP이다.

[0046] 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 개시된 DPP1 억제제에 의한 DPP1 기능의 억제는 NSP의 억제를 유도할 수 있고/있거나 호중구성 염증을 감소시킬 수 있으므로, 만성 비부비동염을 치료할 수 있는 것으로 여겨진다. 부적절하게 조절된 CRS(예: CRSsNP)에서, 호중구는 리모델링 및 염증 프로세스의 주요 동인이다. 호중구의 활성화 및 침윤을 표적화하는 것은 호중구성 염증 또는 혼합 호산구성-호중구성 염증을 특징으로 하는 스테로이드-불응성 CRS 환자에서 임상 결과를 개선하기 위한 잠재적 치료 접근법을 제공할 수 있기 때문에(Ahern 및 Cervin의 문헌[(2019). *Medicina (Kaunas)* 55(4), 95]; Cho 등의 문헌[(2016). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 4(4), 575-582]; De Greve 등의 문헌[(2017). *Clin Transl Allergy*. 7, 22]; 및 Delemarre 등의 문헌[(2020). *J Allergy Clin Immunol*. 146(2), 337-43.e6]을 참조하고, 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨), 개시된 DPP1 억제제의 투여에 의한 DPP1의 억제는 NSP 활성을 감소시켜 CRSsNP 환자에서 호중구 매개 염증, 조직 손상, 및 점액 생성을 감소시켜 증상(예를 들어 비충혈, 안면통, 비강 분비물)을 개선할 수 있고 염증성 캐스케이드의 의미 있는 감소를 초래할 수 있다.

[0047] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 출원이 속하는 당업자에게 일반적으로 이해되는 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 출원을 실시하거나 시험하는 데 사용될 수 있지만, 대표적인 방법 및 물질이 본원에 기술된다.

[0048] 오랜 특허법 관례에 따라, 단수 용어(“a”, “an”, 및 “the”)가 청구범위를 포함하여, 본 출원에 사용될 때, 이는 “하나 이상”을 지칭한다. 따라서, 예를 들어 “담체”에 대한 언급은 하나 이상의 담체, 2개 이상의 담체 등의 혼합물을 포함하고, “방법”에 대한 언급은 당업자에게 알려진 동등한 단계 및/또는 방법 등에 대한 언급을 포함한다.

[0049] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 성분, 반응 조건 등의 양을 표현하는 모든 숫자는 모든 경우에 용어 “약(about)”에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 반대로 표시되지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 제시된 수치 파라미터는 근사치이고, 이는 본 출원에 의해 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로, 체중, 시간, 투여량 등과 같은 측정 가능한 값을 참조하여 본원에서 사용되는 용어 “약”은 당업계에서 허용 가능한 가변성의 정도 내에 있는 값을 포함하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 가변성의 정도는 FDA 지침에 기초한다.

[0050] 또한, 본원에서 사용되는 바와 같이, “및/또는”은 연관된 열거된 항목 중 하나 이상의 임의의 조합 및 모든 가능한 조합뿐만 아니라, 대안(“또는”)에서 해석될 때의 조합의 결여를 지칭하고 포함한다.

[0051] 본원에서 사용되는 바와 같이, “C_{1-3}”은 1, 2 또는 3개의 탄소 원자를 갖는 탄소기를 의미한다.

[0052] 용어 “알킬”은, 달리 언급되지 않는 한, 직쇄 및 분지쇄 알킬기 둘 다를 포함하며, 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. “알킬”기는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 부틸, 펜틸을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0053] 달리 언급되지 않는 한, 용어 “약학적으로 허용 가능한”은 건전한 의학적 판단에 따라 사용하기에 적절한 모이어티(예를 들어, 염, 투여 형태, 또는 부형제)를 특성화하는 데 사용된다. 일반적으로, 약학적으로 허용 가능한 모이어티는 모이어티가 가질 수 있는 임의의 유해한 효과를 능가하는 하나 이상의 이점을 갖는다. 유해한 효과는, 예를 들어 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 및 다른 문제 및 합병증을 포함할 수 있다.

[0054] 본원에서 사용되는 바와 같이, “치료(treatment 또는 treating)” 또는 “개선(ameliorating)”은 상호 교환적으로 사용된다. 이들 용어는 치료적 이익 및/또는 예방적 이익을 포함하지만 이에 한정되지 않는 유익한 결과 또는 원하는 결과를 얻기 위한 접근법을 지칭한다. 치료적 이익은 치료 중인 하나 이상의 질환, 병태, 또는 증상에 있어서 임의의 치료적으로 관련된 개선 또는 이에 미치는 효과를 지칭한다. 용어 “치료(treating)”는 다음을 포함한다: (1) 상태, 장애, 또는 병태에 걸릴 수 있거나 걸리기 쉬울 수 있지만 상태, 장애, 또는 병태의 임상적 또는 준임상적 증상을 아직 경험하거나 나타내지 않는 환자에서 발생하는 상태, 장애, 또는 병태의 임상적 증상의 출현을 방지하거나 지연시키는 것; (2) 상태, 장애, 또는 병태를 억제하는 것(예를 들어 질환의 발생, 또는 유지 치료의 경우, 질환의 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상의 재발을 저지, 감소, 또는 지연시키는 것); 및/또는 (3) 병태를 완화시키는 것(예를 들어 상태, 장애, 또는 병태 또는 이의 임상적 또는 준임상적 증상 중 적어도 하나의 퇴행을 유발하거나, 이의 중증도를 감소시킴으로써 완화시키는 것).

[0055] 용어 “유효량” 또는 “치료적 유효량”은 결과를 달성하기에, 예를 들어 유익하거나 원하는 결과를 가져오기에 충분한 제제의 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 다음 중 하나 이상에 따라 달라질 수 있다: 치료 중인 대상체 및 병태, 대상체의 체중 및 연령, 병태의 중증도, 투여 방식 등.

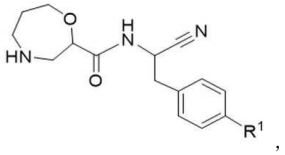
[0056] 용어 “대상체”, “개체”, 및 “환자”는 포유동물과 같은 척추동물을 지칭하도록 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 포유동물은, 예를 들어 마우스, 랫트, 토끼, 고양이, 개, 돼지, 양, 말, 비인간 영장류(예를 들어 시노몰구스 원숭이, 침팬지), 또는 인간일 수 있다. 생체 내에서 수득되거나 시험관 내에서 배양된 대상체의 조직, 세포, 또는 이의 유도체도 포함된다. 인간 대상체는 성인, 10대, 아동(2세 내지 14세), 영아(1개월 내지 24개월), 또는 신생아(최대 1개월)일 수 있다. 일부 구현예에서, 성인은 약 65세 이상, 또는 약 60세 이상의 고령자이다. 일부 구현예에서, 대상체는 임산부 또는 임신하고자 하는 여성이다. 일 구현예에서, 대상체는 18세 이상 내지 85세 이하이다.

[0057] 일 양태에서, 만성 비부비동염(CRS)을 앓고 있거나 만성 비부비동염이 발생할 위험이 있는 대상체에서 디펩티딜 펩티다아제(DPP1)를 억제하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은: 투여 기간 동안 식 (I)의 화합물의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, DPP1은 호중구에 의해 발현된다. 일부 구현예에서, 투여는 대상체에서 CRS의 발병을 지연시킨다.

[0058] 또 다른 양태에서, 만성 비부비동염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 동안 식 (I) 의 화합물의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 상기 방법은 대상체에서 호중구성 염증을 감소시키는 단계를 포함한다.

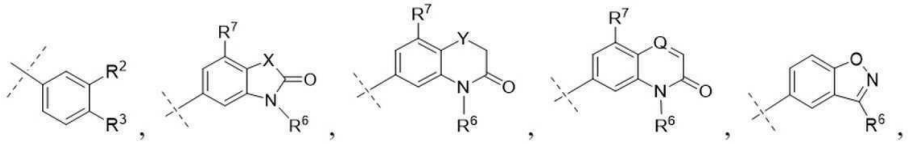
[0059] 일부 구현예에서, CRS는 비용종이 없는 CRS(CRSsNP)이다. 일부 구현예에서, CRS는 비용종이 있는 CRS(CRSwNP)이다. 일부 구현예에서, CRS는 불응성 CRS이다. 일부 구현예에서, 불응성 CRS는 비용종이 없는 불응성 CRS(CRSsNP)이다. 일부 구현예에서, 불응성 CRS는 비용종이 있는 불응성 CRS(CRSwNP)이다.

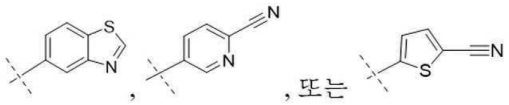
[0060] 일 양태에서, CRS의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 투여 기간 동안, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에서 투여하는 단계를 포함하며:

[0061] 

,

[0062] 식 중,

[0063] R^1은 

[0064] , 또는 이고;

[0065] R^2는 수소, F, Cl, Br, OSO_2C_{1-3}알킬, 또는 C_{1-3}알킬이고;

[0066] R^3은 수소, F, Cl, Br, CN, CF_3, SO_2C_{1-3}알킬 $CONH_2$, 또는 $SO_2NR^4R^5$이거나(R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 또는 피페리딘 고리를 형성함);

[0067] R^6은, 임의로 1, 2, 또는 3개의 F 및/또는 임의로 OH, OC_{1-3}알킬, $N(C_{1-3}$알킬$)_2$, 시클로프로필, 또는 테트라하이드로피란으로 치환된 C_{1-3}알킬이고;

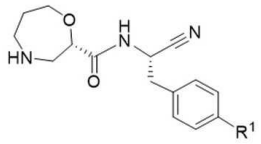
[0068] R^7은 수소, F, Cl 또는 CH_3이고;

[0069] X는 O, S, 또는 CF_2이고;

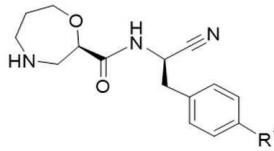
[0070] Y는 O 또는 S이며;

[0071] Q는 CH 또는 N이다.

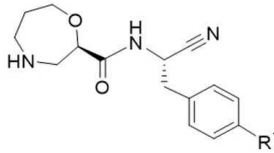
[0072] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 S,S 부분입체이성질체이다. 즉, 식 (I)의 화합물은 다음의 입체화학을 갖는다:

[0073]  (*S,S* 부분입체이성질체).

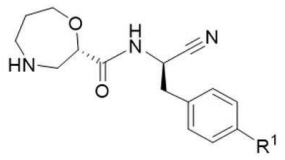
[0074] 다른 부분입체이성질체 형태도 본 발명에 의해 고려된다. 예를 들어, 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 *R,R* 부분입체이성질체이다:

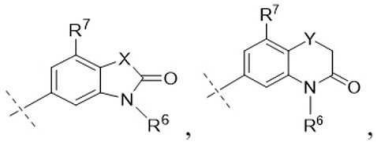
[0075]  (*R,R* 부분입체이성질체).

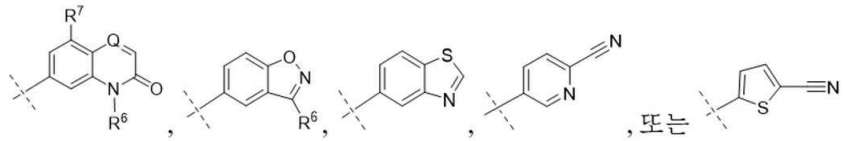
[0076] 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 *R,S* 부분입체이성질체이다:

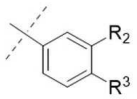
[0077]  (*R,S* 부분입체이성질체).

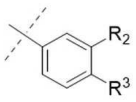
[0078] 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 *S,R* 부분입체이성질체이다:

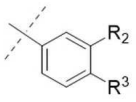
[0079]  (*S,R* 부분입체이성질체).

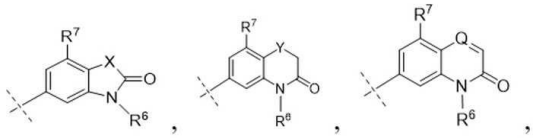
[0080] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, R^1은 ,

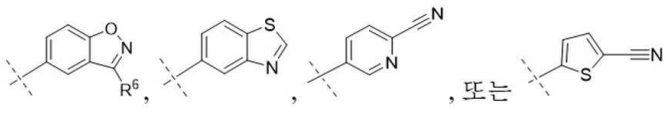
[0081] , 또는 이고; X는 O, S, 또는 CF_2이고; Y는 O 또는 S이고; Q는 CH 또는 N이고; R^6은 C_{1-3}알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3}알킬은 임의로 1, 2, 또는 3개의 F에 의해서, 및 임의로 OH, OC_{1-3}알킬, $N(C_{1-3}$알킬$)_2$, 시클로프로필, 및 테트라하이드로피란으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 치환되고; R^7은 수소, F, Cl, 또는 CH_3이다.

[0082] 일 구현예에서, R^1은  이고; R^2는 수소, F, Cl, Br, OSO_2C_{1-3}알킬, 또는 C_{1-3}알킬이고; R^3은 수소, F, Cl, Br, CN, CF_3, SO_2C_{1-3}알킬, $CONH_2$, 또는 $SO_2NR^4R^5$이며, 여기서 R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 또는 피페리딘 고리를 형성한다.

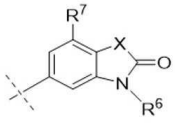
[0083] 추가의 구현예에서, R^1은  이고; R^2는 수소, F, Cl, 또는 C_{1-3}알킬이고; R^3은 수소, F, Cl, CN, 또는 SO_2C_{1-3}알킬이다.

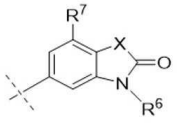
[0084] 또 다른 추가 구현예에서, R^1은  이고; R^2은 수소, F, 또는 C_{1-3}알킬이고; R^3은 수소, F, 또는 CN이다.

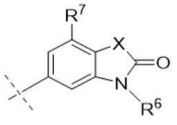
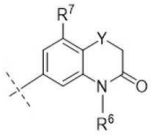
[0085] 또 다른 구현예에서, R^1은 ,

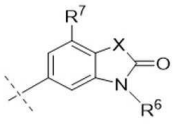
 이고;

[0086] X는 O, S, 또는 CF_2이고; Y는 O 또는 S이고; Q는 CH 또는 N이고; R^6은 C_{1-3}알킬이고, 여기서 C_{1-3}알킬은 임의로 1, 2, 또는 3개의 F에 의해 및/또는 임의로 OH, OC_{1-3}알킬, $N(C_{1-3}$알킬$)_2$, 시클로프로필, 또는 테트라하이드피란에 의해 치환되고; R^7은 수소, F, Cl, 또는 CH_3이다.

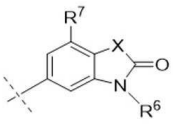
[0087] 일 구현예에서, R^1은  이다.

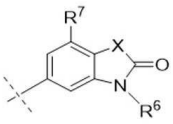
[0088] 또 다른 구현예에서, R^1은  이고; X는 O이고; R^6은 C_{1-3}알킬이고; R^7은 수소이다. 추가의 구현예에서, R^6은 메틸이다.

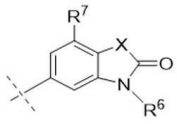
[0089] 일 구현예에서, R^1은  또는  이고; X는 O, S, 또는 CF_2이고; Y는 O 또는 S이고; R^6은, 1, 2, 또는 3개의 F에 의해 임의 치환되고 OH, OC_{1-3}알킬, $N(C_{1-3}$알킬$)_2$, 시클로프로필, 또는 테트라하이드로피란에 의해 임의 치환된 C_{1-3}알킬이며; R^7은 수소, F, Cl, 또는 CH_3이다.

[0090] 일 구현예에서, R^1은  이고; X는 O, S, 또는 CF_2이고; R^6은 C_{1-3}알킬이고, 여기서 C_{1-3}알킬은 1, 2, 또는 3개의 F에 의해 임의 치환되고; R^7은 수소, F, Cl, 또는 CH_3이다.

[0091] 일 구현예에서, X는 O이고; R^6은 C_{1-3}알킬이고; R^7은 수소이다.

[0092] 일 구현예에서, R^1은  이다. 추가의 구현예에서, X는 O이고; R^6은 C_{1-3}알킬이고; R^7은 수소이다.

[0093] 일 구현예에서, R^1은  이고; X는 O이고; R^6은 C_{1-3}알킬이고; R^7은 수소이다.

[0094] 또 다른 구현예에서, R^1은  이고; X는 O이고; R^6은 C_{1-3}알킬익, 여기서 C_{1-3}알킬은 1, 2, 또는 3개의 F에 의해 임의 치환되고; R^7은 수소이다.

[0095] 일 구현예에서, R^2는 수소, F, Cl, Br, OSO_2C_{1-3}알킬, 또는 C_{1-3}알킬이다.

[0096] 추가의 구현예에서, R^2는 수소, F, Cl, 또는 C_{1-3}알킬이다.

[0097] 또 다른 추가 구현예에서, R^2는 수소, F, 또는 C_{1-3}알킬이다.

[0098] 일 구현예에서, R^3은 수소, F, Cl, Br, CN, CF_3, SO_2C_{1-3}알킬 $CONH_2$, 또는 $SO_2NR^4R^5$이고, 여기서 R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 또는 피페리딘 고리를 형성한다.

[0099] 추가의 구현예에서, R^3은 수소, F, Cl, CN, 또는 SO_2C_{1-3}알킬이다.

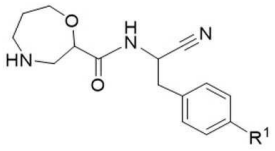
[0100] 또 다른 추가 구현예에서, R^3은 수소, F, 또는 CN이다.

[0101] 일 구현예에서, R^6은 C_{1-3}알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3}알킬은 1, 2, 또는 3개의 F로 임의 치환되고, OH, OC_{1-3}알킬, $N(C_{1-3}$알킬$)_2$, 시클로프로필, 및 테트라하이드로피란으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환된다.

[0102] 추가의 구현예에서, R^6은 C_{1-3}알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3}알킬은 1, 2, 또는 3개의 F로 임의 치환된다. 또 다른 추가 구현예에서, R^6은 메틸 또는 에틸이다. 또 다른 추가 구현예에서, R^6은 메틸이다.

[0103] 일 구현예에서, R^7은 수소, F, Cl, 또는 CH_3이다. 추가의 구현예에서 R^7은 수소이다.

[0104] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 환자에게 투여되는 조성물은 유효량의 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드(본원에서는 이의 국제일반명(INN)인 브렌소카텝으로 지칭됨):



[0105] , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0106] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 다음과 같다:

[0107] (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-(4'-시아노바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0108] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0109] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3,7-디메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0110] 4'-[(2*S*)-2-시아노-2-{[(2*S*)-1,4-옥사제판-2-일카르보닐]아미노}에틸]바이페닐-3-일 메탄설포네이트,

[0111] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-1,2-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0112] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4'-(트리플루오로메틸)바이페닐-4-일]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0113] (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-(3',4'-디플루오로바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0114] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(6-시아노피리딘-3-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0115] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2*H*-1,4-벤조티아진-6-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0116] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-에틸-7-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0117] (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[3-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0118] (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[3-(2,2-디플루오로에틸)-7-플루오로-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0119] (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-(4-{3-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일}페닐)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0120] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3,3-디플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-6-일)페닐]에틸}-1,4-옥

사제판-2-카르복스아미드,

[0121] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(7-플루오로-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0122] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-에틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0123] (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[3-(시클로프로필메틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0124] (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[3-(2-메톡시에틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조티아졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0125] (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0126] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2*H*-1,4-벤즈옥사진-6-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0127] (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[3-(2-메톡시에틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0128] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(5-시아노티오펜-2-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0129] (2*S*)-*N*-[(1*S*)-2-(4'-카르바모일-3'-플루오로바이페닐-4-일)-1-시아노에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0130] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-7-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0131] (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0132] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-2-[4-(7-클로로-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]-1-시아노에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0133] (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[3-(2,2-디플루오로에틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0134] (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0135] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조티아졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0136] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4'-(메틸설포닐)바이페닐-4-일]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0137] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-2-[4'-(아제티딘-1-일설포닐)바이페닐-4-일]-1-시아노에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0138] (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-(4'-플루오로바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0139] (2*S*)-*N*-{(1*S*)-2-[4-(1,3-벤조티아졸-5-일)페닐]-1-시아노에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드, 또는

[0140] (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-시아노-2-(4'-시아노바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

[0141] 또는 전술한 화합물 중의 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.

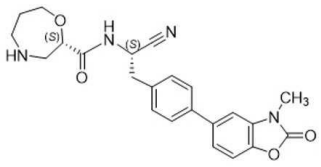
[0142] 식 (I)의 특정 화합물은 식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물을 포함하여, 용매화된 형태, 예를 들어 수화물로 존재할 수 있다는 것도 이해해야 한다.

[0143] 일 구현예에서, 본원에 기술된 방법에 제공된 식 (I)의 화합물은 수화물이다. 추가의 구현예에서, 화합물은 브렌소카팁의 수화물이다.

[0144] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 라세미체, 라세미 혼합물, 단일 거울상 이성질체, 개별 부분입체 이성질체, 또는 부분입체 이성질체 혼합물이다. 본 개시는 이러한 모든 이성질체 형태, 예를 들어 본원에 개시된 *S,S* 부분

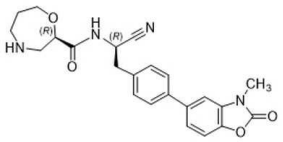
입체이성질체, *S,R* 부분 입체이성질체, *R,S* 부분 입체이성질체, 및 *R,R* 부분 입체이성질체뿐만 아니라 전술한 부분 입체이성질체 중 임의의 2개 이상의 혼합물도 포함한다는 것을 이해해야 한다.

[0145] 따라서, 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 아래에 도시된 (2*S*)-N-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드(즉, 브렌소카팁),



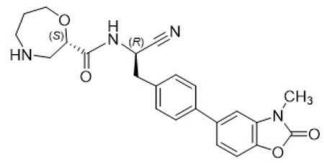
[0146] , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일 구현예에서, 브렌소카팁은 수화물의 형태이다.

[0147] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 아래에 도시된 (2*R*)-N-{(1R)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드(즉, *R,R* 이성질체),



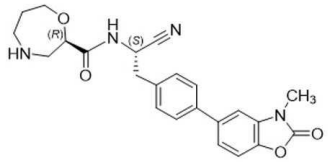
[0148] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0149] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 아래에 도시된 (2*S*)-N-{(1*R*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드(즉, *S,R* 이성질체),



[0150] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0151] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 아래에 도시된 (2*R*)-N-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드(즉, *R,S* 이성질체),



[0152] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0153] 일 구현예에서, 상기 조성물은 전술한 입체이성질체 중 하나 이상의 혼합물을 포함한다. 일 구현예에서, 혼합물은 식 (I)의 화합물의 *S,S* 이성질체(브렌소카팁) 및 *S,R* 이성질체의 혼합물을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 조성물은 *S,S* 이성질체(브렌소카팁) 및 *R,S* 이성질체의 혼합물을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 조성물은 *S,S* 이성질체(브렌소카팁) 및 *R,R* 이성질체의 혼합물을 포함한다.

[0154] 식 (I)의 소정의 화합물은 연결(예를 들어 탄소-탄소 결합, 아미드 결합과 같은 탄소-질소 결합)을 함유할 수도 있으며, 여기서 결합 회전은 해당 특정 연결을 중심으로 제한된다(예를 들어 고리 결합 또는 이중 결합의 존재로 인해 제한됨). 따라서, 본 개시는 이러한 모든 이성질체를 포함한다는 것을 이해해야 한다. 식 (I)의 소정의 화합물은 다수의 호변이성질체 형태를 함유할 수도 있다. 본 개시는 이러한 모든 호변이성질체 형태를 포함한다는 것을 이해해야 한다. 입체이성질체는 종래의 기술, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분획 결정화를 사용하여 분리될 수 있거나, 입체이성질체는 입체선택적 합성에 의해 제조될 수 있다.

[0155] 추가의 구현예에서, 식 (I) 의 화합물은 식 (I)의 화합물의 임의의 동위원소 표지된(또는 “방사선 표지된”) 유도체를 포함한다. 이러한 유도체는 식 (I)의 화합물의 유도체이며, 여기서 하나 이상의 원자는 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 치환된다. 혼입될 수 있는 방사성 핵종의 예는 ^{2}H(중수소의 경우 “D”로도 기재됨)를 포함한다. 이와 같이, 일 구현예에서, 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 중수소 원자로 치환된 식 (I)의 화합물이 제공되며; 중수소화된 화합물은 본원에 제공된 방법 중의 하나에서 사용된다.

[0156] 추가의 구현예에서, 식 (I)의 화합물은, 인간 또는 동물 신체에서 분해되어 궁극적으로 식 (I)의 화합물을 제공하는 프로드러그의 형태로 투여된다. 프로드러그의 예는 식 (I)의 화합물의 생체 내 가수분해성 에스테르를 포함한다.

[0157] 카르복시기 또는 하이드록시기를 함유하는 식 (I)의 화합물의 생체 내 가수분해성(또는 절단성) 에스테르는, 예를 들어, 인간 또는 동물 신체에서 가수분해되어 부모 산 또는 알코올을 생산하는 약학적으로 허용 가능한 에스테르이다. 에스테르 프로드러그 유도체의 예에 대해서는, 예를 들어 Beaumont 등의 문헌[(2003) *Curr. Drug. Metab.* 4, 461-485]을 참조하고, 그 전체는 모든 목적을 위해 참조로서 본원에 통합된다.

[0158] 다양한 다른 형태의 전구약물이 당업계에 알려져 있고, 본원에 제공된 방법에 사용될 수 있다. 프로드러그 유도체의 예에 대해서는, 예를 들어 Rautio 등의 문헌[(2008) *Nature Reviews Drug Discovery*, 7, 255-270]을 참조하고, 그 개시내용은 그 전체가 모든 목적을 위해 참조로서 본원에 통합된다.

[0159] 식 (I)의 화합물의 투여량은 사용된 화합물, 투여 방법, 원하는 치료, 및 치료 중인 CRS의 유형, 증상, 또는 중증도에 따라 달라질 것이다. 일부 구현예에서, 대상체에게는 약 10 mg 내지 약 100 mg, 예를 들어 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 또는 약 100 mg(이들 값 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)의 식 (I)의 화합물이 투여 기간 동안 일일 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체에게는 약 10 mg 내지 약 65 mg의 식 (I)의 화합물이 일일 투여량으로 투여된다. 일 구현예에서, 대상체에게는 약 10 mg의 식 (I)의 화합물이 일일 투여량으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 대상체에게는 약 40 mg의 식 (I)의 화합물이 일일 투여량으로 투여된다. 추가의 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁이다.

[0160] 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 식 (I)의 화합물의 일일 투여량은 체중 1 킬로그램 당 0.01 마이크로그램(μg/kg) 내지 체중 1 킬로그램 당 100 밀리그램(mg/kg)의 범위, 예를 들어 약 0.05 μg/kg, 0.1 μg/kg, 0.5 μg/kg, 1 μg/kg, 5 μg/kg, 10 μg/kg, 20 μg/kg, 30 μg/kg, 40 μg/kg, 50 μg/kg, 60 μg/kg, 70 μg/kg, 80 μg/kg, 90 μg/kg, 100 μg/kg, 200 μg/kg, 300 μg/kg, 400 μg/kg, 500 μg/kg, 600 μg/kg, 700 μg/kg, 800 μg/kg, 900 μg/kg, 1 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg, 40 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 또는 100 mg/kg(이들 값 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)이다.

[0161] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 유효량을 포함하는 조성물은 경구 투여 형태이다. 추가의 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 10 mg 내지 50 mg 투여 형태, 예를 들어 5 mg 투여 형태, 10 mg 투여 형태, 15 mg 투여 형태, 20 mg 투여 형태, 25 mg 투여 형태, 30 mg 투여 형태, 35 mg 투여 형태, 40 mg 투여 형태, 45 mg 투여 형태, 또는 50 mg 투여 형태로서 투여된다. 추가의 구현예에서, 투여 형태는 10 mg, 25 mg, 또는 40 mg 투여 형태이다. 추가의 구현예에서, 투여 형태는 1일 1회 투여된다. 추가의 구현예에서, 화합물은 브렌소카팁 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0162] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁이고, 약 1 mg 내지 약 100 mg의 범위로, 예를 들어 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 또는 약 100 mg(이들 값 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)으로 약학적 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물 중 브렌소카팁의 양은 약 10 mg 내지 약 40 mg의 범위이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물 중 브렌소카팁의 양은 약 25 mg 내지 약 40 mg의 범위이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물 중 브렌소카팁의 양은 약 10 mg 내지 약 25 mg의 범위이다.

[0163] 바람직한 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁이고 약 10 mg으로 약학적 조성물에 존재한다. 추가의 구현예에서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 1일 1회 대상체에게 투여된다.

[0164] 또 다른 바람직한 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁이고 약 25 mg으로 약학적 조성물에 존재한다. 추가의 구현예에서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 1일 1회 대상체에게 투여된다.

[0165] 또 다른 바람직한 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁이고 약 40 mg으로 약학적 조성물에 존재한다. 추가의 구현예에서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 1일 1회 대상체에게 투여된다.

[0166] 본원에 제공된 방법은 CRS의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함하는 조성물을 투여 기간 동안 투여하는 단계를 포함한다. 식 (I)의 화합물은 디펩티딜 펩티다아제 1(DPP1) 활성의 억제제이다. 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁 또는 이의 약학

적으로 허용 가능한 염이다. 추가의 구현예에서, 화합물은 브렌소카텝이다.

[0167] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 치료 방법 중 하나로 치료 중인 대상체는 CRS의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 추가의 구현예에서, CRS의 하나 이상의 증상은: (a) 비충혈(nasal congestion); (b) 비폐색(nasal obstruction); (c) 콧물(nasal discharge); (d) 후비루(post-nasal drip); (e) 안면 압박감(facial pressure); (f) 안면통(facial pain); (g) 안면 부종(facial fullness); (h) 후각 감소(reduced smell); (i) 우울증(depression); (j) 점막 부종(mucosal edema); (k) 점액화농성 분비물(mucopurulent discharge); (l) 중비 폐색(obstruction of the middle meatus); (m) 부비동 개구 복합체 및 부비동 내의 점막 변화(mucosal changes within the ostiomeatal complex and sinuses); (n) 비루(rhinorrhea); 또는 (o) 이들의 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, 중비 폐색은 점막 폐색, 부종성 폐색, 또는 이들의 조합이다.

[0168] 일부 구현예에서, 약학적 조성물의 투여는 CRS를 감소시키거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병을 지연시키거나, 이의 하나 이상의 증상을 제거한다. 추가의 구현예에서, CRS의 하나 이상의 증상은: (a) 비충혈; (b) 비폐색; (c) 콧물; (d) 후비루; (e) 안면 압박감; (f) 안면통; (g) 안면 부종; (h) 후각 감소; (i) 우울증; (j) 점막 부종; (k) 점액화농성 분비물; (l) 중비 폐색; (m) 부비동 개구 복합체 및 부비동 내의 점막 변화; (n) 비루; 또는 (o) 이들의 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물의 투여는 부비동 배액을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 대상체에 의해 나타난 CRS의 하나 이상의 증상은 본원에 기술된 임의의 증상이거나, CRS와 관련이 있는 것으로 당업계에 알려진 임의의 증상일 수 있다. 일부 구현예에서, CRS의 하나 이상의 증상은: 비충혈, 후각 감소, 비루, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, 비루는 전방 비루이다. 일부 구현예에서, 비루는 후방 비루이다.

[0169] 본원에 제공된 CRS를 치료하기 위한 방법의 일부 구현예에서, 대상체의 증상, 삶의 질, 또는 다른 특성은 (i) 약학적 조성물의 투여 기간 전에 평가되거나, (ii) 약학적 조성물의 투여 기간 동안 평가되거나, (iii) 약학적 조성물의 투여 기간 후에 평가되거나, 이들의 조합이다. 예를 들어, 일 구현예에서, 대상체의 증상, 삶의 질, 또는 다른 특성은 (i) 약학적 조성물의 투여 기간 전에 평가되고 (ii) 약학적 조성물의 투여 기간 동안 평가된다. 또 다른 구현예에서, 대상체의 증상, 삶의 질, 또는 다른 특성은 (i) 약학적 조성물의 투여 기간 전에 평가되고 (ii) 약학적 조성물의 투여 기간 후에 평가된다.

[0170] 투여 기간 전에 대상체의 증상, 삶의 질, 또는 다른 특성을 평가할 때, 평가는 투여 기간 직전에 이루어질 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, “투여 기간 직전”은 식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 처음 투여하기 전 0~24시간을 지칭한다. 일 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체의 증상, 삶의 질, 또는 기타 특성을 평가할 때, 평가는 투여 기간의 1일 내지 14일 전, 투여 기간의 1일 내지 13일 전, 투여 기간의 1일 내지 12일 전, 투여 기간의 1일 내지 11일 전, 투여 기간의 1일 내지 10일 전, 투여 기간의 1일 내지 9일 전, 투여 기간의 1일 내지 8일 전, 투여 기간의 1일 내지 7일 전, 투여 기간의 1일 내지 6일 전, 투여 기간의 1일 내지 5일 전, 투여 기간의 1일 내지 4일 전, 투여 기간의 1일 내지 3일 전, 또는 투여 기간의 1일 내지 2일 전에 수행된다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체의 증상, 삶의 질 또는 다른 특성을 평가할 때, 평가는 투여 기간의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 전에 수행된다.

[0171] 일 구현예에서, 대상체의 증상, 삶의 질, 또는 다른 특성의 평가는 2회 이상, 예를 들어 (i) 투여 기간 전에 2회 이상, (ii) 투여 기간 동안 2회 이상, 및/또는 (iii) 투여 기간 후에 2회 이상 수행된다. 이들 구현예에서, 2회 이상의 평가의 평균 결과가 대상체의 증상, 삶의 질, 또는 다른 특성을 결정하는 데 사용된다. 예를 들어, 평가는 2 연속일 이상, 예를 들어 2 연속일, 3 연속일, 4 연속일, 5 연속일, 6 연속일, 7 연속일, 8 연속일, 9 연속일, 또는 10 연속일 동안 수행될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 평가는 2회 이상 수행되고, 격일로 또는 3일마다 수행된다.

[0172] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CRS를 치료하기 위한 방법은 CRS의 2개 이상의 증상의 복합 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, “복합 중증도 점수”는 대상체에 의해 나타나는 CRS 증상의 정량적 척도이다. 일 구현예에서, 복합 중증도 점수는 대상체에 의해 나타나는 모든 일일 증상의 합계이다. 일 구현예에서, 복합 중증도 점수는 비충혈, 전방 및/또는 후방 비루, 및 후각 상실에 대한 증상에 기초한 0~9점 점수이다. 예를 들어, Bachert 등의 문헌[(2019) *Lancet* 394, 1638-1650], 특히 1641쪽 우측 컬럼과 표 2를 참조한다. 일부 구현예에서, 복합 중증도 점수는 투여 기간 전에 측정된 복합 중증도 점수와 비교했을 때, 투여 기간 동안 또는 후에 감소된다.

[0173] 일부 구현예에서, 약학적 조성물의 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후에 대상체의 복합 중증도 점수는 투여 기간 전의(예를 들어 투여 기간 직전의) 대상체의 복합 중증도 점수보다 낮다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안

또는 투여 기간 후의 대상체의 복합 중증도 점수는 투여 기간 전의, 예를 들어 투여 기간의 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 또는 평균 수일 전의 대상체의 복합 중증도 점수보다 적어도 약 2%(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 낮다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후의 대상체의 복합 중증도 점수는 투여 기간 전의 대상체의 복합 중증도 점수보다 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 약 6.5, 약 7, 약 7.5, 약 8, 약 8.5, 또는 약 9점 더 낮다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 불응성 CRS 환자, 예를 들어, 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0174] 일 구현예에서, 투여 기간 전 또는 투여 기간 동안/후의 대상체의 복합 중증도 점수는 2 연속일 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 연속일에 걸쳐 취한 대상체의 평균 복합 중증도 점수이고, 복합 중증도 점수는 이들 측정치의 평균, 즉 평균 일일 복합 중증도 점수로서 계산된다. 일 구현예에서, 투여 기간 전 또는 투여 기간 동안/후의 복합 중증도 점수를 평가하기 위해, 복합 중증도 점수는 2일 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일 동안 매일 평가되고, 복합 중증도 점수는 상응하는 기간 동안 이들 측정치의 평균, 즉 투여 기간 전 또는 투여 기간 동안/후의 평균 일일 복합 중증도 점수로서 계산된다.

[0175] CRS를 치료하기 위한 방법의 일 구현예에서, 치료하는 단계는 CRS의 2개 이상의 증상의 복합 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함하고, 복합 중증도 점수는 부비강 총 증상 점수(sTSS)이다. 일 구현예에서, sTSS는 CRSsNP 환자의 징후 및 증상을 반영하며, 잘 정의되고 신뢰할 수 있는 환자 보고 비강 증상 점수로 간주된다. 일 구현예에서, sTSS는 지난 24시간 동안의 다음 항목으로부터 유래된다: 비충혈, 전비루 및/또는 후비루, 및 안면통/안면 압박감. 일 구현예에서, sTSS에 포함된 증상 각각의 중증도는 대상체에 의해 매일, 예를 들어 전자 장치에 채점된다. 일 구현예에서, 평가는 아침(AM)에 수행된다. 일 구현예에서, 치료 전에(즉, 투여 기간 전에), 대상체는 5 이상의 sTSS를 갖는다.

[0176] 일 구현예에서, sTSS를 평가하기 위해, 대상체는 0 내지 3개의 범주형 척도(여기서 0 = 무증상, 1 = 경증 증상, 2 = 중등증 증상 및 3 = 중증 증상)를 사용하여 지난 24시간에 걸쳐 다음 증상을 평가한다: (i) 울혈 및/또는 폐색; (ii) 전비루/후비루(콧물); (iii) 안면통/안면 압박감. Fokkens 등의 문헌[(2020) *Rhinology* 58(2), 82-111]을 참조하고, 그 전체는 참조로서 본원에 통합된다.

[0177] 일 구현예에서, 투여 기간 전에 sTSS를 평가할 때, 대상체는 투여 기간 직전 2일 이상 동안, 예를 들어 투여 기간 직전 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일 동안 매일 sTSS를 자가 평가하며, sTSS는 이들 측정치의 평균으로서 계산된다. 추가의 구현예에서, 투여 기간 전에 sTSS를 평가할 때, 대상체는 투여 기간 직전 2 연속일 이상 동안, 예를 들어 투여 기간 직전 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 연속일 동안 매일 sTSS를 자가 평가하며, sTSS는 이들 측정치의 평균으로서 계산된다. 또 다른 구현예에서, 단일 일일 sTSS 평가가, 예를 들어 투여 기간 직전 1일, 2일, 또는 3일 동안 수행되며, 단일 점수가 투여 기간 전의 일일 sTSS로서 사용된다. 일 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후의 sTSS를 평가하기 위해, 대상체는 2일 이상 동안, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일 동안 매일 sTSS를 자가 평가하며, sTSS는 이들 측정치의 평균으로서, 즉 투여 기간 동안 또는 이후의 평균 일일 sTSS로서 계산된다. 추가의 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후의 sTSS를 평가하기 위해, 대상체는 2 연속일 이상 동안, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 연속일 동안 매일 sTSS를 자가 평가하며, sTSS는 이들 측정치의 평균으로서 계산된다. 또 다른 구현예에서, 단일 일일 sTSS 평가가 수행되고, 단일 점수는 투여 기간 동안 또는 이후의 일일 sTSS 점수로서 사용된다.

[0178] 일 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 CRS를 치료하는 방법은 투여 기간 이전의 대상체의 sTSS와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후에 CRSsNP 대상체의 매일 또는 평균 매일 sTSS를 감소시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 이전에 비강 수술을 받은 적이 있는 CRSsNP 환자이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 이전에 비강 수술을 받은 적이 없는 CRSsNP 환자이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전에 5 이상의 sTSS(비충혈, 전비루/후비루, 안면통/안면 압박감)를 갖는 CRSsNP 환자이다.

[0179] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 CRS를 치료하는 방법은 투여 기간 전의 sTSS와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후의 대상체의 sTSS를 적어도 약 2%만큼(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적

어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%만큼 (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후의 대상체의 sTSS는 약학적 조성물을 투여하기 전의 (즉, 투여 기간 전의) 대상체의 sTSS보다 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 약 6.5, 약 7, 약 7.5, 약 8, 약 8.5, 또는 약 9점 더 낮다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 불응성 CRS 환자, 예를 들어, 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0180] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CRS를 치료하는 방법은 투여 기간 전의 대상체의 비충혈 점수(NCS)와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후에 대상체의 NCS를 감소시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 투여 기간 전에 NCS를 평가할 때, 대상체는 2일 이상 동안, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일 동안 매일 NCS를 자가 평가하며, NCS는 이들 측정치의 평균으로서 계산된다. 추가의 구현예에서, 투여 기간 전에 NCS를 평가할 때, 대상체는 2 연속일 이상 동안, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 연속일 동안 매일 NCS를 자가 평가하며, NCS는 이들 측정치의 평균으로서 계산된다. 또 다른 구현예에서, 단일 일일 NCS 평가가 수행되고, 단일 점수는 투여 기간 이전의 일일 NCS로서 사용된다. 일 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후에 NCS를 평가하기 위해, 대상체는 2일 이상 동안, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일 동안 매일 NCS를 자가 평가하며, NCS는 이들 측정치의 평균으로서 계산된다. 추가의 구현예에서, 대상체는 2 연속일 이상 동안, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 연속일 동안 매일 NCS를 자가 평가하며, NCS는 이들 측정치의 평균으로서 계산된다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후에 단일 일일 NCS 평가가 수행되며, 단일 점수는 투여 기간 동안 또는 후의 일일 NCS로서 사용된다.

[0181] 일 구현예에서, NCS는 24시간에 걸친 비충혈/폐색 중증도 점수(즉, 일일 NCS)이다. 추가의 구현예에서, NCS는 대상체에 의해 평가되는 일일 부비강 총 증상 점수(sTSS)의 일부이다. 일 구현예에서, NCS 점수는 다음 척도로 평가된다:

[0182] 0(=무증상);

[0183] 1(=경증 증상(증상은 분명히 존재하지만, 최소한으로 인식되고 쉽게 참을 수 있음));

[0184] 2(=중등증 증상(증상을 분명히 인식할 수 있고 성가시지만 참을 수 있음)); 및

[0185] 3(=중증 증상(증상을 참기 어렵고, 활동 또는 일상 생활에 지장을 초래함)).

[0186] 일 구현예에서, NCS는 일일 NCS로서 평가된다. 또 다른 구현예에서, NCS는 예를 들어 2일 이상의 기간, 예를 들어 2 연속일 이상에 걸쳐 평균 일일 NCS로서 평가된다.

[0187] 일 구현예에서, 대상체는 베이스라인 NCS가 2 이상인(즉, 투여 기간 전 대상체의 NCS가 2 이상인) CRSsNP 환자이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 투여 기간 전의 NCS와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후의 대상체의 NCS를 적어도 약 2%만큼(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%만큼 (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물의 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후에 대상체의 NCS는 투여 기간 전의 대상체의 NCS보다 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 또는 약 3점 더 낮다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 불응성 CRS 환자, 예를 들어, 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0188] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CRS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 전/후 비루 중증도 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 전/후 비루 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 투여 기간 전에 전비루/후비루 중증도 점수를 평가할 때, 대상체는 2일 이상 동안, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일 동안 매일 전비루/후비루 중증도 점수를 자가 평가하며, 전비루/후비루 중증도 점수는 이들 측정치의 평균으로서, 즉 투여 기간 전 평균 일일 전비루/후비루 중증도 점수로서 계산된다. 추가의 구현예에서, 평균 일일 전비루/후비루 중증도 점수는 2 연속일 이상에 걸쳐 취한 점수의 평균이다. 또 다른 구현예에서, 단일 일일 전비루/후비루 중증도 점수 평가가 수행되고, 단일 점수는 투여 기간 전 일일 전비루/후비루 중증도 점수로서 사용된다. 일 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후에 전비루/후비루 중증도 점수를 평가하기

위해, 대상체는 2 연속일 이상 동안, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 연속일 동안 매일 전비루/후비루 중증도 점수를 자가 평가하며, 전비루/후비루 중증도 점수는 이들 측정치의 평균으로서, 즉 투여 기간 동안 및 후의 평균 일일 전비루/후비루 중증도 점수로서 계산된다. 추가의 구현예에서, 평균 일일 전비루/후비루 중증도 점수는 2 연속일 이상에 걸쳐 취한 점수의 평균이다. 또 다른 구현예에서, 단일 일일 전비루/후비루 중증도 점수 평가가 수행되고, 단일 점수는 투여 기간 동안 및 후의 일일 전비루/후비루 중증도 점수로서 사용된다.

[0189] 일 구현예에서, 평가된 전비루/후비루 중증도 점수는 일일 전비루/후비루 중증도 점수이다. 또 다른 구현예에서, 평가된 전비루/후비루 중증도 점수는 평균 일일 전비루/후비루 중증도 점수이다. 일 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다.

[0190] 일 구현예에서, 전비루/후비루 중증도 점수는 sTSS 점수의 구성요소이다. 일 구현예에서, 전비루/후비루 중증도 점수가 sTSS 점수의 구성요소인지 여부에 관계없이, 전자는 다음과 같이 평가된다:

[0191] 0(=무증상);

[0192] 1(=경증 증상(증상은 분명히 존재하지만, 최소한으로 인식되고 쉽게 참을 수 있음));

[0193] 2(=중등증 증상(증상을 분명히 인식할 수 있고 성가시지만 참을 수 있음)); 및

[0194] 3(=중증 증상(증상을 참기 어렵고, 활동 또는 일상 생활에 지장을 초래함)).

[0195] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 투여 기간 전의 전비루/후비루 중증도 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후의 대상체의 전비루/후비루 중증도 점수를 적어도 약 2%만큼(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%만큼 (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후에 대상체의 전비루/후비루 중증도 점수는 투여 기간 전의 대상체의 전비루/후비루 중증도 점수보다 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 또는 약 3점 더 낮다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 불응성 CRS 환자, 예를 들어, 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0196] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CRS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 안면통/안면 압박감 중증도 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 안면통/안면 압박감 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 투여 기간 전에 안면통/안면 압박감 중증도 점수를 평가할 때, 대상체는 2일 이상 동안, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일 동안 매일 안면통/안면 압박감 중증도 점수를 자가 평가하며, 안면통/안면 압박감 중증도 점수는 이들 측정치의 평균으로서, 즉 투여 기간 전 평균 일일 안면통/안면 압박감 중증도 점수로서 계산된다. 추가의 구현예에서, 평균 일일 안면통/안면 압박감 중증도 점수는 2 연속일 이상에 걸쳐 취한 점수의 평균이다. 또 다른 구현예에서, 단일 일일 안면통/안면 압박감 중증도 점수 평가가 수행되고, 단일 점수는 투여 기간 이전의 일일 안면통/안면 압박감 중증도 점수로서 사용된다. 일 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후에 안면통/안면 압박감 중증도 점수를 평가하기 위해, 대상체는 2일 이상 동안, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일 동안 매일 안면통/안면 압박감 중증도 점수를 자가 평가하며, 안면통/안면 압박감 중증도 점수는 이들 측정치의 평균으로서, 즉 투여 기간 동안 또는 후의 평균 일일 안면통/안면 압박감 중증도 점수로서 계산된다. 추가의 구현예에서, 평균 일일 안면통/안면 압박감 중증도 점수는 2 연속일 이상에 걸쳐 취한 점수의 평균이다. 또 다른 구현예에서, 단일 일일 안면통/안면 압박감 중증도 점수 평가가 수행되고, 단일 점수는 투여 기간 동안 또는 후의 일일 안면통/안면 압박감 중증도 점수로서 사용된다. 일 구현예에서, 평가된 안면통/안면 압박감 중증도 점수는 일일 안면통/안면 압박감 중증도 점수, 즉 지난 24시간에 걸친 안면통/안면 압박감 중증도에 기초하여 평가된 점수이다. 또 다른 구현예에서, 평가된 안면통/안면 압박감 중증도 점수는 평균 일일 안면통/안면 압박감 중증도 점수이다. 일 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다.

[0197] 일 구현예에서, 안면통/안면 압박감 중증도 점수는 sTSS 점수의 일부이다. 일 구현예에서, 안면통/안면 압박감 중증도 점수는 다음과 같이 평가된다:

[0198] 0(=무증상);

[0199] 1(=경증 증상(증상은 분명히 존재하지만, 최소한으로 인식되고 쉽게 참을 수 있음));

[0200] 2(=중등증 증상(증상을 분명히 인식할 수 있고 성가시지만 참을 수 있음)); 및

[0201] 3(=중증 증상(증상을 참기 어렵고, 활동 또는 일상 생활에 지장을 초래함)).

[0202] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 투여 기간 전의 안면통/안면 압박감 중증도 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후의 대상체의 안면통/안면 압박감 중증도 점수를 적어도 약 2%만큼(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%만큼 (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후의 대상체의 안면통/안면 압박감 중증도 점수는 투여 기간 전의 대상체의 안면통/안면 압박감 중증도 점수보다 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 또는 약 3점 더 낮다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 불응성 CRS 환자, 예를 들어, 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0203] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CRS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 Lund-Mackay(LMK) 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 Lund-Mackay 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0204] LMK 총 점수는 대상체의 각 부비강 부위에 대한 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔 소견의 평가에 기초한다. 혼탁의 정도는 0(정상), 1(부분 혼탁), 내지 2(전체 혼탁)로 평가된다. 그런 다음, 이들 점수가 양쪽의 상악골, 전사골, 후사골, 접형골, 및 전두동에 적용될 수 있다. 부비동개구 복합체 또한 LMK 점수에서 0(폐색되지 않음) 또는 2(폐색됨)로서 등급화될 수 있다. 따라서, 24점의 총 점수에 대해 한쪽당 12점의 최대 점수가 유도된다(Lund 및 Mackay의 문헌[(1993) *Rhinology* 31, 183-184], 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨).

[0205] 일부 구현예에서, CT 스캔은 대상체의 부비동, 대상체의 부비동 개구 복합체 중 하나 또는 둘 다, 또는 이들의 조합의 CT 스캔이다. 일부 구현예에서, CT 스캔은 대상체의 우측 부비동 개구 복합체, 대상체의 좌측 부비동 개구 복합체, 또는 이들의 조합의 CT 스캔이다. 일부 구현예에서, CT 스캔은 (a) 우측 전두동; (b) 좌측 전두동; (c) 우측 전방 사골동; (d) 좌측 전방 사골동; (e) 우측 후방 사골동; (f) 좌측 후방 사골동; (g) 우측 상악동; (h) 좌측 상악동; (i) 대상체의 우측 접형동; (j) 대상체의 좌측 접형동; 또는 (k) 이들의 조합 중 하나 이상의 CT 스캔이다.

[0206] 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 LMK 점수는 CRS가 없는 대상체의 점수보다 크다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물의 투여 기간 전 대상체의 Lund-Mackay 점수는 4 이상이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 약학적 조성물의 투여 기간 전, 치료를 필요로 하는 대상체의 Lund-Mackay 점수는 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다.

[0207] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CRS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 Lund-Mackay 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 LMK 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 치료하는 단계는 LMK 점수를 4 미만으로 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료하는 단계는 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 LMK 점수를 0, 1, 2 또는 3으로 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 투여 기간 전, 예를 들어 투여 기간의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 전의 LMK 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후의 대상체의 LMK 점수를 적어도 약 2%만큼(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%만큼 (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 LMK 점수를 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 일 구현예에서, 대상체는 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0208] CT 스캐닝은 부비동 점막의 변화를 평가하는 데 유용하다. 현재 CT 상에서의 점막 비후는 CRS에 대한 객관적 진단 기준으로 간주된다. CT 영상으로부터 질환 부피 백분율을 결정하는 3차원 평가는 CT 영상 상에서 질환 중증도에 대해 얻을 수 있는 가장 포괄적이고 정확한 정보이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CRS를 치료하는 방

법은 투여 기간 전 대상체의 부비강 혼탁 백분율과 비교했을 때 투여 동안 또는 후에 CT 부피 스캔에 의해 측정했을 때의 대상체의 부비강 혼탁 백분율을 감소시키는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전, 예를 들어 투여 기간의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 일 구현예에서, 대상체는 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0209] 일부 구현예에서, CRS의 하나 이상의 증상은 대상체에서 비경검사(rhinoscopy)에 의해 평가된다. 일 구현예에서, 대상체의 비경검사는 다음 중 하나 이상을 밝혀낼 수 있다: (i) 비강 건조, (ii) 건조한 비강 점액, (iii) 피브린 침착, (iv) 비강 폐색, 또는 (v) 이들의 임의의 조합. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CRS를 치료하는 방법은 투여 기간 전, 예를 들어 투여 기간의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 전의 대상체의 비경검사 합계 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 비경검사 합계 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "비경검사 합계 점수"는 다음에 기초하여 객관적으로 기록된 임상 내시경 검사 소견으로부터 달성되는 합계 점수를 지칭한다: (i) 비강 건조, (ii) 건조 비강 점액, (iii) 피브린 침착, 및 (iv) 비강 폐색. 비경 점막 소견에 관한 모든 변수는 다음과 같은 4점 척도를 사용하여 평가한다: 없음 = 0, 경증 = 1, 중등증 = 2, 중증 = 3. 비경검사 합계 점수에 대한 추가 세부 사항은 Gouteva 등의 문헌[(2014) *J Allergy* (Cairo). 2014, 635490]을 참조하고, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 대상체에 대한 비경검사를 수행하는 단계를 포함하되, 비경검사는 (i) 투여 기간 전, 및 (ii) 투여 기간 동안 또는 후에 모두 수행된다.

[0210] 일부 구현예에서, 투여 기간 전의 대상체의 비경검사 합계 점수는 CRS가 없는 대조군 대상체의 점수보다 크다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전, 예를 들어 투여 기간 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 전의 대상체의 비경검사 합계 점수는 1보다 크다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 투여 기간 전, 예를 들어 투여 기간 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 전의 대상체의 비경검사 합계 점수는 2 또는 3이다.

[0211] 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체의 비경검사 합계 점수는 1 이하이다. 추가의 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체의 비경검사 합계 점수는 0 또는 1이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 일 구현예에서, 대상체는 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0212] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CRS 치료 방법은 투여 기간 전, 예를 들어 투여 기간의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 전의 대상체의 22항목 비부비동 결과 시험(SNOT-22) 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 SNOT-22 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. "SNOT-22"는 비용종이 있거나 없는 CRS에 사용하기 위해 개발된 결과에 대한 환자 보고 척도이며, 5개 범주 척도로 22개의 개별 질문을 포함한다. 상기 질문들은 신체적 문제, 기능적 제한, 및 정서적 결과를 포함하여 광범위한 건강 및 건강 관련 삶의 질 문제를 다룬다. SNOT-22 점수의 범위는 0 내지 110이고, 최소 임상적으로 중요한 차이(MCID)는 8.9점 이상이다. 점수가 낮을수록 영향이 적고 삶의 질이 더 양호함을 나타낸다. SNOT-22 점수를 보고하는 대상체의 회상 기간은 직전 2주이다. SNOT-22에서의 22개의 개별 질문은 5개의 영역으로 그룹화되고, 여기에는 비강 영역, 귀 영역, 수면 영역, 일반/실용 영역, 및 정서 영역이 포함된다. SNOT-22의 추가 세부 사항은 Hopkins 등의 문헌[(2009) *Clin. Otolaryngol.* 34, 447-454], 및 Kennedy 등의 문헌[(2013) *Ann Allergy Asthma Immunol.* 111(4), 246-251]에 기술되어 있으며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0213] 일부 구현예에서, CRS를 치료하는 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 SNOT-22 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 SNOT-22 점수를 8점 이상, 9점 이상, 또는 10점 이상만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, SNOT-22 점수는 치료 방법을 수행하기 직전에 측정된다. 또 다른 구현예에서, SNOT-22 점수는 투여 기간의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 전에 측정된다.

[0214] 일부 구현예에서, CRS를 치료하기 위한 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 SNOT-22 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 SNOT-22 점수를 약 8 내지 약 40점, 약 8 내지 약 30점, 약 8 내지 약 20점, 약 8 내지 약 18점, 약 8 내지 약 16점, 또는 약 8 내지 약 14점만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, CRS를 치료하기 위한 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 SNOT-22 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 SNOT-22 점수를 약 9 내지 약 40점, 약 9 내지 약 30점, 약 9 내지 약 20점, 약 9 내지 약 18점, 약 9 내지 약 16점, 또는 약 9 내지 약 14점만큼 감소시키는 단계를 포함한다.

[0215] 일부 구현예에서, 투여 기간 전의 대상체의 SNOT-22 점수는 CRS가 없는 대조군 대상체의 점수보다 크다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 SNOT-22 점수는 30 이상이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 SNOT-22 점수는 약 30 내지 약 110, 약 30 내지 약 100, 약 30 내지 약 90, 약 30 내지 약 80, 약 30

내지 약 70, 약 30 내지 약 60, 또는 약 30 내지 약 50이다. 또 다른 구현예에서, 대상체의 SNOT-22 점수는 약 40 내지 약 110, 약 40 내지 약 100, 약 40 내지 약 90, 약 40 내지 약 80, 약 40 내지 약 70, 또는 약 40 내지 약 60이다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 SNOT-22 점수는 약 50 내지 약 110, 약 60 내지 약 110, 약 70 내지 약 110, 약 80 내지 약 110, 또는 약 90 내지 약 110이다.

[0216] 일부 구현예에서, 투여 기간 전의 대상체의 SNOT-22 점수는 CRS가 없는 대조군 대상체의 점수보다 크다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 SNOT-22 점수는 30 이상이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 SNOT-22 점수는 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 또는 110이다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 SNOT-22 점수는 20 이상이다.

[0217] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CRS를 치료하는 방법은 투여 기간 전의 SNOT-22 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후의 대상체의 SNOT-22 점수를 적어도 약 2%만큼(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%만큼 (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 감소시키는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 일 구현예에서, 대상체는 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0218] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CRS를 치료하는 방법은 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 SNOT-22 점수를 적어도 약 10%만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 SNOT-22 점수는 30 미만이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 SNOT-22 점수는 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0이다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 SNOT-22 점수는 20 미만이다. CRS를 치료하는 단계가 대상체의 SNOT-22 점수를 감소시키는 단계를 포함하는 일 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 일 구현예에서, 대상체는 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0219] 일 구현예에서, 본원에 제공된 CRS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 시각 통증 등급(VAS) 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 VAS 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전에, 예를 들어 치료 방법 직전에 또는 투여 기간의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 전에 5 이상의 VAS 점수를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 일 구현예에서, 대상체는 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0220] VAS는 질환의 총 중증도를 평가하기 위해 CRS를 가진 성인에서 사용하기 위해 검증된다. Fokkens 등의 문헌[(2012) *Rhinol Suppl.*; 50(23), 1-298]을 참조하고, 그 전체는 참조로서 본원에 통합된다. 참여자들은 "비부 비동염의 증상이 얼마나 성가십니까?"라는 질문에 답변하도록 요청받는다. VAS 순위는 0(성가시지 않음)에서 10(생각할 수 최악의 성가심)까지이다. VAS 척도는 질환 중증도(경증, 중등증, 또는 중증)를 결정하는 데 사용될 수 있다. 5보다 큰 VAS 점수는 삶의 질에 영향을 미치는 것(즉, 조절되지 않는 증상)으로 간주되고, 2보다 크고 5 이하인 VAS 점수는 부분적으로 조절되는 증상으로 간주되고, 2 미만은 잘 조절되는 증상으로 간주된다. Mullol 등의 문헌[(2022) *J Allergy Clin Immunol Pract.* 10(6), 1434-1453]을 참조하고, 그 전체는 참조로서 본원에 통합된다. 총 중증도를 기준으로 하면, VAS 점수는 다음과 같다:

[0221] 경증 = VAS 0 ~ 3

[0222] 중등증 = VAS 3 초과 내지 7

[0223] 중증 = VAS 7초과 내지 10

[0224] 일 구현예에서, VAS 점수는 지난 24시간에 걸쳐 대상체의 증상을 평가하는 데 사용된다. 추가의 구현예에서, VAS는 대상체에 의해 자가 투여된다. 추가의 구현예에서, VAS는 전자적으로 자가 투여된다.

[0225] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CRS를 치료하는 상기 방법은 투여 기간 전, 예를 들어 투여 기간 직전 또는 투여 기간의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 전의 VAS 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후의 대상체의 VAS

점수를 적어도 약 2%만큼(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%만큼 (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 감소시키는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 일 구현예에서, 대상체는 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0226] 일 구현예에서, CRS를 치료하는 방법은 대상체의 VAS 점수를 중증 점수에서 중등도 점수로 감소시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, CRS를 치료하는 방법은 대상체의 VAS 점수를 중증 점수에서 경증 점수로 감소시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, CRS를 치료하는 방법은 대상체의 VAS 점수를 중등도 점수에서 경증 점수로 감소시키는 단계를 포함한다.

[0227] 일 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 VAS 점수는 5 이상이다.

[0228] 일 구현예에서, 본원에 제공된 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 최대 비강 흡기량(PNIF)과 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 PNIF를 증가시키는 단계를 포함한다. PNIF는 강제 흡기 동안 양쪽 비강을 통한 기류를 측정함으로써 비강 폐색을 평가하는 것으로서, 리터/분으로 표현된다. PNIF는 코를 통한 비강 흐름을 평가하기 위한 잘 검증된 기술이다(Scadding 등의 문헌[(2011) *Clin Transl Allergy* 1:2], 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 일 구현예에서, PNIF는 in-check 휴대용 비강 흡기 유량계를 사용하여 측정된다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 일 구현예에서, 대상체는 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0229] 일 구현예에서, 하루 이내에 3개의 PNIF 판독치가 수득되고, 가장 높은 판독치가 평가에 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 상기 방법은 투여 기간 전의 PNIF와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후의 대상체의 PNIF를 적어도 약 2%만큼(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%만큼 (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 증가시키는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 일 구현예에서, 대상체는 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0230] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 투여 기간 전 대상체의 중등도에 대한 환자의 전반적 인상(PGI-S) 점수 및 변화에 대한 환자의 전반적 인상(PGI-C) 점수 각각과 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 PGI-S 점수 또는 PGI-C 점수를 개선하는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 불응성 CRSsNP 환자이다. PGI-S 및 PGI-C 둘 다는 참여자가 CRS의 중증도를 평가하도록 요청하는 균형잡힌 리커트 척도를 사용하는 1개 항목 설문지이다. 구체적으로, PGI-S는 단일 상태 5점 범주형 척도를 사용하는데, 점수가 높을수록 더 중증 CRS를 나타낸다. PGI-C는 치료에 의한 CRS 상태의 인지된 변화를 과도적 7점 범주형 척도를 통해 특정 시점에 평가하는 데 사용된다. PGI-C의 경우, 점수 감소는 CRS의 개선을 나타내고 점수 증가는 CRS의 악화를 나타낸다.

[0231] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 상기 방법은 투여 기간 전의 PGI-S 점수 또는 PGI-C 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후의 대상체의 PGI-S 점수 또는 PGI-C 점수를 적어도 약 2%만큼(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%만큼 (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 개선하는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 일 구현예에서, 대상체는 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0232] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 PGI-S 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 PGI-S 점수를 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 또는 약 4.5점만큼 개선하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 상기 방법은 투여 기간 전의 대상체의 PGI-S 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 PGI-S 점수를 약 0.5 내지 약 4.5점, 약 1 내지 약 4.5점, 약 1.5 내지 약 4.5점, 약 2 내지 약 4.5점, 약 2.5 내지 약 4.5점, 약 3 내지 약 4.5점, 약 0.5 내지 약 4점, 약 0.5 내지 약 3.5점, 약 0.5 내지 약 3점, 약 0.5 내지 약 2.5점, 약 0.5 내지 약 2점, 약 1 내지 약 4점, 약 1 내지 약 3.5점, 약 1.5 내지 약 3점, 약 1.5 내지 약 2.5점, 약 1.5 내지 약 2점만큼 개선하는 단계를 포

함한다.. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 일 구현예에서, 대상체는 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0233] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 PGI-C 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후에 대상체의 PGI-C 점수를 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 또는 약 6.5점만큼 개선하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 상기 방법은 투여 기간 전의 대상체의 PGI-C 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 PGI-C 점수를 약 0.5 내지 약 6.5점, 약 1 내지 약 6.5점, 약 1.5 내지 약 6.5점, 약 2 내지 약 6.5점, 약 2.5 내지 약 6.5점, 약 3 내지 약 6.5점, 약 3.5 내지 약 6.5점, 약 4 내지 약 6.5점, 약 4.5 내지 약 6.5점, 약 5 내지 약 6.5점, 약 0.5 내지 약 6점, 약 0.5 내지 약 5.5점, 약 0.5 내지 약 5점, 약 0.5 내지 약 4.5점, 약 0.5 내지 약 4점, 약 1 내지 약 6.5점, 약 1.5 내지 약 6점, 약 2 내지 약 5.5점, 약 2.5 내지 약 5점, 약 3 내지 약 4.5점만큼 개선하는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 일 구현예에서, 대상체는 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0234] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 상기 방법은 CRS를 가지고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않은 대조군 대상체와 비교했을 때 대상체가 전신 코르티코스테로이드, 항생제, 또는 비강 수술로 구제를 처음 사용하기까지의 기간을 증가시키는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체 및 대조군 대상체는 각각 CRSsNP 환자, 예를 들어 불응성 CRSsNP 환자이다. 일 구현예에서, 구제를 처음 사용하기까지의 기간은 약 1일, 약 3일, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 또는 약 6주만큼 증가된다. 또 다른 구현예에서, 구제를 처음 사용하기까지의 기간은 적어도 약 1일, 적어도 약 3일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주, 또는 적어도 약 6주만큼 증가된다. 또 다른 구현예에서, 구제를 처음 사용하기까지의 기간은 약 20일 내지 약 100일, 약 30일 내지 약 100일, 약 20일 내지 약 75일, 약 20일 내지 약 50일, 또는 약 20일 내지 약 40일 증가된다. 또 다른 구현예에서, 구제를 처음 사용하기까지의 기간은 적어도 1개월, 예를 들어, 약 1개월 내지 약 6개월, 약 1개월 내지 약 4개월, 또는 약 1개월 내지 약 3개월 증가된다.

[0235] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CRS를 치료하는 방법은 CRS를 가지고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않은 대조군 대상체와 비교했을 때, CRS 증상의 악화로 인해 대상체가 전신 코르티코스테로이드, 항생제, 또는 비강 수술로 구제받는 빈도를 감소시키는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체 및 대조군 대상체는 각각 CRSsNP 환자, 예를 들어 불응성 CRSsNP 환자이다. 일 구현예에서, 구제 빈도는 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 9개월, 약 12개월, 약 15개월, 약 18개월, 약 21개월, 또는 약 24개월의 기간에 걸쳐 계산된다. 일 구현예에서, 대상체의 구제 빈도는 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%만큼 감소된다. 또 다른 구현예에서, 대상체의 구제 빈도는 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50% 만큼 감소된다.

[0236] 일부 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전, 예를 들어 치료 방법 직전 또는 투여 기간의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 전의 대상체의 펜실베니아 대학 냄새 인지 검사(UPSIT) 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 UPSIT 점수를 증가시키는 단계를 포함한다. “UPSIT”는 개인의 후각 시스템의 냄새 식별 기능을 평가하기 위한 상업적으로 이용 가능한 시험이다. UPSIT 점수의 이론적 범위는 0 내지 40의 범위에 속한다. 추가 세부 사항은 Doty 등의 문헌[(1989) *Perception & Psychophysics* 45, 381-384] 및 Saltagi 등의 문헌[(2021) *Allergy & Rhinology.* 12, 1-17]에 제공되어 있으며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0237] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CRS를 치료하는 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 UPSIT 점수와 비교하여 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 UPSIT 점수를 증가시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 UPSIT 점수는 33 미만이다. 일 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 UPSIT 점수는 18 미만이다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 UPSIT 점수는 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0이다.

[0238] 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후의 대상체의 UPSIT 점수는 투여 기간 전의 대상체의 UPSIT 점수보다 더 크다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후의 대상체의 UPSIT 점수는 33보다 크다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후의 대상체의 UPSIT 점수는 18보다 크다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후의 대상체의 UPSIT 점수는 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 상기 방법은 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 UPSIT 점수

를 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40만큼 증가시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 UPSIT 점수를 약 1 내지 약 40, 약 1 내지 약 30, 약 1 내지 약 20, 약 2 내지 약 30, 약 2 내지 약 20, 약 5 내지 약 40, 약 5 내지 약 30, 약 5 내지 약 20, 또는 약 5 내지 약 10만큼 증가시키는 단계를 포함한다.

[0239] 일부 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전, 예를 들어 투여 기간 직전 또는 투여 기간의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 전의 대상체의 UPSIT 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후의 대상체의 UPSIT 점수를 적어도 약 2%만큼(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%만큼 (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 증가시키는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0240] 일부 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전, 예를 들어 치료 방법 직전 또는 투여 기간의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 전의 대상체의 UPSIT 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 UPSIT 점수를 적어도 약 2배(예를 들어 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배, 약 30배, 약 35배, 또는 약 40배 (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함))만큼 증가시키는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0241] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 CRS를 치료하는 방법은, 예를 들어 변형된 Lund-Kennedy(MLK) 내시경 채점 시스템을 통해 대상체의 부비동 내시경 점수를 결정하는 단계를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "MLK" 내시경 채점 시스템은 Psaltis 등의 문헌[(2014) *The Laryngoscope* 124, 2216-2223]에 기술된 것과 같고, 동 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. MLK 내시경 채점 시스템의 이론적 범위는 0 내지 12이다.

[0242] CRS의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 방법의 일 구현예는 투여 기간 전, 예를 들어 치료 방법 직전 또는 투여 기간의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 전의 대상체의 MLK 내시경 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후에 대상체의 MLK 내시경 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 MLK 점수는 4 이상이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 투여 기간 전의 대상체의 MLK 점수는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간 전의 대상체의 MLK 점수는 약 5 내지 약 12, 약 6 내지 약 12, 약 7 내지 약 12, 약 8 내지 약 12, 또는 약 10 내지 약 12이다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전의 대상체의 MLK 점수는 CRS가 없는 대조군 대상체의 점수보다 더 높다.

[0243] 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후의 대상체의 부비동 내시경의 MLK 점수는 4보다 작다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후의 대상체의 부비동 내시경의 MLK 점수는 3, 2, 1, 또는 0이다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후의 대상체의 MLK 점수는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12만큼 감소된다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후의 대상체의 MLK 점수는 약 1 내지 약 12, 약 2 내지 약 12, 약 3 내지 약 12, 약 4 내지 약 12, 약 5 내지 약 12, 약 6 내지 약 12, 약 7 내지 약 12, 약 8 내지 약 12, 또는 약 9 내지 약 12만큼 감소된다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후의 대상체의 MLK 점수는 약 1 내지 약 12, 약 2 내지 약 11, 약 3 내지 약 10, 약 4 내지 약 9만큼 감소된다.

[0244] 일부 구현예에서, CRS의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법은 투여 기간 전의 대상체의 MLK 점수와 비교했을 때 투여 기간 동안 또는 후의 대상체의 MLK 점수를 적어도 약 2%(예를 들어, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함))만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체는 CRSsNP 환자이다. 추가의 구현예에서, 대상체는 투여 기간 전의 호산구 수치가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP 환자이다. 일 구현예에서, 대상체는 불응성 CRSsNP 환자이다.

[0245] 일부 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구의 수는 CRS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구의 수보다 더 크다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 내 호중구의 수는 CRS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구의 수보다 적어도 약 1.2배(예를 들어 약 1.5배, 약 2배, 약 2.5배, 약 3배, 약 3.5배, 약 4배, 약 4.5배, 약 5배,

약 5.5배, 약 6배, 약 6.5배, 약 7배, 약 7.5배, 약 8배, 약 8.5배, 약 9배, 약 9.5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배, 또는 약 30배 (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 많다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플 내 호중구의 수는 CRS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구의 수보다 적어도 약 2%(예를 들어 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 약 200%, 약 300%, 약 400%, 약 500%, 약 600%, 약 700%, 약 800%, 약 900%, 또는 약 1000% (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 많다.

[0246] 일부 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 세포간 부착 분자 1(ICAM1)의 수준은 CRS가 없는 대조군 대상체와 비교했을 때 더 높다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 ICAM1의 수준은 CRS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 ICAM1의 수준보다 적어도 약 1.2배(예를 들어 약 1.5배, 약 2배, 약 2.5배, 약 3배, 약 3.5배, 약 4배, 약 4.5배, 약 5배, 약 5.5배, 약 6배, 약 6.5배, 약 7배, 약 7.5배, 약 8배, 약 8.5배, 약 9배, 약 9.5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배, 또는 약 30배 (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 많다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 ICMA1의 수준은 CRS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 ICAM1의 수준보다 적어도 약 2%(예를 들어 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 약 200%, 약 300%, 약 400%, 약 500%, 약 600%, 약 700%, 약 800%, 약 900%, 또는 약 1000%(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 많다.

[0247] 일부 구현예에서, 하나 이상의 유전자의 발현은, CRS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 조직에서의 하나 이상의 유전자의 발현과 비교했을 때 투여 기간 전에 대상체의 조직에서 변경된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 유전자의 발현은, CRS가 없는 대조군 대상체와 비교했을 때 투여 기간 전에 대상체의 조직에서 증가된다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 조직에서의 하나 이상의 유전자의 발현은 CRS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 조직에서의 하나 이상의 유전자의 발현과 비교하여 적어도 약 1.2배(예를 들어 약 1.5배, 약 2배, 약 2.5배, 약 3배, 약 3.5배, 약 4배, 약 4.5배, 약 5배, 약 5.5배, 약 6배, 약 6.5배, 약 7배, 약 7.5배, 약 8배, 약 8.5배, 약 9배, 약 9.5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배, 또는 약 30배 (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 높다.

[0248] 일부 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 조직에서의 하나 이상의 유전자의 발현은 CRS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 조직에서의 하나 이상의 유전자의 발현과 비교해 약 2%(예를 들어 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 약 200%, 약 300%, 약 400%, 약 500%, 약 600%, 약 700%, 약 800%, 약 900%, 또는 약 1000%(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 높다.

[0249] 일부 구현예에서, 하나 이상의 유전자의 발현은 CRS가 없는 대조군 대상체와 비교했을 때 투여 기간 전에 대상체의 조직에서 감소된다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 조직에서의 하나 이상의 유전자의 발현은 CRS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 조직에서의 하나 이상의 유전자의 발현보다 적어도 약 2% (예를 들어 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 적다.

[0250] 일부 구현예에서, 조직은 부비동 조직이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 유전자는 T-bet, GATA 결합 단백질 3(GATA-3), RAR 관련 희귀 수용체 C, IFN-γ, 인터류킨(IL)-5, IL-17A, IL-22, IL-23, IL-8, TLR-2, 및 IL-10으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 암호화한다.

[0251] 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 CRS가 발생할 위험이 있다. 이와 같이, 치료를 필요로 하는 대상체에게 CRS가 발생할 위험이 있는 경우, 본원에 제공된 방법은 예방적 방법인 것으로 간주될 수 있다. 일부 구현예에서, CRS가 발생할 위험이 있는 대상체는 다음 병태 중 하나 이상을 갖고 있거나 가졌다: 급성 비부비동염, 바이러스성 호흡기 감염, 알러지성 비염, 비알러지성 비염, 천식, 기관지염, 폐렴, 위식도 역류 질환, 아데노 편도염, 수면 무호흡증, 중이염, 알러지성 또는 비알러지성 상기도 질환, 알러지성 또는 비알러지성 하기도 질환, 상피 세포 장애, 공통 가변형 면역부전, HIV 감염, 낭성 섬유증(CF), 섬모 운동이상증, 다발성혈관염을 동반한 육아종증, 유육종증, 및 만성 폐색성 폐질환.

[0252] 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 담배 연기에 반복적으로 노출되거나 노출되었다. 본원에서 사용

되는 바와 같이, 담배 연기에 대한 “반복적 노출”은 담배 연기를 흡입하는 것의 하나 이상의 부작용과 연관되거나, 이를 초래하거나, 이의 발생 위험을 증가시키기에 충분히 빈번한 노출에 관한 것이다. 담배 연기를 흡입하는 것의 비제한적인 부작용은 암(예를 들어 폐암), 관상동맥 심장 질환, 호흡기 감염증, 뇌졸중, 폐 질환, 당뇨병, 만성 폐색성 폐 질환(COPD), 폐기종, 만성 기관지염, 결핵, 안구 질환, 면역 기능장애, 및 류마티스 관절염이다. 일부 구현예에서, 대상체는 한 달에 적어도 한 번, 예를 들어 2주에 적어도 한 번, 1주에 적어도 한 번, 적어도 격일마다, 적어도 매일, 또는 매일 여러 번 담배 연기에 노출된다. 일부 구현예에서, 대상체는 궐련과 같은 담배 함유 제품의 직접 흡연자(active smoker)이다. 일부 구현예에서, 대상체는 담배 연기에 간접적으로 노출된다.

[0253] 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 암호화하는 유전자에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는다: Ring1A 및 YY1 결합 단백질(RYBP), 아실옥시아실 가수분해효소(AOAH), IL-1 수용체-연관 키나아제 4, IL-1 수용체-유사 1, 톨-유사 수용체(TLR)-2, TLR-1, TLR-5, 낭성 섬유증 막관통 전도 조절자(CFTR), 및 형질전환 성장 인자 베타-1. 일부 구현예에서, 하나 이상의 돌연변이는 단일 뉴클레오티드 다형성이다. 일부 구현예에서, 단일 뉴클레오티드 다형성은 AOAH를 암호화하는 유전자에서의 rs4504543, 또는 RYBP를 암호화하는 유전자에서의 rs4532099이다. CRS와 연관된 돌연변이 및 위험 인자에 대한 추가 세부 사항은 Cho 등의 문헌[*J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016]에 제공되어 있으며, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0254] 본원에 제공된 CRS를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, CRS는 알러지성 결막염, 아토피 피부염, 천식, 요로 감염, 및 피부/연조직 감염으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 병태의 존재 또는 발생과 연관이 있다.

[0255] 일 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 2개 이상의 증상을 갖는 CRS를 가진 성인이고, 증상 중 하나는 12주 이상 동안의 비강 차단, 비강 폐색, 비충혈, 또는 비강 분비물(전방/후방 콧물)이며, (i) 안면통 및/또는 안면 압박감을 동반하거나 동반하지 않고; (ii) 후각의 감소 또는 상실을 동반하거나 동반하지 않는다.

[0256] 일 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 2개 이상의 증상을 갖는 CRS를 가진 아동이고, 증상 중 하나는 12주 이상 동안의 비강 차단, 비강 폐색, 비충혈, 또는 비강 분비물(전방/후방 콧물)이며, (i) 안면통 및/또는 안면 압박감을 동반하거나 동반하지 않고; (ii) 기침을 동반하거나 동반하지 않는다.

[0257] 일 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 난치성 CRS를 갖고, 대상체는 권장 약물(예를 들어 직전 해에 비강내 코르티코스테로이드 치료 및 최대 2회의 단기 항생제 또는 전신 코르티코스테로이드 과정)로 치료받거나 수술을 했음에도 불구하고 지속적인 CRS 증상을 갖는다. 난치성 CRS는 본원에서 “불응성 CRS”로도 지칭된다.

[0258] 일 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 일차 CRS를 갖는데, 이는 국소화된 일차 CRS 또는 미만성 일차 CRS일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 이차 CRS를 갖는데, 이는 국소화된 이차 CRS 또는 미만성 이차 CRS일 수 있다(Fokkens 등의 문헌[(2020). Rhinology. 58(2), 82-111], 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨).

[0259] 일부 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1 수치는 약 1 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL의 범위이다. 본 개시는 CRS의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 추가로 제공하며, 상기 방법은 다음을 포함한다: (a) 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서 DPP1 수치를 결정하는 단계, 및 (b) 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계. 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 DPP1 수치, 또는 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1 수치는 약 1 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL의 범위, 예를 들어 약 3 ng/mL, 약 5 ng/mL, 약 7 ng/mL, 약 10 ng/mL, 약 13 ng/mL, 약 15 ng/mL, 약 17 ng/mL, 약 20 ng/mL, 약 30 ng/mL, 약 40 ng/mL, 약 50 ng/mL, 약 60 ng/mL, 약 70 ng/mL, 약 80 ng/mL, 약 90 ng/mL, 약 100 ng/mL, 약 150 ng/mL, 약 200 ng/mL, 약 250 ng/mL, 약 300 ng/mL, 약 350 ng/mL, 약 400 ng/mL, 약 450 ng/mL, 약 500 ng/mL, 약 550 ng/mL, 약 600 ng/mL, 약 650 ng/mL, 약 700 ng/mL, 약 750 ng/mL, 약 800 ng/mL, 약 850 ng/mL, 약 900 ng/mL, 약 950 ng/mL, 또는 약 1000 ng/mL(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)이다. 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 DPP1 수치 또는 조성물의 투여 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1 수치는 약 5 ng/mL 내지 약 20 ng/mL의 범위이다. 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 DPP1 수치 또는 조성물의 투여 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1 수치는 약 1 ng/mL 내지 약 100 ng/mL의 범위이다.

[0260] 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 DPP1의 수치 또는 활성 또는 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1 수치 또는 활성은 CRS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1 수

치 또는 활성보다 각각 적어도 약 1.2배(예를 들어 약 1.5배, 약 2배, 약 2.5배, 약 3배, 약 3.5배, 약 4배, 약 4.5배, 약 5배, 약 5.5배, 약 6배, 약 6.5배, 약 7배, 약 7.5배, 약 8배, 약 8.5배, 약 9배, 약 9.5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배, 또는 약 30배 (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 높다.

[0261] 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 DPP1 수치 또는 활성 또는 조성물의 투여 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1 수치 또는 활성은 CRS가 없는 대조군 대상체에서의 DPP1 수치 또는 활성보다 적어도 약 2%(예를 들어 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 약 200%, 약 300%, 약 400%, 약 500%, 약 600%, 약 700%, 약 800%, 약 900%, 또는 약 1000%(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 높다.

[0262] 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1의 활성은 (a) 조성물의 투여 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1의 활성보다 적고/적거나, (b) CRS를 가지고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않은 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1의 활성보다 적다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서의 DPP1의 활성은 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1의 활성 및/또는 (b) CRS를 가지고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않은 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1의 활성보다 적어도 약 2%(예를 들어 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 낮다.

[0263] 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1 수치는 (a) 조성물의 투여 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1 수치 및/또는 (b) CRS를 가지고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않은 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1 수치보다 적다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서의 DPP1 수치는 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1 수치 및/또는 (b) CRS를 가지고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않은 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1 수치보다 적어도 약 2%(예를 들어 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 낮다.

[0264] 일부 구현예에서, DPP1 및 이의 수치는, 예를 들어 웨스턴 블롯팅 및 효소 활성 검정과 같은 방법을 사용하여 검출할 수 있고/있거나 정량화할 수 있다. 추가 세부 사항은 Pham 등의 문헌[(1999) *Proc Natl Acad Sci* 96(15), 8627-32]; Chen 등의 문헌[(2021) *J. Med. Chem.* 64, 11857-11885]; Hamon 등의 문헌[(2016) *J Biol Chem.* 291(16), 8486-99]; 및 국제 특허 출원 공개 제2021/154812호에 제공되어 있으며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0265] 일부 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 호중구 세포외 덫(NET) 수치는 약 1 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL의 범위이다. 본 개시는 CRS의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 추가로 제공하며, 상기 방법은 다음을 포함한다: (a) 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서 NET 수치를 결정하는 단계, 및 (b) 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 치료 기간 동안 대상체에게 투여하는 단계. 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 호중구 세포외 덫(NET) 수치, 또는 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NET 수치는 약 1 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL의 범위, 예를 들어 약 3 ng/mL, 약 5 ng/mL, 약 7 ng/mL, 약 10 ng/mL, 약 13 ng/mL, 약 15 ng/mL, 약 17 ng/mL, 약 20 ng/mL, 약 30 ng/mL, 약 40 ng/mL, 약 50 ng/mL, 약 60 ng/mL, 약 70 ng/mL, 약 80 ng/mL, 약 90 ng/mL, 약 100 ng/mL, 약 150 ng/mL, 약 200 ng/mL, 약 250 ng/mL, 약 300 ng/mL, 약 350 ng/mL, 약 400 ng/mL, 약 450 ng/mL, 약 500 ng/mL, 약 550 ng/mL, 약 600 ng/mL, 약 650 ng/mL, 약 700 ng/mL, 약 750 ng/mL, 약 800 ng/mL, 약 850 ng/mL, 약 900 ng/mL, 약 950 ng/mL, 또는 약 1000 ng/mL(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)이다.

[0266] 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 NET 수치 또는 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1 수치는 CRS가 없는 건강한 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NET 수치보다 적어도 약 1.2배(예를 들어 약 1.5배, 약 2배, 약 2.5배, 약 3배, 약 3.5배, 약 4배, 약 4.5배, 약 5배, 약 5.5배, 약 6배, 약 6.5배, 약 7배, 약 7.5배, 약 8배, 약 8.5배, 약 9배, 약 9.5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배, 또는 약 30배 (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 높다.

[0267] 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 NET 수치 또는 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NET 수치는 CRS가 없는 대조군 대상체에서의 NET 수치보다 적어도 약 2%(예를 들어 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 약 200%, 약 300%, 약 400%, 약 500%, 약 600%, 약 700%, 약 800%, 약 900%, 또는 약 1000%(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 높다.

[0268] 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 호중구 세포외 덫(NEP) 수치는 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NET 수치 및/또는 (b) CRS를 가지고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않은 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NET 수치보다 더 낮다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서의 NET 수치는 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NET 수치 및/또는 (b) CRS를 가지고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않은 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NET 수치보다 적어도 약 2%(예를 들어 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 낮다.

[0269] 일부 구현예에서, NET 수치는 순환하는 혈장 NET 수치이다. 일부 구현예에서, NET 수치는 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA)을 사용하여 골수과산화효소와 같은 NET-분자와 복합체화된 DNA(MPO-DNA) 또는 호중구 엘라스타아제와 같은 NET-분자와 복합체화된 DNA(NE-DNA)를 측정하고; 형광 현미경, NET-성분의 유세포 분석 검출, 세포외 DNA와 NET-연관된 분자(NE, MPO, CitH3)의 공동국소화를 검출하기 위한 면역형광에 의해, 또는 유세포 계측법 또는 공초점 현미경 기반 방법을 사용해 시트룰린화된 히스톤의 존재를 측정함으로써 결정된다. NET 수치를 결정하는 것에 대한 추가 세부 사항은 Arends 등의 문헌[(2019) *J. Vis. Exp.* 143, e59150]; Gal 등의 문헌[(2020) *Sci Rep* 10, 4320]; 및 Thalin 등의 문헌[(2019) *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 39, 1724-1738]에 제공되어 있으며, 이들 각각은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0270] 일부 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 호중구 세린 프로테아제(NSP) 수치는 약 1 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL의 범위이다. 본 개시는 CRS의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 추가로 제공하며, 상기 방법은 다음을 포함한다: (a) 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서 NSP 수치를 결정하는 단계, 및 (b) 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 치료 기간 동안 대상체에게 투여하는 단계. 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 NSP 수치, 또는 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NSP 수치는 약 1 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL의 범위, 예를 들어 약 3 ng/mL, 약 5 ng/mL, 약 7 ng/mL, 약 10 ng/mL, 약 13 ng/mL, 약 15 ng/mL, 약 17 ng/mL, 약 20 ng/mL, 약 30 ng/mL, 약 40 ng/mL, 약 50 ng/mL, 약 60 ng/mL, 약 70 ng/mL, 약 80 ng/mL, 약 90 ng/mL, 약 100 ng/mL, 약 150 ng/mL, 약 200 ng/mL, 약 250 ng/mL, 약 300 ng/mL, 약 350 ng/mL, 약 400 ng/mL, 약 450 ng/mL, 약 500 ng/mL, 약 550 ng/mL, 약 600 ng/mL, 약 650 ng/mL, 약 700 ng/mL, 약 750 ng/mL, 약 800 ng/mL, 약 850 ng/mL, 약 900 ng/mL, 약 950 ng/mL, 또는 약 1000 ng/mL(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)이다.

[0271] 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 NSP 수치 또는 활성 또는 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NSP 수치 또는 활성은 CRS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NSP 수치 또는 활성보다 각각 적어도 약 1.2배(예를 들어 약 1.5배, 약 2배, 약 2.5배, 약 3배, 약 3.5배, 약 4배, 약 4.5배, 약 5배, 약 5.5배, 약 6배, 약 6.5배, 약 7배, 약 7.5배, 약 8배, 약 8.5배, 약 9배, 약 9.5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배, 또는 약 30배 (그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 높다.

[0272] 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 NSP 수치 또는 활성 또는 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NSP 수치 또는 활성은 CRS가 없는 대조군 대상체에서의 NSP 수치 또는 활성보다 각각 적어도 약 2%(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 200%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900%, 또는 적어도 약 1000%(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 높다.

[0273] 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 호중구 세린 프로테아제

(NSP)의 활성은 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NSP의 활성 및/또는 (b) CRS를 가지고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않은 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NSP의 활성보다 더 적다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서의 NSP의 활성은 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NSP의 활성 및/또는 (b) CRS를 가지고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않은 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NSP의 활성보다 적어도 약 2%(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 낮다.

[0274] 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 호중구 세린 프로테아제(NSP) 수치는 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NSP 수치 및/또는 (b) CRS를 가지고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않은 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NSP 수치보다 더 적다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후에 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플에서의 NSP 수치는 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NSP 수치 및/또는 (b) CRS를 가지고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않은 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 NSP 수치보다 적어도 약 2%(예를 들어 적어도 약 3%, 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 낮다.

[0275] 일부 구현예에서, NSP는 분비된 NSP 또는 세포질 과립 내의 NSP이다. 일부 구현예에서, NSP는 NSP의 전구형태(proform)이다. 일부 구현예에서, NSP는 NSP의 활성 형태(active form)이다. 일부 구현예에서, NSP는 분비된 전구형태의 NSP이다. 일부 구현예에서, NSP는 호중구 엘라스타아제(NE), 프로테이나제 3(PR3), 카텝신 G(CatG), 호중구 세린 프로테아제 4(NSP4), 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, NSP는 세포 표면-국소화된 NSP, 세포내 NSP, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 세포 표면-국소화된 NSP 또는 세포내 NSP의 수치는 유세포 계측법을 사용하여 측정된다.

[0276] 일부 구현예에서, 호중구 엘라스타아제(NE), 프로테이나제 3(PR3), 카텝신 G(CatG), 또는 이들의 수치는, 예를 들어 웨스턴 블롯팅, ELISA 검정, 효소 활성 검정, 또는 이들의 임의의 조합과 같은 방법을 사용하여 검출 및/또는 정량화될 수 있다. ELISA 검정의 비제한적인 예는 ProAxsis(Belfast, Northern Ireland)의 ProteaseTag® Active NE 면역검정, ProteaseTag® Active PR3 면역검정, 및 ProteaseTag® Active CatG 면역검정을 포함한다. 활성 검정의 비제한적인 예는 NE 효소 동역학 검정, PR3 효소 동역학 검정, 및 CatG 효소 동역학 검정을 포함한다. 일부 구현예에서, NSP4 및 이의 수치는, 예를 들어 웨스턴 블롯팅 및 효소 활성 검정과 같은 방법을 사용하여 검출할 수 있고/있거나 정량화할 수 있다. 추가 세부 사항은 Perera 등의 문헌[(2012) *PNAS* 109, 6229-6234]; Perera 등의 문헌[(2013) *J Immunol* 191, 2700-2707]; Kasperkiewicz 등의 문헌[(2015) *PLoS One* 10(7):e0132818]에 제공되어 있으며; 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0277] 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 부비동 조직, 혈액, 혈청, 백혈구(WBC), 호중구, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0278] 본원에 제공된 CRS를 치료하는 방법에서, 약학적 조성물은 적절한 투여 경로에 의해 투여된다. 투여 경로는 경구, 장, 경점막, 직장, 비강내, 흡입(예를 들어, 에어로졸을 통한 흡입), 구강(예: 설하), 질, 경막내, 안구내, 경피, 자궁 내(또는 난소 내), 비경구(예: 정맥내, 피하, 피내, 근육내(골격, 횡격막, 및/또는 심근에 대한 투여를 포함함), 피내, 흉막내, 뇌내, 관절내, 혈관내 또는 주입을 통한 비경구), 국소(예: 피부 및 점막 표면(기도 표면 포함) 모두에 대한 국소 투여, 및 경피 국소 투여), 림프내 등 뿐만 아니라 조직 또는 기관에 대한(예를 들어 간, 골격근, 심근, 횡격막 근육, 또는 뇌에 대한) 직접 투여 경로를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여는 중추신경계 내로의 주입에 의한 것이다. 일 구현예에서, 투여는 장내 경로를 통해 이루어지며 비위(NG) 튜브를 통해 수행된다.

[0279] 바람직한 구현예에서, 투여 경로는 경구이다. 추가의 구현예에서, 투여는 1일 1회 경구 투여이다. 추가의 구현예에서, 약학적 조성물은 10 mg, 25 mg, 또는 40 mg의 식 (I)의 화합물을 포함한다. 추가의 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카텝이다.

[0280] 임의의 주어진 경우의 투여 기간의 길이는 치료 또는 예방 중인 CRS의 성질 및 중증도에 따라 달라질 수 있고

처방 의사가 결정할 수 있다. 일부 구현예에서, 투여 기간은 약 30일, 약 35일, 약 40일, 약 45일, 약 50일, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월, 약 14개월, 약 15개월, 약 16개월, 약 17개월, 약 18개월, 약 19개월, 약 20개월, 약 21개월, 약 22개월, 약 23개월, 약 24개월, 약 30개월, 약 36개월, 약 4년, 약 5년, 약 10년, 약 15년, 또는 약 20년이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 또는 조성물은 약 24주의 기간 동안 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 또는 조성물은 약 52주의 기간 동안 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간은 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 13개월, 적어도 약 14개월, 적어도 약 15개월, 적어도 약 16개월, 적어도 약 17개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 19개월, 적어도 약 20개월, 적어도 약 21개월, 적어도 약 22개월, 적어도 약 23개월, 적어도 약 24개월, 적어도 약 30개월, 적어도 약 36개월, 적어도 약 4년, 적어도 약 5년, 적어도 약 10년, 적어도 약 15년, 또는 적어도 약 20년이다.

[0281] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에 대한 투여 기간은 적어도 약 30일, 적어도 약 35일, 적어도 약 40일, 적어도 약 45일, 적어도 약 50일, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 적어도 약 5년이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법에 대한 투여 기간은 약 30일 내지 약 180일이다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간은 약 30일 내지 약 36개월, 또는 약 30일 내지 약 30개월, 또는 약 30일 내지 약 24개월, 또는 약 30일 내지 약 18개월, 또는 약 30일 내지 약 12개월, 또는 약 30일 내지 약 6개월, 또는 약 6개월 내지 약 30개월, 또는 약 6개월 내지 약 24개월, 또는 약 6개월 내지 약 18개월, 또는 약 12개월 내지 약 36개월, 또는 약 12개월 내지 약 24개월이다.

[0282] 일 구현예에서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 50년이다. 예를 들어, 일 구현예에서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 40년, 약 1년 내지 약 25년, 1년 내지 약 20년, 약 1년 내지 약 15년, 약 1년 내지 약 10년, 약 1년 내지 약 5년, 약 1년 내지 약 3년, 약 1년 내지 약 2년, 약 2년 내지 약 15년, 약 2년 내지 약 10년, 약 2년 내지 약 8년, 약 2년 내지 약 5년, 약 2년 내지 약 4년, 또는 약 2년 내지 약 3년이다.

[0283] 일 구현예에서, 대상체에게 약학적 조성물이 만성적으로 투여된다. 즉, CRS에 대한 치료가 개시된 후, 대상체에게 조성물이 대상체의 전체 수명 동안 투여된다.

[0284] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 1일 1회 또는 1일 2회 이상 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 투여 기간 동안 1일 2회 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 투여 기간 동안 매일, 격일로, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 또는 6일마다 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 매주, 2주마다, 또는 3주마다 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 매일 대략 동일한 시간에 투여된다.

[0285] 바람직한 구현예에서, 약학적 조성물의 투여는 1일 1회이다. 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물의 투여는 1일 2회이다. 또 다른 구현예에서, 투여는 주 1회, 주 2회, 주 3회, 주 4회, 주 5회, 또는 주 6회이다.

[0286] 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 단독으로 사용되거나, 치료 의사가 투여하는 표준 치료와 함께 사용될 수 있다. 임의의 표준 치료 치료제가 본원에 개시된 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 CRS를 치료하기 위해 수술을 받았거나 받을 것이다.

[0287] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 이차 요법과 조합하여 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 이차 요법은 다음 중 하나 이상을 포함한다: 스테로이드, 항히스타민제, 항생제, 항우울제, 생물학적 제제, 항류코트리엔, 비강 식염수 세척, 및 수술적 중재. 일부 구현예에서, 스테로이드는 플루티카손 프로피오네이트 또는 모메타손 푸로에이트이다. 추가의 구현예에서, 스테로이드는 모메타손 푸로에이트이다. 일부 구현예에서, 스테로이드는 국소, 비강내, 전신, 또는 경구 투여된다. 항히스타민제의 비제한적인 예는 슈도에페드린, 로라타딘, 세티리진, 및 디펜하이드라민을 포함한다. 일부 구현예에서, 항생제는 마크롤라이드 항생제이다. 일부 구현예에서, 마크롤라이드 항생제는 에리트로마이신, 록시트로마이신, 아지트로마이신, 또는 클라리트로마이신이다. 일부 구현예에서, 항우울제는 데시프라민 또는 플루옥세틴이다. 일부 구현예에서, 생물학적 제제는 두필루맙, 오말리주맙, 벤랄리주맙, 레슬리주맙, 또는 메폴리주맙이다. 항-류코트리엔제의 비제한적인 예는 몬테루카스트, 자피르루카스트, 및 프란루카스트, 및 5-리폭시게나아제 억제제(예컨대, 질류톤)를 포함한다. 일부 구현예에서, 수술적 중재는 기능적 내시경 부비동 수술(FESS)이다.

[0288] 본원에서 사용되는 바와 같이, “병용” 투여라는 용어는 것은 2개의 (또는 그 이상의) 상이한 치료제가 대상체가 장애(예컨대 CRS)를 앓고 있는 동안 대상체에게 전달되어, 치료제가 환자에게 미치는 효과가 하나의 시점에 중첩되는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 소정의 구현예에서, 하나의 치료제의 전달은 제2 치료제의 전달이 시작될 때 여전히 발생하므로, 투여의 관점에서 중첩이 이루어진다. 이는 때때로 본원에서 “동시(simultaneous 또는 concurrent)” 전달로 지칭된다. 다른 구현예에서, 하나의 치료제의 전달은 다른 치료제의 전달이 시작되기 전에 종료되는데, 이는 “순차적(sequential 또는 serial)” 전달로서 지칭될 수 있다.

[0289] 일부 구현예에서, 치료는 병용 투여로 인해 더 효과적이다. 예를 들어, 제2 치료제가 더 효과적이며; 예를 들어 동등한 효과가 더 적은 제2 치료제로 나타나거나, 제2 치료제는 제1 치료제 없이 제2 치료제가 투여된 경우에 나타날 수 있는 것보다 더 큰 정도로 증상을 감소시키거나, 제1 치료제의 경우에도 유사한 상황이 나타난다. 2개의 치료제의 효과는 부분적으로 부가성이거나, 완전히 부가성이거나, 부가성보다 더 클 수 (상승작용을 할 수) 있다.

[0290] 본원에서 사용되는 조성물은 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 중 어느 하나 또는 그 이상의 유효량을 포함한다.

[0291] 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 단독으로 사용될 수도 있지만, 일반적으로 식 (I)의 화합물/염(활성 약학적 성분(API))이 약학적으로 허용 가능한 보조제(들), 희석제(들), 및/또는 담체(들)를 포함하는 약학적 조성물에 존재하는 약학적 조성물의 형태로 투여될 것이다. 일 구현예에서, 약학적 조성물은 모든 목적으로 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 국제 출원 공개 제WO 2019/166626호에 기술된 약학적 조성물 중 하나이다.

[0292] 적절한 약학적 제형의 선택 및 제조를 위한 종래의 절차는, 예를 들어 M. E. Aulton, Churchill Livingstone의 문헌[“Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs”, 2nd Ed. 2002]에 기술되어 있으며, 동 문헌은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 적절한 담체, 희석제, 부형제 등은 표준 약학적 텍스트에서 찾을 수 있다. 예를 들어 Handbook of Pharmaceutical Additives, 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 1994를 참조한다.

[0293] 투여 방식에 따라, 약학적 조성물은 약 0.05 내지 약 99 중량%, 예를 들어, 약 0.05 내지 약 80 중량%, 또는 약 0.10 내지 약 70 중량%, 또는 약 0.10 내지 약 50 중량%의 API를 포함할 수 있고, 모든 중량%는 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 한다. 본원에서 달리 제공되지 않는 한, 본원에 제공된 API 중량%는 식 (I)의 화합물의 각 유리 염기 형태에 대한 것이다.

[0294] 일 구현예에서, 약학적 조성물은 필름 코팅된 경구 정제의 경구 투여 형태이다. 또 다른 구현예에서, 경구 투여 형태는 시험관 내 시험 조건 하에서 신속한 용해 특성을 갖는 즉시 방출형 투여 형태이다. 일 구현예에서, 경구 투여 형태는 본원에 개시된 일일 투여량에 도달하도록 1일 1회 투여된다. 추가의 구현예에서, 경구 투여 형태는 매일 대략 동일한 시간에, 예를 들어 아침 식사 전에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 경구 투여 형태는 본원에 개시된 일일 투여량에 도달하도록 1일 2회 투여된다.

[0295] 일부 구현예에서, 본 개시의 조성물은 식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용하여 제형화된다. 약학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어 염산 또는 인산과 같은 무기산으로부터 유래되거나, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 만델산 등과 같은 유기산으로부터 유래된 산 부가염을 포함한다. 일부 구현예에서, 염은 무기 염기(예: 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 또는 수산화 제2철) 또는 유기 염기(예: 이소프로필아민, 트리메틸아민, 히스티딘, 프로카인) 등으로부터 유래될 수 있다.

[0296] 본 개시는 본원에 제공된 방법에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함하는 조성물을 제공한다. 본원에 제공된 화합물 중 어느 하나는 본원에 제공된 방법 중 하나를 통해 전달하기 위한 조성물에 사용될 수 있다.

[0297] 일부 구현예에서, 조성물은 고형분 형태, 예컨대 재구성에 적합한 동결건조된 분말, 액체 용액, 현탁액, 유화액, 정제, 알약, 캡슐, 서방형 제형, 또는 분말이다. 일부 구현예에서, 리포좀, 나노캡슐, 미세입자, 미소구체, 지질 입자, 소포 등과 같은 전달 비히클이 사용될 수 있다.

[0298] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 및/또는 비히

클, 예를 들어 용매, 완충액, 용액, 분산 배지, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장성 제제, 및 흡수 지연제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 및/또는 비히클은 식염수, 완충 식염수, 덱스트로스, 물, 글리세롤, 멸균 등장성 수성 완충액, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 및/또는 비히클은 인산염 완충 식염수, 멸균 식염수, 락토오스, 수크로오스, 인산칼슘, 덱스트란, 한천, 펙틴, 땅콩유, 참기름, 약학적 등급의 만니톨, 락토오스, 전분, 스테아린산마그네슘, 사카린 나트륨, 셀룰로오스, 탄산마그네슘, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 또는 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물은 소량의 유화제 또는 습윤제, 또는 pH 완충제를 추가로 포함한다.

[0299] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물은 다른 종래의 약학적 성분, 예컨대 보존제, 또는 화학적 안정화제, 예컨대 클로로부탄올, 소르브산칼륨, 소르브산, 이산화황, 갈산프로필, 파라벤, 에틸 바닐린, 글리세린, 페놀, 파라클로로페놀, 또는 알부민을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물은 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 또는 티메로살과 같은 항균제 및 항진균제; 당 또는 염화나트륨과 같은 등장화제; 및/또는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수 지연제를 추가로 포함할 수 있다.

[0300] 일부 구현예에서, 약학적 조성물에 존재하는 식 (I)의 화합물의 양은 투여 방식에 따라 달라진다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.05%w 내지 약 99%w(중량%), 예를 들어 약 0.5%w, 약 1%w, 약 5%w, 약 10%w, 약 15%w, 약 20%w, 약 25%w, 약 30%w, 약 35%w, 약 40%w, 약 45%w, 약 50%w, 약 55%w, 약 60%w, 약 65%w, 약 70%w, 약 75%w, 약 80%w, 약 85%w, 약 90%w, 약 95%w, 약 98%w, 또는 약 99%w(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.05%w 내지 약 80%w, 또는 약 0.10%w 내지 약 70%w, 또는 약 0.10%w 내지 약 50%w의 활성 성분(식 (I)의 화합물)을 포함하며, 모든 중량%는 총 조성물을 기준으로 한다.

[0301] 일부 구현예에서, 약학적 조성물에 존재하는 보조제(들), 희석제(들), 또는 담체(들)는 투여 방식에 기초하여 선택된다. 예를 들어, 경구 투여의 경우, 본 개시의 화합물은 보조제(들), 희석제(들) 또는 담체(들), 예를 들어, 락토오스, 사카로오스, 소르비톨, 만니톨; 전분, 예를 들어, 감자 전분, 옥수수 전분 또는 아밀로펙틴; 셀룰로오스 유도체; 결합제, 예를 들어, 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈; 붕해제, 예를 들어 셀룰로오스 유도체, 및/또는 윤활제, 예를 들어, 스테아린산마그네슘, 스테아린산칼슘, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 파라핀 등과 혼합된 다음 정제로 압축될 수 있다. 코팅된 정제가 요구되는 경우, 전술한 바와 같이 제조된 코어는 물 또는 쉽게 휘발될 수 있는 유기 용매(들)에 용해되었거나 분산된 적합한 중합체로 코팅될 수 있다. 대안적으로, 정제는, 예를 들어 아라비아 검, 젤라틴, 탈쿰 및 이산화티탄을 함유할 수 있는 농축 당 용액으로 코팅될 수 있다.

[0302] 연질 젤라틴 캡슐의 제조의 경우, 본 개시의 화합물은, 예를 들어 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼화될 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 정제에 대해 전술한 부형제와 같은 약학적 부형제를 사용하여 화합물의 과립을 함유할 수 있다. 또한, 본 개시의 화합물의 액체 또는 반고형 제형은 경질 젤라틴 캡슐 내에 충진될 수 있다.

[0303] 일부 구현예에서, 약학적 조성물의 형태는 투여 방식에 따라 달라진다. 예를 들어, 경구 투여의 일 구현예에서, 경구 투여 형태는 필름 코팅된 경구용 정제이다. 추가의 구현예에서, 투여 형태는 시험관 내 시험 조건 하에서 신속한 용해 특성을 갖는 즉시 방출 투여 형태이다.

[0304] 일 구현예에서, 조성물은 경구 붕해정(ODT)이다. ODT는 통째로 삼키기보다는 혀에서 용해되도록 설계된다는 점에서 전통적인 정제와 다르다.

[0305] 일 구현예에서, 조성물은 경구 박막 또는 경구 붕해성 필름(ODF)이다. 이러한 제형이 혀 위에 놓일 때, 이들은 타액과의 상호작용을 통해 수화되고, 투여 형태로부터 활성 화합물을 방출한다. 일 구현예에서, ODF는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 풀루란, 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 펙틴, 전분, 폴리비닐 아세테이트(PVA) 또는 알긴산 나트륨과 같은 필름 형성 중합체를 함유한다.

[0306] 경구 투여용 액체 제제는 시럽, 용액, 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 예를 들어, 용액은 본 개시의 화합물을 함유할 수 있고, 나머지는 당 및 에탄올, 물, 글리세롤, 및 프로필렌 글리콜의 혼합물이다. 임의로, 이러한 액체 제제는 착색제, 향미제, 사카린, 및/또는 카르복시메틸셀룰로오스를 증점제로서 함유할 수 있다. 또한, 경구 사용을 위한 제형을 제조할 때 당업자에게 알려진 다른 부형제가 사용될 수 있다.

[0307] 본 개시의 화합물은 알려진 방식으로 다양한 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 미국 특허 제9,522,894호에 제시된 방법에 따라 제조되고, 상기 특허는 모든 목적을 위해 그 전체가 참

조로서 본원에 통합된다.

[0308] 전체적으로 제공된 바와 같이, 본원에 제공된 방법에 따르면, 식 (I)의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염으로서 투여될 수 있다. 식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 상이한 온도 및 습도에서의 안정성, 또는 H_2O, 오일, 또는 다른 용매에서의 바람직한 용해도와 같은, 화학적 또는 물리적 특성 중의 하나 이상으로 인해 유리할 수 있다. 일부 경우에, 염은 식 (I)의 화합물의 단리 또는 정제를 보조하기 위해 사용될 수 있다.

[0309] 식 (I)의 화합물이 충분히 산성인 경우, 약학적으로 허용 가능한 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어 Na 또는 K, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 Ca 또는 Mg, 또는 유기 아민 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 식 (I)의 화합물이 충분히 염기성인 경우, 약학적으로 허용 가능한 염은 무기 또는 유기 산 부가염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0310] 하전된 작용기의 수 및 양이온 또는 음이온의 원자가에 따라 2개 이상의 양이온 또는 음이온이 존재할 수 있다. 본원에서 사용하기에 적합한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 검토를 위해서는 Berge 등의 문헌[(1977) *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19] 또는 P.H. Stahl, P.G. Vermuth의 문헌[“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, selection and use”, IUPAC, Wiley-VCH, 2002]을 참조하고, 이들 문헌은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 식 (I)의 화합물은 이의 염 및 공결정 형태의 혼합물을 형성할 수 있다. 또한, 본원에 제공된 방법은 식 (I)의 화합물의 이러한 염/공결정 혼합물을 사용할 수 있음을 이해해야 한다.

[0311] 염 및 공결정은 잘 알려진 기술, 예를 들어 X-선 분말 회절, 단결정 X-선 회절(예를 들어, 양성자 위치, 결합 길이 또는 결합 각도를 평가하기 위함), 고상 NMR(예를 들어, C, N 또는 P 화학적 이동을 평가하기 위함), 또는 분광 기술(예를 들어, O-H, N-H 또는 COOH 신호 및 수소 결합으로 인한 IR 피크 이동을 측정하기 위함)을 사용하여 특성화될 수 있다.

[0312] 상기 방법의 또 다른 구현예에서, 환자에게 투여되는 약학적 조성물은 다음을 포함하는 조성물 (A)이다:

[0313] (a) 약 1 내지 약 30 중량%의 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;

[0314] (b) 약 45 내지 약 85 중량%의 약학적 희석제;

[0315] (c) 약 6 내지 약 30중량%의 압축 보조제;

[0316] (d) 약 1 내지 약 15 중량%의 약학적 붕해제;

[0317] (e) 약 0.00 내지 약 2 중량%의 약학적 활택제; 및

[0318] (f) 약 1 내지 약 10 중량%의 약학적 윤활제

[0319] (상기 성분들은 최대 100 중량%까지 첨가됨).

[0320] 추가의 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁이다. 일 구현예에서, 브렌소카팁은 미국 특허 제9,522,894호에 개시된 다형성 형태 A이다. 또 다른 구현예에서, 브렌소카팁은 국제 출원 공개 제WO 2019/166626호에 기술된 X-선 분말 회절 패턴 중 하나를 특징으로 한다.

[0321] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 식 (I)의 화합물, 예를 들어 브렌소카팁을 조성물의 총 중량의 약 1 내지 약 25 중량%; 약 1 내지 약 20 중량%; 약 1 내지 약 15 중량%; 약 1 내지 약 10 중량%; 약 1 내지 약 5 중량%, 또는 약 1 내지 약 3 중량%의 양으로 포함한다.

[0322] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 식 (I)의 화합물, 예를 들어 브렌소카팁을 조성물의 총 중량의 약 1.5 내지 약 30 중량%; 약 1.5 내지 약 25 중량%; 약 1.5 내지 약 20 중량%; 약 1.5 내지 약 15 중량%; 약 1.5 내지 약 10 중량%; 또는 약 1.5 내지 약 5 중량%의 양으로 포함한다.

[0323] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 식 (I)의 화합물, 예를 들어 브렌소카팁을 조성물의 총 중량의 약 3 내지 약 30 중량%; 약 3 내지 약 25 중량%; 약 3 내지 약 20 중량%; 약 3 내지 약 15 중량%; 약 3 내지 약 10 중량%; 또는 약 3 내지 약 5 중량%의 양으로 포함한다. 추가의 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 조성물의 총 중량의 약 3중량% 내지 약 10중량%로 존재한다. 추가의 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0324] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 식 (I)의 화합물, 예를 들어, 브렌소카팁을 조성물의 총 중량의 약

1 중량%, 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 4 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 약 10 중량%, 약 11 중량%, 약 12 중량%, 약 13 중량%, 약 14 중량%, 약 15 중량%, 약 16 중량%, 약 17 중량%, 약 18 중량%, 약 19 중량%, 약 20 중량%, 약 21 중량%, 약 22 중량%, 약 23 중량%, 약 24 중량%, 약 25 중량%, 약 26 중량%, 약 27 중량%, 약 28 중량%, 약 29 중량% 또는 약 30 중량%의 양으로 포함한다.

[0325] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 미정질 셀룰로오스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 셀룰로오스 아세테이트, 에리스리톨, 에틸셀룰로오스, 프룩토오스, 이눌린, 이소말트, 락티톨, 락토오스, 탄산마그네슘, 마그네슘 산화물, 말티톨, 말토덱스트린, 말토오스, 만니톨, 폴리덱스트로스, 폴리에틸렌 글리콜, 풀루란, 시메티콘, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 염화나트륨, 소르비톨, 전분, 수크로오스, 트레할로스, 자일리톨, 및 전술한 것들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 약학적 희석제를 포함한다. 일 구현예에서, 조성물 (A)는 2개 이상의 약학적 희석제를포함한다. 또 다른 구현예에서, 조성물 (A)는 하나의 약학적 희석제를포함한다. 추가의 구현예에서, 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스이다. 미정질 셀룰로오스는 경구용 정제 및 캡슐 제형 내의 결합제/희석제이며, 건식 과립화, 습식 과립화, 및 직접 압축 공정에 사용될 수 있다.

[0326] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 하나 이상의 약학적 제제를 조성물의 총 중량의 약 45 내지 약 80 중량%, 약 45 내지 약 75 중량%, 약 45 내지 약 70 중량%, 약 45 내지 약 65 중량%, 약 45 내지 약 60 중량%, 또는 약 45 내지 약 55 중량%의 양으로 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 추가의 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0327] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 하나 이상의 약학적 희석제를 조성물의 총 중량의 약 50 내지 약 85 중량%, 약 50 내지 약 75 중량%, 약 55 내지 약 85 중량%, 약 55 내지 약 70 중량%, 약 60 내지 약 85 중량%, 약 65 내지 약 85 중량%, 약 70 내지 약 85 중량%, 또는 약 75 내지 약 85 중량%의 양으로 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 조성물의 총 중량의 약 55 중량% 내지 약70 중량%로 존재한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 추가의 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0328] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 하나 이상의 약학적 희석제를 조성물의 총 중량의 약 45 중량%, 약 50 중량%, 약 55 중량%, 약 60 중량%, 약 65 중량%, 약 70 중량%, 약 75 중량%, 약 80 중량% 또는 약 85 중량%의 양으로 포함한다.

[0329] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스이다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 탄산칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 셀룰로오스 아세테이트, 에리스리톨, 에틸셀룰로오스, 프룩토오스, 이눌린, 이소말트, 락티톨, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말티톨, 말토덱스트린, 말토오스, 만니톨, 폴리덱스트로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 풀루란, 시메티콘, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 염화나트륨, 소르비톨, 전분, 수크로오스, 트레할로오스 및 자일리톨을 포함한다.

[0330] 본 개시에서, 용어 “붕해제(들)”은 약학적 제형 과학의 맥락에서 해석되도록 의도된다. 따라서, 조성물 (A) 중의 붕해제는, 예를 들어 알긴산, 알긴산칼슘, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 키토산, 크로스카멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, 글리신, 구아 검, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 저치환 하이드록시프로필 셀룰로오스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 메틸셀룰로오스, 포비돈, 알긴산 나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 전분 글리콜산나트륨, 전분, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0331] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 붕해제는 전분 글리콜산나트륨이다. 일 구현예에서, 조성물 (A)에 존재하는 붕해제의 양은 조성물의 총 중량의 2% 내지 8%이다. 추가의 구현예에서, 붕해제의 양은 조성물의 총 중량의 약 2중량%, 약 2.5중량%, 약 3중량%, 약 3.5중량%, 약 4중량% 또는 약 4.5중량%이다. 전분 글리콜산나트륨의 물성 및 이에 따른 붕해제로서의 그 효과는 가교 정도, 카르복시메틸화 정도, 및 순도에 의해 영향을 받는다.

[0332] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 붕해제는 크로스카멜로오스 나트륨을 포함한다.

[0333] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 하나 이상의 약학적 붕해제를 조성물의 총 중량의 약 2 내지 약 14 중량%, 약 2 내지 약 13 중량%, 약 2 내지 약 12 중량%, 약 2 내지 약 11 중량%, 약 2 내지 약 10 중량%, 약 2 내지 약 9 중량%, 약 2 내지 약 8 중량%, 약 2 내지 약 7 중량%, 약 2 내지 약 6 중량%, 약 2 내지 약 5 중량%, 약 3.5 내지 약 4.5 중량%의 양으로 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 붕해제는 약학적 조

성물의 총 중량의 약 3.5 내지 약 4.5 중량%로 존재한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 붕해제는 전분 글리콜산나트륨이다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 추가의 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0334] 본 개시에서, 용어 “활택제” 및 “활택 제제”는 약학적 제형 과학의 맥락에서 해석되도록 의도된다. 따라서, 조성물 (A) 중의 활택제는, 예를 들어, 이산화규소, 콜로이드성 이산화규소, 분말형 셀룰로오스, 소수성 콜로이드성 실리카, 마그네슘 산화물, 마그네슘 실리케이트, 마그네슘 트리실리케이트, 스테아르산 나트륨 및 탈크일 수 있다.

[0335] 따라서, 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 활택제는 이산화규소, 콜로이드성 이산화규소, 분말형 셀룰로오스, 소수성 콜로이드성 실리카, 마그네슘 산화물, 마그네슘 실리케이트, 마그네슘 트리실리케이트, 스테아린산 나트륨, 탈크, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 활택제는 이산화규소이다. 이의 작은 입자 크기 및 큰 비표면적은 정제화 및 캡슐 충진과 같은 다수의 공정에서 건조 분말의 유동 특성을 개선하는 데 이용되는 바람직한 유동 특성을 부여한다. 본원에서 사용하기 위한 전형적인 이산화규소 농도는 약 0.05 내지 약 1.0 중량%의 범위이다. 다공성 실리카 겔 입자 또한 활택제로서 사용될 수 있으며, 이는 0.25-1%의 통상적인 농도로, 일부 제형에 대한 이점일 수 있다.

[0336] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 하나 이상의 약학적 활택제를 조성물의 총 중량의 약 0.00 내지 약 1.75 중량%; 약 0.00 내지 약 1.50 중량%; 약 0.00 내지 약 1.25 중량%; 약 0.00 내지 약 1.00 중량%; 약 0.00 내지 약 0.75 중량%; 약 0.00 내지 약 0.50 중량%; 약 0.00 내지 약 0.25 중량%; 약 0.00 내지 약 0.20 중량%의 양으로 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 활택제는 이산화규소를 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 붕해제는 전분 글리콜산나트륨이다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중의 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0337] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 하나 이상의 약학적 활택제를 조성물의 총 중량의 약 0.05 내지 약 2 중량%; 약 0.05 내지 약 1.75 중량%; 약 0.05 내지 약 1.50 중량%; 약 0.05 내지 약 1.25 중량%; 약 0.05 내지 약 1.00 중량%; 약 0.05 내지 약 0.75 중량%; 약 0.05 내지 약 0.50 중량%; 약 0.05 내지 약 0.25 중량%; 또는 약 0.05 내지 약 0.20 중량%의 양으로 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 활택제는 조성물의 총 중량의 약 0.05 중량% 내지 약 0.25 중량%로 존재한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 활택제는 이산화규소를 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 붕해제는 전분 글리콜산나트륨이다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중의 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0338] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 하나 이상의 약학적 활택제를 조성물의 총 중량의 약 0.05 내지 약 2 중량%; 약 0.10 내지 약 2 중량%; 약 0.2 내지 약 2 중량%; 약 0.3 내지 약 2 중량%; 또는 약 0.40 내지 약 2 중량%의 양으로 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 활택제는 이산화규소를 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 붕해제는 전분 글리콜산나트륨이다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중의 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0339] 본 개시에서, 본원에서 사용되는 용어 “윤활제(들)”은 약학적 제형 과학의 맥락에서 해석되도록 의도된다. 따라서, 윤활제는, 예를 들어 스테아린산칼슘, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세린의 베헤네이트 에스테르의 혼합물(예를 들어, 글리세릴 베헤네이트, 트리베헤닌 및 글리세린 베헤네이트의 혼합물), 류신, 스테아린산마그네슘, 미리스트산, 팔미트산, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산칼륨, 벤조산나트륨, 라우릴 황산 나트륨, 스테아레이트 나트륨, 스테아릴 푸마르산 나트륨, 스테아릴 산, 탈크, 트리베헤닌 및 스테아린산 아연일 수 있다.

[0340] 따라서, 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 윤활제는 스테아린산 칼슘, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세린의 베헤네이트 에스테르(예를 들어, 글리세릴 베헤네히트, 트리베헤닌 및 글리세릴 베헤네이트의 혼합물), 류신, 스테아린산마그네슘, 미리스트산, 팔미트산, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산칼륨, 벤조산나트륨, 라우릴 황산 나트륨, 스테아르산 나트륨, 스테아릴 푸마르산 나트륨, 스테아르산, 탈크, 트리베헤닌 및 스테아린산 아연으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 약학적 윤활제는 스테아린산 칼슘, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세린의 베헤네이트 에스테르(예를 들어, 글리세릴 베

헤네히트, 트리베헤닌 및 글리세릴 베헤네이트의 혼합물), 류신, 스테아린산마그네슘, 미리스트산, 팔미트산, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산칼륨, 벤조산나트륨, 라우릴 황산 나트륨, 스테아르산 나트륨, 스테아르산, 탈크, 트리베헤닌 및 스테아린산 아연으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0341] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 하나 이상의 약학적 윤활제를 포함하고, 윤활제는 스테아릴 푸마르산 나트륨이 아니다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중의 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0342] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A)는 글리세롤 베헤네이트를 윤활제로서 포함한다.

[0343] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 윤활제는 글리세릴 베헤네이트, 스테아린산마그네슘, 스테아린산, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0344] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A) 중의 윤활제는 글리세릴 베헤네이트, 스테아린산 마그네슘, 또는 이들의 조합이다.

[0345] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 윤활제는 스테아릴 푸마르산 나트륨 및/또는 글리세린의 하나 이상의 베헤네이트 에스테르를 포함한다.

[0346] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 하나 이상의 약학적 윤활제를 조성물의 총 중량의 약 1 중량% 내지 약 9 중량%, 약 1중량% 내지 약 8중량%, 약 1중량% 내지 약 7중량%, 약 1중량% 내지 약 6중량%, 약 1중량% 내지 약 5중량%, 약 2중량% 내지 약 10중량%, 약 2.5중량% 내지 약 10중량%, 약 2중량% 내지 약 8중량%, 약 2중량% 내지 약 7중량%, 약 2중량% 내지 약 6중량%, 약 2중량% 내지 약 5중량%, 약 2중량% 내지 약 4.5중량%, 또는 약 2.5중량% 내지 약 4.5중량%의 양으로 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 윤활제는 조성물의 총 중량의 약 2.5중량% 내지 약 4.5중량%로 존재한다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 윤활제는 글리세롤 베헤네이트이다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중 하나 이상의 약학적 활택제는 이산화규소를 포함한다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 붕해제는 전분 글리콜산나트륨이다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중의 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0347] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 윤활제는 스테아릴 푸마르산 나트륨 및/또는 글리세린의 하나 이상의 베헤네이트 에스테르 또는 이들의 혼합물로 이루어진다.

[0348] 상기 방법의 또 다른 구현예에서, 조성물 (A) 중 하나 이상의 약학적 윤활제는 스테아릴 푸마르산 나트륨, 글리세릴 디베헤네이트, 글리세릴 베헤네이트, 트리베헤닌 또는 이들의 임의의 혼합물로 이루어진다.

[0349] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 윤활제는 스테아릴 푸마르산 나트륨을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 조성물 (A) 중 하나 이상의 약학적 윤활제는 스테아릴 푸마르산 나트륨으로 이루어진다.

[0350] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A) 중 하나 이상의 약학적 윤활제는 글리세린의 하나 이상의 베헤네이트 에스테르(즉, 글리세릴 디베헤네이트, 트리베헤닌 및 글리세린 베헤네이트 중 하나 이상)를 포함한다.

[0351] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A) 중의 압축 보조제는 인산이칼슘 2수화물(이염기 인산칼슘 2수화물로도 알려짐)(DCPD)이다. DCPD는 부형제로서 및 영양 보충제 중의 칼슘 및 인의 공급원으로서 정제 제형에 사용된다.

[0352] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A)는 압축 보조제, 예를 들어 DCPD를 조성물의 총 중량의 약 16 중량%, 약 17 중량%, 약 18 중량%, 약 19 중량%, 약 20 중량%, 약 21 중량%, 약 22 중량%, 약 23 중량%, 또는 약 24 중량%를 포함하는, 약 10 내지 약 30 중량%의 양으로포함한다. 추가의 구현예에서, 압축 보조제는 조성물의 총 중량의 약 20중량%로 존재한다.

[0353] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A)는 압축 보조제, 예를 들어 DCPD를 조성물의 총 중량의 약 10 내지 약 25 중량%, 약 10 내지 약 20 중량%, 약 10 내지 약 15 중량%, 약 15 내지 약 25 중량%, 또는 약 20 내지 약 25 중량%, 또는 약 18 내지 약 22 중량%의 양으로 포함한다. 추가의 구현예에서, 압축 보조제는 조성물의 총 중량의 약 18중량% 내지 약 22중량%로 존재한다. 추가의 구현예에서, 압축 보조제는 DCPD이다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 윤활제는 글리세롤 베헤네이트이다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중 하나 이상의 약학적 활택제는 이산화규소를 포함한다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 붕해제는 전분 글리콜산나트륨이다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질

셀룰로오스를 포함한다. 추가의 구현예에서, 예시적인 조성물 중의 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0354] 상기 방법의 일 구현예에서, 환자에게 투여되는 약학적 조성물은 다음을 포함하는 조성물 (B)이다:

[0355] (a) 약 1 내지 약 30 중량%의 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;

[0356] (b) 약 55 내지 약 75 중량%의 약학적 희석제;

[0357] (c) 약 15 내지 약 25 중량%의 압축 보조제;

[0358] (d) 약 3 내지 약 5 중량%의 약학적 붕해제;

[0359] (e) 약 0.00 내지 약 1 중량%의 약학적 활택제; 및

[0360] (f) 약 2 내지 약 6 중량%의 약학적 윤활제;

[0361] (상기 성분들은 최대 100 중량%까지 첨가됨).

[0362] 조성물 (B)가 환자에게 투여되는 방법의 일부 구현예에서, 조성물 중의 약학적 희석제, 압축 보조제, 약학적 붕해제, 약학적 활택제, 및 약학적 윤활제는 조성물 (A)에 대해 전술한 것들 중의 하나와 동일할 수 있다. 다른 구현예에서, 조성물 (B) 중의 약학적 희석제, 압축 보조제, 약학적 붕해제, 약학적 활택제, 및 약학적 윤활제의 양은, 그 양이 조성물 (B)에 대해 위에서 인용된 상응하는 더 넓은 범위 내에 있는 한, 조성물 (A)에 대해 전술한 것들 중 하나일 수 있다.

[0363] 조성물 (A) 및 (B)를 포함하여, 본원에 개시된 약학적 조성물은 인간에게 경구 투여하기에 적합한 고형 투여 형태일 수 있다. 예를 들어, 약학적 조성물은 약학적 정제이다. 약학적 정제는, 예를 들어, 국제 출원 공개 제WO 2019/166626호에 기술된 바와 같은 건식 혼합/직접 압축 공정을 포함하는 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 정제는 정제 코어를 포함하고, 정제 코어는 본원에 개시된 약학적 조성물을 포함하고, 정제 코어는 코팅을 갖는다. 일부 구현예에서, 코팅은 필름 코팅이다. 필름 코팅은 당업자에게 알려진 종래의 방법을 사용하여 도포될 수 있다. 기능성 코팅은, 예를 들어 광에 의한 수분 유입 또는 열화에 대한 보호를 제공하는 데 사용될 수 있다. 또한, 기능성 코팅은 조성물로부터 식 (I)의 화합물, 예를 들어 브렌소카팁의 방출을 변형시키거나 조절하는 데 사용될 수 있다. 코팅은, 예를 들어 약학적 조성물의 총 중량의 약 0.2 내지 약 10 중량%, 예를 들어 약학적 조성물의 총 중량의 약 0.2 내지 약 4 중량%, 약 0.2 내지 약 3 중량%, 약 1 내지 약 6 중량%, 또는 약 2 내지 약 5 중량%를 포함할 수 있다.

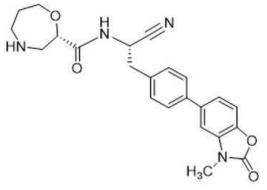
[0364] **실시예**

[0365] 본 개시는 다음의 실시예를 참조하여 추가로 예시된다. 그러나, 전술한 구현예와 마찬가지로, 이들 실시예는 예시적인 것이며, 어떠한 방식으로도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다는 점에 유의해야 한다.

[0366] **실시예 1 - 비용종이 없는 중등증 내지 중증 만성 비부비동염(CRSsNP)을 가진 참여자에서 브렌소카팁의 효능 및 안전성에 대한 제2b상, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 다기관 임상시험**

[0367] 식 (I)의 화합물인 브렌소카팁은 경구 가역적 DPP1 억제제이다. DPP1은 골수에서 호중구가 성숙하는 동안 호중구에서 호중구 세린 프로테아제(NSP)의 활성화를 촉매한다. NSP는 호중구 매개 염증, 조직 손상, 및 과도한 점액 생성의 주된 제제이다. DPP1을 억제함으로써, 브렌소카팁은 NSP의 활성화를 방지하고 호중구가 성숙하여 활성 NSP 없이 방출될 수 있게 한다. 따라서, 브렌소카팁은 DPP1을 차단함으로써 CRSsNP와 연관된 호중구성 염증 성분을 잠재적으로 억제할 수 있다.

[0368] 본 실시예는 비용종이 없는 중등증 내지 중증 만성 비부비동염(CRSsNP)을 가진 참여자에서 브렌소카팁의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 제2b상, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 임상시험을 기술한다. 브렌소카팁은 (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-



2-카르복스아미드에 대한 국제일반명이며 , 중등증 내지 중증 CRSNP를 앓고 있는 약 360

명의 성인 남성 및 여성 참여자(18세 이상 내지 85세 이하)에게 24주 동안 1일 1회(QD) 투여되고, 이어서 4주의 추적관찰 기간을 갖는다. 적합한 참여자는 1:1:1의 비율로 3개의 치료군(치료군 당 약 120명의 참여자)에 무작위 배정되어, 24주 동안 10 mg의 브렌소카팁, 40 mg의 브렌소카팁, 및 상응하는 위약을 각각 1일 1회 경구 투여받는다. 약 180명의 참여자는 300 세포/μL 미만의 혈중 호산구 수를 갖게 되어(일차 모집단)가 되어 일차 모집단에서는 치료군 당 약 60명의 참여자가 이러한 혈중 호산구 수를 갖게 되고, 약 180명의 참여자는 300 세포/μL 이상이지만 750 세포/μL 이하인 혈중 호산구 수를 갖게 된다. 참여자는 현재 비강내 모메타손 푸로에이트의 사용하고 있는지 또는 비강내 모메타손 푸로에이트의 사용 이력에 관계없이 임상시험 등록을 위해 스크리닝될 수 있다. 스크리닝 방문 시, 모든 참여자는, 사용 이력에 관계없이, 치료 기간을 포함한 전체 임상시험 기간 동안 비강내 모메타손 푸로에이트 200 μg 1일 2회(BID) 또는, BID가 힘든 경우 1일 1회(QD)로 치료를 시작하게 된다.

[0369] 본 임상시험에서는 브렌소카팁 경구 정제가 사용된다. 정제는 원형이고, 양쪽이 볼록하며, 및 갈색 필름으로 코팅되어 있으며, 즉시 방출형 투여 형태로서 간주된다. 정제는 10 mg 또는 40 mg의 브렌소카팁 원료의약품 등가량을 함유하며, 크기와 성상이 동일하다. 각각의 필름 코팅 정제는 브렌소카팁 원료의약품의 활성 성분 및 다음의 수재 성분을 함유한다: 미정질 셀룰로오스, 이염기 인산칼슘 이수화물, 전분 글리콜산나트륨, 이산화규소, 및 글리세릴 베헤네이트. 활성 성분이 없는 상응하는 위약은 브렌소카팁 필름 코팅된 정제와 형상, 크기, 및 색상이 동일한 필름 코팅된 정제이다.

[0370] 효능 파라미터는 다음을 포함한다: 비강 증상을 평가하기 위한 부비동 총 증상 점수(sTSS); CT 부비강 혼탁을 평가하기 위한 Lund-MacKay(LMK) 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔 점수 및 CT 스캔 부피; 삶의 질을 평가하기 위한 비부비동 결과 검사(SNOT-22); 비충혈을 평가하기 위한 비충혈 점수(NCS); 비강 증상을 평가하기 위한 (eDiary) 시각 통증 등급(VAS) 점수; 비강 흡기 유속을 평가하기 위한 최대 비강 흡기 유속(PNIF); 및 임상적 악화/급성 비부비동염을 평가하기 위한 전신 코르티코스테로이드, 항생제, 또는 비강 수술에 의한 구제 요법의 사용. 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 브렌소카팁의 투여는 염증 및 점액 과다분비를 감소시켜 증상(예: 비충혈, 안면통, 비강 분비물) 및 삶의 질을 개선함으로써 CRSsNP를 앓고 있는 환자에게 유익한 효과를 초래할 수 있다. 브렌소카팁은 NSP의 성숙을 억제하므로, 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 브렌소카팁은 염증성 연쇄반응의 의미 있는 감소를 제공할 수 있다.

[0371] *대상체 적합성 기준*

[0372] 아래 표 1은 연구에 대한 소정의 선정 기준을 제공한다.

표 1

[0373]

연구의 선정 기준
1. 18 세 이상 및 85 세 이하의 남성 또는 여성.
2. 스크리닝 시점에 최소 12주(스크리닝 방문 전)의 (내시경 검사로 확인된) CRSsNP의 병력이 있는 경우.
3. 스크리닝 시점의 NCS 가 2 이상이고 무작위 배정 전 주의 주간 평균 점수가 2 이상이며, 스크리닝 시점의 sTSS(비충혈, 전비루/후비루, 안면통/안면 압박감)가 5 이상이고 무작위 배정 전 주의 주간 평균 점수가 5 이상인 비충혈의 지속적인 증상이 있는 경우.
4. 스크리닝 시점의 혈중 호산구 수가 750 세포/μL 이하인 경우. 혈중 호산구 수가 300 세포/μL 이하인 참여자는 스크리닝 시점의 총 IgE 가 150 IU/ml 미만일 것.
5. 스크리닝 방문 전 1년 이내에 CRS에 대해 이전에 비부비동 수술을 받았고/받았거나 CRS에 대해 전신 스테로이드 또는 항생제 치료를 받은 경우.
6. 스크리닝 및 베이스라인 방문 시 SNOT-22 점수가 20이상인 경우.
7. 스크리닝 및 베이스라인 방문 시 VAS 점수가 5 이상인 경우.

[0374] *연구 설계*

[0375] 도 1은 연구 설계 및 치료 지속기간의 개략도를 제공한다. 본 무작위 배정, 이중 맹검, 병행군, 위약 대조 임상

시험에서, 브렌소카팁은 중등증 내지 중증 CRSsNP를 앓고 있는 약 360명의 성인 남성 및 여성 참여자(18세 이상 내지 85세 이하)를 대상으로 24주 동안 1일 1회 투여된 다음, 4주의 추적관찰 기간이 이어진다. 조사원(참여자를 치료하는 임상의 포함), 의뢰자, 및 참여자/간병 제공자는 임상시험 치료제에 대해 맹검된다. 약 180명의 참여자는 300 세포/μL 미만의 혈중 호산구 수를 가지며, 약 180명의 참여자는 300 세포/μL 이상 내지 750 세포/μL 이하의 혈중 호산구 수를 갖는다.

[0376] 무작위 배정은 스크리닝 전 CRSsNP에 대한 수술 이력(예/아니요), 지리적 영역(북미, 유럽, 및 기타 지역), 및 동반이환으로서 현재 진단된 천식에 의해 계층화될 것이다. 그런 다음, 호산구 수가 300 세포/μL 이상인 집단에 대한 추가 계층화 인자는 이들의 세포 수(300~500 세포/μL 대 501~750 세포/μL)에 기초할 것이다. 호산구 수에 따른 계층화는 스크리닝에서 수득한 혈중 호산구 수에 기초한다.

[0377] 본 임상시험에는 다음 3개의 임상시험 기간이 포함된다:

[0378] 스크리닝 기간 - 참여자 적합성은 최소 2주 내지 최대 4주의 스크리닝 기간 동안 결정된다.

[0379] 치료 기간 - 적합한 참여자는 24주 동안 이중 맹검 브렌소카팁 10 mg, 브렌소카팁 40 mg, 또는 위약 필름 코팅된 정제를 1일 1회 경구 투여 받도록 무작위 배정된다.

[0380] 추적관찰 기간 - 참여자는 임상시험 치료의 마지막 투여 후 4주 동안 추적관찰을 받는다.

[0381] 참여자는 현재 비강내 모메타손 푸로에이트의 사용하고 있는지 또는 비강내 모메타손 푸로에이트의 사용 이력에 관계없이 임상시험 등록을 위해 스크리닝될 수 있다. 스크리닝 방문 시, 모든 참여자는, 사용 이력에 관계없이, 배경 요법으로서의 치료 기간을 포함한 전체 임상시험 기간 동안 비강내 모메타손 푸로에이트 200 μg 1일 2회(BID) 또는, BID가 힘든 경우 1일 1회(QD)로 치료를 시작하게 된다.

[0382] PD 하위연구는 참여자의 하위 집합에서 수행된다. 다음을 포함하는 약 60명의 참여자로부터 비강 분비물 샘플을 채취하게 된다: 스크리닝 시 혈중 호산구 수가 300 세포/μL 미만인 모집단으로부터 30명의 참가자; 및 혈중 호산구 수가 300 세포/μL 이상인 모집단으로부터 30명의 참가자. 샘플은 1일차, 4주차, 및 24주차의 원내 방문 시에 채취하게 된다.

[0383] 최대 임상시험 기간은 개별 참여자별로 다음을 포함하여 약 32주가 된다: 최대 4주의 스크리닝 기간, 24주의 이중 맹검 치료 기간, 및 4주의 추적관찰 기간.

[0384] *결과 평가*

[0385] 임상시험의 목표 및 평가변수는 표 2에 나타나 있다. 달리 명시되지 않는 한, 일차 효능 추정대상 모수(estimand)를 위한 모집단 속성은 베이스라인 호산구 수가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP를 가진 참여자이다. CRSsNP가 있는 전체 참여자 모집단은 효능 추정대상 모수를 위한 이차 모집단이고 안전성, 약동학, 및 약력학 추정대상 모수를 위한 일차 모집단일 것이다. 모든 추정대상 모수의 경우, 치료 요법은 무작위 배정된 임상시험 치료제(즉, 브렌소카팁 10 mg QD, 브렌소카팁 40 mg QD, 또는 위약 QD)이다. PK의 목표는 CRSsNP가 있는 참여자에서 브렌소카팁의 전신 노출을 평가하는 것이다.

표 2

연구의 목적 및 평가변수

목적	변수 (또는 평가변수)	모집단 수준 요약
일차 임상시험		
비강 증상을 개선하는 데 있어서 위약과 비교하여 브렌소카팁 10 및 40 mg 1 일 1 회(QD)의 효능을 평가하는 것	24 주차에, 28 일 평균 일일 부비동 총 증상 점수(sTSS)의 베이스라인 대비 변화	평균 차이
이차 임상시험		
컴퓨터 단층촬영(CT) 부비강 혼탁을 개선하는 데 있어서 위약과 비교하여 브렌소카팁 10 및 40 mg QD 의 효능을 평가하는 것	24 주차에, Lund-MacKay(LMK) CT 점수의 베이스라인 대비 변화	평균 차이
	24 주차에, 부피에 의해 측정했을 때 부비동 혼탁 백분율의 베이스라인 대비 변화	평균 차이
삶의 질을 개선하는 데 있어서 위약과 비교하여 브렌소카팁 10 및 40 mg QD 의 효능을 평가하는 것	24 주차에, 비부비동 결과 시험(SNOT-22)의 베이스라인 대비 변화	평균 차이
비충혈을 개선하는 데 있어서 위약과 비교하여 브렌소카팁의 효능을 평가하는 것	24 주차에, 28 일 평균 일일 비충혈 점수(NCS)의 베이스라인 대비 변화	평균 차이
비강 증상을 개선하는 데 있어서 위약과 비교하여 브렌소카팁의 효능을 평가하는 것	24 주차에, 28 일 평균 일일(eDiary) 시각 아날로그 척도(VAS) 점수의 베이스라인 대비 변화	평균 차이

[0386]

목적	변수 (또는 평가변수)	모집단 수준 요약
비강 흡기량을 개선하는 데 있어서 위약과 비교하여 브렌소카팁의 효능을 평가하는 것	24 주차에, 28 일 평균 일일 최대 비강 흡기량(PNIF)의 베이스라인 대비 변화	평균 차이
임상적 악화/급성 비부비동염을 감소시키는 데 있어서 브렌소카팁의 유효성을 위약과 비교하여 평가하는 것	임의의 CRS 증상의 악화로 인해 구제(항생제, 전신 코르티코스테로이드, 및/또는 비강 수술)[a] 를 필요로 하는 참여자의 비율	오즈비(odds ratio)
	24 주 치료 기간 동안 구제(전신 코르티코스테로이드, 항생제, 및/또는 비강 수술)의 첫 사용까지 걸린 시간	위험비
CRSsNP 모집단에서 브렌소카팁의 PK 를 평가하는 것	브렌소카팁 혈장 농도	시간 경과에 따른 평균 농도
24 주의 치료에 걸쳐 혈중 바이오마커의 농도 및 호중구 기능에 미치는 브렌소카팁의 효과를 위약과 비교해 평가하는 것	24 주차에 혈중 NE, CatG, PR3 의 농도, 및 호중구 기능의 베이스라인 대비 변화	평균 차이
24 주의 치료에 걸쳐 브렌소카팁의 안전성과 내약성을 위약과 비교해 평가하는 것	24 주의 치료에 걸쳐 이상반응(AE)	발생률(%)
	24 주의 치료에 걸쳐 임상 실험실 검사 결과, 활력 징후, 및 심전도(ECG)	평균 절대값 및 베이스라인 대비 평균 변화
탐색 임상시험		
비루를 개선하는 데 있어서 위약과 비교하여 브렌소카팁의 효능을 평가하는 것	24 주차에 일일 전비루/후비루 중증도 점수의 28 일 평균의 베이스라인 대비 변화	평균 차이
안면통을 개선하는 데 있어서 위약과 비교하여	24 주차에 일일 안면통/안면 압박감 중증도 점수의 28 일 평균의 베이스라인 대비 변화	평균 차이

[0387]

목적	변수 (또는 평가변수)	모집단 수준 요약
브렌소카팁의 효능을 평가하는 것		
후각을 개선하는 데 있어서 위약과 비교하여 브렌소카팁의 효능을 평가하는 것	24 주차에 펜실베니아 대학 냄새 식별 시험(UPIT) 점수의 베이스라인 대비 변화	평균 차이
비경 검사에 의해 나타난 비강 점막의 외관을 개선하는 데 있어서 10 및 40 mg QD 의 브렌소카팁의 효능을 위약과 비교하여 평가하는 것	24 주차에 변형된 Lund-Kennedy 내시경 점수의 베이스라인 대비 변화	평균 차이
브렌소카팁의 효능을 위약과 비교하여 평가하는 것	24 주차에 SNOT-22 에 대한 최소 임상적으로 중요한 차이(MCID)(8.9 점 이상)를 달성하기 위한 반응자 상태	반응자 백분율
전체 임상시험 기간 동안 코르티코스테로이드 사용을 평가하는 것 [b] 병발 이벤트(ICE) 전략: 비강 수술을 위한 치료 중	베이스라인에서 24 주차까지 코르티코스테로이드의 총 사용(mg/일)	중앙값 차이
24 주차에 브렌소카팁이 sTSS 에 미치는 영향을 평가하는 것 모집단: CRSsNP 가 있는 참여자로서 이전에 비강 수술을 받은 적이 있는 참여자 모집단: 이전에 비강 수술을 받은 적이 없는 CRSsNP 참여자	24 주차에, 28 일 평균 일일 sTSS 의 베이스라인 대비 변화	평균 차이
24 주의 치료 기간에 걸쳐 중증도에 대한 환자의 전반적 인상(PGI-S) 척도 및	베이스라인으로부터 4, 8, 16, 20, 및 24 주차까지 PGI-S 및 PGI-C 의 변화	평균 차이

[0388]

목적	변수 (또는 평가변수)	모집단 수준 요약
변화에 대한 환자의 전반적 인상(PGI-C) 척도에 브렌소카팁이 미치는 효과를 위약과 비교해 평가하는 것		
24 주의 치료에 걸쳐 비강 분비물에서 바이오마커의 농도에 브렌소카팁이 미치는 효과를 위약과 비교해 평가하는 것	24 주차에 비강 분비물에서 활성 NE, CatG, PR3, 및 다른 바이오마커 농도에 있어서 베이스라인 대비 변화	기술 통계
브렌소카팁의 모집단 PK 를 평가하는 것	CRSsNP 가 있는 참여자에서 브렌소카팁 PK 를 기술하고 C_{max}, AUC, $t_{1/2}$, CL/F, 및 V_d/F 와 같은 개별 PK 파라미터를 예측하기 위한 모집단 모델의 개발	모집단 PK 모델 및 예측된 개별 PK 파라미터
안전성, 효능, 및 바이오마커에 대한 PK/PD 관계를 탐색하는 것	PK 농도와 효능(예: sTSS 등), 안전성(특별 관심 이상반응(AESI)), 및 혈중 NSP 활성(NE, CatG, PR3)의 반응 척도 간의 관계	PK-효능 및 PK-안전성 관계
24 주의 치료에 걸쳐 의료 사용을 평가하는 것	임의의 사유로 인한 외래 방문, ER 방문, 및 입원 횟수	환자-년 당 평균 이벤트
[a] CRS 의 증상에 대한 구제 [b] 스테로이드의 총 투여량은 비강내 및 전신 스테로이드 사용을 포함함		

[0389]

[0390] *효능 평가*

[0391] 1. sTSS

[0392] 참여자는 28주차(임상시험 종료(EOS))까지 임상시험 전체에 걸쳐 매일 아침에 sTSS를 전자 일지에 매일 자가 기록하게 된다.

[0393] 참여자는 스크리닝 시점에 및 무작위 배정 전 주에 주간 평균 점수에 대해 5 이상의 sTSS(비충혈, 전비루/후비루, 안면통/안면 압박감)를 갖게 되는데, 이는 조사원이 적합성을 결정하는 데 사용된다. 치료 종료(EOT) 분석을 위해, 증상 점수의 4주 평균을 사용할 것이다.

[0394] 매일, 참여자는 0~3개의 범주형 척도(0 = 무증상, 1 = 경증 증상, 2 = 중등증 증상, 3 = 중증 증상)를 사용하여 이전 24시간 동안의 증상을 평가하는 아침 개별 비부비동염 증상 질문에 답변하기 위해 전자 일지를 사용한다:

[0395] 충혈 및/또는 폐색

[0396] 전비루/후비루(콧물)

[0397] 안면통/안면 압박감

[0398] 2. Lund-MacKay(LMK) CT 스캔 점수

[0399] LMK 총 점수는 각 부비동 영역에 대한 CT 스캔 소견의 평가에 기초한다. 혼탁의 정도는 0(정상), 1(부분 혼탁), 내지 2(전체 혼탁)로 평가된다. 그런 다음, 이들 점수가 양쪽의 상악골, 전사골, 후사골, 접형골, 및 전두동에 적용된다. 부비동개구 복합체는 0(폐색되지 않음) 또는 2(폐색됨)로서 등급화된다. 그런 다음, 한쪽 당 12의 최대 점수가 유도된다.

[0400] CT 스캔은 무작위 배정 전 스크리닝 기간 동안 언제든지 실시되고, 24주차(EOT)에 다시 실시된다. 참여자는 무

작위 배정 전에 양측 사골 혼탁이 있어야 한다.

[0401] 3. CT 스캔 부피 평가

[0402] 스크리닝 기간 동안 및 24주차에 수행된 CT 스캔이 CT 스캔 부피 평가에 사용된다.

[0403] 4. SNOT-22

[0404] SNOT-22는 검증된 환자 보고 결과(PRO) 설문지이다. 설문지는 5-범주 척도의 22개의 결과 측정치를 포함한다. 점수는 0 내지 110의 범위이며, 점수가 높을수록 비부비동염 관련 건강 부담이 더 크다는 것을 나타낸다.

[0405] SNOT-22는 부비동 병태 및 수술 치료에 적용할 수 있는 5 범주 척도의 22개 항목을 갖는다. 전체 점수의 범위는 0 내지 110이고, 중요한 것으로 해석될 임상 연구군 간의 베이스라인 대비 평균 변화의 가장 적은 차이(점 추정치)인 임상적으로 중요한 최소 차이(MCID)는 8.9점 이상이다. 점수가 낮을수록 영향이 적고 회상 기간은 직전 2주이다. SNOT-22 내에 기술될 수 있는 5개 영역이 있고, 여기에는 비강, 귀, 수면, 일반/실용, 및 정서 영역이 포함된다.

[0406] SNOT-22 PRO는 직전 2주 동안의 증상을 평가하기 위해 임상시험 기간 동안 28주차(EOS)까지 전자일지에서 작성될 것이다. 참여자는 스크리닝 및 베이스라인 방문 시 SNOT-22 점수가 20 이상이어야 한다.

[0407] 5. 비강 울혈 점수(NCS)

[0408] 비강 울혈 증상 중증도 점수는 참여자가 매일 평가한다. 참여자는 매 24시간 동안의 비충혈/폐색 증상 중증도를 참여자가 다음과 같이 채점한다:

[0409] 0 = 무증상

[0410] 1 = 경증 증상(증상은 분명히 존재하지만, 최소한으로 인식되고 쉽게 참을 수 있음)

[0411] 2 = 중등증 증상(증상을 분명히 인식할 수 있고 성가시지만 참을 수 있음)

[0412] 3 = 중증 증상(증상을 참기 어렵고, 활동 또는 일상 생활에 지장을 초래함)

[0413] NC 증상 중증도 점수는 28주차(EOS)까지 매일 아침에 sTSS의 일부로서 전자 일지에 기록될 것이다. 참여자는 스크리닝 전 적어도 연속 12주 동안 NC/폐색의 증상이 진행 중이어야 하고, 스크리닝 시 및 무작위 배정 전 주의 주간 평균 점수에 대해 NCS가 2 이상이어야 한다.

[0414] 6. VAS 점수

[0415] 참여자는 지난 24시간 동안의 증상을 평가하기 위해 VAS를 전자적으로 자가 입력한다. 참여자는 스크리닝 및 베이스라인 방문 시 VAS 점수가 5 이상이어야 한다.

[0416] 7. 최대 비강 흡기 유속(PNIF)

[0417] PNIF는 in-check 휴대용 비강 흡기 유량계를 사용하여 측정될 것이다. 스크리닝 시, 아침 흡기 유속 판독치를 기록하기 위해 PNIF 측정기가 참여자에게 제공된다. 참여자는 기기 사용에 대한 지침을 전달받게 되고, 조사원은 다음 변수를 매일 전자 일지에 기록하는 방법에 대한 지침을 전달하게 된다:

[0418] 아침 PNIF는 기상 후 15분 이내에(정오 이전) 모메타손 푸로에이트 비강 스프레이를 투여하기 전에 수행해야 한다.

[0419] 참여자는 3회의 PNIF 판독은 수행하게 되고; 참여자가 3개의 값 모두를 전자 일지에 기록하게 된다. 3개의 기록된 값 중 가장 높은 값을 평가에 사용한다.

[0420] 베이스라인 아침 PNIF는 임상시험용 의약품(IMP)의 첫 투여 전 7일 동안 기록된 평균 아침 측정치이다. PNIF는 28주차(EOS)까지 매일 수행될 것이다.

[0421] 8. PGI-S 및 PGI-C

[0422] PGI-S 및 PGI-C 척도는 중증도 및 CRSsNP 상태의 변화에 대한 참여자의 전반적인 인식을 평가하는 데 사용된다. 이들 척도는 sTSS 및 기타 관련 평가변수에 대한 유의미한 변화 임계치를 확인하도록 의도된다.

[0423] 참여자는 지난 2주 동안의 증상을 평가하기 위해 PGI-S 및 PGI-C를 작성한다.

[0424] 9. 구제 요법을 받는 참여자의 비율

[0425] CRS 증상 악화로 인해 구제 요법을 필요로 하는 참여자를 기록한다. 구제 요법은 항생제, 스테로이드, 및/또는 비강 수술을 포함한다.

[0426] 10. 전비루/후비루 중증도 점수

[0427] 전비루/후비루 중증도 점수는 sTSS의 일부로서 매일 기록된다.

[0428] 11. 일일 안면통/안면 압박감 중증도 점수

[0429] 일일 안면통/안면 압박감 중증도 점수는 sTSS의 일부로서 매일 기록된다.

[0430] 12. 펜실베니아 대학 냄새 식별 시험(UPIT) 점수

[0431] UPSIT 시험은 후각 기능 감각에 대한 신속하고, 입력하기 쉬운 40-항목 평가이다. UPSIT는 높은 시험-재시험 신뢰성(r: 0.981)을 나타내며, 이 시험을 이용한 점수는 동일한 개체에서 페닐 에틸 알코올에 대한 검출 임계값과 강하게 상관된다. UPSIT가 표준화된 방식으로 입력될 때, 임상 참여자를 상이한 실험실에서 시험했을 때, 이들은 UPSIT 결과에 있어서 높은 정도의 균일성을 나타낸다. 이 시험의 특별한 강점은, 이 시험이 환자의 시험 점수를 표준 데이터와 비교하여, 개체와 연령이 일치하는 정상 군 대비 개체의 백분위수 점수를 제공하는 것에 기초하여 후각 진단을 제공한다는 것이다. UPSIT 시험 점수는 정상적인 후각(“정상 후각(normosmia)”)을 가진 환자를 후각이 감소된(“경증, 중등증, 및 중증 후각감퇴(microsmia)”) 환자 또는 후각이 완전히 상실된(“후각소실(anosmia)”) 환자와 구별할 수 있다.

[0432] 시험은 각각 10개의 취기 물질(odorant)가 담긴 4개의 소책자로 구성된다. 각 페이지의 하단에 있는 갈색 스트립 상의 10~50(mu) 직경의 플라스틱 마이크로캡슐에는 자극 물질이 포매되어 있다. 참가자는 포매된 취기 물질을 문질러서 취기 물질을 방출한다. 각각의 취기 물질 위에는 냄새를 설명하는 4개의 단어로 된 객관식 질문이 있다. 본 임상시험에 사용된 UPSIT 시험의 취기 물질은 문화적 차이를 고려할 것이다. 참가자들은 40개의 가능한 정답 중에서 점수를 받게 된다.

[0433] 13. 변형된 Lund-Kennedy 내시경 점수

[0434] Lund-Kennedy 내시경 채점 시스템은 용종, 분비물, 부종, 흉터, 및 딱지를 포함하여 코 및 부비동 내의 시각적 병리학적 상태를 등급화한다. 흉터 및 딱지의 하위 점수가 제외된 변형된 LK 시스템은 환자 보고 결과를 이용해 신뢰성을 개선한다. Psaltis 등의 문헌[Laryngoscope 124(10):2216-23 (2014)]을 참고하고, 그 전체는 참조로서 본원에 통합된다.

[0435] 변형된 Lund-Kennedy 등급 체계는 다음과 같다:

[0436]

특징	점수*	정의
비용종	0	용종 없음
	1	중비에만 용종 있음
	2	중비 너머로도 용종 있음
분비물	0	분비물 없음
	1	맑고 가는 분비물
	2	걸쭉한 화농성 분비물
부종	0	없음
	1	경미
	2	중증
*점수가 높을수록 부비강 질환이 더 심함을 나타냄		

[0437] 평가변수 분석을 위해, 스크리닝 시점의 내시경 판독치를 24주차 판독치와 비교할 것이다.

[0438] 14. 비강 수술이 필요한 참여자의 비율

[0439] CRS 증상 악화로 인해 비강 수술이 필요한 참여자를 기록하며, 여기에는 수술 유형, 수술 사유, 수술 날짜, 및 수술 결과가 포함된다.

[0440] *약동학 평가*

[0441] 브렌소카팁의 혈장 농도 측정 및 PK 분석을 위해 각각 약 6 mL의 혈액 샘플을 채취할 것이다. PK 샘플 채취를 위한 시점은 다음을 포함한다: 1일차에 투여 전, 1시간(±5분), 2시간(±10분), 및 6시간(±2시간)차; 4주차에 투여 후; 8주차에 투여 전; 12주차에 투여 후; 16주차에 투여 전; 20주차에 투여 후; 및 24주차에 투여 전.

[0442] *약력학 평가*

[0443] 1. PD 바이오마커

[0444] NSP 및 NET 활성에 대한 브렌소카팁의 효과를 위약과 비교하여 평가하기 위해 혈액 샘플 및 비강 분비물을 수집한다. 바이오마커는 NE, CatG, PR3, 및 기타 관련 바이오마커를 포함한다. 샘플은 다음 시점에 수집될 것이다: 1일차; 및 4, 8, 12, 16, 20, 24, 및 28주차.

[0445] 브렌소카팁이 바이오마커에 미치는 억제 효과에 대해 베이스라인 대비 변화를 탐색할 것이다.

[0446] 2. PD 하위 연구

[0447] PD 하위연구는 참여자의 하위 집합에서 수행된다. 약 60명의 참여자로부터 비강 분비물 샘플을 채취하게 된다: 스크리닝 시 혈중 호산구 수가 300 세포/μL 미만인 모집단으로부터 30명의 참가자; 및 혈중 호산구 수가 300 세포/μL 이상인 모집단으로부터 30명의 참가자. 샘플은 1일차, 4주차, 및 24주차의 원내 방문 시에 채취하게 된다.

[0448] 부비강 팩은 비강 양측에 5분 동안 삽입될 것이다. 2개의 패킹을 튜브로 옮기고, 3 mL의 식염수(0.9% NaCl)를 첨가하여 패킹으로부터 용리시킨 분석물을 흡착한 다음 원심분리한다. 상청액 분취액을 -70℃에서 보관한다.

[0449] *모집단 PK 및 PK/PD 평가*

[0450] 본 임상시험의 혈장 농도 데이터는 탐색적 척도로서 모집단 PK 분석에 사용될 것이다. C_{max}, T_{max}, AUC_{0-24}, 제거 $t_{½}$, CL/F, 및 V_d/F와 같은 개별 PK 파라미터는 모집단 PK 모델을 사용하여 결정될 것이다.

[0451] 모집단 PK 모델로 예측한 전신 노출에 기초하여, PK-효능, 및 PK-안전성 관계, 예컨대 효능의 반응 척도(예: sTSS 등), 안전성의 반응 척도(AESI), 및 혈액 NSP 활성의 반응 척도(NE, CatG, PR3)를 평가하게 된다. 식별된 PK-PD 관계는 향후 임상시험을 위한 투여량 및 투여 요법 선택을 뒷받침하기 위해, Monte Carlo 시뮬레이션을 통해 임상 결과를 예측하는 데 사용될 것이다.

[0452] 일차 효능 추정대상 모수를 위한 모집단 속성은 베이스라인 호산구 수가 300 세포/μL 미만인 CRSsNP를 가진 참여자이다. CRSsNP가 있는 전체 참여자 모집단은 효능 추정대상 모수를 위한 이차 모집단이고 안전성, 약동학, 및 약력학 추정대상 모수를 위한 일차 모집단일 것이다. 모든 추정대상 모수의 경우, 치료 요법은 무작위 배정된 임상시험 치료제(즉, 브렌소카팁 10 mg QD, 브렌소카팁 40 mg QD, 또는 위약 QD)이다.

[0453] *안전성 파라미터*

[0454] 안전성 파라미터는 AE, 임상 실험실 시험 결과, 활력 징후 측정, ECG 측정, 및 신체 검사 결과를 포함할 것이다. 특별 관심 이상반응(AESI)은 과다각화증, 치주염/치은염, 및 중증 감염을 포함할 것이다.

[0455] *데이터 분석*

[0456] *분석군*

[0457] 스크리닝된 분석군 - 서면 시험대상자 동의서를 제공하는 모든 시험대상자 포함한다.

[0458] 전체 분석군 - 무작위 배정된 모든 참여자를 포함한다. 참여자는 배정된 치료에 따라 분석된다.

[0459] 안전성 분석군 - 임상시험 치료제의 적어도 1회 투여량을 투여받은 모든 무작위 배정된 참여자를 포함한다. 참여자는 받은 치료에 따라 분석된다.

[0460] PK 농도 분석군 - 브렌소카팁의 적어도 1회 투여량을 투여받고 투여 후 농도 값이 적어도 1인 모든 참여자를 포함한다.

[0461] PD 분석군 - 배정된 임상시험 치료제의 적어도 1회 투여량을 투여받고 바이오마커의 투여전 측정치가 적어도 1이고 투여후 측정치가 적어도 1인 모든 참여자를 포함한다.

[0462] *효능 분석*

[0463] 효능 추정대상 모수는 구제(즉, 전신 코르티코스테로이드, 항생제, 또는 비강 수술)와 관련된 병발 이벤트(ICE)를 취급하기 위한 복합 전략을 이용할 것이다. 비강 수술의 ICE 후의 데이터는 가능한 가장 안좋은 점수를 사용하여 대체되고, 구제 약물(전신 코르티코스테로이드 또는 항생제)의 ICE 후의 데이터는 이월된 가장 않좋은 관찰값(WOCF)을 사용하여 대체된다. 구제와 관련된 ICE가 없는 치료의 조기 중단은 치료 정책 전략을 사용하여 처리될 것이다.

[0464] 일차 유효성 평가변수는 CRSsNP를 가진 참여자로서 베이스라인 호산구 수가 300 세포/μL 미만인 참여자를 대상으로 24주차에 일일 sTSS의 28일 평균의 베이스라인 대비 변화이며, 이는 치료에 대한 주요 효과, 베이스라인 평균 일일 값에 대한 연속 공변량, 및 CRSsNP에 대한 이전 수술 이력(예/아니요), 지리적 위치, 및 천식의 현재 진단(예/아니요)에 대한 무작위 배정 층화 인자를 이용해 공분산 분석(ANCOVA) 모델을 사용하여 분석될 것이다. 브렌소카팁 10 mg 대 위약 및 브렌소카팁 40 mg 대 위약에 대한 최소 제곱 평균 차이, 양측 95% 신뢰 구간(CI), 및 상응하는 p-값을 요약할 것이다.

[0465] 일차 평가변수의 이차 분석은 CRSsNP를 가진 전체 참여자 모집단에서 이루어지며, 유사한 ANCOVA 모델을 이용해 분석될 것이다. 그러나, 베이스라인 혈중 호산구 수에 대한 연속 공변량이 추가될 것이다. 또한, 천식 진단과 혈중 호산구 수 간의 교란에 대한 확인을 실시할 것이다.

[0466] 24주차에 평가되는 이차 변수(즉, LMK CT 점수의 베이스라인 대비 변화, 부피에 의해 측정했을 때 부비동 혼탁 백분율의 베이스라인 대비 변화, 및 SNOT-22의 베이스라인 대비 변화, 일일 NCS의 28일 평균의 베이스라인 대비 변화, 일일 VAS 점수의 28일 평균의 베이스라인 대비 변화, 및 일일 PNIF의 28일 평균의 베이스라인 대비 변화)의 경우, 별도의 ANCOVA 모델을 각 변수에 대한 데이터에 피팅할 것이다. 일차 모집단에 대한 모델은 치료에 대한 주요 효과, 상응하는 베이스라인 값에 대한 연속 공변량, 및 CRSsNP에 대한 이전 수술 이력(예/아니요), 지리적 위치, 및 현재 천식 진단에 대한 무작위 배정 층화 인자를 포함할 것이다. 전체 모집단에서의 분석을 위한 모델은 베이스라인 혈중 호산구 수에 대한 연속 공변량을 또한 포함할 것이다. 브렌소카팁 10 mg 대 위약 및 브렌소카팁 40 mg 대 위약에 대한 최소 제곱 평균 차이, 95% CI, 및 상응하는 p-값을 요약할 것이다.

[0467] 구제(전신 코르티코스테로이드, 항생제, 또는 비강 수술)를 처음 사용하기 까지 걸린 시간은 콕스 비례 위험 회귀를 사용하여 치료 간에 비교될 것이다. 콕스 모델의 95% 신뢰 구간 및 양측 Wald p 값에 상응하는 추정된 위험비를 비교마다 보고할 것이다. 카플란-마이어 도표는 시간 경과에 따른 치료별 각 구제 이벤트(전신 코르티코스테로이드, 항생제, 또는 비강 수술)의 확률을 요약할 것이다.

[0468] 구제(전신 코르티코스테로이드, 항생제, 또는 비강 수술)를 필요로 하는 참여자의 비율은 로지스틱 회귀를 사용하여 치료 간에 비교될 것이다. 로지스틱 회귀 모델의 95% 신뢰 구간 및 양측 Wald p-값에 상응하는 추정 오즈비가 브렌소카팁 10 mg 대 위약 및 브렌소카팁 40 mg 대 위약의 비교를 위해 보고될 것이다.

[0469] *약동학 분석*

[0470] 브렌소카팁의 혈장 농도는 기술 통계를 사용하여 각각의 예정된 샘플링 시점에 걸쳐 투여량 수준별로 열거되고 요약될 것이다. 시간 대비 개별 혈장 농도 데이터를 선형 및 세미-로그 척도로 제시된 개별 및 평균 혈장 농도-시간 도표의 그래프 도표와 나열될 것이다.

[0471] *약력학 분석*

[0472] 혈액 및 비강 분비물에서의 NSP 활성(NE, CatG, 및 PR3)은 베이스라인 대비 억제율로서 평가될 것이다. 데이터는 기술 통계를 사용하여 각각의 예정된 샘플링 시점에 걸쳐 치료군별로 열거되고 요약될 것이다. 샘플 크기가 허용되는 경우 모델 기반 분석을 수행할 수 있다. 다른 바이오마커를 평가할 수 있다.

[0473] *안전성 분석*

[0474] 안전성 분석은 SAE 및 AESI를 포함하는 치료 유발 이상반응의 빈도 및 중증도, 임상 실험실 검사 결과의 베이스라인 대비 변화, 활력 징후, 및 ECG를 평가한다. 모든 안전성 분석은 안전성 분석군이 받은 치료별로 수행된다.

[0475] * * * * * * *

[0476] 본 명세서에 인용된 모든 논문, 간행물, 및 특허는 각각의 개별 논문, 간행물 또는 특허가 구체적으로 및 개별적으로 참조로서 통합되도록 표시된 것처럼 참조로서 본원에 통합되고, 간행물이 인용된 것과 관련된 방법 및/또는 물질을 개시하고 기술하도록 참조로서 본원에 통합된다. 그러나, 본원에 인용된 임의의 참조 문헌, 논문,

간행물, 특허, 특허 공개, 및 특허 출원에 대한 언급은 이들이 유효한 선행 기술을 구성하거나 전 세계 임의의 국가에서 공통의 일반 지식의 일부를 형성한다는 것을 인정하거나 임의의 형태로 제안하는 것으로서 간주되지 않으며, 간주되어서도 안된다.

[0477] 본 명세서에서 예시되고 논의된 구현예는 본 발명을 만들고 사용하기 위한, 본 발명자들에게 알려진 최선의 방법을 당업자에게 단지 교시하도록 의도된다. 상기 교시에 비추어 당업자가 이해할 수 있듯이, 본 발명의 전술한 구현예에 대한 수정 및 변형이 본 발명을 벗어나지 않고도 가능하다. 따라서, 청구범위 및 이의 균등물의 범위 내에서, 본 발명은 구체적으로 기술된 바와 달리 실시될 수 있음을 이해할 것이다.

도면

도면1

