

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0027212
(43) 공개일자 2023년02월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61K 38/17* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *C07K 16/18* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 38/1793 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7002094
(22) 출원일자(국제) 2021년06월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년01월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/038170
(87) 국제공개번호 WO 2021/262561
국제공개일자 2021년12월30일
(30) 우선권주장
202011026256 2020년06월22일 인도(IN)
- (71) 출원인
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자
시벤, 게리 엘.
미국 08548 뉴저지 로렌스빌 버건 스트리트 519
두드가온카르, 샤일레쉬
인도 560 099 방갈로르 봄마산드라 지가니 링크 로드 봄마산드라 포 페이지 플롯 넘버스 2앤드3 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내
도일, 마이클 루이스
미국 08543 뉴저지 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
- (74) 대리인
양영준, 이귀동

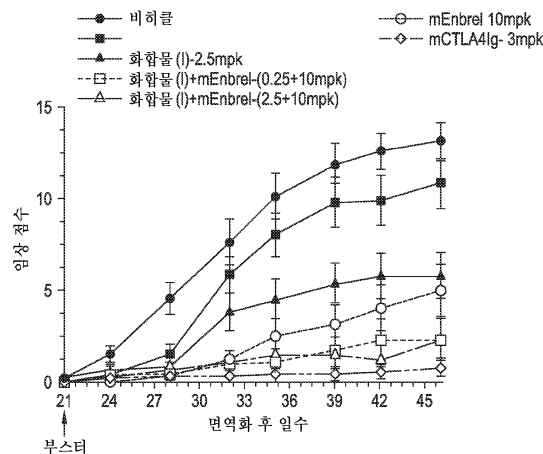
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 류마티스 관절염의 치료 방법

(57) 요약

환자에게 치료 유효 용량의 TLR7/8 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 치료 유효 용량의 TNF α 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염을 치료하는 방법이 개시된다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 39/395 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 19/02 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

C07K 16/18 (2013.01)

C07K 16/2866 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

C07K 2319/30 (2013.01)

명세서

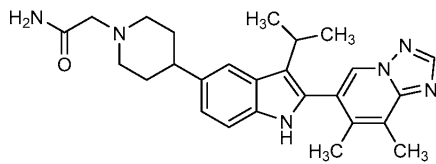
청구범위

청구항 1

환자에게 치료 유효 용량의 TLR7/8 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 치료 유효 용량의 TNF α 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 TLR7 억제제가



또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 TNF α 억제제가 에타네르셉트 또는 그의 바이오시밀러인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 TNF α 억제제가 인플릭시맵 또는 그의 바이오시밀러인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 TNF α 억제제가 세르톨리주맵 또는 그의 바이오시밀러인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 TNF α 억제제가 골리무맵 또는 그의 바이오시밀러인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 TNF α 억제제가 아달리무맵 또는 그의 바이오시밀러인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 TLR7 억제제의 상기 치료 유효 용량이 1일에 0.1 내지 100 mg인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 TLR7/8 억제제 및 상기 TNF α 억제제가 공동으로 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 TLR7/8 억제제 및 상기 TNF α 억제제가 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 TLR7/8 억제제가 상기 TNF α 억제제의 투여 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 TNF α 억제제가 상기 TLR7/8 억제제의 투여 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 13

서열식별번호: 1의 아미노산 잔기 18-486을 포함하는 폴리펩티드.

청구항 14

제13항에 있어서, 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

상호 참조

[0002]

본 출원은 2020년 6월 22일에 출원된 인도 가출원 번호 202011026256을 우선권 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 포함된다.

배경 기술

[0003]

설명

[0004]

본 발명은 일반적으로 류마티스 관절염을 갖는 환자에게 치료 유효 용량의 TLR7/8 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효 용량의 TNF α 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법과 관련한 것이다.

발명의 내용

[0005]

발명의 배경

[0006]

TLR7 및 TLR8은 짧은 우라실 (U)-풍부 단일 가닥 RNA (ssRNA)를 인식하는 엔도솜 수용체이다 (Junt J and Barchet W., Nat Rev Immunol. 2015; 15:529-544). TLR7은 형질세포양 수지상 세포 (pDC) 및 B 세포에서 발현된다. TLR7 효능제는 B 세포 활성화 및 시토카인 생산, 뿐만 아니라 pDC에 의한 IFN α 생산을 유도한다 (Marshak-Rothstein A and Rifkin IR., Ann Rev Immunol. 2007; 25:419-41; Celhar T, Magalhaes R and Fairhurst AM., Immunol Res. 2012; 53:58-77). TLR8은 골수 수지상 세포 (mDC)에서 발현되고, 시토카인, 예컨대 IL-6, TNF α 및 IL-10의 발현을 유도한다 (Gorden KB, Gorski KS, Gibson SJ et al., J Immunol. 2005; 174:1259-1268; Cervantes JL, Weinerman B, Basole C. et al., Cell Mol Immunol. 2012;9:434-438). TLR8은 또한 CD40 및 CD86, 뿐만 아니라 다른 마커 예컨대 CD319 (SLAMF7)를 포함한 T 세포와의 항원 제시 세포 상호작용에 수반되는 중요한 세포 표면 분자의 발현을 유도한다.

[0007]

TLR7은 IFN-비의존성 방식으로 pDC에 작용하여 글루코코르티코이드에 대한 높은 수준의 저항성을 유도한다 (Guiducci C, Gong M, Xu Z et al., Nature 2010; 465:937-941). TLR7은 pDC에서 NF- κ B 경로를 활성화시켜, Bcl-2의 발현을 포함한 반응을 구동시켜 pDC 생존을 증가시킨다. 글루코코르티코이드는 pDC에서의 NF- κ B 활성화에 영향을 미치지 않는다. 이는 pDC에 의한 IFN 생산을 억제하는 글루코코르티코이드의 능력을 차단하고, 또한 글루코코르티코이드 유도된 아포토시스에 대한 강한 보호를 유도한다. B 세포의 TLR7 자극은 세포에 의한 글루코코르티코이드 저항성을 유도하여, 글루코코르티코이드가 B 세포 반응을 억제하고 아포토시스를 유도하는 능력을 억제한다. 글루코코르티코이드 저항성의 유도는 전신 홍반성 루푸스 (SLE)의 치료가 많은 다른 자가면역 질환보다 훨씬 더 높은 글루코코르티코이드 용량을 필요로 하는 이유인 것으로 여겨진다.

[0008]

TLR7 및 8은 통상적으로 병원체 연관 RNA에 의해 활성화되고, 또한 합성 소분자 효능제에 의해 활성화될 수 있다. 그러나, 이들은 SLE 및 관련 자가면역 질환, 예컨대 쇼그렌 증후군의 질환 병리생리상태의 일부로서 자기-RNA에 의해 활성화된다 (Celhar T, Magalhaes R and Fairhurst AM., Immunol Res. 2012; 53:58-77; Celhar T and Fairhurst AM., Frontier Pharm. 2014; 5:1-8). 활성화된 TLR7 및 8은 루푸스에서 질환 병리생리상태를 유도하는 세포 유형 간의 다중 반응을 유도하고, 이는 피드-포워드 루프로서 작용하는 질환의 주기를 형성하여 질환 진행을 가속화시킨다 (Davidson A and Aranow C., Nat Rev Rheum. 2010; 6:13-20). B 세포의 TLR7 자극은 B 세포 활성화, 염증유발 시토카인의 생산을 유도하고, SLE에 수반되는 고친화도 자가항체의 생성에 수반되는 자발적 배 중심의 형성에 요구된다. 이는 RNA 연관 항원 뿐만 아니라 많은 자가-항원에 대한 항체에 적용된다. 자가항체의 증가된 생산은 증가된 면역 복합체 형성으로 이어지고, 이는 차례로 증가하는 TLR7 및 8 자극

을 전달하여, 질환 주기를 더욱 더 강하게 구동시켜 질환 진행을 유도한다.

- [0009] 류마티스 관절염 (RA)은 집단의 1%에 영향을 미치는 만성 자가면역 염증성 질환이다. 질환 진행은 진행성 장애 및 감소된 기대 수명으로 이어질 수 있는 관절의 파괴적 염증을 특징으로 한다. RA에서의 활막은 활성화된 면역 세포, 가장 풍부하게 대식세포 및 T 세포에 의해 침윤되어, 염증유발 시토카인 및 매트릭스 메탈로프로테이나제의 만성 생산을 유발하고, 이는 염증 및 연골 및 골 분해로 이어진다 (Choy EH and Panayi GS., N Engl J Med. 2001; 344:907-916).
- [0010] 조절이상 TLR 신호전달은 TLR이 특히 활막에서 만성 염증의 중요한 매개자인 RA를 포함한 여러 자가면역 및 염증성 질환에 연루되어 왔다 (Thwaites R, Chamberlain G, and Sacre S., Front Immunol. 2014; 5:1). 엔도솜 TLR을 포함한 몇 가지 TLR의 발현은 건강한 대조군 또는 골관절염 환자로 부터 유래된 조직과 비교해서 RA 활막 조직에서 더 높은 것으로 보고되었다. 괴사성 세포 및 손상된 조직의 성분, 예컨대 핵산 결합 단백질, 열 쇼크 단백질 및 세포외 매트릭스 단백질은 TLR을 활성화시켜 시토카인 및 케모카인의 상향조절을 유발하는 것으로 밝혀졌다. RA 질환 모델에서 TLR의 역할을 밝히기 위한 TLR7 녹아웃 마우스 및 선택적 TLR7 및 9 길항제에 대한 공개된 보고는 류마티스 관절염의 치료에서의 TLR7의 사용을 지지한다. 또한, 관절에서의 인간 TLR8 활성화는 마우스에서 자발적 및 유도된 관절염을 촉진한다. 종합하면, 이들 연구는 TLR7 및 TLR8이 RA에서 주요 역할을 한다는 것을 나타내고, 길항제를 사용해 TLR7 및/또는 TLR8을 표적화하는 것이 RA의 치료를 위한 새로운 전략을 제공할 수 있다는 것을 시사한다 (Thwaites R, Chamberlain G, and Sacre S., Front Immunol. 2014; 5:1; Alzabin S, Kong P, Medghalchi M, et al., Arthritis Res Ther. 2012; 14: R142; Hoffmann MH, Skriner K, Herman S et al. Autoimmun. 2011;36:288; Hayashi T, Gray CS, Chan M et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106:2764; Guiducci C, Gong M, Cepika AM, et al. J Exp Med. 2013; 210:2903).
- [0011] 류마티스 관절염을 치료하는 새로운 방법이 요망된다.
- [0012] 환자에게 치료 유효 용량의 TLR7/8 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 치료 유효 용량의 TNF α 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0013] 개요
- [0014] 본 발명은 환자에게 치료 유효 용량의 TLR7/8 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 치료 유효 용량의 TNF α 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0015] 본 발명은 환자에게 치료 유효 용량의 TLR7 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 치료 유효 용량의 TNF α 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0016] 본 발명은 환자에게 치료 유효 용량의 TLR8 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 치료 유효 용량의 TNF α 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0017] 본 발명의 이들 및 다른 특징은 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 설명될 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0018] 본 발명은 하기 기재된 첨부 도면을 참조하여 예시된다.
- 도 1a 및 도 1b는 화합물 (I) 단독 및 mEnbrel과의 조합에 의한 콜라겐-유도된 관절염 모델에서의 질환 활성의 억제를 나타낸다.
- 도 2a 및 도 2b는 화합물 (I) 단독 및 mEnbrel과의 조합에 의한 항-콜라겐 항체 및 IL-6 각각의 억제를 나타낸다.
- 도 3은 콜라겐-유도된 관절염 모델에서 mEnbrel과 조합된 화합물 (I)의 약동학을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

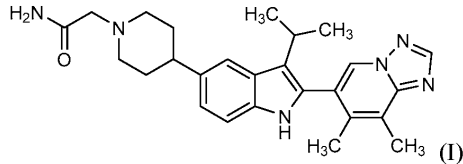
- [0019] 정의
- [0020] 본 기재내용이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어가 먼저 정의된다. 추가의 정의는 상세한 설명 전체에 걸쳐 제시된다.
- [0021] "TLR7 억제제"는 TLR7의 기능을 억제한다. TLR7 억제제는 TLR7과 가역적으로 또는 비가역적으로 회합할 수 있

고, 항체, 올리고뉴클레오타이드, 소분자, 및 밀리분자 화합물을 포함한다.

[0022] "TLR8 억제제"는 TLR8의 기능을 억제한다. TLR8 억제제는 TLR8과 가역적으로 또는 비가역적으로 회합할 수 있고, 항체, 소분자, 및 밀리분자 화합물을 포함한다.

[0023] "TLR7/8 억제제"는 TLR7, TLR8, 또는 TLR7 및 TLR8 둘 다의 기능을 억제한다. TLR7/8 억제제는 TLR7 및 TLR8 과 가역적으로 또는 비가역적으로 회합할 수 있고, 항체, 소분자, 및 밀리분자 화합물을 포함한다.

[0024] 화학식 (I)의 화합물은 TLR7/8 억제제이고, 하기 구조를 갖는다:



[0025]

[0026] 화학식 (I)의 화합물에 대한 화학 명칭은 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드이다. 화학식 (I)의 화합물의 발견 및 합성은 WO 2018/005586 A1에 기재되어 있다.

[0027] "TNF α 억제제"는 종양 괴사 인자 α (TNF α)의 활성을 차단하는 약물이고, 항체, 소분자, 및 밀리분자 화합물을 포함한다. TNF α 억제제는 에타네르셉트 (엔브렐(Enbrel)®), 인플릭시맙 (레미케이드(Remicade)®), 세르톨리주맙 (심지아(Cimzia)®), 골리무맙 (심포니(Simponi)®), 아달리무맙 (휴미라(Humira)®) 및 바이오시밀러, 예컨대 아달리무맙-adbm (실테조(Cyltezo)®), 아달리무맙-adaz (히리모즈(Hyrimoz)®), 아달리무맙-atto (암제비타(Amjevita)®), 에타네르셉트-szss (에렐지(Erelzi)®), 인플릭시맙-abda (렌플렉시스(Renflexis)®), 및 인플릭시맙-dyyb (인플렉트라(Inflectra)®)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0028] 달리 정의되지 않는 한, 본 발명과 관련되어 사용된 과학 용어 및 기술 용어는 관련 분야의 관련 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 의미를 지닐 것이다. 또한, 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수를 포함할 것이고, 복수 용어는 단수를 포함할 것이다.

[0029] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환과 연관된 증상, 합병증, 상태 또는 생화학적 징후의 진행, 발생, 중증도 또는 재발을 역전, 완화, 호전, 억제 또는 둔화 또는 예방할 목적으로 환자에 대해 수행되는 임의의 유형의 개입 또는 과정 또는 대상체로의 활성제의 투여를 지칭한다. 치료는 치유적 치료 및 예방적 또는 방지적 조치를 포함하며, 여기서 목적은 표적화된 상태 또는 장애를 예방하거나 경감시킨다.

[0030] 용어 약물 또는 치료제의 "치료 유효량" 또는 "치료 유효 투여량"은 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는데 효과적인 약물의 양을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 유효량은 목적하는 치료 또는 예방 결과 달성에 필요한 투여량에서 그러한 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 질환 퇴행을 촉진하거나 질환의 발생 또는 재발을 억제하는 치료제의 능력은 숙련된 시술자에게 공지된 각종 방법을 사용하여, 예컨대 임상 시험 동안 인간 대상체에서, 인간에서의 효능을 예측해 주는 동물 모델 시스템에서 또는 시험관내 검정에서 상기 치료제의 활성을 검정함으로써 평가할 수 있다.

[0031] TLR7/8 억제제의 치료 유효량은 환자의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중 및 환자에서 목적하는 반응을 도출하는 TLR7/8 억제제의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. TLR7/8 억제제의 치료 유효량은 TLR7/8 억제제의 입의의 독성 또는 유해 효과를 치료상 유익한 효과가 능가하는 양을 포괄한다.

[0032] 용어 "투여하는" 및 "투여"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 사용하여 치료제를 포함하는 조성물을 환자에게 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. TLR7/8 억제제 및 TNF α 억제제에 대한 투여 경로는 경장, 국소 및 점막 투여, 예컨대 경구, 국소, 설하, 직장, 비강내 및 정맥내 투여, 및 비경구 투여, 예컨대 정맥내, 근육내 및 피하 주사를 포함한다.

[0033] 1종 이상의 추가의 치료제"와 조합하여" 투여는 임의의 순서로의 동시 (공동) 및 연속 (순차) 투여를 포함한다. 예를 들어, 환자는 TLR7/8 억제제의 경구 투여 형태 및 제2 작용제에 대한 경구 투여 형태를 임의의 순서로 (연속적으로) 삼킬 수 있거나; 또는 두 경구 투여 형태를 함께 (공동으로) 삼킬 수 있다.

[0034] 용어 "환자"는 치료적 처치를 받는 인간 및 기타 포유동물 대상체를 포함한다.

- [0035] 상세한 설명
- [0036] 본 발명의 특징 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽음으로써 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 보다 용이하게 이해될 수 있다. 명확성을 위해 개별 실시양태와 관련하여 상기 및 하기에 기재된 본 발명의 특정 특징이 또한 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수 있음이 인지되어야 한다. 반대로, 간결성을 이유로 단일 실시양태의 맥락으로 기재된 발명의 다양한 특징은 또한 그의 하위-조합을 형성하도록 조합될 수 있다. 본원에서 예시적이거나 또는 바람직한 것으로서 확인되는 실시양태는 예시하려는 의도이며, 제한하려는 의도가 아니다.
- [0037] 류마티스 관절염을 갖는 환자를 치료하는 하나 이상의 방법이 본원에 제공된다.
- [0038] 한 실시양태는 환자에게 치료 유효 용량의 TLR7/8 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 치료 유효 용량의 TNF α 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 TLR7/8 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0039] 한 실시양태는 환자에게 치료 유효 용량의 TLR7 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 치료 유효 용량의 TNF α 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 TLR7/8 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0040] 한 실시양태는 환자에게 치료 유효 용량의 TLR8 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효 용량의 TNF α 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 TLR7/8 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0041] 한 실시양태는 환자에게 치료 유효 용량의 TLR7/8 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효 용량의 TNF α 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 TNF α 억제제는 상기 TLR7/8 억제제와 동시에 투여되는 것인, 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 TLR7 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다. 상기 TLR7/8 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0042] 한 실시양태는 환자에게 치료 유효 용량의 TLR7/8 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효 용량의 TNF α 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 TNF α 억제제는 상기 TLR7/8 억제제와 순차적으로 투여되는 것인, 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 TLR7/8 억제제가 상기 TNF α 억제제의 투여 전에 투여되는 방법이 이러한 실시양태에 포함된다. 상기 TLR7/8 억제제가 상기 TNF α 억제제 후에 투여되는 방법이 또한 이러한 실시양태에 포함된다. 추가로, 상기 TLR7/8 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0043] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 치료 유효 용량은 0.1 내지 100 mg의 범위이다.
- [0044] TLR7/8 억제제의 치료 유효 용량은 1일 단일 용량 (q.d.)으로서 투여되거나, 1일 2회 (b.i.d.) 분할되어 투여되거나, 또는 1일에 3회 이상의 용량으로 분할되어 투여될 수 있다.
- [0045] TNF α 억제제의 치료 유효 용량은 투여 및 투여 지침서에 규정된 바와 같이 투여될 수 있다. TNF α 억제제는 주입으로서 또는 피하 주사로서 투여될 수 있다. 투여 스케줄은 1 내지 8주마다 1회를 포함한다.
- [0046] 한 실시양태에서, 상기 TLR7/8 억제제의 치료 유효 용량이 1일 단일 용량으로서 투여되는 것인 방법이 제공된다.
- [0047] 한 실시양태에서, 치료 유효 용량의 화학식 (I)의 화합물을 1일 단일 용량으로서 투여하는 방법이 제공된다.
- [0048] 한 실시양태에서, 상기 TNF α 억제제의 치료 유효 용량을 1주마다 1회 투여하는 방법이 제공된다.
- [0049] 한 실시양태에서, 상기 TNF α 억제제의 치료 유효 용량을 2주마다 1회 투여하는 방법이 제공된다.
- [0050] 한 실시양태에서, 상기 TNF α 억제제의 치료 유효 용량을 3주마다 1회 투여하는 방법이 제공된다.
- [0051] 한 실시양태에서, 상기 TNF α 억제제의 치료 유효 용량을 4주마다 1회 투여하는 방법이 제공된다.
- [0052] 한 실시양태에서, 상기 TNF α 억제제의 치료 유효 용량을 5주마다 1회 투여하는 방법이 제공된다.
- [0053] 한 실시양태에서, 상기 TNF α 억제제의 치료 유효 용량을 6주마다 1회 투여하는 방법이 제공된다.
- [0054] 한 실시양태에서, 상기 TNF α 억제제의 치료 유효 용량을 7주마다 1회 투여하는 방법이 제공된다.

- [0055] 한 실시양태에서, 상기 TNF α 억제제의 치료 유효 용량을 8주마다 1회 투여하는 방법이 제공된다.
- [0056] 한 실시양태에서, 치료 유효 용량의 상기 TLR7/8 억제제를 1일 단일 용량으로서 투여하고; 상기 TNF α 억제제를 매주 1회 투여하는 방법이 제공된다. 상기 TLR7/8 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다. 상기 TNF α 억제제가 에타네르셉트인 방법이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0057] 한 실시양태에서, 치료 유효 용량의 상기 TLR7/8 억제제를 1일 단일 용량으로서 투여하고; 상기 TNF α 억제제를 2주마다 1회 투여하는 방법이 제공된다. 상기 TLR7/8 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다. 상기 TNF α 억제제가 에타네르셉트인 방법이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0058] 한 실시양태에서, 치료 유효 용량의 상기 TLR7/8 억제제를 1일 단일 용량으로서 투여하고; 상기 TNF α 억제제를 3주마다 1회 투여하는 방법이 제공된다. 상기 TLR7/8 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다. 상기 TNF α 억제제가 에타네르셉트인 방법이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0059] 한 실시양태에서, 치료 유효 용량의 상기 TLR7/8 억제제를 1일 단일 용량으로서 투여하고; 상기 TNF α 억제제를 4주마다 1회 투여하는 방법이 제공된다. 상기 TLR7/8 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다. 상기 TNF α 억제제가 에타네르셉트인 방법이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0060] 한 실시양태에서, 치료 유효 용량의 상기 TLR7/8 억제제를 1일 단일 용량으로서 투여하고; 상기 TNF α 억제제를 5주마다 1회 투여하는 방법이 제공된다. 상기 TLR7/8 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다. 상기 TNF α 억제제가 에타네르셉트인 방법이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0061] 한 실시양태에서, 치료 유효 용량의 상기 TLR7/8 억제제를 1일 단일 용량으로서 투여하고; 상기 TNF α 억제제를 6주마다 1회 투여하는 방법이 제공된다. 상기 TLR7/8 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다. 상기 TNF α 억제제가 에타네르셉트인 방법이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0062] 한 실시양태에서, 치료 유효 용량의 상기 TLR7/8 억제제를 1일 단일 용량으로서 투여하고; 상기 TNF α 억제제를 7주마다 1회 투여하는 방법이 제공된다. 상기 TLR7/8 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다. 상기 TNF α 억제제가 에타네르셉트인 방법이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0063] 한 실시양태에서, 치료 유효 용량의 상기 TLR7/8 억제제를 1일 단일 용량으로서 투여하고; 상기 TNF α 억제제를 8주마다 1회 투여하는 방법이 제공된다. 상기 TLR7/8 억제제가 화학식 (I)의 화합물인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다. 상기 TNF α 억제제가 에타네르셉트인 방법이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0064] 또 다른 실시양태는 류마티스 관절염을 갖는 환자에게 치료 유효 용량의 TLR7/8 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 치료 유효 용량의 TNF α 억제제와 조합하여 및 1종 이상의 추가의 제3 작용제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 적합한 제3 작용제의 예는 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손; 물리프람, 칼포스틴, 시토카인-억제성 항염증 약물 (CSAID), 인터류킨-10, 글루코코르티코이드, 살리실레이트, 산화질소 및 다른 면역억제제; 핵 전위 억제제, 예컨대 테옥시스페르구알린 (DSG); 항염증 약물, 예컨대 스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 예컨대 이부프로펜, 셀레콕시브 및 로페콕시브; 스테로이드, 예컨대 덱사메타손; 항중식제, 예컨대 메토타렉세이트, 레플루노미드, FK506 (타크롤리무스, 프로그래프 (PROGRAF)®); 항말라리아제, 예컨대 히드록시클로로퀸; 세포독성 약물, 예컨대 아자티오프린 및 시클로포스파미드; 및 라파마이신 (시롤리무스 또는 라파문 (RAPAMUNE)®) 또는 그의 유도체를 포함한다. 상기 제3 작용제는, 화합물 (I) 및 TNF α 억제제의 조합물과 조합되어 사용되는 경우에, 예를 들어 문헌 [Physicians' Desk Reference (PDR)]에 지시된 양으로 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 달리 결정된 양으로 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 1종 이상의 제3 작용제는 화합물 (I) 또는 제2 작용제의 투여 전에, 그와 동시에 또는 그 후에 투여될 수 있다.
- [0065] 마우스 엔브렐 (mEnbrel)의 제조
- [0066] 엔브렐®의 완전 마우스 버전을 마우스 TNFR1B (참조 서열 NP_035740) 및 마우스 IgG2A 이소형 (MuTNFR1B(V23-G258)-muIgG2A)으로 설계하였다. 이는 오스테오넥틴 신호 서열을 갖는 안정하게 형질감염된 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포로부터 발현되었다. 사용된 muTNFR1B의 세포의 도메인 (ECD) 영역은 잔기 Val-23 내지 Gly-258이었다. ECD를 인간 엔브렐 설계와 유사하게 마우스 중쇄 IgG2A의 상부 힌지 영역의 아미노 말단에 직접 융합시켰다.
- [0067] 마우스 엔브렐을 90 L 규모의 생물반응기 내의 CHO 세포에서 발현시키고, 제13일에 수거하였다. 이를 단백질 A (mAb 셀렉트)에 의해 포획하고, pH 7.2 포스페이트 및 pH 6.5 아세트이트 완충제 둘 다로 세척하고, 50 mM 아세

트산으로 용리시키고, 완충제를 포스페이트 완충제 pH 6.8로 교환하였다. 최종 농도는 1.06 mL/(mg*cm)의 계산된 흡광 계수에 기초하여 3.1 mg/mL였다. mEnbrel은 분석용 SEC에 의해 >97% 균질하고 단지 3% 고분자량인 것으로 밝혀졌고, 내독소는 0.035 EU/mg인 것으로 결정되었다. 물질을 사용시까지 -80℃에서 동결시켰다.

[0068] 마우스에서의 류마티스 관절염 연구

[0069] 물질 및 방법

[0070] 모든 동물 실험 절차는 동물 실험 윤리 위원회(Institutional Animal Ethics Committee) (IAEC)에 의해 검토 및 승인되었고, 동물 실험 관리 위원회(Committee For The Purpose of Control and Supervision on Experiments on Animals) (CPCSEA)에 의해 설정된 절차에 따라 수행되었다. 마우스를 신진 래보라토리 애니멀 리서치 퍼실리티(Syngene Laboratory Animal Research Facility) (SLAR, 인도 방갈로어; AAALAC 공인됨)에 그룹별로 수용하고, 음식 및 물에 자유롭게 접근하도록 하면서 정상 12시간 명/12시간 암 주기 하에 유지하였다. 연구 종료시, 동물을 희생 및 조직 수집을 위해 CO₂ 질식에 의해 안락사시켰다.

[0071] 마우스에서의 콜라겐-유도된 관절염

[0072] 수컷 DBA/1 마우스 (9-11주령, 하를란)를 제1일 및 제21일에 꼬리의 기부에서 아주반트 (시그마 아주반트 시스템, 시그마 알드리치 #S6322) 중 소 제II형 콜라겐 (콘트랙스 #20021)으로 프라이밍하였다. 마우스를 체중에 기초하여 7개의 군으로 무작위화하고, 비히클 (10% 에탄올; 45% PEG 300; 5% 플루로닉 F-68; 40% 20 mM 시트레이트 완충제); 0.25 및 2.5 mg/kg의 화합물 (I) 또는 10 mg/kg의 mEnbrel (마우스 엔브렐) 또는 0.25 + 10 mg/kg 및 2.5 + 10 mg/kg의 화합물 (I)과 mEnbrel의 조합물 또는 3mg/kg 용량 수준의 mCTLA4 (마우스 CTLA4-Ig) (참조 화합물로서)로서 할당하였다. 화합물 (I)은 제21일부터 경구 위관영양에 의해 1일 1회 투여한 반면, mEnbrel 및 mCTLA4는 1차 면역화일부터 1주에 2회 복강내 주사에 의해 투여하였다. 질환 활성을 표준 기준 (0: 정상; 1: 발목 또는 손목의 경도이지만 명확한 발적 및 종창 또는 이환된 발가락의 수에 관계없이 개별 발가락으로 제한된 겉보기 발적 및 종창; 2: 발목 또는 손목의 중등도 발적 및 종창; 3: 발가락을 포함한 전체 발의 중증 발적 및 종창; 4: 다수의 관절이 수반되는 최대 염증발생 사지)을 사용하여 1주에 2회 모니터링하고 점수화하였다. 실험의 종결 전에, 마우스를 투여 후 다양한 시점 (1시간, 3시간, 7시간, 24시간)에 채혈하여 화합물 (I)의 완전한 약동학적 프로파일을 포획하였다. 또한, 종결 시점에, 혈청 및 혈장 샘플을 수집하여 각각 IL-6 및 항-콜라겐 항체 역가를 측정하였다. 조직학 분석을 위해 발을 수집하였다.

[0073] 화합물 (I)을 마우스 콜라겐-유도된 관절염 모델에서 반-치료적 치료 방식으로 시험하였다. 항원 부스팅 후 (제21일부터) 투여를 개시하고, 제45일까지 계속하였다. 도 1a에 나타난 바와 같이, 화합물 (I)은 투여 후 7일 만큼 조기에 질환의 임상 징후를 억제하였다 (도 3.5-1a). 혈장 IL-6 및 혈청 항-콜라겐-항체 역가의 용량 의존성 감소 (도 2a 및 2b)와 함께, 관절염 점수의 유의한 용량 의존성 억제가 연구의 종결시에 관찰되었다 (도 1b).

[0074] 콜라겐-유도 관절염 모델에서 TNF α 차단제 mEnbrel과 조합하여 화합물 (I)을 시험하였고, 여기서 화합물 (I)의 투여는 항원 부스팅 후에 개시한 반면, mEnbrel은 1차 면역화일부터 투여하였다. 도 1에 나타난 바와 같이, IC₉₀ 용량 (0.25 mg/kg) 및 고정 용량의 mEnbrel (10 mg/kg)의 조합은 어느 하나의 단독 치료와 비교시 임상 점수의 더 큰 억제를 유도하였다. 0.25 mg/kg 용량의 화합물 (I)은 10배 더 높은 용량과 동등한 mEnbrel과의 조합 이익을 제공하였으며, 이는 최저에서의 IC₉₀ 적용범위가 mEnbrel에 의한 TNF α 차단과 함께 강건하고 최대의 조합 효능을 제공하였음을 나타낸다. 조합물에서 관찰된 효능의 개선은 각각의 치료 단독의 상가적 효과보다 더 컸다. 구체적으로, 0.25 mg/kg 화합물 (I) 군은 대조군의 82%의 질환 점수를 나타내었고, mEnbrel 용량 군은 대조군의 56%인 질환 점수를 나타냈다. 2종의 약물이 상가적이면, 예상 값은 대조군의 31%이다 (0.82 · 0.56 = 0.31). 그러나, 조합물은 대조군의 단지 18%인 질환 점수를 나타내었고, 이는 조합물이 상가적 상호작용으로부터 예상되는 것보다 실질적으로 더 큰 이익을 제공하였음을 나타낸다. 증가된 효능은 연구 종료 전에 명백하였고 (도 1a), 연구 종료시에 유의하였다 (도 1b). 증진된 활성은 또한 항-콜라겐 항체 역가에 반영되었다 (도 2a).

[0075] 도 3에 예시된 바와 같이, 화합물 (I)은 본 연구에서 전혈 약물 농도의 용량 의존성 증가를 나타냈다. 화합물 (I)의 전혈 농도는 mEnbrel의 존재 하에 변경되지 않았다. 이 연구의 결과는 조합물의 효능의 증가가 화합물 (I)의 전혈 농도의 증가로 인한 것이 아님을 나타냈다.

[0076] 도 1: 화합물 (I) 단독 및 mEnbrel과의 조합에 의한 관절염 지수의 억제. 마우스를 각각의 처리물로 처리하였

다. 전체 연구 과정 동안 (a) 및 종결 시점 (b)에 질환을 임상 점수 (관절염 지수)를 측정함으로써 평가하였다. 데이터는 군당 10마리의 마우스를 사용한 한 실험으로부터의 것이다. ***P < 0.0001 비히클 대비, 일원 ANOVA와 던넛 검정에 의함.

[0077]

도 2: 화합물 (I) 단독 및 mEnbrel과의 조합에 의한 순환 마커의 억제. 마우스를 각각의 처리로 처리하였다. 종결 시점에 (a) 혈청 항-콜라겐 항체 역가 및 (b) 혈장 IL-6을 평가하였다. 데이터는 군당 10마리의 마우스를 사용한 한 실험으로부터의 것이다. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.0001 비히클에 대비, 던넛 검정과 함께 일원 ANOVA에 의함.

[0078]

도 3: 관절염의 CIA 모델에서 화합물 (I)의 약동학적 분석. 마우스에게 화합물 (I)을 25일 동안 경구로 투여하였다. 투여 19일 후, 상이한 시점에 전혈을 채취하고, DBS 약물 농도를 LCMS에 의해 측정하였다. 데이터는 실험에서 투여된 군당 10마리의 마우스 중 군당 3마리의 마우스로부터 지시된 시간에 취한 샘플에서 약물 수준을 측정 한 실험으로부터의 것이다. 데이터는 평균 약물 농도 (nM)를 나타낸다.

[0079]

MouseTNFR1B(V23-G258)-muIgG2A. 오스테오넥틴 신호 서열은 밑줄표시된다. 마우스 IgG2a는 볼드체 표시됨.

```

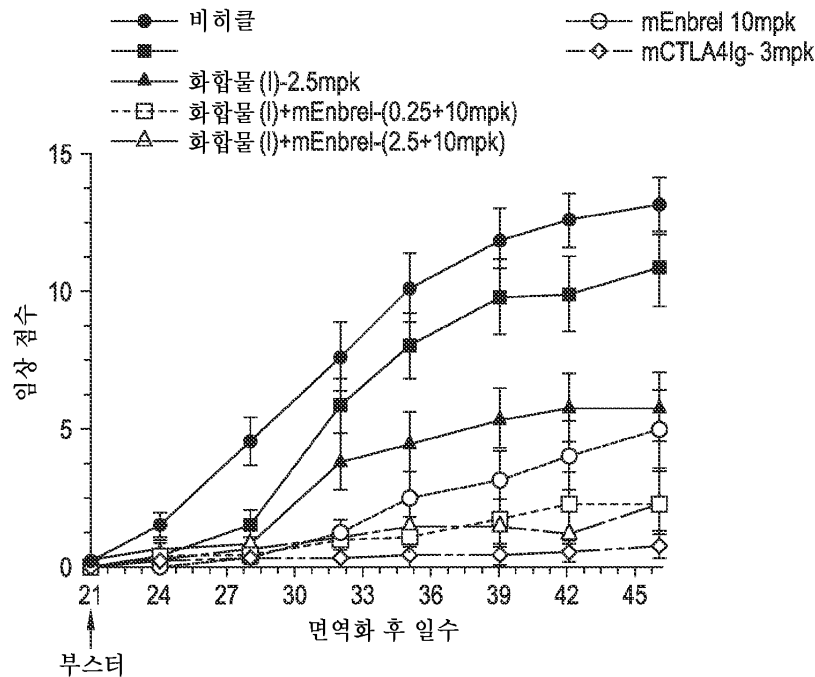
1      MRAWIFFLLC LAGRALAVPA QVVLTPYKPE PGYECQISQE YYDRKAQMCC
51     AKCPPPGQYVK HFCNKTSDTV CADCEASMYT QVWNQFRTCL SCSSSCTTDQ
101    VEIRACTKQQ NRVCACEAGR YCALKTHSGS CRQCMRLSKC GPGFGVASSR
151    APNGNVLCKA CAPGTFSDDT SSTDVCRPHR ICSILAIPGN ASTDAVCAPE
201    SPTLSAIPRT LYVSQPEPTR SQPLDQEPGP SQTPSILTSLS GSTPIIEQST
251    KGGEPRGPTI KPCPPCKCPA PNLLGGPSVF IFPPKIKDVL MISLSPIVTC
301    VVVDVSEDDP DVQISWVFN VEVHTAQTT HREDYNSTLR VVSALPIQHQ
351    DWMSGKEFKC KVNNDLPAP IERTISKPKG SVRAPQVYVL PPPEEEMTKK
401    QVTLTCMVD FMPEDIYVEW TNNGKTELNY KNTPEVLDS GSIFYMSKLR
451    VEKKNWVERN SYSCSVVHEG LHNHHTTKSF SRTPGK
    
```

(SEQ ID NO: 1)

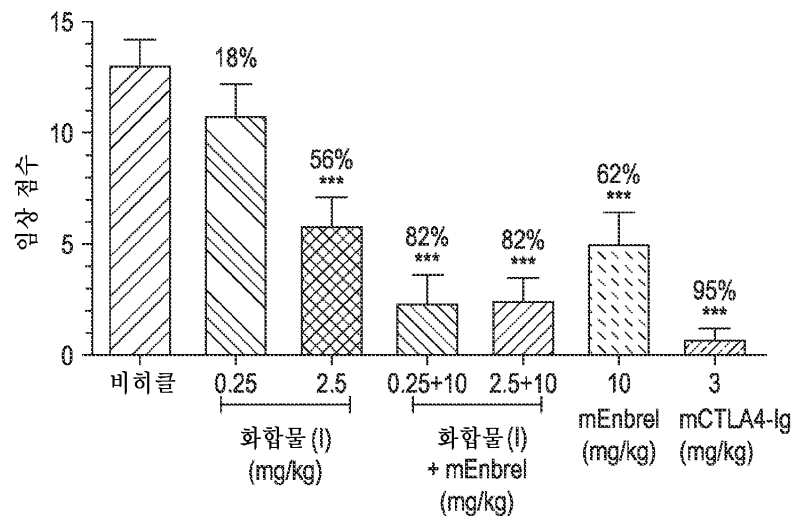
[0080]

도면

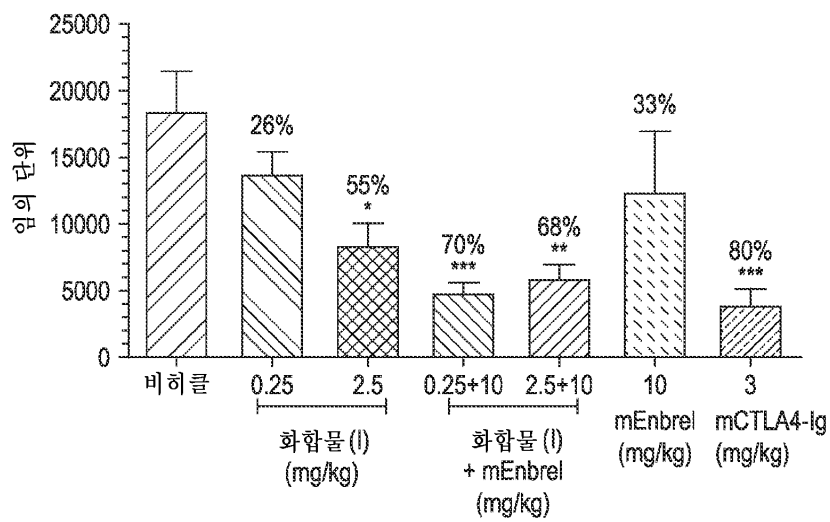
도면1a



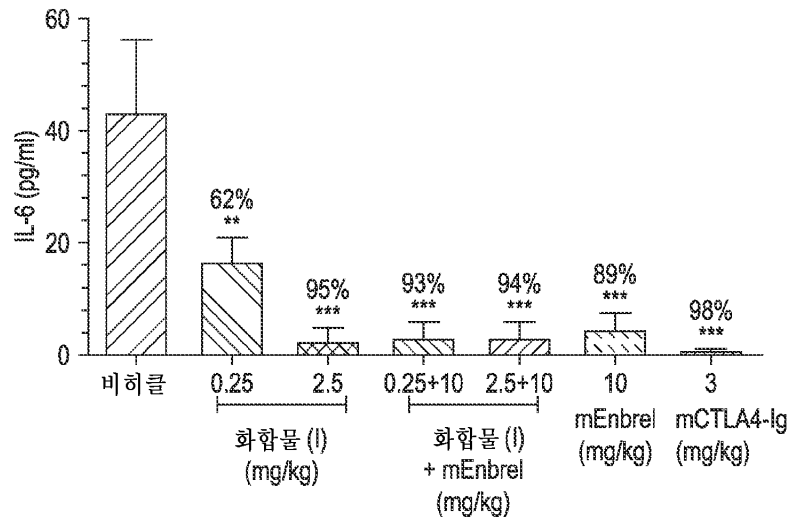
도면1b



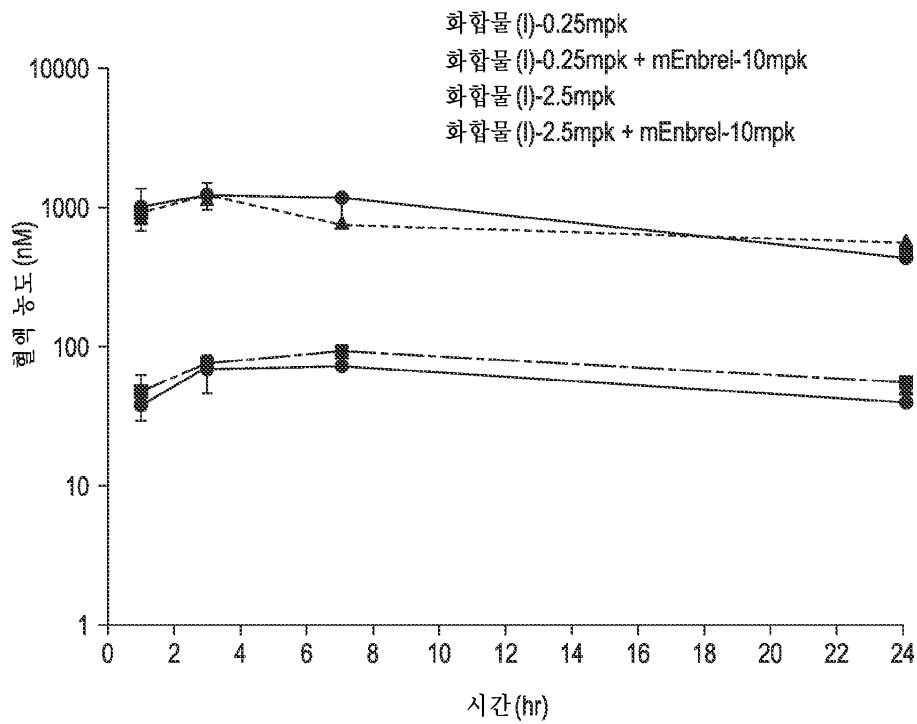
도면2a



도면2b



도면3



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Bristol Myers Squibb

<120> METHOD OF TREATING RHEUMATOID ARTHRITIS

<130> 13770-WO-PCT

<150> 202011026256

<151> 2020-06-22
 <160> 1
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 486
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> SIGNAL
 <222> (1)..(17)
 <223> Osteonectin signal sequence
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(253)
 <223> Mouse TNFR1B (V23 - G258)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (254)..(486)
 <223> Mouse IgG2a
 <400> 1

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu

1	5	10	15
Ala Val Pro Ala Gln Val Val Leu Thr Pro Tyr Lys Pro Glu Pro Gly			
20	25	30	
Tyr Glu Cys Gln Ile Ser Gln Glu Tyr Tyr Asp Arg Lys Ala Gln Met			
35	40	45	
Cys Cys Ala Lys Cys Pro Pro Gly Gln Tyr Val Lys His Phe Cys Asn			
50	55	60	
Lys Thr Ser Asp Thr Val Cys Ala Asp Cys Glu Ala Ser Met Tyr Thr			
65	70	75	80
Gln Val Trp Asn Gln Phe Arg Thr Cys Leu Ser Cys Ser Ser Cys			
85	90	95	
Thr Thr Asp Gln Val Glu Ile Arg Ala Cys Thr Lys Gln Gln Asn Arg			
100	105	110	
Val Cys Ala Cys Glu Ala Gly Arg Tyr Cys Ala Leu Lys Thr His Ser			
115	120	125	

Gly Ser Cys Arg Gln Cys Met Arg Leu Ser Lys Cys Gly Pro Gly Phe

130 135 140

Gly Val Ala Ser Ser Arg Ala Pro Asn Gly Asn Val Leu Cys Lys Ala

145 150 155 160

Cys Ala Pro Gly Thr Phe Ser Asp Thr Thr Ser Ser Thr Asp Val Cys

165 170 175

Arg Pro His Arg Ile Cys Ser Ile Leu Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser

180 185 190

Thr Asp Ala Val Cys Ala Pro Glu Ser Pro Thr Leu Ser Ala Ile Pro

195 200 205

Arg Thr Leu Tyr Val Ser Gln Pro Glu Pro Thr Arg Ser Gln Pro Leu

210 215 220

Asp Gln Glu Pro Gly Pro Ser Gln Thr Pro Ser Ile Leu Thr Ser Leu

225 230 235 240

Gly Ser Thr Pro Ile Ile Glu Gln Ser Thr Lys Gly Gly Glu Pro Arg

245 250 255

Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn

260 265 270

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp

275 280 285

Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp

290 295 300

Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn

305 310 315 320

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn

325 330 335

Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp

340 345 350

Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro

355 360 365

Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala

370 375 380
 Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys

 385 390 395 400
 Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile
 405 410 415
 Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn
 420 425 430
 Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys
 435 440 445
 Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys

 450 455 460
 Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe
 465 470 475 480
 Ser Arg Thr Pro Gly Lys
 485