



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년07월22일
(11) 등록번호 10-2136214
(24) 등록일자 2020년07월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/31 (2006.01) A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7031324
(22) 출원일자(국제) 2013년04월10일
심사청구일자 2018년03월19일
(85) 번역문제출일자 2014년11월07일
(65) 공개번호 10-2015-0004831
(43) 공개일자 2015년01월13일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/057515
(87) 국제공개번호 WO 2013/153129
국제공개일자 2013년10월17일
(30) 우선권주장
61/623,117 2012년04월12일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JP2004531520 A*
W02011088188 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
게리크, 게르모 한스
스위스 체하-4056 바젤 노파르티스 캠퍼스 포럼 1
노파르티스 파마 아게 내
슈미드, 허버트 안톤
스위스 체하-4056 바젤 노파르티스 캠퍼스 포럼 1
노파르티스 파마 아게 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 3 항

심사관 : 이에리

(54) 발명의 명칭 소마토스타틴 유사체와 11베타-히드록실라제 억제제의 조합물

(57) 요약

본 발명은 각각 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 (a) 소마토스타틴 유사체 및 (b) 11베타-히드록실라제 억제제를 포함하는 조합물; 증가된 스트레스 호르몬 수준과 연관된 질환의 치료용 의약의 제조를 위한 상기 조합물의 용도; 상기 조합물을 포함하는 상업용 패키지 또는 제품; 및 온혈 동물, 특히 인간의 치료 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

말도나도 루토미르스키, 마리오 로베르토

스위스 체하-4056 바젤 노파르티스 캠퍼스 포럼 1
노파르티스 파마 아게 내

리, 리

미국 07936-1080 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬스
플라자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션 내

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 화합물 A (R)-4-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-일)-3-플루오로-벤조니트릴 및 (b) 파시레오티드의 조합물이며, 여기서 (a) 및 (b)는 각각의 경우에 유리 형태, 복합체 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태로 존재하는 것인, 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome) 또는 쿠싱병(Cushing's disease)의 치료에 사용하기 위한 조합물.

청구항 2

(1) 화합물 A (R)-4-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-일)-3-플루오로-벤조니트릴 및 (2) 파시레오티드를 포함하며, 여기서 (1) 및 (2)는 환자에게 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되는 것인, 쿠싱 증후군 또는 쿠싱병을 치료하기 위한 조합물.

청구항 3

(a) 화합물 A (R)-4-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-일)-3-플루오로-벤조니트릴 및 (b) 파시레오티드를, 쿠싱 증후군 또는 쿠싱병의 치료에 있어서 (a) 및 (b)의 동시, 개별적 또는 순차적 사용에 대한 지침서와 함께 포함하는 상업용 패키지.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

발명의 설명

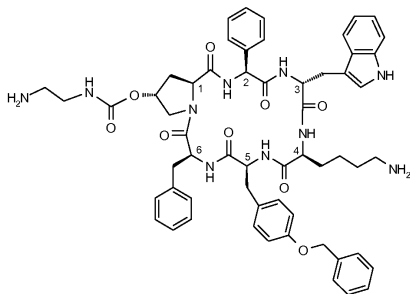
기술 분야

[0001] 본 발명은 각각 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 (a) 소마토스타틴 유사체 및 (b) 11베타-히드록실라제 억제제를 포함하는 조합물; 증가된 스트레스 호르몬 수준과 연관된 질환의 치료용 의약의 제조를 위한 상기 조합물의 용도; 상기 조합물을 포함하는 상업용 패키지 또는 제품; 및 온혈 동물, 특히 인간의 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 소마토스타틴 부류는, 예를 들어 문헌 [A.S. Dutta, Small Peptides, Vol.19, Elsevier (1993)]에 개시된 바와 같이, 자연 발생 소마토스타틴-14 및 소마토스타틴 관련 활성을 갖는 유사체를 포함하는 소형 펩티드의 공지된 부류이다. 본원에 사용된 "소마토스타틴 유사체"는 자연 발생 소마토스타틴-14의 구조를 기초로 한 구조를 갖는 임의의 직쇄 또는 시클릭 폴리펩티드로서, 여기서 하나 이상의 아미노산 단위가 생략되고/되거나 하나 이상의 다른 아미노 라디칼(들)로 대체되고/되거나, 하나 이상의 관능기가 하나 이상의 다른 관능기로 대체되고/되거나, 하나 이상의 기가 하나 또는 몇 개의 다른 등입체성(isosteric) 기로 대체되어 있는 것인 상기 폴리펩티드를 의미한다. 일반적으로, 상기 용어는 소마토스타틴 관련 활성을 보이는 천연 소마토스타틴-14의 모든 변형된 유도체를 포괄하고, 예를 들어 이들은 바람직하게는 nM 범위에서 5개의 소마토스타틴 수용체 (SSTR) 중 적어도 하나에 결합한다. 일반적으로 공지된 소마토스타틴 유사체는 옥트레오티드, 바프레오티드, 란레오티드, 파시레오티드이다.

[0003] 파시레오티드는 다음과 같은 화학 구조를 갖는다:



[0004] 파시레오티드는 유리 형태, 염 또는 복합체 형태, 또는 보호된 형태의 시클로[4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O)-Pro]-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe] (여기서, Phg는 -HN-CH(C₆H₅)-CO-를 의미하고, Bzl은 벤질을 의미함)로 불린다.

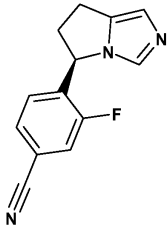
[0006] 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome)은 혈액 내에 높은 수준의 코르티솔에 의해 유발되는 호르몬 장애이다. 이것은 글루코코르티코이드 약물을 복용함으로써, 또는 코르티솔 또는 부신피질자극 호르몬 (ACTH) 또는 CRH를 생산하는 종양에 의해 발생할 수 있다. 쿠싱병(Cushing's disease)은 상기 증후군의 하나의 특정한 원인, 즉 코르티솔을 상승시키는 다량의 ACTH를 생산하는 뇌하수체 내의 종양 (선종)을 나타낸다. 이것은 쿠싱 증후군의 가장 흔한 원인으로, 글루코코르티코이드 관련 사례를 제외한 사례의 70%를 차지한다. 파시레오티드를 사용하는 쿠싱병 환자에서 코르티솔 수준의 유의한 감소는 쿠싱병에 대한 표적화 치료제로서 그의 잠재적인 용도를 지지한다 (문헌 [Colao et al. N Engl J Med 2012;366:32-42]).

[0007] 화합물 A는 코르티솔 합성의 최종 단계인 속도 제한 효소 11-베타-히드록실라제의 강력한 억제제이다. WO 2011/088188에서는 심부전, 약액질, 급성 관상동맥 증후군, 만성 스트레스 증후군, 쿠싱 증후군 또는 대사 증후군을 치료하는데 있어서 화합물 A의 잠재적인 용도를 비롯하여, 증가된 스트레스 호르몬 수준 및/또는 감소된 안드로겐 호르몬 수준을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는데 있어서 화합물 A의 잠재적인 용도를 제안한다.

[0008] 화합물 A (또한 (R)-4-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-일)-3-플루오로-벤조니트릴로 불림)는 하기

화학식 II를 갖는다.

[0009] <화학식 II>



[0010]

[0011] 화합물 A는 WO2007/024945에 기재된 방법에 의해 합성되거나 생산되고 특성화될 수 있다.

발명의 내용

[0012] **발명의 개요**

[0013] 본 발명은 특히, 쿠싱병이 있는 환자에서 만족스러운 안전성 프로파일을 갖는 화합물 A의 효능을 입증하는 10주 개념 증명(proof-of-concept) 임상 시험의 데이터에 기반한다. 화합물 A는 모든 환자에서 소변 유리 코르티솔(UFC)을 성공적으로 감소시켰고, 대부분의 환자에 대해 정상 범위의 UFC로 감소시켰다. 그러나, 시험에 참여한 일부 환자에서, UFC 수준은 약물 중단 2주 후에 정상 상한(ULN)을 다시 초과하였다. 더욱이, ACTH 수준은 환자의 절반에서 2배였다. 따라서, 본 발명은 화합물 A의 효과, 특히 일반적으로 코르티솔 수준 감소에 대한 효과, 특히 심부전, 악액질, 급성 관상동맥 증후군, 만성 스트레스 증후군, 쿠싱 증후군 또는 대사 증후군을 치료하는데 있어서 화합물 A의 잠재적인 용도를 포함하여, 증가된 스트레스 호르몬 수준, 특히 증가된 코르티솔 수준을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료 또는 개선하는데 있어서 화합물 A의 효과의 유지 및 개선을 목표로 한다.

[0014] 따라서, 제1 측면에서, 본 발명은 (a) 화합물 A (R)-4-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-일)-3-플루오로-벤조니트릴 및 (b) 소마토스타틴 유사체의 조합물이며, 여기서 (a) 및 (b)는 각각의 경우에 유리 형태, 복합체 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태로 존재하는 것인 조합물(본원에서 본 발명의 조합물로 칭함)을 제공한다.

[0015] 하나의 바람직한 실시양태에서, 소마토스타틴 유사체는 옥트레오티드, 바프레오티드, 란레오티드, 또는 파시레오티드이다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 소마토스타틴 유사체는 파시레오티드 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 염이다. 바람직한 염은 모노- 및 디-염을 비롯한 락테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 숙시네이트 및 과모에이트, 보다 바람직하게는 아스파르테이트 디-염 및 과모에이트 모노염이다. 아스파르테이트의 염, 예를 들어 모노- 또는 디아스파르테이트, 글루타메이트, 예를 들어 모노- 또는 디글루타메이트, 또는 숙시네이트, 예를 들어 모노- 또는 디숙시네이트, 락테이트, 아세테이트 또는 시트레이트와 같은 파시레오티드의 특정 염은 수성 환경에서 겔을 형성한다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 파시레오티드의 제약상 허용되는 염은 과모에이트 염이다.

[0016] 화합물 A의 바람직한 염은 포스페이트 염 또는 질소 염이다. 보다 바람직하게는, 디히드로겐포스페이트 염이다. 본원에 사용된 용어 "포스페이트 염"은 인산을 사용한 화합물 A의 산 부가염을 나타낸다. 보다 특히, 이것은 화합물 A의 1회 양성자화된 디히드로겐포스페이트를 나타내고, 즉 여기서 화합물 A는 1회 양성자화되고, 따라서 각각의 분자는 단일 양전하를 보유한 반면, 반대이온은 $H_2PO_4^-$ 이다.

[0017] 상기 조합물이 화합물 A의 코르티솔 감소 효과를 지속시키는 것은 놀라운 것이다. 더욱이, 소마토스타틴 유사체 및 화합물 A는 서로의 효과를 상승작용시켜, 보다 큰 효능을 일으키고, 더 적은 유효 용량이 필요하다.

[0018] 본 발명은 또한 비-고정 조합물 또는 제약상 고정 조합물을 비롯한 조합 제제와 같이 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 사용하기 위한 조합물에 관한 것이다. 고정 조합물은 두 활성 성분이 하나의 투여 형태 내에 존재하는, 예를 들어 하나의 정제 내에 또는 하나의 캡슐 내에 존재하는 것을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 제약상 고정 조합물은 (a) 소마토스타틴 유사체 및 (b) 화합물 A(여기서 (a) 및 (b)는 각각의 경우에 유리 형태로 또는 제약상 허용되는 염 형태로 존재함), 및 임의로 적어도 하나의 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 바람직하게는, 소마토스타틴 유사체는 파시레오티드이다.

(remodeling)에 영향을 주는 코르티솔 수준을 상승시킨다. 코르티솔 반응의 규모는 문헌 [Bain et al., International Journal of Cardiology 1992;27:145-150]에 제시된 바와 같이 뒤이어 발생하는 경색의 크기에 관련된다.

- [0029] 신체적 및 정신적 영향을 갖는 만성 스트레스 장애는 문헌 [Kubzansky and Adler, Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2009;5:1-7]에 따라 과도한 알도스테론 및 코르티솔 수준과 연관되었다. 특히, 과도한 및 지속적인 코르티솔 분비는 우울증, 고혈당증 및 면역계 억제를 유도할 수 있다.
- [0030] 쿠싱 증후군은 만성적으로 과도한 코르티솔 방출 상태를 설명한다. 코르티솔 과량은 문헌 [Boscaro and Arnaldi, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009;94:3121-3131]에 예시된 바와 같이 부신피질 종양으로부터 직접 또는 아드레노코르티코트로핀을 방출하는 뇌하수체 (쿠싱병) 또는 이소성 종양으로부터 2차적으로 발생할 수 있다.
- [0031] 대사 증후군은 인슐린 저항성 및 제2형 당뇨병에 대한 소인, 중심부 및 내장 비만, 고혈압 및 이상지혈증을 특징으로 하는 대사 조절이상의 상태를 정의한다. 대사 조절이상은 문헌 [Kidamy et al. Hypertension 2007;49:704-711]에 보고된 바와 같이 부신 스테로이드 알도스테론 및 코르티솔에 의해 매개되는 근본적인 내분비 불균형에 의해 발생할 수 있다.
- [0032] 고코르티솔증은 순환 코르티솔의 높은 수준을 특징으로 하는 상태를 의미한다. 혈장 코르티솔의 높은 수준은 병리학적 상태의 직접적인 원인이 되거나, 병리학적 상태의 징후를 나타내거나, 비-병리학적 특성일 수 있다.
- [0033] 하나의 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 쿠싱 증후군의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 조합물을 제공한다. 본 발명의 조합물은 화합물 A의 코르티솔 감소 효과를 지속시킨다. 이론에 매이거나 제한되지 않지만, 소마토스타틴 유사체, 특히 파시레오티드는 ACTH를 표적화함으로써 화합물 A의 효과를 개선 또는 유지하는 것으로 이해된다. 따라서, 하나의 바람직한 실시양태에서, 쿠싱 증후군은 ACTH-의존적 쿠싱 증후군, 바람직하게는 쿠싱병이다.
- [0034] ACTH-분비성 뇌하수체 종양으로 인한 상승된 ACTH 수준에 추가로, 다른 조직, 예를 들어 정상 뇌하수체-부신 시스템 외부의 종양, 예컨대 소세포 폐암이 부신에 영향을 미치는 ACTH를 생산할 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 쿠싱 증후군이 있는 환자는 비-뇌하수체 기원의 ACTH의 상승된 수준을 갖는다.
- [0035] 다른 한편으로, 본 발명은 또한 고코르티솔증이 ACTH 비의존적인 쿠싱 증후군의 개선된 치료를 고려한다. 이론에 매이거나 제한되지 않지만, 파시레오티드는 화합물 A의 투여로 인해 잠재적으로 증가가 유발될 수 있는 ACTH의 수준을 감소시킨다.
- [0036] 한 측면에서, 본 발명은 쿠싱 증후군을 치료하기 위한 소마토스타틴 유사체, 바람직하게는 파시레오티드와 조합하여 사용하기 위한 화합물 A를 제공한다.
- [0037] 한 측면에서, 본 발명은 (1) 화합물 A 및 (2) 소마토스타틴 유사체를 환자에게 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함하는, 쿠싱 증후군의 치료 방법을 제공한다.
- [0038] 한 측면에서, 본 발명은 쿠싱 증후군의 치료용 의약의 제조를 위한, 본 발명의 조합물의 용도를 제공한다.
- [0039] 한 측면에서, 본 발명은 소마토스타틴 유사체와 조합하여 사용되는 의약의 제조를 위한, 유리 형태, 복합체 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화합물 A의 용도를 제공한다.
- [0040] 한 측면에서, 본 발명은 본 발명의 조합물을, 쿠싱 증후군의 치료에 있어서 그의 동시, 개별적 또는 순차적 사용에 대한 지침서와 함께 포함하는 상업용 패키지를 제공한다.
- [0041] 바람직하게는, 상기 소마토스타틴 유사체는 파시레오티드이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0042] **실시예**
- [0043] 하기 실시예는 상기 설명된 본 발명을 예시하지만, 어떠한 방식으로든 발명의 범위를 제한하려는 의도는 없다. 당업자에게 그 자체로서 공지된 다른 시험 모델도 본 발명의 유의한 효과를 결정할 수 있다.
- [0044] **실시예 1.** 4-(R)-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-일-3-플루오로-벤조니트릴의 포스페이트 염 (형태 A)

- [0045] 2 g의 유리 염기를 40 ml 에탄올에 용해시키고, 수 분에 걸쳐 1 당량의 인산을 첨가하였다. 첨가 후에, 여과에 의해 고체를 수집하였다. 고체를 질소 유동 하에 22°C에서 건조시켰다. 약 1.8 g을 수집하였다.
- [0046] 얻어진 염 내의 포스페이트 대 4-(R)-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-일-3-플루오로-벤조니트릴의 몰비는 1:1이다.
- [0047] 물 중에서, 포스페이트 염은 0.1% 표적 농도에서 가용성이고, 50°C에서 2일 동안 안정하였다. 유리 염기는 대부분 불용성으로 남았다. 이것은 물과 접촉한 후에 짧은 시간 내에 자유 유동 고체로부터 오일성 물질로 전환되었고, 50°C에서 2일 동안 그 상태로 유지되었다.
- [0048] **흡습성**
- [0049] VTI 100 습도 미량천칭(microbalance) (VTI 코퍼레이션(VTI Corporation), 미국 플로리다주 하이얼리아)을 사용하여 흡착/탈착 등온선(sorption/desorption isotherm)을 측정하였다. 측정은 25°C에서 수행하였다. 샘플을 25°C에서 N₂ 유동 하에 건조시켰다.
- [0050] 포스페이트 염의 흡습성은 단지 5% RH에서 0% 물 흡수 및 75% 상대 습도에서 0.9% 물 흡수인 것으로 밝혀졌다.
- [0051] 과량의 고체는 25°C ± 0.1에서 24시간 초과 시간 동안 각각의 용매에 대해 평형화하였다. 상청액 내의 농도는 유기 용매에 대해 중량 측정에 의해 및 수성 용매 및 프로필렌 글리콜로부터 HPLC에 의해 측정하였다.
- [0052] 유리 염기와 비교하여 포스페이트 염에 대해 다음 결과를 얻었다:
- [0053] <표 1-1>

용해도 프로파일 (mg/ml)

용매	유리 염기	포스페이트 염
pH 1	> 50	> 50
pH 6.8	28.6	> 50
물	7.2	> 50
에탄올	> 50	5.8
아세톤	> 50	1.5
프로필렌 글리콜	34.4	1.5
에틸 아세테이트	> 50	n.d.

- [0054]
- [0055] 이것은 포스페이트 염의 용해도가 염에 대해 항-용매(anti-solvent)인 비-수성 용매 내에서 대등하게 낮고, 따라서 우수한 침전이 발생하고 따라서 우수한 수율 및 우수한 순도를 달성할 수 있음을 보여준다. 반면에, 물 내의 용해도는 유리 염기보다 더 양호하고, 이것은 경구 또는 비경구 제제를 제공하기 위해 유익하다.
- [0056] 상기 설명한 바와 같이 TG/DTA에 의해 결정된 용점은 210.2°C인 것으로 결정되었다.
- [0057] **실시예 2**
- [0058] 쿠싱병이 있는 환자는 화합물 A (강력한 11β-히드록실라제 억제제)를 사용하여 정상 소변 코르티솔을 달성한다: 다중심, 개념 증명 연구에 의한 예비 결과.

- [0059] **도입:** 쿠싱 증후군의 임상 특징 및 합병증은 일반적으로 24시간 소변 유리 코르티솔 (UFC)에 의해 정량되는 만성적인 과량의 순환 코르티솔에 의해 발생한다. 화합물 A는 11β-히드록실라제의 강력한 억제제이다. 11β-히드록실라제는 코르티솔 합성의 마지막 단계를 촉매하기 때문에, 화합물 A는 모든 형태의 쿠싱 증후군에 대한 잠재적인 새로운 치료제이다.
- [0060] **방법:** 경도 내지 중증의 쿠싱병 성인 환자 (UFC>1.5x 정상 상한 [ULN], 14일 동안 3회 수집의 평균)에게 개방 표지(open-label) 연구에서 화합물 A를 10주 동안 경구 투여하였다. 화합물 A 투여는 2 mg bid로 시작하였다. 용량 확대는 UFC가 정상화될 때까지 2주마다 5, 10, 20 및 50 mg bid로 계획하였고, 정상화된 경우에 용량은 치료를 중단할 때 제70일까지 유지하였다. 내약성을 위한 용량 감소는 허용되었다. UFC는 2주마다 마지막 전날에 평가하였다. 환자를 제84일까지 모니터링하였다. 1차 종점은 제70일 전에 1주 동안 수집한 3개의 UFC 샘플의 평균을 사용하여 제70일에 UFC≤ULN 또는 기준선으로부터 ≥50% 감소이었다.
- [0061] **결과:** 12명의 환자 (25-55세; 4명의 남성)가 등록하였고, 9명이 연구를 완료하였다. 이들의 UFC, 테옥시코르티솔, ACTH 수준을 도면에 개별적으로 도시하였다. 9명의 환자는 이전에 수술을 받았다. 기준선 UFC 범위는 1.6-17.0xULN이었다 (평균 UFC ± SD, μg/24h, 346±385; 범위 115-153). UFC 수준은 연구 동안 11명의 환자 중 11명에서 적어도 하나의 평가에 대해 정상이었다. 1차 종점은 적극적인 치료를 완료한 9명의 모든 환자에서 달성되었고, 이 중 8명은 제70일에 정상 UFC 수준을 보였다. 치료 중단 후에, UFC는 제84일에 측정시에 6명의 환자에서 >ULN이었다. UFC 정상화와 연관된 화합물 A의 중간 용량은 5 내지 10 mg bid이었다. 제70일에, 평균 SBP는 기준선으로부터 13.1 mmHg 감소하였다. 화합물 A는 일반적으로 잘 관용되고; 가장 빈번하게 보고된 유해 사례는 피로 (7/12), 오심 (4/12) 및 두통 (3/12)이었다. 5명의 환자는 ACTH 수준 >2x 기준선을 경험하였다. 4명의 환자는 연구 약물-관련 저칼륨혈증 (K⁺<3.5mmol/L; min 3.1 mmol/L)을 경험하였다. 의심되는 약물 관계의 심각한 유해 사례는 존재하지 않았다.
- [0062] **결론:** 화합물 A는 쿠싱병이 있는 환자에서 상기 개념 증명 연구에서 만족스러운 안전성 프로파일을 갖는 효능을 입증하였다.
- [0063] **실시예 3: 래트에서 화합물 A 및 파시레오티드의 조합 연구**
- [0064] 본 비임상 연구의 목적은 조합한 화합물 A 및 SOM230의 독성을 결정하기 위한 것이었다. 조합 치료는 래트에 대한 화합물 A의 매일 경구 투여, 및 SOM230의 1일 1회 피하 주사를 포함하였다. 추가로, 화합물 A/SOM230의 독성동태학 특징을 결정하였다.
- [0065] 화합물 A (초순수 물 내에 제제화하고 경구 위관영양(gavage) (5 mL/kg)에 의함)를 단독으로 또는 SOM230 (아세테이트 완충 용액 (pH 4.5, 주사용 USP)로 제제화하고 피하 주사 (견갑간 영역, 1 mL/kg)에 의함)과 조합하여 5개 군 (10/성별/군)의 위스타 하노버(Wistar Hannover) 래트에게 1.5/0.03, 5/0.1, 20/0.3, 20/ 및 /0.3 mg/kg/일의 화합물 A/SOM230의 1일 용량으로 투여하였다. 또 다른 군 (10/성별)의 래트에게 1일 용량의 초순수 물 (경구 위관영양에 의함), 및 아세테이트 완충 용액 (pH 4.5, 주사용 USP, 피하 주사에 의함)을 투여하고, 대조군으로서 이용하였다. 투여 개시 시에 동물은 대략 7-8주령이고, 수컷은 176 내지 216 g이고, 암컷은 123 내지 165 g이었다.
- [0066] 연구 활동은 임상 검사, 예를 들어 사망률 및 병의 징후 또는 치료에 대한 반응에 대하여 1일 2회 검사, 매일 투여된 및 투여 1시간 후에 케이지 옆에서 관찰, 매주 상세 검사, 체중 및 음식 소비, 2회의 안구 검사 (치료전 및 제13주), 임상 병리학 (혈액학, 응고 및 임상 생화학, 요분석) 및 투여의 끝에서 면역학 (부신피질자극 호르몬, 코르티코스테론, 성장 호르몬, 인슐린-유사 성장 인자, 및 코르티코스테론에 대한 요분석)을 포함하였다. 독성동태학 평가는 화합물 A/SOM230 조합물을 투여한 군에서 제1일에 및 제11주 동안 (투여 후 0.5, 1, 3, 7 및 24 시간) 수행하였다. 사후 평가는 육안 관찰, 장기 중량 평가 (절대적 및 체중에 대한 상대적) 및 현미경 검사를 포함하였다.
- [0067] **생애 관찰:** 상기 연구의 수행 동안 화합물 A/SOM230 관련 사망, 독성의 임상 징후, 음식 소비에 대한 유해 효과 또는 눈 변화는 없었다.
- [0068] **혈청 코르티코스테론 (PD 마커)에 대한 효과:** 화합물 A 또는 SOM230은 단독으로 암컷에서만 혈청 코르티코스테론의 감소를 일으켰다. 조합한 화합물 A/SOM230의 투여는 시험한 모든 용량 수준에서 수컷 및 암컷에서 혈청 코르티코스테론의 중등도 감소를 일으켰다 (표 1). 상기 데이터는 화합물 A 및 SOM230의 조합이 두 약제 단독에 비해 더 우수한 효능을 제공하였음을 제안한다.

표 1

대조군과 비교시 화합물 A/SOM230을 투여한 래트에서의 혈청 코르티코스테론 변화

용량 (SOM230/화합물 A)		0/0	1.5/0.03	5/0.1	20/0.3	20/-	-/0.3
평균 혈청 코르티코스테론 수준 (n=10)	수컷 (n=10)	236.23	170.92	146.44	177.80	221.83	233.68
	암컷 (n=10)	259.50	167.52	149.53	176.34	166.76	190.56
대조군으로부터의 변화(%)	수컷		-28%	-38%	-25%	_*	_*
	암컷		-35%	-42%	-32%	-36%	-27%

*: 대시(-)는 군 내 변화의 부재를 나타낸다.

[0069]

[0070]

부신 (독성의 잠재적인 표적 장기)에 대한 효과: 화합물 A를 사용한 치료는 증가된 부신 장기 중량 (암컷에서 보다 현저한)과 연관되고, SOM230과의 동시-치료는 화합물 A에 의한 부신 중량 증가를 방지한다 (표 2). 추가로, 화합물 A를 사용한 치료는 암컷 래트에서 부신피질 비대를 일으키고, SOM230과의 동시-치료는 암컷 래트에서 화합물 A에 의한 부신 비대를 방지한다. 상기 데이터는 SOM230과의 동시-치료가 화합물 A에 의한 부신에 대한 부작용을 방지할 수 있음을 제안한다.

표 2

수컷 및 암컷 래트에서의 부신 중량

용량 (SOM230/화합물 A)		0/0	1.5/0.03	5/0.1	20/0.3	20/-	-/0.3
절대 부신 중량 (g)	수컷 (n=10)	0.04511	0.04136	0.03747	0.03617	0.04969	0.03615
	암컷 (n=10)	0.05444	0.05809	0.05549	0.05296	0.07002	0.04585
상대 부신 중량 (체중의 %)	수컷 (n=10)	0.01235	0.01237	0.01265	0.01271	0.01386	0.01326
	암컷 (n=10)	0.02531	0.02649	0.02635	0.02593	0.02907	0.02432

[0071]

[0072]

결론적으로, 13주 동안 래트에게 매일 경구 위관영양/피하 주사에 의해 조합으로 제공된 화합물 A/SOM230의 투여는 생애 중에 잘 관용되었고, SOM230 또는 화합물 A 단독 사용에 비해 표적 장기 독성을 악화시키지 않았다. 또한, 동시-치료는 혈청 코르티코스테론의 보다 일관된 감소에 의해 보이는 것과 같이 더 우수한 효능, 및 부신에 대한 유해 효과 감소에 의해 보이는 것과 같이 더 우수한 안전성을 제공하는 것으로 보인다.

[0073]

실시예 4: 쿠싱 증후군에서 화합물 A 및 파시레오티드의 조합 연구

[0074]

연구 설계

[0075]

연구는 60일까지의 스크리닝 기간, 10-14일 기준선 기간, 및 순차적인 용량 확대를 하는 10주 (70일) 치료 기간, 이어서 12주 화합물 A BID 치료가 (여기서 환자는 최대 허용 용량으로 화합물 A를 계속 투여받을 것이고, 필요한 경우에 SOM230 구조기(Rescue Phase)에 도입될 수 있음)로 이루어진다. 제22주에, 4주 동안 다음 2개의 군 중 하나에 도입할지 결정하기 위해 환자를 평가할 것이다: (1) 화합물 A b.i.d. + 파시레오티드, 또는 (2) 화합물 A 1일 1회 투여. 구조 요법으로서 필요한 것으로 여겨지면 파시레오티드 s.c.의 첨가는 보다 이르게 (제10주 내지 제22주) 일어날 수 있다. 제26주의 끝에, 화합물 A 매일 투여 군의 환자는 12개월 연장에 도입할 것인지 선택할 것이다.



*주: 기준선 UFC > 3xULN의 환자는 5 mg bid (2 mg bid 대신)에서 시작할 것이다.

[0076]

[0077]

집단:

[0078]

연구 집단은 부신 쿠싱 증후군 (ACTH 비의존적) 때문에, 또는 뇌하수체 (쿠싱병)로부터 또는 이소성 기원 (이소성 ACTH)으로부터 증가된 ACTH 생산 때문에 내인성 고코르티솔증이 있는 남성 및 여성 환자로 이루어질 것이다. 환자는 표준 요법 (수술 포함)에 실패하였거나, 수술이 선택사항이 아닌 신규(de novo) 환자일 수 있다.

[0079]

포함/배제 기준:

[0080]

포함:

[0081]

1. 18 - 75세의 남성 또는 여성 환자.

[0082]

2. 쿠싱 증후군의 진단:

[0083]

다음 기준에 의해 입증됨:

[0084]

a. 쿠싱병:

[0085]

- UFC > 1.5XULN (14일 이내에 수집한 3개의 24시간 소변 샘플의 평균값).

[0086]

- 아침 혈장

[0087]

- 다음 3개 중 적어도 하나에 의한 과량의 ACTH의 뇌하수체 기원의 확인:

[0088]

- 능동적 역학 시험(positive dynamic test) (예를 들어, CRH 또는 고용량 텍사메타손 억제 시험)을 사용한 뇌하수체 선종 (6 mm 이상)의 MRI 확인의 병력 또는

[0089]

- CRH 자극 후에 하수체 정맥동 구배 >3의 병력 또는

[0090]

- ACTH 염색 선종을 확인한 조직병리학을 이용한 이전의 뇌하수체 수술.

[0091]

b. 부신 쿠싱 증후군:

[0092]

- UFC >1.5 x ULN (14일 이내에 수집한 3개의 24시간 소변 샘플의 평균값)

[0093]

- 아침 혈장 ACTH < 정상의 하한, CRH에 미반응

[0094]

- 다음 중 적어도 하나를 사용한 고코르티솔증의 부신 공급원의 확인:

[0095]

- ACTH-비의존적 쿠싱 증후군과 양립하는 부신 병변의 영상 증거 또는

[0096]

- 코르티솔 생산 선종 또는 암종을 확인한 조직병리학을 이용한 이전의 부신 수술의 병력.

[0097]

c. 이소성 ACTH 쿠싱 증후군:

[0098]

- UFC >1.5XULN (14일 이내에 수집한 3개의 24시간 소변 샘플의 평균값)

[0099]

- 아침 혈장 ACTH ≥ 정상의 하한, CRH에 미반응

[0100]

- 다음 3개 중 적어도 하나에 의한 과량의 ACTH의 뇌하수체외 기원의 확인:

[0101]

- 다음과 함께한 뇌하수체 MRI 영상 부재 및 음성 CRH 시험:

[0102]

- 명백한 비-뇌하수체 ACTH 공급원 (CT 및/또는 옥트레오스캔(octreoscan)시의 흉부 종양), 임의의 위치의 병리학상 확인된 종양 또는

[0103]

- CRH 자극 후에 하수체 정맥동 구배 ≤3 또는

[0104]

- ACTH 염색 선종/암종을 확인한 조직병리학을 이용한 이전의 뇌하수체외 수술.

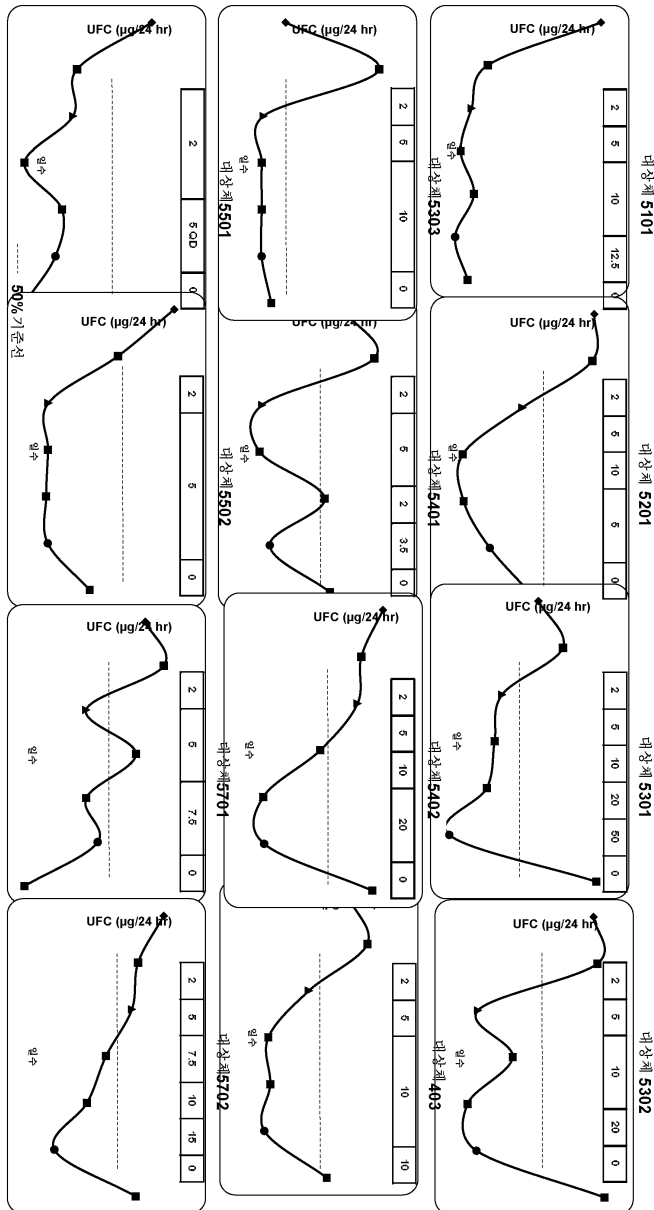
- [0105] 3. 다음과 같은 의료적 치료를 받은 환자에 대해, 휴약(washout) 기간은 다음과 같이 기준선 효능 평가가 수행되기 전에 완료되어야 한다:
- [0106] - 스테로이드생성 억제제 (케토코나졸, 메티라폰): 1주
- [0107] - 도파민 효능제 (브로모크립틴, 카베르골린), PPAR-감마 효능제 (로시글리타존 또는 피오글리타존): 4주
- [0108] - 옥트레오티드 라르(LAR), 파시레오티드 라르 및 란레오티드 오토젤: 8주
- [0109] - 미페프리스트론, 란레오티드 에스알(SR): 4주
- [0110] - 옥트레오티드 및 파시레오티드 (즉시 방출 제제): 1주
- [0111] - 다른 실험 요법: 적어도 5 반감기
- [0112] 배제:
- [0113] 1. 등록시에 다른 조사 약물의 사용.
- [0114] 2. 임의의 연구 약물 또는 유사한 화학적 부류의 약물에 대한 과민성 병력.
- [0115] 3. 국소 재발 또는 전이의 증거 존재 여부와 관계없이 지난 5년 내에 치료되거나 치료되지 않은 임의의 장기 시스템의 악성 종양 (피부의 국소 기저 세포 암종 이외 및 쿠싱 증후군에 관련되는 것, 예를 들어 ACTH를 분비하는 부신 암종 또는 유암종 종양/암종 이외)의 병력.
- [0116] 4. 임신 또는 수유(nursing/lactating) 여성
- [0117] 5. 임신 가능성이 있는 여성
- [0118] 6. 연구의 전체 지속기간 동안 2가지의 효과적인 피임법을 따를 것에 동의하지 않은 가임인.
- [0119] 7. 방문 1 전에 마지막 6개월 동안 미토탄으로 치료된 환자
- [0120] 8. 수술을 필요로 하는 시신경 압박을 야기하는 종양이 있는 환자를 배제하기 위해 시신경 교차(optic chiasm)의 압박이 있는 환자.
- [0121] 9. 의사-쿠싱 증후군 환자 [쿠싱병 또는 이소성 또는 부신 공급원이 조직병리학에 의해 확인되지 않으면, 평균 UFC<3xULN인 환자에 대해 상기 상태를 제외하기 위한 추가의 시험이 필요할 것이다]. 3회 시험 중 적어도 2개의 시험은 의사-쿠싱 증후군을 배제하기 위해 비정상이어야 한다: 저용량 텍사메타손 억제 시험, 텍사메타손-CRH 시험 또는 심야 타액 또는 혈청 코르티솔.
- [0122] 10. 신장 손상 환자 (MDRD 공식에 의해 추정된 크레아티닌 클리어런스 < 60 mL/min), 혈청 크레아티닌 >2.0 X ULN.
- [0123] 11. 생화학적으로 갑상선 기능이 정상이 아닌 환자.
- [0124] 12. 스크리닝 전에 1개월 내에 큰 수술을 받은 환자.
- [0125] 13. HbA1C >9%에 의해 입증된 바와 같이 당노가 불량하게 제어된 당뇨병성 환자.
- [0126] 14. 울혈성 심부전 (NYHA 부류 III 또는 IV), 불안정성 협심증, 지속성 심실성 빈맥, 임상학상 유의한 서맥, 진행된 심장 차단, 연구 도입 전 1년 미만 내의 급성 MI의 병력 또는 심혈관 기능의 임상학상 유의한 손상을 갖는 환자.
- [0127] 15. 간 질환, 예컨대 간경변증, 만성 활성 간염, 또는 만성 지속 간염을 갖는 환자, 또는 ALT/AST가 3X ULN 초과이고 혈청 빌리루빈 >2.0 X ULN인 환자.
- [0128] 파시레오티드에 대한 임의의 다음 배제 기준이 충족되면, 환자는 파시레오티드를 사용할 수 없다.
- [0129] 1. HbA1c >8%에 의해 입증된 바와 같이 혈당 제어가 불량한 당뇨병성 환자.
- [0130] 2. 심실성 부정맥(torsade de pointes)의 위험 인자가 있는 환자, 즉 QTcF>470 ms, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 비제어된 갑상선기능저하증, 긴 QT 증후군의 가족력, 또는 QT 간격을 연장하는 것으로 알려진 병용 약물투여를 갖는 환자.
- [0131] 3. 간 질환, 예컨대 간경변증, 만성 활성 B 및 C형 간염의 병력을 갖는 환자, 또는 ALT 또는 AST > 2 X ULN, 또

는 총 빌리루빈 >1.5 X ULN인 환자.

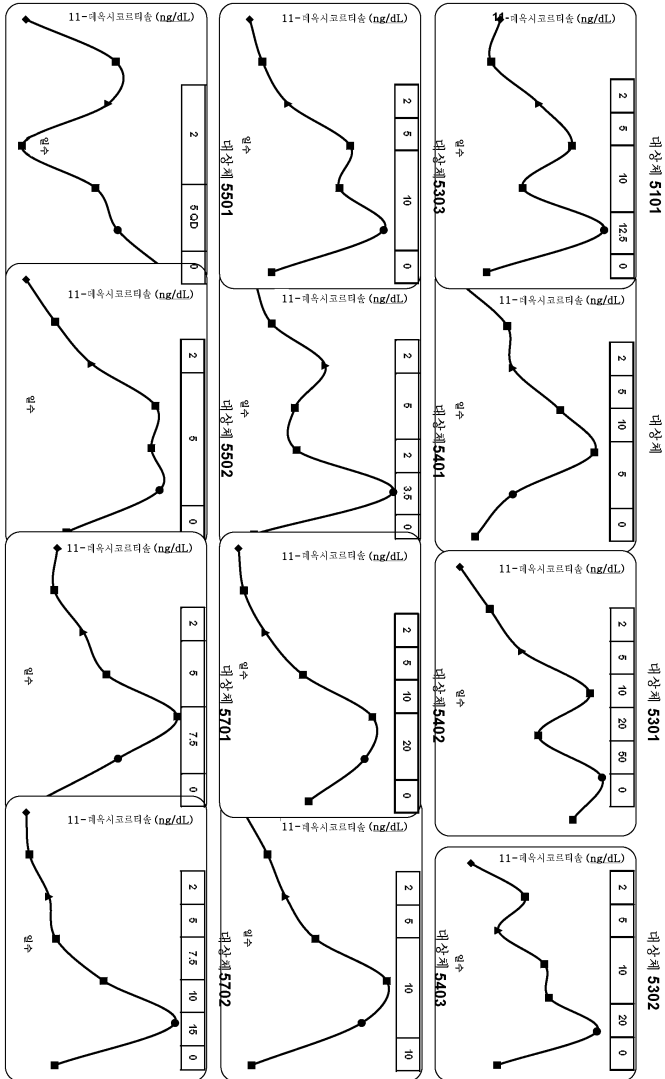
- [0132] 4. B형 간염 표면 항원 (HbsAg)의 존재
- [0133] 5. C형 간염 항체 (항-HCV)의 존재
- [0134] 6. 공지된 담낭 또는 담관 질환, 급성 또는 만성 췌장염
- [0135] 7. 부신 쿠싱 증후군 또는 이소성 ACTH 쿠싱 증후군 환자.
- [0136] **조사 및 참조 요법:** 연구는 새로 등록된 환자에 대해 기준선 mUFC가 $\leq 3 \times \text{ULN}$ 이면 2 mg bid의 화합물 A 또는 기준선 mUFC가 $>3 \times \text{ULN}$ 이면 5 mg bid로 시작하고, 그 용량을 제10주까지 2주마다 증가시킬 것이다. 모든 환자에게 1주로부터 제22주까지 화합물 A b.i.d. 단독요법을 지속할 것이다. 과시레오티드 300 μg b.i.d. s.c.는 잠재적으로 추가 요법으로서 (제22-26주) 또는 보다 조기에 필요할 경우 (제10-22주) 구조 요법으로서 투여될 것이다. 과시레오티드를 제22주에 또는 보다 일찍 투여하지 않은 환자에게는 잠재적으로 4주 동안 b.i.d. 대신에 1일 1회 용량 (q.d.)으로 화합물 A가 투여될 수 있다.
- [0137] **효능/약역학적 평가:** 효능 평가는 소변 유리 코르티솔, 혈장 ACTH, 코르티솔, 11-데옥시코르티솔 및 레닌, 혈장 및 소변 데옥시코르티코스테론, 혈장 및 소변 알도스테론, 혈청 및 소변 나트륨 및 칼륨, 타액 코르티솔 및 알도스테론, 테스토스테론 및 에스트라디올, LH, FSH, IGF-1, TSH, 유리 T4, HbA1c 및 혈장 인슐린을 포함할 것이다.
- [0138] **데이터 분석:** 1차 변수는 화합물 A에 대한 반응자의 비율로서 정의한다. 환자는 제10주 24시간 소변 샘플로부터의 평균 UFC 수준이 $\leq \text{ULN}$ 이거나 기준선으로부터 $\geq 50\%$ 감소를 나타낼 경우에 반응자인 것으로 간주된다. 질환 또는 치료 관련 사유 (예를 들어, 사망, 유해 효과, 임상 질환 진행 등)로 중단되거나, 또는 그의 평균 제10주 24시간 UFC 수준이 정상 한계보다 크고 그의 UFC 감소가 $<50\%$ 인 환자는 비-반응자로서 분류된다. <2 기준선 또는 기준선 후의 24시간 UFC 측정치를 갖는 환자는 1차 분석에 포함되지 않을 것이다.
- [0139] 반응자의 비율 및 연관 95% 신뢰 구간은 정밀 이항 검증(Exact Binomial Test)을 사용하여 추정될 것이다.
- [0140] 1차 효능 변수는 제22주에 화합물 A 단독요법에 대한 반응자의 비율로서 정의된다. 제22주 전에 구조 요법을 필요로 하는 환자는 또한 비-반응자로서 분류될 것이다.
- [0141] 반응자는 제어된 UFC 및 부분적으로 제어된 UFC를 갖는 환자로 추가로 분류될 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3

