



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2022-0008893  
(43) 공개일자 2022년01월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 487/10* (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01) *A61K 47/12* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01) *A61K 9/06* (2006.01)  
*A61P 37/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 487/10* (2013.01)  
*A61K 31/519* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7041029
- (22) 출원일자(국제) 2020년05월14일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년12월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2020/063518
- (87) 국제공개번호 WO 2020/229622  
 국제공개일자 2020년11월19일
- (30) 우선권주장  
 19174586.8 2019년05월15일  
 유럽특허청(EPO)(EP)

- (71) 출원인  
**레오 파마 에이/에스**  
 덴마크 데카-2750 발레롭 인두스트리파르켄 55
- (72) 발명자  
**닐센 야코브**  
 덴마크 2750 발레롭 인두스트리파르켄 55 레오 파  
 마 에이/에스 내  
**페데르센 기테 포메르고르**  
 덴마크 2750 발레롭 인두스트리파르켄 55 레오 파  
 마 에이/에스 내  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
**장훈**

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **피부 홍반성 루푸스의 치료**

**(57) 요약**

본 발명은 피부 홍반성 루푸스의 치료에 관한다. 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴의 새로운 약학적 용도를 제공하는 것이다. 본 발명은 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴을 유효성분으로서 포함하는 피부 홍반성 루푸스의 치료제 또는 예방제, 아울러 그 의 약제제를 제공한다.

(52) CPC특허분류

*A61K 47/10* (2013.01)  
*A61K 47/12* (2013.01)  
*A61K 9/0014* (2013.01)  
*A61K 9/06* (2013.01)  
*A61P 37/00* (2018.01)

(72) 발명자

**모르텐센 헬레네**

덴마크 2750 발레롭 인두스트리파르켄 55 레오 파  
마 에이/에스 내

**산데르 카밀라**

덴마크 2750 발레롭 인두스트리파르켄 55 레오 파  
마 에이/에스 내

**레페르 피아 클리**

덴마크 2750 발레롭 인두스트리파르켄 55 레오 파  
마 에이/에스 내

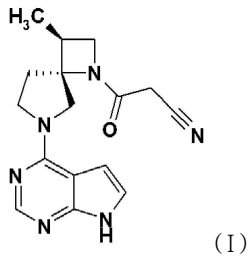
**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

피부 홍반성 루푸스의 치료에 사용하기 위한,

일반식 (I)의 화합물인  
 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3,4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴  
 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.



**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 치료는 원관상 홍반성 루푸스를 치료하는 것인, 화합물.

**청구항 3**

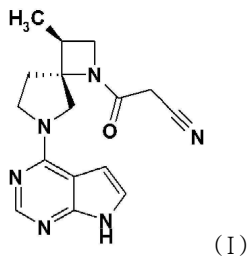
제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이 크림으로 투여되는, 화합물.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이 20mg/g의 농도로 투여되는, 화합물.

**청구항 5**

식 (I)의 화합물인 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3,4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분(active ingredient)으로서 포함하는, 피부 홍반성 루푸스 치료에 사용하기 위한 의약 조성물.



**청구항 6**

제5항에 있어서, 상기 치료는 원관상 홍반성 루푸스를 치료하는 것인, 의약 조성물.

**청구항 7**

제5항 또는 제6항에 있어서, 상기 의약 조성물은 크림인, 의약 조성물.

**청구항 8**

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이

20mg/g의 농도로 투여되는, 의약 조성물.

**청구항 9**

국소 투여용 의약제제(pharmaceutical formulation)로서,

상기 식 (I)의 화합물 및

약학적으로 허용 가능한 부형제로서,

- 기재, 예를 들면, 유동 파라핀(liquid paraffin),
- 계면활성제, 유화제, 안정제, 예를 들면, 세토스테아릴 알코올 및 마크로골 세토스테아릴 에테르,
- pH 조절제, 완충제, 예를 들면, 인산염 또는 시트르산염, 염산,
- 보존제,
- 항산화제,
- 킬레이트제,
- 산성화제 및
- 정제수로부터 선택되는 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 의약제제.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 상기 기재가 약 50mg/g 내지 약 500mg/g의 양으로 존재하는 유동 파라핀인, 의약제제.

**청구항 11**

제9항 또는 제10항에 있어서, 세토스테아릴 알코올이 약 20mg/g 내지 약 100mg/g의 양으로 존재하는, 의약제제.

**청구항 12**

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 마크로골 세토스테아릴 에테르가 약 9mg/g 내지 약 25mg/g의 양으로 존재하는, 의약제제.

**청구항 13**

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인산염 또는 시트르산염이 약 0.5mg/g 내지 약 4mg/g의 양으로 존재하는 시트르산 일수화물인, 의약제제.

**청구항 14**

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인산염 또는 시트르산염이 0mg/g 내지 약 1mg/g의 양으로 존재하는 시트르산나트륨 이수화물인, 의약제제.

**청구항 15**

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 보존제가 약 7mg/g 내지 약 13mg/g의 양으로 존재하는 벤질 알코올인, 의약제제.

**청구항 16**

제9항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항산화제가 약 0.05mg/g 내지 약 0.3mg/g의 양으로 존재하는 부틸히드록시 아니솔인, 의약제제.

**청구항 17**

제9항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 킬레이트제가 약 0.05mg/g 내지 약 1.5mg/g의 양으로 존재하는 에테트산이나트륨인, 의약제제.

**청구항 18**

제9항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산성화제가 0mg/g 내지 약 25mg/g의 양으로 존재하는 염산인, 의약제제.

**청구항 19**

제9항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제수가 약 500mg/g 내지 약 900mg/g의 양으로 존재하는, 의약제제.

**청구항 20**

제9항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물이 1mg/g, 3mg/g, 8mg/g 또는 20mg/g의 양으로 존재하는, 의약제제.

**청구항 21**

제9항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물 20mg/g; 유동 파라핀 100mg/g; 세토스테아릴 알코올 72mg/g; 마크로골 세토스테아릴 에테르 18mg/g; 벤질 알코올 10mg/g; 시트르산 일수화물 1mg/g; 부틸히드록시 아니솔 0.2mg/g; 에데트산이나트륨 0.6mg/g; 3M 염산 17.7mg/g 및 정제수 760mg/g를 포함하는, 의약제제.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 텔고시티닙, 즉 3-[(3S, 4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴의 새로운 약학적 용도에 관한다. 본 발명의 또 다른 양태는 피부 홍반성 루푸스의 치료에 관한다. 본 발명의 또 다른 양태는 텔고시티닙을 포함하는 신규 국소 의약제제에 관한다.

**배경 기술**

[0002] 홍반성 루푸스는 염증성 자가면역 질환으로 대개 피부에서 병발하는 낭창(피부 홍반성 루푸스, CLE)을 말하지만, 전신의 기관을 침범하는 낭창(전신 홍반성 루푸스, SLE)을 망라하기도 한다. CLE는 급성, 아급성 또는 만성이다. 원판상 홍반성 루푸스(DLE)는 만성 CLE의 가장 흔한 형태로, 전체 사례의 80%를 차지한다.

[0003] 원판상 홍반성 루푸스(DLE)는 피부에 염증을 일으키는 자가면역 질환으로, 홍반, 비늘, 경계성 병변을 동반한다. 시간이 경과하면 해당 병변은 흉터, 위축, 색소 침착 및 탈모를 유발할 수 있다. DLE 병변은 일반적으로 직경이 수 mm~15cm에 달하며, 머리와 목과 같이 자외선에 노출되는 부위에서 주로 나타나고, 몸통과 사지에서는 상대적으로 적다. 외모의 심한 변화로 인해 DLE 환자는 삶의 질이 하락하고 우울증 및 실업 위험 증가로 이어지기도 한다.

[0004] DLE는 국소(목 위의 병변 한정)와 전신(목 위아래의 병변)으로 분류하며, 국소 DLE가 더 일반적이다.

[0005] DLE에 대한 치료 수단은 현존하지 않으며, 해당 적응증에 관하여 승인을 받은 치료법 역시 존재하지 않는다. 현재의 표준 치료 치료법은 오프라벨 사용(off-label)으로 한정되어 있으며, 효과도 제한적이다. 1차 치료 권장 사항은 햇볕 차단, 자외선 차단, 국소 코르티코스테로이드 처방을 포함한다.

[0006] 상당수의 JAK 억제제가 현재 임상 개발 중이거나 시판 중이다. 세계 최초로 FDA 승인을 취득한 JAK1 및 JAK2 억제제 룩솔리티닙(ruxolitinib)은 골수 섬유증 환자의 치료를 목적으로 다양한 국가/지역의 승인을 받았다. 토파시티닙(tofacitinib)은 현재 미국에서 류마티스 관절염 치료제로 승인을 받은 경구용 치료제로, 건선 및 아토피 피부염 치료제로도 이용할 수 있도록 개발하는 중이다.

[0007] WO2011/013785는 질소 함유 스피로시클릭 화합물 및 그 약학적 용도에 관한다. 그에 따르면, 문체의 화합물은 예를 들어 자가면역 질환, 알레르기 질환, 건선, 류마티스 관절염, 아토피 피부염의 예방 또는 치료에 유용한 JAK 억제제이다.

[0008] EP2813228A1은 JAK 억제제의 약학적 용도에 관하며, 구체적으로는 노인성 건조증, 지방증, 습진, 접촉 피부 등의 피부 질환을 치료하기 위한 약제조성물에 관한다.

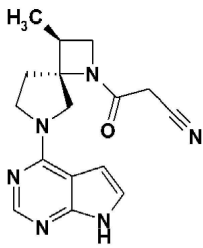
**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

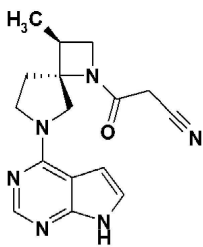
- [0009] 다시 말해, 안전성 프로파일과 효능을 모두 충족하는 피부 홍반성 루푸스의 새로운 치료법에 대한 수요는 끊이지 않고 있다.
- [0010] 현탁 고체 형태로 델고시티닙을 함유하는 파라핀계 제제에 해당하는 연고 제제는 현재도 존재한다.
- [0011] 본 발명자들은 수상에 용해된 델고시티닙을 함유하는 안정적인 크림 제형을 얻을 수 있었다.

**과제의 해결 수단**

- [0012] 본 발명은 식 (I)의 화합물을 포함하는 피부 홍반성 루푸스의 치료에 관한다.



- [0013] 식 (I)의 화합물은 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3,4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에 해당한다.
- [0015] 본 발명의 한 양태는 피부 홍반성 루푸스의 치료에 쓰이는 식 (I)의 화합물의 용도에 관한다.
- [0016] 본 발명의 또 다른 양태는 원판상 홍반성 루푸스의 치료에 쓰이는 식 (I)의 화합물의 용도에 관한다.
- [0017] 본 발명의 또 다른 양태는 피부 홍반성 루푸스의 치료에 쓰이는 식 (I)의 화합물에 관한다. 본 발명의 또 다른 양태는 원판상 홍반성 루푸스의 치료에 쓰이는 식 (I)의 화합물에 관한다. 본 발명의 또 다른 양태는 피부 홍반성 루푸스, 예를 들어 원판상 홍반성 루푸스의 국소 치료에 쓰이는 식 (I)의 화합물에 관한다. 본 발명의 또 다른 양태에서 국소 제제는 크림이다. 본 발명의 또 다른 양태는 1일 1회 또는 1일 2회 투여되는 식 (I)의 화합물의 용도에 관한다. 본 발명의 또 다른 양태는 6주 동안 1일 2회 투여되는 식 (I)의 화합물의 용도에 관한다. 본 발명의 또 다른 양태는 20mg/g의 농도로 투여되는 식 (I)의 화합물에 관한다.
- [0018] 본 발명의 또 다른 양태는 피부 홍반성 루푸스, 예를 들어 원판상 홍반성 루푸스의 치료에 쓰이는 의약 조성물에 관한다. 본 발명의 또 다른 양태에서 의약 조성물은 국소 제제이다. 본 발명의 또 다른 양태에서 국소 제제는 크림이다.
- [0019] 본 발명의 또 다른 양태는 식 (I)의 화합물을 포함하는 의약 조성물에 관한다.

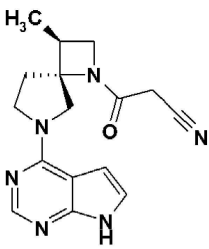


- [0020] 식 (I)의 화합물은 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3,4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴, 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염이며, 피부 홍반성 루푸스의 치료 용도로 쓰이는 화합물이다.
- [0022] 본 발명의 또 다른 양태는 원판상 홍반성 루푸스의 치료에 쓰이는 의약 조성물에 관한다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 양태는 식 (I)의 화합물을 포함하는 의약 조성물에 관하며, 치료는 국소 치료로, 예를 들어 크림을 사용하는 치료이다.

- [0024] 본 발명의 또 다른 양태는 식 (I)의 화합물을 1mg/g, 3mg/g, 8mg/g, 20mg/g의 농도로 투여하는 의약 조성물에 관한다. 본 발명의 또 다른 양태에서 식 (I)의 화합물은 20mg/g 농도로 투여된다. 본 발명의 또 다른 양태에서 식 (I)의 화합물은 1일 1회 또는 1일 2회 적용으로 투여된다. 본 발명의 또 다른 양태에서 식 (I)의 화합물 6주 동안 1일 2회 적용으로 투여된다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 양태는 치료를 필요로 하는 개체의 피부 홍반성 루푸스, 예를 들어 원판상 홍반성 루푸스를 치료하는 방법에 관하며, 식 (I)의 화합물을 치료 유효량을 해당 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0026] 본 발명의 또 다른 양태는 치료를 필요로 하는 개체의 피부 홍반성 루푸스, 예를 들어 원판상 홍반성 루푸스를 치료하는 방법에 관하며, 해당 투여는 국소 투여이다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 양태는 치료를 필요로 하는 개체의 피부 홍반성 루푸스, 예를 들어 원판상 홍반성 루푸스를 치료하는 방법에 관하며, 국소 제제는 크림이다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 양태는 치료를 필요로 하는 개체의 피부 홍반성 루푸스, 예를 들어 원판상 홍반성 루푸스를 치료하는 방법에 관하며, 식 (I)의 화합물을 1mg/g, 3mg/g, 8mg/g, 20mg/g의 농도로 투여한다. 본 발명의 또 다른 양태에서 식 (I)의 화합물은 20mg/g의 농도로 투여된다.
- [0029] 본 발명은 또한 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴의 피부 홍반성 루푸스의 치료에서의 용도를 제공한다.
- [0030] 본 발명은 또한 1일 1회 또는 1일 2회 적용으로 투여되는 상기 용도를 제공한다.
- [0031] 본 발명은 또한 1mg/g, 3mg/g, 8mg/g, 20mg/g의 농도로 투여되는 상기 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 20mg/g의 농도로 투여되는 상기 용도를 제공한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0032] 식 (I)의 화합물:



[0033] (I)

- [0034] 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3,4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴에 관하여, W02011/013785는 이를테면 자가면역질환, 알레르기질환, 건선, 류마티스관절염, 아토피피부염의 치료에 쓰이는 JAK 억제제로, EP2813228A1는 노인성 건조증, 지방증, 습진 및 접촉 피부염과 같은 피부질환의 치료제로 소개하고 있다.
- [0035] 식 (I)의 화합물은 W02011/013785의 제조법 6에 기재된 방법에 따라 제조가 가능하다.
- [0036] "약학적으로 허용 가능한 염"은 식 (I)이 나타내는 화합물의 임의의 무독성 염이어도 좋으며, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 무기 염기와의 염, 유기 염기와의 염, 아미노산과의 염을 포함한다.
- [0037] 무기산과의 염은 염산, 질산, 황산, 인산, 브롬화수소산 등과의 염을 포함한다. 유기산과의 염은 옥살산, 말레산, 시트르산, 푸마르산, 젖산, 말산, 숙신산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산 일수화물, 글루콘산, 아스코르브산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과의 염을 포함한다. 무기염기와의 염으로는 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염, 암모늄염 등을 들 수 있다. 유기 염기와의 염은 메틸아민, 디에틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 구아니딘, 피리딘, 피콜린, 콜린, 신코닌, 메글루민 등. 아미노산과의 염에는 라이신, 아르기닌, 아스파르트산, 글루탐산과의 염 등을 포함한다. 아미노산과의 염에는 라이신, 아르기닌, 아스파르트산, 글루탐산 등과의 염이 포함된다.
- [0038] 잘 알려진 방법에 따르면, 각 염은 식 (I)의 화합물을 무기 염기, 유기 염기, 무기산, 유기산 또는 아미노산과 반응시켜 얻을 수 있다.

- [0039] 식 (I)의 화합물은 동위원소, 예를 들어 <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>35</sup>S로 표지할 수 있다.
- [0040] 한 양태에 있어서, 식 (I)의 화합물, 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염은 실질적으로 정제한 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 말한다. 또 다른 양태에서 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염은 순도가 80% 이상이다.
- [0041] "의약 조성물"은 정제, 캡슐, 과립, 분말, 로젠지, 시럽, 유제 및 현탁액과 같은 경구 제제 또는 국소 제제, 좌약, 주사제, 점안제, 비강 약물 및 폐 약물과 같은 비경구 제제를 포함한다. 또 다른 양태에서 의약 조성물은 연고 및 크림과 같은 국소 제제이다. 또 다른 양태에서 의약 조성물은 크림이다.
- [0042] 본 발명의 의약 조성물은 의약제제 기술 분야에 공지된 방법에 따라 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염과 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 적절한 양으로 적절하게 혼합하여 제조한다. 의약 조성물에 있어서 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염의 함량은 제형과 투여량 등에 따라 달라지며, 예를 들어 전체 조성물의 0.1~100중량%에 해당한다. 예를 들어, 함량은 전체 조성물의 0.10중량%, 0.20중량%, 0.25중량%, 0.30중량%, 0.50중량%, 0.75중량%, 1.0중량%, 1.25중량%, 1.50중량%, 1.75중량%, 2.00중량%, 2.25중량%, 2.50중량%, 2.75중량%, 3.00중량%, 3.25중량%, 3.50중량%, 3.75중량%, 또는 4.00중량%이다. 또 다른 양태에서 의약 조성물 중 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염의 함량은 전체 조성물의 2중량%이다.
- [0043] 본 명세서에 있어서 화합물의 "치료유효량"이란 특정한 질병 및 그 합병증의 임상적 징후를 치료, 경감 또는 부분적으로 정지시키기에 충분한 양을 뜻한다. 이를 달성하기에 충분한 양은 "치료유효량"으로 정의할 수 있다. 이러한 용도에 유효한 양은 물론 질환의 중증도 및 피험자의 체중 및 일반적인 상태에 따라 달라진다.
- [0044] "약학적으로 허용 가능한 부형제" 또는 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 의약품질에 쓰이는 다양하고 통상적인 유기 또는 무기 부형제 또는 담체 물질, 예를 들어 봉해제, 결합제, 유동화제, 윤활제, 용매, 가용화제, 현탁제, 등장화제, 완충제, 액체 제제용 진정제, 기제, 유화제, 계면활성제, 보습제, 안정제, 안정화제, 분산제, 가소제, pH 조절제, 흡수 촉진제, 겔화제, 방부제, 충전제, 용해제를 가리킨다. 또한, 필요에 따라 보존제, 방부제, 산화방지제 및 착색제 등의 첨가제를 사용할 수도 있다.
- [0045] 봉해제로는 카멜로스, 카멜로스 갈슘, 카멜로스 나트륨, 카르복시메틸 전분 나트륨, 크로스카멜로스나트륨, 크로스포비돈, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 결정질 셀룰로오스 등을 들 수 있다.
- [0046] 결합제로는 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 포비돈, 결정질 셀룰로오스, 백설탕, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 카멜로스 나트륨, 아라비아검 등을 들 수 있다.
- [0047] 유동화제는 경질무수규산, 스테아르산마그네슘 등을 포함한다.
- [0048] 윤활제로는 스테아린산마그네슘, 스테아린산갈슘, 탈크 등을 들 수 있다.
- [0049] 용매는 정제수, 에탄올, 프로필렌글리콜, 마크로골, 참기름, 옥수수유, 올리브유, 중쇄트리글리세라이드 등을 포함한다.
- [0050] 가용화제는 프로필렌 글리콜, D-만니톨, 벤질 벤조에이트, 에탄올, 트리에탄올아민, 탄산나트륨, 시트르산나트륨 등을 포함한다.
- [0051] 현탁제로는 염화벤잘코늄, 카멜로스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 프로필렌글리콜, 포비돈, 메틸셀룰로오스, 모노스테아린산글리세릴 등을 들 수 있다.
- [0052] 등장화제는 포도당, D-소르비톨, 염화나트륨, D-만니톨 등을 포함한다.
- [0053] 완충제 또는 pH 조절제는 인산염, 시트르산염, 인산수소나트륨, 아세트산나트륨, 탄산나트륨, 시트르산나트륨, 시트르산나트륨 이수화물, 시트르산 일수화물, 염산, 수산화나트륨 등을 포함한다.
- [0054] 기제는 물, 동물성유 또는 식물성유(예: 올리브유, 옥수수유, 땅콩유, 참기름, 피마자유, 홍화유 등), 저급 알코올(예: 에탄올, 프로판올, 프로필렌 글리콜, 1,3- 부틸렌글리콜, 페놀 등), 고급 지방산 및 이들의 에스테르, 왁스, 고급 알코올, 다가 알코올, 탄화수소(예: 백색 연질 파라핀, 유동 파라핀, 파라핀, 경질 파라핀 등), 친수성 바셀린, 정제 라놀린, 흡수성 연고, 함수 라놀린, 친수성 연고, 전분, 폴루란, 폴리디메틸실록산, 이소프로필 미리스테이트, 아라비아검, 트라가칸트검, 젤라틴, 텍스트란, 셀룰로오스 유도체(예: 메틸 셀룰로오스, 카

르복시 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸(예: 카르복시 비닐 폴리머, 폴리아크릴산 나트륨, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 등), 프로필렌글리콜, 마크로골(예: 마크로골 200-600 등), 또는 이들의 2종 이상의 조합을 포함한다. 한 양태에서, 해당 기제는 유동 과라핀이다.

- [0055] 유화제 또는 계면활성제는 지방산의 혼합물, 특히 세틸알코올, 스테아릴 알코올, 세토스테아릴 알코올, 마크로골 세토스테아릴 에테르, 소르비탄 에스테르, 수크로스 에스테르 등을 포함한다.
- [0056] 안정화제는 수크로스 에스테르, 그 외 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트, 글리세올, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 세토스테아릴 알코올 등을 포함한다.
- [0057] 산성화제는, 예를 들자면 염산 또는 시트르산으로부터 선택된 강산을 포함한다.
- [0058] 킬레이트제는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에데트산이나트륨, 에틸렌글리콜테트라아세트산(EGTA), 에틸렌디아민, 인산등을 포함한다.
- [0059] 보존제로는 파라히드록시벤조산에틸, 클로로부탄올, 벤질알코올, 아세트산나트륨, 소르브산, 클로로크레졸, 디클로로벤질알코올, 글리세롤, 에탄올, 프로필렌글리콜, 안식향산/안식향산나트륨, 디아졸리디니우레아, 염화벤잘코늄 등을 들 수 있다.
- [0060] 항산화제는 아황산나트륨, 아스코르브산, 에데트산이나트륨, 에데트산삼나트륨, 알파토코페롤, 부틸히드록시 아니솔 등을 포함한다.
- [0061] 착색제는 식용 염료,  $\beta$ -카로틴 등을 포함한다.
- [0062] 해당 의약 조성물은 정온 동물, 예를 들어, 포유류, 예컨대 인간에게 투여할 수 있다. 투여량은 피험자, 질환, 증상, 투여 형태, 투여 경로 등에 따라 달라지며, 약 0.01mg~약 1g의 범위여도 좋고, 예를 들어, 유효성분으로서의 식 (I)이 나타내는 화합물의 경우 함량은 1일당 약 0.01mg~약 600mg이 된다. 용량은 한 번에 또는 여러 번 나누어 투여할 수 있다.
- [0063] 외용제는 제제에 따라, 예를 들자면 도포, 주사 또는 분무의 형태로 적용할 수 있다. 국소 제제는 예를 들어 1일에 1회 투여하거나, 여러 차례로 분할해서 투여해도 좋다. 바람직한 적용은 1일 1회 또는 1일 2회이다.
- [0064] "JAK"는 JAK 패밀리에 속하는 JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 중 1종 이상의 효소를 가리킨다.
- [0065] "JAK 억제"라는 문구는 JAK의 기능을 억제하여 활성이 사라지게 하거나 약화시키는 것을 의미하며, JAK 패밀리에 속하는 1종 이상의 효소를 억제하는 것에 해당한다. 한 양태에서 "JAK 억제"는 "인간 JAK 억제"를 지칭한다. 한 양태에서 기능의 억제, 혹은 활성의 소실 또는 감쇠는 인간 임상 응용 상황에서 실시한다.
- [0066] "JAK 억제제"는 JAK를 억제하는 임의의 물질일 수 있고, 예를 들어 저분자량 화합물, 핵산, 폴리펩타이드, 단백질, 항체, 백신 등일 수 있다. 한 양태에서 "JAK 억제제"는 "인간 JAK 억제제"이다. 또 다른 양태에서 JAK 억제제는 식 (I)의 화합물, 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염이다. 또 다른 양태에서 JAK 억제제는 식 (I)의 화합물이다.
- [0067] 본 명세서에 있어서 "치료"는 증상 완화, 악화 방지, 관해 유지, 재발 예방을 포함한다. "예방"이란 증상의 발생을 억제하는 것을 의미한다.
- [0068] "치료"는 그 밖에도 질병, 장애 또는 질환의 진행 지연, 증상 및 합병증의 개선, 경감 또는 완화 및/또는 질병, 장애 또는 질환의 치유 또는 제거를 포함하기도 한다.
- [0069] 아울러 "치료"는 질병, 상태 또는 질환을 퇴치할 목적으로 환자를 관리하고 돌보는 것을 의미할 수 있다.
- [0070] 본 명세서에 있어서 "질병", "장애" 및 "질환"은 인간의 정상적인 생리학적 상태가 아닌 환자의 상태를 가리키는 말로, 대체하여 사용할 수 있다.
- [0071] "피부 홍반성 루푸스(CLE)"는 또한 나비형 발진, 광과민 반응 및 점막 홍반성미란 등의 급성 피부 홍반성 루푸스를 포함할 수 있다. CLE는 구진인설성 SCLE(또는 건선형), 환형 SCLE, 로웰 증후군 등 아급성 피부홍반 루푸스(SCLE)를 포함하기도 한다. 그 외에도 CLE는 원판상 홍반성 루푸스(DLE), 비대루푸스, 심재성 루푸스, 비후루푸스, 동창루푸스 등 만성 피부 홍반성 루푸스(CCLE)를 포함할 수 있다.
- [0072] 본 발명의 한 실시양태는 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴과 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 함유하는 피부 홍반성 루푸스, 예를

들어 원판상 홍반성루푸스의 치료용 또는 예방용 의약 조성물을 포함한다.

- [0073] 본 발명의 한 실시양태는 피부 홍반성 루푸스, 예를 들어 원판상 홍반성루푸스의 치료 또는 예방에 있어서 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴의 용도를 포함한다.
- [0074] 본 발명의 한 실시양태는 피부 홍반성 루푸스, 예를 들어 원판상 홍반성루푸스의 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴의 치료유효량을 포유류에게 투여하는 것을 특징으로 하는 방법을 포함한다.
- [0075] 한 양태에서, 해당 포유류는 인간이다.
- [0076] 또 다른 양태에서 해당 인간은 치료가 필요한 질병을 앓고 있는 사람을 말한다.
- [0077] 또 다른 양태에서 해당 질환은 피부 홍반성 루푸스이다. 또 다른 양태에서 해당 질환은 "피부 홍반성 루푸스 (CLE)"는 또한 나비형 발진, 광과민 반응 및 점막 홍반성미란 등의 급성 피부 홍반성 루푸스이다. 또 다른 양태에서 해당 질환은 구진인설성 SCLE, 환형 SCLE, 로웰 증후군 등 아급성 피부홍반 루푸스(SCLE)를 포함하기도 한다. 또 다른 양태에서 해당 질환은 원판상 홍반성 루푸스(DLE), 비대루푸스, 심재성 루푸스, 비후루푸스, 동창루푸스 등 만성 피부 홍반성 루푸스이다. 또 다른 양태에서 해당 질환은 원판상 홍반성 루푸스이다.
- [0078] 본 발명의 또 다른 양태는 피부 홍반성 루푸스, 예를 들어 원판상 홍반성 루푸스의 치료에 쓰이는 치료제 또는 예방제로, 식 (I)의 화합물을 포함하는 치료제 또는 예방제에 관한다.
- [0079] 본 발명의 또 다른 양태는 식 (I)의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체 1종 이상을 포함하는 의약 조성물에 관한다.
- [0080] 본 발명의 또 다른 양태는 식 (I)의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제 1종 이상을 포함하는 국소 투여용 의약제제에 관한다.
- [0081] 본 발명의 또 다른 양태는 식 (I)의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제 1종 이상을 포함하는 의약제제로, 크림인 의약제제에 관한다.
- [0082] 또 다른 양태에서 약학적으로 허용 가능한 부형제는 중쇄 트리글리세리드, 홍화유, 피마자유, 유동 파라핀 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 1종 이상의 기재일 수 있다. 예를 들어, 기재는 유동 파라핀일 수 있다.
- [0083] 기재는 유동 파라핀인 경우 약 50mg/g~약 500mg/g, 예를 들어 약 75mg/g~약 300mg/g, 가령 100mg/g 등, 다양한 함량으로 존재할 수 있다.
- [0084] 또 다른 양태에서 약학적으로 허용 가능한 계면활성제, 유화제 또는 안정화제는 세틸알코올, 스테아릴 알코올, 세토스테아릴 알코올 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다. 예를 들어, 계면활성제, 유화제 또는 안정제는 세토스테아릴 알코올일 수 있다.
- [0085] 계면활성제, 유화제 또는 안정화제는 세토스테아릴 알코올인 경우 약 20mg/g~약 100mg/g, 예를 들어 약 40mg/g~약 80mg/g, 가령 72mg/g 등 다양한 함량으로 존재할 수 있다.
- [0086] 또 다른 양태에서 약학적으로 허용 가능한 계면활성제, 유화제 또는 안정화제는 소르비탄 에스테르, 수크로스 에스테르, 마크로골 세토스테아릴 에테르 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다. 예를 들어, 계면활성제, 유화제 또는 안정제는 마크로골 세토스테아릴 에테르일 수 있다.
- [0087] 계면활성제, 유화제 또는 안정화제는 마크로골 세토스테아릴 에테르인 경우 약 9mg/g~약 25mg/g, 예를 들어 약 15mg/g~약 20mg/g, 가령 18mg/g 등 다양한 함량으로 존재할 수 있다.
- [0088] 또 다른 양태에서 약학적으로 허용 가능한 완충제 또는 pH 조절제는 인산염 또는 시트르산염, 아세트산나트륨, 탄산나트륨, 시트르산나트륨 이수화물, 염산 또는 이들의 혼합물 중 1종 이상일 수 있다. 예를 들어 완충제 또는 pH 조절제는 시트르산 일수화물 및 시트르산나트륨 이수화물 중 1종 이상일 수 있다.
- [0089] 완충제 또는 pH 조절제는 시트르산 일수화물인 경우 약 0.5mg/g~약 4mg/g, 예를 들어 약 0.7mg/g~약 2mg/g, 가령 1mg/g 등 다양한 함량으로 존재할 수 있다.
- [0090] 완충제 또는 pH 조절제는 시트르산나트륨 이수화물인 경우 약 0mg/g~약 1mg/g, 예를 들어 약 0mg/g~약 0.5mg/g, 가령 무함유 등 다양한 함량으로 존재할 수 있다.

- [0091] 또 다른 양태에서 약학적으로 허용 가능한 보존제는 벤질 알코올, 데히드로아세트산나트륨, 소르브산/염 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다. 예를 들어, 보존제는 벤질 알코올일 수 있다.
- [0092] 보존제는 벤질 알코올인 경우 약 7mg/g~약 13mg/g, 예를 들어 약 9mg/g~약 11mg/g, 가령 10mg/g 등 다양한 함량으로 존재할 수 있다.
- [0093] 또 다른 양태에서 약학적으로 허용 가능한 항산화제는 아황산나트륨, 에데트산이나트륨, 에데트산삼나트륨, 부틸히드록시 아니솔 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다. 예를 들어, 항산화제는 부틸히드록시 아니솔일 수 있다.
- [0094] 항산화제는 부틸히드록시 아니솔인 경우 약 0.05mg/g~약 0.3mg/g, 예를 들어 약 0.1mg/g~약 0.25mg/g, 가령 0.2mg/g 등 다양한 함량으로 존재할 수 있다.
- [0095] 또 다른 양태에서 약학적으로 허용 가능한 킬레이트제는 EDTA, 에데트산이나트륨, EGTA, 또는 에틸렌디아민 중 1종 이상일 수 있다. 예를 들어, 킬레이트제는 에데트산이나트륨일 수 있다.
- [0096] 킬레이트제는 에데트산이나트륨인 경우 약 0.05mg/g~약 1.5mg/g, 예를 들어 약 0.5mg/g~약 1mg/g, 가령 0.6mg/g 등 다양한 함량으로 존재할 수 있다.
- [0097] 또 다른 양태에서 약학적으로 허용 가능한 산성화제는 1종 이상의 강산, 예를 들어 염산 또는 시트르산일 수 있다. 예를 들어, 산성화제는 염산일 수 있다.
- [0098] 산성화제는 염산인 경우 약 0mg/g~약 25mg/g, 예를 들어 약 10mg/g~약 20mg/g, 가령 17.7mg/g 등 다양한 함량으로 존재할 수 있다.
- [0099] 또 다른 양태에서 약학적으로 허용 가능한 용매는 정제수일 수 있으며, 이는 약 500mg/g~약 900mg/g, 예를 들어 760mg/g 등 다양한 함량으로 존재할 수 있다.
- [0100] 본 발명의 또 다른 양태는 본 의약제제의 제조 방법에 관한다.
- [0101] 수상:
- [0102] 정제수, pH 조절제, 완충제, 산성화제, 방부제, 킬레이트제를 혼합했다.
- [0103] 약 15~25℃의 온도에서 제제원료를 첨가하고 수상에 용해시켰다.
- [0104] pH를 4.0~4.4로 조정했다.
- [0105] 수상은 약 65~75℃로 가열했다.
- [0106] 유상:
- [0107] 유동 파라핀, 계면활성제, 유화제, 안정제, 산화 방지제를 혼합했다.
- [0108] 유상은 약 65~75℃로 가열하였다.
- [0109] 유상을 수상에 첨가하고 혼합하였다.
- [0110] 혼합물을 약 20분 동안 균질화하였다. 이어서 약 30℃로 냉각시켰다. 이후 마개가 있는 용기에 크림을 채웠다.
- [0111] 본 발명의 예시적인 의약제제는 다음과 같다.
- [0112] 성분량(mg/g): 델고시티닙 1, 유동 파라핀 100, 세토스테아릴 알코올 72, 마크로골 세토스테아릴 에테르 18, 벤질 알코올 10, 시트르산 일수화물 0.78, 부틸히드록시 아니솔 0.2, 에데트산이나트륨 0.6, 시트르산나트륨 이수화물 0.31, 정제수 797.
- [0113] 성분량(mg/g): 델고시티닙 3, 유동 파라핀 100, 세토스테아릴 알코올 72, 마크로골 세토스테아릴 에테르 18, 벤질 알코올 10, 시트르산 일수화물 1.0, 부틸히드록시 아니솔 0.2, 에데트산이나트륨 0.6, 3M 염산 1.08, 정제수 794.
- [0114] 성분량(mg/g): 델고시티닙 8, 유동 파라핀 100, 세토스테아릴 알코올 72, 마크로골 세토스테아릴 에테르 18, 벤질 알코올 10, 시트르산 일수화물 1.0, 부틸히드록시 아니솔 0.2, 에데트산이나트륨 0.6, 3M 염산 6.43, 정제수 784.
- [0115] 성분량(mg/g): 델고시티닙 20, 유동 파라핀 100, 세토스테아릴 알코올 72, 마크로골 세토스테아릴 에테르 18,

벤질 알코올 10, 시트르산 일수화물 1.0, 부틸히드록시 아니솔 0.2, 에테트산이나트륨 0.6, 3M 염산 17.7, 정제수 760.

- [0116] 본 발명의 또 다른 양태는 연구 대상 의약품(IP-1)에 개시된 바와 같이 식 (I)의 화합물 및 부형제를 포함하는 의약 조성물에 관한다.
- [0117] 본 발명의 또 다른 양태는 연구 대상 의약품(IP-2)에 개시된 바와 같이 식 (I)의 화합물 및 부형제를 포함하는 국소 투여용 의약제제에 관한다.
- [0118] 본 발명은 피부 홍반성 루푸스의 국소 치료에서의 효과를 기술한다. 또 다른 측면에서 본 발명은 원판상 홍반성 루푸스의 국소 치료에서의 효과를 기술한다.
- [0119] 본 발명은 피부 홍반성 루푸스, 보다 구체적으로는 원판상 홍반성 루푸스를 앓는 성인 피험자의 치료에 있어서 6개월 동안 식 (I)의 화합물 20mg/g을 함유하는 크림을 1일에 2회 도포했을 때 대조군 크림과 효능 및 안전성을 비교하기 위한 임상 시험을 제공한다. 피험자 전원은 DLE 표적 병변 1개소에 시험약제로 치료를 받고, 또 다른 개소의 DLE 표적 병변에는 대조군의 크림을 도포하는 방식으로 시험에 참가하게 된다.
- [0120] 효능 및 안전성의 척도를 다음과 같이 정의한다.
- [0121] 효능 평가는 각 표적 병변의 중증도(6주차에 0점(없음) 또는 1점(거의 없음))과 피부 병변 활성 및 손상 점수(홍반, 스케일링/과각화증, 부종/각 표적 병변에 대한 침윤, 색소 침착, 흉터/위축(개정 피부 홍반 루푸스 질환 영역 및 중증도 지수(RCLASI) 기반)를 기준으로 한다. IGA 및 RCLASI에 대한 자세한 내용은 아래를 참조할 것.
- [0122] 효능과 건강 관련 삶의 질에 대한 피험자 평가는 각 표적 병변의 중증도에 대한 환자의 종합 평가(PaGA) 및 피부 삶의 질 지수(DLQI)를 기반으로 한다.
- [0123] 실시에
- [0124] 임상 시험
- [0125] 해당 임상 시험은 DLE가 있는 성인 피험자를 대상으로, 크림 형태로 제형화한 식 (I) 화합물 20mg/g 및 대조군 크림을 6주 동안 1일 2회 국소 도포하는 다기관 이중 맹검 무작위 대조군 2a상 시험이다. 각 피험자는 활동성 질환이 있는 DLE 표적 병변이 최소 2개소 있어야 한다. 표적 병변 2개소를 시험약제 치료와 대조군 치료에 1:1로 무작위 배정한다.
- [0126] 치료 기간
- [0127] 기준치(1일차). 표적 병변 2개소는 시험약제 크림 20mg/g과 대조군 크림으로 무작위(1:1) 치료를 받는다. 치료는 6주 동안 1일 2회 실시한다. 임상시험용 의약품(IMP)은 기저치 평가를 모두 실시한 1일째에 시험기관에서 처음으로 적용한다. 이후 IMP 적용은 자택에서 피험자가 직접 실시한다.
- [0128] 치료 기간 6주 동안, 피험자는 2주째, 4주째, 6주째에 당초 예정대로 시험기관에 내원하게 된다. 피험자가 6주차에 내원하기 전날 저녁에 IMP를 마지막으로 적용하도록 한다.
- [0129] 주요 포함 기준:
- [0130] - 연령이 18~70세임.
- [0131] - DLE의 임상 진단과 일치하는 조직병리학적 소견(현재 또는 과거).
- [0132] - 6개월 미만이고 임상 평가가 가능한 활성 DLE 표적 병변 2개소에 대한 명백한 임상 진단 병변별 자격 기준을 모두 충족하는 경우. 두피에 위치한 병변을 포함한다.
- [0133] - 스크리닝(사전검사) 및 기저치 평가 시 표적 병변 IGA 점수가 적어도 중증도(IGA  $\geq 3$ ) 이상일 것.
- [0134] - 스크리닝 시 표적 병변 2개소와 기저치 IGA 점수 차이가 1점 이하일 것.
- [0135] - 스크리닝 및 기저치 평가 시 표적 병변 홍반 점수가  $\geq 2$ 임.
- [0136] 주요 배제 기준:
- [0137] - 스크리닝 또는 기저치 평가 시 표적 병변 색소 침착 이상 점수가 2임.
- [0138] - 스크리닝 또는 기저치 평가 시 표적 병변 색소 흉터/위축 점수가 2임.

- [0139] - 스크리닝 또는 기저치 평가 시 두피 병변에서 표적 병변 흉터성 탈모증 점수가 > 0임.
- [0140] - SLE 관련 홍막염 또는 심낭염, 신경학적 개입, 신장 및/또는 그 외 주요 SLE 관련 기관계 병발 등 임상적으로 유의한 기관 병발을 동반하는 SLE 병력. SLE 관절 병발은 허용한다.
- [0141] - 조사자의 경험에 비추어 볼 때 SLE 질환 활동이 불안정하거나 현저한 피험자.
- [0142] - 스크리닝 또는 기저치 평가 시 DLE 평가를 방해할 수 있는 기타 피부 상태.
- [0143] - 면역억제제/면역조절 요법. 예: 기저치 평가 전 4주 이내에 메토티렉세이트, 사이클로스포린, 아자티오프린, 레티노이드, 답손을 투여한 경우.
- [0144] - 기저치 평가 전 4주 이내에 전신 프레드니솔론 > 7.5 mg/일 또는 그 외 용량을 투여한 경우(비강 및 흡입 코르티코스테로이드는 허용).
- [0145] - 다음의 약물로 치료를 받은 피험자.
- [0146] - 기저치 평가 전 12주 이내에 하이드록시클로로퀸 > 6.5mg/kg(체중)/일 또는 클로로퀸 > 4mg/kg(체중)/일, 혹은 그 외의 용량으로 경구 항말라리아 치료를 받은 경우.
- [0147] - 기저치 평가 전 12주 이내에 히드록시클로로퀸 또는 클로로퀸을 병용하는 퀴나크린 치료를 받은 경우.
- [0148] - 기저치 평가 전 12주 이내에 항말라리아제(예: 디곡신, 시메티딘)와 상호작용하는 것으로 알려진 약물.
- [0149] - 기저치 평가 전 2주 이내에 국소 코르티코스테로이드, 칼시뉴린 억제제, 포스포프-디에스테라제-4(PDE-4) 억제제를 사용한 경우.
- [0150] - 기저치 평가 전 2주 이내에 표적 병변에 전신 항생제 사용 또는 피부 적용 항생제를 사용한 경우.
- [0151] - 기저치 평가 전 2주 이내에 UV 요법을 받은 경우.
- [0152] - 기저치 평가 전 4주 이내에 표적 변경의 경계로부터 2cm 이내의 피부장벽을 손상시키는 모든 시술(예: 절개).
- [0153] - 기저치 평가 전 4주 이내에 생(약독화) 백신을 접종한 경우.
- [0154] - 기저치 평가 전 4주 이내에 Hypericum perforatum(서양고추나물) 함유 약품을 사용한 경우.
- [0155] - 시판되는 생물학적 치료제 또는 연구 대상 생물학적 제제를 사용한 치료를 받은 경우.
- [0156] - 리투시맙 등의 세포 고갈제를 사용한 경우로, 기저치 평가 전 6개월 이내 또는 림프구 수가 정상으로 돌아올 때까지 걸린 기간 중 더 긴 기간을 기준으로 한다.
- [0157] - 그 외 생물학적 제제로, 기저치 평가 전 3개월 또는 5번째 반감기 중 더 긴 기간을 기준으로 한다.
- [0158] - 기저치 평가 전 1주 이내에 활동성 피부 감염의 이력이 있는 경우.
- [0159] - 기저치 평가 전 4주 이내에 조사자의 의견에 따르면 시험에서 피험자의 안전을 위협할 수 있는 임상적으로 유의한 감염이 있는 경우.
- [0160] - 스크리닝 전 12개월 이내에 치료가 필요한 결핵을 발병하거나/또는 스크리닝 사 결핵 혈액 검사에서 양성인 나온 피험자.
- [0161] 워반형 홍반성 루푸스(DLE)에 대한 조사자 종합 평가(IGA)
- [0162] IGA는 대상의 전반적 질병 중증도를 평가하는 데 쓰이며 0(없음)~4(중증)의 5점 척도를 기반으로 한다. 조사자는 IGA를 병변별 평가에 사용한다. 다시 말해 표적 병변 2개소의 DLE 중증도를 별도로 평가한다.

점수	질병 중증도	형태적 설명
0	없음	DLE의 활동 징후 없음(홍반 없음, 스케일링/과각화증 없음, 부종/침윤 없음). 손상 징후가 나타날 수 있음(색소 침착 및/또는 흉터/위축).
1	거의 없음	분홍색 또는 희미한 홍반만 나타남. 스케일링/과각화증 없음. 부종/침윤 없음.
2	경증	분홍색 또는 희미한 홍반이 나타남. 약간의 인설(대부분 미세한 비늘) 및/또는 경미한 피부 부종.
3	중증도	홍반이 두러짐. 약간의 인설(대부분 가느다란 부착성 비늘) 및/또는 경미하거나 명확한 피부 부종.
4	중증	눈에 띄는 빨강, 진한 빨강, 자주색 또는 강렬한 색상. 각질이 존재할 수 있음. 여포 막힘 및/또는 피부 경결을 동반하는 피부 부종을 포함하는 심각한 인설.

[0163]

개정 피부 홍반성 루푸스 질환 면적 및 중증도 지수(RCLASI)

[0164]

RCLASI는 해부학적 영역과 형태학적 측면을 모두 고려하여 CLE 환자의 질병 활동 및 손상을 평가하는 점수 시스템이다.

[0165]

RCLASI 피부 병변 활성 및 손상 징후 점수는 표적 병변에만 적용된다. 개별 점수 및 합계는 치료 효과에 대한 정량적 평가에 도움이 된다. RCLASI 점수가 높을수록 질병 정도가 더 심각하다. 또한 전체 RCLASI 평가는 시험 모집단의 전반적인 CLE 질병 부담을 기술하기 위해 기저치를 기준으로 실시한다.

[0166]

총 피부 질환 활동 점수는 홍반, 인설/과각화증 및 부종/침윤에 대한 점수의 합으로 정의할 수 있다.

[0167]

홍반: 0 = 없음; 1 = 분홍색 또는 희미함; 2 = 빨간색; 3 = 진한 빨강 또는 자주색, 자색, 딱지, 출혈성.

[0168]

스케일링/과각화증: 0 = 없음; 1 = 일부 유착 스케일링/여포 막힘; 2 = 우체성 과각화증.

[0169]

부종/침윤: 0 = 없음; 1 = 다소 만져짐; 2 = 촉지하고 시각으로 확인 가능.

[0170]

총 피부질환 손상 점수는 색소 침착 및 흉터/위축 점수의 합으로 정의할 수 있다.

[0171]

탈색: 0 = 없음; 1a = 저색소침착; 1b = 과색소침착; 2 = 저색소침착 및 과색소침착.

[0172]

흉터/위축: 0 = 없음; 1 = 초기 흉터; 2 = 중증 수준의 선명한/위축성/우체성 흉터.

[0173]

환자의 질병 중증도 평가(PaGA)

[0174]

PaGA는 질병 중증도에 대한 피험자의 인식에 대한 자체 평가이다.

[0175]

피험자는 PaGA로 각 표적 병변의 질병 중증도를 평가한다. 평가는 5점 척도 기준이다.

[0176]

0 = 없음; 1 = 거의 없음; 2 = 경증; 3 = 중증도; 4 = 중증.

[0177]

피부 삶의 질 지수(DLQI)

[0178]

DLQI는 피부과 질환이 있는 사람들에게 특정한 내용을 질문하는 검증 완료 설문지이다. 지난 한 주 동안 피부과 질환이 삶의 질에 미치는 영향에 대한 피험자의 인식을 다루는 10개 항목으로 구성되어 있으며, 피부과 관련 증상 및 감정, 일상 활동, 여가, 직장 또는 학교, 대인 관계 및 치료 등을 포함한다. 각 항목은 4점 기준의 Likert 척도(0 = "전혀 그렇지 않음/관련 없음", 1 = "조금", 2 = "많음", 3 = "매우 많이")로 채점한다. 총점은 10개 항목(0-30)의 모두 합계한 것이다. 점수가 높을수록 삶의 질이 낮다.

[0179]

[0180] 임상시험용 약품(IP-1)

성분	의약품(mg/g)	운반체(mg/g)
<b>제제원료</b>		
식 (I)의 화합물	20	-
<b>부형제</b>		
유동 파라핀	100	100
세토스테아릴 알코올	72	72
마크로골 세토스테아릴 에테르	18	18
벤질 알코올	10	10
시트르산 일수화물	1	0.59
시트르산나트륨	1	0.57
에데트산이나트륨	1.3	1.3
염산	4.99	-
부틸히드록시안isol	0.2	0.2
정제수	최대 1g	최대 1g

[0181]

[0182] 임상시험용 약품(IP-2)

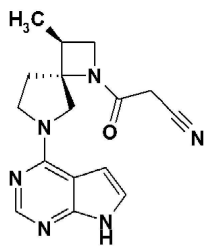
성분	의약품(mg/g)	운반체(mg/g)
<b>제제원료</b>		
식 (I)의 화합물	20	-
<b>부형제</b>		
유동 파라핀	100	100
세토스테아릴 알코올	72	72
마크로골 세토스테아릴 에테르	18	18
벤질 알코올	10	10
시트르산 일수화물	1	0.59
시트르산나트륨 이수화물	-	0.57
에데트산이나트륨	0.6	0.6
3M 염산	17.7	-
부틸히드록시안isol	0.2	0.2
정제수	최대 1g	최대 1g

[0183]

[0184] 조항

[0185] 설명의 관점에서, 본 발명은 특히 다음과 같다.

[0186] 1. 일반식 (I)의 화합물로,



[0187]

[0188] 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3,4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴, 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염이며, 피부 홍반성 루푸스의 치료 용도로 쓰이는 화합물.

[0189]

2. 제1항에 있어서, 상기 치료는 원환상 홍반성 루푸스를 치료하기 위한 것인 화합물.

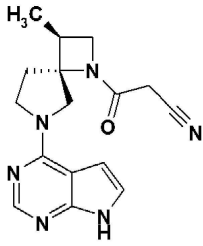
[0190] 3. 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 치료는 국소 치료인 화합물.

[0191] 4. 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염이 크림 형태로 투여되는 화합물.

[0192] 5. 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염이 20mg/g의 농도로 투여되는 화합물.

[0193] 6. 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염이 1일 2회 적용으로 투여되는 화합물.

[0194] 7. 식 (I)의 화합물을 포함하는 피부 홍반성 루푸스 치료에 사용하는 용도의 의약 조성물로,



[0195] 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3,4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴, 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로서 포함하는 의약 조성물.

[0197] 8. 제7항에 있어서, 상기 치료는 원판상 홍반성 루푸스를 치료하기 위한 것인 치료 용도의 의약 조성물.

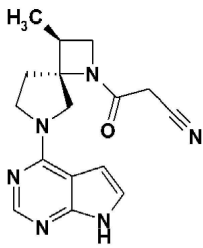
[0198] 9. 제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 치료는 국소 치료인 치료 용도의 의약 조성물.

[0199] 10. 제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약 조성물은 크림인 치료 용도의 의약 조성물.

[0200] 11. 제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염이 20mg/g의 농도로 투여되는 치료 용도의 의약 조성물.

[0201] 12. 제 7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염이 1일 2회 적용으로 투여되는 치료 용도의 의약 조성물.

[0202] 13. 치료를 필요로 하는 개체의 피부 홍반성 루푸스를 치료하는 방법으로, 식 (I)의 화합물을 치료 유효량을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하며,



[0203] 상기 화합물은 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3,4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴, 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염인 방법.

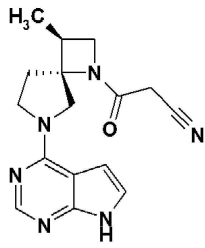
[0205] 14. 제13항에 있어서, 상기 치료는 원판상 홍반성 루푸스를 치료하기 위한 것인 방법.

[0206] 15. 제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 투여는 국소 투여인 방법.

[0207] 16. 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 국소 투여는 크림인 방법.

[0208] 17. 제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염이 20mg/g의 농도로 투여되는 방법.

[0209] 18. 식 I의 화합물을 포함하는 피부 홍반성 루푸스의 치료제 또는 예방제에 있어서,



(I)

- [0210]
- [0211] 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3,4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴, 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로서 포함하는 치료제 또는 예방제.
- [0212] 19. 제18항에 있어서, 원판상 홍반성 루푸스의 치료 또는 예방에 쓰이는 치료제 또는 예방제.
- [0213] 20. 제18항 또는 제19항에 있어서, 원판상 홍반성 루푸스에 쓰이는 상기 치료제 또는 예방제는 국소 제제인 치료제 또는 예방제.
- [0214] 21. 제 18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료제 또는 예방제는 크림인 치료제 또는 예방제.
- [0215] 22. 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염이 20mg/g의 농도로 투여되는 치료제 또는 예방제.
- [0216] 23. 제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염이 1일 2회 적용으로 투여되는 치료제 또는 예방제.
- [0217] 24. 국소 투여용 의약품제에 있어서,
- [0218] 상기 식 (I)의 화합물과,
- [0219] 약학적으로 허용 가능한 부형제로서,
- [0220] - 유동 파라핀 등의 염기,
- [0221] - 세토스테아릴 알코올 및 마크로글 세토스테아릴 에테르 등의 계면활성제, 유화제, 안정제,
- [0222] - 인산염 또는 시트르산염 및 염산 등의 pH 조절제, 완충제,
- [0223] - 보존제,
- [0224] - 향산화제,
- [0225] - 킬레이트제,
- [0226] - 산성화제,
- [0227] - 정제수로부터 선택되는 1종 이상의 부형제를 포함하는, 의약품제.
- [0228] 25. 제24항에 있어서, 상기 염기가 약 50mg/g 내지 약 500mg/g의 양으로 존재하는 유동 파라핀인 의약품제.
- [0229] 26. 제25항에 있어서, 상기 유동 파라핀이 약 75mg/g 내지 약 300mg/g, 특히 100mg/g의 양으로 존재하는 의약품제.
- [0230] 27. 제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제, 유화제, 안정제가 세토스테아릴 알코올 및 마크로글 세토스테아릴 에테르 중 1종 이상인 의약품제.
- [0231] 28. 제27항에 있어서, 상기 세토스테아릴 알코올이 약 20mg/g 내지 약 100mg/g의 양으로 존재하는 의약품제.
- [0232] 29. 제28항에 있어서, 상기 세토스테아릴 알코올이 약 40mg/g 내지 약 80mg/g, 특히 72mg/g의 양으로 존재하는 의약품제.
- [0233] 30. 제27항에 있어서, 상기 마크로글 세토스테아릴 에테르가 약 9mg/g 내지 약 25mg/g의 양으로 존재하는 의약품제.
- [0234] 31. 제30항에 있어서, 상기 마크로글 세토스테아릴 에테르가 약 15mg/g 내지 약 20mg/g, 특히 18mg/g의 양으로 존재하는 의약품제.

- [0235] 32. 제24항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 완충제, pH 조절제가 인산염 또는 시트르산염으로부터 선택되는 의약제제.
- [0236] 33. 제32항에 있어서, 상기 완충제, pH 조절제가 약 0.5mg/g 내지 약 4mg/g의 양으로 존재하는 시트르산 일수화물인 의약제제.
- [0237] 34. 제33항에 있어서, 상기 시트르산 일수화물이 약 0.7mg/g 내지 약 2mg/g, 특히 1mg/g의 양으로 존재하는 의약제제.
- [0238] 35. 제32항에 있어서, 상기 완충제, pH 조절제가 약 0mg/g 내지 약 1mg/g의 양으로 존재하는 시트르산나트륨 이수화물인 의약제제.
- [0239] 36. 제35항에 있어서, 상기 시트르산나트륨 이수화물이 존재하지 않는 의약제제.
- [0240] 37. 제24항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 보존제가 벤질 알코올인 의약제제.
- [0241] 38. 제37항에 있어서, 상기 벤질 알코올이 약 7mg/g 내지 약 13mg/g의 양으로 존재하는 의약제제.
- [0242] 39. 제38항에 있어서, 상기 벤질 알코올이 약 9mg/g 내지 약 11mg/g, 특히 10mg/g의 양으로 존재하는 의약제제.
- [0243] 40. 제24항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항산화제가 부틸히드록시 아니솔인 의약제제.
- [0244] 41. 제40항에 있어서, 상기 부틸히드록시 아니솔이 약 0.05mg/g 내지 약 0.3mg/g의 양으로 존재하는 의약제제.
- [0245] 42. 제41항에 있어서, 상기 부틸히드록시 아니솔이 약 0.1mg/g 내지 약 0.25mg/g, 특히 0.2mg/g의 양으로 존재하는 의약제제.
- [0246] 43. 제24항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 킬레이트제가 EDTA인 의약제제.
- [0247] 44. 제43항에 있어서, 상기 킬레이트제가 에데트산이나트륨인 의약제제.
- [0248] 45. 제44항에 있어서, 상기 에데트산이나트륨이 약 0.05mg/g 내지 약 1.5mg/g의 양으로 존재하는 의약제제.
- [0249] 46. 제45항에 있어서, 상기 에데트산이나트륨이 약 0.5mg/g 내지 약 1mg/g, 특히 0.6mg/g의 양으로 존재하는 의약제제.
- [0250] 47. 제24항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산성화제가 염산인 의약제제.
- [0251] 48. 제47항에 있어서, 상기 염산이 약 0mg/g 내지 약 25mg/g의 양으로 존재하는 의약제제.
- [0252] 49. 제48항에 있어서, 상기 염산이 약 10mg/g 내지 약 20mg/g, 특히 17.7mg/g의 양으로 존재하는 의약제제.
- [0253] 50. 제24항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제수가 약 500mg/g 내지 약 900mg/g의 양으로 존재하는 의약제제.
- [0254] 51. 제50항에 있어서, 상기 정제수가 약 760mg/g의 양으로 존재하는 의약제제.
- [0255] 52. 제24항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물이 1mg/g, 3mg/g, 8mg/g, 또는 20mg/g의 양으로 존재하는 의약제제.
- [0256] 53. 상기 국소 투여용 의약제제에 있어서,
- [0257] 상기 식 (I)의 화합물 1mg/g,
- [0258] 유동 파라핀 100mg/g,
- [0259] 세토스테아릴 알코올 72mg/g,
- [0260] 마크로글 세토스테아릴 에테르 18mg/g,
- [0261] 벤질 알코올 10mg/g,
- [0262] 시트르산 일수화물 0.78mg/g,
- [0263] 부틸히드록시 아니솔 0.2mg/g,
- [0264] 에데트산이나트륨 0.6mg/g,

- [0265] 시트르산나트륨 이수화물 0.31mg/g,
- [0266] 정제수 797mg/g를 포함하는 의약제제.
- [0267] 54. 상기 국소 투여용 의약제제에 있어서,
- [0268] 상기 식 (I)의 화합물 3mg/g,
- [0269] 유동 파라핀 100mg/g,
- [0270] 세토스테아릴 알코올 72mg/g,
- [0271] 마크로골 세토스테아릴 에테르 18mg/g,
- [0272] 벤질 알코올 10mg/g,
- [0273] 시트르산 일수화물 1.0mg/g,
- [0274] 부틸히드록시 아니솔 0.2mg/g,
- [0275] 에데트산이나트륨 0.6mg/g,
- [0276] 3M 염산 1.08mg/g,
- [0277] 정제수 794mg/g를 포함하는 의약제제.
- [0278] 55. 상기 국소 투여용 의약제제에 있어서,
- [0279] 상기 식 (I)의 화합물 8mg/g,
- [0280] 유동 파라핀 100mg/g,
- [0281] 세토스테아릴 알코올 72mg/g,
- [0282] 마크로골 세토스테아릴 에테르 18mg/g,
- [0283] 벤질 알코올 10mg/g,
- [0284] 시트르산 일수화물 1.0mg/g,
- [0285] 부틸히드록시 아니솔 0.2mg/g,
- [0286] 에데트산이나트륨 0.6mg/g,
- [0287] 3M 염산 6.43mg/g,
- [0288] 정제수 784mg/g를 포함하는 의약제제.
- [0289] 56. 국소 투여용 의약제제에 있어서,
- [0290] 상기 식 (I)의 화합물 20mg/g,
- [0291] 유동 파라핀 100mg/g,
- [0292] 세토스테아릴 알코올 72mg/g,
- [0293] 마크로골 세토스테아릴 에테르 18mg/g,
- [0294] 벤질 알코올 10mg/g,
- [0295] 시트르산 일수화물 1mg/g,
- [0296] 부틸히드록시 아니솔 0.2mg/g,
- [0297] 에데트산이나트륨 0.6mg/g,
- [0298] 3M 염산 17.7mg/g,
- [0299] 정제수 760mg/g를 포함하는 의약제제.
- [0300] 57. 제24항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제가 크림인 의약제제.