(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0066037
(43) 공개일자 2023년05월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/21 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/215 (2013.01)
A61K 9/0078 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7011584
(22) 출원일자(국제) 2021년09월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년04월04일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2021/052302
(87) 국제공개번호 WO 2022/053792
국제공개일자 2022년03월17일
(30) 우선권주장
2014114.9 2020년09월08일 영국(GB)

(71) 출원인
시네어젠 리서치 리미티드
영국, 에스오16 6와이디 햄프셔 사우샘프턴, 트레모나 로드, 사우샘프턴 제너럴 하스피탈, 사우스 블록, 레벨 에프, 메일포인트 810
(72) 발명자
마스덴, 리처드
영국, 에스오16 6와이디 햄프셔, 사우샘프턴, 트레모나 로드, 사우샘프턴 제너럴 하스피탈, 사우스 블록, 레벨 에프, 메일포인트 810, 시네어젠 리서치 리미티드 내
몽크, 필립
영국, 에스오16 6와이디 햄프셔, 사우샘프턴, 트레모나 로드, 사우샘프턴 제너럴 하스피탈, 사우스 블록, 레벨 에프, 메일포인트 810, 시네어젠 리서치 리미티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
안소영

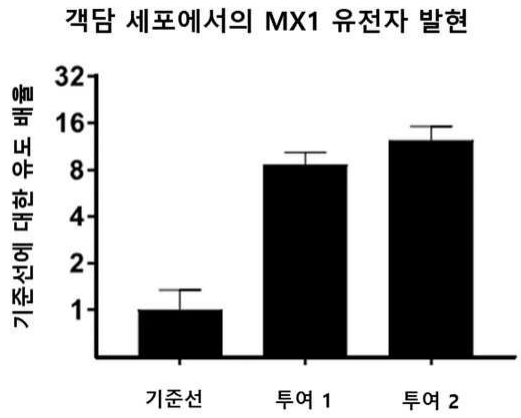
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **전신성 코르티코스테로이드 치료받는 COPD 환자에서 바이러스에 의한 악화를 치료하기 위한 흡입형 인터페론 베타의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 전신성 코르티코스테로이드 치료받은 환자에서 바이러스 유발 COPD 악화를 치료하는 용도의 인터페론-베타(IFN-β)를 제공하며, IFN-β는 흡입 투여, 예를 들어, 분무기를 사용하여 투여된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 31/14 (2018.01)
(72) 발명자
티어, 빅토리아
영국, 에스오16 6와이디 햄프셔, 사우샘프턴, 트레모나 로드, 사우샘프턴 제너럴 하스피탈, 사우스 블록, 레벨 에프, 메일포인트 810, 시네어젠 리서치 리미티드 내
윌킨슨, 톰
영국, 에스오16 6와이디 햄프셔, 사우샘프턴, 트레모나 로드, 사우샘프턴 제너럴 하스피탈, 사우스 블록, 레벨 에프, 메일포인트 810, 시네어젠 리서치 리미티드 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

전신성 코르티코스테로이드 치료받은 환자에서 바이러스 유발 COPD 악화를 치료하는 용도의 인터페론-베타(IFN-β)에 있어서, 상기 IFN-β는 흡입 투여되는, 바이러스 유발 COPD 악화를 치료하는 용도의 IFN-β.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자는 리노바이러스, 인플루엔자, RSV, 아데노바이러스, 파라인플루엔자, 사람 메타뉴모바이러스 또는 코로나바이러스에 감염되고 및 코로나바이러스는 SARS, MERS 또는 COVID-19를 유발하는 고병원성 코로나바이러스가 아닌, 바이러스 유발 COPD 악화를 치료하는 용도의 IFN-β.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 바이러스는 리노바이러스 또는 인플루엔자인, 바이러스 유발 COPD 악화를 치료하는 용도의 IFN-β.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, IFN-β는 재조합 인간 IFN-β1a인, 바이러스 유발 COPD 악화를 치료하는 용도의 IFN-β.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, IFN-β는 약 pH 6-7, 예를 들어 pH 6.5의 수용액으로 제형화 되고 바람직하게는 만니톨, 인간 혈청 알부민, 및 아르기닌을 포함하지 않는, 바이러스 유발 COPD 악화를 치료하는 용도의 IFN-β.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 흡입 투여는 환자의 기도에 대한 것이고 및 IFN-β의 액체 제형을 에어로졸화하는 것을 포함하는, 바이러스 유발 COPD 악화를 치료하는 용도의 IFN-β.

청구항 7

제6항에 있어서, 투여는 분무기(네뷸라이저)를 이용하는, 바이러스 유발 COPD 악화를 치료하는 용도의 IFN-β.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, IFN-β의 투여는 일일 단일 흡입 투여인, 바이러스 유발 COPD 악화를 치료하는 용도의 IFN-β.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 프레드니솔론, 하이드로코르티손, 덱사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니손, 또는 이의 조합물로부터 선택된 코르티코스테로이드의 전신성 치료를 받고 있는, 바이러스 유발 COPD 악화를 치료하는 용도의 IFN-β.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, IFN-β은 동일한 바이러스 감염에 의해 나타나는 하나 이상의 증상을 개선하는 데 도움을 주는 하나 이상의 추가 치료제와 병용하여 흡입 투여되며 각각의 추가 치료제는 동시에, 분리적으로, 또는 연속적으로 투여되는, 바이러스 유발 COPD 악화를 치료하는 용도의 IFN-β.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 바이러스 감염에 의해 상태가 악화되고 있고 또한 전신성 코르티코스테로이드 치료를 받고 있는 COPD 환자를 치료하기 위한 흡입형, 예를 들어, 기도를 통한 분무기(nebulizer) 투여용으로 배합된, 인터페론-베타(IFN-β)의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 완전히 되돌릴 수 없는 기류 제한을 특징으로 하는 폐 상태이다. 이러한 기류 제한은 일반적으로 점진적이며 그리고 병원성 자극에 대한 폐의 비정상적인 염증 반응과 관련이 있다. COPD의 대부분은 장기간의 흡연과 관련이 있다. COPD의 증상에는 기침, 과도한 객담 생성, 및 밭은 호흡을 포함한다.

[0003] COPD의 악화는 COPD가 정상적인 일상적인 변화너머 나쁘게 되는 것으로 정의되며, 이는 폐 기능의 회복 불가능한 상실과 관련되고 따라서 가속화된 질병 진행과 관련이 있다. 병의 악화는 환자의 삶의 질에 심각한 영향을 끼치고(환자는 일반적으로 회복하는 데 몇 주가 소요된다) 및 주요 의료 부담으로 작용한다. 악화되는 것에 대해서는 현재 전신적인 코르티코스테로이드 및/또는 항생제로 처방한다. 전신적인 처방은 경구 약물(구강으로 제공) 또는 정맥(정맥내 또는 IV)이나 근육(근육내)으로 직접적으로 전달되는 약물을 포함한다. 전신적인 코르티코스테로이드는 혈류를 통해 순환하여 다양한 신체 부위로 전해진다.

[0004] 일반적인 감기나 독감과 같은 호흡기 바이러스 감염은 감염이 상기도에서 폐로 확산되어 기존의 폐염증을 악화시킬 때 폐질환 환자가 악화되는 주요한 동인이다. 게다가, 특히 COPD에서, 바이러스 감염이 후속 박테리아 감염에 대한 감수성을 증가시킨다는 증거가 점점 더 많아 지고 있다. 따라서, COPD의 악화를 예방하거나 치료하기 위해 항바이러스제를 개발해야 할 강력한 근거가 있다.

[0005] 임상 전 연구에서, 연구자들은 COPD 환자 및/또는 장기 흡연자의 폐 세포가 호흡기 바이러스의 감염에 더 취약하다는 것을 발견하였고, 이는 감염이 폐로 더 확산될 가능성이 더 높은 이유를 설명한다(Schneider 등 (2010) Am. J. Respir. Crit. Care Med. 182(3), 332-340). 인터페론-베타(IFN-β)는 바이러스 감염에 대해 반응하여 세포, 특히 관련된, 폐 상피 세포에 의해 생성되며 신체의 항바이러스 반응을 조율한다. 추가 실험에서, IFN-β로 전처리하면 COPD의 악화와 관련된 일단의 범위의 호흡기 바이러스 감염에 대하여 COPD 환자의 폐 세포를 보호하는 것으로 밝혀졌다.

[0006] IFN-β-매개 항바이러스 반응이 결핍되면, COPD 및 악화 빈도가 더 높은 COPD 환자를 대상으로 실시한 바이러스 접종 연구에서 더 안 좋은 결과와 또한 결부되어 있었다(Hilzendeger 등(2016) Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 11, 1485-1494; Mallia 등(2011) Am. J. Respir. Crit. Care Med. 183(6), 734-742).

[0007] IFN-β가 주도하는 항바이러스 반응은 노인과 만성 기도 질환, 특히 천식과 COPD 환자에게서 손상/결핍되어 있는 것으로 나타났다(Agrawal 등(2013) Gerontology 59, 421-426; Wark 등(2005) J. Exp. Med. 201(6): 937-47; Singanavagam 등(2019) Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 317(6): L893-L903). 이는 이전에 제안된, 리노바이러스와 같은 일반적인 감기 유발 바이러스에 의해 야기된 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)의 바이러스로 야기된 악화를 치료하는 흡입형 IFN-β를 사용하는 것(참조 EP1734987B, University of Southampton 출원 및 Synairgen plc에 독점권 부여) 및 이전에 제안된, 리노바이러스 감염과 같은 일반적인 감기 유발 바이러스로 인해 발생하는 노인의 LRT 질병의 중증도를 줄이기 위해 흡입형 IFN-β를 사용하는 것(참조 US 7,871,603B, Synairgen Research Limited 출원)과 일치한다. 추가로, Synairgen Research Limited가 또한 출원한 EP2544705B는 인플루엔자 감염과 관련된 LRT 질병을 치료하기 위한 흡입형 IFN-β의 용도를 제안하고 있다.

[0008] 호흡 작동식 분무기를 통해 전달되는 분무용 흡입형 IFN-β 제형을 사용하여 임상 시험을 수행하여 특히 감기나 인플루엔자를 통해 LRT 질병을 앓고 있는 천식 환자나 COPD 환자에게 이러한 투여를 추가로 실시하였고, 고무적인 결과를 얻었다. 현재까지 수행된 모든 임상 시험(천식에서 3회, COPD 환자에서 1회)에서, IFN-β를 흡입시키면, 투여 후 24시간 동안에 객담에서 폐 항바이러스 바이오마커를 상향 조절하였고(Djukanovic 등(2014) Am. J. Respir. Crit. Care Med. 190(2):145-54), 이는 생물학적 활성 약물이 폐로 성공적으로 전달되었다는 것을 확인하고, 메커니즘의 증거를 나타내며, 및 용량을 선택하는 것을 지원한다.

[0009] 흡입된 코르티코스테로이드는 기도의 염증을 줄이는 데 도움이 되며 COPD 환자, 특히 악화 병력이 있는 환자를 위한 병용 요법의 일부로 널리 사용된다. 실제로 Singanayagam 등(Nature Communication(2018) 9:2229)은 흡입

된 코르티코스테로이드가 라이노바이러스에 감염된 쥐에서 염증과 면역 반응을 억제했다고 보고하였다. 그러나 이는 또한 폐 바이러스 제어 장애, 점액 생성 증가, 및 항균 펩티드 반응 결핍과도 관련이 있다. 또한 흡입된 코르티코스테로이드가 IFN-β의 유도를 억제하고 및 면역 반응의 감소가 재조합 IFN-β 투여로 개선될 수 있음이 또한 밝혀졌다. 같은 연구에서 또한 악화 시에 코르티코스테로이드 흡입제를 복용하는 COPD 환자의 객담에서 IFN-β mRNA 수준이 감소했지만, 역설적으로 동시에 여러 항바이러스 유전자의 발현이 증가했으며, 흡입형 코르티코스테로이드로 처방되었거나 처방되지 않은 환자 간의 이러한 바이오마커들의 수준에는 큰 차이가 없다고 보고하였다. 그러나, 악화가 개시된 지 2주 후, IFN-β 수치는 기준선으로 돌아왔지만, 항바이러스 유전자 발현은 흡입형 코르티코스테로이드로 치료하지 않은 그룹에서만 계속 상승하였다. Singanayagam 등은 흡입된 IFN-β가 그 생성이 흡입 코르티코스테로이드 요법의 작용에 의해 억제된 내인성 IFN-β를 대체하여 보호 효과가 있을 수 있다는 가설을 세웠고, 바이러스에 감염된 COPD 환자에 대한 재조합 IFN-β의 실제 효과는 조사되지 않았지만, 이러한 보호 효과는 더 연구되어야 한다고 하였다. Singanayagam 등의 연구는 코르티코스테로이드가 IFN-β 생성을 억제하는 능력을 입증하는 다른 연구와 일치하지만(McCoy C. E. 등, J. Biol. Chem. 2008;283(21); 14277-14285), 또한 코르티코스테로이드는 I형 인터페론 수용체의 다운스트림 신호에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있다(Diez D. 등 BMC Med Genomics 2012; 5;27 및 Flammer J. R 등 Mol Cell Biol 2010; 30(19): 4564-4572). 이 두 가지 효과가 코르티코스테로이드에 의한 억제에 똑같이 민감한지는 알려지지 않았고, 중요한 것은, IFN-신호 경로에 대한 코르티코스테로이드의 억제 효과를 극복하기 위해 IFN-β가 얼마나 필요한지 알려지지 않았다는 것이다.

[0010] 흡입형 코르티코스테로이드가 일부 COPD 환자의 조절제 약물로 사용되는 반면, COPD 환자가 급성 악화를 겪을 때 현재 지침에서는 중대한 금기 사항이 없는 한, 이들 환자가 병원에 입원했는지 지역사회에 있든지 간에, 통상 경구 코르티코스테로이드를 제공함으로써 코르티코스테로이드의 용량을 증가시켜야 한다고 권장한다(https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/recommendations#systemic-corticosteroids). 전신성 코르티코스테로이드 약물의 영향은 Singanayagam 등의 연구에서 조사되지 않았기 때문에, 질환이 바이러스 감염에 의해 질병이 급성 악화되고 및 전신성 코르티코스테로이드 치료받고 있는 환자에서, 흡입된 IFN-β가 또한 COPD를 예방하거나 치료하는 데 어떤 이점이 있는지 여부는 알려지지 않고 있다. Singanayagam 등의 전임상 연구에서는 이러한 접근이 타당하다고 시사하는 와중에, Ranieri 등(JAMA, 2020 :323(8):725-733, 2020년 2월 17일 간행)은 보통 내지 중증의 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS) 환자의 사망률 및 무기계 호흡 일수에 대한 정맥내 투여된 IFN-β의 효과를 조사한 INTEREST 임상 시험 결과를 보고했다. 그 결과는 보통 내지 중증의 ARDS가 있는 성인에서 IFN-β의 정맥 내 투여가, 위약에 비해, 사망자 수와 28일 너머의 인공호흡기 없는 일수에 유의미한 이점이 없음을 보여주었다. 그 결과는 ARDS 관리에서 IFN-β를 사용하는 것을 지지하지 않았지만, 연구의 사후 비교 분석에 따르면, IFN-β를 투여 받았지만 전신성 코르티코스테로이드로 치료되지 않은 환자에서, IFN-β와 전신 코르티코스테로이드로 치료받은 사람들과 비교할 때, 치료 이점을 확인하였다(Jalkanen J 등, Intensive Care Med. 19: 1-4, 2020; 2020년 5월 간행). 같은 논문에서, 이러한 차이는 코르티코스테로이드 치료가 IFN-β에 의한 STAT1, IRF9 및 분화 클러스터 73(CD73)의 발현과 IFN-시그널링을 예방하는 인간 폐 조직 또는 인간 1차 폐 내피 세포을 사용한 생체 외 연구에 의해 설명되어 있다; 후자의 바이오마커는 혈관 누출 및 ARDS 환자의 폐로의 유해한 백혈구 침윤을 방지하는 핵심 분자이다. 두 연구 모두 코르티코스테로이드가 IFN-β 신호를 억제하는 능력 때문에 전신성 코르티코스테로이드 사용 중 환자에서 IFN-β의 사용을 신중하게 고려해야 한다고 경고하였다. Ranieri 등은 이러한 주의 경고가 ARDS를 앓고 있는 환자들과 관련되어 있을 뿐만 아니라 전신 코르티코스테로이드와 연계하여 IFN-β가 투여된 모든 연구들과 관련되어 있다고 언급한 반면, Jalkanen 등은 이 조합의 유해한 효과 때문에, 타입 I 인터페론과 함께 전신 글루코코르티코이드를 사용하지 말 것을 적극 권장하였다.

[0011] 따라서, IFN-β 요법이 전신 코르티코스테로이드 요법을 받는 COPD 환자를 위한 실행 가능한 치료 옵션인지 여부에 대해 종래 기술에서 상충되는 견해가 있다. 실제로, 최신 기술은 이러한 맥락에서 IFN-β 요법에 대해 강력하게 경고한다.

[0012] 이제 바이러스 감염으로 상태가 악화되고 전신 코르티코스테로이드로 치료를 받고 있는 COPD 환자를 치료하기 위한 흡입형 IFN-β의 사용을 지지하는 데이터를 최초로 제시한다.

발명의 내용

[0013] 따라서, 본 발명은 인터페론-베타가 흡입에 의해 투여되는 전신 코르티코스테로이드로 치료받는 환자에서 바이러스-유도된 COPD 악화의 치료에 사용하기 위한 인터페론-베타(IFN-β)를 제공한다.

[0014] 본 발명의 맥락에서 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 COPD 환자에서 바이러스가 그들의 질환을 악화시키는 것에 대하여 전신성 코르티코스테로이드로 치료를 받는 상황에서 폐 기능이나 증상의 개선 도는 이차 세균 감염을 예방하는 것과 관련되는 것으로 이해된다. 이것은 최대 호기 유속(Peak Expiratory Flow Rate(PEFR)), 숨가쁨, 기침, 객담 생성 또는 화농(세균 감염과 관련됨)과 같은 폐기능 매개변수의 개선 또는 2차 세균 감염에 의해 주도되는 증상 악화 방지에 의해 평가될 수 있다.

[0015] 이하, 주로 인간의 일반적인 호흡기 바이러스 및 COPD 관련 증상의 악화를 염두에 두고 본 발명을 설명한다. 본 발명은 호흡기 관의 기도를 감염시켜 일반적인 감기의 증상을 야기하는 임의의 공지된 바이러스에 적용하는 것과 같은 합리적인 연장선 상에서 이해된다. 따라서, 일부 구현예에서, COPD 증상의 악화를 유발하는 바이러스는 리노바이러스, 인플루엔자, RSV, 아데노바이러스, 파라인플루엔자, 인간 메타뉴모바이러스 또는 코로나바이러스일 수 있다. 본 발명의 맥락에서 코로나바이러스는 일반적으로 감기 증상을 유발하는 코로나바이러스의 유형을 의미하는 것으로 이해되지만, SARS-CoV, MERS-CoV 또는 COVID-19를 유발하는 바이러스인 SARS-CoV-2와 같은 고병원성 코로나바이러스는 의미하지 않는다.

[0016] 따라서 가장 넓은 양상에서, 본 발명은 전신성 코르티코스테로이드로 치료되는 COPD 환자에서 바이러스로 유발된 악화 증상의 중증도를 감소시키는데 사용하기 위한, 흡입으로 투여되는 IFN-β를 제공하는 것으로 볼 수 있다.

[0017] 일반적으로 경구 또는 주사 투여 경로를 통해 전달되는 전신 코르티코스테로이드는 폐 조직의 염증과 관련된 증상을 줄이기 위해 COPD의 급성 악화 치료에 널리 사용된다. 코르티코스테로이드는 프레드니솔론, 히드로코르티손, 덱사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니손 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0018] 본 발명의 맥락에서 전신 코르티코스테로이드는 환자에게 투여되어 환자의 신체의 특정 지점 또는 영역이 아닌 환자의 신체 전체에 작용하는 코르티코스테로이드에 관한 것으로 이해된다.

[0019] 흡입 가능한 IFN-β로 치료하는 목적은 코르티코스테로이드로 전신 치료를 받는 COPD 환자에서 바이러스 유발 악화의 증상을 줄이는 것이다. 작용 기전은, 환자에게 전달된 재조합 IFN-β가 IFN-β 유전자 발현 유도 및/또는 IFN-β가 주도한 항바이러스 반응 억제에 대한 코르티코스테로이드의 억제 작용을 극복하기 때문이거나 전달된 IFN-β가, 예를 들어 환자의 나이 또는 IFN-β를 생성할 수 없는 불능 때문에 환자에서 자연적으로 발현되는 IFN-β의 부족을 극복하는 것에 의한 것이다.

[0020] 흡입된 IFN-β의 유효성은, 예를 들어, 폐 기능의 척도인, 최대 호기 유속(Peak Expiratory Flow Rate(PEFR))을 평가함으로써 폐 기능 또는 증상의 개선 측면에서, 모니터링될 수 있다.

[0021] PEFR은 최대 호기량 측정기로 측정할 때, 사람의 최대 호기 속도이다. 이것은 공기를 내쉬는 사람의 능력을 모니터링하는 데 사용되는 휴대용 장치이다. 이것은 기관지를 통한 기류를 및 따라서, 기도에서의 폐쇄 정도를 측정한다. 환자는 임의의 COPD 약물을 복용하기 전과 후에 및/또는 본 발명에서 사용된 흡입성 IFN-β를 복용하기 전이나 후에 그들 자신의 PEFR을 측정할 수 있다. 적절한 PEFR 모니터의 예는 Clement Clarke International에서 만든 eMini-Wright, Digital Peak Flow Meter(모델. 3210001)이다.

[0022] 본 발명에 따른 전신성 코르티코스테로이드 및/또는 항생제로 치료되고 및 흡입성 IFN-β로 치료되는, 바이러스 유발 악화를 갖는 COPD 환자는 전형적으로 50세 이상이고/이거나 BCSS 시험(숨가쁨, 기침 및 객담 척도)에 의해 측정 시, 치료 후 호흡곤란이 개선된다. 전형적으로, 환자들은 40 내지 90 세의 연령 범위에 있다. 바람직하게는, 연령 범위는 60 내지 85 세이다. 연령 범위 하한은 40, 50, 60, 70 또는 80 세일 수 있다. 연령 범위의 상한은 90, 80, 70, 60 또는 50 세 일 수 있다. 본 발명은 이러한 하한 상한 범위의 임의의 조합을 고려한다. 본 발명에 따른 치료를 받은 환자는 전형적으로 초 당 55 내지 65%의 강제 호기량을 가진다.

[0023] BCSS 테스트는 환자가 세가지 증상 숨가쁨, 기침 및 객담의 중증도를 기록하도록 요청된 환자가 보고하여 결과를 내는 측정 방식이다.

[0024] 각 증상은 0-4 범위의 5점 척도로 평가되는 단일 항목으로 표시되며 점수가 높을수록 더 심각한 증상을 나타낸다. 총점은 0-12 범위의 세 항목 점수의 합으로 표시된다. BCSS 전체 척도에서 평균 1점 감소는 증상 심각도가 상당히 감소했음을 의미한다.

[0025] 이 평가는 일반적으로 매일 같은 시간에 하루에 한 번(+/- 3시간) 수행된다.

[0026] BCSS 질문 및 가능한 응답은 다음과 같다.

[0027] 1. 오늘 숨쉬기 얼마나 힘들었습니까?

[0028] 0 = 전혀 힘들지 않음 - 어려움 인식 못함

[0029] 1 = 약간 힘듦 - 격한 활동(예, 달리기)할 때 심해짐

[0030] 2 = 보통 - 가벼운 활동(예, 침대 정리 또는 식료품 운반)할 때 분명해짐

[0031] 3 = 뚜렷함 - 씻거나 옷 입을 때 분명해짐

[0032] 4 = 심각함 - 거의 일상적으로, 쉬고 있을 때도 그러함

[0033] 2. 오늘 기침 어땠습니까?

[0034] 0 = 전혀 기침 없음 - 기침 인식 못함

[0035] 1 = 드물게 함 - 때때로 기침함

[0036] 2 = 간헐적으로 함 - 시간당 한번 미만

[0037] 3 = 빈번함 - 시간당 한 번 이상

[0038] 4 = 거의 일상적으로 - 기침이 없는 적이 없거나 기침이 필요함

[0039] 3. 오늘 객담으로 얼마나 고생했습니까?

[0040] 0 = 전혀 고생하지 않음 - 어떠한 문제도 인식하지 못함

[0041] 1 = 약간 고생함 - 거의 문제를 일으키지 않음

[0042] 2 = 보통 - 분명하게 문제가 있음

[0043] 3 = 뚜렷함 - 많이 고생함

[0044] 4 = 심하게 고생 - 거의 일상적으로 고생함

[0045] 본 발명은 실시예에 제공되고 및 도면에 예시된 임상시험 데이터를 참조하여 추가로 설명된다.

도면의 간단한 설명

[0046] **도 1:**

흡입 가능한 IFN-β 투여 24시간 후, IFN-β 의존성 항바이러스 바이오마커 MX1의 유전자 발현이 폐(객담) 세포에서 상향 조절되는 것은 흡입 가능한 IFN-β 가 전신 코르티코스테로이드를 받지 않은 COPD 환자의 폐에서 항바이러스 방어를 개시(switch on)할 수 있음을 입증한다.

도 2:

IFN-β 의존성 항바이러스 바이오마커 MX1의 유전자 발현은, COPD 환자가 전신성 코르티코스테로이드 및/또는 악화에 대하여 항바이러스 치료를 받았는지(그룹 B) 또는 받지 않았는지(그룹 A) 간에 환자에서의 흡입 가능한 IFN-β에 대한 반응으로 폐(객담) 세포에서 유사한 정도로 상향 조절되었다. 이는 흡입 가능한 IFN-β가 전신성 코르티코스테로이드가 존재하는 경우에도 IFN 신호 및 항바이러스 반응을 증가시킬 수 있고 따라서 바이러스로 유발된 질병 악화에 대하여, 전신 코르티코스테로이드를 투여받는 COPD 환자를 치료할 가능성이 있음을 시사한다.

도 3:

흡입 가능한 IFN-β는 전신 코르티코스테로이드로 치료받은 COPD 환자에서 바이러스로 유발된 악화 증상에 대해 폐 기능(PEFR)을 유의하게 개선하였다. 흡입 가능한 IFN-β를 투여받은 환자와 위약을 투여받은 환자 사이의 치료 기간(2 내지 15일) 동안 기준 PEFR로부터의 변화 차이는 25.5 L/분이었다(95% CI 1.1, 49.9; p=0.04). 이러한 데이터는 IFN-β요법이 전신 코르티코스테로이드 요법을 받는 COPD 환자에게 실행 가능한 치료 옵션임을 입증한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] **투여에 대한 인터페론 베타의 본질**

[0048] 본원에서 사용되는 용어 IFN-베타 또는 IFN-β는 천연 IFN-β의 생물학적 활성을 유지하고 바람직하게는 폐에 그리고 특히 인플루엔자 또는 라이노바이러스 감염과 같은 바이러스 감염에 의해 유발될 때 폐 상피에 존재하는 것 같은 IFN-β의 활성을 유지하는 IFN-β의 임의의 형태 또는 유사체를 지칭하는 것으로 이해될 것이다.

[0049] IFN-β는 인간 IFN-β1a 또는 인간 IFNβ-1b의 서열과 동일하거나 이를 포함할 수 있다. 그러나, IFN-β는 또한 이러한 천연 서열에 대한 변이체, 예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95-99% 동일성을 갖는 변이체일 수 있다. 원하는 생물학적 활성이 유지된다면 하나 이상의 화학적 변형이 있을 수 있다.

[0050] IFN-β는 바람직하게는 재조합 IFN-β, 예를 들어, 재조합 발현 벡터로부터 폴리펩티드의 발현에 의해 시험관내에서 세포에서 생산되고 및 이러한 배양물로부터 정제된 것이다.

[0051] 바람직한 것은 인간 재조합 IFN-β1a이며, 이는, 예를 들어, Rentschler Biopharma SE 또는 Akron Biotechnology, LLC(Akron Biotech)에서 입수할 수 있다.

[0052] **제형 및 투여 방식**

[0053] 흡입 투여용 IFN-β는 일반적으로 바람직하게는 중성 또는 그 근처 pH, 예, 약 pH 6-7, 바람직하게는 예를 들어 pH 6.5의 수성 용액으로 제형화될 것이다. 수용액에서 기도 전달을 위한 IFN-β를 제제화하는 방법은 잘 알려져 있으며, 예를 들어 미국 특허 번호 6,030.609 및 유럽 특허 번호. 2544705를 참조할 수 있다. 바람직하게는, 주사 가능한 IFN-β 제형에 존재하는 만니톨, 인간 혈청 알부민(HSA) 및 아르기닌을 함유하지 않는 이러한 수성 제형이 사용될 것이다. 조성물은 바람직하게는 메티오닌, 예를 들어 DL-메티오닌과 같은 항산화제를 함유할 수 있다. 이러한 IFN-β1a의 즉시 사용 가능한 제제는, 상업적으로, 예를 들어, IFN-β의 적절한 희석액으로 주사기에 준비된, 예를 들어. Vetter Pharma에서 만든 것을 구입할 수 있다. 이것은 천식 또는 COPD의 바이러스 악화를 나타내는 환자에서, 위에서 언급한 바와 같이, 임상 시험에서 이전에 사용된 SNG001로서 본원에서 지정된 제형과 일치할 수 있다(정확한 IFN-β1a 농도의 가능한 변화에 따름). 이러한 제형들의 추가적 상세 내용은 유럽 특허 번호 2544705호에서 그리고 후술하는 실시예에서 알 수 있다. IFN-β1a의 농도는 후술하는 바와 같이 조절될 수 있다. IFN-β, 또는 더 상세하게는 IFN-β1a의 정확한 바람직한 농도는 정확한 전달 방식에 따라 변할 수 있다.

[0054] pH 중성 또는 대략 중성 pH IFN-β 제제, 예를 들어 낮은 pH 제형보다는, pH 6.5가 특히 선호된다. 낮은 pH는 기침을 유발하는 것으로 알려져 있다. IFN-β 활성을 유지하는 액상 제형의 에어로졸화를 위한 임의의 장치, 예, 분무기를 사용하여 전달할 수 있다. 약물 전달용 다양한 분무기가 상업적으로 이용 가능하며 사용될 수 있는데, 예를 들어, Philips Respironics와 Aerogen에서 각각 만든 I-neb 또는 Ultra 분무기가 있다. 두 장치 모두 편리하게 IFN-β1a를 흡입 전달을 할 수 있게 하면서 에어로졸화 후에 IFN-β1a활성을 유지하는 것으로 나타났다.

[0055] **용법**

[0056] 임의의 흡입 전달 방식에 적합한 IFN-β 용량은 폐에서 유도된 항바이러스 반응의 평가와 함께 용량 증량 연구, 예를 들어, MX1의 객담 세포 유전자 발현, 일반적으로 용량 투여 후 24시간 이내에 강력한 항바이러스 반응을 보장하는 용량, 바람직하게는 1일 1회 용량 요법을 지원하기 위한 연구에 의해 확립될 수 있다. 이는 적절한 바이오마커를 참조하여 평가할 수 있다.

[0057] IFN-β1a를 함유하는 수성 제형의 분무기 전달을 위해, 상기 논의된 바와 같은 수성 제형은 약 3 내지 16 MIU/ml IFN-β1a를 함유하지만 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는 농도는 11-13 MIU/ml IFN-β1a이다. 보다 바람직하게는 11-12 MIU/ml가 적합한 것으로 나타난다.

[0058] 적절한 1일 1회 투여 일정은 약 3 내지 16 MIU/ml, 바람직하게는 11-12 MIU/ml, 더 바람직하게는 12 MIU/ml IFN-β1a를 함유하는 수성 제형을 0.5 ml 또는 바람직하게는 약 0.25 내지 1.3 ml의 양으로 I-neb 분무기(nebulizer)(Phillips Respironics)로부터 전달함으로써 달성되었고 및 유사한 기도 전달 효율을 제공하는 다른 네뷸라이저를 사용하는 것도 적합할 수 있다. 대체 분무기를 사용하는 경우, 제형 내 IFN-β1a의 농도와 용량 또는 부피는 폐로의 약물 전달 효율의 차이를 고려하여 조정하는 것이 필요할 수 있다. 예를 들어 Ultra 분무기(Aerogen)는 더 낮은 비율의 방출 용량으로 폐로 전달한다 이를 대해서는, 12MIU/ml IFN-β1a 수용액의 0.65ml 내지 1.3ml 용량이 바람직하다. 일일 한번의 전달을 수행하는 것이 바람직할 수 있다. 전달은 여러 일수, 예를 들어, 3일 이상, 5일 이상, 7일 이상, 예를 들어, 최대 14일 동안 수행되어 LRT 질환을 완화하고 더 낮은 점수

로 되돌리는 점수 개선을 단계적으로 할 수 있다.

[0059] **투여 시기**

[0060] IFN-β의 투여는 만성 폐쇄성 폐질환 증상의 악화에 대하여 전신성 코르티코스테로이드로 치료를 받는 COPD환자, 바이러스 감염된 환자가, 증상 악화 후 2일 이내에 사용하는 것을 권장한다.

[0061] 따라서 본 발명에 따르면, IFN-β, 예를 들어 재조합 IFN-β1a는 증상이 악화된 후 바람직하게는 2일 이내에 바이러스 감염 환자에게 흡입 투여될 수 있다. 증상이 악화된 후 2일 이상 경과한 환자, 예를 들어, 바이러스 감염 증상 개시 후,3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9일 이상 경과한 환자를 대상으로 사용할 수 있다.

[0062] 최대 호기 유량을 평가하여 치료 효과를 매일 평가할 수 있다.

[0063] **병용 요법**

[0064] 비록 데이터가 전신성 치료를 받고 있는 COPD 환자들에서 바이러스로 인한 악화의 중증도를 줄이기 위해 추가 치료제로서 흡입 IFN-β의 사용을 지원한다고 제시했지만, IFN-β의 이러한 투여는 바이러스 감염에서 발생하는 환자의 하나 이상의 증상 개선을 도울 수 있는 하나 이상의 다른 치료제의 사용을 배제하지 않는다는 것이 이해될 것이다. 흡입형 IFN-β의 사용은 예를 들어 바이러스 감염에 의해 증상이 악화되는 COPD 환자에서 LRT 질환의 심각성을 예방하거나 줄이기 위해 제안된 항생제 또는 항바이러스 치료제의 투여와 결합될 수 있다.

[0065] 이러한 병용 요법은 IFN-β 및 적절한 다른 치료제와의 동시, 순차 또는 별도의 투여를 포함할 수 있다.

[0066] **치료 방법**

[0067] 다른 관점에서, 본 발명은 전신성 코르티코스테로이드로 처방되었고 또한 또한 호흡기 감염을 야기할 수 있는 바이러스에 감염된 COPD 환자에서, 하기도 질환의 중증도를 감소시키고 및/또는 그렇게 감염된 환자에서 하나 이상의 증상 및/또는 결과를 개선하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 흡입에 의한 IFN-β를 투여하는 것을 포함한다. IFN-β는 상기 논의된 바와 동일한 바이러스 감염으로부터 발생하는 하나 이상의 증상의 개선을 돕기 위해, 단독으로 또는 하나 이상의 추가 치료제와 병용하여 투여될 수 있다.

[0068] **실시예**

[0069] **전신성 코르티코스테로이드로 치료받은 COPD 환자에서 바이러스로 인한 악화 증상을 치료하는 IFN-β의 효능을 조사하기 위한 프로토콜의 요약**

[0070] 출원인은 코르티코스테로이드로 전신성 치료를 받는 환자에서 COPD의 바이러스 악화에 사용하기 위한 IFN-β1a(SNG001)의 흡입 제형을 개발하였다. 이 연구의 목적은 흡입형 SNG001 투여 후 호흡기 바이러스로 인한 악화가 있거나 없는 COPD 환자에서 IFN-β에 의한 항바이러스 바이오마커 상향조절을 확인하고 임상적 효과를 평가하며, 및 코르티코스테로이드 의 전신성 투여 사용이 흡입된 IFN-β의 폐에서의 항바이러스 활성에 어떻게 영향을 미치는 지 평가하는 것이다. SNG001은 12 MIU/mL 농도의 IFN-β1a 용액이다. 이러한 약물, 재조합 IFN-β1a, 및 완성된 제품은 독일 88471 라우파임, 에르윈-렌트쉴러-스트라세 21에 소재하는 Rentschler Biotechnologie GmbH, 또는 미국 일리노이주 60077, 스코키, 8025 라몬 애비뉴에 소재하는 Vetter Development Services USA Inc에서 제조된다.

[0071] 연구 약물은 pH 6.5에서 바로 사용할 수 있는 수용액으로 제시된다.

[0072] **연구 계획**

[0073] 연구는 두 부분으로 나누어졌다. 1부에서는 호흡기 바이러스 감염 증상이 없는 COPD 환자를 대상으로 흡입 IFN-β(SNG001)의 국소 내성과 폐 항바이러스 바이오마커 반응을 평가하였다. 2부에서는 호흡기 바이러스 감염이 확인된 COPD 환자에서 흡입 IFN-β의 임상 효과 및 폐 항바이러스 바이오마커 반응을 평가하였다.

[0074] **제1부:** 10명의 COPD 환자(호흡기 바이러스 감염 증상이 없는 안정적인 상태)에게 SNG001(6MIU IFN-β1a) 또는 위약을 CE 마크가 있는 호흡 작동 분무기(I-neb Philips Respironics)를 통해 3일 동안 하루에 한 번 투여하였다. 환자들은 각각 4:1 비율로 무작위 배정하였다. 이에 따라, 8명의 환자가 SNG001에, 2명이 위약에 무작위 배정되었다. 연구 기간 동안 폐 기능 검사, 활력 징후, 혈액 및 객담 샘플링, 부작용(AE) 및 병용 약물 보고를 포함한 평가를 수행하였다. 바이오마커 평가를 위해 첫 번째 및 세 번째 투여 후 24시간에 객담 샘플을 수집하였다. MX1를 위시한, IFN-β 의존성 항바이러스성 바이오마커의 객담세포 유전자 발현을 역전사 정량 PCR로 결정하였다.

[0075] **제2부**: 호흡기 바이러스 감염이 확인된 COPD 환자의 치료.

[0076] 상기도 바이러스 증상(감기 증상)이 발생하고 및/또는 COPD 증상이 악화된 COPD 환자를 일반적인 호흡기 바이러스의 존재에 대해 검사하였다. 이 검사는 환자로부터 코 와 목 면봉 샘플 및/또는 객담 샘플(선택 사항)을 얻는 것을 포함한다. 코와 목 면봉 샘플은 이러한 시험에 충분하였다. BioMerieux에서 구할 수 있는 BioFire FilmArray 시스템과 같은 다중 PCR 기술을 사용하여 호흡기 바이러스의 존재를 확인하였다.

[0077] 호흡기 패널 바이러스 검사가 양성인 경우, 치료 연구를 위해 환자를 무작위 배정하였고 감기 증상 및/또는 중등도의 COPD 악화 없이 COPD 증상 악화가 있는(그룹 A) 또는 감기 증상을 동반하거나 동반하지 않는 중등도 COPD악화가 있는(그룹 B)에 따라 두 그룹 중 하나로 계층화하였다. 이러한 연구의 목적을 위해, 중등도 악화는 GOLD 2017 가이드라인에 따라 '속효성 기관지확장제(SABD)와 항생제 및/또는 경구 코르티코스테로이드로 하는 추가 요법을 요하는 호흡기 증상의 급성 악화'로 정의된다.

[0078] 환자들은 COPD 증상의 악화가 경구 코르티코스테로이드 및/또는 항생제로 치료하는 것을 필요로 하는 경우에만 그룹 B에 적합했다. 환자가 경구 코르티코스테로이드 및/또는 항생제 치료가 필요하지 않은 경우, 중등도 악화 기준을 충족하지 않았으며 그룹 A로만 계층화되었다.

[0079] 환자들은 SNG001(6 MIU IFN-β1a) 또는 위약을 14일 동안 매일 1회 투여하도록 1:1로 무작위 배정되었다. CE 마크가 있는 호흡 작동 분무기(I-neb Philips Respironics)를 통해 병원과 집에서 복용량을 투여하였다. 연구 약물의 첫 번째 용량은 호흡기 바이러스 증상의 개시 및/또는 COPD 증상의 악화(그룹 A) 또는 전신 코르티코스테로이드 및/또는 항생제로 치료를 필요로 하는 중등도 COPD 악화의 개시 후 48시간 이내에 투여되었다(그룹 B).

[0080] 치료의 효과를 평가하기 위해 폐 기능의 척도인 PEFR(Peak Expiratory Flow Rate)을 치료 기간 동안 매일 평가하였다. 치료에 대한 폐 항바이러스 반응을 평가하기 위해 가능한 경우 진료소 방문 시 객담 샘플을 수집하였다. IFN-β 의존성 항바이러스 바이오마커(Mx1 포함)의 객담 세포 유전자 발현을 역전사 정량적 PCR로 결정하였다.

[0081] **재조합 IFN-β1a의 제형**

[0082] 제형(SNG001로 지칭됨)는 pH 6.5에서 완충된 수용액으로서 제제화된 재조합 IFN-β1a(Rentschler Biopharma SE 또는 Akron Biotechnology, LLC 제조)를 제공한다. 조성이 아래 표에 나와 있다. 다른 상업용 제제와 달리 만니톨, 인간 혈청 알부민 또는 아르기닌을 포함되하지 않는다.

[0083] 제형은 Vetter Pharma, Catalent Inc. 또는 Patheon N.V.에서 만든 즉시 사용 가능한 주사기 제형으로 제공되었다.

[0084] SNG001 제형:

[0085]

성분	양(ml 당)	기능
IFN-β1a	약 12 MIU/ml	활성 성분
인산 이수소 나트륨 이수화물	5.92 mg	완충 성분
인산 이나트륨 이수화물	2.13 mg	완충 성분
구연산 나트륨	20.58 mg	킬레이팅 제, 완충 성분
메티오닌	0.30 mg	안정화제, 항산화제
물	1 ml	용매

[0086] **최대 호기 유속 시험**

[0087] PEFR은 사람의 호흡 능력을 모니터링하는 데 사용되는 휴대용 장치인 최대 호기량 측정기로 측정된다. 적절한 PFER 모니터의 예는 eMini-Wright으로, Clement Clarke International에서 만든 디지털 최대 유속 측정기(모델 3210001)이다.

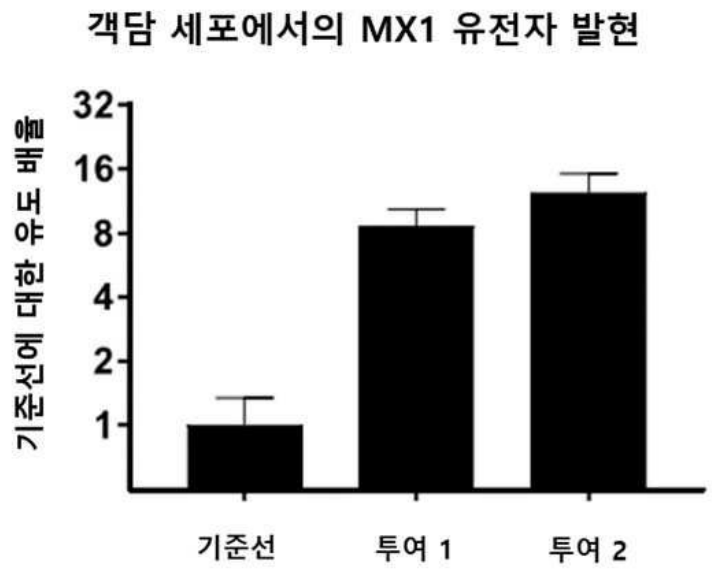
[0088] **바이러스 악화가 있고 코르티코스테로이드 약물을 복용하는 COPD 환자에 대한 IFN-β 투여의 이점을 뒷받침하는 소견**

[0089] 호흡기 바이러스 감염 증상이 없고 및 전신성 코르티코스테로이드로 치료하지 않은 COPD 환자를 대상으로 실시한 연구의 제1부에서 IFN-β는 흡입 경로를 통해 잘 견디는 것으로 나타났다. IFN-β-의존성 항바이러스 바이오마커 MX1의 유전자 발현은 1차 및 3차 투여 후 24시간에 상승 및 유지되었고, 이는 흡입 가능한 IFN-β가 COPI 환자의 폐에서 항바이러스 방어 기작을 켜고 유지할 수 있다는 것을 보여준다(도 1).

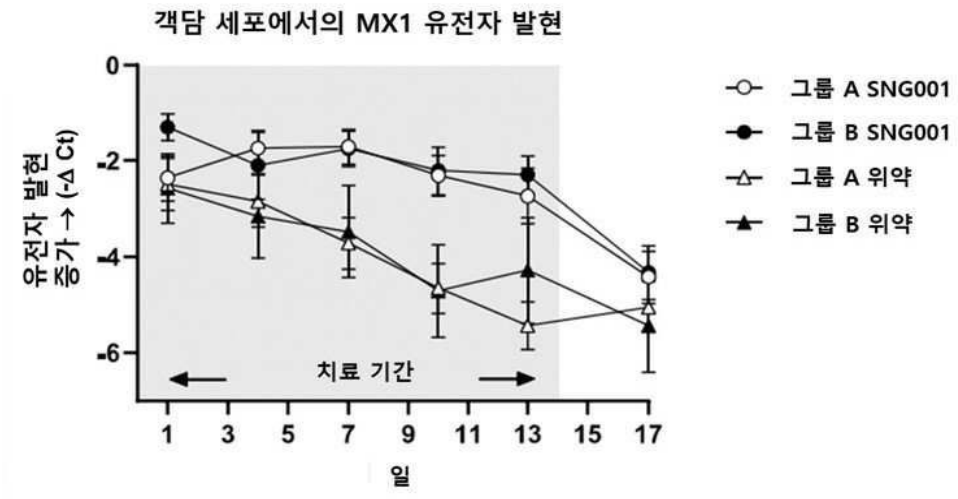
[0090] 호흡기 바이러스 감염이 확인된 COPD 환자를 대상으로 실시한 연구의 제2부에서, 흡입된 IFN-β는 흡입 경로를 통해 잘 견디는 것으로 나타났다. 치료 기간 동안, IFN-β는(위약과 비교하여) 폐(객담)세포에서 MX1(p=<0.001)과 같은 IFN-β 의존성 항바이러스 바이오마커의 통계적으로 유의한 증가를 측정하여 평가한, 바이러스 감염에 대한 환자의 폐 항바이러스 반응을 유의하게 향상시켰다(p=<0.001). 바이오마커 반응은 그룹 A와 그룹 B의 환자에서 유사했으며, 이는 전신성 코르티코스테로이드 치료가 흡입 가능한 IFN-β에 대한 폐 항바이러스 반응을 억제하지 않음을 보여준다. 이것은 악화에 대한 치료 기간 시작 시 전신 코르티코스테로이드 및/또는 항생제로 치료를 필요로 하는 그룹 B의 환자가 치료 기간 동안 폐 기능이 상당히 더 좋아졌다는 사실에 의해 추가로 입증되었다(2-15일 동안 IFN-β 및 위약을 투여받은 환자 사이의 아침 PEFR의 기준선과의 변화 차이는 25.5L/min이었다[95% CI 1.1, 49.9]; p=0.041; 도 2). 요약하면, 흡입 가능한 IFN-β는 폐 항바이러스 반응을 촉진하고 바이러스 유발 악화에 대해 전신성 코르티코스테로이드를 치료받은 COPD 환자에서 임상적 이점을 보여주었다.

도면

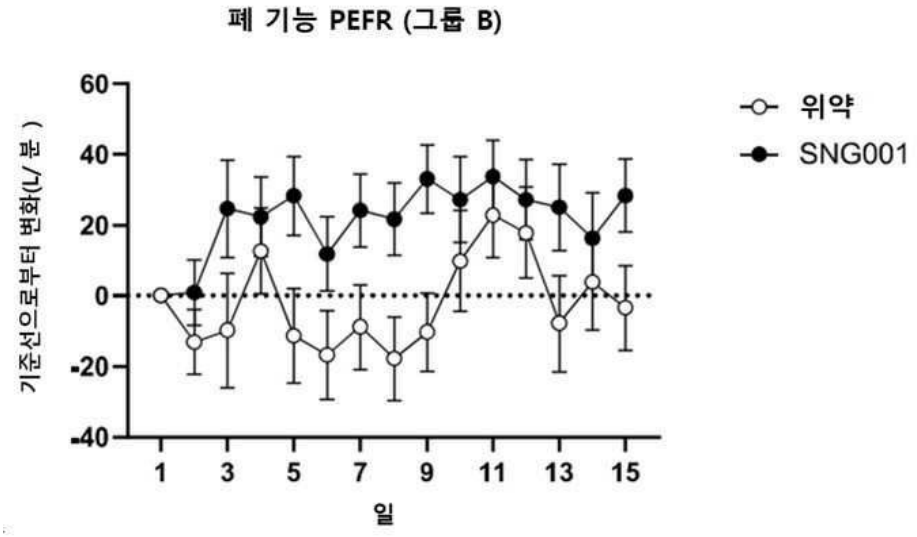
도면1



도면2


객담 세포에서의 MX1 유전자 발현
유전자 발현
증가 → (-Δ Ct)
0
-2
-4
-6
치료 기간
1
3
5
7
9
11
13
15
17
일
그룹 A SNG001
그룹 B SNG001
그룹 A 위약
그룹 B 위약

도면3


폐 기능 PEFR (그룹 B)
기준선으로부터 변화(L/ 분)
60
40
20
0
-20
-40
1
3
5
7
9
11
13
15
일
위약
SNG001