



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0034949
(43) 공개일자 2017년03월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7007913(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년07월18일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2015-7001085
원출원일자(국제) 2013년07월18일
심사청구일자 2015년01월15일
(85) 번역문제출일자 2017년03월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/051015
(87) 국제공개번호 WO 2014/015107
국제공개일자 2014년01월23일
(30) 우선권주장
61/674,289 2012년07월20일 미국(US)
61/815,803 2013년04월25일 미국(US)

(71) 출원인
조에티스 엘엘씨
미국 뉴저지 (우편번호 07932) 플로햄 파크 캠퍼스 드라이브 100
(72) 발명자
곤잘레스, 안드레아 제이.
미국 49009 미시간주 칼라마주 텔루라이드 로드 5403
코스그루브, 셸리 비.
미국 49012 미시간주 아우구스타 이스트 씨. 애비뉴 15083
(74) 대리인
(뒷면에 계속)
양영준, 김영

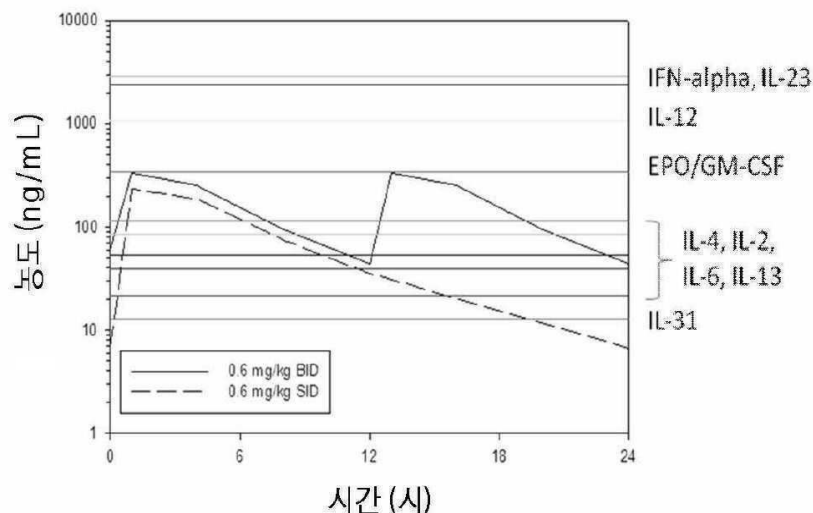
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 야누스 키나제 (JAK) 억제제 투여요법

(57) 요약

본 발명은 치료를 필요로 하는 포유류에서 알레르기 피부염, 아토피 피부염, 또는 이의 하나 이상의 증상들을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 포유류에 제1 치료적 유효투여량의 야누스 키나제 (JAK) 억제제를 포유류에서 하나 이상의 임상 징후들을 완화하거나 제거하기 위하여 충분한 수일 동안 적어도 1일 2회로 투여하고, 이어 제2 치료적 유효투여량의 JAK 억제제를 경감 빈도로 투여하는 단계로 구성된다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

말파스, 필리스 비.

미국 49048 미시간주 칼라마주 샌디 코브 드라이브
1698

스테게만, 미카엘 톨프

벨기에 베-1050 브루셀스 뤼 드 타벨리온 64

콜라드, 웬디 터너

미국 49060 미시간주 히커리 코너스 마시필드 로드
15283

명세서

청구범위

청구항 1

야누스 키나제 (JAK) 억제제로서 N-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 치료적 유효투여량으로 포함하는 제약 조성물의 알레르기 피부염을 치료하기 위한 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 야누스 키나제 (JAK) 억제제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 질환 및 질병 예컨대 가려움증, 소양증, 및 피부염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 JAK 억제제로서 활성을 가지는 소정의 화합물의 투여 및 용량에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 단백질 키나제는 단백질에서 특정 잔기의 인산화 반응을 촉매하는 효소 패밀리이고, 크게는 티로신 및 세린/트레오닌 키나제로 분류된다. 돌연변이, 과-발현, 또는 부적절한 조절, 조절장애 또는 탈-조절, 및 성장인자 또는 사이토카인 과다 또는 과소 생성으로 인한 부적절한 키나제 활성화, 제한적이지 않지만 암, 심혈관 질환, 알레르기, 천식 및 기타 호흡기 질환, 자가면역 질환, 염증성 질환, 골 질환, 대사장애, 및 신경계 및 신경변성 질환 예컨대 알츠하이머병을 포함한 많은 질환과 연관된다. 부적절한 키나제 활성화는 상기 및 관련 질환과 연관하여 세포 성장, 세포 분화, 생존, 세포자살, 증식유도, 세포 주기조절, 및 세포 이동성과 관련된 다양한 생물학적 세포 반응을 촉발시킨다.

발명의 내용

해결하려는 과제

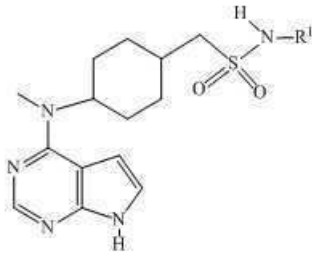
[0003] 따라서, 단백질 키나제는 치료 개입을 위한 표적으로서 중요한 효소 군들이다. 특히, 세포성 단백질 티로신 키나제 (JAK-1, JAK-2, JAK-3, 및 Tyk-2)의 JAK 패밀리는 사이토카인 신호에 핵심 역할을 한다 (Kisseleva et al, Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka et al. Genome Biology 2004, 5, 253). 수용체에 결합되면, 사이토카인은 JAK를 활성화 시키고 이어 사이토카인 수용체를 인산화시킴으로써, 신호분자들, 특히, 신호 전달자 및 전사 활성화자 (STAT) 패밀리의 멤버들을 위한 결합 부위를 생성하여 궁극적으로 유전자 발현에 이른다. JAK 패밀리를 활성화 시키는 여러 사이토카인들이 알려져 있다.

과제의 해결 수단

[0004] 본 발명은 동물, 특히 치료를 필요로 하는 포유류에서 알레르기 피부염, 아토피 피부염, 또는 이의 하나 이상의 증상들을 치료하기 위한 방법을 제공하고, 이는 야누스 키나제 (JAK) 억제제의 제1 치료적 유효량을 포유류에서 하나 이상의 임상 징후들을 완화 또는 제거하기에 충분한 수일 동안 1일 2회 포유류에게 투여하는 단계, 이어 JAK 억제제의 제2 치료적 유효량을 빈도를 경감시켜 투여하는 단계로 구성된다.

[0005] 하나의 실시태양에서, 제1 치료적 유효량 및 제2 치료적 유효량은 경구 투여된다. 또 다른 실시태양에서, 제1 치료적 유효량은 비경구 투여되고 제2 치료적 유효량은 경구 투여된다.

[0006] 본 발명은 또한 상기된 바와 같이 치료를 필요로 하는 포유류에서 알레르기 피부염, 아토피 피부염, 또는 이의 하나 이상의 증상들을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 JAK 억제제는 식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 이의 염이다:



[0007]

[0008]

I

[0009]

식 중 R^1 은 선택적으로 히드록실로 치환되는 C_{1-4} 알킬이다. 하나의 실시태양에서, R^1 은 메틸이다. 또 다른 실시태양에서, R^1 은 에틸 또는 시클로부틸이다.

[0010]

또 다른 실시태양에서, JAK 억제제는 *N*-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0011]

본 발명은 또한 치료를 필요로 하는 포유류에서 아토피 피부염 또는 소양증을 치료하는 방법을 제공하고, 이는 포유류에서 하나 이상의 임상 징후들을 완화 또는 제거하기에 충분한 수일 동안 1일 2회 경구로 *N*-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 제1 치료적 유효량을 포유류에 투여하는 단계, 이어 빈도를 경감시켜 경구로 *N*-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 제2 치료적 유효량을 투여하는 단계로 구성된다.

[0012]

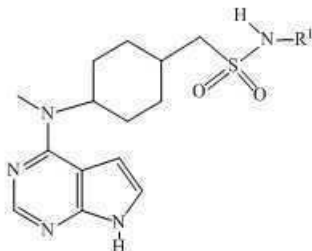
본 발명의 하나의 실시태양에서, 포유류는 개 및 고양이에서 선택되는 반려 동물이다. 또 다른 실시태양에서, 포유류는 개이다.

[0013]

JAK 억제제, 예를들면 *N*-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하여 포유류에서 아토피 피부염 또는 소양증을 치료하기 위한 본 발명의 방법의 하나의 실시태양에서, 제1 치료적 유효량은 약 0.4 내지 약 0.6 mg/kg 포유류 체중이고 1일 2회 투여된다. 본 실시태양에서, 제2 치료적 유효량은 바람직하게는 약 0.4 내지 약 0.6 mg/kg 포유류 체중이고 경감된 빈도로 투여된다. 추가 실시태양에서, 제1 치료적 유효량의 투여 일수는 1 일 내지 42 일이고, 바람직하게는 14 일이다.

[0014]

본 발명은 또한 치료를 필요로 하는 포유류에서 면역계 기능장애 또는 면역계 조절장애로 유발하거나 연관되는 질환 또는 질병 치료 방법을 제공하고, 상기 방법은 식 I 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 1 일 내지 42 일 (6 주) 동안 1일 2회 포유류에 경구 투여하는 단계 및 이어 치료적 유효량을 1일 1회 포유류에 투여하는 단계로 구성된다:



[0015]

[0016]

I

[0017]

식 중 R^1 은 선택적으로 히드록실로 치환되는 C_{1-4} 알킬이다. 바람직하게는, 화합물은 *N*-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드이다. 바람직하게는, 본 방법에서, 식 I 화합물의 치료적 유효량이 1 내지 14 일 동안 1일 2회 포유류에 투여되고, 이어 1일 1회 치료적 유효량이 포유류에 투여된다. 추가적인 실시태양에서, 질환 또는 질병은 알레르기 반응 또는 습진이다.

[0018] 본 발명은 또한 상기된 바와 같이 치료를 필요로 하는 포유류에서 면역계 기능장애 또는 면역계 조절장애로 유발되거나 연관되는 질환 또는 질병 치료 방법을 제공하고, 식 I 화합물의 치료적 유효량은 약 0.4 mg/kg 포유류 체중 내지 약 3.0 mg/kg 포유류 체중이다. 용량은 0.1 내지 2 mg/kg, 또는 0.2 내지 1 mg/kg, 또는 0.3 내지 0.8 mg/kg일 수 있다. 바람직하게는, 식 I 화합물의 치료적 유효량은 약 0.4 mg/kg 포유류 체중 내지 약 0.6 mg/kg 포유류 체중이다.

[0019] 본 발명은 또한 야누스 키나제-1 (JAK-1) 억제제의 치료가능비 (therapeutic ratio)를 개선시키는 방법을 제공하고, 이는 적어도 5-일 동안, JAK-1 의존성 인터루킨을 억제하기에 충분한 상기 JAK-1 억제제의 다수의 치료적 유효량들을 포유류에 투여하는 단계로 구성되고; 다수의 치료적 유효량들은 조혈 사이토카인에 대한 IC₅₀ 이상으로 JAK-1 억제제 최고 약물 수준에 이르지 않는다. 본 발명은 또한 포유류에서 억제 통로 (inhibition corridor)를 유지하기 위한 방법을 제공하고, 이는 본원의 투여 요법에 따라 본원에 기재된 화합물(들)을 투여하는 단계로 구성된다.

[0020] 더욱 특정한 실시태양에서, 인터루킨은 IL-31, IL-4, IL-2, IL-6 및 IL-13로 이루어진 군에서 선택된다. 더욱 특정한 실시태양에서, 조혈 사이토카인은 에리트로포에틴 (EPO) 또는 과립구집락자극인자 (GM-CSF)로 이루어진 군에서 선택된다. 또 다른 실시태양에서, 투여 주기는, 적어도 10 일, 12 일, 또는 바람직하게는 14 일이다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 화합물 1의 약물농도 및 사이토카인 기능 억제와의 관계를 보인다.

도 2는 0.6 mg/kg, 1.8 mg/kg 및 3.0 mg/kg을 비글종에게 1일 2회 경구 투여 (0, 21일) 및 1일 1회 투여 (53, 168일) 한 후 화합물 1의 최소제곱평균 혈장농도 시간 프로파일을 보인다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

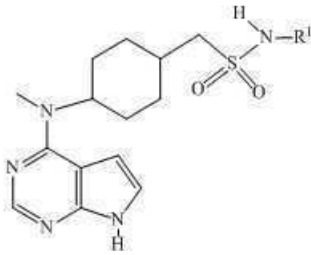
[0022] 용어 "포유류"는 인간, 또는 가축 및 반려동물을 비롯한 동물을 의미한다. 용어 "반려동물"은 애완동물을 의미한다. 반려동물의 예는 고양이, 강아지, 및 말을 포함한다. 용어 "가축"은 제품 예컨대 식품 또는 섬유를 제조하기 위해 또는 이의 노동을 위해 농장에서 사육되거나 길러지는 동물을 의미한다. 일부 실시양태들에서, 가축은 포유류, 예컨대 인간에 의해 소비되기에 적합하다. 가축의 예시로는, 소, 염소, 말, 돼지, 어린 양 포함을 포함한 양, 및 토끼를 포함한다. 또한 본 발명의 목적상 "포유류" 정의에는 조류, 예컨대 닭, 오리 및 칠면조를 포함한다.

[0023] 본원에서 사용되는 "치료가능비"는 약물 치료효과 및 독성 또는 유해효과의 비교를 의미한다. 치료효과는 질환 상태 감소 또는 기타 하기되는 "치료" 형태로 달성된다. 치료효과는 또한 특정 목표 조절, 예컨대 질환 상태, 예컨대 아토피 피부염과 연관되는 인터루킨 억제로 달성될 수 있다. 따라서, 치료가능비는, 예를들면, 목표 질환 상태와 연관되는 인터루킨을 억제하면서도, 독성과 연관되는 기타 사이토카인, 예컨대 EPO, GM-CSF, IL-12, IFN-알파, 또는 IL-23의 조절을 유지하도록 투여 요법을 변경함으로써 개선될 수 있고, 이를 본원에서 "억제 통로"라고도 칭한다. 독성 사이토카인 및 효능-관련 사이토카인 (도 1에 도시) 간의 억제 통로를 신중하게 유지함으로써, 긍정적인 약물효과가 극대화되고 부작용이 최소화 또는 제거된다 (즉 치료가능비 개선).

[0024] 본원에 사용되는 "치료하는" 또는 "치료"이란 징조를 보이는 질병 또는 질환의 제어, 치료 또는 예방을 의미한다. 질병 또는 질환의 "제어하는", "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 다음을 포함한다: (1) 질병 또는 질환의 예방, 즉 질환에 노출되거나 될 수 있지만 아직 질환의 증상/징후를 겪거나 보이지 않은 포유류에서, 질환의 임상 증상 또는 징후로 전개되지 못하도록 하는 것; (2) 질환의 억제 즉, 질환 또는 이의 임상 증상/징후의 진행을 정지시키거나 경감시키는 것; 또는 (3) 질환의 완화 즉, 질환 또는 이의 임상 증상/징후의 퇴행을 유발시키는 것.

[0025] JAK 억제제는 바람직하게는 US 2002/0019526 (공개일자 2002.2.14, 2001.9.19자 출원된 미국특허출원 09/956,645)에 기재되는 화합물이고, 상기 문헌의 교시 및 기재 사항들은 본원에 참고문헌으로서 전체가 통합된다.

[0026] 더욱 바람직하게는, JAK 억제제는 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



[0027]

[0028] I

[0029] 식 중, R^1 은 선택적으로 히드록시로 치환되는 C_{1-4} 알킬이다. 식 I 화합물, 이의 합성, 및 JAK 억제제로서의 용도는 US 2010/0075996 A1 (공개일자 2010.3.25, 2009.8.17자 출원된 미국특허출원 12/542,451)에 기재되고, 상기 문헌의 교시 및 기재 사항들은 본원에 참고문헌으로서 전체가 통합된다.

[0030] "약학적으로 허용되는 염"이란 포유류에서 약제학적 용도에 적합한 임의의 염, 바람직하게는 아세테이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 중탄산염/탄산염, 아황산염/황산염, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에토글루타레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글리세로포스페이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 히드로클로라이드/클로라이드, 히드로브로마이드/브로마이드, 히드로요오다이드/요오다이드, 아이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 질산염, 오르테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 인산염/수소인산염/이수소인산염, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 토실레이트 또는 트리플루오로아세테이트염을 포함한다. 바람직하게는 약학적으로 허용되는 염은 말레에이트 (또는 말레산) 염이다.

[0031] 바람직하게는 식 I 화합물은 *N*-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 바람직한 실시태양에서, 식 I의 화합물은 *N*-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 (이하 화합물 1로 칭함), 바람직하게는 말레산 염이다.

[0032] 용어 "치료적 유효량" 및 "치료적 유효투여량"은 포괄적으로, 달리 명기되지 않는다면, 언급된 질병 또는 질환 치료를 위하여 포유류에 투여될 때, 충분한 질병 또는 질환 치료에 영향을 줄 수 있는 화합물의 함량을 의미한다. 더욱 상세하게는, 치료적 유효량 또는 용량은, 언급된 요법에 따라 투여될 때, 질환 또는 질병의 증상들 또는 징후들을 예방, 완화 또는 개선하거나 치료 대상 개체의 생존을 연장하기에 유효한 화합물의 함량을 의미한다. "치료적 유효량" 또는 "투여량"은 화합물, 질환 및 증증도에 따라, 그리고 치료 대상 포유류의 연령, 체중 및 기타 이러한 인자들에 따라 달라진다.

[0033] 일반적으로, 본 발명의 목적상 JAK 억제제의 치료적 유효량은 1일 약 0.01 내지 약 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 1일 약 0.1 내지 약 10 mg/kg 체중이다.

[0034] 본원에 기재된 바와 같이, 면역계 기능장애 또는 조절장애로 초래되거나 연관된 질환 또는 질병 치료 방법은 포유류에 대하여 일일 (daily) 더 높은 치료적 투여량의 제1 투여 상 (phase), 이어 일일 제1 상의 투여량보다 낮은 JAK 억제제의 치료적 유효 투여량의 제2 투여 상으로 구성된다. 제2 투여 상에서 일일 치료적 유효투여량은 제1 투여 상에서의 투여량과 비교하여 경감된 빈도로 적용될 수 있다.

[0035] 바람직하게는, 제1 투여 상에서 제공되는 투여량인 "제1 치료적 유효투여량"은, 예를들면 1일 2회로 분할 투여될 수 있다. 바람직하게는 제1 치료적 유효투여량은, 일일 총 용량 약 1mg/kg 내지 약 6 mg/kg에 대하여 예를들면, 약 0.05 내지 약 3 mg/kg의 1일 2회 투여량 (BID)일 수 있다. 더욱 바람직하게는, 제1 치료적 유효투여량은 약 0.1 내지 약 1 mg/kg BID, 및 더욱 바람직하게는 약 0.4 내지 약 0.6 mg/kg BID이다. 또 다른 실시태양에서, 제1 치료적 유효투여량은 약 0.4 내지 약 3 mg/kg BID이다. 또 다른 실시태양에서, 제1 치료적 유효투여량은 약 0.6 mg/kg, 1.8 mg/kg, 또는 3/0 mg/kg BID. 또 다른 실시태양에서, 제1 치료적 유효투여량은 약 0.2-0.3 mg/kg BID이다.

[0036] 하나의 실시태양에서, 제2 치료적 투여량은 제1 치료적 투여량과 동일하지만, 제1 치료적 투여량 빈도와 비교

하여 경감된 빈도로, 예를들면 1일 1회 투여량 (SID)일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 제2 치료적 투여량은 약 0.05 내지 약 3 mg/kg의 1일 1회 투여량 (SID)이다. 더욱 바람직하게는, 제2 치료적 유효투여량은 약 0.1 내지 약 1 mg/kg SID, 및 더욱 바람직하게는 약 0.4 내지 약 0.6 mg/kg SID이다. 또 다른 실시태양에서, 제2 치료적 유효투여량은 약 0.4 내지 약 3 mg/kg SID이다. 또 다른 실시태양에서, 제2 치료적 유효투여량은 약 0.6 mg/kg, 1.8 mg/kg, 또는 3/0 mg/kg SID이다. 또 다른 실시태양에서, 제2 치료적 유효투여량은 약 0.2-0.3 mg/kg SID이다.

[0037] 본 발명의 방법에 의하면, 제1 치료적 유효투여량은 질환 또는 질병, 예를들면 알레르기 피부염 또는 아토피 피부염의 하나 이상의 임상 징후들을 완화 또는 제거하기에 충분한 시간 주기 동안, 예를들면 수일 동안 제공된다. 이를 본원에서는 간단히 “제1 투여 상”으로 언급한다. 질환 또는 질병의 하나 이상의 임상 징후들을 완화하거나 제거하기에 충분한 시간 주기는 예를들면 더욱 하기되는 인정된 기준을 적용하여 임상적 징후 또는 징후들 경감 여부를 관찰하여 결정된다. 이후, 제1 투여 상의 시간 주기가 설정된다. 하나의 실시태양에서, 제1 투여 상은 약 3 개월부터일 수 있다. 또 다른 실시태양에서 제1 투여 상은 6 주, 4 주 또는 3 주일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 제1 투여 상은 약 14 일이다. 또 다른 실시태양에서, 제1 투여 상은 10 일, 7 일, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 일이다.

[0038] 제1 투여 상에 이어, 면역계 기능장애 또는 조절장애로 초래되거나 연관된 장애 또는 질병 예를들면, 아토피 피부염 또는 알레르기 피부염 치료를 위한 본원 발명의 방법에서, JAK 억제제의 제2 치료적 유효투여량이 포유류에 투여되고, 제2 치료적 유효투여량은 1) 제1 투여 상의 일일 용량과 비교하여 감소된 일일 용량, 및/또는 2) 제1 치료적 유효투여량의 투여 빈도와 비교하여 경감된 빈도일 수 있다. 기재된 바와 같이, 하나의 실시태양에서, 제1 치료적 용량은 BID이고 제2 치료적 투여량은 SID이다.

[0039] 제1 투여 상에서 투여 경로는 제2 투여 상에서의 투여 경로와 다를 수 있다. 예를들면, 제1 투여 상의 투여 경로는 비경구이고, 제2 상 과정에서 투여 경로는 경구일 수 있다.

[0040] 본원에서 사용되는 용어 “임상적 징후”란 질환, 질병 또는 증상을 보이는 포유류에서 관찰가능한 또는 측정가능한 병태 또는 거동을 의미한다. 임상 징후들은 공지되거나 확립된 진단평가로 측정될 수 있는 증상, 질병, 또는 거동일 수 있다. 예를들면, 알레르기 피부염 또는 아토피 피부염 확진 진단평가는 시각상사척도 (VAS) 점수 또는 병태 임상 평가, 또는 확립된 점수 시스템 예컨대 개의 아토피 피부염 정도 및 중증도 지수 (CADESI) 점수로 가능하다. 이러한 평가 또는 점수 시스템에서 때로 적용될 수 있는 아토피 피부염 및 알레르기 피부염에 대한 일부 임상 징후들의 비-제한적 예시로는 다음을 포함한다: 극심 (반려동물 예컨대 개의 경우 무엇보다도 거의 계속하여 긁기, 씹기, 핥기로 나타남), 심각 (깨어있는 동안 가려움증, 및 밤에 및/또는 먹고, 놀고 또는 운동하는 동안 가려움증의 증상 지속으로 나타남), 보통 (중증 가려움증 증상으로 나타남), 매우 경증 (간헐적 가려움증상) 수준의 가려움증; 농포 또는 표피 칼라렛 (epidermal collarets) 존재; 피부병변 존재; 소양증; 홍반; 미란, 긁은 상처 및/또는 자발성 탈모; 구진 및/또는 딱지의 존재; 태선화 및/또는 과다색소침착.

[0041] 질환 또는 질병의 “증상”은 질환 또는 질병과 연관된 분야의 숙련가에서 알려진 임의의 증상들이다. 아토피 피부염, 알레르기 피부염, 벼룩 알레르기 피부염, 및 개선충증 (sarcoptic mange)에서, 증상들은, 예를들면: 소양증, 가려움증, 및 피부병변을 포함한다.

[0042] 많은 경우들에서, 질환 또는 질병, 예컨대 아토피 피부염 또는 알레르기 피부염의 “증상”은 또한 “임상적 징후”이다.

[0043] 알레르기 피부염의 경우, 알레르기 피부염은 벼룩 알레르기 피부염, 즉 “FAD” (또한 “벼룩 알레르기 피부염”, “벼룩 물림 피부염” (“FBD”), 또는 “벼룩-관련 피부염”이라고도 칭함), 음식 알레르기 피부염, 접촉성 피부염, 또는 *사르코프테스 스카비에이* (*Sarcoptes scabiei*) (즉 개선충) 관련 알레르기 피부염이다.

[0044] 본원에 기재된 투여 요법을 포함한 방법으로 치료 가능한 기타 질환 및 병태는 야누스 키나제-1, 야누스 키나제-2 또는 야누스 키나제-3를 포함한 JAK 억제제 투여에 의해 치료될 수 있는 임의의 질환 또는 병태를 포함한다. 이러한 질환 및 병태는 장기이식증, 루푸스, 다발경화증, 루마티스 관절염, 건선, 일형당뇨병 및 당뇨병복합증, 암, 천식, 아토피 피부염, 자가면역 갑상선질환, 케양성대장염, 크론병, 알츠하이머병, 백혈병, 골관절염, 소양증 조절, 만성 호흡기 질환 및 면역억제 또는 면역 조절이 요구되는 기타 질병을 포함한다.

[0045] 본원의 방법에 의한 JAK 억제제 “투여”는 경구적, 비경구적, 국소적, 직장으로, 경점막, 또는 장내 투여될 수 있다. 비경구 투여는 전신 효과를 발생시키기 위한 간접 주입 또는 상처 부위로의 직접 주입을 포함한다. 국소 투여는 국부 적용이 용이한 피부 또는 장기, 예를들면, 눈 또는 귀에 대한 치료를 포함한다. 또한 전신 효과를

발생시키기 위한 경피 전달을 포함한다. 직장 투여는 좌약 형태를 포함한다. 바람직한 투여 경로는 경구 및 비경구이고, 경구 투여가 가장 바람직하다.

[0046] 본원에 기재되는 방법에 있어서, JAK 억제제는 선택된 투여 경로에 상응하는 투여 형태로 투여된다. JAK 억제제의 약학적 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용 가능한 제제로 처리할 수 있는 부형제 및 보조제로 구성되는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체들을 이용한 통상의 방식으로 제제될 수 있다. 적합한 제형은 선택되는 투여 경로에 따라 다르다. 약학적으로 허용되는 부형제 및 담체들은 일반적으로 당업자에게 알려져 있고 따라서 본 발명에 포함될 수 있다. 이러한 부형제 및 담체들은, 예를들면, “Remingtons Pharmaceutical Sciences” Mack Pub. Co., New Jersey (1991)에 기재되어 있다. 투여 형태는, 예를들면, 경구 투여용으로: 약학적으로 허용되는 부형제 예컨대 결합제, 충전제, 윤활제 또는 습윤제를 이용하여 통상의 방법으로 제조되는 정제 또는 캡슐이고; 경구 투여용 액상 제제는 통상적인 약학적 부형제를 이용하여 통상의 수단에 의해 제조되는 예컨대 용액, 시럽 또는 현탁액이다. 구강 투여에 있어서, 투여 형태는 정제 또는 로젠지 형태를 취할 수 있다. 정제는 저작성 및/또는 향미성일 수 있다. 비경구 투여에 있어서, 조성물은 현탁액, 용액 또는 오일 비히클 또는 수성 비히클에서의 유화액 형태일 수 있고; 또는 JAK 억제제는 재구성용 분말 형태 또는 투여 전에 희석용으로 농축 액상 형태일 수 있다. 직장 투여 형태는 통상의 좌제 또는 보류 관장일 수 있다. 국소 형태는 고약, 연고 또는 경피 패치일 수 있다. JAK 억제제는 또한 비강내 투여, 또는 흡입 투여에 적합한 투여 형태일 수 있다.

[0047] 하기 실시예들은 본 발명의 방법 및 투여 요법을 설명하지만, 명세서에서 상세히 설명되고 청구범위에서 인용되는 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 아니된다.

[0048] 실시예들

[0049] 소양증 연구

[0050] 고객 소유의 개들을 대상으로 연구를 진행하였다. 체중이 2-50 kg이고, 만성 아토피 피부염 병력이 있는 1년령 이상의 56 마리의 개들을 3곳의 수의 학교에 등록하였다. 연구 방법을 하기 표 1에 제시한다:

표 1

치료군 ^{1,2}	치료	투여량 (mg/kg)	요법 ³	투여경로	연구방문일 ⁴	등록된 개의 체수
T01	위약	0.0	28 일 동 안 BID	경구	0, (7), 14, 28	29
T02	화합물 ⁵	0.19-0.39	28 일 동 안 BID	경구	0, (7), 14, 28	27

[0052] ¹ 모든 현장 실무자들에게 치료군 배정을 숨겼다. 위약 캡슐들은 화합물 캡슐과 외관이 동일하였다.

[0053] ² 병원에서, 등록 순서대로 두 마리씩 구획하였다.

[0054] ³ +1 일

[0055] ⁴ 전화상담

[0056] ⁵ *N*-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 말레에이트.

[0057] 1, 14 및 28 일에 화합물-치료된 개들에 대한 주인 평가 VAS 소양증 점수 감소는 위약 처치된 개들과 비교할 때 유의하게 ($p \leq 0.07$) 차별되었다. 화합물-치료된 개들에 대한 연구자 평가 CADESI-02 피부 병변 점수 감소는 위약 처치된 개들과 비교할 때 유의하게 ($p = 0.272$) 차별되었다.

[0058] 하기 소양증 연구에서 주인들은 동의 후 자신들의 개가 보통 내지 심각한 가려움증을 보였다는 것을 보이는 설문조사를 작성하였다. 연구자들은 소양증을 하나 이상의 하기 질환으로 보았다: 알레르기 피부염, 아토피 피부염, 음식 알레르기, 접촉 알레르기, 벼룩 알레르기, 개선충증. 개들은 6월령 또는 이상으로, 체중이 최소 3 kg 이고 소양증 외에는 신체적으로 건강하였다. 개들은 벼룩이 없었고 연구가 진행되는 동안 적합한 예방 및 치료들이 적용되었다.

[0059] 연구 방법은 표 2 및 표 3과 같았다.

[0060] 표 2 (소양증 연구 A)

표 2

[0061]

치료군 ^{1,2}	치료	투여량 (mg/kg)	요법 ^{3,4}	투여경로	연구방문일 ⁴	등록된 개의 체수
T01	위약	0.0	7 일 동안 BID	경구	0, 7	220
T02	화합물 1 ⁵	0.4-0.6	7 일 동안 BID	경구	0, 7	216

[0062] ¹ 모든 현장 실무자들에게 치료군 배정을 숨겼다. 위약 캡슐들은 화합물 캡슐과 외관이 동일하였다.

[0063] ² 병원에서, 등록 순서대로 두 마리씩 구획하였다.

[0064] ³ ± 3 일

[0065] ⁴ 병태가 해결되지 않았으면 치료 및 연구 방문은 28 ± 2 일까지 계속되었을 것이다.

[0066] ⁵ *N*-메틸-1-{트란스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 말레에이트.

[0067] 표 3 (소양증 연구 B)

표 3

[0068]

치료군 ^{1,2}	치료	투여량 (mg/kg)	요법 ^{3,4}	투여경로	연구방 문일수 ⁴	등록된 개의 체수
T01	프레드니솔론	0.25-0.5	14 일 동안 BID	경구	0, 7, 14	114
T02	화합물 1 ⁵	0.4-0.6	14 일 동안 BID	경구	0, 7, 14	105

[0069] ¹ 주인 및 수의사들에게 치료군 배정을 숨겼다. 분배자 (기술자)에게 치료군 배정을 숨기지 않았다

[0070] ² 병원에서, 등록 순서대로 두 마리씩 구획하였다.

[0071] ³ ± 1 일

[0072] ⁴ 병태가 해결되었다면 치료 및 연구 방문은 7 ± 1 일 이후 중단되었을 것이다.

[0073] ⁵ *N*-메틸-1-{트란스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 말레에이트.

[0074] 소양증 연구 A에서, T01와 비교하여 T02에 대한 주인의 VAS 점수는 1 일 이후 매일 날마다 낮아졌다. 7 일까지, LS 평균 VAS 점수는 T02에 대하여는 약 25 mm이고, T01 (위약)에 대하여는, LS 평균 VAS 점수는 약 55 mm이었다. 0 시간에서, T01 및 T02 모두에 대하여 LS 평균 VAS 점수는 약 75 mm이었다는 점에 주의하자.

[0075] 소양증 연구 B에서, T01 (프레드니솔론) 및 T02 (화합물 1, 즉 *N*-메틸-1-{트란스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 말레에이트) 모두에 대한 주인의 VAS 점수는 14 일 동안 감소하였다. 0 시간에서, T01 및 T02 모두에 대하여 LS 평균 VAS 점수는 약 75 mm이었다. 14 일에, T01의 LS 평균 VAS 점수는 약 10 mm이고, T02의 LS 평균 VAS 점수는 약 18 mm이다.

[0076] 아토피 피부염

[0077] 하기 아토피 피부염 현장 연구에서, 주인들은 동의 후 자신들의 개가 보통 내지 심각 또는 경증 내지 심각한 가려움증 또는 피부염을 보였다는 것을 보이는 설문조사를 작성하였다. 피부과 전문의 또는 수의사에 의해 최소

CADESI 점수들이 부여되었다 (CADESI-01 점수는 25 또는 CADESI-3 점수는 60). 개들은 1년령 또는 6 월령 또는 이상으로 체중은 최소 3 kg이고 아토피 질환을 제외하고는 신체적으로 건강하였다. 개들은 적어도 1 년 또는 6 개월의 만성적인 비-계절성 아토피 피부염의 병력을 가지고 있었다. 개들은 벼룩이 없었고 연구가 진행되는 동안 적합한 예방 및 치료들이 적용되었다.

아토피 피부염 “고 투여량” 연구

본 연구에서, 동물들에게 112 일까지 JAK 억제제 0.4-0.6 mg/kg체중을 BID로 투여하였다.

표 4

연구	치료군 ^{1,2}	치료	투여량 (mg/kg)	요법	투여경로	연구방 문일수 ^{3,4}	등록된 개의 개체수
고 투 여량 (BID)	T01	위약	0	BID	경구	0, 14, 28, 56, 84, 112	170
	T02	화합물 ⁵	0.4-0.6	BID	경구	0, 14, 28, 56, 84, 112	170

¹ 모든 현장 실무자들에게 치료군 배정을 숨겼다. 위약 캡슐들은 화합물 캡슐과 외관이 동일하였다.

² 병원에서, 등록 순서대로 4 마리씩 구획하였다.

³ ±2-3 일

⁴ 임상적 개선을 보이지 않은 개들은 개방-표지 (숨김없는) 연구로 이행되었다.

⁵ N-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 말레에이트.

표 5

연구	치료군 ^{1,2}	치료	투여량 (mg/kg)	요법	투여경로	연구방 문일수 ^{3,4}	등록된 개의 개체수
양성 대조	T01	아토피카	5	표기대로	경구	0, 14, 28, 56, 84	132
	T02	화합물 ⁵	0.4-0.6	BID	경구	0, 14, 28, 56, 84	138

¹ 주인 및 수의사들에게 치료군 배정을 숨겼다. 분배자 (기술자)에게 치료군 배정을 숨기지 않았다

² 병원에서, 등록 순서대로 두 마리씩 구획하였다.

³ ±2-7 일 (연구 방문에 따라 달라짐)

⁴ 치료 및 연구 방문은 임의의 시간에 중단될 수 있었을 것이다.

⁵ N-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 말레에이트.

0.4-0.6 mg/kg BID의 투여 요법은 소양증을 포함한 아토피 피부염 제어에 뛰어난 효능을 보였고 고객-소유 개들에게 치료 90 내지 112일까지 안전하였다. 이러한 동일 요법은 투여량을 높여서 90 일까지 안전하였다. 그러나, 장기간 투여에 있어서, BID 투여 요법은 적당한 안전역 (margin of safety)이 보장되지 않을 수 있다. 따라서, 하기된 바와 같이 투여량 선택 연구를 수행하여 대안적 투여 요법을 평가하였다.

[0093] 6 월령의 실험실 개들에게 고 투여량 (3 mg/kg BID)을 제공하였다. 개들은 외피에 임상 징후들을 보였다 (7/8 개들은 모낭충 감염). 14주에, 수컷 개들은 세균감염과 일치되는 폐렴, 복막염, 늑막염; 림프구 결핍증; 임파선염; 경증 맥락충 염증 및 간염을 보였다. 암컷 개는, 14 주에, 발열, 모낭충 피부염, 농피증, 및 약간의 폐렴을 보였다.

[0094] 0.6 mg/kg BID 그룹은 효과를 거의 보이지 않았지만, 3 mg/kg BID 투여량 그룹에서 세균 및 기생충 감염으로 만성적 BID 적용을 지지하지 않았다.

[0095] 아토피 피부염 투여량 선택 연구

표 6

치료군 ^{1,2}	치료	투여량 (mg/kg)	요법	투여경로	연구방문일수 ^{3,4}	등록된 개의 체수
T01	위약	0.0	14 일 동안 BID 이어 이후 SID	경구	0, 14, 28, 56, 84, 112	54
T02	화합물 1 ⁵	0.4-0.6	14 일 동안 BID 이어 이후 SID	경구	0, 14, 28, 56, 84, 112	59
T03	화합물 1 ⁵	0.4-0.6	SID ⁶	경구	0, 14, 28, 56, 84, 112	52
T04	화합물 1 ⁵	0.2-0.3	SID ⁶	경구	0, 14, 28, 56, 84, 112	55

[0097] 표 6 (아토피 피부염 투여량 선택 연구)

[0098] ¹ 모든 현장 실무자들에게 치료군 배정을 숨겼다. 위약 캡슐들은 화합물 1캡슐과 외관이 동일하였다.

[0099] ² 병원에서, 등록 순서대로 4 마리씩 구획하였다.

[0100] ³ ±2 일

[0101] ⁴ 임상적 개선을 보이지 않은 개들은 개방-표지 (숨김없는) 연구로 이행되었다.

[0102] ⁵ *N*-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 말레에이트

[0103] ⁶ 은폐 보장을 위하여 첫 14 일 동안 위약을 SID 투여.

[0104] 112 일 연구 과정에서 아토피 피부염에 대한 주인 VAS 점수는 최고 VAS 점수 (최고의 아토피 피부염)에서 최저 VAS 점수 순서로 다음 순서와 같았다: T01, T04, T03, 및 T02. 112 일 연구 과정에서 연구자 CADESI 점수는 최고 CADESI 점수 (가장 높은 아토피 피부염을 보임)에서 최저 CADESI 점수 순서로 다음 순서와 같았다: T01 (위약), T04 (0.2-0.3 mg/kg SID 화합물 1), T03 (0.4-0.6 mg/kg SID 화합물 1), 및 T02 (14 일 동안 0.4-0.6 mg/kg BID 이어 이후 0.4-0.6 mg/kg SID).

[0105] 목표 동물 안전성 연구

[0106] 목표 동물 안전성 프로그램 (8종의 연구들)을 수행하였다. 131 마리의 실험실-사육 개들을 *N*-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 말레에이트 (즉 *N*-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 말레산염)에 노출시켰다. 개들에 대한 투여량 범위는 0.5 mg/kg/일 (0.25 mg/kg BID) 내지 18 mg/kg/일 (9 mg/kg BID)이었다. 10 일 내지 6 개월 동안 노출되었다. 두 연구들에서 회복 기간이 포함되었다. 일련의 초기 연구는 현장 안전성 및 효능 연구로 고객-소유 개들의 안전성을 확보하기 위하여 설계되었다.

[0107] “안전역” 연구에서, 하기 치료들이 제공되었다:

표 7

[0108]

치료	동물 개체수 ¹ (M/F)	투여량(경구)	요법 1-6 주	요법 7-26 주	투여일수
T01	4/4	0.0 mg/kg	일일 2회	일일 1회	180
T02	4/4	0.6 mg/kg	일일 2회	일일 1회	180
T03	4/4	1.8 mg/kg	일일 2회	일일 1회	180
T04	4/4	3.0 mg/kg	일일 2회	일일 1회	180

[0109]

“안전역” 연구 결과 폐사 또는 기타 심각한 부작용들이 관찰되지 않았다. 시험 제품 (article) 및 투여량 관련 임상 징후들은 주로 전체적으로 가락사이 중기증 악화 및 연관되는 말초 림프절병증 및 간헐적 유두종 발생으로 보였다. 이러한 연구로부터, 개들에게 *N*-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드를, 0.6, 1.8, 또는 3.0 mg/kg로 6 주 동안 BID 이어 20 주 동안 SID (일일 1회)로 총 26 주 (6 개월) 동안 경구 투여하는 것이 모든 투여량들에 있어서 양호하게 적용된다는 것을 알았다. 모든 그룹들에서의 시험 제품 효과는 분류 약물의 약리작용과 일치하였고, 대부분의 효과는 온화하고 비-진행성이었다. 1 년령 이상의 개들 집단에서 만성적 사용이 지지된다.

[0110]

결과 및 논의

[0111]

임의의 면역 조절자는 감염 취약성 (투여량 의존)을 높일 수 있다. 피부의 세균 및 진균 감염은 현장 안전성 및 효능 연구에서 보고되는 개들의 가장 일반적인 유형의 감염이고; 이는 적합한 항균 치료로 대응된다. 높은 투여량으로 1년령 이하의 개들에 대한 고 투여량 목표 동물 안전성 연구에서, 기생충 감염 (모낭충증) 및 폐렴이 관찰되었다. 현장 안전성 및 효능 연구에서 모낭충증은 2마리 개들에서 보고되었고 폐렴 (폐종괴로 인함)이 한 마리의 개에서 보고되었다.

[0112]

요약하면, JAK 억제제, *N*-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 말레에이트를 사용하여, 14 일 동안 0.4-1.6 mg/kg BID 이어 이후 SID의 투여 요법을 적용하는 개들의 알레르기 피부염과 관련된 소양증의 제어 또는 치료 및 아토피 피부염 제어는 지지된다. 목표 동물 안전성 연구는 개들에 대한 장기간 및 만성적 *N*-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 말레에이트 투여를 뒷받침한다.

[0113]

약동학적 및 약력학적 연구:

[0114]

약동학적 연구

[0115]

말레에이트 염 (*N*-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드 말레에이트)으로서 *N*-메틸-1-{트랜스-4-[메틸(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실}메탄술폰아미드를 연구하였고, 이하 화합물 1로 칭한다. 모든 투여량은 자유 염기의 mg/kg으로 표기된다. 약동학을 결정하기 위한 일련의 혈액 샘플들을 화합물 1 투여 후 채취하였다. 투여 후 0, 1, 4, 8, 및 12 시간에 혈액 샘플들을 경정맥채혈을 통하여 K₂EDTA 튜브에 채취하고 원심분리하기 전까지 냉동 보관하였다. 획득된 혈장을 분석할 때까지 대략 -20° C에서 보관하였다.

[0116]

32 마리의 비글종 개들 (16 암컷, 16 수컷)을 4종의 치료군들로 할당하였다. 치료군 1의 개들은 위약 캡슐 (0 mg/kg)을 경구적으로 섭취하였다. 치료군 2, 3 및 4의 개들은 목표 투여량이 각각 0.6, 1.8 및 3.0 mg/kg이 되도록 3.6, 5.4, 및 16 mg 사이즈의 정제 한 개 및 절반의 조합을 경구적으로 섭취하였다. 모든 개들은 1 주 내지 6주 동안 일일 2회 0, 0.6, 1.8, 및 3.0 mg/kg을 섭취하고 7 주 내지 26 주 동안 일일 1회 0, 0.6, 1.8, 및 3.0 mg/kg을 복용하였다. 약동학적 샘플 회수 일에, 개들을 전날 밤에 금식시키고 투여량을 투여하고 4시간 경과 후 급여하였다. 53 및 168 일에 대한 AUC₀₋₂₄를 계산하기 위하여, 정상-상태를 가정하고 24 시간 농도는 0 시간 농도와 같다고 가정하고, 0 시간 농도에 대하여 적용하였다. 실제 화합물 1 투여량은 그룹 목표 투여량에 따라 다르므로, 약동학적 변수들 AUC_{0-τ} (투여 간격의 AUC), C_{max}, 및 C_τ (최저 농도) 모두는 그룹 목표 투여량에 대하여 정규화 처리되었다.

[0117]

0 일에, AUC₀₋₁₂ 및 C_{max}는 목표 투여량 0.6 mg/kg, 1.8 mg/kg 및 3.0 mg/kg으로 정제 경구 투여 후 투여량 관련 방식으로 증가하였다. 0.6 내지 3.0 mg/kg에서 AUC₀₋₁₂ 및 C_{max} 증가는 투여량에 비례하였다.

- [0118] 모든 일자 및 투여량에 걸쳐, 약동학적 인자들에서 임의의 전체적인 수컷/암컷 차이는 보이지 않았다. 연구 0 일 및 21일에 대한 AUC_{0-12} 유의차는 0.10 수준으로 혈장 노출은 1일 2회 투여 이후 투여 횟수와 함께 증가하였다. 43 일에 투여 요법을 1일 1회로 변경한 후 24 시간 주기 동안 혈장 노출 수치는 감소하였다. C_{max} 에 대한 0 일 및 53 최소-제곱 평균 값들은 0.6, 1.8, 및 3.0 mg/kg에 대하여 유의하게 다르지 않았다. C_{max} 및 AUC_{0-24} 에 대한 53 일 및 168 일 최소-제곱 평균 값들은 1.8 및 3.0 mg/kg에 대하여 유의하게 다르지 않았다. C_{max} 및 AUC_{0-24} 에 대한 53일 및 168일 최소-제곱 평균 값들은 0.6 mg/kg 1일 1회에 대하여 유의하게 다르지만, C_r 값들은 그렇지 않았다.
- [0119] 경구 투여 후 다른 약동학적 연구를 수행하여 투여 후 대략 1 시간 경과 후 평균 최고 혈장 농도에 도달되어 개들에서 화합물 1이 신속하게 흡수된다는 것을 보였다. 이러한 흡수는 실험실 및 현장 연구 모두에서 관찰되는 신속한 소양증 감소 현상과 일치한다 (Cosgrove, Wren et al. 2012; Fleck, Humphrey et al. 2012). 화합물 1은 중등의 분포용적을 가지는 낮은 제거율 (low clearance) 화합물이다. 절대적 경구 생체이용률은 평균 79% 내지 89%로 높았다. 또한, (생체이용률 85%, 평균 제거율 4 mL/min/kg, 및 혈류량 40 mL/min/kg에 기초하여) 계산된 흡수율은 0.9 이상으로 거의 완전하다고 결론을 내릴 수 있다. 0 일에서 21 일의 평균 AUC_{0-12} 에 대한 관찰된 증가는 40%로 혈장 제거 반감기 ($t_{1/2}$) 4 시간에 기초한 대략 15%의 예상된 증가보다 약간 높았다. $t_{1/2}$ 를 4 시간으로 가정하여도, 일일 2회에서 일일 1회로 투여 요법 변경 이후 제2 투여량으로 정상 상태가 달성될 수 있다고 예측된다. 0.6 mg/kg 1일 1회의 53 일에 (43 일에 1일 2회에서 1일 1회로 변경) 및 168 일에 관찰된 유사한 약동학적 인자들은 이러한 결론을 지지한다.
- [0120] 신속한 경구 흡수 및 높은 생체이용률의 약동학적 인자들은 화합물 1의 물리화학적 특성과 일치한다. Caco-2 세포 단일층 연구에서 화합물 1의 생체외 투과성이 실험적으로 측정되었다. 투과성은 40.4×10^{-6} cm/sec으로 고투과성 대조군 (Pfizer 내부자료 미공개)보다 높았다. 또한, 화합물 1 용해도는 pH 의존성으로 pH 4 상 이상에서 용해도는 급격히 감소하여 pH 5.5에서는 실질적으로 불용성이다. 개의 위액 pH는 1.08 내지 2.0로 알려져 있다 (Sagawa, Li et al. 2009; Mahar, Portelli et al. 2012). 이러한 pH 범위 및 화합물 1의 용해도 (pH 3.8에서 10.43 mg/mL)에서 10 kg 개에 대한 투여량 (6 mg)은 충분히 0.6 mL로 용해된다. 개에 적용될 수 있는 액체 용적에 대한 추정치는 상대적으로 적은 연구 문헌들, 개별 개들 간의 큰 크기 차이 및 투여에 있어서 물 수반 결여로 인하여 복잡하지만, 10 kg 개에 대하여 제안된 용적 9 내지 20 mL은 화합물 1이 충분히 용해되기에 필요한 양 이상이다. 화합물 1의 용해도 프로파일은 또한 식사 효과가 불요하다는 것을 지지한다. 급이 상태에서 pH는 pH 7 근처로 보이지만, 대부분의 시간에서 pH는 2 내지 4이다. 따라서, 이러한 조건에서, 화합물 1은 양자의 상태들에서 완전히 용해될 것으로 예상되고, 음식과 함께 또는 없이 제공되는 화합물 1은 유사한 경구 약동학적 프로파일을 보이는 관찰된 실험 결과를 지지한다. 투여 시간이 개들에 대한 다른 AD 치료들과 같이 급이 시간에 대하여 고려될 필요가 없으므로 이러한 유사한 약동학적 결과는 애완동물 주인들에 의한 투여를 용이하게 하므로 중요하다.
- [0121] 비글종 및 잡종 개들에 대한 IV 및 PO 투여 후 혈장 농도 시간 프로파일 및 약동학적 인자들은 매우 유사하였다. 방들 (rooms) 간에 비글종들 및 잡종들의 무작위화 불능으로 인하여 통계적 등가 시험은 수행되지 않았지만, IV 및 경구 투여 후 평균 및 신뢰구간 중첩 유사성으로 인하여 약동학적 프로파일에서 개체 종들은 문제가 되지 않는다고 결론을 내릴 수 있다. 정형 집단모델이 전개되지 않았지만 모든 약동학적 데이터로부터 고객-소유 개에 대한 임상적으로 상이한 약동학적 프로파일은 본원에서 보고된 것들과 다르지 않다는 것이 예측된다.
- [0122] 약동학적 연구는 투여량 0.4 내지 0.6 mg/kg에서 화합물 1은 신속하고 거의 완전한 흡수, 낮은 제거율, 수컷, 암컷, 급이 상태, 금식, 비글종 및 잡종 개들, 및 용량 비례성에 있어서 차이가 없는 약동학을 보인다. 이러한 약동학적 특성은 알레르기 피부염과 연관된 소양증 제어 및 아토피 피부염 제어용 일일 1회 또는 일일 2회 경구 투여 제품에 있어서 이상적이다.
- [0123] **약력학적 연구:**
- [0124] 약물 수준과 약력학적 효과 (사이토카인 기능 억제)와의 관계는 야누스 키나제들에 대한 잠재적 억제 효과를 평가할 때 고려되어야 하는 중요한 다른 인자이다. 화합물 1은 가역적 억제제이고, 약물 수준 및 사이토카인 기능 억제 간에는 직접적인 관련성이 존재한다. 따라서, 약물 수준이 IC_{50} 수준 이상으로 도달되면, 효능 차원에서 유리하거나 또는 안전성 차원에서 불리하게 소정의 사이토카인 기능을 상당히 억제할 개연성이 존재한다. 일일 2

회 또는 일일 1회 화합물 1의 0.6 mg/kg 투여로 인한 약물 수준이 도 1에 도시된다.

[0125] 대표적인 패밀리 멤버들의 IC_{50} 는 63-249 nM 또는 21-84 ng/mL이고, 투여 후 상당 시간 동안 약물 수준은 이러한 수준 이상이므로 화합물 1은 공통의 감마 사슬을 공유하는 사이토카인 수용체 (예를들면 IL-2R, IL-4R)를 억제한다. 또한 화합물 1은 IL-13뿐 아니라 gp130 서브유닛을 공유하는 다양한 사이토카인 수용체 (예를들면 IL-6)의 기능을 억제한다. 또한 마지막으로, 이론에 구속되지 않고, 화합물 1은 신호화 수용체로 이용되는 JAK에 따라 I형 및 II형 인터페론 기능을 억제할 가능성이 있다 (도 1 참고). 그러나, 화합물 1은 IL-10 패밀리, IL-12 패밀리 (p40 서브유닛 공유), 또는 IL-3 패밀리의 사이토카인을 억제하는 것으로 보이지 않는다. 또한, 전적으로 신호화에 JAK2를 이용하는 다른 관련 수용체 시스템에 대한 IC_{50} 이상으로 도달하지 않으므로 JAK2를 이용하는 호르몬 수용체는 실질적으로 억제되지 않는다 (도 1).

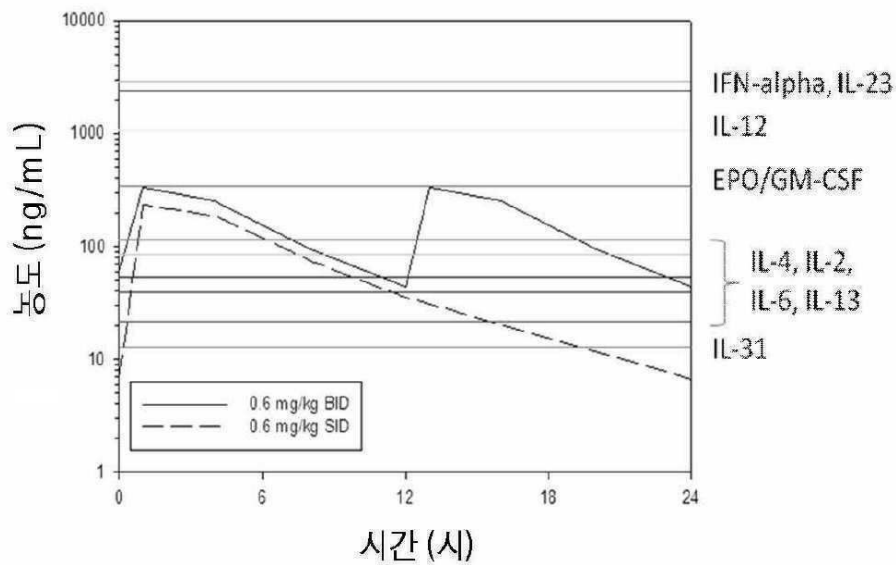
[0126] 사이토카인 생물학, JAK-의존성 사이토카인 수용체 발현 세포 유형들 및 다양한 분류의 JAK-의존성 사이토카인 수용체에 대한 화합물 1의 역가의 종합적인 지식을 적용하여 화합물 1의 잠재적인 바람직한 투여 요법을 확인하였다 (도 1 참고). 다양한 평가들은 투여방법 연구에 통합되어 야누스 키나제 억제제, 화합물 1이 동물에게 미치는 확인되는 임의의 위험성뿐 아니라 예기치 못한 위험 가능성을 평가하였다. 이들은 효능을 부여하는 적당한 약물의 필요성에 반하는 것이었다.

[0127] 투여 요법 확인을 지지하는 실험실 데이터는 다음을 포함하였다: 1) JAK-1 의존성 사이토카인 (예를들면 IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, 및 IL-31)의 억제 (249 nM 또는 84 ng/mL 이하의 IC_{50}) 및 추천 용량을 적용하여 일일 2회 또는 일일 1회 투여 요법으로 이들 사이토카인을 억제할 수 있는 약물 수준 달성 능력, 2) JAK2 기능에 전적으로 의존하는 사이토카인 (EPO, GM-CSF)에 대한 IC_{50} 는 알레르기 피부 질환에 관여되는 평가된 JAK1-의존성 사이토카인 (IL-2, 4, 6, 13, 및 31)보다 4-17배 약하다, 3) JAK1이 아닌 JAK2/TYK2를 이용하는 다른 사이토카인 (IL-12 및 IL-23)에 대한 IC_{50} 는 3000 nM 보다 더욱 높다 (IL-12, IL-23), 4) 안전역 연구 (0.6 mg/kg 투여량)에서 관찰되는 최고 약물 수준 (973 nM 또는 328 ng/mL)은 JAK2 의존성 임의의 사이토카인 (EPO, GM-CSF, IL-12, IL-23)에 대한 IC_{50} 이상으로 도달하지 않는다, 4) 정상적인 실험실 참조 범위들을 벗어나는 적혈구 인자들의 유의한 감소는 평가시 0.6 mg/kg 투여량에서 발견되지 않았다.

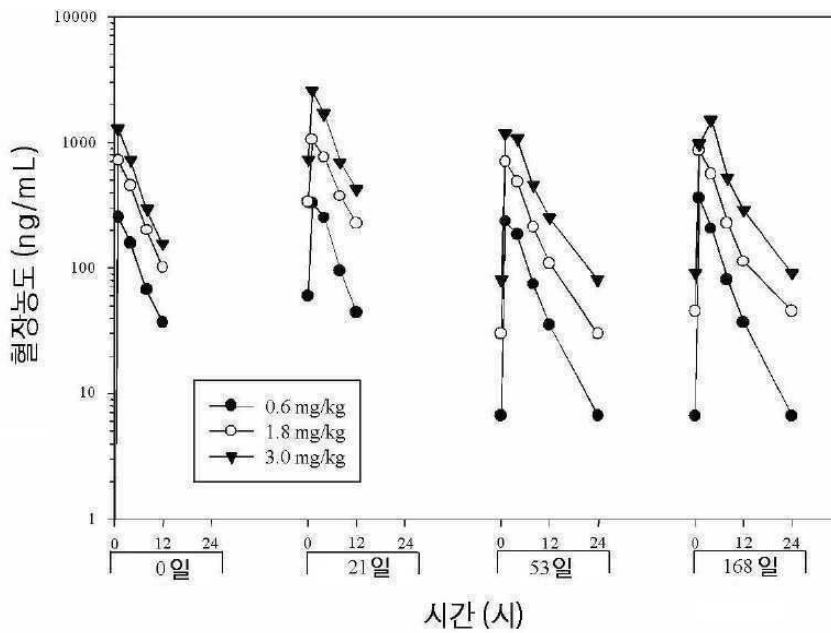
[0128] 효과적인 0.4 내지 0.6 mg/kg 투여 후 달성되는 혈장 농도는 안전성 및 효능 간의 균형을 이루는 것으로 판단된다. 일일 2회 요법 후 관찰되는 혈장 농도는 전체 투여 요법에 있어서 JAK-1 의존성 사이토카인 억제자 농도보다 더욱 높다. 따라서, 바람직한 억제 통로 내에 있기 위하여는, 화합물 1은 만성적으로 일정하게 일일 2회로 투여되지 않았다. 치료 후 첫 14일 동안 일일 2회 투여는 신속하고, 안전하게, 효과적으로 가려움 긁음 순환구조를 끊고, 염증성, 알레르기 및 소양성 사이토카인 활성을 하향 조절하기 위한 것이다. 이어 일일 1회 투여는 만성적 사용을 위한 효능을 유지하면서도 확실한 안전역을 제공한다.

도면

도면1



도면2



- 주석: 1. 0.6 mg/kg 명목상 투여량의 투여량 범위는 0.6 내지 0.701 mg/kg 이었다.
 2. 1.8 mg/kg 명목상 투여량의 투여량 범위는 1.8 내지 1.87 mg/kg 이었다.
 3. 3.0 mg/kg 명목상 투여량의 투여량 범위는 3.0 내지 3.06 mg/kg 이었다.
 4. 시간 0 혈장농도는 연구 53일 및 168일에서 24시간 농도들로 사용되었다.