



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0077348
(43) 공개일자 2019년07월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/422 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/422 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7011413
- (22) 출원일자(국제) 2017년10월13일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년04월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/056538
- (87) 국제공개번호 WO 2018/071784
 국제공개일자 2018년04월19일
- (30) 우선권주장
 62/407,860 2016년10월13일 미국(US)
 62/423,079 2016년11월16일 미국(US)

- (71) 출원인
 레트로핀, 인코포레이티드
 미국 캘리포니아 92130 샌디에고 스위트 200 벨리
 센트레 드라이브 3721
- (72) 발명자
 코머스 라드코
 미국, 오레곤 97219, 포틀랜드, 01205 사우스웨스
 트 메리 폐일링 드라이브
 시 앤빈
- (74) 대리인
 손민

전체 청구항 수 : 총 44 항

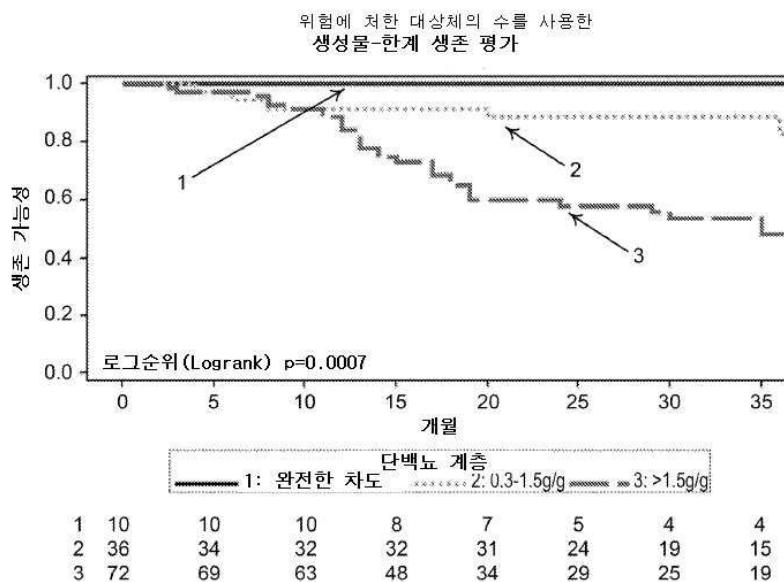
(54) 발명의 명칭 신장 질환 또는 장애의 치료를 위한 비페닐 설폰아미드 화합물

(57) 요약

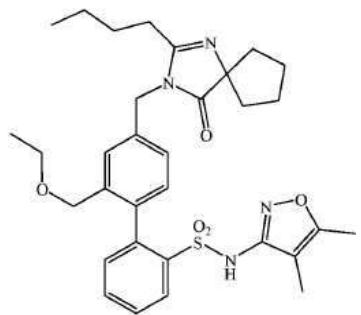
화학식 (I)을 갖는 화합물, N 0 02 S NH N N 0 0, (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하거나, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는 치료 방법이 제공된다.

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1a



[화학식 I]



(52) CPC특허분류

A61P 13/12 (2018.01)

명세서

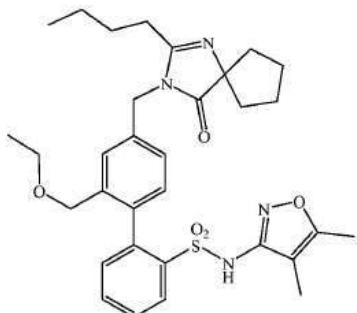
청구범위

청구항 1

신장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 질환 또는 장애의 치료 방법에 사용하기 위한, 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 방법이 상기 대상체에게 상기 약제학적 조성물을

- (i) 1.5 g/g 이하의 놈 단백질 대 크레아티닌("UP/C") 비를 달성하기에 충분한 양으로;
- (ii) 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하기에 충분한 양으로; 또는
- (iii) 1.5 g/g 이하의 UP/C를 달성하거나 유지하기에 충분한 용량 요법(dosing regimen)으로 투여함을 포함하는, 약제학적 조성물:

[화학식 I]



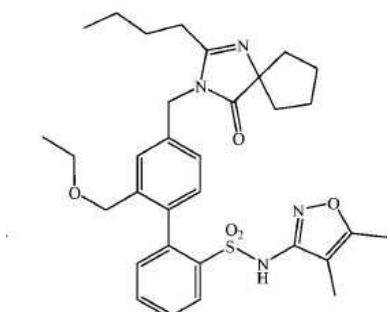
청구항 2

제1항에 있어서, 약제학적 조성물이 상기 대상체에게 투여 기간에 걸쳐 상기 투여 기간 중 적어도 일부 동안에 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하기에 충분한 양으로 투여되는, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 3

- (i) 이를 필요로 하는 대상체에게 상기 약제학적 조성물을 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 유지하기에 충분한 양으로 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 유지시키는 치료 방법; 또는
- (ii) 이를 필요로 하는 대상체에게 상기 환자의 UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 감소시키기에 충분한 양으로 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 1.5 g/g 이하의 UP/C를 감소시키는 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물:

[화학식 I]



청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 상기 약제학적 조성물의 투여 전에 1.5 g/g 초과의 UP/C 비를 갖고 있거나 가졌던, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 상기 대상체의 UP/C 비를 상기 대상체의 기본선 UP/C 비에 대해 적어도 40%의 감소를 달성하는, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 1.5 g/g 이하의 UP/C 비가 상기 약제학적 조성물을 투여한지 8주 내에 달성되는, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 1.5 g/g 이하의 UP/C 비가 상기 약제학적 조성물을 투여한지 26주 내에 달성되는, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 1.5 g/g 이하의 UP/C 비가 상기 약제학적 조성물을 투여한지 8개월 내에 달성되는, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 9

제2항에 있어서, 상기 투여 기간이 8주인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 10

제2항에 있어서, 상기 투여 기간이 26주인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 11

제2항에 있어서, 상기 투여 기간이 8개월인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 투여된, 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 50 mg/일 내지 약 1000 mg/일인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 대상체에게 투여된, 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 200 mg/일 내지 약 800 mg/일인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 대상체에게 투여된, 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 200 mg/일인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 대상체에게 투여된, 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 400 mg/일인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 대상체에게 투여된, 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 800 mg/일인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 초기 용량에서 화학식 I을 가진 상기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 후속적인 용량에서 화학식 I을 가진 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하고, 여기서 상기 후속적인 용량이 상기 초기 용량보다 더 큰, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 초기 용량이 400 mg/일이고 상기 후속적인 용량이 800 mg/일인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 초기 용량이 200 mg/일이고 상기 후속적인 용량이 400 mg/일인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 대상체가 체중이 50 kg 미만인 어린이인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 투여가 2주의 기간을 갖는, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 1 내지 3주 동안 400 mg/일에서 화학식 I을 가진 상기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 800 mg/일에서 화학식 I을 가진 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하는, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 1 내지 3주 동안 200 mg/일에서 화학식 I을 가진 상기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 400 mg/일에서 화학식 I을 가진 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하는, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 대상체가 체중이 50 kg 미만인 어린이인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 초기 용량에서 화학식 I을 가진 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 후속적인 용량에서 화학식 I을 가진 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하고, 여기서 상기 후속적인 투여가 상기 초기 투여보다 더 크며;

상기 방법이 후속적인 투여 전 상기 대상체의 혈압을 측정함을 추가로 포함하는, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 초기 용량이 400 mg/일이고 상기 후속적인 용량이 800 mg/일인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 초기 용량이 200 mg/일이고 상기 후속적인 용량이 400 mg/일인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 대상체가 체중이 50 kg 미만인 어린이인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 투여가 1 내지 3주의 기간을 갖는, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 1 내지 3주 동안 400 mg/일에서 화학식 I을 가진 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 800 mg/일에서 화학식 I을 가진 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하고;

상기 방법이 상기 후속적인 투여 전 상기 대상체의 혈압을 측정함을 추가로 포함하는, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 1 내지 3주 동안 200 mg/일에서 화학식 I을 가진 상기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 400 mg/일에서 화학식 I을 가진 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하고;

상기 방법이 후속적인 투여 전 상기 대상체의 혈압을 측정함을 추가로 포함하는, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 대상체가, 체중이 50 kg 미만인 어린이인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 I을 갖는, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 하나 이상의 추가의 치료제를 투여함을 추가로 포함하는, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신장 질환 또는 장애가 사구체 기능과 관련된 장애인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신장 질환 또는 장애가 초점 분절 사구체경화증(FSGS)인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 FSGS가 원발성 FSGS인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 38

제36항에 있어서, 상기 FSGS가 2차 FSGS인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 39

제36항에 있어서, 상기 FSGS가 유전성 FSGS인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 40

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신장 질환 또는 장애가 IgA 신장병증인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 41

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신장 질환 또는 장애가 특발성 막성 신장병증(IMN)인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 42

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신장 질환 또는 장애가 당뇨병성 신장병증인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 43

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신장 질환 또는 장애가 알포트 증후군(Alport syndrome)인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 44

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신장 질환 또는 장애가 루푸스 신염(lupus nephritis)인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 배경

[0002] 기술 분야

[0003] 본 개시내용은 초점 분절 사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)과 같은 신장 질환 또는 장애의 치료시 이중 안지오텐신 및 엔도텔린 수용체 길항제인 비페닐 셀폰아미드의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 관련 기술의 설명

[0005] 안지오텐신 II(AngII) 및 엔도텔린-I(ET-1)은 현재 알려져 있고 당뇨병성 신장 질환, 심부전, 및 만성 또는 지속적으로 상승된 혈압을 포함하는 다양한 질환과 관련된 혈관 긴장도 및 병리학적 조직 리모델링 둘 다를 조절하는데 있어서 역할을 담당하는 것으로 여겨지는 가장 강력한 내인성 혈관활성 펩타이드 중 2개이다. AngII의 활성을 차단하는 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)는 당뇨병성 신장병증, 심부전, 만성 또는 지속적으로 상승된 혈압에 대한 치료로서 사용되어 왔다. 또한, ET-1 활성을 차단하는데 있어서 ET 수용체 길항제(ERA)의 강력한 치료학적 이점을 입증하는 데이터의 양이 증가하고 있다.

[0006] AngII 및 ET-1은 혈압 조절 및 병리학적 조직 리모델링에 있어서 함께 작용하는 것으로 여겨지고 있다. 예를 들면, ARB는 이의 수용체에서 AngII의 작용을 차단할 뿐만 아니라, ET-1의 생산도 제한한다. 유사하게, ERA는 ET-1 활성을 차단하며 AngII의 생산을 억제한다. 결과적으로, AngII 및 ET-1 활성을 동시에 차단하는 것은 물질 하나 만을 차단하는 것보다 더 우수한 효능을 제공할 수 있다.

[0007] 사람 만성 또는 지속적으로 상승하는 혈압의 랙트 모델에서, ARB 및 ERA의 조합은 상승 효과(synergistic

effect)를 생성하는 것으로 밝혀졌다. 더욱이, ARB는 당뇨병성 신장병증을 지닌 환자에 대한 치료의 표준이지만, ERA의 동시-투여를 사용한 개선된 효능이 2상 임상 개발에서 보고되었다.

[0008] 초점 분절 사구체경화증(FSGS)은 신장에 영향을 미치는 희귀 질환이다. FSGS를 지닌 환자는 신장의 사구체의 반흔을 나타낸다. 사구체는 혈액을 여과하여 물과 일부 독소를 제거하여뇨를 생산하고 혈액 속에 단백질을 남긴다. FSGS를 지닌 환자에서 사구체의 반흔은 단백뇨라고 불리는 상태인,뇨내로의 단백질의 누출(혈액 속에 잔류하는 대신에)과 관련되어 있다. 단백뇨는 체액(fluid)이 체내에 축적되도록 한다. 또한, 오래된 단백뇨는 신장에 대한 손상 및 신부전을 야기할 수 있다. FSGS는 원발성(또는 "특발성"), 2차, 또는 유전성으로 분류된다. 원발성 FSGS는 공지된 병인이다. 2차 FSGS는 낮은 출생 체중; 방광요관역류; 비만; 투약(medication); HIV 감염을 포함하는 감염; 또는 당뇨병, 겸상 적혈구 빈혈증, 및 루푸스(lupus)와 같은 전신병(systemic illness)과 관련될 수 있는 것을 포함하는, 신장 질량에 있어서의 감소에 의해 유발될 수 있다. 현재 FSGS에 대해 승인된 치료는 존재하지 않는다. FSGS가 치료되지 않는 경우, 이는 5년 내지 10년에 걸쳐서 말기 단계 신장 질환(ESRD)으로 진행될 수 있다.

[0009] FSGS 외에도, 사구체에 대한 손상에 의해 특징화되는 다른 신장 질환 또는 장애는 IgA 신장병증 및 특발성 막성 신장병증(idiopathic membranous nephropathy)을 포함한다. 베르거 질환(Berger's disease)으로도 알려진 IgA 신장병증은 신장에서 면역글로불린 A(IgA)의 축적에 의해 유발된다. 신장 속에서 IgA의 존재는 염증, 신장의 사구체에 대한 손상, 및 단백뇨를 포함하는, 손상된 신장 기능을 초래할 수 있다. 일부 경우에, IgA 신장병증을 지닌 환자는 ESRD로 진행된다.

[0010] 특발성 막성 신장병증(IMN)은 신장의 사구체의 염증 및 비후(thickening)를 특징으로 하며, 신증후군과 관련된 가장 일반적인 사구체 질환이다. FSGS 및 IgA 신장병증과 유사하게, IMN은 단백뇨에 의해 또한 특징화되며, 일부 환자에서, 또한 ESRD로 진전될 수 있다(참고: Schieppati et al., *N. Engl. J. Med.* 329(2): 85- 89, 1993).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 단백뇨에 의해 특징화된 신장 질환의 경우, 단백뇨에 있어서의 감소는 개선될 결과와 관련될 수 있다. 예를 들면, 단백뇨에 있어서 완전하거나 부분적인 차도는 IMN을 지닌 환자에서의 장기간의 긍정적인 결과와 서로 관련되어 왔다(Schieppati et al., 1993; Fervenza et al., *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 3: 905-919, 2008). 단백뇨를 감소시키는데 사용된 현재의 방법은 혈압을 강하시키고, 고 콜레스테롤을 강하시키거나, 신체로부터 과도한 체액(extra fluid)을 제거하거나, 면역계를 억제하는 투약 또는 스테로이드의 투여를 포함한다. 예를 들면, FSGS 환자는 스테로이드, 칼시뉴린 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제ARB), 및 안지오텐신 전환 억제제(ACE)로 치료하여 단백뇨를 강하시킬 수 있으나(참고: 예를 들면, Cameron, *Nephrol. Dial. Transplant.* 18 (Suppl. 6): vi45-vi51, 2003), 이러한 치료요법은 흔히 단백뇨를 감소시키는데 효과적이지 않다(Kiffel et al., *Adv. Chronic Kidney Dis.* 18(5): 332-338, 2011). 엔도텔린 수용체 길항제(ERA)는 당뇨병성 신장병증의 임상 시험에서 단백뇨를 강하시키는 것으로 밝혀졌으며(Mann et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* 21(3): 527-535, 2010; Kohan et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* 22(4): 763-772, 2011) FSGS에서 효과적인 것으로 예측되어 왔다(Barton, *Biochimica et Biophysica Acta* 1802: 1203-1213, 2010).

[0012] 따라서, FSGS, IgA 신장병증, 및 IMN과 같은 다양한 신장 질환 또는 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법에 대한 필요성이 남아있다.

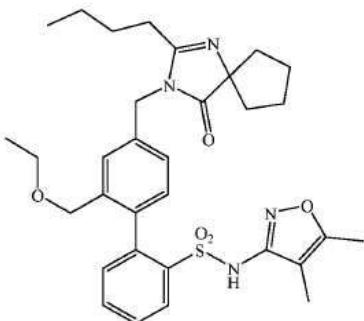
과제의 해결 수단

[0013] 간단한 요약

[0014] 일부 구현예에서, 본 발명은 신장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 방법은 상기 대상체에게 (i) 1.5 g/g 이하의뇨 단백질 대 크레아티닌 ("UP/C") 비를 달성하기에 충분한 양으로; (ii) 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하기에 충분한 양으로; 또는 (iii) 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하기에 충분한 투여 요법(dosing regimen)으로 상기 약제학적 조성물을 투여함을 포함한다:

[0015]

[화학식 I]



[0016]

[0017]

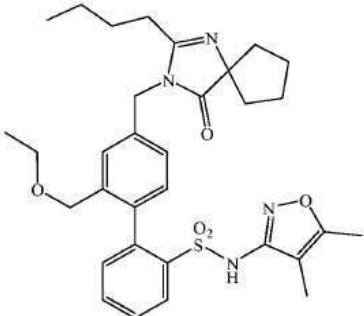
일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 이를 필요로 하는 대상체에서 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 유지시키는 치료 방법 (이러한 치료 방법은 상기 대상체에게 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 유지하기에 충분한 양으로 투여함을 포함한다); 또는 (ii) 이를 필요로 하는 대상체에서 1.5 g/g 이하의 UP/C를 감소시키는 치료 방법(이러한 방법은 상기 대상체에게 상기 환자의 UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 감소시키기에 충분한 양으로 투여함을 포함한다)에서 사용하기 위한, 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0018]

일부 구현예에서, 본 발명은 신장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 상기 대상체에게 화학식 I을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 1.5 g/g 이하의 농 단백질 대 크레아티닌(UP/C) 비를 달성하기에 충분한 양으로 투여함을 포함한다:

[0019]

[화학식 I]



[0020]

[0021]

일부 추가의 구현예에서, 신장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 이러한 방법은 상기 대상체에게 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하기에 충분한 양으로 투여함을 포함한다.

[0022]

일부 추가의 구현예에서, 본 발명은 신장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 상기 대상체에게 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하기에 충분한 투여 요법에서 투여함을 포함한다.

[0023]

일부 추가의 구현예에서, 본 발명은 신장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 상기 대상체에게 투여 기간에 걸쳐, 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여 기간의 적어도 일부 동안 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하기에 충분한 양으로 투여함을 포함한다.

[0024]

일부 추가의 구현예에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서 UP/C 비를 1.5 g/g 이하에서 유지시키는 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에게 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 유지하기에 충분한 양으로 투여함을 포함한다.

[0025]

일부 추가의 구현예에서, 본 발명은 대상체에게 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포

함하는 약제학적 조성물을, 상기 환자의 UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 감소시키에 충분한 양으로 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0026] 본 발명의 이러한 및 다른 국면은 다음의 상세한 설명을 참고하면 명백해 것이다. 본원에 개시된 모든 참고문헌은 각각이 개별적으로 포함되는 경우와 같이, 이의 전문이 참고로 본원에 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0027] **도 1a.** 단백뇨 충화(proteinuria Strata) 및 후속적인 말기-단계 신장 질환(ESRD)으로의 진행 또는 NEPTUNE 데 이타($n=118$)에 대한 평가된 사구체 여과율(Estimated Glomerular Filtration Rate: eGFR)에 있어서 40% 감소. y -축은 완전한 차도(0.3 g/g 미만의 UP/C; 단백뇨 총 "1"), 0.3 내지 1.5 g/g의 단백뇨 수준(단백뇨 총 "2"), 또는 1.5 g/g 초과의 단백뇨 수준(단백뇨 총 "3")을 나타내는 환자에 대한 생존 가능성을 나타낸다.

도 1b. 단백뇨 총 및 후속적인 ESRD로의 진행 또는 FSGS-CT 데 이타($n=109$)의 경우 eGFR에 있어서 40% 감소. y -축은 완전한 차도(0.3 g/g 미만의 UP/C; 단백뇨 총 "1"), 0.3 내지 1.5 g/g의 단백뇨 수준(단백뇨 총 "2"), 또는 1.5 g/g 초과의 단백뇨 수준(단백뇨 총 "3")을 나타내는 환자에 대한 생존 가능성을 나타낸다. x -축은 월(month) 단위의 시간을 나타낸다.

도 2. 스파르센탄으로 치료한 환자(모든 용량 집단; $n=64$) 및 이르베사르탄으로 치료한 환자($n=32$)에 대한 기본선으로부터의 UP/C 비에 있어서의 감소. 기하학적 최소 제곱 평균 감소; 공분산의 분석으로부터의 p -값.

도 3. 스파르센탄으로 치료한 환자(200 mg/일 및 400 mg/일의 용량 집단; $n=51$) 및 이르베사르탄으로 치료한 환자($n=25$)에 대한 기본선으로부터의 UP/C 비에 있어서의 감소. 기하학적 최소 제곱 평균 감소; 공분산의 분석으로부터의 p -값.

도 4. 모든 스파르센탄 용량 집단에 대해, 부가 데이타(imputed data)를 사용한 UP/C 비의 처리 의향 분석(Intent-to-Treat Analysis). 기하학적 최소 제곱 평균 감소; 공분산의 분석으로부터의 p -값; 전체 데이타세트를 기반으로 한 분석.

도 5. 스파르센탄으로 치료한 환자(모든 용량 집단; $n=64$) 및 이르베사르탄으로 치료한 환자($n=32$)에 대해 변형된 부분적 차도(≤ 1.5 g/g의 UP/C 비 및 UP/C 비에 있어서 $>40\%$ 감소)를 지닌 환자의 퍼센트(percent).

도 6a. 스파르센탄을 지속적으로 제공받고 있는 환자에서 개방-표지 기간(8주 내지 48주) 동안 기본선으로부터의 UP/C 비에 있어서 $>40\%$ 감소와 함께 ≤ 1.5 g/g의 UP/C 비를 달성하는 환자의 퍼센트. 개방-표지 기간 동안의 기본선은 개방-표지 스파르센탄 치료의 시작 전에 이중-블라인드 기간(double-blind period)내 마지막 관찰로 정의되었다(8주째에 관찰). ◆ = 8주째에 24-시간 UP/C 비 측정; ● = 16 내지 48주 째에 첫날 아침에 빈(void)(스폿 측정) UP/C 비.

도 6b. 이르베사르탄을 사용한 치료로부터 스파르센탄을 사용한 치료까지 스위칭(switching)하는 환자에서, 개방-표지 기간(8주 내지 48주) 동안 기본선으로부터의 UP/C 비에 있어서 $>40\%$ 감소와 함께 UP/C 비 ≤ 1.5 g/g을 달성하는 환자의 퍼센트. 개방-표지 기간 동안의 기본선은 개방-표지 스파르센탄 치료의 출발 전 이중-블라인드 기간내 마지막 관찰로서 정의되었다(8주째에 관찰). ◆ = 8주째에 24-시간 UP/C 비 측정; ● = 16 내지 48주 째에 첫날 아침에 빈(스폿 측정) UP/C 비.

도 7. 이르베사르탄으로 치료한 환자($n=32$) 및 스파르센탄으로 치료한 환자($n=64$)에 대한 혈압(수축기 혈압, "SBP", 이완기 혈압, "DBP").

도 8. 이르베사르탄으로 치료한 환자($n=32$) 및 스파르센탄($n=64$)으로 치료한 환자에 대해 평가된 사구체 여과율(eGFR).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

[0029] 본 개시내용은 일반적으로 초점 분절 사구체경화증(FSGS), IgA 신장병증, 및 특발성 막성 신장병증(IMN)과 같은 신장 질환 또는 장애의 치료시 이중 안지오텐신 및 엔도텔린 수용체 길항제인 비페닐 설폰아미드 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0030] 다음의 설명에서, 특정의 구체적인 설명은 본 발명의 다양한 구현예의 이해를 통해 제공하기 위해서 설정되어

있다. 그러나, 당해 분야의 기술자는 본 발명이 이러한 상세한 설명없이 실시될 수 있음을 이해할 것이다.

[0031] 달리 정의하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속한 당해 분야의 숙련가가 일반적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 사용된 바와 같이, 특정의 용어는 다음과 같이 정의된 의미를 가질 수 있다.

[0032] 내용이 달리 요구하지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위 전체에서, 단어 "함유하다(comprise, comprises)" 및 "함유하는(comprising)"과 같은 이의 변형은 개방된, 포괄적 의미, 즉, "함유하나, 이에 한정되지 않는"인 것으로 해석되어야 한다.

[0033] 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같은, "포함하는(including)" 및 "포함하다(include, includes)"와 같은 이의 변형은 개방된, 포괄적 의미, 즉, "포함하나, 이에 한정되지 않는"인 것으로 해석되어야 한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "포함하다" 및 "갖는다"는 동의어로 사용되며, 이러한 용어 및 이의 변형은 비-제한적인 것으로 고려되어야 한다.

[0034] 본원에 사용된 바와 같은, 어구 "와 같은"은 비-제한적인 예를 지칭한다.

[0035] 본 명세서 전체에서 "하나의 구현예" 또는 "일 구현예"에 대한 참고는 구현예와 관련하여 기술된 특수한 특징, 구조, 또는 특성이 본 발명의 적어도 하나의 구현예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체의 다양한 위치에서 어구 "하나의 구현예에서" 또는 "일 구현예에서"의 출현은 필수적으로 동일한 구현예를 지칭하는 모든 것이 아니다. 또한, 특수한 특징, 구조, 또는 특성은 하나 이상의 구현예에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

[0036] 명세서 및 청구범위에 사용된 바와 같은, 단수("a," "an," 및 "the")는 내용이 달리 명확하게 나타내지 않는 한 복수의 참고를 포함한다. 예를 들면, 용어 "하나의 세포"는 이의 혼합물을 포함하는, 다수의 세포를 포함한다. 유사하게, 본원에 기술된 바와 같은 의약 제제의 치료를 위한 "화합물"의 용도는 내용이 달리 명확하게 나타내지 않는 한 이러한 치료 또는 제제를 위한 본 발명의 하나 이상의 화합물의 사용을 고려한다.

[0037] 대안(예컨대, "또는")의 사용은 대안 중 하나, 둘 다, 또는 이의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0038] "임의의" 또는 "임의로"는 상황의 후속적으로 기술된 현상이 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있음을 의미하며, 설명이 이러한 현상 또는 상황이 발생하는 경우 및 이것이 발생하지 않는 경우를 포함함을 의미한다.

[0039] 본원에 사용된 바와 같은, "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정된 양, 제공된 특성 또는 측정의 정밀도에 대한 오차의 허용되는 정도를 지칭한다. 오차의 전형적인, 예시적인 정도는 제공된 값 또는 값의 범위의 20%, 10%, 또는 5% 이내일 수 있다. 생물학적 시스템에서 대안적으로, 및 특히, 용어 "약" 및 "대략"은 잠재적으로 제공된 값의 5배 또는 2배 내에서 자릿수 내에 있는 값을 의미할 수 있다. 명쾌하게 기술하지 않는 한, 용어 "약" 및 "대략"은 특정한 값과 동일하거나, 이러한 값의 20% 이내를 의미한다.

[0040] 본원에 사용된 바와 같은, 수치적 양은 엄밀히 말하면 기록된 유의적인 수치의 수에 반영된 정도이다. 예를 들면, 0.1의 값은 0.05 내지 0.14를 의미하는 것으로 이해된다. 다른 예로서, 값 0.1 내지 0.2의 간격은 0.05 내지 0.24의 범위를 포함한다.

[0041] 화학식 I을 갖는 화합물은 역시 본 개시내용의 영역내에 있는 염을 형성한다. 본원의 화학식 I을 갖는 화합물에 대한 참고는 달리 나타내지 않는 한, 이의 염에 대한 참고를 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "염(들)"은 무기 또는 유기 산 및 염기와 함께 형성된 산성, 또는 염기성 염을 나타낸다. 또한, 화학식 I을 갖는 화합물은 염기성 모이어티(basic moiety) 및 산성 모이어티 둘 다를 포함하므로, 양쪽성이온(zwitterion)(내부 염)이 형성될 수 있으며, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "염(들)" 내에 포함된다. 예컨대, 제조 동안 사용될 수 있는 단리 또는 정제 단계에서 다른 염이 유용할 수 있지만, 약제학적으로 허용되는(즉, 무-독성의 생리학적으로 허용되는) 염이 바람직하다. 화학식 I을 갖는 화합물의 염은 예를 들면, 화학식 I을 갖는 화합물을 등가량과 같은 양의 산 또는 염기와, 염이 침전하는 것과 같은 매질 또는 수성 매질 속에서 반응시킨 후 동결건조시켜 형성시킬 수 있다.

[0042] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 산 및 염기 부가 염 둘 다를 포함한다.

[0043] 화학식 I을 갖는 화합물의 전구약물(prodrug) 및 용매화물이 또한 고려된다. 용어 "전구약물"은 대상체에게 투여 시 물질대사 또는 화학적 공정에 의해 화학적으로 전환되어 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 염 또는 용

매화물을 수득하도록 하는 화합물을 나타낸다. 화학식 I을 갖는 화합물의 용매화물은 수화물일 수 있다. 임의의 토우토머(tautomer)가 또한 고려된다.

[0044] 흔히 결정화는 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염의 용매화물을 생산하다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "용매화물"은 본원에 개시된 화합물의 하나 이상의 분자와 용매의 하나 이상의 분자를 포함하는 응집물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 용매는 물이며, 이 경우 용매화물은 수화물이다. 대안적으로, 다른 구현예에서, 용매는 유기 용매이다. 따라서, 본 개시내용의 화합물은 일수화물, 이수화물, 반수화물, 세스퀴수화물(sesquihydrate), 삼수화물, 사수화물 등을 포함하는 수화물 뿐만 아니라 상응하는 용매화된 형태로도 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 실제 용매화물일 수 있으나, 다른 경우에, 본원에 개시된 화합물은 단지 우연한 물을 보유하거나 물과 일부 우연한 용매의 혼합물이다.

[0045] 본원에 개시된 발명은 또한 개시된 화합물의 생체내(*in vivo*) 물질대사 생성물을 포함함을 의미한다. 이러한 생성물은 예를 들면, 주로 효소 공정으로 인한, 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등으로부터 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포유동물에게 이의 물질대사 생성물을 수득하기에 충분한 기간 동안 투여함을 포함하는 공정에 의해 생산된 화합물을 포함한다. 이러한 생성물은 검출가능한 용량의 본 발명의 방사선표지된 화합물을 랫트, 마우스, 기니아 퍼그(guinea pig), 원숭이, 또는 사람과 같은 동물에게 투여하고, 물질대사가 발생하도록 하기에 충분한 시간을 허용하며, 뇨, 혈액, 또는 다른 생물학적 샘플로부터 이의 전환 생성물을 단리함에 의해 전형적으로 확인된다.

[0046] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 유효한 치료제로의 제형화에 대해 생존하기에 충분히 견고한 화합물을 나타냄을 의미한다.

[0047] 용어 "대상체"는 애완동물(예를 들면, 개 또는 고양이), 또는 사람과 같은 포유동물을 지칭한다. 바람직하게는, 대상체는 사람이다.

[0048] 어구 "유효량"은 질환을 치료하기 위해 대상체 또는 환자에게 투여되는 경우, 질환에 대한 이러한 치료를 달성하기에 충분한 양을 지칭한다.

[0049] 용어 "투여 단위형"은 약제학적 생성물이 사용을 위해 시판되는 형태를 포함하나, 이에 한정되지 않는, 약제학적 생성물의 형태이다. 예는 환제(pill), 정제, 캡슐제, 및 액체 용액 및 혼탁제를 포함한다.

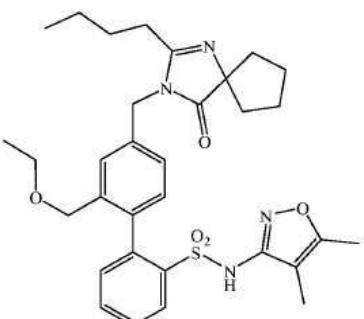
[0050] "치료" 또는 "치료하는"은 (1) 질병의 병리학 또는 증후학을 경험하거나 나타내는 대상체 또는 환자에서 질환을 억제(예컨대, 병리학 또는 증후학의 추가의 진행을 저지)하거나; (2) 질환의 병리학 또는 증후학을 경험하거나 나타내는 대상체 또는 환자에서 질환을 완화시키거나(예컨대, 병리학 또는 증후학을 회복시키거나); (3) 질환의 병리학 또는 증후학을 경험하거나 나타내는 대상체 또는 환자에서 질환에 있어서 임의의 측정가능한 감소를 달성하는 것을 포함한다.

[0051] 추가의 정의는 본 개시내용 전체에 제시된다.

화학적 화합물 및 제조 방법

[0053] 본 개시내용은 일반적으로 이중 안지오텐신 및 엔도텔린 수용체 길항제인 비페닐 셀폰아미드 화합물의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물과 같은 비페닐 셀폰아미드 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[화학식 I]



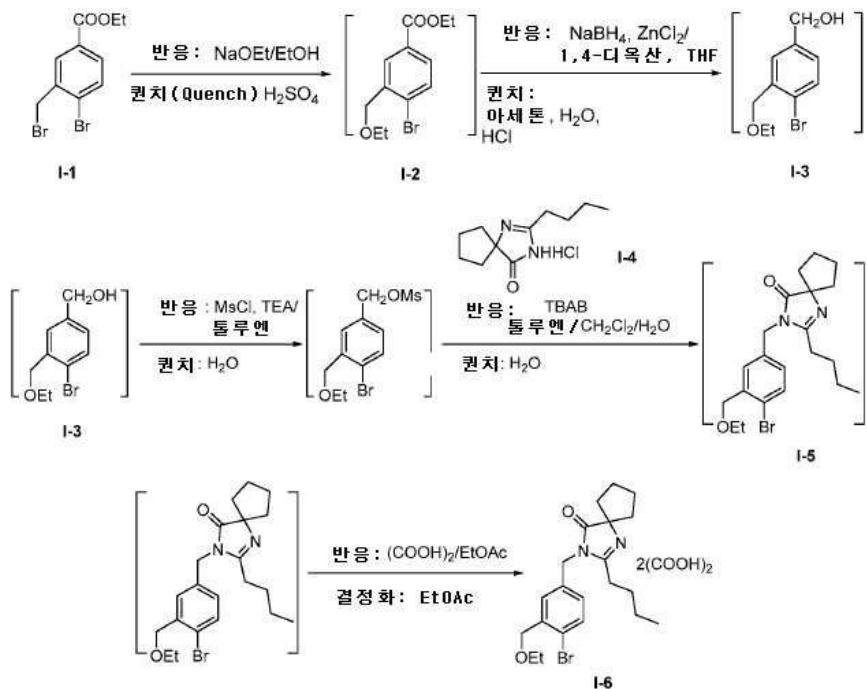
[0055] 화학식 I의 화합물은 또한 스파르센탄으로 알려져 있다. 화학식 I의 화합물은 엔도텔린(A형) 수용체("ET_A") 수용

체) 및 안지오텐신 II 수용체(1형) ("AT₁" 수용체)에 대해 친화성을 지닌 선택적인 이중-작용 수용체 길항제이다 (Kowala et al., *JPET* 309: 275-284, 2004).

[0057] 화학식 I을 갖는 화합물은 다음의 반응식 I에 나타낸 것과 같은 방법에 의해 제조될 수 있다. 용매, 온도, 압력, 및 다른 반응 조건은 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다.

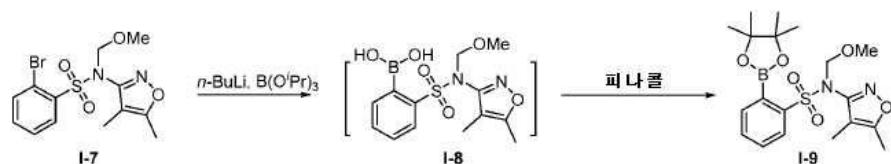
[0058] [반응식 I]

[0059] 부분 I:



[0060]

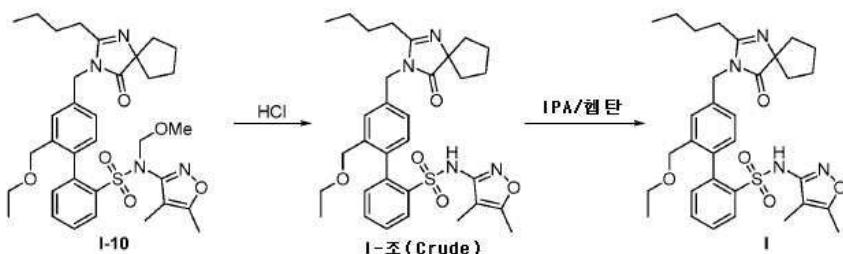
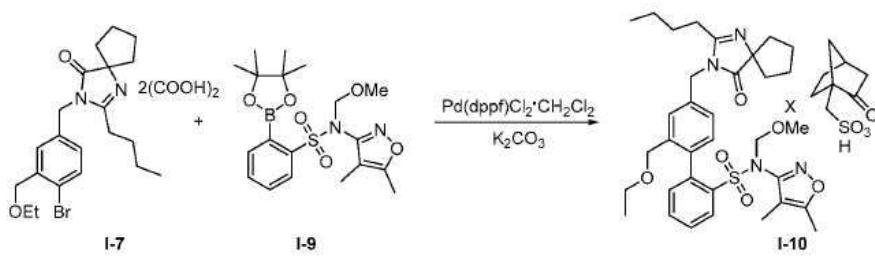
[0061] 부분 2



[0062]

[0063]

부분 3:



[0064]

[0065]

부분 1: 에틸-4-브로모-3-(브로모메틸)벤조에이트(I-1)를 에탄올 중 나트륨 에톡사이드로 처리하여 에틸-4-브로모-3-(에톡시메틸)벤조에이트(I-2)를 수득할 수 있다. 에틸-4-브로모-3-(에톡시메틸)벤조에이트는 1,4-디옥산/THF 중 수소화붕소산나트륨 및 염화아연을 첨가하여 (4-브로모-3-(에톡시메틸)페닐)메탄올(I-3)로 전환시킬 수 있다. (4-브로모-3-(에톡시메틸)페닐)메탄올은 메틸설포닐 클로라이드를 사용하여 벤질 메탄설포네이트로 전환시킨 다음, 테트라부틸암모늄 브로마이드의 존재하에서 2-부틸-1,3-디아자스피로[4,4]논-1-엔-4-온 하이드로클로라이드(I-4)에 커플링시켜 3-(4-브로모-3-(에톡시메틸)벤질)-2-부틸-1,3-디아자스피로[4,4]논-1-엔-4-온(I-5)을 수득한다. 끝에서 두번째 중간체를 결정화에 의해 단리시켜 3-(4-브로모-3-(에톡시메틸)벤질)-2-부틸-1,3-디아자스피로[4,4]논-1-엔-4-온 옥살산(I-6)을 수득한다.

[0066]

부분 2: 2-브로모-N-(4,5-디메틸이속사졸-3일)-N-(메톡시메틸)벤젠설폰아미드(I-7)를 트리이소프로필 보레이트/n-부틸 리튬/테트라하이드로부란과 반응시켜 (2-(N-(4,5-디메틸이속사졸-3일)-N-(메톡시메틸)설포모일)페닐)보론산(I-8)을 형성시킨다. 피나콜과 반응한 (2-(N-(4,5-디메틸이속사졸-3일)-N-(메톡시메틸)설포모일)페닐)보론산은 끝에서 두번째 중간체-2, N-(4,5-디메틸이속사졸-3일)-N-(메톡시메틸)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디오자보를란-2-일)벤젠설폰아미드(I-9)를 수득한다.

[0067]

부분 3: 질소 하에서, I-7을 툴루엔/탄산칼륨 용액 속에 혼탁시킨다. 수성 상을 제거한다. 용매 상에 I-9, 탄산칼륨 용액, 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 복합체를 가한다. 반응 혼합물을 가열하고 혼합한다. 용매 상을 제거하고 트리티오시아누르산 및 활성화된 목탄으로 충전시킨다. 반응 혼합물을 온도에서 교반한 후 냉각시킨다. 이후에 탄소를 여과하고 툴루엔으로 반복적으로 세척한다. 합한 여액을 증류에 의해 농축시키고 이소프로필 알코올(IPA)로 충전시킨다. 툴루엔을 용액으로부터 반복된 증류를 통해 IPA의 첨가로 제거한다. 캄포르설폰산, n-헵탄, 및 씨드 결정(seed crystal)을 용액에 충전시킨다. 수득되는 혼탁액을 여과하고 건조시켜 4'-(2-부틸-4-옥소-1,3-디아자스피로[4,4]논-1-엔-3-일)메틸)-N-(4,5-디메틸이속사졸-3-일)-2'--(에톡시메틸)-N-(메톡시메틸)-[1,1'-비페닐]-2설폰아미드 캄포르설폰산(I-10)을 단리한다. 이후에, I-10을 에탄올/물 중 진한 염산으로 온도에서 처리하여 메톡시메틸 보호 그룹을 제거함으로써 조 생성물(I-조)을 생성한다. 조 생성물(I-조)을 이후에 여과하고 이소프로필 알코올 및 n-헵탄을 사용한 결정화에 의해 단리하여 화학식 I의 화합물, 4'-(2-부틸-4-옥소-1,3-디아자스피로[4,4]논-1-엔-3-일)메틸)-N-(4,5-디메틸이속사졸-3-일)-2'--(에톡시메틸)-[1,1'-비페닐]-2설폰아미드를 제공한다.

[0068]

또한, 화학식 I을 갖는 화합물은 미국 특허원 공보 제US 2015/0164865 A1호 및 미국특허 제US 6,638,937 B2호에 인용된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0069]

약제학적 조성물 및 사용 방법

[0070]

하나의 구현예에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로

허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여에 관한 것이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약제학적 조성물"은 활성 성분과 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 유기체에게 활성 성분을 투여하는 것을 용이하게 하는데 사용될 수 있다. 경구, 주사, 에어로졸, 비경구, 및 국소 투여와 같은, 화합물을 투여하는 다수의 기술이 당해 분야에 존재한다. 약제학적 조성물은 예를 들면, 화합물을 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄 살론산, 에탄살론산, p-톨루엔살론산, 살리실산 등과 같은 무기 또는 유기 산과 반응시킴으로써 수득할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "생리학적으로 허용되는 부형제"는 사람 또는 사육 동물에서 사용하도록 허용되는 것으로 미국 식품 의약국(United States Food and Drug Administration)에 의해 승인된 임의의 보조제, 담체, 활주제, 감미제, 화석제, 방부제, 염료/착색제, 풍미 향상제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 혼탁화제, 안정화제, 등장성 제제, 용매, 또는 유화제를 포함하는, 활성 성분의 활성을 방해하지 않는 생리학적으로 및 약제학적으로 적합한 무-독성 및 불활성인 물질 또는 성분을 지칭한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기 기술된 바와 같이 제형화될 수 있다. 추가로, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여함으로써 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 또한 본 개시내용의 범위내에 있다.

하나의 구현예에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 증가된 엔도텔린 수준 및/또는 증가된 AngII 수준과 관련된 상태의 치료, 및 엔도텔린-의존성 또는 안지오텐신 II-의존성 장애의 치료시 유용하다. 따라서, 구체적인 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는, 엔도텔린-의존성 또는 안지오텐신 II-의존성 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 단백뇨를 감소시키는데 유용하다. 본원에 사용된 바와 같은, "단백뇨"는 뇨가 비정상적인 양의 단백질을 함유하는 상태(즉, 1일당 300 mg 이상의 뇨 단백질 배출)를 지칭한다. 뇨 단백질 대 크레아티닌("UP/C") 비는 뇨 샘플 속의 크레아티닌의 양에 대한 총 뇨 단백질의 측정(예를 들면, 뇨(dl) 중 1 g의 단백질을 뇨(dl) 중 1 g의 크레아티닌으로 나눈 값 = 1의 UP/C 비)을 제공한다. 본원에 사용된 바와 같은, 0.3 g/g 이상의 UP/C 비는 단백뇨를 나타낸다. 특수한 구현예에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 단백뇨를 1.5 g/g 이하의 수준으로 감소시키는데 유용하다.

하나의 구현예에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 신장 질환 또는 장애의 치료에 유용하다.

추가의 구현예에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 급성(예를 들면, 허혈성, 신독성, 및 사구체신염) 및 만성(예를 들면, 당뇨병, 고혈압, 또는 면역-매개된) 신부전을 포함하는, 신장, 사구체, 및 혈관사이 세포(mesangial cell) 기능과 관련된 장애, 당뇨병성 신장병증, 사구체 손상, 노령에 대해 2차적이거나 투석과 관련된 신장 손상, 신장경화증(특히 고혈압 신경화증(hypertensive nephrosclerosis)), 신독성(영상화제 및 조영제와 관련된 및 사이클로스포린과 관련된 신독성 포함), 신장 허혈, 1차 방광 요관 역류, 사구체 경화증 등의 치료에 유용하다. 하나의 구현예에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 사구체 기능과 관련된 장애의 치료에 유용하다.

여전히 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 초점 분절 사구체경화증 (FSGS)의 치료시 유용하다. 따라서, 구체적인 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, FSGS를 치료하는 방법이 제공된다. 다른 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 원발성(또는 특발성) FSGS를 치료하는 방법이 제공된다. 여전히 다른 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 2차 FSGS를 치료하는 방법이 제공된다. 2차 FSGS는 예를 들면, 낫은 출생 체중; 방광요관역류; 비만; 투약; HIV 감염을 포함하는 감염; 또는 당뇨병, 겸상 적혈구 빈혈증, 및 루푸스와 같은 전신병과 관련될 수 있는 것을 포함하는, 신장 질량에 있어서의 감소와 연관될 수 있다. 여전히 다른 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 유전성 FSGS를 치료하는 방법이 제공된다. 임의의 이러한 구현예에서, FSGS를 치료하는 방법은 UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 감소 시키는데 충분한 양인 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

추가의 구현예에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 IgA 신장병증의 치료에 유용하다.

- [0077] 추가의 구현예에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 특발성 막성 신장병증(IMN)의 치료에 유용하다.
- [0078] 추가의 구현예에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 당뇨병성 신장병증 및 고혈압-유도된 신장병증의 치료에 유용하다. 따라서, 구체적인 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 당뇨병성 신장병증 또는 고혈압-유도된 신장병증을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0079] 추가의 구현예에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 알포트 증후군(Alport syndrome)의 치료에 유용하다.
- [0080] 추가의 구현예에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 루푸스 신염(lupus nephritis)의 치료에 유용하다.
- [0081] 추가의 구현예에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 항고혈압제로서 유용하다. 예를 들면, 하나의 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함으로써, 고혈압 포유동물(예컨대, 사람)의 혈압은 감소된다. 하나의 구현예에서, 이들은 문액(portal)의 만성 또는 지속적으로 상승하는 혈압, 에리트로포이에틴을 사용한 치료에 대해 2차적인 만성 또는 지속적으로 상승하는 혈압, 저 레닌 만성 또는 지속적으로 상승하는 혈압, 및 만성 또는 지속적으로 상승하는 혈압에 유용하다.
- [0082] 여전히 추가의 구현예에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 상기 유용성의 결과로서 일반적인 이환률(morbidity) 및 사망률(mortality)의 감소에 유용하다.
- [0083] 하나의 구현예에서, 상술한 용도 및 치료 방법 중 어느 것도 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물을 다른 치료제 또는 진단제와 같은 하나 이상의 다른 활성 성분과 함께 투여함을 포함할 수 있다. 예를 들면, 하나의 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 투여 전에, 투여와 동시에, 또는 투여 후에 투여될 수 있다. 고정된 용량으로 제형화되는 경우, 이러한 조합 생성물은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 하기 기술된 투여 범위 내에서, 및 다른 활성 성분을 이의 승인된 투여 범위내에서 사용할 수 있다.
- [0084] 하나의 구현예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 혈액투석과 함께 사용된다.
- [0085] 구체적인 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 신장 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 이러한 방법은 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하기에 충분한 양으로 투여함을 포함한다. 다른 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 신장 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 이러한 방법은 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하는데 충분한 양으로 투여함을 포함한다. 다른 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 신장 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 이러한 방법은 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하는데 충분한 용량 요법에서 투여함을 포함한다. 하나의 구현예에서, 용량 요법은 화학식 I의 화합물을 200 mg/일의 양으로 투여함을 포함한다. 하나의 구현예에서, 용량 요법은 화학식 I의 화합물을 400 mg/일의 양으로 투여함을 포함한다. 하나의 구현예에서, 용량 요법은 화학식 I의 화합물을 800 mg/일의 양으로 투여함을 포함한다. 다른 구현예에서, 용량 요법은 화학식 I의 화합물을 200 mg/일의 양으로 8주, 26주, 또는 8개월 동안 투여함을 포함한다. 다른 구현예에서, 용량 요법은 화학식 I의 화합물을 400 mg/일의 양으로 8주, 26주, 또는 8개월 동안 투여함을 포함한다. 다른 구현예에서, 용량 요법은 화학식 I의 화합물을 800 mg/일의 양으로 8주, 26주, 또는 8개월 동안 투여함을 포함한다.
- [0086] 다른 구체적인 구현예에서, 신장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 이러한 방법은 대상체에게 투여 기간에 걸쳐, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 상기 투여 기간의 적어도 일부 동안에 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하는데 충분한 양으로 투여함을 포함한다. "투여 기간"은 대상체에게 약제학적 조성물이 투여되는 시간 기간을 지칭한다. 하나의 구현예에서, 투여 기간은 8주이다. 하나의 구현예에서, 투여 기간은 26주이다. 하나의 구현예에서, 투여 기간은 8개월이다.

- [0087] 다른 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 유지하는 방법이 제공되며, 이러한 방법은 대상체에게 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을, UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 유지하기에 충분한 양으로 투여함을 포함한다.
- [0088] 다른 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 감소시키는 방법이 제공되며, 이러한 방법은 대상체에게 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을, UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 감소시키기에 충분한 양으로 투여함을 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체는 약제학적 조성물의 투여 전에 UP/C 비가 1.5 g/g 보다 크거나 컸다.
- [0089] 임의의 상술한 구현예에서, 방법은 대상체의 UP/C 비를 대상체의 기본선 UP/C 비에 대해 적어도 40% 감소시켜 달성할 수 있다.
- [0090] 임의의 상술한 구현예에서, 양 또는 용량 요법은 대상체의 UP/C 비를 대상체의 기본선 UP/C 비에 대해 적어도 40% 감소시키기에 충분할 수 있다.
- [0091] 임의의 전술한 구현예에서, 1.5 g/g 이하의 UP/C 비는 약제학적 조성물을 투여한지 8주 내에 달성될 수 있다. 임의의 전술한 구현예에서, 1.5 g/g 이하의 UP/C 비는 약제학적 조성물을 투여한지 26주 내에 달성될 수 있다. 임의의 전술한 구현예에서, 1.5 g/g 이하의 UP/C 비는 약제학적 조성물을 투여한지 8개월 내에 달성될 수 있다.
- [0092] 임의의 전술한 구현예에서, 대상체에게 투여된 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 약 50 mg/일 내지 약 1000 mg/일일 수 있다. 예를 들면, 하나의 구현예에서, 대상체에게 투여된 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 약 200 mg/일이다. 다른 구현예에서, 대상체에게 투여된 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 약 400 mg/일이다. 다른 구현예에서, 대상체에게 투여된 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 약 800 mg/일이다.
- [0093] 하나의 구현예에서, 투여는 (1) 대상체에게 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 초기 용량으로 초기 투여하고; (2) 초기 투여 후, 대상체에게 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 후속적인 용량으로 후속적인 투여를 하며, 여기서 후속적인 용량은 초기 용량보다 더 크다. 추가의 구현예에서, 대상체의 혈압은 후속적인 투여 전에 90/60 mmHg 초파인 것으로 측정되었다. 여전히 추가의 구현예에서, 초기 용량은 400 mg/일이고 후속적인 용량은 800 mg/일이다. 다른 구현예에서, 초기 용량은 200 mg/일이고 후속적인 용량은 400 mg/일이다. 하나의 구현예에서, 초기 용량은 200 mg/일이고 후속적인 용량은 400 mg/일이고, 대상체는 체중이 50 kg 미만인 어린이이다. 하나의 구현예에서, 초기 용량은 200 mg/일이고 후속적인 용량은 400 mg/일이며, 대상체는 초기 투여 전 혈압이 90/60 mmHg 이하이다. 임의의 상술한 구현예에서, 초기 투여는 1 내지 3주의 기간(duration)을 가질 수 있다. 구체적인 구현예에서, 초기 투여는 2주의 기간을 가질 수 있다.
- [0094] 하나의 구현예에서, 상술한 방법에서, 상기 투여는 (1) 대상체에게 1 내지 3주 동안 400 mg/일에서 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 초기 투여 후, 대상체에게 800 mg/일에서 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체의 혈압은 후속적인 투여 전 90/60 mmHg 초파인 것으로 측정되었다.
- [0095] 하나의 구현예에서, 상술한 방법에서, 상기 투여는 (1) 대상체에게 1 내지 3주 동안 200 mg/일에서 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 초기 투여 후, 대상체에게 400 mg/일에서 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체는 체중이 50 kg 미만인 어린이이다. 다른 구현예에서, 대상체는 초기 투여 전 혈압이 90/60 mmHg 이하이다.
- [0096] 하나의 구현예에서, 상술한 방법에서, 상기 투여는 대상체에게 초기 용량에서 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 초기 투여 후, 대상체에게 후속적인 용량에서 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하며, 여기서 후속적인 용량은 초기 투여보다 더 크고; 상기 방법은 후속적인 투여 전 대상체의 혈압을 측정함을 추가로 포함한다. 추가의 구현예에서, 대상체의 혈압은 후속적인 투여 전 90/60 mmHg 초파인 것으로 측정된다. 추가의 구현예에서, 초기 용량은 400 mg/일이고 후속적인 용량은 800 mg/일이다. 다른 구현예에서, 초기 용량은 200 mg/일이고 후속적인 용량은 400 mg/일이다. 다른 구현예에서, 초기 용량은 200 mg/일이고 후속적인 용량은 400 mg/일이며, 대상체는 체중이 50 kg 미만인 어린이이다. 다른 구현예에서, 초기 용량은 200 mg/일이고 후속적인 용량은 400 mg/일이며, 대상체는 초기 투여 전 혈압이 90/60 mmHg 이하이다.

mg/일이며, 대상체는 초기 투여 전 혈압이 90/60 mmHg 이하이다. 임의의 상술한 구현예에서, 초기 투여는 1 내지 3주의 기간일 수 있다. 구체적인 구현예에서, 초기 투여는 2주의 기간을 갖는다.

[0097] 하나의 구현예에서, 상술한 방법에서, 상기 투여는 (1) 대상체에게 1 내지 3중 동안 400 mg/일에서 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 초기 투여 후, 대상체에게 800 mg/일에서 화학식 I을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하며; 이러한 방법은 후속적인 투여 전에 대상체의 혈압을 측정함을 추가로 포함한다. 추가의 구현예에서, 초기 투여는 2주의 기간을 갖는다. 추가의 구현예에서, 대상체의 혈압은 후속적인 투여 전 90/60 mmHg 초과인 것으로 측정된다.

[0098] 하나의 구현예에서, 상술한 방법에서, 상기 투여는 (1) 대상체에게 1 내지 3주 동안 200 mg/일에서 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 초기 투여 후, 대상체에게 400 mg/일에서 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하며; 이러한 방법은 후속적인 투여 전 대상체의 혈압을 측정함을 추가로 포함한다. 하나의 구현예에서, 대상체는 체중이 50 kg 미만인 어린이이다. 하나의 구현예에서, 대상체는 초기 투여 전 혈압이 90/60 mmHg 이하이다. 추가의 구현예에서, 초기 투여는 2주의 기간을 갖는다.

[0099] 임의의 상술한 구현예에서, 화합물은 화학식 I을 갖는 화합물일 수 있다.

[0100] 임의의 상술한 구현예에서, 방법은 상기 대상체에게 하나 이상이 추가의 치료제를 투여함을 추가로 포함할 수 있다.

[0101] 임의의 상술한 구현예에서, 대상체는 약제학적 조성물의 투여 전에 하나 이상의 스테로이드를 투여받았을 수 있다.

[0102] 임의의 상술한 구현예에서, 대상체는 20% 이하의 간질 섬유증(interstitial fibrosis)을 가질 수 있다.

[0103] 임의의 상술한 구현예에서, 대상체는 20% 이하의 관형 위축(tubular atrophy)을 가질 수 있다.

[0104] 임의의 상술한 구현예에서, 신장 질환 또는 장애는 초점 분절 사구체경화증(FSGS)일 수 있다. 특수한 구현예에서, FSGS는 원발성 FSGS이다. 다른 구현예에서, FSGS는 2차 FSGS이다. 여전히 다른 구현예에서, FSGS는 유전성 FSGS이다.

[0105] 임의의 상술한 구현예에서, 신장 질환 또는 장애는 IgA 신장병증일 수 있다.

[0106] 임의의 상술한 구현예에서, 신장 질환 또는 장애는 특발성 막성 신장병증(IMN)일 수 있다.

[0107] 임의의 상술한 구현예에서, 신장 질환 또는 장애는 당뇨병성 신장병증일 수 있다.

[0108] 임의의 상술한 구현예에서, 신장 질환 또는 장애는 알포트 증후군(Alport syndrome)일 수 있다.

[0109] 임의의 상술한 구현예에서, 신장 질환 또는 장애는 루푸스 신장염일 수 있다.

[0110] 임의의 상술한 구현예에서, 신장 질환 또는 장애는 사구체 기능과 관련된 장애일 수 있다.

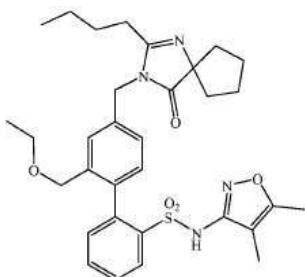
[0111] 일부 구현예에서, 본 발명은 상술한 방법에서 사용하기 위한, 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0112] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 상술한 치료 방법에서 사용하기 위한 의약의 제조시, 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0113] 본 개시내용은 또한 추가의 구현예에서 다음을 제공한다:

[0114] 1. 신장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 이러한 방법은 상기 대상체에게 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 1.5 g/g 이하의 높 단백질 대 크레아티닌("UP/C") 비를 달성하기에 충분한 양으로 투여함을 포함한다:

[0115] [화학식 I]

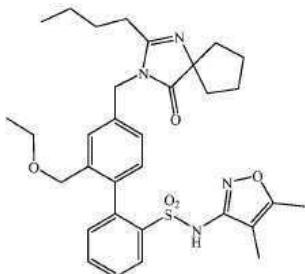


[0116]

2. 신장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 이러한 방법은 상기 대상체에게 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하기에 충분한 양으로 투여함을 포함한다:

[0118]

[화학식 I]

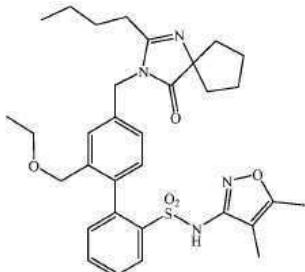


[0119]

3. 신장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 이러한 방법은 상기 대상체에게 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하기에 충분한 용량 요법으로 투여함을 포함한다.

[0121]

[화학식 I]

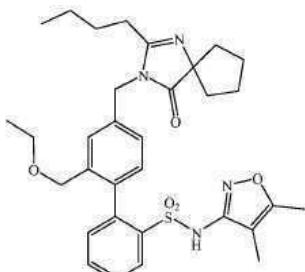


[0122]

4. 신장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 이러한 방법은 상기 대상체에게 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하기에 충분한 양으로 상기 투여 기간의 적어도 일부 동안 투여함을 포함한다.

[0124]

[화학식 I]



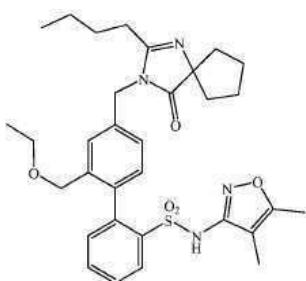
[0125]

5. 이를 필요로 하는 대상체에서 UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 유지하는 방법으로서, 이러한 방법은 상기 대상체에게 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 유지하기에 충분

한 양으로 투여함을 포함한다:

[0127]

[화학식 I]



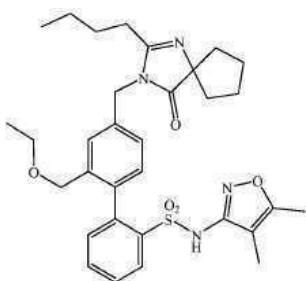
[0128]

[0129]

6. 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자의 UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 감소시키기에 충분한 양으로 투여함을 포함하여, 상기 대상체에서 UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 감소시키는 방법:

[0130]

[화학식 I]



[0131]

[0132]

7. 임의의 전술한 구현예에 따른 방법으로서, 여기서 상기 대상체가 상기 약제학적 조성물의 투여 전에 UP/C 비가 1.5 g/g 초과이거나, 초과이었던 방법.

[0133]

8. 임의의 전술한 구현예에 따른 방법으로서, 여기서 이러한 방법이 상기 대상체의 UP/C 비에 있어서 상기 대상체의 기본선 UP/C 비에 대해 적어도 40%의 감소를 달성하는 방법.

[0134]

9. 임의의 전술한 구현예에 따른 방법으로서, 여기서 1.5 g/g 이하의 UP/C 비가 상기 약제학적 조성물의 투여 8주 내에 달성되는 방법.

[0135]

10. 임의의 전술한 구현예에 따른 방법으로서, 여기서 1.5 g/g 이하의 UP/C 비가 상기 약제학적 조성물의 투여 26주 내에 달성되는 방법.

[0136]

11. 임의의 전술한 구현예에 따른 방법으로서, 여기서 1.5 g/g 이하의 UP/C 비가 상기 약제학적 조성물의 투여 8개월 내에 달성되는 방법.

[0137]

12. 구현예 4에 따른 방법으로서, 여기서 상기 투여 기간이 8주인 방법.

[0138]

13. 구현예 4에 따른 방법으로서, 여기서 상기 투여 기간이 26주인 방법.

[0139]

14. 구현예 4에 따른 방법으로서, 여기서 상기 투여 기간이 8개월인 방법.

[0140]

15. 임의의 전술한 구현예에 따른 방법으로서, 여기서 상기 대상체에게 투여된, 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양이 약 50 mg/일 내지 약 1000 mg/일인 방법.

[0141]

16. 구현예 15에 따른 방법으로서, 여기서 상기 대상체에게 투여된, 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양이 약 200 mg/일 내지 약 800 mg/일인 방법.

[0142]

17. 구현예 15에 따른 방법으로서, 여기서 상기 대상체에게 투여된, 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양이 약 200 mg/일인 방법.

[0143]

18. 구현예 15에 따른 방법으로서, 여기서 상기 대상체에게 투여된, 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양이 약 400 mg/일인 방법.

- [0144] 19. 구현예 15에 따른 방법으로서, 여기서 상기 대상체에게 투여된, 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양이 약 800 mg/일인 방법.
- [0145] 20. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 초기 용량에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 후속적인 용량에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하고, 여기서 상기 후속적인 용량이 상기 초기 용량보다 더 큰 방법.
- [0146] 21. 구현예 20에 따른 방법으로서, 여기서 상기 초기 용량이 400 mg/일이고 상기 후속적인 용량이 800 mg/일인 방법.
- [0147] 22. 구현예 20에 따른 방법으로서, 여기서 상기 초기 용량이 200 mg/일이고 상기 후속적인 용량이 400 mg/일인 방법.
- [0148] 23. 구현예 22에 따른 방법으로서, 상기 대상체가 체중이 50 kg 미만인 어린이인 방법.
- [0149] 24. 구현예 20 내지 23 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 상기 초기 투여가 2주의 기간을 갖는 방법.
- [0150] 25. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 1 내지 3주 동안 400 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 800 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하는 방법.
- [0151] 26. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 1 내지 3주 동안 200 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 400 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하는 방법.
- [0152] 27. 구현예 26에 따른 방법으로서, 여기서 상기 대상체가 체중이 50 kg 미만인 어린이인 방법.
- [0153] 28. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 따른 방법으로서:
- [0154] 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 초기 용량에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 후속적인 용량에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하고, 여기서 상기 후속적인 용량이 상기 초기 용량보다 더 크고,
- [0155] 상기 방법이 후속적인 투여 전에 상기 대상체의 혈압을 측정함을 추가로 포함하는 방법.
- [0156] 29. 구현예 28에 따른 방법으로서, 여기서 상기 초기 용량이 400 mg/일이고 상기 후속적인 용량이 800 mg/일인 방법.
- [0157] 30. 구현예 28에 따른 방법으로서, 여기서 상기 초기 용량이 200 mg/일이고 상기 후속적인 용량이 400 mg/일인 방법.
- [0158] 31. 구현예 30에 따른 방법으로서, 여기서 상기 대상체가 체중이 50 kg 미만인 어린이인 방법.
- [0159] 32. 구현예 28 내지 31 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 상기 초기 투여가 1 내지 3주의 기간을 갖는 방법.
- [0160] 33. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 따른 방법으로서:
- [0161] 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 1 내지 3주 동안 400 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 800 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하고;
- [0162] 상기 방법이 상기 후속적인 투여 전에 상기 대상체의 혈압을 측정함을 추가로 포함하는 방법.
- [0163] 34. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 따른 방법으로서:
- [0164] 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 1 내지 3주 동안 200 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 400 mg/일에서 상기

화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하고;

[0165] 상기 방법이 상기 후속적인 투여 전 상기 대상체의 혈압을 측정함을 추가로 포함하는 방법.

[0166] 35. 구현예 34에 따른 방법으로서, 여기서 상기 대상체가 체중이 50 kg 미만인 어린이인 방법.

[0167] 36. 임의의 구현예 1 내지 35에 따른 방법으로서, 상기 화합물이 화학식 I을 갖는 방법.

[0168] 37. 임의의 구현예 1 내지 36에 따른 방법으로서, 상기 대상체에게 하나 이상의 추가의 치료제를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

[0169] 38. 임의의 구현예 1 내지 37에 따른 방법으로서, 상기 신장 질환 또는 장애가 초점 분절 사구체경화증(FSGS)인 방법.

[0170] 39. 구현예 38에 따른 방법으로서, 여기서 상기 FSGS가 원발성 FSGS인 방법.

[0171] 40. 구현예 38에 따른 방법으로서, 여기서 상기 FSGS가 2차 FSGS인 방법.

[0172] 41. 구현예 38에 따른 방법으로서, 여기서 상기 FSGS가 유전성 FSGS인 방법.

[0173] 42. 구현예 1 내지 37 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 상기 신장 질환 또는 장애가 IgA 신장병증인 방법.

[0174] 43. 구현예 1 내지 37 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 상기 신장 질환 또는 장애가 특발성 막성 신장병증(IMN)인 방법.

[0175] 44. 구현예 1 내지 37 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 여기서 상기 신장 질환 또는 장애가 당뇨병성 신장병증인 방법.

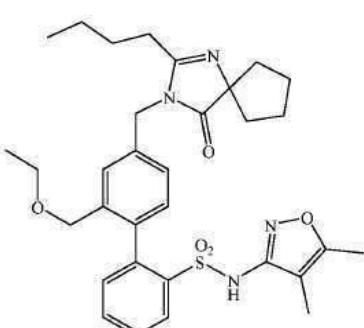
[0176] 45. 신장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 질환 또는 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 방법이 상기 대상체에게 상기 약제학적 조성물을

[0177] (i) 1.5 g/g 이하의 높 단백질 대 크레아티닌 ("UP/C") 비를 달성하기에 충분한 양으로;

[0178] (ii) 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하기에 충분한 양으로; 또는

[0179] (iii) 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하기에 충분한 용량 요법으로 투여함을 포함하는 약제학적 조성물:

[0180] [화학식 I]



[0181]

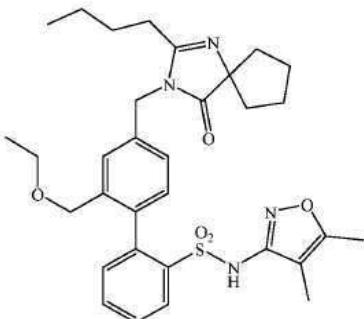
[0182] 46. 구현예 45에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 약제학적 조성물이 상기 대상체에게 투여 기간에 걸쳐 상기 투여 기간의 적어도 일부 동안에 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하기에 충분한 양으로 투여되는 약제학적 조성물.

[0183] 47. 하기의 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물:

[0184] (i) 이를 필요로 하는 대상체에서 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 유지하는 방법(이러한 방법은 상기 대상체에게 상기 약제학적 조성물을 UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 유지시키기에 충분한 양으로 투여함을 포함한다); 또는

[0185] (ii) 이를 필요로 하는 대상체에서 UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 감소시키는 방법(이러한 방법은 상기 대상체에게 상기 약제학적 조성물을 상기 환자의 UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 감소시키기에 충분한 양으로 투여함을 포함한다):

[0186] [화학식 I]



[0187]

[0188] 48. 구현예 45 내지 47 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 대상체가 상기 약제학적 조성물의 투여 전에 1.5 g/g 초과의 UP/C 비를 가지거나 가졌던 약제학적 조성물.

[0189]

49. 구현예 45 내지 48 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 방법이 상기 대상체의 UP/C 비에 있어서 상기 대상체의 기본선 UP/C 비에 대해 적어도 40%의 감소를 달성하는 약제학적 조성물.

[0190]

50. 구현예 45 내지 49 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 1.5 g/g 이하의 UP/C 비가 상기 약제학적 조성물의 투여 8주 내에 달성되는 약제학적 조성물.

[0191]

51. 구현예 45 내지 50 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 1.5 g/g 이하의 UP/C 비가 상기 약제학적 조성물의 투여 26주 내에 달성되는 약제학적 조성물.

[0192]

52. 구현예 45 내지 51 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 1.5 g/g 이하의 UP/C 비가 상기 약제학적 조성물의 투여 8개월 내에 달성되는 약제학적 조성물.

[0193]

53. 구현예 46에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 투여 기간이 8주인 약제학적 조성물.

[0194]

54. 구현예 46에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 투여 기간이 26주인 약제학적 조성물.

[0195]

55. 구현예 46에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 투여 기간이 8개월인 약제학적 조성물.

[0196]

56. 구현예 45 내지 55 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 대상체에게 투여된, 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 50 mg/일 내지 약 1000 mg/일인 약제학적 조성물.

[0197]

57. 구현예 56에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 대상체에게 투여된, 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 200 mg/일 내지 약 800 mg/일인 약제학적 조성물.

[0198]

58. 구현예 56에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 대상체에게 투여된, 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 200 mg/일인 약제학적 조성물.

[0199]

59. 구현예 56에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 대상체에게 투여된, 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 400 mg/일인 약제학적 조성물.

[0200]

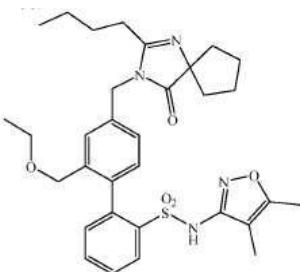
60. 구현예 56에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 대상체에게 투여된, 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 800 mg/일인 약제학적 조성물.

[0201]

61. 구현예 45 내지 55에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 초기 용량에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 후속적인 용량에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하며, 여기서 상기 후속적인 용량이 상기 초기 용량보다 더 큰 약제학적 조성물.

- [0202] 62. 구현예 61에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 초기 용량이 400 mg/일이고 상기 후속적인 용량이 800 mg/일인 약제학적 조성물.
- [0203] 63. 구현예 61에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 초기 용량이 200 mg/일이고 상기 후속적인 용량이 400 mg/일인 약제학적 조성물.
- [0204] 64. 구현예 63에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 대상체가 체중이 50 kg 미만인 어린이인 약제학적 조성물.
- [0205] 65. 구현예 61 내지 64 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 초기 투여가 2주 동안인 약제학적 조성물.
- [0206] 66. 구현예 45 내지 55 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 1 내지 3주 동안 400 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 800 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하는 약제학적 조성물.
- [0207] 67. 구현예 45 내지 55 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 1 내지 3주 동안 200 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 400 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하는 약제학적 조성물.
- [0208] 68. 구현예 67에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 대상체가 체중이 50 kg 미만인 어린이인 약제학적 조성물.
- [0209] 69. 구현예 45 내지 55 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서,
- [0210] 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 초기 용량에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 후속적인 용량에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하고, 여기서 상기 후속적인 용량이 상기 초기 용량보다 더 크고;
- [0211] 상기 방법이 후속적인 투여 전에 상기 대상체의 혈압을 측정함을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.
- [0212] 70. 구현예 69에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 초기 용량이 400 mg/일이고 상기 후속적인 용량이 800 mg/일인 약제학적 조성물.
- [0213] 71. 구현예 69에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 초기 용량이 200 mg/일이고 상기 후속적인 용량이 400 mg/일인 약제학적 조성물.
- [0214] 72. 구현예 71에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 대상체가 체중이 50 kg 미만인 어린이인 약제학적 조성물.
- [0215] 73. 구현예 69 내지 72 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 초기 투여가 1 내지 3주의 기간을 갖는 약제학적 조성물.
- [0216] 74. 구현예 45 내지 55 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서,
- [0217] 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 1 내지 3주 동안 400 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 800 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하고;
- [0218] 이러한 방법이 상기 후속적인 투여 전에 상기 대상체의 혈압을 측정함을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.
- [0219] 75. 구현예 45 내지 55 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서,
- [0220] 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 1 내지 3주 동안 200 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 400 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하고;
- [0221] 이러한 방법이 상기 후속적인 투여 전에 상기 대상체의 혈압을 측정함을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

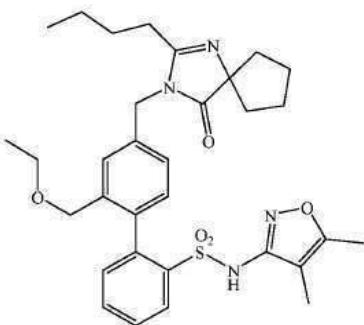
- [0222] 76. 구현예 75에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 대상체가 체중이 50 kg 미만인 어린이인 약제학적 조성물.
- [0223] 77. 구현예 45 내지 76 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 화합물이 화학식 I을 갖는 약제학적 조성물.
- [0224] 78. 구현예 45 내지 77 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 대상체에게 하나 이상의 추가의 치료제를 투여함을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.
- [0225] 79. 구현예 45 내지 78 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 신장 질환 또는 장애가 초점 분절 사구체경화증(FSGS)인 약제학적 조성물.
- [0226] 80. 구현예 79에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 FSGS가 원발성 FSGS인 약제학적 조성물.
- [0227] 81. 구현예 79에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 FSGS가 2차 FSGS인 약제학적 조성물.
- [0228] 82. 구현예 79에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 FSGS가 유전성 FSGS인 약제학적 조성물.
- [0229] 83. 구현예 45 내지 78 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 신장 질환 또는 장애가 IgA 신장병증인 약제학적 조성물.
- [0230] 84. 구현예 45 내지 78 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 신장 질환 또는 장애가 특발성 막성 신장병증(IMN)인 약제학적 조성물.
- [0231] 85. 구현예 45 내지 78 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 상기 신장 질환 또는 장애가 당뇨병성 신장병증인 약제학적 조성물.
- [0232] 86. 신장 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 질환 또는 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 의약의 제조시, 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 용도로서, 이러한 방법이 상기 대상체에게 상기 약제학적 조성을
- [0233] (i) 1.5 g/g 이하의 높 단백질 대 크레아티닌("UP/C") 비를 달성하기에 충분한 양으로;
- [0234] (ii) 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하기에 충분한 양으로; 또는
- [0235] (iii) 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하기에 충분한 용량 요법으로 투여함을 포함하는 용도:
- [0236] [화학식 I]



- [0237] .
- [0238] 87. 구현예 86에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 약제학적 조성물이 상기 대상체에게 투여 기간에 걸쳐 상기 투여 기간의 적어도 일부 동안 1.5 g/g 이하의 UP/C 비를 달성하거나 유지하기에 충분한 양으로 투여 되는 용도.
- [0239] 88. 하기의 치료 방법에서 사용하기 위한 의약의 제조시 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 용도:
- [0240] (i) 이를 필요로 하는 대상체에서 UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 유지시키는 방법(이러한 방법은 상기 대상체에게 상기 약제학적 조성을 UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 유지하기에 충분한 양으로 투여함을 포함한다); 또는
- [0241] (ii) 이를 필요로 하는 대상체에서 UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 감소시키는 방법(이러한 방법은 상기 대상체에게 상기 약제학적 조성을 환자의 UP/C 비를 1.5 g/g 이하로 감소시키기에 충분한 양으로 투여함을 포함한다):

[0242]

[화학식 I]



[0243]

[0244]

89. 구현예 86 내지 88 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 대상체가 상기 약제학적 조성물의 투여 전에 1.5 g/g 초과의 UP/C 비를 갖거나 가졌던 용도.

[0245]

90. 구현예 86 내지 89 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 방법이 상기 대상체의 UP/C 비에 있어서 상기 대상체의 기본선 UP/C 비에 대해 적어도 40%의 감소를 달성하는 용도.

[0246]

91. 구현예 86 내지 90 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 1.5 g/g 이하의 UP/C 비가 상기 약제학적 조성물의 투여 8주 내에 달성되는 용도.

[0247]

92. 구현예 86 내지 91 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 1.5 g/g 이하의 UP/C 비가 상기 약제학적 조성물의 투여 26주 내에 달성되는 용도.

[0248]

93. 구현예 86 내지 92 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 1.5 g/g 이하의 UP/C 비가 상기 약제학적 조성물의 투여 8개월 내에 달성되는 용도.

[0249]

94. 구현예 87에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 투여 기간이 8주인 용도.

[0250]

95. 구현예 87에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 투여 기간이 26주인 용도.

[0251]

96. 구현예 87에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 투여 기간이 8개월인 용도.

[0252]

97. 구현예 86 내지 96 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 대상체에게 투여된, 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양이 약 50 mg/일 내지 약 1000 mg/일인 용도.

[0253]

98. 구현예 97에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 대상체에게 투여된, 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양이 약 200 mg/일 내지 약 800 mg/일인 용도.

[0254]

99. 구현예 97에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 대상체에게 투여된, 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양이 약 200 mg/일인 용도.

[0255]

100. 구현예 97에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 대상체에게 투여된, 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양이 약 400 mg/일인 용도.

[0256]

101. 구현예 97에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 대상체에게 투여된, 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양이 약 800 mg/일인 용도.

[0257]

102. 구현예 86 내지 96 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 초기 용량에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 후속적인 용량으로 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하고, 여기서 상기 후속적인 용량이 상기 초기 용량보다 더 큰 용도.

[0258]

103. 구현예 102에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 초기 용량이 400 mg/일이고 상기 후속적인 용량이 800 mg/일인 용도.

[0259]

104. 구현예 102에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 초기 용량이 200 mg/일이고 상기 후속적인 용량이 400 mg/일인 용도.

[0260]

105. 구현예 104에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 대상체가 체중이 50 kg 미만인 어린이인 용도.

- [0261] 106. 구현예 102 내지 105에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 초기 투여가 2주의 기간을 갖는 용도.
- [0262] 107. 구현예 86 내지 96 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 1 내지 3주 동안 400 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 800 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하는 용도.
- [0263] 108. 구현예 86 내지 96 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 1 내지 3주 동안 200 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 400 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하는 용도.
- [0264] 109. 구현예 108에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 대상체가 체중이 50 kg 미만인 어린이인 용도.
- [0265] 110. 구현예 86 내지 96 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 용도로서,
- [0266] 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 초기 용량에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 후속적인 용량에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하고, 여기서 상기 후속적인 투여가 상기 초기 용량보다 더 크며;
- [0267] 이러한 방법이 후속적인 투여 전 상기 대상체의 혈압을 측정함을 추가로 포함하는 용도.
- [0268] 111. 구현예 110에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 초기 용량이 400 mg/일이고 상기 후속적인 용량이 800 mg/일인 용도.
- [0269] 112. 구현예 110에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 초기 용량이 200 mg/일이고 상기 후속적인 용량이 400 mg/일인 용도.
- [0270] 113. 구현예 112에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 대상체가 체중이 50 kg 미만인 어린이인 용도.
- [0271] 114. 구현예 110 내지 113에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 초기 투여가 1 내지 3주의 기간을 갖는 용도.
- [0272] 115. 구현예 86 내지 96에 따른 의약의 제조시 용도로서,
- [0273] 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 1 내지 3주 동안 400 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후 상기 대상체에게 800 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하고;
- [0274] 이러한 방법이 상기 후속적인 투여 전에 상기 대상체의 혈압을 측정함을 추가로 포함하는 용도.
- [0275] 116. 구현예 86 내지 96 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 용도로서,
- [0276] 여기서 상기 투여가 (1) 상기 대상체에게 1 내지 3주 동안 200 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 투여; 및 (2) 상기 초기 투여 후, 상기 대상체에게 400 mg/일에서 상기 화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 후속적인 투여를 포함하고;
- [0277] 이러한 방법이 상기 후속적인 투여 전에 상기 대상체의 혈압을 측정함을 추가로 포함하는 용도.
- [0278] 117. 구현예 116에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 대상체가 체중이 50 kg 미만인 어린이인 용도.
- [0279] 118. 구현예 86 내지 117 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 화합물이 화학식 I을 갖는 용도.
- [0280] 119. 구현예 86 내지 118 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 용도로서, 상기 대상체에게 하나 이상의 추가의 치료제를 투여함을 추가로 포함하는 용도.
- [0281] 120. 구현예 86 내지 119 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 신장 질환 또는 장애가 초점 분절 사구체경화증(FSGS)인 용도.
- [0282] 121. 구현예 120에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 FSGS가 원발성 FSGS인 용도.

- [0283] 122. 구현예 120에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 FSGS가 2차 FSGS인 용도.
- [0284] 123. 구현예 120에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 FSGS가 유전성 FSGS인 용도.
- [0285] 124. 구현예 86 내지 119 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 신장 질환 또는 장애가 IgA 신장병증인 용도.
- [0286] 125. 구현예 86 내지 119 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 신장 질환 또는 장애가 특발성 막성 신장병증(IMN)인 용도.
- [0287] 126. 구현예 86 내지 119 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 용도로서, 여기서 상기 신장 질환 또는 장애가 당뇨병성 신장병증인 용도.
- [0288] 127. 구현예 1 내지 37, 45 내지 78, 및 86 내지 119 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 방법, 사용하기 위한 약제학적 조성물, 또는 용도로서, 여기서 상기 신장 질환 또는 장애가 사구체 기능과 관련된 질환인 방법, 사용하기 위한 약제학적 조성물, 또는 용도.
- [0289] 128. 구현예 1 내지 37, 45 내지 78, 및 86 내지 119 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 방법, 사용하기 위한 약제학적 조성물, 또는 용도로서, 여기서 상기 신장 질환 또는 장애가 알포트 증후군인 방법, 사용하기 위한 약제학적 조성물, 또는 용도.
- [0290] 129. 구현예 1 내지 37, 45 내지 78, 및 86 내지 119 중 어느 하나에 따른 의약의 제조시 방법, 사용하기 위한 약제학적 조성물, 또는 용도로서, 여기서 상기 신장 질환 또는 장애가 루푸스 신장염인 방법, 사용하기 위한 약제학적 조성물, 또는 용도.

약제학적 제형

- [0292] 일 국면에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제형 및 투여를 위한 기술은, 예를 들면, 문헌: "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990에서 찾을 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 후술된 바와 같이 제형화된다.
- [0293] 일부 구현예에서, 부형제는 자체로서 치료제가 아닌, 담체, 회석제, 보조제(adjuvant), 또는 치료제를 대상체에게 전달하기 위한 비히클(vehicle)로서 사용되거나 또는 약제학적 조성물에 첨가되어 이의 취급 또는 저장 특성을 증진시키거나 경구 투여에 적합한 캡슐, 정제, 필름 코팅된 정제, 캐플렛(caplet), 젤 캡(gel cap), 환제, 펠렛, 비드 등과 같은 별개의 물품으로의 조성물의 용량 단위의 제형화를 촉진시키는 임의의 물질을 포함한다. 예를 들면, 부형제는 계면활성제(surface active agent)(또는 "표면활성제(surfactant)"), 담체, 회석제, 봉해제, 결합제, 습윤제, 중합체, 윤활제, 활주제, 코팅제 또는 코팅 보조제, 필름 형성 물질, 감미제, 가용화제, 연화제(smoothing agent), 혼탁제, 유쾌하지 않은 맛 또는 냄새를 차폐하거나 대응시키기 위해 첨가된 물질, 풍미제, 착색제, 향료 또는 조성물의 외관을 개선시키기 위해 첨가된 물질, 또는 이의 조합일 수 있다.

- [0294] 허용되는 부형제는 예를 들면, 미세결정성 셀룰로즈, 락토즈, 슈크로즈, 전분 분말, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 알칸산의 셀룰로즈 에스테르, 셀룰로즈 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산나트륨, 폴리비릴-피롤리돈, 폴리비닐알코올, 염수, 텍스트로즈, 만니톨, 락토즈 일수화물, 레시틴, 알부민, 글루탐산나트륨, 시스테인 하이드로콜로라이드, 크로스카멜로즈 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 폴록사머(예컨대, 폴록사머 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403, 및 407, 및 폴록사머 105 벤조에이트, 폴록사머 182 디벤조에이트 407 등), 나트륨 라우릴 설페이트, 콜로이드성 이산화규소 등을 포함한다. 정제 및 캡슐제용의 적합한 부형제의 예는 미세결정성 셀룰로즈, 규화된 미세결정성 셀룰로즈, 락토즈 일수화물, 크로스카멜로즈 나트륨, 나트륨 전분, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 폴록사머 188, 나트륨 라우릴 설페이트, 콜로이드성 이산화규소, 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 연질 젤라틴 캡슐용으로 적합한 부형제의 예는 식물성 오일, 왁스, 지방, 및 반고체 및 액체 폴리올을 포함한다. 용액 및 시럽의 제조를 위해 적합한 부형제는 예를 들면, 물, 폴리올, 슈크로즈, 전화 당(invert sugar), 및 글루코즈를 포함한다. 화합물은 또한 미세캡슐화된 형태로 제조될 수 있다. 경우에 따라, 흡수 향상 제제(예를 들면, 리포좀)를 활용할 수 있다. 치료용으로 허용되는 부형제는 약제학적 분야에 잘 공지되어 있으며, 예를 들면, 문헌: "Handbook of Pharmaceutical Excipients," 5th

edition (Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Siân C Owen, eds. 2005), and "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 21st edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)에 기술되어 있다.

[0295] 일부 구현예에서, 표면활성제가 사용된다. 경구 약물형 중의 습윤제로서 계면활성제의 용도는 문헌, 예를 들면 "H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, *Pharmazeutische Technologie*, 2nd edition, Thieme 1989, page 260"에 기술되어 있다. "Advanced Drug Delivery Reviews" (1997), 23, pages 163-183"에 공개된 바와 같은 다른 논문으로부터, 특히 약제학적 활성 화합물의 투과능 및 생이용능을 개선시키기 위해 계면활성제를 사용하는 것이 가능함이 알려져 있다. 계면활성제의 예는 음이온성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제, 양쪽성(zwitterionic) 계면활성제, 및 이의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 폴리(옥시에틸렌)소르비탄 지방산 에스테르, 폴리(옥시에틸렌) 스테아레이트, 폴리(옥시에틸렌)알킬 에테르, 폴리글리콜화된 글리세라이드, 폴리(옥시에틸렌) 피마자 오일, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴록사미, 지방산 염, 담즙 염, 알킬 설페이트, 담즙 염파 레시틴의 혼합된 미셀(mixed micelle), 글루코즈 에스테르 비타민 E TPGS(D-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트), 나트륨 라우릴 설페이트 등, 및 이의 혼합물을 포함한다.

[0296] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "담체"는 세포 또는 조직내로의 화합물의 혼입을 촉진시키는 화학적 화합물을 정의한다. 예를 들면, 디메틸 설폐사이드(DMSO)는 많은 유기 화합물의 유기체의 세포 또는 조직내로의 흡수를 촉진하므로, 일반적으로 활용된 담체이다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "회석제"는 목적한 화합물을 용해할 뿐만 아니라 화합물의 생물학적 활성 형태를 안정화할 물 속에 회석된 화학적 화합물을 정의한다. 완충된 용액 속에 용해된 염은 일반적으로 당해 분야에서 회석제로서 활용된다. 하나의 일반적으로 사용된 완충된 용액은 사람 혈액의 염 농도를 모방하므로 인산염 완충된 염수이다. 완충제 염은 용액의 pH를 낮은 농도에서 조절할 수 있으므로, 완충된 회석제는 화합물의 생물학적 활성을 거의 변형시키지 않는다. 일부 구현예에서, 화합물 슈크로즈, 프로토스, 글루코즈, 갈락토즈, 락토즈, 말토즈, 전화 당, 탄산칼슘, 락토즈, 전분, 미세결정성 셀룰로즈, 락토즈 일수화물, 인산수소칼슘, 무수인산수소칼슘, 크실리톨, 소르비톨, 말티톨, 만니톨, 이소밀트, 및 글리세롤, 폴리덱스트로즈, 전분 등과 같은 약제학적으로 허용되는 폴리올, 또는 이의 임의의 혼합물이 사용된다. 치료학적 용도를 위한 허용되는 담체 또는 회석제는 약제 분야에 잘 알려져 있으며, 예를 들면, 문헌:"Remington's Pharmaceutical Sciences," 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)에 기술되어 있다.

[0297] 일부 구현예에서, 전분, 점토, 셀룰로즈, 알긴, 검, 또는 가교결합된 중합체와 같은 봉해제가 예를 들면, 투여 후 정제 봉해를 촉진시키기 위해 사용된다. 적합한 봉해제는 예를 들면, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈(PVP-XL), 나트륨 전분 글리콜레이트, 알긴산, 메타크릴산 DYB, 미세결정성 셀룰로즈, 크로스포비돈, 폴라크릴린 칼륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 전분, 예비젤라틴화된 전분, 크로스카멜로즈 나트륨 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 또한 습윤제 또는 유화제와 같은 소량의 무독성 보조 물질, pH 완충제 등; 예를 들면, 아세트산나트륨, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 나트륨 아세테이트, 트리에탄올아민 올레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 디옥틸 나트륨 설포석시네이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 등을 포함한다.

[0298] 일부 구현예에서, 결합제가 예를 들면, 응집성 품질(cohesive quality)을 제형에 부여함으로써 수득되는 용량 형태가 압축 후 온전하게 남아있도록 보증하기 위해 사용된다. 적합한 결합제 물질은 미세결정성 셀룰로즈, 젤라틴, 당(예를 들면, 슈크로즈, 글루코즈, 텍스트로즈 및 말토덱스트린), 폴리에틸렌글리콜, 왁스, 천연 및 합성 검, 폴리비닐피롤리돈, 예비젤라틴화된 전분, 포비돈, 셀룰로즈성 중합체(예를 들면, 하이드록시프로필 셀룰로즈(HPC), 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(HPMC), 메틸 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈 등) 등을 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제형은 주요 부형제(들)의 압축능(compressibility)을 향상시키기 위한 적어도 하나의 결합제를 포함한다. 예를 들면, 제형은 다음 범위의 다음의 결합제 중 적어도 하나를 포함할 수 있다: 약 2% 내지 약 6% w/w의 하이드록시프로필 셀룰로즈(Klucel); 약 2% 내지 약 5% w/w의 폴리비닐피롤리돈(PVP); 약 1% 내지 약 5% w/w의 메틸셀룰로즈; 약 2% 내지 약 5%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈; 약 1% 내지 약 5% w/w의 에틸셀룰로즈; 약 1% 내지 약 5% w/w의 나트륨 카복시 메틸셀룰로즈 등을 포함한다. 당해 분야의 기술자는 본원에 기술된 제형에 사용될 수 있는 추가의 결합제 및/또는 양을 인식할 수 있다. 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 인식될 수 있는 바와 같이, 본원에 개시된 제형내에 혼입되는 경우, 주요 충전제(들) 및/또는 다른 부형제의 양은 변화되지 않은 용량형의 전체 단위 중량을 유지하기 위하여 첨가된 결합제의 양을 수용하기 위하여 상응하게 감소시킬 수 있다. 하나의 구현예에서, 결합제는 용액으로부터 분무, 예컨대, 습윤 과립화되어 결합 활성을 증가시킬 수 있다.

[0299] 하나의 구현예에서, 윤활제가 특정의 용량 형태의 제작시 사용된다. 예를 들면, 윤활제는 정제를 생산하는 경우

사용될 수 있다. 하나의 구현예에서, 윤활제는 타정 단계 직전에 첨가될 수 있고 양호한 분산을 수득하기 위하여 최소의 기간 동안 다른 성분과 혼합될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 윤활제를 사용할 수 있다. 적합한 윤활제의 예는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 스테아르산, 활석, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드 중합체(예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜의 경우 Carbowax® 및 폴리에틸렌 옥사이드의 경우 Polyox®의 등록 상표명으로 미시간주 미들랜드 소재의 Dow Chemical Company로부터 이용가능함), 나트륨 라우릴 설페이트, 마그네슘 라우릴 설페이트, 나트륨 올레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, DL-류신, 콜로이드성 실리카, 및 당해 분야에 공지된 다른 것들을 포함한다. 대표적인 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 및 스테아르산마그네슘과 나트륨 라우릴 설페이트의 혼합물이다. 윤활제는 약 0.25% 내지 약 50%의 정제 중량, 전형적으로 약 1% 내지 약 40%, 보다 전형적으로 약 5% 내지 약 30%, 및 가장 전형적으로 20% 내지 30%의 정제 중량을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 스테아르산마그네슘은 윤활제로서 첨가되어, 예를 들면, 분말 유동을 개선시키고, 배합물이 타정 장치 및 편치 표면에 접착하는 것을 방지하며, 정제가 타정 다이(tablet die)로부터 깨끗하게 배출되도록 하는 윤활을 제공한다. 일부 구현예에서, 스테아르산마그네슘은 약제학적 제형에 약 0.1% 내지 약 5.0% w/w, 또는 약 0.25% 내지 약 4% w/w, 또는 약 0.5% w/w 내지 약 3% w/w, 또는 약 0.75% 내지 약 2% w/w, 또는 약 0.8% 내지 약 1.5% w/w, 또는 약 0.85% 내지 약 1.25% w/w, 또는 약 0.9% 내지 약 1.20% w/w, 또는 약 0.85% 내지 약 1.15% w/w, 또는 약 0.90% 내지 약 1.1% w/w, 또는 약 0.95% 내지 약 1.05% w/w, 또는 약 0.95% 내지 약 1% w/w의 범위의 농도에서 첨가될 수 있다. 상기 범위는 대표적인 범위의 예이다. 당해 분야의 통상의 기술자는 본원에 기술된 제형 속에 사용될 수 있는 추가의 윤활제 및/또는 양을 인식할 수 있다. 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 인식될 수 있는 바와 같이, 본원에 개시된 약제학적 조성물내로 혼입되는 경우, 주요 충전제(들) 및/또는 다른 부형제의 양은 용량형의 전체 단위 중량을 변화시키지 않고 유지하기 위하여 첨가된 윤활제(들)의 양을 수용하기 위해 상응하게 감소시킬 수 있다.

[0300] 일부 구현예에서, 활주제가 사용된다. 활주제의 예는 콜로이드성 이산화규소, 삼규산화마그네슘, 분말화된 셀룰로즈, 전분, 활석, 및 인산칼슘 등, 및 이의 혼합물을 포함한다.

[0301] 일부 구현예에서, 제형은 코팅, 예를 들면, 필름 코팅을 포함할 수 있다. 필름 코팅이 포함되는 경우, 코팅 제제는 예를 들면, 필름-형성 중합체, 가소제 등을 포함할 수 있다. 또한, 코팅은 안료 또는 유백화제(opacifier)를 포함할 수 있다. 필름-형성 중합체의 예는 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 폴리비닐 피롤리돈, 및 전분을 포함한다. 가소제의 예는 폴리에틸렌 글리콜, 트리부틸 시트레이트, 디부틸 세베케이트, 피마자 오일, 및 아세틸화된 모노글리세라이드를 포함한다. 또한, 안료 및 유백화제의 예는 다양한 색상의 산화철, 많은 색상의 레이크 염료(lake dye), 이산화티탄 등을 포함한다.

[0302] 일부 구현예에서, 색상 첨가제가 포함된다. 착색제는 용량형 강도를 구별하기에 충분한 양으로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 약물에 사용하기 위해 승인된 색상 첨가제(참고: 21 C.F.R. pt. 74)를 시판 제형에 첨가하여 정제 강도를 차별화할 수 있다. 다른 약제학적으로 허용되는 착색제 및 이의 조합의 사용 또한 본 개시내용에 포함된다.

[0303] 본원에 개시된 바와 같은 약제학적 조성물은 개선된 이전, 전달, 내성 등을 제공하는 임의의 다른 제제를 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 예를 들면, 산제, 페이스트제, 젤리제, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소포(vesicle)(예를 들면, Lipofectin®), DNA 접합체, 무수 흡수 페이스트, 수중유(oil-in-water) 및 유중수(water-in-oil) 유화액, 카보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜)의 유화액, 반-고체 젤, 및 카보왁스를 함유하는 반고체 혼합물을 포함한다.

[0304] 다양한 구현예에서, 알코올, 에스테르, 황산화 지방족 알코올 등을 계면활성제로서 사용할 수 있으며; 슈크로즈, 글루코즈, 락토즈, 전분, 결정화된 셀룰로즈, 만니톨, 경질 무수 실리케이트, 마그네슘 알루미네이트, 마그네슘 메타실리케이트 알루미늄, 합성 규산알류미늄, 탄산칼슘, 탄산 나트륨산, 인산수소칼슘, 칼슘 카복시메틸 셀룰로즈 등을 부형제로서 사용할 수 있고; 스테아르산마그네슘, 활석, 경화 오일 등을 연화제로서 사용할 수 있으며; 코코넛 오일, 올리브 오일, 참깨 오일, 땅콩 오일, 및 대두를 현탁화제 또는 윤활제로서 사용할 수 있고; 셀룰로즈 또는 당과 같은 탄수화물의 유도체로서 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐의 유도체로서의 메틸 아세테이트메타크릴레이트 공중합체, 또는 에스테르 프탈레이트와 같은 가소제를 현탁화제로서 사용할 수 있다.

[0305] 하나의 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 약제학적 조성물은 하나 이상의 방부제, 안정화제, 염료, 감미제, 향료, 풍미제 등을 추가로 포함한다. 예를 들면, 나트륨 벤조에이트, 아스코르브산, 및 p-하이드록시벤조산의

에스테르를 방부제로서 포함시킬 수 있다. 항산화제 및 혼탁화제가 또한 약제학적 조성물 속에 포함될 수 있다.

[0306] 단독 치료요법으로서 사용되는 것 외에, 본원에 개시된 화합물 및 약제학적 조성물은 또한 조합 치료요법에서 용도를 찾을 수 있다. 효과적인 조합 치료요법은 다수의 활성 성분을 포함하는 단일의 약제학적 조성물을 사용하거나, 2개 이상의 명백한 약제학적 조성물을 사용하여 달성할 수 있다. 대안적으로 각각의 치료요법은 수분 내지 수개월 밤위의 간격으로 다른 것을 앞서거나 따를 수 있다.

[0307] 일부 구현예에서, 나열된 부형제 중 하나 이상, 또는 임의의 조합은 본원에 개시된 약제학적 조성물 또는 방법에 구체적으로 포함될 수 있거나 배제될 수 있다.

[0308] 임의의 상기한 제형은 본원의 개시내용에 따른 치료 및 치료요법에 적절할 수 있으나, 단 약제학적 조성물 속의 하나 이상의 활성 성분은 제형에 의해 불활성화되지 않으며 제형은 투여 경로와 생리학적으로 혼화성이고 내성이다(참고: 또한 Baldrick P., "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance." *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 32(2):210-8 (2000); Charman W.N., "Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts." *J. Pharm. Sci.* 89(8):967-78 (2000), 및 약제 화학자에게 잘 공지된 제형, 부형제, 및 담체와 관련된 추가의 정보에 대한 여기에서의 인용).

[0309] 일부 구현예에서, 상기 부형제는 총 조성물 중량의 약 95% 까지의 양, 또는 총 조성물 중량의 약 85% 까지, 또는 총 조성물 중량의 약 75% 까지, 또는 총 조성물 중량의 약 65% 까지, 또는 총 조성물 중량의 약 55% 까지, 또는 총 조성물 중량의 약 45% 까지, 또는 총 조성물 중량의 약 43% 까지, 또는 총 조성물 중량의 약 40% 까지, 또는 총 조성물 중량의 약 35% 까지, 또는 총 조성물 중량의 약 30% 까지, 또는 총 조성물 중량의 약 25% 까지, 또는 총 조성물 중량의 약 20% 까지, 또는 총 조성물 중량의 약 15% 까지, 또는 총 조성물 중량의 약 10% 까지, 또는 그 미만의 양으로 존재할 수 있다.

[0310] 당해 분야의 기술자에 의해 인식될 바와 같이, 부형제의 양은 약물 투여량 및 용량형 크기에 의해 결정될 것이다. 본원에 개시된 일부 구현예에서, 용량형 크기는 약 200 mg 내지 800 mg이다. 본원에 개시된 다른 구현예에서, 용량형 크기는 약 200 mg이다. 본원에 개시된 추가의 구현예에서, 용량형 크기는 약 400 mg이다. 본원에 개시된 추가의 구현예에서, 용량형 크기는 약 800 mg이다. 당해 분야의 기술자는 중량 범위가 제조될 수 있으며 본 개시내용에 포함됨을 인식할 것이다.

[0311] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 자체적으로 공지된 방식으로, 예컨대, 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 선별(levigating), 유화, 캡슐화, 인트랩핑(entrappling), 또는 타정 공정의 수단에 의해 제조될 수 있다.

[0312] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 정제, 필름 코팅된 정제, 캡슐, 캐플렛, 환제, 젤 캡, 펠렛, 비드, 또는 당의정 용량형 속에 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 저-용량 제형을 제공할 수 있다. 본원에 개시된 제형은 예를 들면, 신속한 타정 프레스 속도, 감소된 압축력, 감소된 배출력, 배합 균일성, 함량 균일성, 색상의 균일한 분산, 가속화된 봉해 시간, 신속한 용해, 저 마손도(friability)(바람직하게는 포장, 선적, 퍽-앤드-퍽(pick-and-pack) 등과 같은, 다운스트림 공정(downstream processing)) 및 거의 변화가 없는 용량형 물리적 특성(예컨대, 중량, 경도, 두께, 마손도 등)을 포함하는, 양호한 약물 가공 품질을 제공할 수 있다.

[0313] 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다. 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물의 투여에 적합한 경로는 예를 들면, 경구, 직장, 경점막, 국소, 또는 장내 투여; 및 근육내, 피하, 정맥내, 척수내 주사, 척추강내, 직접적인 심실내, 복강내, 비강내, 또는 안내 주사를 포함하는 비경구 전달을 포함할 수 있다. 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 예정된 속도에서 연장되거나 시간조절된, 펄스된(pulsed) 투여를 위한, 데포트 주사(depot injection), 삼투압 펌프, 환제, 경피(전기운반 포함) 패치 등을 포함하는, 지연되거나 조절된 방출 용량형일 수 있다.

[0314] 주사가능 물질은 액체 용액 또는 혼탁제, 주사 전 액체 속의 용액 또는 혼탁제용으로 적합한 고체 형, 또는 유화액으로서의 통상적인 형태로 제조될 수 있다. 적합한 부형제는 예를 들면, 물, 염수, 텍스트로즈, 만니톨, 락토즈, 레시틴, 알부민, 나트륨 글루타메이트, 시스테인 하이드로클로라이드 등을 포함할 수 있다. 또한, 경우에 따라, 주사가능한 약제학적 조성물은 습윤제, pH 완충제 등과 같은 무독성 보조 물질을 소량 함유할 수 있다. 생리학적으로 혼화성인 완충제는 헹크스 용액(Hanks' solution), 링거액(Ringer's solution), 또는 생리학적 염수 완충액을 포함한다. 경우에 따라, 흡수 향상 제제(예를 들면, 리포좀)을 활용할 수 있다.

[0315] 경점막 투여의 경우, 투과될 장벽에 적절한 투과제를 제형 속에 사용할 수 있다.

[0316]

예컨대, 거환 주사(bolus injection) 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용 약제학적 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 또한, 활성 화합물의 혼탁액은 적절한 오일성 주사 혼탁액으로서 제조될 수 있다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클은 참깨 오일과 같은 지방 오일, 또는 대두, 자몽, 또는 아몬드 오일과 같은 다른 유기 오일, 또는 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드와 같은 혼성 지방산 에스테르, 또는 리포좀을 포함한다. 수성 주사 혼탁액은 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 소르비톨, 또는 텍스트란과 같은 혼탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 임의로, 혼탁액은 또한 화합물의 용해도를 증가시켜 고 농축 용액을 제조하도록 하는 적합한 안정화제 또는 제제를 함유할 수 있다. 주사용 제형은 단위 투여량 형태, 예컨대, 앰풀(ampoule) 또는 다중-투여량 용기 속에, 첨가된 방부제와 함께 존재할 수 있다. 조성물은 이러한 형태를 오일성 또는 수성 비히클 속에 혼탁액, 용액, 유화액로서 이러한 형태를 취할 수 있으며, 혼탁화제, 안정화제, 또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예컨대, 멸균 발열물이 없는 물을 사용하여 구성시키기 위한 분말 형태로 존재할 수 있다.

[0317]

경구 투여를 위해, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 활성 화합물을 당해 분야에 공지된 약제학적으로 허용되는 담체와 조합하여 제형화할 수 있다. 이러한 담체는 치료될 환자가 경구 섭취하기 위한 정제, 필름 코팅된 정제, 환제, 당의정, 캡슐제, 액체, 젤제, 젤 캡, 펠렛, 비드, 시럽제, 슬러리제, 혼탁제 등으로 화합물이 제형화되도록 할 수 있다.

[0318]

경구 사용을 위한 약제학적 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 합하고, 임으로 수득되는 혼합물을 분쇄하고, 경우에 따라, 적합한 보조제를 첨가한 후, 과립 혼합물을 가공하여, 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득할 수 있다. 적합한 부형제는 특히, 락토즈, 슈크로즈, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당; 및 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 겹 트라가칸트, 메틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸-셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 또는 폴리비닐파롤리돈(PVP)과 같은 셀룰로즈 제제와 같은 충전제이다. 경우에 따라, 가교-결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 알긴산나트륨과 같은 이의 염과 같은 봉해제를 가할 수 있다. 적합한 코팅을 갖는 당의정 코어는 또한 본 개시내용의 범위내에 있다. 이러한 목적을 위해, 농축된 당 용액을 사용할 수 있으며, 이는 임의로 겹 아라비(gum arabic), 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카보풀 젤, 폴리에틸렌 글리콜, 이산화티탄, 래커 용액(lacquer solution), 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료를 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 확인하거나 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 가할 수 있다. 이러한 목적을 위해, 농축된 당 용액을 사용할 수 있으며, 이는 임의로 겹 아라비, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카보풀 젤, 폴리에틸렌 글리콜, 이산화티탄, 래커 용액, 또는 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료를 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특성화하거나 확인하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 가할 수 있다. 또한, 안정화제를 가할 수 있다. 일부 구현예에서, 경구 투여용 제형은 이러한 투여에 적합한 투여량이다. 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제형은 허용되는 즉시 방출형 용해 프로파일 및 견고한, 조절가능한 제조 방법을 갖는다.

[0319]

경구적으로 사용될 수 있는 약제학적 제제는 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏 캡슐제(push-fit capsule) 뿐만 아니라, 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 제조된 연질의, 밀봉된 캡슐제도 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐제는 락토즈와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 또는 활석 또는 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제, 및 임의로 안정화제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐제에서, 활성 화합물은 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은, 적합한 액체 속에 용해시키거나 혼탁시킬 수 있다. 또한, 안정화제를 가할 수 있다.

[0320]

볼내 투여(buccal administration)를 위해, 조성물은 통상의 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지제(lozenge)의 형태를 취할 수 있다.

[0321]

흡입에 의한 투여를 위해, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 추진제, 예컨대, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소, 또는 다른 적합한 가스의 사용으로, 가압된 팩(pack) 또는 네뷸라이저(nebulizer)로부터 에어로졸 분무 제시의 형태로 편리하게 전달된다. 가압된 에어로졸의 경우에, 투여 단위는 벨브를 제공함으로써 계량된 양을 전달하여 측정할 수 있다. 흡입제 또는 취입기에서 사용하기 위한 예컨대, 젤라틴의 캡슐 및 카트리지(cartridge)는 화합물 및 락토즈 또는 전분과 같은 적합한 분말 기재의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화될 수 있다.

[0322]

또한 안내, 비강내, 및 동맥내 전달을 포함하는 용도를 위한 약제 분야에 잘 공지된 다양한 약제학적 조성물이 또한 본원에 개시되어 있다. 이러한 사용에 적합한 침투제는 일반적으로 당해 분야에 공지되어 있다. 안내 전달을 위한 약제학적 조성물은 눈 점적제, 또는 젤란 겸(gellan gum)과 같은 수용성 형태의 활성 화합물의 수성 안

과 용액(Shedden et al., *Clin. Ther.* 23(3):440-50, 2001) 또는 하이드로겔(Mayer et al., *Ophthalmologica* 210(2):101-3, 1996); 안과 연고; 액체 담체 매질 속에 혼탁된 약물-함유 소 중합체 입자인, 미세입상체(microparticulate)와 같은 안과 혼탁제(Joshi, *J. Ocul. Pharmacol.* 10(1):29-45, 1994), 액체-가용성 제형(Alm et al., *Prog. Clin. Biol. Res.* 312:447-58, 1989), 및 미세구(Mordenti, *Toxicol. Sci.* 52(1):101-6, 1999); 및 눈 삽입물을 포함한다. 이러한 적합한 약제학적 제형은 안정성 및 편안함을 위해 멸균되고, 등장성이며, 완충되도록 제형화될 수 있다. 비강내 전달용 약제학적 조성물은 흔히 많은 각각의 비강 분비물을 시뮬레이션하도록 제조되어, 일반적인 섬모 작용(ciliary action)의 유지를 보증하는 점적제 및 스프레이를 포함할 수 있다. "Remington's Pharmaceutical Sciences," 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)에 기술되고, 당해 분야의 기술자에게 잘 알려져 있는 바와 같이, 적합한 제형은 가장 흔히 및 바람직하게는 등장성이고, 약하게 완충되어 5.5 내지 6.5의 pH를 유지하며, 가장 흔히 및 바람직하게는 항미생물 방부제 및 적절한 약물 안정화제를 포함한다. 귀내 전달을 위한 약제학적 제형은 눈에 국소 적용하기 위한 혼탁제 및 연고를 포함한다. 이러한 청각 제형에 일반적인 용매는 글리세린 및 물을 포함한다.

[0323] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 좌제 또는 정체 관장(retention enema)과 같은 직장 조성물, 예컨대, 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 통상의 좌제 기재를 함유하는 것들로 제형화될 수 있다.

[0324] 앞서 기술된 제형 외에, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 데포 제제(depot preparation)로 제형화될 수 있다. 이러한 장기 작용 제형은 이식(예를 들면 피하 또는 근육내)에 의해 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질(예를 들면, 허용되는 오일 속의 유화액) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체, 예를 들면, 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[0325] 소수성 화합물의 경우, 적합한 약제학적 담체는 벤질 알코올, 비극성 계면활성제, 수-흔화성 유기 중합체, 및 수성 상을 포함하는 공용매 시스템일 수 있다. 사용된 일반적인 공용매 시스템은 VPD 공-용매 시스템이며, 이는 무수 에탄올 속에 용적에 대해 제조된, 3% w/v 벤질 알코올, 8% w/v의 비극성 표면활성제 폴리소르베이트 80TM, 및 65% w/v의 폴리에틸렌 글리콜 300의 용액이다. 공-용매 시스템의 비율은 이의 용해도 및 독성 특성을 파괴하지 않고 현저하게 변화될 수 있다. 또한, 공-용매 성분의 동일성(identity)은 변할 수 있는데; 예를 들면, 다른 저-독성 비극성 계면활성제를 폴리소르베이트 80TM 대신 사용할 수 있고, 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기는 변할 수 있으며; 다른 생적합성 중합체가 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, 폴리비닐 피롤리돈을 대체할 수 있으며; 다른 당 또는 다당류가 텍스트로즈를 대체할 수 있다.

[0326] 대안적으로, 소수성 약제학적 화합물을 위한 다른 전달 시스템을 사용할 수 있다. 리포좀 및 유화액은 소수성 약물의 전달 비히를 또는 담체의 잘 알려진 예이다. 일부 구현예에서, 디메틸설포사이드와 같은 특정의 유기 용매를 또한 사용할 수 있다.

[0327] 또한, 화합물을 치료제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스와 같은 서방출 시스템을 사용하여 전달할 수 있다. 다양한 서방출 물질이 확립되어 있으며 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 서방출 캡슐제는 이들의 화학적 특성에 따라 수주 내지 100일에 걸쳐 화합물을 방출한다. 치료 시약의 화학적 특성 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가의 전략을 사용할 수 있다.

[0328] 세포내로 투여하려는 제제는 당해 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 잘 공지된 기술을 사용하여 투여할 수 있다. 예를 들면, 이러한 제제는 리포좀으로 캡슐화(encapsulation)될 수 있다. 리포좀 형성 시기에 수용액 속에 존재하는 분자는 수성 내부내로 흔입된다. 리포좀 성분은 외부 미세-환경으로부터 보호되고, 리포좀이 세포 막과 융합되므로, 세포 세포질내로 효율적으로 전달된다. 리포좀은 조직-특이적인 항체로 코팅될 수 있다. 리포좀은 표적화되어 목적한 기관에 의해 선택적으로 흡수될 것이다. 대안적으로, 작은 소수성 유기 분자를 세포내에 직접 투여할 수 있다.

투여 방법

[0329] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물은 임의의 적합한 수단에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 투여 방법의 예는 (a) 캡슐제, 정제, 과립제, 스프레이, 시럽제, 및 다른 이러한 형태의 투여를 포함하는, 경구 경로를 통한 투여; (b) 드립(drip), 스프레이, 좌제, 고약(salve), 연고 등과 같은 수성 혼탁제, 오일성 제제 등으로서의 투여를 포함하는, 직장, 질내, 요도내, 안내, 비강내, 및 귀내와 같은 비-경구 경로를 통한 투여; (c) 주입 펌프 전달을 포함하는, 주사, 피하, 복강내, 정맥내, 근육내,

피내, 안와내, 관절내, 척추내, 흉골내 등을 통한 투여; (d) 신장 또는 심장 부위내 직접 주사에 의한, 예컨대, 데포트 이식에 의한 것과 같은 국소 투여; 및 (e) 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 살아있는 조직과 접촉시키기 위한 당해 분야의 기술자에게 적절한 것으로 여겨지는 것으로서, 국소 투여를 포함한다.

[0331] 투여에 적합한 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 의도된 목적을 달성하는데 효과적인 양으로 함유되는 조성물을 포함한다. 용량은 목적한 효과를 달성하기 위해 조절될 수 있으나, 체중, 식이, 동시 투약과 같은 요인, 및 의학 분야의 숙련가가 인식할 다른 요인에 의존할 것이다. 보다 구체적으로, 치료학적 유효량은 치료되는 대상체에게 치료학적 이점을 제공하기에 효과적인 화합물의 양을 의미한다.

[0332] 치료될 상태의 중증도 및 반응성에 따라서, 용량은 또한 수 일 내지 수 주 동안 지속되는 치료 과정으로 또는 치유되거나 또는 질환 상태의 축소가 달성될 때까지 서방출 조성물의 단일 투여일 수 있다. 투여될 조성물의 양은 치료되는 대상체, 고통의 중증도, 투여 방식, 및 처방하는 주치의의 판단을 포함하는 많은 인자에 의존할 것이다. 하나의 구현예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 경구적으로 또는 주사를 통해 1일당 0.001 mg/kg 내지 2500 mg/kg의 환자에 체중의 용량으로 투여될 수 있다. 추가의 구현예에서, 성인 사람에 대한 용량 범위는 0.01 mg 내지 10 g/일이다. 별개의 단위로 제공된 정제 또는 다른 형태의 표시는 편리하게는 이러한 투여량에서 또는 이의 다수로서 효과적인, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양, 예를 들면, 5 mg 내지 1000 mg, 일반적으로 약 100 mg 내지 약 800 mg을 함유하는 단위를 함유할 수 있다. 사용된 용량은 환자의 연령 및 성별, 치료되는 정밀한 장애, 및 이의 중증도를 포함하는 다수의 요인에 의존할 것이다. 또한, 투여 경로는 상태 및 이의 중증도에 따라 변할 수 있다.

[0333] 염이 투여되는 경우에, 투여량은 유리 염기의 투여량으로서 계산될 수 있다.

[0334] 일부 구현예에서, 환자에게 투여된 약제학적 조성물의 투여량 범위는 약 0.01 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg의 환자의 체중일 수 있다. 투여량은 환자에 의해 요구되는 바에 따라, 1일 이상 동안 제공된 1회 또는 일련의 2회 이상일 수 있다.

[0335] 일부 구현예에서, 성인 사람 환자에 대한 1일 투여량 요법은 예를 들면, 0.1 mg 내지 2000 mg, 또는 1 mg 내지 1500 mg, 또는 5 mg 내지 1000 mg의 각각의 활성 성분의 경구 용량일 수 있다. 다른 구현예에서, 1 mg 내지 1000 mg, 50 mg 내지 900 mg, 및 100 mg 내지 800 mg의 각각의 활성 성분의 경우 용량이 투여된다. 일부 구현예에서, 경구 용량은 1일당 1 내지 4회 투여된다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 조성물은 연속적인 정맥내 주입에 의해, 1일당 1000 mg까지의 각각의 활성 성분의 용량에서 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 연속 투여요법의 기간 동안, 예를 들면 1주 이상 동안, 또는 수개월 또는 수년 동안 투여될 것이다.

[0336] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량 요법은 기간 동안 투여되며, 이러한 기간은 예를 들면, 적어도 약 4주 내지 적어도 약 8주, 적어도 약 4주 내지 적어도 약 12주, 적어도 약 4주 내지 적어도 약 16주 이상일 수 있다. 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량 요법은 1일에 3회, 1일에 2회, 매일, 격일로, 주당 3회, 격주, 1개월당 3회, 1개월당 1회, 실질적으로 연속적으로, 또는 연속적으로 투여될 수 있다.

[0337] 국소 투여 또는 선택적인 섭취의 경우에, 약물의 유효 국소 농도는 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있다. 투여된 조성물의 양은 치료되는 대상체, 대상체의 체중, 고통의 중증도, 및 투여 방식에 의존할 수 있다.

[0338] 하나의 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 10 mg 내지 약 1000 mg의 약물의 양을 함유하는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여량을 경구적으로, 1개월당 3회, 1개월당 1회, 주당 1회, 3일마다 1회, 격일마다 1회, 1일당 1회, 1일당 2회, 1일당 3회로, 실질적으로 연속적으로, 또는 연속적으로, 치료의 바람직한 기간 동안 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 엔도텔린-의존성 또는 안지오텐신 II-의존성 장애의 치료시 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0339] 다른 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 100 mg 내지 약 1000 mg의 약물의 양을 함유하는 투여량을 경구적으로, 1개월당 3회, 1개월당 1회, 주당 1회, 3일마다 1회, 격일마다 1회, 1일당 1회, 1일당 2회, 1일당 3회로, 치료의 바람직한 기간 동안 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 엔도텔린-의존성 또는 안지오텐신 II-의존성 장애의 치료시 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 사용하는 방법에 관한 것이다.

- [0340] 여전히 다른 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 200 mg의 약물의 양을 함유하는 투여량을 경구적으로, 1개월당 3회, 1개월당 1회, 주당 1회, 3일마다 1회, 격일마다 1회, 1일당 1회, 1일당 2회, 또는 1일당 3회로, 치료의 바람직한 기간 동안 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 엔도텔린-의존성 또는 안지오텐신 II-의존성 장애의 치료시 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 사용하는 방법을 제공한다.
- [0341] 추가의 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 400 mg의 약물의 양을 함유하는 투여량을 경구적으로, 1개월당 3회, 1개월당 1회, 주당 1회, 3일마다 1회, 격일마다 1회, 1일당 1회, 1일당 2회, 또는 1일당 3회로, 치료의 바람직한 기간 동안 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 엔도텔린-의존성 또는 안지오텐신 II-의존성 장애의 치료시 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 사용하는 방법을 제공한다.
- [0342] 추가의 구현예에서, 본 개시내용은 용량당 약 800 mg의 약물의 양을 함유하는 투여량을 경구적으로, 1개월당 3회, 1개월당 1회, 주당 1회, 3일마다 1회, 격일마다 1회, 1일당 1회, 1일당 2회, 또는 1일당 3회로, 치료의 바람직한 기간 동안 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 엔도텔린-의존성 또는 안지오텐신 II-의존성 장애의 치료시 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 사용하는 방법을 제공한다.
- [0343] 추가의 구현예에서, 본 개시내용은 1일당 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 또는 약 0.2 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 체중(또는 약 1 mg 내지 약 2500 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 800 mg)의 활성 화합물의 용량을 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 엔도텔린-의존성 또는 안지오텐신 II-의존성 장애의 치료시 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 사용하는 방법을 제공하며, 이는 단일의 용량으로 또는 1일 1 내지 4회와 같이, 개별적으로 분할된 용량의 형태로 투여될 수 있다.
- [0344] 조성물은, 경우에 따라, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여량 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 디스펜서(dispenser) 장치로 제공될 수 있다. 팩은 예를 들면, 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여를 위한 지시사항을 동반할 수 있다. 팩 또는 디스펜서는 또한 약제의 제조, 사용, 또는 판매를 조정하는 정부 기관에 의해 처방된 형태의 용기와 연관된 주의사항을 동반할 수 있으며, 이러한 주의사항은 사람 또는 수의과용 투여를 위한 약물 형태의 기관에 의한 승인을 반영한다. 이러한 주의사항은, 예를 들면, 처방 약물에 대한 미국 식품 의약국에 의해 승인된 표지, 또는 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 혼화성의 약제학적 담체 속에 제형화된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 또한 제조되어, 적절한 용기 속에 놓이거나, 지시된 상태의 치료를 위해 표지될 수 있다.
- [0345] 실시예
- [0346] 실시예 1
- [0347] 장기간 신장 생존의 예측인자(predictor)로서의 단백뇨
- [0348] 초점 분절 사구체경화증(FSGS)을 지닌 환자에서, 단백뇨는 현재 질환 활성의 예측인자로서 사용된다. 단백뇨가 FSGS를 지닌 환자에서 장기간 신장 생존을 예측하는데 사용될 수 있는지를 측정하기 위하여, 단백뇨에 있어서 예측 데이터, 평가된 사구체 여과율(estimated Glomerular Filtration Rate: eGFR), 및 말기 단계 신장 질환(ESRD) 상태를 Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE)으로부터 118명의 FSGS 환자에서 수집하였다. 높은 단백질 대 크레아티닌("UP/C") 비를 생검(biopsy) 시 및 생검 후 처음 1년 동안 4개월마다 측정하였다.
- [0349] 카플란-마이어 분석(Kaplan-Meier analyses)을 생성시켜 ESRD로의 후속적인 진행 또는 eGFR에서 40% 감소에 있어서의 단백뇨의 효과를 평가하였다. 단백뇨는 완전한(UP/C 비 <0.3 g/g) 및 부분적인(UP/C 비에 있어서 50% 감소 및 UP/C 비 <3.5 g/g) 차도(remission)의 통상의 정의에 의해 분류하였다. ROC 분석을 수행하여 단백뇨의 다른 중요한 한계치(threshold)를 측정하였다. 결과를 반복하고 초점 분절 사구체경화증 임상 시험(FSGS-CT)으로부터 109명의 환자를 이용하여 입증하였다.
- [0350] NEPTUNE에서, 39명의 환자는 ESRD로 진행하거나 후속 조치 동안 eGFR에 있어서 40% 감소하였다. 완전한 차도에 이르지만, 필수적으로 부분적인 차도가 아닌 것은 질병 진행의 감소된 위험과 연관되었다. ROC 분석을 사용하여, UP/C 비가 <1.5 g/g인 환자는 거의 진행하지 않는 경향이 있는 것으로 확인하였다(도 1a 및 도 1b).
- [0351] 단백뇨의 완전한 차도 또는 UP/C 비 <1.5 g/g에 도달하는 것은 FSGS를 지닌 환자에서 보다 우수한 장기간 결과와 연관되었다.
- [0352] 실시예 2
- [0353] 스파르센탄을 사용한 초점 분절 사구체경화증(FSGS)의 치료

- [0354] DUET 시험은 심각한 단백뇨 및 신장 기능의 점진적인 상실에 의해 특징화되는 희귀 장애인, 원발성 국소 분절 사구체경화증(FSGS)에 대한 치료로서 스파르센탄의 효능 및 안전성을 평가하는 2상의, 이중-블라인드(double-blind), 무작위 처리된, 활성-대조군, 용량-증가요법 연구(dose-escalation study)(NCT01613118)이다. 기본선뇨 단백질 대 크레아티닌("UP/C") 비가 1 g/g보다 더 크고 평가된 사구체 여과율이 30 ml/분 초과인 생검 입증된 원발성 FSGS(또는 질환과 관련된 족세포 단백질(podocyte protein)의 기록 문서)를 지닌 환자(8세 내지 75세 범위)가 연구에 적격이었다. 포함 기준은 또한, 18세 이상의 연령의 환자의 경우 평균 앓은 혈압이 $> 100/10$ mmHg 및 $< 145/96$ mmHg이거나 또는 < 18 세인 환자의 경우, 연령, 성별, 및 신장에 대해 평균 앓은 혈압이 $> 90/60$ mmHg이고 < 95 번째 백분위수(95th percentile)를 포함하였다. 포함 기준은 ≥ 1 개월 동안 안정한 투여량의 면역억제성 투약에 대한 허용성을 포함하였다. 포함 기준은 2차 FSGS; 심장, 간, 또는 면역 기능과 관련된 유의적인 의학 상태; 성인의 경우 체질량 지수 $> 40 \text{ kg/m}^2$ 또는 소아 환자의 경우 99번째 백분위수 + 5; 적혈구용적률 $< 27\%$ 또는 혜모글로빈 $< 9 \text{ g/dL}$; 혈청 칼륨 $> 5.5 \text{ mEq/L}$; 및 임신중이었거나, 수유중이었거나, 2가지 방법의 피임을 사용하는 것을 원치않는 임신가능성인 있는 여성을 포함하였다.
- [0355] 동의서에 서명하고 스크리닝 상(screening phase) 동안 모든 포함 및 배제 기준을 충족한 환자는 각각의 집단 내에서 스파르센탄(200 mg/일; 400 mg/일; 및 800 mg/일) 또는 고정된 최대 용량의 활성 대조군(ARB 이르베사르탄, 300 mg/일에서)을 3:1 비율로 제공받는 3개의 확대된 용량 집단 중 하나로 무작위 지정되기 전에 2주의 안지오텐신 수용체 차단제(ARB) 및 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 세척 기간을 거쳤다. 1차 종점은 기본선으로부터 UP/C 비(뇨 단백질 배출의 척도로서 측정됨)에 있어서의 변화였다. 변형된 반응자 분석인, 8주째에 UP/C 비 $\leq 1.5 \text{ g/g}$ 와 UP/C 비에 있어서 $> 40\%$ 감소를 달성한 환자의 비를 제2 종점으로 평가하였다.
- [0356] 8주의 이중-블라인드 기간의 완료 후, 환자는 추가로 136주 동안 개방-표지 연장에서 이들의 지정된 용량으로 스파르센탄 치료를 지속하였다. 이르베사르탄 대조군 아암(arm) 환자는 이들이 포함되었던 이중-블라인드 용량 그룹에 따라 제공받았던 용량에서 스파르센탄 치료를 제공받았다.
- [0357] 1차 종점의 분석은 연구 약물 중 적어도 하나의 용량을 제공받고 기본선 및 8주 UP/C 비 값을 갖는(즉, 8주의 이중-블라인드 치료를 완료함) 96명의 무작위 환자를 포함하였다. 예비-명시된 분석 순서는 (1) 모든 스파르센탄 용량 대 이르베사르탄; (2) 스파르센탄 800- 및 400-mg 용량 대 이르베사르탄; (3) 스파르센탄 400-mg 용량 대 이르베사르탄; (4) 스파르센탄 800-mg 용량 대 이르베사르탄.
- [0358] 모든 스파르센탄 용량 그룹을 혼주(pooling)한 후, 스파르센탄-처리된 환자는 이르베사르탄 처리된 것과 비교하여 UP/C 비에 있어서 보다 큰 감소를 입증하였다(45% 대 19%, $p < 0.01$; 표 1; 도 2). 유의적인 감소는 또한 혼주된 400 mg/일 내지 800 mg/일의 스파르센탄 그룹에서 검출되었다(47% 대 19%, $p < 0.05$; 표 2; 도 3).

[0359]

[표 1]

200 내지 800 mg/일의 스파르센탄으로 치료한 환자 및 300mg/일의 이르베사르탄으로 치료한 환자에 대한 기본선으로부터 8주까지 UP/C 비(g/g)에 있어서의 변화

	이르베사르탄	스파르센탄
기본선		
n	32	64
평균(SD)	4.017 (2.6717)	4.707 (3.7810)
중앙(median)	3.265	3.620
최소, 최대	0.88, 10.73	0.43, 18.66
8주		
n	32	64
평균(SD)	3.164 (2.2713)	3.300 (3.5719)
중앙	2.405	1.980
최소, 최대	0.43, 10.19	0.12, 14.47
기본선으로부터 8주까지의 변화%		
기하학적 LS평균	-18.5	-44.8
기하학적 LS평균에 있어서 변화%의 95% CI	(-34.6, 1.7)	(-52.7, -35.7)
p-값		0.006

[0360]

[표 2]

400 내지 800 mg/일의 스파르센탄으로 치료한 환자 및 300mg/일의 이르베사르탄으로 치료한 환자에 대한 기본선으로부터 8주까지 UP/C 비(g/g)에 있어서의 변화

	이르베사르탄	스파르센탄
기본선		
n	25	51
평균(SD)	3.816 (2.7160)	4.824 (4.0506)
중앙	2.970	3.530
최소, 최대	0.88, 10.73	0.43, 18.66
8주		
n	25	51
평균(SD)	2.990 (2.3598)	3.208 (3.4738)
중앙	2.390	1.900
최소, 최대	0.43, 10.19	0.12, 14.47
기본선으로부터 8주까지의 변화%		
기하학적 LS평균	-19.0	-47.4
기하학적 LS평균에 있어서 변화%의 95% CI	(-38.0, 5.9)	(-56.3, -36.9)
p-값		0.011

[0362]

[0363]

스파르센탄으로 치료한 환자에서 단백뇨의 감소는 집단내 비교가 통계적으로 유의적이지는 않았지만, 각각의 집단내 이르베사르탄으로 치료한 환자에서의 감소보다 더 컸다(표 3).

[0364]

[표 3]

200, 400, 또는 800 mg/일의 스파르센탄으로 치료한 환자 및
300 mg/일의 이르베사르탄으로 치료한 환자에 대한 기본선으로
부터 8주까지의 UP/C 비(g/g)에 있어서의 변화

스파르센탄 용량 집단	기본선으로부터의 감소 ¹ (%)		p-값 ²
	이르베사르탄	스파르센탄	
모두	18.5 (n = 32)	44.8 (n = 64)	0.006
400 mg 및 800 mg	19.0 (n = 25)	47.4 (n = 51)	0.011
200 mg	15.0 (n = 7)	33.1 (n = 13)	0.298
400 mg	28.1 (n = 17)	52.7 (n = 21)	0.056
800 mg	9.3 (n = 8)	41.3 (n = 30)	0.127

¹기하학적 최소 제곱 평균 감소.

²공분산의 분석으로부터의 P-값

[0365]

[0366]

기본선 또는 8주 UP/C 비 데이터는 9명의 스파르센탄-치료된 환자 및 4명의 이르베사르탄-치료된 환자에 대해서는 생략되었다. 치료 의향 분석(intent-to-treat analysis)을 수행하였으며, 여기서 생략된 데이터는 UP/C 비에 있어서 0의 변화로 입력되었다. 0 값을 입력한 후에도, 기본선으로부터 8주까지 UP/C 비에 있어서의 변화는 스파르센탄-치료된 환자와 이르베사르탄-치료된 환자 사이에서 유의적으로 상이하였다(도 4). 스파르센탄 용량 집단에 걸친 결과는 입력된 데이터없이 관찰된 결과 유사하였다(표 4).

[0367]

[표 4]

200, 400, 또는 800 mg/일의 스파르센탄으로 치료한 환자 및
300 mg/일의 이르베사르탄으로 치료한 환자에 대한 기본선으로
부터 8주까지의 UP/C 비(g/g)에 있어서의 치료 의향 분석 변화

스파르센탄 용량 집단	기본선으로부터의 감소 ¹ (%)		p-값 ²
	이르베사르탄	스파르센탄	
모두	15.7 (n=36)	42.7 (n=73)	0.004
400 mg 및 800 mg	15.9 (n=28)	44.8 (n=60)	0.008
200 mg	13.2 (n=8)	33.1 (n=13)	0.227
400 mg	23.6 (n=20)	50.5 (n=26)	0.033
800 mg	9.7 (n=8)	38.4 (n=34)	0.161

¹기하학적 최소 제곱 평균 감소.

²공분산의 분석으로부터의 P-값

[0368]

[0369]

>40% 감소와 함께 UP/C 비 ≤ 1.5 g/g을 달성한 환자의 비는 모든 스파르센탄 그룹(n=64)에서 걸쳐 28%이었고 이르베사르탄 치료 그룹(n=32)에서 9%이었다(피셔의 정확도 시험(Fisher's exact test), $p<0.05$)(표 5; 도 5).

[0370]

[표 5]

스파르센탄 그룹으로 치료한 환자 및 이르베사르탄으로 치료한 환자에서
 >40% 감소와 함께 UP/C 비 ≤ 1.5 g/g를 달성한 환자의 비

스파르센탄 용량 집단	환자의 비율(%)		p-값 ¹
	이르베사르탄	스파르센탄	
모두	9.4 (n=32)	28.1 (n=64)	0.040
400 mg 및 800 mg	12.0 (n=25)	31.4 (n=51)	0.092
200 mg	0.0 (n=7)	15.4 (n=13)	0.521
400 mg	17.7 (n=17)	38.1 (n=21)	0.282
800 mg	0.0 (n=8)	26.7 (n=30)	0.164

¹ 피셔의 정확도 시험으로부터의 P-값

[0371]

[0372]

완전한 차도(UP/C 비 <0.3 g/g)가 4명의 스파르센탄-치료된 환자에서 일어났지만, 이르베사르탄-치료된 환자에서는 일어나지 않았다. 또한, UP/C 비에 있어서 >40% 감소와 함께 UP/C 비 ≤ 1.5 g/g를 달성한 환자의 퍼센트는 스파르센탄을 지속적으로 제공받은 환자 및 이르베사르탄으로부터 스파르센탄으로 전환된 환자에서 개방-표지 기간(8주 내지 48주) 동안 증가하였다(도 6a 및 6b).

[0373]

이르베사르탄-치료된 및 스파르센탄-치료된 환자 둘 다는 기본선 값에 대해 평균 수축기 및 이완기 혈압에 있어서의 감소를 나타내었고; 이러한 감소는 스파르센탄-치료된 환자의 경우 통계적으로 유의적이었다(도 7). 어느 치료 그룹에 대해서도 eGFR(도 8), 또는 혈청 칼륨, N-말단 프로-B-형 나트륨이뇨펩타이드에 있어서 유의적인 변화 또는 차이는 없었다.

[0374]

치료 응급 부작용 사례의 범주 비교는 용량 변화 또는 차단을 초래하는 사례를 제외하고는, 사례의 발생이 이르베사르탄-치료된 환자와 스파르센탄-치료된 환자 사이에서 유사하였다(표 6). 발생빈도가 모든 환자에 걸쳐 5% 초과인 특이적인 치료 응급 부작용 사례의 발생 빈도는 표 7에 나타나 있다. 두통, 현기증, 및 부종과 같은 증상은 저혈압과 연관될 수 있으며 이를 증상 중 일부는 이르베사르탄으로 치료된 환자에 대해 스파르센탄으로 치료한 환자에서 보다 흔하였다. 그러나, 존재하는 부종의 악화에 있어서 이르베사르탄-치료된 환자와 스파르센탄-치료된 환자 사이에 유의적인 차이는 없었다(표 8).

[0375]

[표 6]

이르베사르탄 또는 스파르센탄을 사용한 치료 동안
치료 응급 부작용이 있는 환자의 퍼센트

	이르베사르탄 (n = 36)	스파르센탄, 모든 용량 (n = 73)
임의의 것	72.2	76.7
약물-관련	36.1	43.8
심각	2.8	2.7
용량 변화 또는 차단을 초래함	8.3	23.3
약물 중지를 초래함	2.8	4.1
연구 포기를 초래함	2.8	2.7
사망	0	0

[0376]

[0377]

[표 7]

5% 초과의 발생 빈도를 갖는 구체적인 사례에 대한, 이르베사르탄 또는
스파르센탄을 사용한 치료 동안 치료 응급 부작용이 있는 환자의 퍼센트

	이르베사르탄 (n = 36)	스파르센탄, 모든 용량 (n = 73)
두통	19.4	19.2
저혈압/기립성 저혈압	8.3	16.4
현기증	11.1	13.7
부종/말초 부종	2.8	12.3
오심	8.3	12.3
설사	2.8	8.2
구토	2.8	8.2
상 복부 통증	5.6	5.5
기침	5.6	4.1
피로	11.1	4.1
비 충혈	11.1	2.7
상 기도관 감염	5.6	2.7
근 경련	5.6	0

[0378]

[0379]

[표 8]

이르베사르탄으로 치료한 환자 및 스파르센탄으로 치료한 환자에서
기본선 및 8주째에서 부종의 중증도 (P -값 = NS)

부종 중증도 등급	이중-블라인드 기간동안 부종을 지닌 환자, %			
	이르베사르탄		스파르센탄, 모든 용량	
	기본선 (n = 29)	8주 (n = 28)	기본선 (n = 53)	8주 (n = 60)
0	76	86	66	65
1+ 내지 2+	21	14	32	30
3+ 내지 4+	3	0	2	5

[0380]

요약하면, 스파르센탄을 사용한 이중 AngII 및 ET 억제는 ARB 이르베사르탄을 사용한 AngII의 단독억제와 비교하여 유의적으로 보다 큰 항단백뇨 효과로 FSGS를 지닌 환자에서 단백뇨를 감소시켰다.

[0382]

실시예 3

[0383]

스파르센탄을 사용한 초기 분절 사구체경화증(FSGS)의 치료를 위한 다양한-용량 요법

[0384]

치료학적 유효 용량의 스파르센탄을 투여받은 환자는 감소된 단백뇨를 나타낼 수 있다. 그러나, 고 용량의 스파르센탄을 사용한 치료시 감소된 혈압은 또한 저혈압을 초래할 수 있다. 따라서, 초기에 보다 적은 용량의 스파르센탄을 투여한 후 혈압에 있어서의 변화가 저-용량 치료 후 관찰되지 않는 경우 용량을 증가시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0385]

FSGS를 지닌 환자에게 스파르센탄을 400 mg/일로 처음 2주 동안 투여한다. 치료 2주 후, 이러한 초기 용량의 내성을 스파르센탄의 용량을 800 mg/일으로 상승시키기 전에 평가한다. 2주 동안 400 mg/일에서 스파르센탄으로 치료한 후 혈압 측정치가 $>90/60$ mmHg인 환자에게 스파르센탄 800 mg/일의 용량을 투여하고 이러한 용량 수준을 지속한다. 무증상 BP $\leq 90/60$ mmHg를 나타내거나 기립성 저혈압의 임상 증상을 나타내지만 그렇지 않으면 2주 후 초기 용량을 견디는 환자는 400 mg/일의 용량의 섭취를 지속한다.

[0386]

2016년 10월 13일자로 출원된 미국 특허원 제62/407,860호 및 2016년 11월 16일자로 출원된 제62/423,079호를 포함하는, 본 명세서에 지칭되거나 출원 서지사항에 나열된 미국 특허, 미국 특허원 공보, 미국 특허원, 외국 특허, 외국 특허원, 및 비-특허 공보 모두는 이의 전문이 참고로 본원에 포함되어 있다.

[0387]

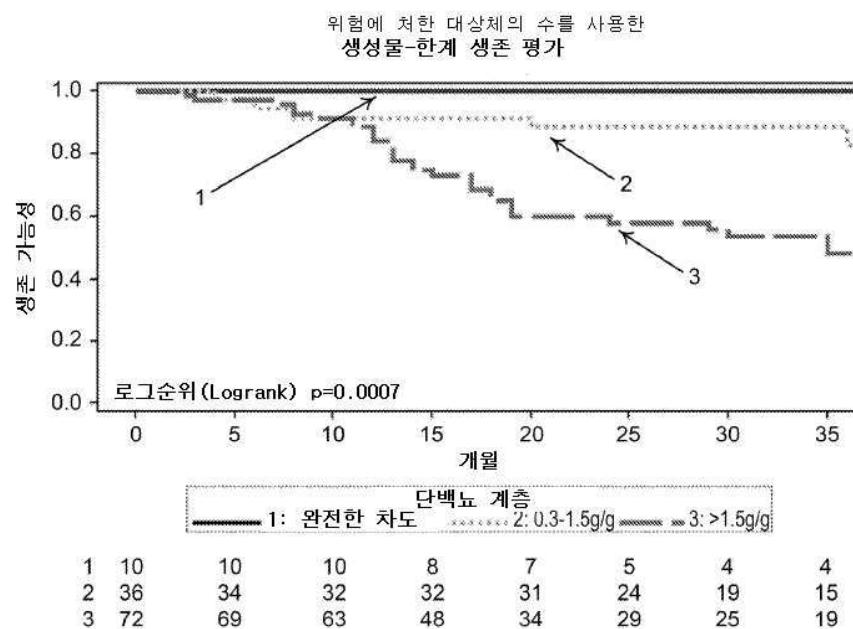
상기 기술된 다양한 구현예는 추가의 구현예를 제공하기 위하여 조합될 수 있다. 구현예의 국면은, 필요한 경우, 변형되어 다양한 특허, 출원, 및 공보의 개념을 사용함으로써 여전히 추가의 구현예를 제공할 수 있다. 이러한 및 다른 변화는 상술한 설명의 측면에서 구현예에 대해 이루어질 수 있다.

[0388]

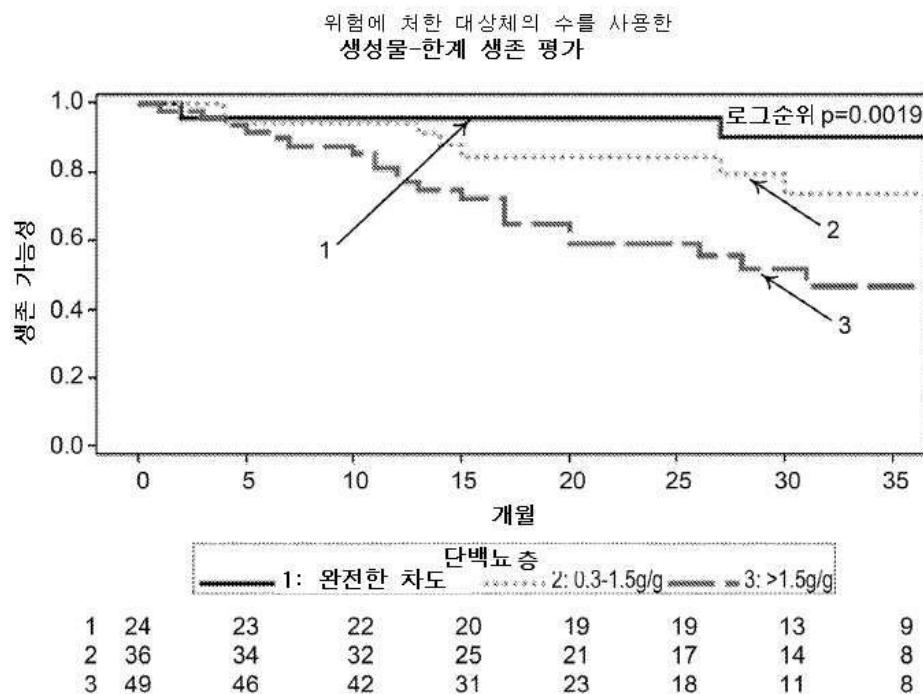
일반적으로, 다음의 청구범위에서, 사용된 용어는 청구범위를 명세서 및 청구범위에 개시된 구체적인 구현예로 한정하는 것으로 해석되어서는 안되며, 이러한 청구범위가 권리를 갖는 완전한 범위의 등가물과 함께 모든 가능한 구현예를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 청구범위는 본 개시내용에 의해 제한되지 않는다.

도면

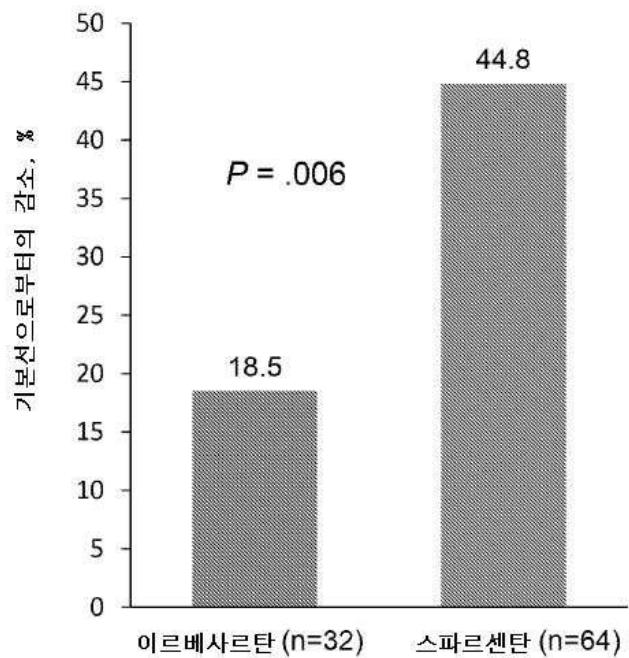
도면1a



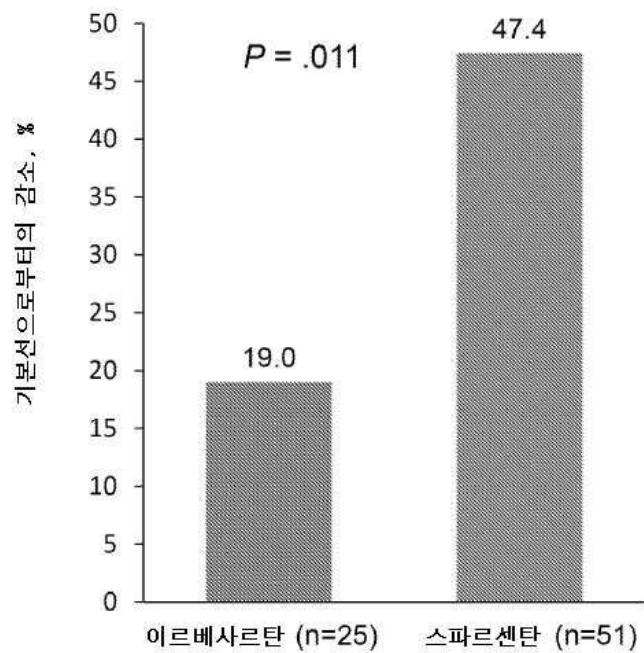
도면1b



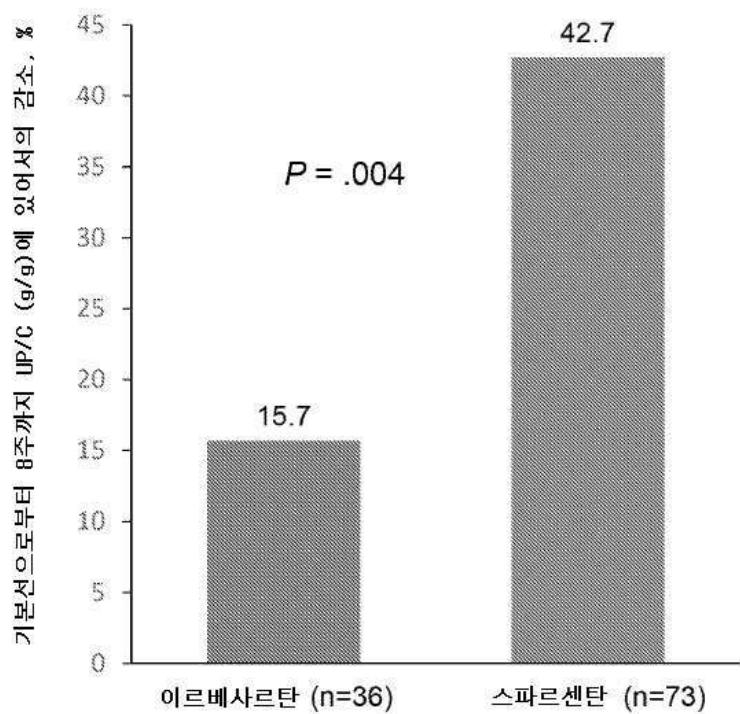
도면2



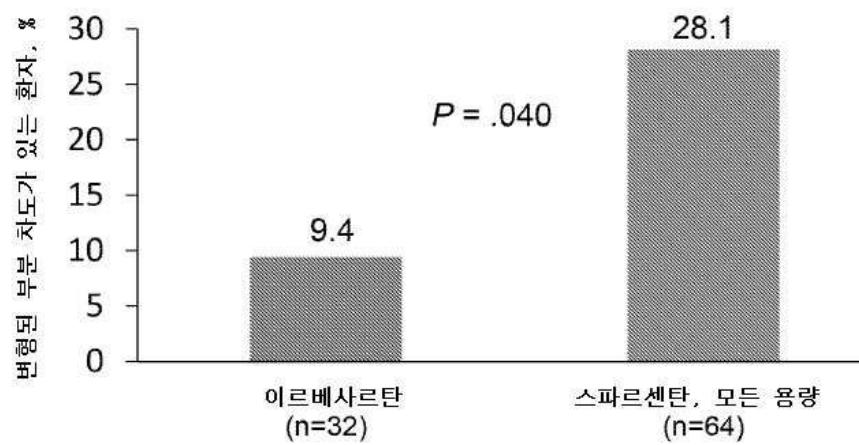
도면3



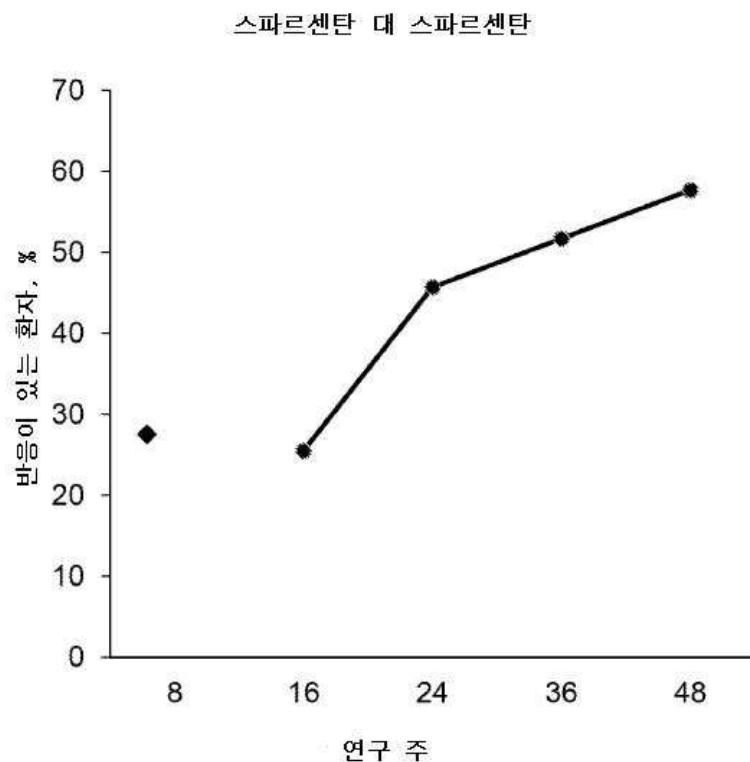
도면4



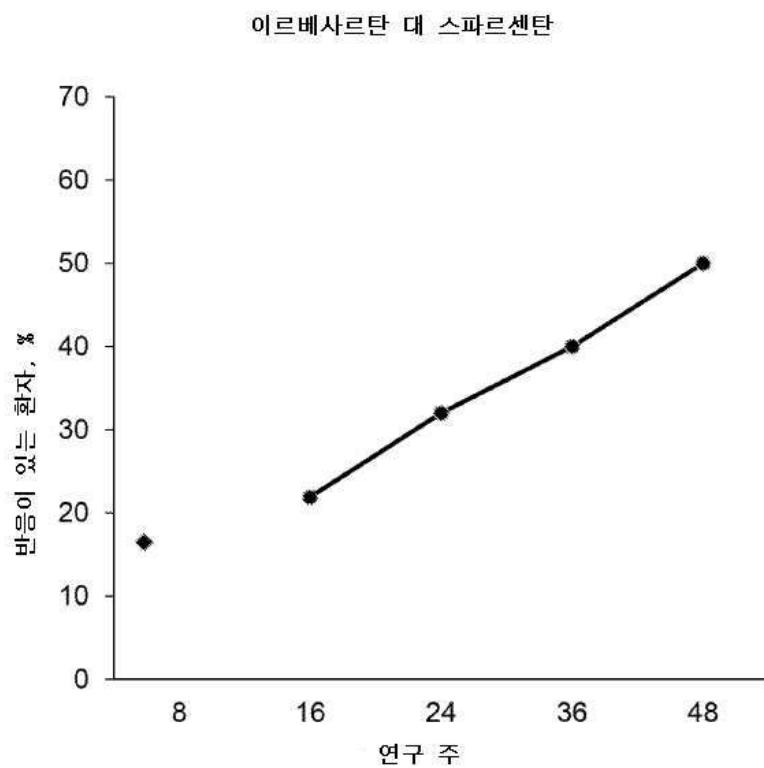
도면5



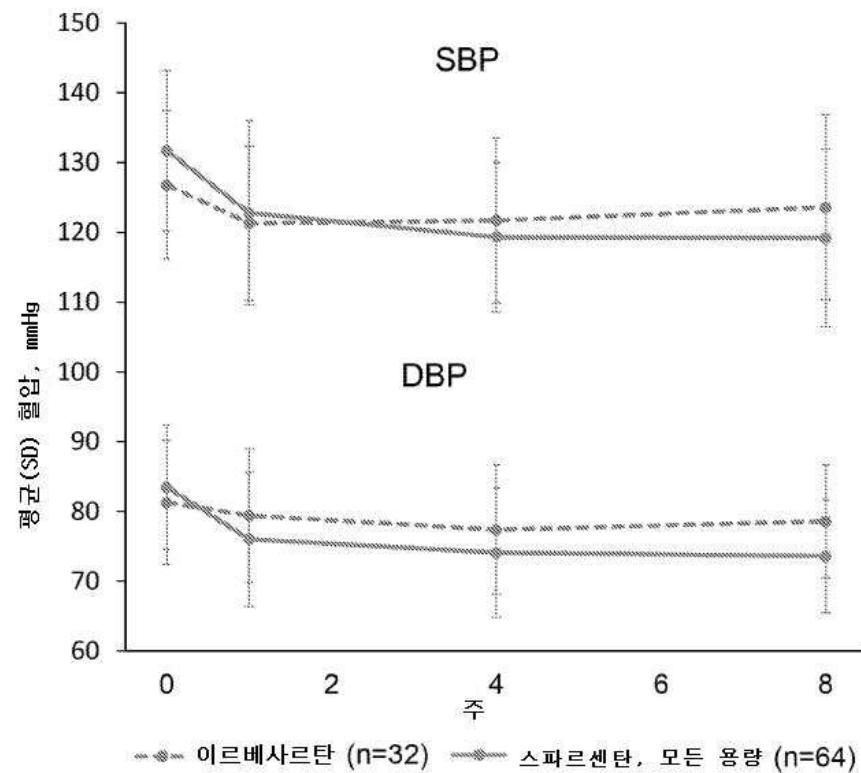
도면6a



도면6b



도면7



도면8

