



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월07일
(11) 등록번호 10-2762199
(24) 등록일자 2025년01월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/415 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/415 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7020223(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년03월08일
심사청구일자 2024년06월18일
(85) 번역문제출일자 2024년06월18일
(65) 공개번호 10-2024-0101698
(43) 공개일자 2024년07월02일
(62) 원출원 특허 10-2018-7026084
원출원일자(국제) 2016년03월08일
심사청구일자 2021년02월25일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2016/050636
(87) 국제공개번호 WO 2017/153702
국제공개일자 2017년09월14일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020140146073 A*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 4 항

(73) 특허권자
메레오 바이오파마 1 리미티드
영국 런던 더블유1취 0큐에프 카벤디쉬 플레이스 1
(72) 발명자
오포드, 콜린
영국 런던 더블유1취 0큐에프 카벤디쉬 플레이스 1
메레오 바이오파마 1 리미티드
클라크, 시릴
영국 런던 더블유1취 0큐에프 카벤디쉬 플레이스 1
메레오 바이오파마 1 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이윤기

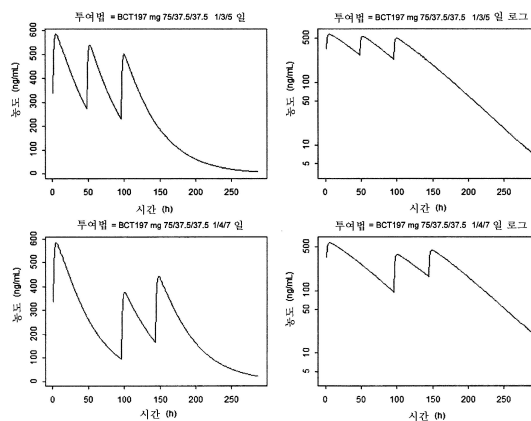
심사관 : 김수진

(54) 발명의 명칭 만성 폐쇄성 폐 질환의 급성 악화 치료를 위한 투약법

(57) 요약

본 발명은 소위 만성 폐쇄성 폐 질환의 급성 악화 (AECOPD) 치료에서, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 투여를 위한 신규한 투약법에 관한 것이다.

대표도



(72) 발명자

패럴, 콜름

영국 런던 더블유1취 0큐에프 카벤디쉬 플레이스 1
메레오 바이오파마 1 리미티드

파킨, 재클린

영국 런던 더블유1취 0큐에프 카벤디쉬 플레이스 1
메레오 바이오파마 1 리미티드

드 빅, 스테판

스위스 4056 바젤 리히트스트라쎄 35 노파르티스
파마 아게

(56) 선행기술조사문헌

W02007096151 A2

W02005110452 A2

W02005009973 A1

US20150031736 A1

US20030192533 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

공지예외적용 : 있음

명세서

청구범위

청구항 1

인간 환자에게 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 3 회의 개별적인 경구 치료 유효량을 매 투여량 사이에 하루 이상을 두고 최장 10 일의 기간 동안 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서 만성 폐쇄성 폐 질환의 급성 악화(AECOPD)의 치료를 위한 제약 조성물로서, 여기서 투여량은 1, 3 및 5일에 투여되고,

(i) 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 1회차 경구 투여량은 75 mg이고, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 2회차 경구 투여량은 40 mg이며, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 3회차 경구 투여량은 40 mg이거나; 또는

(ii) 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 1회차 경구 투여량은 40 mg이고, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 2회차 경구 투여량은 20 mg이며, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 3회차 경구 투여량은 20 mg인

제약 조성물.

청구항 2

인간 환자에게 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 3 회의 개별적인 경구 치료 유효량을 매 투여량 사이에 하루 이상을 두고 최장 10 일의 기간 동안 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서 만성 폐쇄성 폐 질환의 급성 악화(AECOPD)의 증상 경감을 위한 제약 조성물로서, 여기서 투여량은 1, 3 및 5일에 투여되고,

(i) 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 1회차 경구 투여량은 75 mg이고, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 2회차 경구 투여량은 40 mg이며, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 3회차 경구 투여량은 40 mg이거나; 또는

(ii) 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 1회차 경구 투여량은 40 mg이고, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 2회차 경구 투여량은 20 mg이며, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 3회차 경구 투여량은 20 mg인

제약 조성물.

청구항 3

인간 환자에게 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 3 회의 개별적인 경구 치료 유효량을 매 투여량 사이에 하루 이상을 두고 최장 10 일의 기간 동안 투여하는 것을 포함하는 만성 폐쇄성 폐 질환의 급성 악화(AECOPD)를 앓고 있는 인간 환자에서 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 내약성을 증가시키기 위한 제약 조성물로서, 여기서 투여량은 1, 3 및 5일에 투여되고,

(i) 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가

능한 염, 용매화물 또는 수화물의 1회차 경구 투여량은 75 mg이고, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 2회차 경구 투여량은 40 mg이며, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 3회차 경구 투여량은 40 mg이거나; 또는

(ii) 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 1회차 경구 투여량은 40 mg이고, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 2회차 경구 투여량은 20 mg이며, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 3회차 경구 투여량은 20 mg인

제약 조성물.

청구항 4

3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 3 회의 개별적인 경구 치료 유효량 및 상기 유효량을 매 투여량의 투여 사이에 하루 이상을 두고 최장 7 일의 기간 동안 개별적으로 투여하는 지시를 포함하는 안내문을 포함하는, 만성 폐쇄성 폐 질환의 급성 악화(AECOPD)를 앓고 있는 인간 환자를 치료하기 위한 키트로서, 여기서 투여량은 1, 3 및 5일에 투여되고,

(i) 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 1회차 경구 투여량은 75 mg이고, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 2회차 경구 투여량은 40 mg이며, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 3회차 경구 투여량은 40 mg이거나; 또는

(ii) 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 1회차 경구 투여량은 40 mg이고, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 2회차 경구 투여량은 20 mg이며, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 3회차 경구 투여량은 20 mg인

키트.

발명의 설명

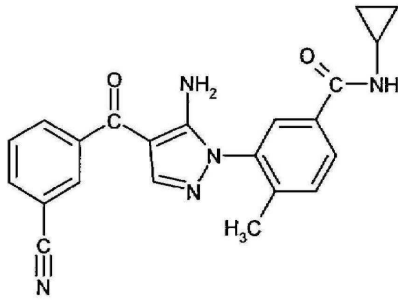
기술 분야

[0001] 본 발명은 소위 만성 폐쇄성 폐 질환의 급성 악화 (AECOPD) 치료에서, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 투여를 위한 신규한 투약법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인터루킨-1 (IL-1), IL6, IL-8 및 TNF-α를 포함하는 다수의 시토카인이 염증 반응에 참여한다. IL-1 및 TNF-α와 같은 시토카인의 과잉생산은 만성 폐쇄성 폐 질환의 급성 악화 (AECOPD)를 포함하는 다양한 질환에 연루되어 있다.

[0003] 인간 환자에서의 증거는 시토카인의 단백질 길항제가 만성 염증 질환의 치료에 효과적이라는 것을 나타낸다. 국제 특허 출원 W02005/009973에는 시토카인 억제 활성을 갖는 다양한 피라졸- 및 이미다졸- 기초 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체가 개시되어 있다. 이는 그러한 화합물이 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)을 포함하는 p38 키나아제, 특히 p38 α 및 β키나아제와 관련된 상태를 치료하는 데 사용될 수 있음을 개시한다. W02005/009973은 이러한 신규한 피라졸-기초 p38 키나아제 억제제 중 하나로서의 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드를 개시하고, 이의 제조 방법을 기술한다. 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드는 하기 화학 구조를 갖는다:



[0004]

[0005]

만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 및 만성 폐쇄성 폐 질환의 급성 악화 (AECOPD)는 상이한 치료를 요구하는 별개의 징후 또는 적어도 별개의 질환 상태에 관한 것이다. COPD의 급성 악화는 사망률의 증가, 폐 기능의 가속화된 감소, 및 삶의 질 저하와 관련되어 있다.

[0006]

WO 2013/139809에는 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 및 그의 제약상 허용가능한 유도체의 용도 및 AECOPD를 치료하는 데 있어서 이들 화합물의 용도를 개시한다. 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 단일 경구 투여량이 투여되었고, AECOPD의 안정한 질환 상태로의 회복에 대한 효과가 연구되었다. 경구 투여된 단일 투여량은 안정한 질환 상태로의 회복을 가속화시킨다.

[0007]

놀랍게도, 본 발명의 투약법은 AECOPD를 치료하는데 특히 효과적이라는 것이 밝혀졌다.

발명의 내용

[0008]

제1 측면에서, 본 발명은 환자에게 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 3 회의 개별적인 치료 유효량을 매 투여량 사이에 하루 이상을 두고 최장 10 일 동안 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서 AECOPD의 치료를 위한 제약 조성물을 제공한다.

[0009]

제2 측면에서, 본 발명은 환자에게 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 3 회의 개별적인 치료 유효량을 매 투여량 사이에 하루 이상을 두고 최장 10 일 동안 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서 AECOPD의 증상 또는 징후 경감을 위한 제약 조성물을 제공한다.

[0010]

제3 측면에서, 본 발명은 환자에게 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 3 회의 개별적인 치료 유효량을 매 투여량 사이에 하루 이상을 두고 최장 10 일 동안 투여하는 것을 포함하는 AECOPD를 앓고 있는 인간 환자에서 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 내약성을 증가시키기 위한 제약 조성물을 제공한다.

[0011]

제4 측면에서, 본 발명은 인간 환자에게 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 3 회의 개별적인 치료 유효량을 매 투여량 사이에 하루 이상을 두고 최장 10 일 동안 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 AECOPD를 치료하는 방법을 제공한다.

[0012]

제5 측면에서, 본 발명은 인간 환자에게 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 3 회의 개별적인 치료 유효량을 매 투여량 사이에 하루 이상을 두고 최장 10 일 동안 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서 AECOPD 증상을 경감시키는 방법을 제공한다.

[0013]

제6 측면에서, 본 발명은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체를 포함하는 제약 조성물의 3 회의 개별적인 투여량을 매 투여량의 투여 사이에 하루 이상을 두고 최장 10 일 동안 투여하는 것을 포함하는 AECOPD를 앓고 있는 인간 환자에서 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 내약성을 증가시키는 방법을 제공한다.

[0014]

3 회의 투여량은 연속 10 일 이상을 넘지 않는 기간 동안 투여된다. 바람직하게는, 3 회의 투여량을 연속 7 일 이상을 넘지 않는 기간 동안 투여한다.

[0015]

바람직하게는 상기 임의의 측면에 따른 조성물 또는 방법은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시

클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체를 포함하는 제약 조성물의 3 회의 개별적인 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 투여는 1, 6 및 10 일에 한다.

[0016] 바람직하게는 상기 임의의 측면에 따른 조성물 또는 방법은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체를 포함하는 제약 조성물의 3 회의 개별적인 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 투여는 1, 4 및 7 일에 한다.

[0017] 본 발명의 매우 바람직한 실시양태에서, 상기 임의의 측면에 따른 조성물 또는 방법은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체를 포함하는 제약 조성물의 3 회의 개별적인 투여량을 매 투여량의 투여 사이에 하루 이상을 두고 5 일의 기간 동안 투여하는 것을 포함한다.

[0018] 바람직하게는 상기 임의의 측면에 따른 조성물 또는 방법은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체를 포함하는 제약 조성물의 3 회의 개별적인 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 투여는 1, 3 및 5 일에 한다.

[0019] 본 발명의 제7 측면에서, 본 발명에 따른 조성물 또는 방법은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 4회차 투여량을 추가적으로 포함할 수 있으며, 여기서 4 회의 투여량은 매 투여량의 투여 사이에 하루 이상을 두고 최장 7 일 동안 투여된다. 환자가 특정 약물에 대해 다양한 반응을 보이는 것은 알려져 있다. 그러나, AECOPD의 급성 악화를 앓는 대다수의 환자에서 3 회의 투여량이 적절할 것으로 이해된다. 4회차 투여량은 바람직하게는 특히 심각한 AECOPD를 갖는 환자의 아집단, 예를 들어 COPD 급성 악화의 지속기간을 보다 길게 하는 호흡계에 또한 영향을 미치는 공존하는 심각한 상태 (예를 들어, 폐렴)에서 사용하기 위해 예정된다. 바람직하게는 4 회의 투여량은 최장 7 일 동안 투여된다. 이러한 환경에서, 투여량은 바람직하게는 1, 3, 5 및 7 일에 투여된다.

[0020] 만성 폐쇄성 폐 질환 (GOLD)에 대한 글로벌 계획은 포스트-기관지확장제 FEV₁을 기초로 한 COPD에서 공기흐름 제한의 심각성을 4 개의 카테고리로 분류하였다: GOLD 1-GOLD 4. 문헌[Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention, A guide for health care professionals, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc, 2016]. 본 발명의 조성물, 방법 및 키트는 COPD 3 및 COPD 4의 치료에, 및 또한 COPD 3 또는 COPD 4로 진행하려고 하는 COPD 2 환자에서, 즉 GOLD 3 및 4 단계 질환을 예방하는 데 사용됨에 특히 유용하도록 의도되었다. 각 악화에 의해, 환자가 호흡 기능의 기준선 수준에 도달할 가능성이 적어진다는 것은 알려져 있다. 이것은 악순환으로 이어지며, 환자의 급성 악화가 심할수록, 악화가 완화되는 데 더 오래 걸릴 것이고, 악화-전의 건강으로 복귀할 가능성이 적어져 보다 빈번한 급성 악화에 대한 취약성의 증가로 이어지며, 매번 더 나빠지고, 삶의 질을 감소시킬 것이다. 이는 치명적일 수 있다. 이들 특정 환자들에게는 임의선택적인 추가 4회차 투여량이 이전 3 회의 투여량에 대하여 추가로 주어질 수 있지만, 동일하게 7 일의 기간 이내이다.

[0021] 제8 측면에서, 본 발명은 또한 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 3 회의 개별적인 치료 유효량 및 상기 유효량을 매 투여량의 투여 사이에 하루 이상을 두고 최장 7 일 동안 개별적으로 투여하는 지시를 포함하는 안내문을 포함하는, AECOPD를 앓고 있는 인간 환자를 치료하기 위한 키트를 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 투여는 1, 4 및 7 일에 한다.

[0022] 추가적인 매우 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 임의의 측면에 따른 키트는 상기 유효량을 매 투여량의 투여 사이에 하루 이상을 두고 5 일의 기간 동안 개별적으로 투여하라는 지시를 포함한다. 바람직하게는 1, 3 및 5 일에 투여한다.

[0023] 추가적인 실시양태에서, 본 발명은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 4회차 투여량 및 상기 유효량을 매 투여량의 투여 사이에 하루 이상을 두고 투여하라는 지시를 포함하는 안내문을 추가적으로 포함하는 키트를 제공한다. 바람직하게는, 각각의 개별적인 투여량은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드를 포함한다. AECOPD의 급성 악화를 앓는 대다수의 환자에서 3 회의 투여량이 적절할 것으로 이해된다. 4회차, 임의선택적인 투여량은 바람직하게는 특히 심각한 AECOPD를 갖는 환자의 아집단, 예를 들어 COPD 급성 악화의 지속기간을 보다 길게 하는 호흡계에 또한 영향을 미치는 공존하는 심각한 상태 (예를 들어, 폐렴)에서 사용하기 위해 예정된다. 4 회의 투여량은 최장 7 일 동안 투여된다. 이러한 환경에서, 투여량은 바람직하게는 1, 3, 5 및 7 일에 투여된다.

도면의 간단한 설명

- [0024] 도 1: 1/3/5 일에서 (왼쪽 상단 패널) 및 1/4/7 일에서 (왼쪽 하단 패널) 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 (BCT197으로 지칭됨) 75/37.5/37.5 mg 투약법의 PK 프로파일. 오른쪽 패널은 로그 변환 데이터이다.
- 도 2: 1/3/5 일에서 (왼쪽 상단 패널) 및 1/4/7 일에서 (왼쪽 하단 패널) 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 (BCT197으로 지칭됨) 75/18/18 mg 투약법의 PK 프로파일. 오른쪽 패널은 로그 변환 데이터이다.
- 도 3: 1/3/5 일에서 (왼쪽 상단 패널) 및 1/4/7 일에서 (왼쪽 하단 패널) 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 (BCT197으로 지칭됨) 37.5/37.5/37.5 mg 투약법의 PK 프로파일. 오른쪽 패널은 로그 변환 데이터이다.
- 도 4: 1/3/5 일에서 (왼쪽 상단 패널) 및 1/4/7 일에서 (왼쪽 하단 패널) 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 (BCT197으로 지칭됨) 37.5/18/18 mg 투약법의 PK 프로파일. 오른쪽 패널은 로그 변환 데이터이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] COPD, 특히 중등도 또는 심각한 COPD를 갖는 환자는 급성 악화, 즉 환자를 안정된 상태로 복귀시키기 위해 입원이 요구되도록 그들의 상태가 갑자기 및 심각하게 악화되는 것을 겪을 수 있다. 의사는 전형적으로 경구용 스테로이드 (예를 들어 프레드니손(prednisone)) 및/또는 항생제 및/또는 산소로 급성 악화를 겪는 환자를 치료하지만, 임상적 이점이, 특히 경구 스테로이드의 경우에 미미하다. 비록 이는 임상 관행 및 입원 비용의 차이로 인해 국가마다 다르지만, 평균적으로 환자는 이전의 안정된 질환 상태로 회복하기 위해 병원에서 8.4 일을 보낼 필요가 있을 것이다. 때때로 회복은 완전하지 않다. 일부 급성 악화는 치명적인 것으로 입증되었다.
- [0026] 본 발명에 따르면, 바람직하게는 투여가능한 투여량, 바람직하게는 단위 투여량이 7 일의 기간 동안 투여되며, 각 투여량의 투여 사이에 하루 이상이 있어야 한다. 바람직하게는, 투여량의 투여가 격일로 이루어진다. 바람직하게는, 각각의 개별적인 투여량은 각 투여 사이에 36 시간 이상의 기간, 바람직하게는 각 투여 사이에 42 시간 이상의 기간을 갖는다. 바람직한 투여 계획은 1 일, 3 일, 5 일; 1 일, 3 일, 6 일; 1 일, 3 일, 7 일; 1 일, 4 일, 6 일; 1 일, 4 일, 7 일; 또는 1 일, 5 일, 7 일을 포함한다. 가장 바람직하게는, 투여 계획은 1 일, 3 일, 5 일 또는 1 일, 3 일, 6 일을 포함한다. 가장 바람직하게는 투여는 1, 3 및 5 일에 한다. 도 1 내지 8은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드를 각각 1, 3 및 5 일과 1, 4 및 7 일에 투여한 경우의 투여 프로파일을 도시한다.
- [0027] 추가적인 바람직한 실시양태에서, 10 일의 기간 동안 투여될, 바람직하게는 단위 투여량인, 투여가능한 투여량이 있고, 각각의 투여량의 투여 사이에 하루 이상을 두어야 한다. 바람직하게는, 상기 투여량의 투여는 1, 6, 및 10일에 이루어진다.
- [0028] 매우 바람직한 실시양태에서, 상기 개시된 방법, 조성물 또는 키트 중 임의의 것은 3 회의 투여량을 매 투여량의 투여 사이에 하루 이상을 두고 5 내지 7 일의 기간 동안 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는 1, 3 및 5 일에 투여한다.
- [0029] 3 회의 투여량 각각은 비경구, 경구 또는 폐 전달을 위한 것이다. 바람직하게는 경구 투여형은 경구용 액체, 현탁액, 엘릭시르제 또는 정제 캡슐 및 설하 정제와 같은 고체 투여형을 포함한다. 바람직하게는, 각각의 경구 투여량은 동일한 물리적 형태, 즉, 고체 경구 투여형, 액체 경구 투여형, 주사 또는 DPI이다. 주사 또는 비경구 투여는 피하, 근육 내 및 정맥 내 주사를 포함한다. 심각한 급성 악화의 경우, 환자는 정제, 캡슐제, 설하 정제 등과 같은 고체 경구 투여형을 수용할 수 없을 수 있고, 따라서 1회차 투여는 경구용 용액, 경구용 현탁액 또는 비경구 투여로 투여될 수 있고, 후속 투여는 동일한 전달 비히클에 의해 투여되거나 환자가 이러한 투여형을 수용할 수 있게 되면 정제 또는 캡슐제 또는 설하 정제와 같은 대안적인 전달 비히클에 의해 투여될 수 있음을 당업자는 이해할 것이다. 바람직하게는, 3 회 투여량 투여 방법의 각각의 투여량은 경구 또는 비경구 전달에 적합하다. 보다 바람직하게는, 3 회 투여량 투여 방법의 각각의 투여량은 경구 전달에 적합하다. 한층 보다 바람직하게는, 각각의 투여량은 경구 고체 투여형이다. 가장 바람직하게는, 각각의 투여량은 캡슐 또는 정제이다.

- [0030] 액체 경구 투여형이라는 용어는 용액 또는 현탁액 제형의 형태로의 투여를 의미하는 것으로 의도된다. 폐 전달은 보통 분말 또는 용액의 흡입을 통해 이루어진다. 당업자는 폐 전달을 제공하는데 사용될 수 있는 방법 및 부형제를 이해한다. 약물 성분은 미분화될 수 있다.
- [0031] 바람직하게는, 3 회의 투여량이 7 일의 기간 동안 환자에게 투여된 후에 치료를 중단한다. 바람직하게는, 본 발명의 제2 또는 추가적인 투약법 이전에 2 주 이상, 바람직하게는 4 주 이상, 바람직하게는 3 개월 이상, 가장 바람직하게는 추가적인 COPD의 악화가 나타나지 않는 이상 계속해서 간격을 둔다.
- [0032] 본 발명에 따른 조성물, 방법 및 키트는 AECOPD를 치료하는 데 특히 효과적이라는 것이 밝혀졌다. 일 실시양태에서, 증상을 경감시키는 것은 악화 빈도를 감소시키는 것을 포함한다. 본 발명에 따른 투약법은 AECOPD의 급성 악화 사이의 기간을 연장시키는 데 특히 효과적인 것으로 밝혀졌다. 본 발명자들은 본 발명에 따른 치료가 염증 마커의 기저 수준을 보다 신속하게 달성한 후에, 다음 COPD 악화 때까지의 기간을 증가시켜 환자의 건강을 향상시킨다는 것을 보여주었다.
- [0033] 본 발명의 넘버링된 측면 중 어느 하나에 따른 특히 바람직한 실시양태에서, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 투여량은 3 회의 개별적인 투여의 과정 동안 감소된다. 이는 하강 투약법으로 지칭될 수 있다. 따라서, 바람직한 실시양태에서, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 초기 투여량은 어느 후속 투여량보다 적어도 20 % 초과이고, 바람직하게는 적어도 30 % 초과이고, 보다 바람직하게는 40 % 초과이고, 가장 바람직하게는 후속 투여량보다 50 % 내지 100 % 초과이다. 3회차 투여량은 2회차 투여량보다 적은 투여량일 수 있다. 바람직하게는, 2회차 및 3회차 투여량은 거의 동일한 중량이다. 따라서, 바람직하게는 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 1회차 투여량 대 2회차 및/또는 3회차 투여량의 비율은 1:0.8-1:0.2, 바람직하게는 1:0.6-1:0.4 범위이다.
- [0034] 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 경구 치료 유효량은, 경구 투여되는 경우, 바람직하게는 10 mg-75 mg, 바람직하게는 20 mg-75 mg, 바람직하게는 35 mg-75 mg, 예를 들어 약 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70 또는 75 mg의 범위이다.
- [0035] 상기 언급된 하강 투약법에서, 바람직하게는 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 1회차 경구 투여량은 10 mg-75 mg, 바람직하게는 20 mg-80 mg, 바람직하게는 35 mg-75 mg의 범위이다. 가장 바람직하게는 1회차 경구 투여량은 75 mg이다.
- [0036] 바람직하게는, 각각의 투여량이 동일한 물리적 형태이다. 바람직하게는, 각각의 투여량이 동일한 경로를 통해 투여된다.
- [0037] 상기 언급된 하강 투약법에서, 바람직하게는 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 2회차 경구 투여량은 5 mg-60 mg, 바람직하게는 10 mg-50 mg, 바람직하게는 20 mg-40 mg 범위이다. 가장 바람직하게는 2회차 경구 투여량은 40 mg 또는 37.5 mg이다.
- [0038] 상기 언급된 하강 투약법에서, 바람직하게는 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 3회차 경구 투여량은 5 mg-60 mg, 바람직하게는 10 mg-50 mg, 바람직하게는 20 mg-40 mg의 범위이다. 가장 바람직하게는 3회차 경구 투여량은 40 mg 또는 37.5 mg이다.
- [0039] 상기 언급된 하강 투약법에서, 바람직하게는 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 1회차 경구 투여량은 40 mg-75 mg 범위이고, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 2회차 경구 투여량은 20 mg-40 mg 범위이고, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 3회차 경구 투여량은 20 mg-40 mg 범위이며, 단 1회차 투여량은 2회차 또는 3회차 투여량보다 더 크다. 보다 바람직하게는, 1회차 경구 투여량은 50 mg-75 mg이고, 이어서 2회차 및 3회차 투여량은 30-60 mg이고, 가장 바람직하게는 2회차 및 3회차 투여량은 약 40 mg이다. 가장 바람직하게는 2회차 및 3회차 투여량이 동일한 투여량이다.
- [0040] 일 실시양태에서, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의

제약상 허용가능한 유도체의 1회차 경구 투여량은 약 75 mg이고, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 2회차 경구 투여량은 약 40 mg이고 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 3회차 경구 투여량은 약 40 mg이다.

- [0041] 투약법, 특히 본 발명의 넘버링된 측면 중 어느 하나에 따른 하강 투약법은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드에 대한 약동학적 (pk) 프로파일을 제공하며, 여기서 상기 투여량은 약 1.0 내지 약 9.0 μ M, 바람직하게는 약 2.0 내지 약 6.0 μ M의 평균 C_{max} 를 달성한다. 또한, >99 %의 효소 억제는 1회차 투여량의 투여 이후 3 일 이상, 바람직하게는 1회차 투여량 이후 5 일 이상 동안 달성되는 것이 바람직하다.
- [0042] 비경구로 투여되는 경우, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 치료 유효량은 바람직하게는 15 mg-60 mg, 바람직하게는 18 mg-50 mg의 범위이며, 예를 들어 약 18, 20, 25, 30, 35, 40이다. 상기 언급된 하강 투약법에서, 바람직하게는 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 1회차 비경구 투여량은 30-60 mg, 바람직하게는 30 mg-50 mg, 바람직하게는 35 mg-45 mg, 가장 바람직하게는 40 mg의 범위이다.
- [0043] 상기 언급된 하강 투약법에서, 바람직하게는 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 2회차 비경구 투여량은 5 mg-40 mg, 바람직하게는 5 mg-30 mg, 보다 바람직하게는 10 mg-30 mg, 가장 바람직하게는 20 mg의 범위이다. 바람직하게는 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 3회차 비경구 투여량은 5 mg-40 mg, 바람직하게는 5 mg-30 mg, 보다 바람직하게는 10 mg-30 mg, 가장 바람직하게는 20 mg의 범위이다. 바람직하게는 2회차 및 3회차 투여량이 동일하다.
- [0044] 상기 설명한 바와 같이, 환자의 상태에 따라, 환자가 그러한 형태를 견딜 수 있는 경우 경구 투여 형 또는 DPI 와 같은 다른 경로에 의해 2회차 또는 3회차 투여량이 투여될 수 있음을 당업자는 이해한다. 바람직한 실시양태에서, 그들이 경구 제형을 견딜 수 없는 경우 환자는 비경구 투여형으로 투여된다.
- [0045] 바람직하게는, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 1회차 비경구 투여량은 약 40 mg이고, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 2회차 비경구 투여량은 약 20 mg이고, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 3회차 비경구 투여량은 약 20 mg이다.
- [0046] 본 발명의 키트 실시양태에 따르면, 개별 투여형은 투여형이 어떤 순서로 섭취되어야 하는지를 나타내기 위해 임의로 표지된 하나 이상의 패키지에 함유될 수 있다. 예를 들어, 패키지 또는 패키지들은 "투여량 1", "투여량 2" 및 "투여량 3"으로 표지될 수 있다. 대안적으로, 투여량은 "1 일", "3 일", "5 일" 등으로 표지될 수 있다.
- [0047] 바람직하게는, 본 발명의 조성물, 방법 또는 키트 내의 각 투여량은 속방형 제형이다. 본 발명의 조성물, 방법 또는 키트는 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 유도체의 혈중 수준을 신속하게 증가시키기 위해 속방형 제형인 더 큰 1회차 투여량, 이어서 더 낮은 강도이고 속방형 제형인 2회차 및 3회차 투여량을 포함할 수 있다. 4회차 투여량이 사용되는 경우, 이는 바람직하게는 속방형 제형이다.
- [0048] 추가의 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에 의한 자가-투여를 위한 건조 분말 상태이다. 바람직하게는, 이는 건조 분말 흡입기를 통해 투여된다.
- [0049] 추가적인 실시양태에서, 환자는 개별적인 투여량의 개시 이전에 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체에 의한 치료를 받지 않았다.
- [0050] 일 실시양태에서, 본 발명의 투약법은 단독으로 사용될 수 있거나, 스테로이드 및 / 또는 β 2-아드레날린 아고니스트 및 / 또는 무스카린성 길항제의 사용을 전형적으로 포함하나 이에 제한되지 않는 표준 치료 (SoC) 처리와 조합하여 사용될 수 있다. 환자가 감염된 경우 항생제를 추가로 투여할 수 있다.
- [0051] 일 실시양태에서, 제약 조성물은 건조 분말 제형의 형태이다. 이 실시양태에서, 투여량은 바람직하게는 건조

분말 흡입기로 투여된다.

- [0052] 일 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 고체 투여형, 바람직하게는 정제 또는 캡슐의 형태이다.
- [0053] 일 실시양태에서, 제약 조성물은 하나 이상의 제약상 허용가능한 부형제를 포함한다. 따라서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 제약 조성물은 활성 화합물을 제약상 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화될 수 있다. 이러한 제약 조성물은 예컨대 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-만들기, 분말화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 방법에 의해 그 자체로 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다.
- [0054] 본 발명의 조성물이 고체 경구 투여형으로 제형화되는 경우, 그것은 바람직하게는 캡슐 또는 정제이다. 다음은 또한 바람직하게는 본 발명의 캡슐 형태에 함유된다:
- [0055] 충전제 및 유동 조절제는 바람직하게는 캡슐 중량과 관련하여 5 내지 60 중량%의 양으로 존재한다. 예로서 고려될 수 있는 충전제에는 녹말, 셀룰로스, 락토스, 사카로스, 프럭토스, 소르비톨, 만니톨, 칼슘 포스페이트, 칼슘 카르보네이트, 칼슘 술페이트, 마그네슘 카르보네이트 또는 산화 마그네슘이 있다. 캡슐 또는 정제 중량에 대해 5-50 중량%가 바람직하게 사용된다.
- [0056] 예로서 고려될 수 있는 유동 조절제에는 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 폴리글리콜, 녹말, 셀룰로스, 활석, 활석 실리코니사툼(siliconisatum), 칼슘 아라키네이트 또는 칼슘 스테아레이트, 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 스테아르산, 라우르산이 있다. 유동 조절제가 또한 충전제로서 작용하지 않으면, 바람직하게는 캡슐 또는 정제 중량에 대해 0.5-10 중량%가 본원에서 사용된다.
- [0057] 붕해제: 예를 들면 알기네이트, 녹말 (옥수수 녹말), 펙틴, 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐폴리피롤리돈, 울트라아밀로펙틴, 베토나이트가 사용된다. 바람직하게는 캡슐 또는 정제 중량에 대해 1-10 중량%가 사용된다.
- [0058] 항접착제: 예를 들어 글리콜, 활석, 활석 실리코니사툼, 활석 스테아리니움(stearinicum), 칼슘 스테아레이트, 알루미늄 스테아레이트, 스테아르산이 사용된다. 바람직하게는 캡슐 또는 정제 중량에 대해 0.1-10 중량%가 사용된다.
- [0059] 결합제: 예를 들어 젤라틴, 셀룰로스 에테르, 아밀로스 펙틴, 셀룰로스, 텍스트로스, 폴리글리콜, 트라가칸트. 바람직하게는, 캡슐 또는 정제 중량에 대해 0.1-80 중량%가 사용된다.
- [0060] 정제 및 캡슐에는 공지된 방식으로 코팅이 제공될 수 있다. 수성 분산액 또는 용액으로부터, 또는 또한 예를 들어 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 에테르, 디클로로메탄 또는 메탄올과 같은 유기 용매 중의 용액 또는 분산액으로부터 정제 또는 캡슐에 적용될 수 있는 수용성, 팽윤성, 수불용성 또는 위액 내성 코팅을 도포하는 것이 가능하다.
- [0061] 본 발명의 조성물이 건조 분말 제형으로 제형화되는 경우, 일 실시양태에서 상기 조성물은 추가로 힘 제어제를 포함한다.
- [0062] 힘 제어제는 분말 제형 내의 미립자들 사이의 응집을 감소시켜 분말을 건조 분말 흡입기로부터 분배할 때 탈응집을 촉진시키는 작용제이다.
- [0063] 적합한 힘 제어제는 WO 96/23485 및 WO 2005/105043에 개시되어 있으며, 그들은 물질이 항상 폐에 도달할 수는 없다는 사실에도 불구하고, 전형적으로 생리학적으로 허용가능한 물질로 구성된다.
- [0064] 상기 힘 제어제는 금속 스테아레이트 또는 그의 유도체, 예를 들어 소듐 스테아릴 푸마레이트 또는 소듐 스테아릴 락틸레이트를 포함할 수 있다. 유리하게는, 이는 금속 스테아레이트를 포함한다. 예를 들어, 아연 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 소듐 스테아레이트 또는 리튬 스테아레이트. 언급될 수 있는 일 특정 실시양태에서, 첨가 물질은 마그네슘 스테아레이트를 포함하거나 그로 구성된다.
- [0065] 상기 힘 제어제는 하나 이상의 표면 활성 물질, 특히 수용성 또는 수분산성일 수 있는 고체 상태에서 표면 활성인 물질, 예를 들어 레시틴, 특히 콩 레시틴, 또는 실질적으로 수불용성인, 예를 들면 올레산, 라우르산, 팔미트산, 스테아르산, 에루크산, 베헨산 또는 글리세릴 베헤네이트와 같은 그의 유도체 (예컨대 에스테르 및 염)와 같은 고체 상태 지방산을 포함하거나 그로 구성될 수 있다. 이러한 물질의 구체적인 예로는 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤 및 천연 및 합성 폐 계면활성제의 다른 예; 라우르산 및 그 염, 예를 들어 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트; 단산(Dynsan) 118 및 큐티나(Cutina) HR과 같은 트

리글리세리드; 및 일반적인 당 에스테르가 있다. 대안적으로, 힘 제어제는 콜레스테롤일 수 있다.

- [0066] 다른 가능한 힘 제어제는 소듐 벤조에이트, 실온에서 고체인 수소화 오일, 활석, 이산화 티타늄, 이산화 알루미늄, 이산화 규소 및 녹말을 포함한다. 또한 힘 제어제로서 유용한 것은 막-형성제, 지방산 및 그 유도체 및 지질과 지질-유사 물질이다.
- [0067] 본 발명의 조성물이 건조 분말 제형으로 제형화되는 경우, 일 실시양태에서 조성물은 담체를 추가로 포함한다. 추가적인 실시양태에서, 담체는 락토스 일수화물과 같은 락토스를 포함한다.
- [0068] 본 발명의 경구용 액체 제형은 경구용 용액 또는 현탁액 형태일 수 있다. 액체 형태로 투여되는 경우, 물, 석유, 땅콩유, 미네랄 오일, 대두유 또는 참기름과 같은 동물성 또는 식물성 오일, 또는 합성유와 같은 액체 담체가 첨가될 수 있다. 상기 제약 조성물의 액체 형태는 추가적으로 생리 식염수 용액, 텍스트로스 또는 기타 당 용액, 또는 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌글리콜과 같은 글리콜을 함유할 수 있다. 액체 형태로 투여되는 경우, 상기 제약 조성물은 약 0.5 내지 90 중량%의 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 및 바람직하게는 약 1 내지 50%의 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드를 함유한다.
- [0069] 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 유도체를 정맥 내 또는 피하 주사로 투여하는 경우, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그 유도체는 비경구적으로 허용가능한 수용액의 형태일 것이다. pH, 등장성, 안정성 등과 관련이 있는 그러한 비경구적으로 허용가능한 용액의 제조는 당업계의 기술범위 내에 있다. 정맥 내 또는 피하 주사를 위한 바람직한 제약 조성물은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체 이외에도 소듐 클로라이드 주사액, 링거(Ringer's) 주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 소듐 클로라이드 주사액, 락테이트화된 링거 주사액 또는 당업계에 공지된 기타 비히클과 같은 등장성 비히클을 포함해야 한다. 본 발명의 제약 조성물은 또한 안정화제, 방부제, 완충액, 항산화제 또는 당업자에게 공지된 기타 첨가제를 함유할 수 있다. 주사를 위해, 본 발명의 작용제는 수용액, 바람직하게는 행크(Hanks's) 용액, 링거 용액 또는 생리 식염수 완충액과 같은 생리학적으로 상용성있는 완충액으로 제형화될 수 있다.
- [0070] 점막내 투여를 위해, 침투되는 장벽에 적합한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업계에 공지되어 있다.
- [0071] 본 발명의 제형은 유일한 제약상 활성제로서 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체를 포함할 수 있다. 대안적으로, 제형은 하나 이상의 추가적인 활성제를 포함할 수 있다. 추가의 활성제는 예를 들어 다음을 포함할 수 있다:
- [0072] 1) 예를 들어 알코메타손, 베클로메타손, 베클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손, 부테소니드, 클로베타솔, 데플라자코르트, 디플루코르톨론, 데스옥시메타손, 텍사메타손, 플루르도코르티손, 플루니솔리드, 플루오시놀론, 플루오메톨론, 플루티카손, 플루티카손 프로프리오네이트, 플루티카손 푸로에이트, 모메타손 푸로에이트, 히드로코르티손, 트리암시놀론, 난드롤론 데카노에이트, 네오마이신 술페이트, 리벡솔론, 메틸프레드니솔론 및 프레드니솔론과 같은 스테로이드 약물
- [0073] 2) 예를 들어 메트로니다졸, 술파디아진, 트리클로산, 네오마이신, 아목시실린, 암포테리신, 클린다마이신, 아클라루비신, 닥티노마이신, 나이스타틴, 뮤피로신 및 클로르헥시딘과 같은 항생제 및 항균제;
- [0074] 3) 예를 들어 이소소르비데 디니트레이트, 이소소르비데 모노니트레이트, 아포모르핀 및 니코틴과 같은 전신 활성 약물;
- [0075] 4) 예를 들어 아젤라스틴, 클로르페니르 아민, 아스테미졸, 세티티진, 신나리진, 데스라타딘, 로라타딘, 히드록시진, 디펜히드라민, 펙소페나딘, 케토티펜, 프로메타진, 트리메프라진 및 테르페나딘과 같은 항히스타민;
- [0076] 5) 예를 들어 피록시캠, 벤지다민, 디클로페낙 소듐, 케토프로펜, 이부프로펜, 헤파리노이드, 네도크로밀, 소듐 크로모글리케이트, 파사평진 및 아이오독사미드와 같은 항-염증제;
- [0077] 6) 아트로핀, 벤자트로핀, 비페리덴, 시클로펜톨레이트, 옥시부티닌, 오르페나딘 히드로클로라이드, 프로시클리딘, 프로판텔린, 프로피베린, 티오토로피움, 트로피카미드, 트로스피움, 이프라트로피움 브로마이드, GSK573719 및 옥시트로프리움 브로마이드와 같은 항무스카린성/항콜린제;

- [0078] 7) 살부타몰, 페노테롤, 포르모테롤, 인다카테롤, 빌란테롤 및 살메테롤과 같은 기관지 확장제;
- [0079] 8) 아드레날린, 노라드레날린, 텍삼페타민, 디페레핀, 도부타민, 도펙사민, 페닐에프린, 이소프레날린, 도파민, 슈도에페드린, 트라마졸린 및 자일로메타졸린과 같은 교감신경흥분 약물
- [0080] 9) 예를 들어 부프레노르핀, 텍스트로모라미드, 디아모르핀, 코데인 포스페이트, 텍스트로프로폭시펜, 디히드로 코데인, 파파베레툼, 폴코데인, 로페라미드, 펜타닐, 메타돈, 모르핀, 옥시코돈, 페나조신, 페티딘과 같은, 예컨대 통증 관리를 위한, 아편계 및 이들과 항구토제와의 조합;
- [0081] 10) 예를 들어 클로니딘, 코딘, 코프록사몰, 텍스트로프로폭시펜, 에르고타민, 수마트립탄, 트라마돌과 같은 편두통 치료용 진통제와 약물 및 비-스테로이드 항-염증 약물;
- [0082] 11) 임의의 전술한 것의 제약상 허용가능한 염.
- [0083] 바람직하게는, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드를 다른 활성 성분을 사용하는 치료제와 함께 투여하거나 첨가하는 경우, 그러한 다른 활성 성분은 바람직하게는 스테로이드 약물, 항생제 및 그의 혼합물로부터 선택된다.
- [0084] 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 모든 입체 이성질체는 부가 혼합물 또는 순수한 또는 실질적으로 순수한 형태로 고려된다. 본원에서 사용되는 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드는 모든 가능한 입체이성질체 및 그의 혼합물을 포괄한다. 그것은 라세미 형태 및 특정된 활성을 갖는 단리된 광학 이성질체를 포괄한다. 라세미 형태는 예를 들어 분별 결정화, 부분입체이성질체 유도체의 분리 또는 결정화 또는 키랄 컬럼 크로마토그래피에 의한 분리와 같은 물리적인 방법에 의해 분할될 수 있다. 개별적인 광학 이성질체는 예를 들어 광학적으로 활성인 산과의 염 형성에 의한 결정화와 같은 통상적인 방법으로부터 라세미체로부터 얻을 수 있다. 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드는 또한 전구약물 형태를 가질 수 있다. 생체 내에서 전환되어 생물활성제를 제공할 임의의 화합물이 전구약물이다. 다양한 형태의 전구약물이 당업계에 잘 알려져있다.
- [0085] 정의
- [0086] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명(들)이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0087] 본 명세서에 사용된 용어는 다음의 의미를 갖는다:
- [0088] 본원에서 사용된 "만성 폐쇄성 폐 질환" 또는 "COPD"는 보통 진행성이며, 유해한 가스 입자에 대한 기도 및 폐의 강화된 만성 염증 반응과 관련된 지속적인 공기흐름 제한을 특징으로 하는 일반적인 예방가능하고 치료가능한 질환이다. 질환의 특징적인 증상은 호흡 곤란, 만성 기침 및 만성 객담 생성을 포함한다.
- [0089] 본원에서 사용된 "만성 폐쇄성 폐 질환의 급성 악화" 또는 "AECOPD"는 만성 폐쇄성 폐 질환의 증상 중 임의의 증상이 갑자기 악화되는 것을 의미하며, 전형적으로 감소된 공기흐름 및 안정한 COPD에 비해 증가된 폐 과잉팽창을 수반한다. 급성 악화는 일반적으로 환자의 웰빙에 실질적으로 부정적인 영향을 미치며, 이전의 안정한 질환 상태로 환자를 복귀시키기 위해 전형적으로 환자에게 병원에서 긴급한 의학적 치료를 받을 것을 요구한다. AECOPD는 또한 천식과 조합된 AECOPD를 포함하며, 특히 천식 AECOPD 중복 증후군의 급성 악화를 포함한다.
- [0090] 본원에서 사용된 "제약상 허용가능한 유도체"는 제약 제품의 활성 성분으로서 사용하기에 적합한 해당 치료적 활성 화합물의 유도체를 의미한다.
- [0091] 본 명세서 및 하기의 청구 범위 전반에서, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단어 "포함한다" 또는 "포함하다" 또는 "포함하는"과 같은 변형은 명시된 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 포함하나, 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 제외하지 않는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0092] 본원에서 사용되는 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 제약상 허용가능한 유도체는 염, 에스테르, 에놀 에테르, 에놀 에스테르, 아세탈, 케탈, 오르토에스테르, 헤미아세탈, 헤미케탈, 산, 염기, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 이러한 유도체는 그러한 유도체화를 위한 공지된 방법을 사용하여 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있다.
- [0093] 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 제약상 허용가능한 염은 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 암모니아, 디에탄올아민 및 기타 히드록시알킬아민, 에틸렌디

아민, N-메틸글루카민, 프로카인, N-벤질펜에틸아민, 1-파라-클로로벤질-2-피롤리딘-1'-일메틸-벤즈이미다졸, 디에틸아민 및 기타 알칼리아민, 피페라진 및 트리스 (히드록시메틸) 아미노메탄과 같은, 그러나 이에 제한되는 것은 아닌 아민 염; 리튬, 칼륨 및 나트륨과 같은, 그러나 이에 제한되는 것은 아닌 알칼리 금속염; 바륨, 칼슘 및 마그네슘과 같은, 그러나 이에 제한되는 것은 아닌 알칼리토 금속 염; 아연과 같은, 그러나 이에 제한되는 것은 아닌 전이 금속 염; 및 소듐 히드로겐 포스페이트 및 디소듐 포스페이트와 같은, 그러나 이에 제한되는 것은 아닌 기타 금속 염; 및 니트레이트, 보레이트, 메탄술포네이트, 벤젠술포네이트, 톨루엔술포네이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드 및 술페이트와 같은, 그러나 이에 제한되는 것은 아닌 무기산의 염을 또한 포함하고; 및 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 옥살레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 말레에이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 부티레이트, 발레레이트 및 푸마레이트와 같은, 그러나 이에 제한되는 것은 아닌 유기산의 염을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 양쪽성 이온 ("내염")이 형성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물의 염 형태는 화합물의 용해 속도 및 경구 생체이용률을 개선시킨다. 제약상 허용가능한 에스테르는 카르복시산, 인산, 포스핀산, 술폰산, 술폰산 및 보론산을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아닌 산성 기의 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 에스테르를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0094] 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 제약상 허용가능한 용매화물 및 수화물은 하나 이상의 용매 또는 물 분자, 또는 1 내지 약 100, 또는 1 내지 약 10, 또는 1 내지 약 2, 3 또는 4의 용매 또는 물 분자와 화합물의 복합체이다.

[0095] 특히, 용어 유도체는 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0096] 추가의 실시양태 및 특징은 부분적으로 하기의 설명에서 설명되며, 부분적으로는 명세서의 검토 시 당업자에게 명백해질 것이거나 본 발명의 실시예에 의해 습득될 수 있다. 본 발명은 제한적으로 해석되어서는 안 되는 하기의 실시예에 의해 추가적으로 예시된다.

[0097] **실시예 1**

[0098] 환자는 2 회의 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 경구 투약법 또는 상응하는 경구 위약 중 하나를 표 1에 나타낸 투여 계획에 따라 투여받았다.

[0099] **■ 표 1 연구 투여 계획**

	1 일	3 일	5 일
투여법 1	75mg	40mg	40mg
투여법 2	40mg	20mg	20mg
투여법 3	위약	위약	위약

[0100]

[0101] 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드는 COPD에서 급성 악화의 치료 표준 (SoC)에 추가된 치료로서 처방되도록 의도되며, 반복적인 투여를 위해 사용될 것으로 예상된다. 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드는 바람직하게는 경구 캡슐로서 제형화된다. 이 연구에서 사용된 두 가지 투약법은 효능, 독물학, 약동학 및 안전성 데이터를 기초로 한다. 제1 투여법은 1 일에 75 mg의 시작 투여량, 그 후 3 일 및 5 일에 약 40 mg을 사용했다. 제2 투여법은 1 일에 약 40 mg 그리고 3 일 및 5 일에 약 20 mg의 투여량을 사용한다.

[0102] 원리

[0103] 이 연구는 의정서 및 임상시험 관리기준(Good Clinical Practice) (GCP)에 관한 국제 조화 회의(International Conference on Harmonisation) (ICH) 지침을 준수하여 수행되었다.

[0104] 이 연구는 COPD의 심각한 급성 악화를 가진 피험자에서 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드를 첨가한 SoC (전신 코르티코스테로이드 및/또는 항생제) 대 위약을 첨가한 SoC의 두 가지 상이한 투약법의 효능, 안전성 및 내약성을 조사하였다. 제안된 용량은 약물이 투여량 사이에서 유효한 농도를 신속하게 달성하고 유지하도록 PK 모델링에 기초한 최저 수준을 고려한다.

[0105] 이 접근법은 COPD의 심각한 급성 악화 시에, 전형적으로 3 내지 5 일 동안에 발생하는 염증 반응의 신속한 경감

을 제공하기 위함이고, 약화를 효과적으로 치료할 수 있기 위한 적절한 혈장 농도가 존재하도록 다중 투여를 행할 것이다.

[0106] 전체적으로, TNF- α 수준의 투여량-의존 감소가 0.1 내지 75 mg 범위의 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 투여량에 따라 관찰되었지만, 30 내지 75 mg의 투여량 사이에서 이 효과의 플래트닝(flattening)이 위약 수준의 45 내지 50 % 사이로 발생했다. 많은 PK 연구가 투여 간격 (1, 3 및 5 일 (도 1-4, 상단 패널) 대 1, 4 및 7 일 (도 1-4 하단 패널) 및 투여 수준 (약 75/40/40 mg (도 1); 약 75/20/20 (도 2); 약 40/40/40 mg (도 3); 약 40/20/20 mg (도 4) 등)을 모두 조사하여 수행되었다. 다양한 투여법의 노출에 기초하여, 5 일 이후의 투여에서 전형적인 약화에 대해 제한된 이점이 있다. 따라서 가장 선호되는 투여법은 1, 3 및 5 일에 투여량을 투여하는 것이다.

[0107] 그러나 염증 반응의 억제를 시작하기 위해 두 투여법 모두에서 1 일의 투여량이 3 일 및 5 일의 투여량보다 높다. '고' 투약법 (투여법 1)은 독물학 마진에 기초한 안전하게 투여할 수 있는 가장 높은 투여량인 75 mg에서 시작되는 반면, '저' 투약법은 TNF- α 반응 곡선의 증점에 근접한 40 mg 투여량에서 시작된다.

[0108] p38 α 및 p38 β 에 대한 K_i 값은 각각 49 및 72 nM이고, IC_{50} 값은 각각 37 nM 및 106 nM이다. 1, 3 및 5 일에 투여하면 약물 수준이 220 ng/mL 초과로 약 140 내지 150 시간까지 유지된다. 이는 5.7 μ M의 혈장 농도를 달성한다.

[0109] 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드는 쥐에서 93 %, 개에서 87 % 및 원숭이에서 90 %로 평가된 경구 생체이용률로, 전-임상적으로 매우 낮은 1차 통과 대사를 갖는다. 이 데이터는 이것이 단지 약하게 단백질에 결합되며, 인간 (인간 혈장 샘플)에서 13 내지 25 % 범위의 유리 분획을 갖는 것을 보여준다.

[0110] 유리 분획을 기준으로 한 농도는 투여 간격 동안 740 nM 이상이다. C_{max} 는 1회차 투여량을 기준으로 약 2 μ M이다. 예상 약물 수준은 K_i 및 IC_{50} 값보다 약 7 내지 10 배 더 높으며 따라서 >99 %의 효소 억제는 6 일 동안 발생한다. 50 %의 PK 가변성을 가정하면, 약물 수준은 K_i 의 3 내지 5 배 높으며 따라서 잠재적으로 90 내지 99 %의 범위에서 높은 수준의 억제를 생성할 것이다.

[0111] **실시예 2**

[0112] 방법

[0113] 연구 모집단 임상 연구 CBCT197A2101은 참여 센터의 윤리위원회의 승인을 받았으며, 임상시험 관리기준 지침 및 헬싱키 선언에 따라 수행되었다. 모든 피험자에게 참여 전에 서면 동의를 받았다. 체질량 지수가 18-30 kg/m², 체중>50 kg인 18-50 세의 건강한 남성과 가임기가 아닌 여성의 피험자가 등록할 자격이 있었다. 피험자는 과거 병력, 신체 검사, 생체 징후, 심전도 및 선별에 있어 중요하지 않은 실험실 시험으로 결정된 건강이 양호한 비-흡연자였다. 주요 배제 기준에는 중대한 의학적 또는 수술적 질환의 병력; 초기 투여 14 일 이내에 중대한 질병; 심혈관 질환 또는 심전도 이상의 알려진 병력; 양성 소변 약물 선별; 임상적으로 중요한 임의의 약물 알레르기 병력; 또는 초기 투여 4 주 이내에 임의의 연구용 약물의 사용이 포함되었다. 임의의 처방전이 필요한, 처방전 없이 구입할 수 있는 약물 또는 생약의 사용 및 자몽의 섭취는 투여 14 일 전부터 마지막 투여 후 7 일까지 허용되지 않았다.

[0114] 연구 프로토콜

[0115] 연구 CBCT197A2101의 파트 1은 건강한 피험자에서 경구 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 안전성, 내약성, PK 및 PD를 평가하기 위한 무작위, 이중-맹검, 위약-대조군, 상승 단일-투여량 연구였다. 파트 2는 경구 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 PK 및 PD를 평가하는 14 일간의 무작위, 이중-맹검, 위약-대조군, 상승 다중 투여량 연구였다. 파트 1 및 파트 2에서 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 PD 효과는 생체 외 LPS-투여된 혈액 샘플에서 TNF α 수준을 측정하여 평가하였다. PK 및 PD 샘플링 방법, 생체 외 LPS 투여 및 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 및 TNF α 의 생체분석에 대한 세부사항은 보충 방법에서 제공된다. 연구의 파트 3에서는 생체 내 정맥 내 LPS 투여 후 혈청 TNF α 수준에 대한 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 단일 경구 투여의 효과를 결정하였다. 생체 외 LPS-유도 TNF α 를 측정하지 않았으므로, 이 파트의 PK 데이터만 사용되었다.

[0116] 피험자는 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 투여 전에 10 시간 동안 금식하고 투여 후 4 시간 동안 계속하여 금식하였다. 약물 섭취 시 주어진 유체 이외의 유체 섭취는 투여 2 시간 전부터 2 시간 후까지 허용되지 않았다. 약물 투여는 0.1 내지 3 mg 범위의 투여량을 갖는 경구 용액 및 5 mg 이상의 투여량의 정제였다.

[0117] 모집단 PK-PD 분석

[0118] 피닉스(Phoenix) 6.4 NLME V1.2 (파사이트(Pharsight), USA)의 1 차 조건부 추정 (린드스트롬 베이츠(Lindstrom Bates))을 이용한 비선형 혼합-효과 모델 접근법을 사용하여 모집단 파라미터 및 그들의 피험자-간 가변성 (BSV)을 추정하였다. 최종 모델 선택은 목적 함수 값 (OFV)의 감소, 파라미터 추정의 정확성, 적합도의 검토, BSV 및 잔류 오차의 크기 감소뿐만 아니라 무작위 가변성 파라미터의 축소 및 로버스트 모델 파라미터 추정에 의해 유도되었다. 내포 모델 사이의 통계적 유의성은 우도 비 시험(likelihood ratio test)을 적용하여 DOFV (3.85)를 기초로 하였다. 모델의 안정성 및 성능은 리샘플링 및 교체가 가능한 비모수적 부스트랩 방법(nonparametric bootstrap)을 사용하여 평가되었다. 시뮬레이션-기반 진단은 시각적 예측 점검에 의해 수행되었다.

[0119] 0-차, 1-차, 혼합 0- 및 1- 차 (동시 및 순차), 지연 시간의 유무 및 통과 구획(transit compartment)에 관계 없이, 흡수 및 분배 모델의 여러 조합이 평가되었다. 제2 흡수 피크를 설명하기 위해 다중-분획 흡수 동역학 및 셉트(shunt) 모델을 평가했다. 시험한 분배 모델에는 열린 1-, 2-, 및 3- 구획 및 중앙 및/또는 주변 구획으로부터의 비선형 조직 분배가 포함되었다. 모델 감소는 전통적인 모델-피팅 기준에 의해 조사되었다. BSV는 로그정규로 모델링되었고 모든 모델 파라미터에 대해 시험되었으며, 이후 그들의 추정치가 데이터에 의해 적절하게 뒷받침되지 않는 경우에 단계적인 제거가 있었다. 부가적인, 비례하는 및 혼합된 오차 모델은 원인불명의 잔류 가변성을 설명하기 위해 시험되었다.

[0120] 모집단 특성을 조건으로 하는 베이지안(Bayesian) 접근법을 사용하여 고정되어 PD 모델에 대한 입력 함수로 사용되는 개별 PK 모델 파라미터를 추정했다. 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 및 위약-처리된 피험자 모두의 생 LPS-유도 TNF α 분비 데이터를 동시에 모델링하였다. 부정적인 피드백이 있거나 없는 직접 및 간접 반응 모델을 탐구했다. PD 데이터의 최종 설명은 시스템의 유출물 및 반응 생성 시 비-정상성에 대한 부정적인 피드백을 갖는 간접 반응 모델이었다 (식 1-3).

[0121] 다음의 표현은 기준선의 진동 거동을 기술하기 위해 사용되었다:

$$K_{in,circ} = K_{in} + A \cdot K_{in} \cdot \cos[\omega \cdot (t - t_0)] \quad (1)$$

[0122] 여기서 t는 시간이고, K_{in} 은 평균 입력 속도이며, t_0 는 반응으로 이동한 피크이다. 파라미터 x는 진동 주파수를 물리적 주파수 2p/사이클로 조정하며, 여기서 사이클은 24 시간이다. 파라미터 A는 K_{in} 의 진폭에 해당하는 부분이다. 생체 외 LPS-유도 TNF α 분비 (E)에 대한 미분 방정식은 식 2를 이용하였다:

$$dE/dt = K_{in,circ} \cdot (1 - (C1 \cdot I_{max}) / (IC_{50} + C1)) - K_{out} \cdot E \cdot M \quad (2)$$

[0123] 여기서 K_{out} 은 1-차 분해 속도 상수, C1은 중심 약물 농도, I_{max} 는 최대 억제, 및 IC_{50} 은 최대 억제의 반에서의 약물 농도이다. 식 2는 $E(0)5K_{in,circ}/K_{out}$ 으로 초기화되었다. E는 LPS-유도 p38 활성화의 크기 및 지속 기간을 제어하기 위한 세포 적응 과정을 조절할 수 있는, M으로 표시되는 분자 기전의 능력에 의해 균형을 이룬다. M의 생산은 기준선 (E/E0) 및 1-차 속도 상수 $ktol$ (식 3)에 대한 상대적 E에 의해 좌우된다.

$$dM/dt = ktol \cdot (E/E0) - ktol \cdot M \quad (3)$$

[0124] 어떤 약물도 없는 경우, 상대 약물 반응 (E/E0) 및 M은 기준선에서 단일하다. 약물 효과에 대한 반응으로, M의 1-차 감소는 $ktol$ 에 의해 좌우된다.

[0125] 본원에 열거된 특허 및 공보는 당해 기술 분야의 일반적인 기술을 기술하고, 모든 목적을 위해 그들 전체로서, 그리고 각각이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 도입된 것과 동등한 정도로 본원에 참고로 인용된다. 인용된 참고문헌과 본 명세서 사이에 어떤 상충이 있는 경우에는, 본 명세서가 우선할 것이다. 본 출원의 실시양태를 기술할 때, 명확성을 위해 특정 용어가 이용된다. 그러나, 본 발명은 그렇게 선택된 특정 용어에 제한되도록 의도되지 않는다. 본 명세서의 어느 부분도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 고려되어서는 안 된다. 제시된

모든 실시예는 대표적이며 비-제한적이다. 상기-기술한 실시양태는 본 발명으로부터 벗어남 없이 상기 교시에 비추어 당업자에 의해 인식되는 바와 같이 수정되거나 변형될 수 있다. 따라서, 청구항 및 그 균등물의 범위 내에서 본 발명은 구체적으로 기술된 바와 다르게 실시될 수 있음이 이해되어야 한다.

표 1

		투여 계획과 관련하여 약물 반응 (LPS-유도 TNF α 분비의 억제)의 화물론적 시뮬레이션 (N=500)	
		총 누적 투여량 75 mg 14 일의 단일 치료 기간	총 누적 투여량: 225 mg/사이클 1 사이클 = 6 주 ^a
PD 파라미터			
I_{max} (%)		1, 6 및 10 일에 25 mg	각 사이클의 1, 6 및 10 일에 75 mg
T_{min} (h)		57.7 [49.3;64.2]	65.0 [58.6;68.3]
사이클의 14-일 치료 기간 동안의 기준선으로부터 50 % 초과 억제 시간 (h)		27 [26;28]	27 [26;28]
		36 [0;96]	125 [44.1;177]
14-일의 치료 기간 또는 사이클 동안의 기준선으로부터의 평균 % 억제		32.9 [23.5;41.0]	15.1 [15.1;20.3]
처음 2 일 동안의 기준선으로부터의 평균 % 억제		44.3 [35.9;51.9]	—
사이클의 처음 3 주 동안의 기준선으로부터 평균 % 억제		—	30.1 [21.3;40.6]

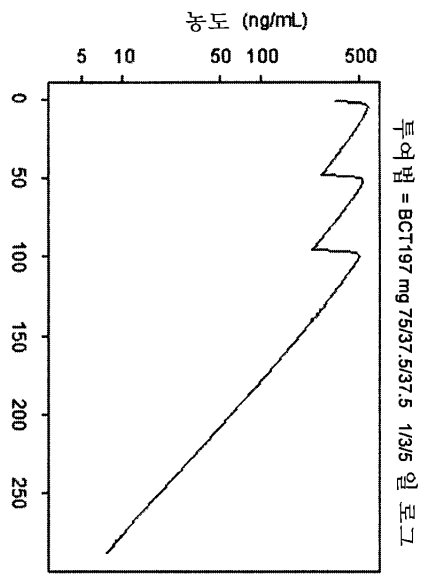
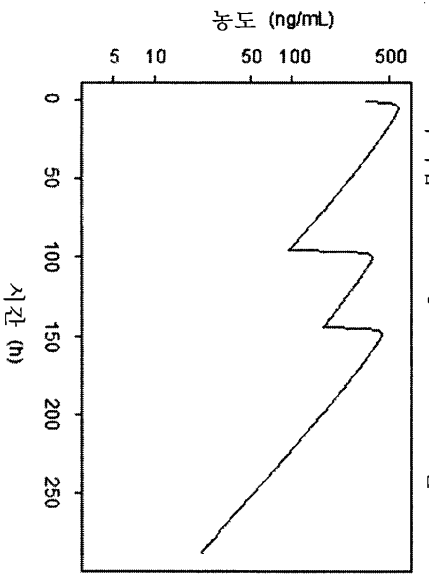
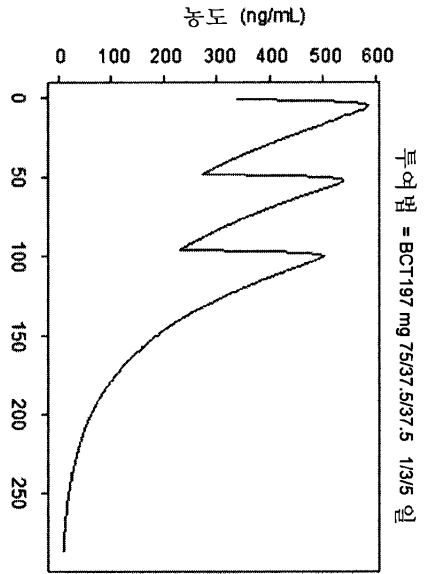
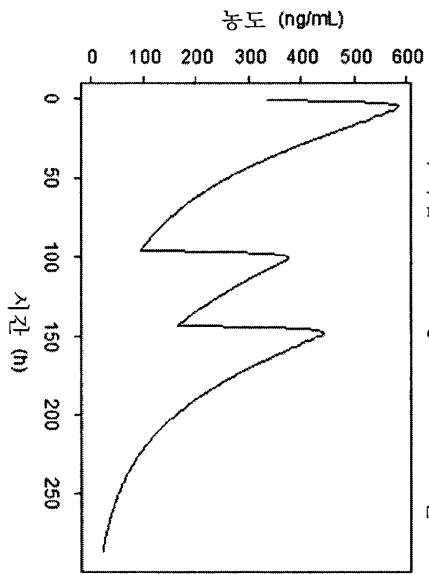
데이터는 표 1의 모델 파라미터를 사용한 500 번의 시뮬레이션의 중간값 [5 백분위수, 95 백분위수]이다. I_{max} ,
기준선으로부터의 최대 억제: T_{min} , 억제 최적점까지의 시간.
2 사이클의 'PD 데이터 (정상-상태)

[0129]

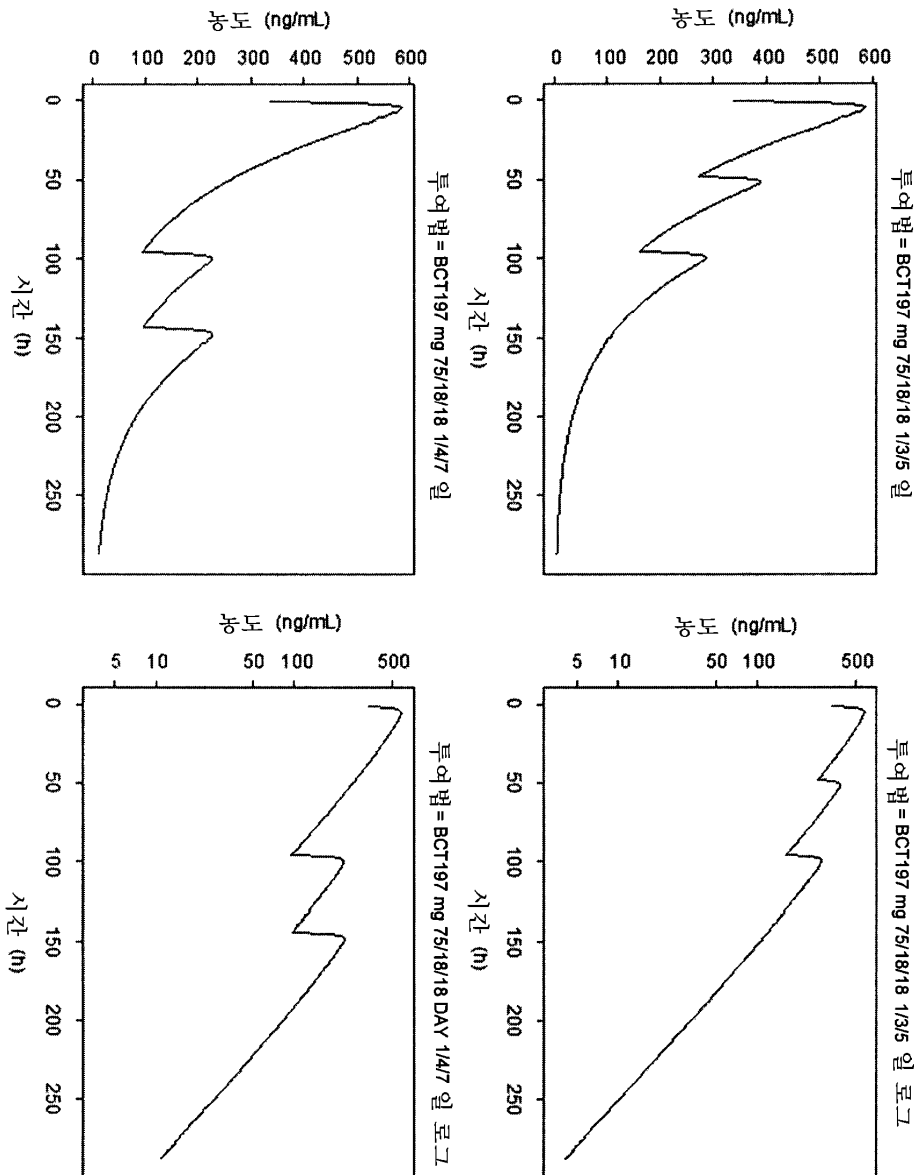
[0130]

도면

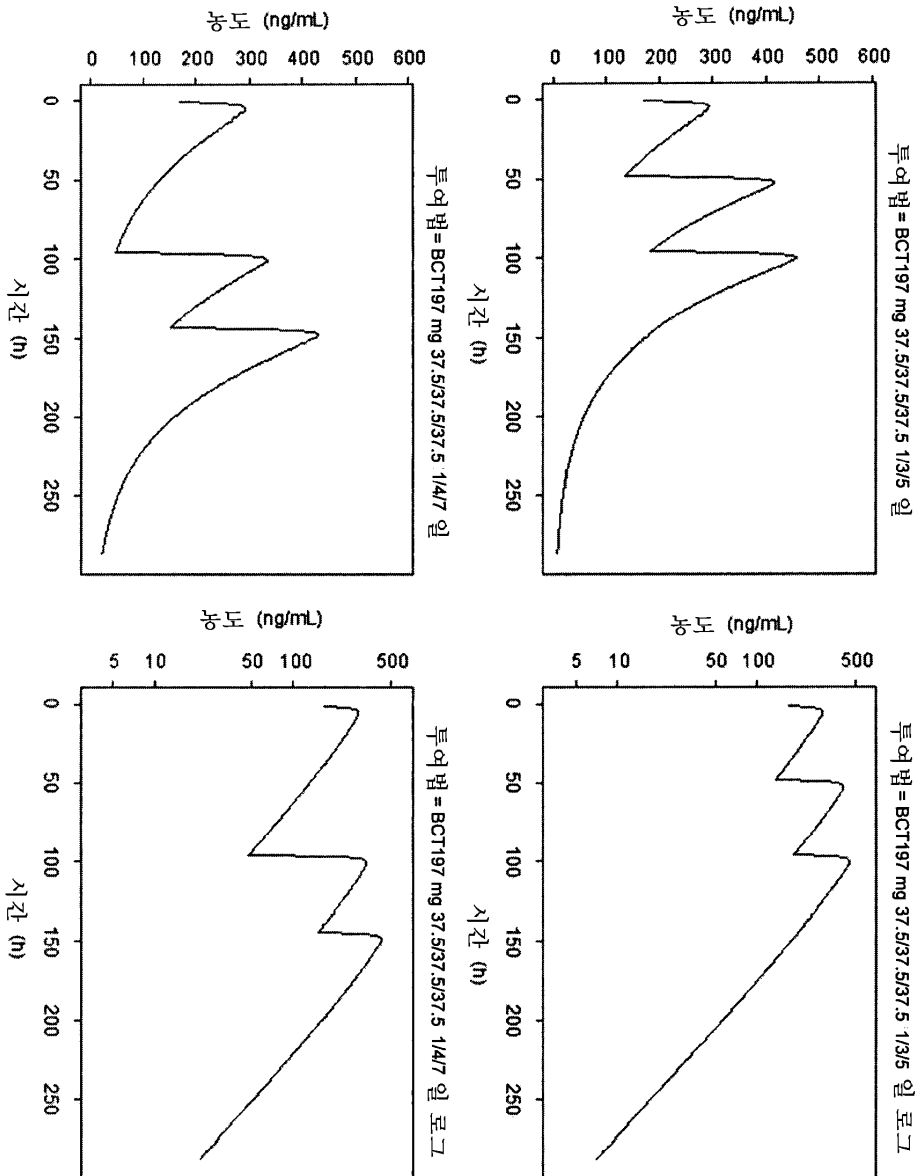
도면1



도면2



도면3



도면4

