(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0148359
(43) 공개일자 2024년10월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 409/10 (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 409/10 (2013.01)
A61K 31/4178 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7028576
(22) 출원일자(국제) 2023년02월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년08월26일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2023/050300
(87) 국제공개번호 WO 2023/152503
국제공개일자 2023년08월17일
(30) 우선권주장
2201723.0 2022년02월10일 영국(GB)
17/680,654 2022년02월25일 미국(US)

(71) 출원인
바이코어 파마 아베
스웨덴, 스톡홀름 에스이-111 27, 콘함스토르그 53
(72) 발명자
달스가드, 칼-요한
스웨덴, 스톡홀름 에스이-111 27, 콘함스토르그 53, 바이코어 파마 아베
바타, 로히트
스웨덴, 스톡홀름 에스이-111 27, 콘함스토르그 53, 바이코어 파마 아베
(74) 대리인
특허법인씨엔에스

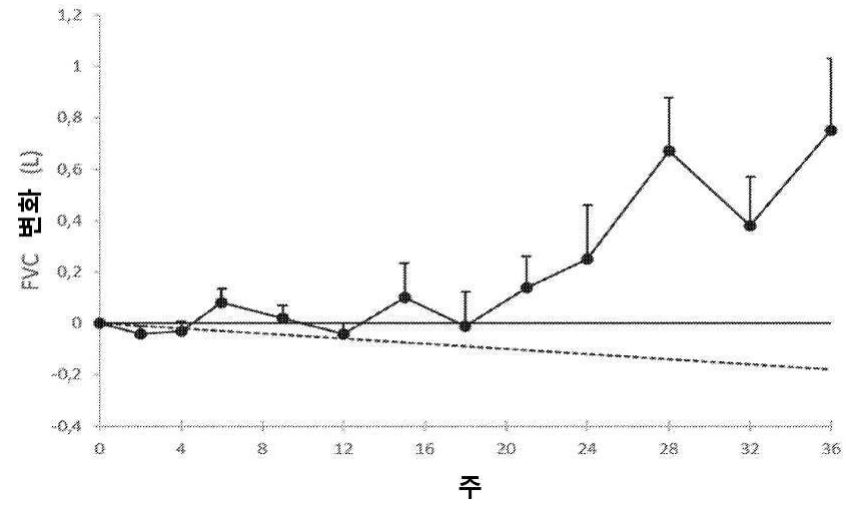
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **특발성 폐섬유증 치료를 위한 불록시부티드의 용도**

(57) 요 약

본 발명에 따르면, 특발성 폐섬유증을 갖는 환자에서 기능을 개선시키는(예를 들어, 회복시키는) 방법에 사용하기 위한 N-부틸옥시카르보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아마이드(C21) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공되며, 이 방법은 치료적 유효량의 C21 또는 이의 염을 상기 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함한다. 상기 치료는 치유력있는 방식을 포함하는, 치료적 방식으로 상기 IPF를 치료할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 11/00 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

특발성 폐섬유증을 갖는 환자에서 폐 기능을 개선시키는 방법에 사용하기 위한 N-부틸옥시카르보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아마이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 -여기서, 방법은 치료적 유효량의 N-부틸옥시카르보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아마이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함함-.

청구항 2

제1항에 있어서, 용도는 회복적이고, 치료적이고, 치유력있고/있거나 비-질환-지연인 상기 특발성 폐섬유증의 치료를 포함하는, 용도를 위한 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 용도는 상기 N-부틸옥시카르보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아마이드 또는 이의 염을 투여하는 단계 전에 환자의 해당 폐 기능과 비교하여 폐 기능의 적어도 부분적인 회복을 초래하는, 용도를 위한 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, N-부틸옥시카르보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아마이드 또는 이의 염을 투여하는 단계는 항섬유성 약물과의 공동 치료요법의 부재 하에 수행되는, 용도를 위한 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에서 폐 기능의 개선은 다음 군 중 하나 이상을 초래하는, 용도를 위한 화합물: 개선된 호흡, 개선되거나 회복된 폐 환기, 개선되거나 회복된 환기 폐 기능 및 증가되거나 회복된 활량 용량.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 기능의 개선은 특발성 폐섬유증의 급성 악화의 예방을 초래하는, 용도를 위한 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 기능의 개선은 약물 관련 이상반응의 유의미한 부재 하에 이루어지는, 용도를 위한 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, N-부틸옥시카르보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아마이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제 또는 캡슐을 포함하는 투여 형태로 제공되는, 용도를 위한 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 N-부틸옥시카르보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아마이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 담체 재료 및/또는 사용되는 기타 부형제 내에 균질하게 분포된 분말 혼합물 형태로 포함하는, 용도를 위한 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 장용성 코팅을 포함하는, 용도를 위한 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 장용성 코팅에 사용되는 물질은 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 또는 메타크릴산 공중합체인, 용도를 위한 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 본질적으로 물이 없는 것인, 용도를 위한 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, N-부틸옥시카르보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아마이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 일일 용량은 약 50mg 내지 약 300mg 사이인(투여 형태의 유리 N-부틸옥시카르보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아마이드의 양으로 계산됨), 용도를 위한 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 공복 상태의 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 용도를 위한 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, 투여 형태는 음식의 소비 2시간 후 및/또는 이러한 음식의 소비 후 약 60분 이내에 투여되는, 용도를 위한 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, N-부틸옥시카르보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸-페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아마이드의 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염인, 용도를 위한 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 정의된 또는 달리 본원에 정의되거나 설명된 바와 같이 환자에서 폐 기능을 개선시키는 방법을 위한 약제의 제작을 위한 N-부틸옥시카르보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아마이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 정의된 또는 달리 본원에 정의되거나 설명된 바와 같이 환자에서 폐 기능을 개선시키는 방법으로서, 방법은 치료적 유효량의 N-부틸옥시카르보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아마이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 알려진 약학적으로 활성인 화합물의 새로운 용도, 특히 특발성 폐섬유증의 새로운 치유력있는 치료적 치료에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 간질성 폐 질환(ILD)은 간질에 영향을 미치는 폐 질환 군으로, 폐포 주변 조직이 상처를 입고/입거나 두꺼워져 호흡 공정을 물리적으로 저해하는 것이 특징이다.

[0003] 전형적으로 기관지 및/또는 세기관지의 협착(폐쇄)을 특징으로 하는 폐쇄성 기도 질환(예를 들어, 만성 폐쇄성 기도 질환(COPD) 및 천식)과 구분된다. ILD는 비정상적인 치유 반응을 야기하는 폐 손상으로 인해 유발될 수 있

지만, 어떤 경우에는 이들 질환은 알려진 원인이 없다. ILD는 화학물질(규폐증, 석면증, 특정 약물), 감염(예를 들어, 폐렴) 또는 기타 질환(예를 들어, 류마티스 관절염, 전신 경화증, 근염, 과민성 폐렴 또는 전신 홍반성 루푸스(루푸스))에 의해 야기될 수 있다.

[0004] 가장 흔한 ILD는 특발성 폐섬유증(IPF), 진행성 섬유화 ILD(비IPF 진행성 섬유성 ILD라고도 함) 및 유육종증이며, 둘 모두 섬유증, 만성 염증 및 저하된 폐 기능을 특징으로 한다.

[0005] 특히 IPF는 폐의 상처로 인해 유발되는 폐 기능의 진행적이고 비가역적인 감퇴를 특징으로 하는 만성 폐 질환이다. 증상에는 전형적으로 기침과 숨가쁨이 포함된다.

[0006] 현재로서는 드문 경우지만 폐 이식을 제외하고는 IPF에 대한 치유력있는 치료 옵션이 없다. 따라서 질환은 전형적으로 폐 기능의 만성적이고 비가역적이며 진행적인 악화로 나타나며, 대부분의 경우 2-5년 이내에 사망한다(중간 생존 2.5 내지 3.5년). IPF의 전반적인 예후는 좋지 않지만, 개별 환자의 진행 속도를 예측하는 것은 어렵다. IPF에 대한 위험 요인에는 연령, 남성 성별, 유전적 소인 및 흡연 이력이 포함된다.

[0007] IPF의 연간 발생률은 개인 100,000명당 5-16명 사이이며, 유병률은 100,000명당 13-20명의 사례가 있으며, 연령이 증가함에 따라 극적으로 증가한다(King 외, *Lancet* (2011) **378**, 1949-1961; Noble 외, *J. Clin. Invest.* (2012) **122**, 2756-2762). IPF는 순수 전신성 질환과 연관된 폐섬유증(PF)과 구별되는 면역 시스템을 표적으로 하는 치료요법에 반한다.

[0008] IPF 환자는 일반적으로 만성적이고 진행성인 운동성 호흡 곤란 및 기침으로 인해 의학적 도움을 구한다. 폐 영상에서는 견인 기관지 확장증, 두꺼워진 엽간 격막 및 흉막하 벌집 모양이 전형적으로 나타난다. 세 가지 징후가 모두 존재하고 전신성 결합 조직 질환이나 환경적 노출의 증거가 없는 경우, IPF 진단 가능성이 매우 높다. 명확한 진단은 일반적으로 고해상도 컴퓨터 단층촬영(HRCT) 및/또는 폐 생검에 의해 이루어지며 ILD에 경험이 있는 폐 질환 전문의, 방사선 전문의 및 병리학자를 포함하는 다학문적 전문 팀이 요구된다.

[0009] IPF는 경증, 중등증, 중증으로 정의되는 상이한 예후를 지닌 상이한 표현형을 보여준다. 경증의 경우는 환자가 의학적 조언을 구하는 데 때때로 수년이 걸리는 안정적이거나 느린 진행성 경로를 따른다. IPF의 급성 악화는 질환의 급속한 악화로 정의되며, 이 하위 집단의 환자는 단기적으로 높은 사망률로 매우 나쁜 결과를 갖는다.

[0010] IPF의 원인은 알려져 있지 않지만 환경적 요인과 유전적 요인 사이의 상호 작용으로 인해 정상적인 회복보다는 섬유아세포에 의해 유발되는 끊임없는 조직 리모델링을 초래하는 장애인 것으로 보이고; 뿐만 아니라 염증보다는 주로 섬유증에 의해 유발되는 발병기전이기도 하다. 점점 더 많은 증거들은 이 질환이 폐포 상피 세포 미세손상과 세포 사멸을 통해 개시되고, 인접한 상피 세포를 활성화하고 종양과 유사한 방식으로 섬유아세포와 근섬유아세포 집단의 확장을 담당하는 인자를 생산하는 줄기 또는 전구 세포를 유인하는 것을 시사한다. 섬유아세포병소는 폐 실질을 파괴하고 궁극적으로 폐 기능의 상실로 이어지는 과도한 양의 세포외 기질을 분비한다.

[0011] 제한적인 폐 질환으로서 IPF의 진단 및 모니터링에는 정적 폐활량 측정법의 사용이 수반될 수 있다. 여기에서, 유일한 고려 사항은 내쉬는 공기의 부피인데, 이는 특정 부피의 공기를 내쉬는 데 걸리는 시간을 측정하는 동적 폐활량 측정법과 달리, 전형적으로 COPD 및 천식과 같은 폐쇄성 폐 질환을 진단하는 데 사용된다.

[0012] IPF를 진단하고/진단하거나 이의 진행을 모니터링하는 가장 일반적이고 유용한 정적 폐활량 측정 테스트는 강제 폐활량(FVC) 테스트로, 대상체는 최대한 많이 숨을 들이쉬고 최대한 많이 내쉬도록 강요된다. 이 테스트는 시간 요소를 수반하지 않기 때문에 정적으로 분류된다.

[0013] 반면, 동적 테스트, 즉 대상체가 최대한 많이 숨을 들이쉬고 최대한 빠르고 많이 숨을 내쉬도록 강요되는 1초 내 강제 호기 부피(FEV1) 테스트는 전형적으로 폐쇄성 폐 질환을 진단하는 데 사용된다. 대상체가 1초 내 내쉬는 부피가 FEV1이다. FEV1은 일반적으로 FVC의 백분율(FEV1/FVC x 100)로 표현된다.

[0014] IPF의 폐 기능(폐활량)의 연간 평균 감퇴율은 이전에 0.13-0.21리터 범위 내에 있는 것으로 보고되었지만, 임상 시험으로부터 나온 보다 최근의 증거는 감퇴가 이보다 훨씬 클 수 있다는 것을 시사한다(예를 들어, 연간 최고 약 0.4리터). 증상은 흔히 진단보다 1-2년 선행되며 방사선학적 징후가 증상보다 선행될 수 있다(Ley 외, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2011) **183**, 431-440).

[0015] 수많은 IPF 치료 접근법, 예컨대 항염증제, 면역 조정제, 세포독성제, 일반 항섬유화제, 항산화제, 항응고제, 항케모카인제, 항혈관신생 약물뿐만 아니라 RAS-차단제, 엔도텔린 길항제 및 실데나필이 전임상 모델 및 임상 시험에서 테스트 되어왔는데, 이들 모두 기본적으로 제한적이거나 전혀 이점을 제공하지 않는 것으로 나타났다

(Rafii R 외, *J. Thorac. Dis.* (2013) **5**, 48-73).

[0016] 산소 보충 외에도, 현재 IPF을 치료하는데 사용되는 유일한 약은 항섬유화제, 피르페니돈 또는 닌테다닙이지만 질환의 진행을 늦추는 데는 제한적인 성공이 있었다.

[0017] 예를 들어, Maher 및 Strek의 리뷰 기사(*Respiratory Research*, **20**, 205 (2019))에서는 임상 시험이 닌테다닙과 피르페니돈이 IPF 환자에서 폐 기능 감퇴를 저감시키고, 더 구체적으로는 1년의 기간에 걸쳐 대략 50%로 감퇴율을 저감(FVC 측정에 따름)시키는 것을 보여주었다고 명시하였다.

[0018] 따라서, 닌테다닙 및 피르페니돈은 폐 기능의 급성 악화 위험을 저감하고 IPF가 진행하는 속도를 저감시켜 기대 수명을 개선시키는 것으로 여겨지지만, 또한(Isshiki 외, *Respiratory Medicine*, **187**, 106551 (2021)에 의해 보고된 바와 같이)) IPF의 급성 악화(AE-IPF; 중간 생존이 매우 낮은 알려진 다른 알려진 원인의 부재 하에 급성 호흡기 악화)로부터 보호하는 데 도움이 될 수 있지만, 이들 약물 모두 기껏해야 질환의 진행을 늦출 수 있는 것 뿐이다. 더욱이, 이들 약물은 일반적으로 유의미한(주로 위장관) 부작용을 유발하며, 이는 때때로 치료를 단축시킬 수 있다(예를 들어, *상기* Maher 및 Strek 참조).

[0019] 상기 언급한 바와 같이, 폐 이식은 IPF 환자의 생존을 실질적으로 개선시키는 유일한 개입이다. 그러나 합병증, 예컨대 감염 및 이식 거부는 드물지 않다.

[0020] 따라서, IPF의 보다 안전하고/안전하거나 보다 효과적인 치료에 대한 현실적인 임상적 필요성이 있다. IPF에 대한 새로운 치료 전략의 개발은 매우 중요하며, 미래를 위한 근본적인 과제는 질환의 진행을 멈추거나 심지어 역전시킬 적절한 치료적 접근법을 개발하는 것이다.

[0021] 레닌-안지오텐신 시스템(RAS)은 혈압 항상성의 핵심 조절자이다. 프로테아제인 레닌은 알려진 유일한 기질(안지오텐시노겐)을 절단하여 안지오텐신 I(Ang I)을 형성하고, 이는 다시 안지오텐신 전환 효소(ACE)의 기질 역할을 하여 Ang II를 형성한다. 내인성 호르몬 Ang II는 선형 옥타펩타이드(Asp^{1}-Arg^{2}-Val^{3}-Tyr^{4}-Ile^{5}-His^{6}-Pro^{7}-Phe^{8})이며 레닌 안지오텐신 시스템(RAS)의 활성 구성요소이다.

[0022] 안지오텐신 II 유형 1(AT1) 수용체는 대부분의 기관에서 발현되며 Ang II의 병리학적 효과의 대부분을 담당하는 것으로 여겨진다. 로사르탄(AT1 수용체 저해제)의 안전성과 효능은 최근 IPF에 대한 소규모의 제어되지 않은 공개 표지 파일럿 시험에서 조사되어 왔다(www.clinicaltrials.gov identifier NCT00879879).

[0023] 성인에서의 여러 연구에서는 Ang II 자극 후 반응 조정에서 안지오텐신 II 유형 1(AT2) 수용체의 활성화가 AT1 수용체에 의해 매개되는 것과 반대되는 효과를 갖는 것으로 보여진 것으로 나타났다.

[0024] AT2 수용체는 또한 세포 사멸 및 세포 증식 저해에 관여하는 것으로 나타났다(de Gasparo M 외, *Pharmacol. Rev.*, 2000; **52**:415-472).

[0025] AT2 수용체 효능제는 또한 소화관 장애, 예컨대 소화불량 및 과민성 대장 증후군뿐만 아니라 다발성 장기 부전의 치료 및/또는 예방에 잠재적인 활용성이 있는 것으로 나타났다(국제 특허 출원 WO 99/43339 참조).

[0026] AT2 수용체 작용의 예상되는 약리학적 효과는 일반적으로 상기 de Gasparo M *외*,에 설명되어 있다. AT2 수용체의 작용이 IPF를 치료하는 데 사용될 수 있다는 것은 언급되지 않았다.

[0027] 국제 특허 출원 WO 2002/096883에는 AT2 수용체 효능제로서 이미다졸릴, 트리아졸릴 및 테트라졸릴 티오펜 설폰아마이드 및 유도체의 제조가 설명되어 있다. 해당 문서(실시예 1)에 설명된 화합물 중 N-부틸옥시카르보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-이소-부틸티오펜-2-설폰아마이드(화합물 21 또는 이하 'C21'로 사용됨)는 선택적 AT2 수용체 효능제로서 약 20개의 관련 유사체 군 중에서 임상 개발을 위해 선택되었다.

[0028] Mei *외*, *Pharm. Res.*, **161** 105223 (2020)은 C21이 폐쇄성 폐 질환(특히 COPD) 모델에서 담배 연기 유도 폐기종을 예방하고 폐 기능을 개선했다고 보고하였는데, 이는 상기 논의한 바와 같이 IPF와 같은 제한성 폐 질환과 매우 상이하다.

[0029] 그럼에도 불구하고, IPF의 전임상 모델에서의 유망한 발견(예를 들어, Bruce *외*, *Br. J. Pharmacol.*, **172**, 2219 (2015) 및 Rathinasabapathy *외*, *Front. Physiol.*, **9**, 180 (2018) 참조)(국제 특허 출원 WO 2016/139475 또한 참조)은 C21이 IPF 치료에서의 용도를 위해 임상 개발로 이어졌다. 보다 최근에는, C21이 코로나19 치료적 치료로서 임상 개발에 들어갔다(국제 특허 출원 WO 2021/191582 참조).

[0030] C21은 현재 IPF 환자에서 진행 중인 2상 임상 시험에 있다. 본 연구 시작 시 표적화된 효능 엔드포인트는 FVC로

측정한 바와 같이 시간 경과에 따른 IPF의 현재 표준 관리(닌테다닙 및 피르페니돈)와 비교하여 폐 기능 악화에서 저하되었지만, 이하 보여진 바와 같이, 우리는 놀랍게도 C21이 임상 환경에서 IPF 환자의 폐 기능에서의 악화 진행을 저지할 수 있을 뿐만 아니라 실제로 이를 적어도 부분적으로 회복시킬 수 있다는 것을 발견하였다. 이는 이 쇠약하게 하고 궁극적으로 치명적인 질환의 치료에 있어서 예상치 못한 극도로 중요한 개발을 제시한다.

발명의 내용

[0031] 본 발명의 제1 양태에 따르면, 환자에서 치료적 유효량의 C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 경구 투여하는 단계를 포함하는, IPF를 가진 환자의 폐 기능을 개선하는 방법이 제공되며, 치료 방법은 이하 '본 발명의 방법'으로 지칭된다.

[0032] 용어 'IPF'가 호흡 부전 가속화, 빈번한 질환 악화 및 조기 사망을 특징으로 하는 잘 알려진 진행성 섬유성 ILD인 전형적인 IPF 뿐만 아니라 일부 개체에서는 IPF와 유사한 진행성 표현형이 발생하는 '진행성 섬유화 ILD'(PF-ILD) 조건도 포함하는 것으로 이해될 것이다(예를 들어, Flaherty *외*, *N. Engl. J. Med.*, **381**, 1718 (2019) 및 Wells, *Lancet*, **9**, 437 (2021) 참조). PF-ILD 표현형은 종종 질환(예를 들어, 결합 조직 질환, 예컨대 류마티스 관절염, 경피증, 피부근염/다발근염, 연관 ILD(CTD-ILD), 섬유성 과민성 폐렴(fHP), 진폐증, 예컨대, 석면증, 규폐증), 유육종증, 특발성 비특이적 간질성 폐렴(NSIP) 및 분류할 수 없는 ILD로 인해 초래된다. 질환 야기요인에 관계없이 PF-ILD는 유사한 위험 인자를 보유하고 있으며, 전형적인 IPF, 예컨대 자가 유지 조절 장애 세포 복구, 섬유아세포 증식 및 폐포 기능 장애와 유사한 메커니즘을 통해 진행되며 유사한 방식으로 함께 표적화될 수 있다. 불필요한 중복을 피하기 위해, 이하 IPF 조건과 PF-ILD 조건을 함께 'IPF'라고 지칭한다.

[0033] 이하 설명된 바와 같이, 기존의 항섬유성 약물 기반 IPF 치료(즉, 상기 설명한 바와 같은 닌테다닙 및 피르페니돈)와 달리 C21은 단순히 질환의 진행을 멈추는 것이 아니라 실제로 '기준선' 폐 기능 수준(즉, 치료 시작 전에 측정된 수준)에 비해 폐 기능을 개선시키고 단순히 질환을 지연시키는 방식이 아니라 치료적(예를 들어, 치유력 있는/치유력있거나 회복적인) 방식으로 질환 및/또는 이의 증상 *자체를* 치료하거나 심지어 역전시킬 수 있는 것을 우리는 발견하였다.

[0034] 당업자는 용어 '질환 지연'이 단지 질환의 진행을 늦추거나 멈추는 역할을 하는 조건에 대한 의료 관리의 형태를 포함한다는 것을 이해할 것이다. 이러한 치료는 질환의 증상을 완화할 수도 있고 그렇지 않을 수도 있으나(IPF의 경우, 기존의 항섬유성 약물 기반 치료인 닌테다닙과 피르페니돈은 일반적으로 증상을 완화시키지 않음), 어떤 경우에도, 질환 지연 치료는 근본적인 조건이나 이의 전반적인 진행을 역전시키지 않는다. 본 발명에 따르면, 용어 '비-질환-지연'은 IPF의 진행을 늦추는 역할만 하는 것이 아니라 이하 보여진 바와 같이 이를 잠재적으로 역전시키는 역할을 하는 치료를 의미한다.

[0035] 이러한 점에서, C21은 IPF의 과정 및/또는 병리를 변경할 수 있다는 점에서 질환 변형적이다.

[0036] '폐 기능을 개선시키는'(임의의 종류의 '치료적' 방식으로)이라는 것은, C21이 위약 및/또는 그렇지 않으면 치료받지 않은 환자와 비교했을 때, 심지어 상기 언급한 확립된 약물 기반 IPF 치료요법과 비교하여 유익한 효과를 가질 수 있을 뿐만 아니라 몇 주간의 치료 후, C21 또는 이의 염으로 치료를 시작하기 전에 동일한 환자에서 수행된 동등한 기준선 폐 기능 테스트 측정과 비교할 때, 예를 들어 폐 기능 테스트, 예컨대 본원에 설명된 것들로 측정된 바와 같이, 폐 기능의 명확하고 통계적으로 유의미한 임상적 개선 및/또는 회복을 나타낼 수 있다는 것을 우리는 의미한다.

[0037] 따라서, 환자에서 치료적 유효량의 C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 경구 투여하는 단계를 포함하는, IPF를 가진 환자에서 폐 기능을 회복시키는 방법이 추가로 제공되며, 치료 방법은 또한 이하 '본 발명의 방법'이라 지칭된다.

[0038] 환자에서 폐 기능 회복은 기준선과 비교하여 임의의 개선을 포함할 수 있으며, 그러므로 치료 시작 전의 동등한 테스트와 비교하여 이러한 폐 기능 테스트에 의해 측정된 바와 같은 폐 기능의 적어도 부분적인 회복이 제공된다. '적어도 부분적인 회복'이란, 완전한 호전(즉, 건강한(비-IPF) 환자에 대한 정상 범위 내에 있는 값,으로부터 폐 기능에 있어 최고 적어도 약 1%, 예를 들어, 적어도 약 2%, 적어도 약 3% 또는 적어도 약 4%, 예컨대 적어도 약 5%, 예를 들어, 적어도 약 6%, 적어도 약 8% 또는 적어도 약 10%를 포함, 적어도 약 12% 또는 적어도 약 13% 포함, 적어도 약 15% 포함, 예를 들어 적어도 약 17.5% 또는 적어도 약 20% 포함, 적어도 약 22.5% 포함, 예를 들어 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약

50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 심지어 적어도 약 80% 이상의 개선에 이르는 임의의 것을 우리는 의미하고, 이는 치료의 시작 전(예를 들어, 치료 첫날과 연계하여 최고 약 1개월, 예컨대 약 7일 내지 10일 이내) 관련 폐 기능 테스트에 의해 측정된 바와 같은 폐 기능과 비교한 것이며, 상기 치료 시작으로부터 약 24주 또는 약 36주 또는 그 초과를 포함하여 약 12주, 예컨대 약 16주 기간 이내이다.

[0039] 따라서, 본질적으로 C21 및 이의 염은 IPF의 치유력있는 치료적 치료를 제공함으로써 폐 기능을 회복시킬 수 있고, 이에 따라 환자의 일반적인 건강 및 웰빙을 회복시킬 수 있다. 임상적 결과를 기반으로, 우리는 C21이 심지어 질환 자체에 대해 적어도 부분적인 치유를 제공할 수 있다고 여길 충분한 이유를 갖고 있다.

[0040] IPF에 대한 '적어도 부분적인 치유'(IPF의 '치유력있는 치료' 또는 '치유력있는 치료적 치료'와 상호교환적으로 사용될 수 있음)를 제공함으로써, 본 발명의 방법에 의해 폐 기능은 안정화된 수준(즉, 폐 기능 테스트, 예컨대 FVC에서 치료 시작 시 측정된 기준선 수준으로부터의 감퇴가 보이지 않음), 또는 환자가 IPF의 유의미한 진행중인 증상을 덜 보이거나 심지어 전혀 보이지 않는 의사에 의해 일반적으로 간주되는 부분적인 또는 최고 수준인 그러한 기준선 수준 *대비* 개선된 *수준*으로 회복될 수 있음을 우리는 의미한다.

[0041] 앞서 언급한 확립된 항섬유성 IPF 치료요법(즉, 닌테다닙 및 피르페니돈)과의 공동 치료요법의 부재 하에 확립된 관찰된 개선을 고려하여, C21 또는 이의 염은 그러한 다른 약물의 부재 하에 IPF의 제1 선/독립형 치료로 사용될 수 있다.

[0042] 의심의 여지를 없애기 위해, 이하 보고된 환자에서의 폐 기능 개선은 개선된 호흡(즉, 세포 수준에서 기체 교환의 효율성)의 결과일 수도 있거나, 아마도 관찰되어온 개선 속도를 고려할 때 가능성이 더 높을 것이고, 물리적 의미에서 공기로 팽창하는 폐 능력의 정도에서 개선의 결과일 수 있거나(즉, 폐용량 및/또는 폐활량의 증가/회복을 통한 개선된 호흡, 즉 들이쉬고/내쉴 수 있는 공기의 양) 다른 인자 또는 이러한 것들 중 임의의 조합으로 인한 것 일수 있다.

[0043] 폐 기능 개선은 수많은 상이한 방식, 예를 들어, 정량적으로, 예컨대 폐의(예를 들어 방사선학적) 이미징(예를 들어 고해상도 컴퓨터 단층촬영)으로, 물리적 측정치, 예컨대 피로 전의 걸음 수(평면이나 위로 경사진 곳, 예를 들어 오르막이나 계단 위로) 또는 그렇지 않은 경우 하루 당, 주당 또는 개월 당 환자가 걷는 평균 걸음 수뿐만 아니라 호흡 곤란, 기침 횟수 감소, 혈중 산소 수준 또는 기타 정량적 지표를 포함한 관리능력 증상의 측정치에 의한 이동성을 측정하거나; 또는 정성적으로, 예컨대 또는 스트레스 및/또는 불안, 삶의 질 또는 보다 일반적으로 환자가 '느끼는' 것의 대한 질적 지표를 측정하여 직접적이거나 간접적으로 측정할 수도 있다.

[0044] 따라서, 환자에서 치료적 유효량의 C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 경구 투여하는 단계를 포함하는, IPF를 가진 환자의 폐(또는 폐활) 용량을 개선하는 방법이 추가로 제공되며, 치료 방법은 이하 '본 발명의 방법'이라고도 지칭한다.

[0045] 따라서, 본 발명의 방법은 대안적으로 다음 중 하나 이상에 의해 나타나는 IPF의 치료적(및/또는 치유력있는) 치료에서 C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도로 설명될 수 있다:

[0046] • 개선된 호흡;

[0047] • 개선된/회복된 폐/폐 환기;

[0048] • 개선된/회복된 환기 폐/폐 기능; 및/또는

[0049] • 증가된/회복된 활량 용량(가장 깊게 숨을 들이쉰 후 폐에서 배출될 수 있는 최대 공기 부피로 정의됨),

[0050] 이는 IPF 환자의 경우 및/또는 위에 정의된 AE-IPF를 예방(또는 완전히 제거)하는 방법에서 C21 또는 이의 염의 용도에 의함이다.

[0051] 본 발명의 방법은 또한 약물 이상반응 및/또는 C21 관련 이상반응(AE), 특히 심각한 AE(SAE)를 포함하는 유의미한 부작용 또는 기타 약물 안전성 이슈의 완전한 및/또는 실질적인 부재 하에 앞서 언급한 개선 중 하나 이상을 제공할 수 있다.

[0052] AE, 약물 이상반응(ADR) 및 SAE는 국제의약품규제조화위원회(ICH, Guideline E2A(ICH 1994))에 의해 정의된다.

[0053] 용어 'AE'는 조사 의약적 제품(IMP, 이 경우 C21 또는 이의 염)을 투여받은 대상체에서의 임의의 뜻밖의 의학적 발생을 포함하며, 이는 이 IMP와 인과 관계를 가질 수도 있고 가지지 않을 수도 있다. 따라서 AE는 IMP와 관련

된 것으로 고려되는지 여부에 관계없이 임의의 바람직하지 않고/않거나 의도하지 않은 징후(예를 들어, 유의미하고 비정상적인 실험실 소견, 증상) 또는 IMP 사용과 일시적으로 연관된 질환일 수 있다.

[0054] ADR은 IMP의 임의의 용량과 관련된 IMP에 대한 임의의 유해하고 의도하지 않은 반응이다.

[0055] SAE는 임의의 용량에서 다음과 같은 임의의 뜻밖의 의학적 발생이다:

[0056] • 사망을 초래하고;

[0057] • 생명을 위협하고(즉, 이벤트 당시 대상체가 사망 위험에 처해 있었던 이벤트, 더 중증이었다면 가정적으로 사망을 야기할 수 있었던 이벤트는 아님);

[0058] • 입원 환자 입원 또는 기존 입원의 연장이 요구되거나;

[0059] • 지속적이거나 유의미한 장애 또는 무능력을 초래하거나;

[0060] • 선천적 기형 또는 선천성 결손이고/결손이거나;

[0061] • 의학적으로 중요하다고 판단된다(즉, 즉시 생명을 위협하거나 사망 또는 입원을 초래하지는 않지만 대상체를 위험에 빠뜨릴 수 있거나 상기 나열된 다른 결과 중 하나를 방지하기 위해 개입이 요구될 수 있는 이벤트).

[0062] 이러한 점에서, C21 및 이의 염은 환자를 고려하고/고려하거나 그의 의사의 의학적 소견으로 해당 환자를 치료하기 위해 이를 사용함으로써 초래될 수 있는 임의의 AE, SAE 또는 기타 부작용은 질병 자체의 치료로 초래되는 긍정적인 효과보다 중요한 방식으로 본 발명의 방법에 따라 IPF를 치료할 수 있다.

[0063] 본 발명의 방법에서, C21 및 이의 염은 경구 투여 및 완전한 투여 형태로서 위장관으로의 전달에 적합한 임의의 제형의 형태로 투여될 수 있다. 이는 C21 함유 제형을 포함하는 최종 투여 형태가 위장관 내에서의 후속 소비 및/또는 섭취를 위해 전체로 완전한 투여 형태로 삼키기에 적합해야 하며, 사용 중에 삼킨 다음 그 관 내에서 소비되고/소비되거나 섭취되어야 함을 의미한다.

[0064] 따라서, C21 및 이의 염은 분말, 단순 혼합물, 과립, 펠릿, 비드, 용액 및/또는 현탁액의 형태로 제공될 수 있다. 최종 투여 형태에는 알약, 정제, 캡슐, 필름, 용액 또는 현탁액(예를 들어, 시럽), 분말, 케이크 등이 포함된다.

[0065] 따라서 C21 및 이의 염은 적절하게 취급할 수 있는 투여 형태를 제공하기 위해 담체 시스템, 즉 조성물의 질량을 증가시킬 수 있는 임의의 약학적으로 허용되는 불활성 재료 또는 조성물의 구성요소와의 단순 혼합물의 형태로 제시할 수 있다.

[0066] 따라서 적합한 담체는 약학적으로 허용되는 무기염, 예를 들어 소듐 클로라이드, 칼슘 포스페이트, 디칼슘 포스페이트 하이드레이트, 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트, 트리칼슘 포스페이트, 칼슘 카르보네이트 및 바륨 설페이트; 중합체, 예를 들어(선택적으로 규화된) 미정질 셀룰로오스, 셀룰로오스 및 가교된 폴리비닐피롤리돈; 전분; 당 및 당 알코올, 예를 들어 락토스, 만니톨, 자일리톨, 이소말트, 덱스트로스; 또는 전술한 것 중 임의의 것의 혼합물을 포함한다.

[0067] 담체 재료는 바람직하게는 C21 또는 이의 염을 포함하는 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 5중량% 내지 약 90중량% 사이의 양으로 사용된다. 바람직한 범위는 약 10중량% 내지 약 80중량%이다.

[0068] 바람직한 담체 재료에는 락토스, 자일리톨, 이소말트, 미정질 셀룰로오스, 및 더욱 바람직하게는 만니톨이 포함된다. 담체 조성물은 앞서 언급한 재료 중 임의의 것의 물리적 혼합물을 포함할 수 있고/있거나 이들 재료 중 하나 이상의 복합물을 포함할 수 있다.

[0069] 이후 C21/염의 담체 재료와의 혼합물을 캡슐에 직접 충전할 수 있다. 이러한 혼합물은 대안적으로 펠릿, 과립 또는 비드로 과립화될 수 있으며 그 후 적절한 캡슐에 탑재될 수 있다. 분말, 펠렛, 과립 또는 비드는 대안적으로 정제로 압축될 수 있다.

[0070] 과립화는 건식 과립화, 습식 과립화, 용융 과립화, 열가소성 펠릿화, 분무 과립화 또는 압출/구형화를 포함한 잘 알려진 기법을 사용하여 실행될 수 있다.

[0071] C21 또는 이의 염을 포함하는 분말, 과립, 펠렛 또는 비드는 담체 재료에 더하여 당 업계에서 사용되는 기타 일

반적으로 사용되는 약학적 첨가제 및/또는 부형제를 포함할 수도 있다(예를 들어 Rowe *외*, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 8th ed. (2017) 및 이에 인용된 문서 참조).

[0072] 기타 약학적으로 허용되는 부형제, 예컨대 결합제(binder), 붕해제, 활택제, 윤활제 등은 당업자에게 알려져 있다.

[0073] 결합제는 결합 형성 향상제 역할을 할 수 있는 재료로 정의될 수 있으며, 이는 분말 덩어리를 응집성 컴팩트로의 압축을 용이하게 할 수 있다. 적합한 결합제에는 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 소듐 알지네이트, 셀룰로오스 유도체, 예컨대 저치환 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 셀룰로오스 검, (선택적으로 규화된) 미정질 셀룰로오스 등이 포함된다. 존재하는 경우, 결합제는 바람직하게는 C21 또는 이의 염을 포함하는 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 2중량% 내지 약 50중량% 사이의 양으로 사용된다. 바람직한 범위는 약 5중량% 내지 약 30중량%이다.

[0074] 붕해제 또는 붕해화제는 C21 또는 이의 염을 포함하는 조성물의 구성요소, 예컨대 과립 또는 정제의 붕해/분산을 측정 가능한 정도로 가속화할 수 있는 재료로 정의될 수 있다. 이는 예를 들어 수성 매질(특히 위장관에서 발견되는 것들을 포함하는 체액)과 접촉할 때 팽윤 및/또는 팽창할 수 있는 재료에 의해 이루어질 수 있으며, 이에 따라 C21 또는 이의 염을 포함하는 제형을 포함하는 투여 형태의 적어도 일부가 그렇게 습윤되었을 때 붕해되게 한다. 적합한 붕해제는 가교 폴리비닐피롤리돈, 가교 소듐 카르복시메틸셀룰로스(크로스카르멜로스, 예를 들어 Ac-Di-Sol, FMC Corp., USA), 카르복시메틸 전분, 천연 전분, 사전 젤라틴화 전분, 옥수수 전분, 감자 전분, 소듐 전분 글리콜레이트(Primojel®, DMV International BV, Netherlands), 저치환 하이드록시프로필 셀룰로오스 등을 포함한다. 붕해제(상기 언급된 재료 중 하나 이상을 포함할 수 있음)는 바람직하게는 C21 또는 이의 염을 포함하는 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 1%(예를 들어, 약 5%) 내지 약 40중량% 사이의 양으로 사용된다. 바람직한 범위는 약 5%(예를 들어, 약 10%) 내지 약 30중량%이다. 사용되는 바람직한 붕해제는 가교 폴리비닐피롤리돈, 가교 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 소듐 전분 글리콜레이트 및 특히 저치환 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함한다.

[0075] 활택제는 입자간 마찰 및/또는 응집력을 저감시켜 분말 흐름을 촉진하는 약학적으로 허용되는 재료이다(그러나 외부 재료, 예컨대 캡슐 충전 기계 또는 호퍼에 대한 부착을 저감하고/저감하거나 방지하는 능력을 반드시 갖는 것은 아니다). 따라서 적합한 약학적으로 허용되는 활택제 재료에는 활석, 마그네슘 카르보네이트 또는 칼슘 실리케이트가 포함되지만, 활택제는 친수성 활택제, 예컨대 훈증된/발열성 실리카 또는 더욱 특히 실리카 겔, 실리카 에어로겔 및/또는 콜로이드 실리카를 포함한 다양한 형태의 실리카 중 하나 이상인 것이 바람직하다.

[0076] 윤활제는 전형적으로 삼켜질 최종 투여 형태가 정제 형태일 때 사용되며, 과립 또는 분말이 펀치 다이/면에 부착되는 것을 방지하고 압밀 후 다이에서 원활한 배출을 촉진한다. 적합한 윤활제에는 스테아르산, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 무수 콜로이드 실리카, 활석 또는 바람직하게는 마그네슘 스테아레이트가 포함된다.) 윤활제가 사용되는 경우 이는 매우 적은 양(예를 들어 C21 또는 이의 염을 포함하는 조성물의 전체 중량을 기준으로 최고 약 3중량%, 바람직하게는 최고 2중량%)으로 사용해야 한다.

[0077] 경구성 투여 형태에 사용될 수 있는 다른 부형제에는 계면활성제, 습윤제, 향료(예를 들어, 레몬, 멘톨 또는 페퍼민트 분말), 감미료(예를 들어, 네오헤스페리딘, 수크랄로스 또는 아세설팜 포타슘), 염료, 항산화제(자연적으로 유발할 수 있거나 아닐수도 있음(예를 들어 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 비타민 C, 비타민 E, β-카로틴, 요산, 유니퀴온, 슈퍼옥사이드 디스뮤타제(SOD), 글루타티온 퍼옥시다제 또는 퍼옥시다제 카탈라제)), 방부제 및 완충제를 포함한다.

[0078] 이들 및 본원에 언급된 다른 약학적으로 허용되는 부형제는 시판될 수 있거나 그렇지 않으면 문헌에 설명되어 있으며, 예를 들어 이들 모든 유형의 부형제에 대해 예를 들어 상기 Rowe *외*, 및 Remington *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2006) 및 거기에 지칭된 문서에 설명된 것들을 포함하며, 모든 문서의 관련 개시는 본원에 참조로 포함된다. 그렇지 않으면, 적합한 경구 제형의 제조는 당업자가 통상적인 기법을 사용하여 독창적이지 않게 이루어질 수 있다.

[0079] 과립, 펠릿 또는 비드는 형성 후 추가로 가공될 수 있다. 예를 들어, 건식 과립은 적합한 밀링 기법을 사용하여 부숨, 분쇄 또는 밀링하여 더 작은 크기의 미립자 재료를 생산할 수 있으며, 이를 체질하여 원하는 크기 분율을 분리할 수도 있다. 습식 과립을 선별하여 과립 응집체를 부수고 미세한 재료를 제거할 수 있다. 두 경우 모두, 사용되지 않은 소형(미세) 및 대형 재료는 낭비를 피하기 위해 재작업될 수 있다.

[0080] 그러나, 분말 혼합물, 과립, 정제 또는 캡슐이 만들어지고, 조성물의 제조는 C21 또는 이의 약학적으로 허용되

는 염이 담체 재료(및/또는 사용되는 기타 부형제) 전체에 균질하게 분포되도록 해야 한다.

[0081] 단순 혼합물의경우, 여기에는 예를 들어 이하 설명되는 바와 같이 균질하게 분포된 활성 성분에 대하여 제공하는 기간 동안의 혼합하는 단계가 포함된다. 이는 사용하는 장비에 따라 달라질 수 있다.

[0082] 본 발명의 맥락에서 용어 '균질한' 및 '균질하게 분포된'은 담체 재료(및/또는 사용되는 기타 부형제) 전체에 실질적으로 균일한 함량의 C21 또는 이의 염이 있다는 것을 의미한다. 즉, 활성 성분과 담체 블렌드를 포함하는 혼합물로부터 다수ㅇ의예를 들어, 적어도 2개, 더욱 바람직하게는 약 6개, 예컨대 필요에 따라 약 10개 내지 약 30개 이상) 샘플을 취하는 경우, 그러한 샘플들 사이에 존재하는 활성 성분의 측정된 함량은 약 8% 미만, 예컨대 약 6% 미만, 예를 들어 약 5% 미만, 특히 약 2% 미만의 평균량(즉, 변동계수 및/또는 상대 표준 편차)으로부터 표준 편차를 발생시킨다.

[0083] 바람직한 혼합 장비는 표준 혼합 장비, 예컨대 텀블러, 셰이커 혼합(예를 들어, Turbula), 대류, 호퍼 및 유동화 블렌더를 포함한다. 바람직한 블렌더는 V-블렌더를 포함한다.

[0084] 정제는 압축/압밀화 공정에 의해 형성될 수 있다. 직접적인 압축/압밀화는 기법, 예컨대, 예를 들어 *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volume 1*, 3rd Edition, Augsburger 외(eds.), CRC Press (2008) 및 그 안에 인용된 문서에 설명된 것들을 사용하여 이루어질 수 있다. 적합한 압밀 장비는 표준 정제 기계, 예컨대 Kilian SP300 또는 Korsch EKO를 포함한다.

[0085] C21 또는 이의 염을 포함하는 조성물은 이러한 경구 투여에 적합한 캡슐 내에 함유될 수 있다.

[0086] 약학적으로 허용되는 적절한 캡슐은 연질 껍질 또는 경질 껍질 캡슐을 포함하며, 이는 젤라틴, 셀룰로오스 중합체, 예를 들어, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC 또는 하이프로멜로스), 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 전분 중합체, 풀루란 또는 기타 적합한 재료로부터, 예를 들어 표준 캡슐 충전 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0087] 투여 형태가 본 발명의 바람직한 양태에 따라 담체 재료(예를 들어, 분말, 과립 등의 형태)와 함께 C21 또는 이의 염의 혼합물을 포함하는 고체 제형를 포함하는 경우, 캡슐은 바람직하게는 경질 껍질, 2피스 캡슐, 예를 들어 젤라틴 또는 더 바람직하게는 HPMC로 만들어지는 캡슐이며, 분리되어 미립자 물체로 충전될 수 있는 폐쇄된 반쪽으로 공급된 후 재조립된다. 이러한 캡슐은 임의의 크기(예를 들어 00 내지 5)일 수 있지만, 바람직한 캡슐 크기는 크기 2, 크기 1, 또는 더 바람직하게는 크기 0이다.

[0088] 본 발명의 본 및 다른 바람직한 구현예에서, C21 또는 이의 염은 무정형 또는 결정질 또는 이 둘의 혼합물일 수 있는 입자 형태로 제시된다. 바람직한 입자는 캡슐 탑재 공정 동안 캡슐로 탑재될 조성물의 형성 동안 또는 저장 시 분리됨을 일으키지 않을 크기이다.

[0089] 이 점에서, C21 또는 이의 염은 전형적으로 평균 직경, 예컨대 중량 및/또는 부피 기준 평균 직경이 약 1,000㎛ 이하, 예컨대 약 500㎛, 약 250㎛ 포함, 바람직하게는 약 100㎛ 이하, 약 50㎛ 이하 포함, 예컨대 약 20㎛ 또는 약 10㎛ 이하를 갖는 복수의 1차(즉, 응집되지 않은) 입자의 형태로 제공될 수 있다. 본 발명의 이 양태에 따라 사용될 수 있는 입자 크기에 대한 더 낮은 제한은 없지만, 제조 용이성을 위해, C21 또는 이의 염의 1차 입자가 약 1㎛ 미만, 예컨대 약 2㎛, 이는 약 3㎛를 포함하는 중량 및/또는 부피 기준 평균 직경을 갖는 것을 우리는 선호한다.

[0090] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '중량 기준 평균 직경'은 평균 입자 크기가 중량 기준 입자 크기 분포, 즉 기존 분율(상대적 양)은 각 크기 등급이, 예를 들어 체질(예를 들어, 습식 체질)에 의해 얻은 중량 분율로 정의되는 분포로 특징화되고 정의되는 것을 포함하는 것을 당업자는 이해할 것이다. 용어 '부피 기준 평균 직경'은 중량 기준 평균 직경과 그 의미가 유사하지만, 평균 입자 크기가 부피 기준 입자 크기 분포, 즉 각 크기 등급의 기존 분율(상대적 양)이 예를 들어 레이저 회절 등에 의해 측정되는 부피 분율로 정의되는 분포로 특징화 되고 정의되는 것을 포함하는 것을 당업자는 이해할 것이다. 입자 크기는 제조사, 예컨대 Sympatec GMbH(Clausthal-Zellerfeld, Germany)로부터 입수가능한 건식 분산 기술을 포함하는 표준 장비, 예컨대 건식 입자 크기 측정 기법에 의해 측정될 수도 있다. 해당 분야에 잘 알려진 다른 기기, 예컨대 Malvern Instruments, Ltd.(Worcestershire, UK), Shimadzu(Kyoto, Japan) 및 (Elzone, Micromeritics(USA; 전기 감지 영역 방법)에서 판매하는 장비가 입자 크기를 측정하는데 사용될 수 있다.

[0091] 상기 입자 크기 측정 수단은 일반적으로 입자가 본질적으로 구 형상이라고 가정한다. 구형과 매우 상이한 형상인 입자의 경우, 평균 직경에는 예를 들어 현미경으로 측정한 입자의 평균 페렛 직경도 포함될 수 있다. 바늘

형상 입자의 경우, 평균 직경은 이들 바늘의 가장 긴 페렛 직경의 평균 길이(즉, 이들 바늘의 평균 '길이')로 표현될 수 있다.

[0092] 상기 제한 내에서 평균 직경, 예컨대 중량 및/또는 부피 기준 평균 직경을 갖는 입자하는 것은, 제조 시 그리고 본 발명에 따른 관련 부형제와 혼합하기 전 및/또는 캡슐에 탑재되기 전의 입자의 평균 직경이 포함된다. 2차 입자를 형성하기 위한 1차 입자의 일부 응집이 활성 성분의 취급 및/또는 가공 중에 유발될 수 있음이 인지될 것이다. 그럼에도 불구하고 이는 최소화되어야 한다.

[0093] C21 또는 이의 염은, 표준 기법과 예술 분야에서 허용되는 매개변수로 측정한 바와 같이, 상대적으로 협착한 입자 크기 분포(PSD)를 갖는 입자의 형태로 제공될 수도 있는데, 이는 질량 중간 직경(D_{50}; 로그 정규 질량 중간 직경), 질량 별 평균 입자 크기 및/또는 누적 PSD의 질량이 50% 함유된 직경) 및/또는 기하 표준 편차(공식 $D_{84.13}/D_{50}$ 또는 $D_{50}/D_{15.78}$로 측정된 바와 같은 GSD 또는 σ_g, 여기서 $D_{84.13}$과 $D_{15.78}$은 각각 질량의 84.13%와 15.78%가 함유된 직경이고 D_{50}은 앞서 정의한 바와 같음)을 포함한다. 이러한 매개변수는 앞에 설명된 바와 같이 임의의 적절한 샘플링 방법 및 입자 크기 측정 기법을 사용하여 공정 중에 측정되고 계산될 수 있다.

[0094] 이러한 점에서 C21 또는 이의 염은 약 4 미만, 예컨대 약 3 미만의 GSD를 갖는 PSD를 갖는 것이 바람직하다.

[0095] C21 또는 이의 염의 1차 입자는 적절한 기법, 예컨대 침전, 절단(예를 들어, 압력 하에서 초임계 유체에 용해시킨 후 급속 팽창을 통해), 분무 건조에 의해 제조될 수 있거나, 적절한 경우 당업자에게 잘 알려진 기법, 예컨대 분쇄, 건식 밀링, 제트 밀링, 습식 밀링 및/또는 빻음에 의해 미분화될 수 있다.

[0096] 입자는 또한 체질되어 원하는 크기 분율로 분리될 수 있고/있거나 선별되어 응집체를 부수고/부수거나 미세한 재료를 제거할 수 있다. 두 경우 모두, 사용되지 않은 소형(미세) 및 대형 재료는 낭비를 피하기 위해 재작업될 수 있다. 대안적으로, 입자는 공기 분류기, 침강, 역장 분별 및/또는 용출법에 의한 사이클론 분리를 사용하여 적절한 입자 크기로 분리될 수 있다.

[0097] C21 또는 이의 염은 상기 기법 중 하나 이상을 사용하여 앞서 언급한 중량 또는 부피 기준 평균 직경, 입자 크기, PSD 및/또는 GSD로 선택되고/선택되거나 제공될 수 있지만, 투여용 투여 형태를 형성하기 위해 캡슐에 탑재되어야 하는 조성물을 제형화하는 주요 이점 중 하나는 C21 또는 이의 염은 관련 부형제와 블렌딩 전에 상기 설명한 입자 가공 기법을 요구하지 않는다는 것이다.

[0098] 이러한 점에서, 그리고 앞서 언급한 바와 같이, 우리는 C21 및 이의 염이 작업하기 극히 어려운 재료라는 것을 발견하였다. 이슈의 일부는 빛과 물의 조합된 존재에 대한 C21 및 이의 염의 극도의 민감성이다.

[0099] 더욱이, 특히 이하 설명된 바와 같이, 호환성 연구는 특정 표준 부형제가 C21 및 이의 염과 공혼합될 때 활성 성분의 유의미한 화학적 불안정성을 초래한다는 사실이 밝혀졌다. 게다가, C21 및 이의 염(특히 이의 소듐 염)은 끈적끈적하고 응집되는 경향을 갖는 바늘 같은 결정으로 형성된다. 이는 약학적으로 허용되는 특정 표준 성분과의 건식 혼합이 매우 어렵고 캡슐 내에서 활성 성분의 약학적으로 허용되는 함량 균일성 및/또는 용량 균일성이 동일한 블렌드를 생산하는 것이 간단하지 않음을 의미한다.

[0100] 추가로, 활성 성분의 1차 입자(예를 들어, 소듐 염 형태)를 미분화하는 것 역시 당업자가 그러할 것이라 예상할 수 있는 바와 같이 이들 문제에 대한 해결책을 제공하지 못하고 국부화된 가열 및 정전기와 관련된 추가적인 문제 또한 발생시킨다는 것이 밝혀졌다.

[0101] 그러나, C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 고체 입자의 평균 직경, 예컨대 중량 및/또는 부피 기준 평균 직경 및/또는 중량 및/또는 부피 기준 평균 직경과 유사한 구조적(입자) 밀도, 및/또는 구조적(입자) 밀도를 갖는 담체 입자와 활택제의 사전 혼합된 블렌드와 블렌딩하여, 앞서 언급한 문제를 피하는 것이 가능하고 C21 또는 이의 염이 균질하고 고르게 분포되어 이러한 탑재 후 캡슐 사이의 활성 성분의 용량 균질성을 보장할 뿐만 아니라 제작 중 및 제작 후, 정상적인 저장 조건 하에 그리고 사용 중에 물리적으로 화학적으로 안정적인 캡슐로 탑재하기 위한 조성물을 제공할 수 있다.

[0102] 따라서, 이 양태에서, 본 발명의 방법은 C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 입자와 배합된 부형제를 포함하는 투여 형태의 투여 단계가 적어도 하나의 유형의 담체 입자(예를 들어, C21의 고체 입자 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 평균 직경, 예컨대 중량 및/또는 부피 기준 평균 직경, 및/또는 중량 및/또는 부피 기준 평균 직경과 유사한 구조적(입자) 밀도 및/또는 구조적(입자) 밀도를 각각 갖는 담체 입자) 및 활택제의 블렌드를 포함하는 것을 포함한다.

[0103] 이 양태와 관련하여 용어 '균질한' 및 '균질하게 분포된'은 앞서 정의된 바와 같다.

[0104] 본 발명의 이 바람직한 양태에서, 적합한 담체 입자 재료는 탄수화물을 포함하여 물에 용해성인 약학적으로 허용되는 물질, 예컨대 당 알코올, 예컨대 소르비톨, 자일리톨 및 특히 만니톨을 포함할 수 있다. 다시 말하면, 담체 입자는 이들 재료 중 임의의 것의 물리적 혼합물을 포함할 수 있고/있거나 이들 재료 중 하나 이상의 복합재를 포함할 수 있다.

[0105] 담체 입자는 이러한 투여 형태를 만들기 위해 캡슐에 탑재되는 조성물에 사용되는 활성 성분 입자와 유사한 입자 크기 분포 및/또는 구조적(입자) 밀도를 가질 수 있다.

[0106] '유사한 입자 크기 분포 및/또는 구조적(입자) 밀도'라는 것은, 담체 입자의 평균 직경, 예컨대 중량 및/또는 부피 기준 평균 직경, 및/또는 입자 밀도가 사용되는 C21 또는 이의 염의 관련 치수의 약 ±75%, 예컨대 약 ±50%, 약 ±40% 포함, 예를 들어 약 ±30%, 또는 약 ±10%를 포함하는 약 ±20% 이내인 것을 우리는 의미한다. 바늘 형상 입자로 형성된 C21 소듐 염의 경우, 관련 치수는 이들 바늘 형상 입자의 길이(및/또는 가장 긴 페렛 직경)이다.

[0107] 이러한 점에서, 바람직한 담체 입자 크기는 약 100㎛ 미만, 이는 약 80㎛ 미만 포함하고, 예컨대 약 70㎛ 미만, 예를 들어 약 20㎛ 내지 약 60㎛ 사이(예를 들어, 약 25㎛, 또는 더 바람직하게는 약 50㎛)의 중량 및/또는 부피 기준 평균 직경을 포함한다.

[0108] 우리는 활성 성분의 크기와 유사한 크기 및/또는 상기 범위 내의 담체 입자를 사용함으로써 블렌드 분리됨을 피할 수 있음을 발견하였다.

[0109] 본 발명의 양태에 따라 투여 형태를 만들기 위해 캡슐에 탑재될 조성물을 만들기 위해, 활성 성분과 혼합하기 전에, 필요한 크기의 담체 입자를 적합한 활택제 재료, 바람직하게는 등록상표 'Syloid®'로 생산된 독점 실리카(https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M309c 참조), 콜로이드 실리카 및/또는 훈증된/발열성 실리카로 사전 블렌딩될 수도 있다. 따라서 실리카의 바람직한 형태는 중량 및/또는 부피 기준 평균 직경이 약 1nm 내지 약 100nm(예를 들어, 최고 약 50nm, 예컨대 최고 약 20nm, 예컨대 약 10nm 내지 약 15nm 사이) 사이인 비정질 실리카 입자의 안정한 수성 분산액(졸)을 포함한다.

[0110] 활택제와 담체 입자는 함께 혼합되어 활택제 재료의 더 작은 입자로 대부분 코팅된 담체 입자의 상호적인(또는 규칙적인) 혼합물을 형성할 수 있으며, 그런 다음 이 블렌드는 활성 성분 입자와 배합된다.

[0111] 우리는 또한 앞서 언급한 활택제를 담체 입자에 첨가하여 활성 성분과 혼합하기 전에 부형제 블렌드를 먼저 형성함으로써 해당 부형제 블렌드의 흐름 물성을 개선하고 따라서 이후에 C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과의 더 나은 혼합이 이어져 블렌드 분리됨의 가능성을 더욱 감소시킨다는 것을 발견하였다.

[0112] 본 발명의 이 양태에서, 투여 형태는 활성 성분의 경구 전달을 위해 당업자에게 잘 알려진 다른 부형제, 예컨대 앞서 언급한 것들을 또한 포함할 수 있다.

[0113] 그러나, 다른 화학물질에 대한 C21 및 이의 염의 극도의 민감성을 고려하여, 이러한 다른 부형제는 본 발명의 이 양태에 따른 투여 형태에 포함되지 않는 것이 바람직하다. 이러한 점에서, 투여 형태는 담체 입자(예를 들어, C21 고체 입자 또는 이의 염의 평균 직경, 예컨대 중량 및/또는 부피 기준 평균 직경, 및/또는 평균 직경, 예컨대 중량 및/또는 부피 기준 평균 직경과 유사한 구조적(입자) 밀도 및/또는 구조적(입자) 밀도) 및 활택제의 블렌드를 배합한 C21의 고체 입자 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 미립자 혼합물 형태의 약학적 조성물로 본질적으로 구성될 수 있고, 이 조성물은 이러한 경구 투여에 적합한 캡슐 내에 함유될 수 있다.

[0114] 본 발명의 이 양태에 임의의 방식으로든 관련되는 본 발명의 다른 양태에 대해 본원에 언급된 모든 바람직한 특징은 동일하게 적용 가능하다.

[0115] 용어 '본질적으로 구성되는'은 본 발명의 이(그리고 오직 이) 양태의 범위가 본 발명의 이 양태의 기본적이고 신규한 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 다른 특징과 함께 상기 언급한 특정 필수 특징에 제한된다는 것을 의미하는 것으로 이해될 것이다.

[0116] 이러한 점에서, 본 발명의 이 양태의 필수적인 특징은 아니지만, 블렌드가 장비(예를 들어, 캡슐 충전 기계 및 호퍼)에 부착되는 것을 방지하기 위해 캡슐에 충전하기 전에 블렌드에 윤활제(예컨대, 소듐 스테아릴 푸마레이트 또는 바람직하게는 마그네슘 스테아레이트)를 첨가하는 것이 바람직할 수 있다. 이는 본 발명의 이 양태의

기본적이고 신규한 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 바람직한 특징이다.

[0117] 상기 정의된 바와 같은 담체 입자 및 활택제의 블렌드와 배합된 C21의 고체 입자 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 미립자 혼합물로 '본질적으로 구성되는' 캡슐에 탑재되는 조성물은 대안적으로 조성물이 전체 이들 특정 성분의 적어도 약 95중량%, 예컨대 적어도 약 97중량%를 포함하는 것을 의미할 수 있다.

[0118] 본 발명의 이 양태에서, 예를 들어 이하 설명되는 바와 같이, 블렌딩 공정 중에 형성된 응집체를 부수기 위해 건식 믹스 블렌드를 혼합 공정 중 특정 포인트에 체를 통과시키는 것이 또한 바람직하다. 적합한 체는 블렌드의 가장 큰 구성요소의 입자 크기만큼 작은(또는 그 정도) 크기의 기공 크기를 갖는 것이다. 따라서, 적합한 체 크기는 약 50㎛, 예를 들어 75㎛, 이는 100㎛를 포함하고, 예컨대 150㎛, 200㎛ 또는 250㎛(예를 들어, 약 300㎛), 최고 약 1,000㎛, 예컨대 약 400㎛(예를 들어, 약 500㎛) 최고 약 900㎛(예를 들어, 약 800㎛)이다.

[0119] 투여 형태는 또한 C21 또는 이의 염이 본질적으로 불용성인 약학적으로 허용되는 소수성 지질 기반 담체에 현탁된 C21의 고체 입자 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 이종 혼합물의 형태로 제시될 수 있으며, 이 조성물을 이러한 경구 투여에 적합한 캡슐에 탑재된다.

[0120] C21의 고체 입자 또는 이의 염이 현탁되어 있는 지질 기반 담체 시스템은 실온에서 고체 형태(지방)일 수 있거나, 더욱 바람직하게는 실온에서 액체 형태(오일)일 수 있다. 그럼에도 불구하고 C21 입자 또는 이의 염은 지질 담체의 두 가지 형태 중 하나로 현탁될 수 있다.

[0121] 이 양태에 따르면, 우리는 캡슐이 연질 껍질, 단일 조각 캡슐, 예를 들어 연질 젤라틴 캡슐인 것을 선호하며, 여기서 단일 조각 젤라틴 캡슐은 C21 또는 이의 염의 지질 기반 현탁액으로 충전되어져 있고 그런 다음, 예를 들어 젤라틴 용액 방울을 사용하여 단일 조각으로 차단하여 밀봉된다. 젤라틴은 임의의 공급원(예를 들어, 돼지 및 소 공급원)으로부터 얻을 수 있지만 연질 젤라틴 캡슐에 대한 채식 대안이 있다는 점에 유의해야 한다.

[0122] 연질 젤라틴 캡슐 껍질은 하나 이상의 가소제, 예컨대 자일리톨, 소르비톨, 폴리글리세롤, 소르비톨의 비결정성 용액, 포도당, 과당 및 포도당 시럽을 포함할 수 있으며 더욱 바람직하게 글리세린/글리세롤, 소르비톨 및/또는 독점 가소제, 예컨대 Anidrisorbs(Anidrisorb 85/70(액체 소르비톨-만니톨-가수분해된 전분 가소제)을 포함한 소르비톨, 소르비탄, 말티톨 및 만니톨의 독점 혼합물 Roquette Freres)를 포함할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐 껍질은 선택적으로 하나 이상의 향료, 착색제 및/또는 불투명화제(예를 들어, 티타늄 디옥사이드)를 포함한다.

[0123] 이러한 캡슐은 임의의 형상(예를 들어, 직사각형, 원형, 타원형, 관형 등) 및 임의의 크기(예를 들어, 3 내지 24개의 직사각형, 1 내지 20개의 원형, 2 내지 20개의 타원형, 5 내지 120개의 관 등)일 수 있다. 바람직한 캡슐 크기는 약 0.3 내지 약 1.0mL 사이의 부피를 보유할 것이다.

[0124] C21 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 정상적인 저장 조건 하에서 지질 기반 담체 내에서 본질적으로 불용성이라는 것이 본 발명의 이 특정 양태에서 필수적이다. '본질적으로 불용성'이라는 것은, C21 또는 이의 염이 담체 그램 당 약 0.015mg 이하의 C21 또는 이의 염인 해당 담체 내 용해도를 갖는 것을 우리는 포함한다.

[0125] 이러한 방식으로, 담체의 소수성 이중 물성과 C21 또는 이의 염을 용해시키는 경향의 결여로 인해 활성 성분은 앞서 설명된 바와 같이 이의 분해를 촉매할 수 있는 양의 물에 노출되지 않는다.

[0126] 놀랍게도 우리는 이들 요건을 충족하고 따라서 이러한 투여 형태에서 C21 또는 이의 염을 주변 온도에서 안정화할 수 있는 지질 기반 담체 재료가 상대적으로 적다는 것을 발견하였다.

[0127] 앞서 정의한 바와 같이 C21 또는 이의 염이 불용성이어야 하는 소수성 지질 기반 담체 재료는 본질적으로 물과 섞이지 않는 비극성 오일 또는 지방을 포함할 수 있다. 지질 기반 담체는 주로 글리세롤 모이어티의 3개의 하이드록실 기 모두와 지방(카르복실)산과의 반응에 의해 형성된 에스테르인 트리아실글리세롤('트리글리세라이드'로도 알려짐)로 구성되는 것이 바람직하다.

[0128] 따라서 지질은 포화 또는 불포화 사슬 지방산을 함유할 수 있으며, 이 사슬은 1개의 탄소 원자 내지 최고 30개의 탄소 원자, 이는 최고 26개의 탄소 원자를 포함하고, 예컨대, 최고 22개의 탄소 원자, 이는 8개, 10개, 12개, 14개, 16개, 18개 또는 20개의 탄소 원자 등을 포함하는 범위일 수 있다.

[0129] 언급될 수 있는 포화 지방산에는 아세트산(2), 프로피온산(3), 부티르산 (4), 발레르산(5), 카프로산(6), 에난트산(7), 카프릴산(8), 펠라르곤산(9), 카프르산(10), 운데실산(11), 라우르산(12), 트리데실산(13), 미리스트산(14), 펜타데실산(15), 팔미트산(16), 마르가르산(17), 스테아르산(18), 노나데실산(19), 아라키드산(20), 헤

네이코실산(21), 베헨산 (22), 트리코실산(23), 리그노세르산(24), 펜타코실산(25)), 세로틱산(26), 카르보세르산(27), 몬탄산(28), 노나코실산(29) 및 멜리스산(30)을 포함하며, 여기서 괄호 안의 숫자는 지방산 분자 내 탄소 원자 수이다.

[0130] 언급될 수 있는 불포화 지방산에는 크로톤산(4:1)뿐만 아니라 ω-3 불포화 지방산, 예컨대 옥탄산(8:1), 데칸산(10:1), 데카디엔산(10:2), 라우롤레산(12:1), 라우롤리놀레산(12:2), 미리스토바센산(14:1), 미리스톨리놀레산(14:2), 미리스톨리놀렌산(14:3), 팔미톨리놀렌산(16:3), 헥사데카트리엔산(16:3), 팔미티돈산(16:4), α-리놀렌산(18:3), 스테아리돈산(18:4), 11,14,17-에이코사트리엔산(20:3), 에이코사테트라엔산(20:4), 에이코사펜타엔산(20:5), 헤네이코사펜타엔산(21:5), 클루파노돈산(22:5), 도코사헥사엔산(22:6), 9,12,15,18,21-테트라코사펜타엔산 산(24:5), 헤링산(24:6) 및 6,9,12,15,18,21-테트라코사헥사엔산(24:6); ω-5 불포화 지방산, 예컨대 미리스톨레산(14:1), 팔미토바센산(16:1), α-엘레오스테아르산(18:3), β-엘레오스테아르산(*트랜스*-18:3), 푸닉산(18:3), 7,10,13-옥타데카트리엔산(18:3), 9,12,15-에이코사트리엔산(20:3) 및 β-에이코사테트라엔산(20:4); ω-6 불포화 지방산, 예컨대 테트라데센산(14:1), 12-옥타데센산(18:1), 리놀레산(18:2), 리놀레라이드산(*트랜스*-18:2), ɣ-리놀렌산(18:3), 칼렌드산(18:3), 피놀렌산(18:3), 11,14-에이코사디엔산(20:2); 디호모-리놀레산(20:2), 디호모-ɣ-리놀렌산(20:3), 아라키돈산(20:4), 도코사디엔산(22:2), 아드레닉산(22:4), 오스본드산(22:5), 테트라코사테트라엔산 (24:4) 및 테트라코사펜타엔산 (24:5); ω-7 불포화 지방산, 예컨대 5-도데센산(12:1), 7-테트라데센산(14:1), 팔미톨레산(16:1), 박센산(18:1), 루멘산(18:2), 파울린산(20:1), 7,10,13-에이코사트리엔산(20:3), 15-도코세노산(22:1) 및 17-테트라코세노산(24:1); ω-9 불포화 지방산, 예컨대 하이포게산(16:1), 올레산(18:1), 엘라이드산(*트랜스*-18:1), 곤도산(20:1), 8,11-에이코사디에노산(20:2), 에루크산(22:1), 네르본산(24:1), 미드산(20:3) 및 시멘산(26:1); ω-10 불포화 지방산, 예컨대 사피엔산(16:1); ω-11 불포화 지방산, 예컨대 가돌레산(20:1); 및 ω-12 불포화 지방산, 예컨대 4-헥사데센산(16:1), 페트로셀린산(18:1) 및 에이코센산(20:1)을 포함하며, 여기서 괄호 안의 숫자는 각각 지방산 분자 내 탄소 원자의 수 및 불포화(즉, 이중) 결합의 수이다.

[0131] 언급될 수 있는 지방산에는 카프로산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리시놀레산, 리놀레산, 리놀렌산, 에이코센산, 베헨산 및 에루크산이 포함된다.

[0132] 트리글리세라이드는 자연적으로 유발하는 오일 또는 지방일 수 있고, 반합성이거나 합성일 수 있다.

[0133] 자연적으로 유발하는 오일 또는 지방은 동물 또는, 더 바람직하게는 식물성 공급원, 예컨대 씨앗, 커널 또는 과일로부터 얻을 수 있다.

[0134] 자연적으로 유발하는 식물성 오일은 주로 지방산 사슬 길이가 상이한 글리세라이드의 혼합물인 트리글리세라이드를 포함한다.

[0135] 이 범주에 속하는 자연적으로 유발하는 약학적으로 허용되는 오일에는 해바라기 오일, 콩 오일, 옥수수 오일, 포도씨 오일, 유채씨 오일, 참깨 오일, 아몬드 오일, 살구씨 오일, 면실 오일, 팜핵 오일, 피마자 오일, 올리브 오일, 팜 오일 및 코코넛 오일을 포함한다(각 구성에 대해서는, 예를 들어 Padley의 47-224 페이지의 *Occurrence and Characteristics of Oils and Fats* at pages 47-224 in Padley, Gunstone and Harwood (Eds.), *The Lipid Handbook*., Chapman & Hall, London, 1994 참조).

[0136] 이러한 투여 형태로 사용되는 경우, 자연적으로 유발하는 오일은 약학적 등급이어야 하며 따라서 자연적인 공급원(들)로부터의 추출 후 바람직하게 정제되어야 한다. 이는 당업자에게 잘 알려진 기법을 사용하여 이루어질 수 있다.

[0137] 바람직한 오일에는 참깨 오일, 옥수수 오일, 팜핵 오일, 코코넛 오일 또는 대두 오일 중 하나 이상이 포함된다.

[0138] 반합성 및 합성 지질 기반 담체 시스템은 당업자에게 잘 알려진 기법, 예를 들어 분리, 에스테르교환, 지방 분할 및 에스테르 교환반응(글리세로분해)을 사용하여 만들어질 수 있다.

[0139] 따라서 반합성 및 합성 지질 기반 담체 시스템에는 짧은 사슬(C_1 내지 C_5) 트리글리세라이드(예컨대, 트리아세틴) 및 중간 사슬(C_6 내지 C_{12}) 트리글리세라이드(자연적으로 유발하는 오일 팜핵 및 코코넛 오일, 예컨대 카프릭 트리글리세라이드, 보다 구체적으로 Miglyol 812N)의 주요 구성요소); 및 장쇄(C_{14} 내지 C_{22}) 트리글리세라이드(예컨대, Gelicure 43/10)를 포함하여 종종 반고체 지방 형태인 것들을 포함하여 전형적으로 오일 형태인 것들을 포함한다.

[0140] 소수성 지질 기반 담체 시스템의 어떤 형태가 사용되든, 담체 시스템의 주요 구성요소가 적어도 약 85%의 트리아실글리세롤, 더 바람직하게는 적어도 약 90%의 트리아실글리세롤, 특히 적어도 약 95%의 트리아실글리세롤을 포함하는 것이 바람직하다.

[0141] 상기 언급한 자연적으로 유발하는, 반합성 및/또는 합성 지질 기반 담체 재료 중 임의의 것의 혼합물이 사용될 수 있다.

[0142] 본 발명의 이 양태에서, C21 또는 이의 염은 무정형, 결정질 또는 이 둘의 혼합물일 수 있는 입자 형태로 제시된다. 바람직한 입자는 현탁액 형성, 캡슐 탑재 공정 동안 또는 저장 시 침강으로 이어지지 않을 크기이다.

[0143] 이와 관련하여, C21 또는 이의 염은 전형적으로 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 바람직한 고체 투여 형태에 대해 앞서 설명된 것과 같은 동일한 범위 및 값을 갖는 중량 및/또는 부피 기준 평균 직경(앞서 정의된 바와 같음)을 갖는 복수의 1차(즉, 비응집체) 입자의 형태인 지질 기반 담체 내 현탁액에 대해 제공될 수 있다.

[0144] 앞서 언급한 제한 내에서 중량 및/또는 부피 기준 평균 직경을 갖는 입자에는 제조할 때 그리고 지질 기반 담체에 현탁 전, 현탁할 때 및/또는 본원에 설명된 바와 같은 캡슐로 탑재하기 전의 입자의 평균 직경을 우리는 포함한다. 따라서 C21/이의 염의 1차 입자는 앞서 설명한 바와 같이 제조될 수 있다.

[0145] 본 발명의 이 양태의 현탁액을 캡슐에 탑재하기 전에, 현탁액이 현탁액 전체에 걸쳐 균질하고 고르게 분포하는 C21 또는 이의 염을 포함하여 캡슐에 이러한 탑재 후 활성 성분의 용량 균질성을 보장하는 것이 중요하다. 그러므로, C21 및 이의 염은 바람직하게는 앞서 정의된 바와 같은 상대 PSD를 갖는 입자 형태로 제공된다.

[0146] C21 또는 이의 염은 해당 현탁액 내에 C21/염 입자의 고른 분포와 함께 안정한 현탁액을 제공하기 위해 상기 기법 중 하나 이상을 사용하여 그러한 PSD 및/또는 GSD와 함께 선택되고/선택되거나 제공될 수 있지만, C21/염과 지질 기반 담체 시스템의 철저한 혼합을 보장하여 탑재 전에 담체 내 활성 성분 입자의 고른 분포가 제공되도록 하는 것이 중요하다. 이는 캡슐 탑재 공정의 일부로 사용되는 벌크 현탁액의 경우에 특히 그러하며, 시작 시 혼합물을 균질하게 하는 것이 중요할 뿐만 아니라 생산 배치 내에서 용량 균질성을 보장하기 위한 탑재 공정 동안 이 균질성이 보유되게 하는 것 또한 중요하다.

[0147] 용어 '균질한' 및 '균질하게 분포된'은 지질 기반 담체 재료 전체에 C21 또는 이의 염의 실질적으로 균일한 함량이 있다는 것을 의미하며, 이는 앞서 정의되어 있다.

[0148] 지질 기반 담체 시스템이 지방(즉, 일반 제작 온도 및/또는 제품 저장 온도에서 또는 그 부근에서 고체 또는 반고체) 형태인 경우, 당업자는 혼합하기 전 온도를 높여 지방을 녹여야 한다는 점을 인지하게 될 것이다.

[0149] 또한, 그러한 현탁액이 담체 내 활성 성분의 안정하고 균질하고 고른 분포를 제공하도록 하기 위해, 필요한 경우 지질 기반 담체 시스템(및 특히 일반 제작 온도 및/또는 제품 저장 온도에서 또는 그 부근에서 액체 오일 형태인 것들)은 입자 응집 및/또는 침강을 피하기 위한 증점제, 예컨대 미정질 셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스 소듐뿐만 아니라 모노, 디 및 트리글리세라이드와 불포화 지방의 PEG 에스테르의 블렌드, 예컨대 Gelucire 43/01, 수소화 식물성 오일, 밀랍, 파라핀 왁스 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0150] 본 발명의 이 양태에 따라 C21 또는 이의 염을 입자 현탁액 형태로 제시함으로써, 앞서 언급한 투여 형태가 활성 성분의 일관되고/일관되거나 균일한 용량을 전달할 수 있을 뿐만 아니라, 제작 중 및/또는 제작 후, 정상적인 저장 조건 및/또는 사용 중에 활성 성분이 물리적이고 화학적으로 안정한 형태로 유지되도록 하는 것도 가능하다는 것을 우리는 발견하였다.

[0151] 본원에 사용된 바와 같이, C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 본 발명의 방법에 사용되는 투여 형태의 제작에 직접 사용될 수 있는 조성물의 형태로 만들어지고 저장될 수 있으며, 더욱이 일단 만들어지면 이러한 투여 형태는 시간에 따라 투여 형태, 그 안에 함유된 조성물 혼합물 및/또는 가장 중요하게는 활성 성분의 물리화학적 물성에 있어 미미한 정도의 변화와 함께 정상적인 저장 조건 하에서 저장될 수 있다.

[0152] 따라서 '물리화학적 물성에 있어서의 미미한 정도의 변화'에는 적절한 부형제와 혼합하거나, 캡슐에 탑재되거나, 정제로 압축되거나 다른 방식 전 및/또는 후에 앞서 설명한 바와 같이 적절한 담체에 C21/염을 포함하는 조성물이 물리적 안정성과 화학적 안정성을 모두 가질 수 있는 것을 포함한다.

[0153] '화학적 안정성'이라는 것은, 적절한 담체에 C21/염을 포함하는 조성물과 이를 포함하는 투여 형태가 정상적인 저장 조건 하에서 이러한 투여 형태 및/또는 거기에 함유된 조성물, 및 특히 활성 성분의 미미한 정도의 화학적 분해 또는 손상과 함께 저장(적절한 약학적 포장 유무에 관계없이)될 수 있다는 것을 우리는 포함한다.

[0154] '물리적 안정성'이라는 것은, 적절한 담체에 C21/염을 포함하는 조성물 및 이를 포함하는 투여 형태가 정상적인 저장 조건 하에서 미미한 정도의 물리적 변형, 예컨대 상기 설명한 바와 같은 응집, 분리 또는 분리됨 또는 침강, 또는 그러한 투여 형태 및/또는 거기에 함유된 조성물, 특히 용해, 용매화, 고체 상태 상전이 등을 포함하여 활성 성분의 성질 및/또는 완전성에 있어서의 변화와 함께 저장(적절한 약학적 포장 유무에 관계없이)될 수 있다는 것을 우리는 포함한다.

[0155] '정상적인 저장 조건'의 예로는 영하 80 내지 영상 50℃ 사이의 온도(바람직하게는 0 내지 40℃ 사이, 더욱 바람직하게는 주변 온도, 예컨대 15 내지 30℃ 사이), 0.1 내지 2bar 사이의 압력(바람직하게는 대기압), 5 내지 95% 사이의 상대 습도(바람직하게는 10 내지 60%) 및/또는 장기간(즉, 6개월 이상) 동안 460럭스의 UV/가시광선에의 노출을 포함한다.

[0156] 이러한 조건 하에서, C21, 이의 염 및/또는 이를 함유하는 조성물은 물리적 및/또는 화학적으로 약 15% 미만, 더 바람직하게는 약 10% 미만, 특히 약 5% 미만으로 변형되는 것을 발견할 수 있다. 당업자는 온도 및 압력에 대해 상기 언급한 상한 및 하한이 정상적인 저장 조건의 극단을 제시하고 이들 극단의 특정 조합이 정상적인 저장 동안 경험되지 않을 것이라는 점(예를 들어, 50℃의 온도 및 0.1bar의 압력)을 인지할 것이다.

[0157] 건조 분말 혼합물, 지질 기반 현탁액 또는 다른 형태이든, 및/또는 상기 설명한 바와 같이 캡슐 내에 함유되어 있든 그렇지 않든 약학적 조성물은 본질적으로 물이 없이 유지되는 방식으로 제작되고/제작되거나 저장되는 것이 바람직하다.

[0158] '본질적으로 물이 없는'이라는 것은, 입자 C21 또는 이의 염, 그리고 이와 혼합되는 부형제가 본질적으로 건조된 방식으로 개별적으로 제조되고/제조되거나 제공되고 또한 함께 혼합되어 본질적으로 건조하게 유지되는 환경에서 건조 혼합물을 형성하도록 적절한 예방 조치를 취하는 것을 우리는 포함한다.

[0159] '본질적으로 건조한' 또는 '본질적으로 물이 없는'이라는 것은, C21/염 및 관련 부형제를 포함하는 조성물이 전체적으로 중량 또는 부피 기준으로 약 5% 이하, 이는 약 2%를 포함하고, 예컨대 약 1% 이하, 이는 약 0.5%를 포함하고, 예컨대 약 0.1% 이하의 물을 포함하는 것을 우리는 포함한다.

[0160] C21 또는 이의 염 및 관련 부형제를 포함하는 조성물을 앞서 설명한 바와 같은 투여 형태로 추가 가공하는 단계 또한 바람직하게는 이러한 본질적으로 물이 없는 상태로 유지되는 방식으로 일어날 수 있다.

[0161] 이와 관련하여, 약학적으로 허용되는 캡슐 재료는 잔류량의 물을 함유할 수 있지만, 캡슐 재료로부터 물이 조성물(고체(예를 들어, 분말 혼합물) 또는 액체(예를 들어, 지질 현탁액)의 형태인지 여부)로 유입은 최소화되어야 하므로, 매우 민감한 C21 또는 이의 염이 물과 접촉하여 빛의 존재 하에서 분해되는 것을 방지하게 된다.

[0162] 그럼에도 불구하고, 투여 형태 자체를 건조하게 유지하고 빛으로부터 보호하는 방식으로 투여 형태를 포장하는 것이(반드시 필수적인 것은 아니지만) 바람직하다. 이는 차단하여 밀봉된 포장, 용해성 재료의 사용 등이 포함될 수 있다.

[0163] 본 발명의 추가 양태에서, C21 및 이의 염은 장용성 물질에 의해 코팅되거나, 둘러싸이고/둘러싸이거나 캡슐화되어 위장관으로의 경구 투여에 적합한 최종 투여량을 만들 수 있는 앞서 설명된 것들을 포함하는 임의의 약학적 투여 형태로 제시될 수 있다.

[0164] 비제한적인 의미에서 앞서 설명된 수많은 제형/용량 원리를 포함하여 장용성 물질은 다양한 투여 형태를 코팅하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 캡슐에 탑재되거나 경구 투여에 적합하고 장용성 물질로 코팅될 수 있는 정제로 압축될 수 있다.

[0165] 이러한 점에서, C21 또는 이의 염이 다중 미립자 형태, 예컨대 분말, 과립, 펠렛 및/또는 비드로 제공되는 경우, 입자는 개별적으로 또는 집합적으로 장용성 물질로 코팅될 수 있다. 이는 다양한 방식, 예를 들어 캡슐 외부에 장용성 물질을 도포하기 전 상기 설명한 바와 같이 임의의 관련 부형제, 예컨대 고체 담체 물질(예를 들어, 담체 입자) 또는 액체(예를 들어, 오일 기반) 담체 재료와 함께 다중 미립자를 캡슐에 충전함으로써 이루어질 수 있다. 대안적으로, C21 또는 이의 염을 포함하는 과립 또는 펠릿을 포함하는 입자는 적절한 캡슐에 탑재 전에 선택적으로 다른 부형제 재료와 함께 장용성 물질로 개별적으로 코팅될 수 있다.

[0166] 유사하게, 상기 설명한 바와 같이 C21/염 및 부형제는 장용성 물질로 코팅하기 전에 정제로 압축될 수 있다.

[0167] 본원에 정의된 바와 같이, '장용성' 물질은 C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 코팅하고, 둘러싸고/둘러싸거나 캡슐화하는데 이용될 수 있는데, 이는 활성 성분이 위 내에서 해당 조성물로부터 방출

되고/방출되거나 위액과 접촉되고/접촉되거나 해당 구성요소가 소장에 도달할 때까지 실질적으로 방지하기 위함이다. '실질적으로 방지'한다는 것은, 약 20중량% 이하, 예컨대 약 15중량%, 예를 들어 약 10중량%, 특히 약 5중량% 이하의 활성 성분이 위의 산성 환경 내에서 방출되는 것을 우리는 포함한다.

[0168] 전형적인 장용성 코팅 재료는 다음을 포함한다: 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 테트라하이드로프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시에틸 에틸 셀룰로오스 프탈레이트, 메타크릴산 공중합체, 폴리메타크릴산/아크릴산 공중합체, 스티롤 말레산 공중합체, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 아크릴 수지, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 트리멜리테이트, 셸락, 하이드록시에틸 에틸 셀룰로오스 프탈레이트, 카르복시메틸셀룰로오스 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트. 바람직한 장용성 물질에는 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 및, 특히 메타크릴산 공중합체가 포함된다.

[0169] C21을 포함하는 투여 형태가 상기 설명된 바와 같은 하나 이상의 장용성 코팅을 포함하는지 여부에 관계없이, 본원에 설명된 투여 형태, 용도 및 치료 방법은 음식의 실질적인 부재 하에 및/또는 공복 상태의 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0170] '음식의 실질적인 부재 및/또는 공복 상태의 환자에게 투여'라는 것은, 환자의 마지막 식사 및/또는 간식을 포함한 임의의 음식 소비 후 환자에게 약 1시간 이상, 예를 들어 약 1.5시간 이상, 약 1.75시간 이상을 포함하고, 예컨대 약 2시간 이상 또는 약 2.25시간 이상, 예를 들어 약 2.5시간 이상, 예컨대 약 3시간 이상, 약 3.5시간, 약 4시간, 이는 약 5시간 또는 약 6시간을 포함하는 투여 형태를 경구 투여하도록 환자에게 지시하는 것을 우리는 포함한다. 용어는 또한 그러한 음식 소비로부터 또는 후 약 15분 이내, 예컨대 약 20분 이내, 약 25분 이내 또는 약 30분 이내, 이는 약 45분 이내를 포함하고, 예컨대 약 60분 이내 또는 약 76분 이내, 약 90분 이내 또는 약 2시간 이내 음식이 소비되지 않을 수 있다는 것을 포함하는 것으로 이해될 수 있다.

[0171] C21의 약학적으로 허용되는 염에는 산 부가염이 포함된다. 이러한 염은 통상적인 수단, 예를 들어 선택적으로 용매에서 또는 염이 불용성인 매질에서 유리산 형태의 C21(이하 '유리 C21')과 1당량 이상의 적절한 산의 반응에 의해 형성될 수 있으며, 이어서 표준 기법(예를 들어, 진공, 동결 건조 또는 여과)을 사용하여 상기 용매 또는 상기 매질이 제거된다. 염은 또한, 예를 들어 적합한 이온 교환 수지를 사용하여 염 형태의 활성 성분의 반대 이온을 또 다른 반대 이온과 교환함으로써 제조될 수 있다. C21의 바람직한 염에는 HCl 염, 알칼리 토류 염, 예컨대 마그네슘 및 칼슘 염, 및 알칼리 금속 염, 예컨대 포타슘 또는 바람직하게는 소듐 염이 포함된다.

[0172] 본 발명의 방법에서의 용도를 위한 투여 형태에서 C21 또는 이의 염의 양은 관련 조건(즉, IPF)의 중증도 또는 이러한 중증도의 예상뿐만 아니라 치료할 환자에 따라 달라질 것이고/것이거나 선택될 수 있으나 당업자에 의해 결정될 수 있다. 투여 방식은 투여 시기와 빈도뿐 아니라 조건의 중증도에 따라 결정될 수도 있다.

[0173] 본 발명의 방법에서의 용도를 위한 성인 환자(평균 중량, 예를 들어 70kg)의 적합한 더 낮은 C21 일일 용량은 관련 투여 형태의 유리 C21 용량으로 계산되고 하루 당 약 10mg, 예컨대 약 20mg, 예를 들어 약 25mg 일 수 있다. 관련 투여 형태에서 유리 C21의 용량으로 계산된 C21의 일일 용량 범위의 적합한 상한은 최고 약 900mg, 예컨대 600mg, 이는 약 400mg을 포함한 것일 수 있다. 특히, 일일 용량은 약 300mg, 예컨대 약 250mg, 이는 약 200mg를 포함하고, 예컨대 약 175mg 또는 약 150mg, 이는 약 100mg를 포함하고, 약 80mg, 약 75mg, 약 70mg, 약 60mg 또는 약 50mg를 포함한 것일 수 있다.

[0174] 상기 모든 용량은 유리 C21로 계산된다. 용량은 하루 당 다수의 개별 용량으로 나눌 수 있다. 용량은 1회 내지 6회 사이, 예컨대 일일 4회, 바람직하게는 일일 3회, 보다 바람직하게는 일일 2회 부여될 수 있다.

[0175] 상기 언급한 용량, 특히 상기 언급한 더 높은 수준의 용량은 또한 IPF 치료의 '유도' 과정의 일부로 고려될 수 있다. 더욱이, 의학 전문가 또는 숙련가가 유도 과정이 성공적인 것으로 결정한 후, 예를 들어 앞서 정의된 바와 같은 폐 기능 또는 용량의 유의미한 개선/회복을 초래하므로, C21 또는 이의 염은 그 후 해당 장애의 '유지' 치료의 일부로서 적절한 용량으로 투여될 수 있다. 일일 기준 적절한 유지 용량은 상기 언급한 더 낮은 범위, 예컨대 최고 약 150mg, 이는 최고 약 100mg를 포함하고, 최고 약 75mg, 최고 약 50mg, 최고 약 40mg, 최고 약 40mg, 최고 약 30 mg 또는 최고 약 25 mg, 또는 심지어 그보다 더 낮을 수 있다. 대안적으로, 적절한 유도 또는 유지 용량은 예를 들어 서방형 경구 투여 형태를 통해 덜 빈번하게 투여될 수 있으며, 이는 상기 언급한 일일 1회 용량과 동등한 혈장 농도 프로파일을 발생시킨다.

[0176] 어떠한 경우든, 의학 전문가 또는 기타 숙련자는 병태의 중증도 및 투여 경로에 따라 개별 환자에게 가장 적합할 실제 투여량을 일상적으로 결정할 수 있을 것이다. 상기 언급된 투여량은 평균 경우의 예시이며; 물론, 더

높거나 더 낮은 투여량 범위가 필요한 개별적인 경우가 있을 수 있으며, 이는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0177] 본 발명의 맥락에서 환자에게 투여되는 용량은(앞서 설명한 바와 같이) 합리적인 시간틀에 걸쳐 환자에서 적절한 반응에 영향을 미치기에 충분해야 한다. 당업자는 정확한 용량 및 조성의 선택과 가장 적절한 전달 요법이 특히 제형의 약리학적 물성, 치료되는 조건의 성질, 단계 및/또는 중증도, 치료할 환자의 연령, 조건, 체중, 성별 및 반응을 포함한 수여자의 물리적 조건 및 정신적 예민함, 및 질환의 단계/중증도 및 환자 간의 유전적 차이에 의해 또한 영향을 받을 것이라는 점을 인정할 것이다.

[0178] IPF의 성질, 단계 및 중증도와 관련하여, 현재 일반적으로 허용되거나 검증된 단계화 시스템이 없다는 점에 유의해야 한다. IPF의 질환 중증도를 감정하기 위해 생리학적, 방사선학적 및 병리학적 매개변수로부터 얻은 정보를 단독으로 또는 조합하여 사용하는 것에 대한 풍부한 데이터가 있다. 최근 IPF의 질환 중증도를 단계화하기 위해 혈청 바이오마커 및 컴퓨터 단층촬영에서 유래된 정량적 폐 섬유증 측정을 사용하는 데 관심이 있어 왔다(Robbie *외*, Eur. Respir. Rev. **26**, 17005 (2017) 참조. 그러나 Lopes 외(*Clinics (Sao Paulo)*, **66**, 1015 (2011)는 FVC의 95% 신뢰 구간을 기반으로 IPF에 대한 분류 시스템을 다음과 같이 제안하였다: 경증(≥92.7%); 약간 경증(76.9-92.6%); 중등증(64.3-76.8%); 약간 중등증(47.1-64.2%); 중증(24.3-47.0%); 및 매우 중증(<24.3%), 이 분류. FVC에 기반한 IPF의 대안적인 분류 시스템은 다음과 같다: 경증(>80%); 중등증(50-80%); 및 중증(<50%).

[0179] IPF뿐만 아니라 IPF를 야기할 수 있는 조건, 예컨대 전신성 경화증, 류마티스 관절염, 근염 또는 전신성 루푸스 낭창을 치료하거나 IPF와 다른 연관이 있는 조건, 예컨대 폐고혈압 및/또는 폐동맥 고혈압을 치료하는데 본 발명의 방법이 사용될 수 있다.

[0180] 이하 설명된 주목할 만한 결과는 적어도 부분적으로 C21의 항섬유성 효과(예를 들어, 섬유증의 저감 및/또는 세포외 기질의 추가 침착 방지, 폐 흉터형성/상처 치유, 섬유아세포 및 근섬유아세포의 증식 저감, 혈관 리모델링 등을 포함한 이들 섬유성 현상의 역전에 의해 특징화되는 것들과 같음)에 의할 수 있으나, 기존의 항섬유성 IPF 치료요법(예컨대, 닌테다닙 및 피르페니돈)에 의해서 해당 효과가 보이지 않는다는 점에 유의해야 한다. 따라서 이론에 의해 제한됨 없이, 우리는 이들 완전히 예상치 못한 결과가 C21의 알려진 항섬유성 효과에 의해서만 설명될 수 있다고 믿지 않으며, 그러므로 그 배후의 정밀한 메커니즘은 현재 이해되지 않는다.

[0181] IPF 환자에서 폐 기능에 대한 치료적(치유력있는 및/또는 회복적 포함) 치료에 주로 가리켰지만, C21 및 이의 염은 동시에 완화적 및/또는 진단적 치료(예를 들어, 진단 정밀검사 중 조건이 의심되는 경우)뿐만 아니라 IPF의 예방적 치료(조건의 악화 및/또는 악화됨을 예방하고/예방하거나 없애는 것을 우리는 포함함)에 유용할 수 있다.

[0182] '환자'에는 포유류(특히 인간) 환자가 포함된다. 인간 환자에는 성인 환자가 포함된다.

[0183] 상기 명시한 바와 같이, C21이 IPF의 1선 및/또는 단독 치료로 사용되는 것이 바람직하지만, IPF 치료에서 C21과 조합 치료요법으로 사용될 수 있는 관련 활성 성분에는 예를 들어 항섬유제(예를 들어, 닌테다닙 및 피르페니돈뿐만 아니라 AP-01/흡입 피르페니돈(Avalyn Pharma) 및 피르페니돈 듀피르페니돈/LYT100(PureTech)의 중수소 치환 유사체); 항기침 약물(예를 들어, 벤조네이트, 날부핀 또는 더욱 특히 덱스트로메토르판 또는 코데인), 글루코코르티코이드(예를 들어, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소니드, 코르티손, 덱사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손 및 트리암시놀론); PRM-151/Pentraxin-2(Genentech/Roche); 결합 조직 성장 인자 저해제 파므레브루맙(FibroGen); 갈렉틴-3 저해제 GB0139(Galecto); c-Jun N-말단 키나제 저해제 CC-90001(Celgene/Bristol Myers Squibb); 포스포디에스테라제 4b 저해제 BI1015550(Boehringer Ingelheim); 자일로카인; 흡입된 니트릭 옥사이드; 면역조절 이미드 약물(IMID, 예를 들어 레날리도마이드, 포말리도마이드 및 특히 탈리도마이드); 기타 면역억제제, 예컨대 아자티오프린 및 마이코페놀레이트 모페틸; 비타민(예를 들어, 비타민 B, C 및 D); 점액 용해제(예를 들어, 아세틸시스테인 및 암브록솔); 염증 억제제, 예컨대 사이클로포스파미드; 기타 면역억제제, 예컨대 아자티오프린 및 마이코페놀레이트 모페틸; 및 항산화제, 예컨대 N-아세틸시스테인을 포함하고; 이외에도 HSP47 RNAi 치료제 ND-L02-s0201/BMS-986263(Nitto Denko/Bristol Meyers Squibb), 헤지호그 세포 신호 전달 경로 저해제 ENV-101/탈라데기브(Endeavor Biomedicines), αVβ1/αVβ6 PLN-74809의 이중 저해제(Pliant Therapeutics), NADPH 산화효소 이소형 NOX4 및 NOX1의 이중 저해제 세타낙시브/GKT137831/GKT831(Calliditas Therapeutics/Genkyotex), HEC585(Sunshine Lake Pharma Co), 갈렉틴-3 저해제 GB0139/TD139(Galecto Biotech), Src 티로신 키나제 저해제 사라카티닙(AstraZeneca), 인간화 항-FXIIa 단일클론 항체 가라다시맙/CSL312(CSL Behring), LPA1 수용체 길항제 BMS-986278(Bristol Myers Squibb) 및 HZN-825(Horizon Therapeutics), 오토탁신 저해제 쿠데탁세스타트/BLD-

0409(Blade Therapeutics) 및 BBT-877(Bridge Biotherapeutics), 프롤릴-tRNA 합성효소 저해제 DWN12088(Daewoong Pharmaceutical Co), 콜로니 자극 인자 1 수용체를 표적으로 하는 단일클론 항체 AMB-05X(AmMax Bio), IL-11 수용체 차단 항체 LASN01(Lassen Therapeutics), MMP7 저하 RNAi 치료 ARO-MMP7(Arrowhead Pharmaceuticals), smad 유비퀴틴 조절 인자 1 저해제 LTP001(Novartis), 티펠루카스트/MN-001(MediciNova/Kyorin), 이펜드로딜/NP-120(Algernon Pharmaceuticals), RG-6354/PRM-151/재조합 인간 펜트락신-2(Roche/Promedior) 및 프로스타사이클린 유사체 38레프로스티닐(United Therapeutics)이 있다.

[0184] IPF 치료에서 C21과의 조합 치료요법에 사용될 수 있는 바람직한 약학적 치료에는 항섬유화제(예를 들어, 닌테다닙 및 피르페니돈) 및 IMID(예를 들어, 레날리도마이드, 포말리도마이드 및 특히 탈리도마이드)가 포함된다.

[0185] 관련 환자는 하나 이상의 그러한 활성 성분의 투여를 기반으로 관련 조건에 대해 상기 언급된 치료 및/또는 기타 치료제 중 임의의 것 중 하나 이상을 받고 있을 수도(있고/있거나 이미 받았을 수도) 있는데, C21 또는 이의 염으로 치료하기 전, 치료에 추가로 및/또는 치료 후에 본원에 언급된 이들 활성 성분 중 하나 이상의 처방된 용량을 받는 것을 우리는 의미한다.

[0186] 상기 언급된 다른 활성 성분의 약학적으로 허용되는 염 및 용량에는 당업계에 알려져 있고 의학 문헌, 예컨대 *Martindale - The Complete Drug Reference*, 38th Edition, Pharmaceutical Press, London(모든 문서의 관련 개시가 본원에 참조로 포함된 2014년 및 거기에 지칭된 문서)에 문제의 약물에 대해 설명되어 있는 것들이 포함된다.

[0187] 본 발명의 두 가지 추가 양태에 따르면 다음이 제공된다:

[0188] • 다음에 사용하기 위한 C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및

[0189] • 다음을 위한 약제의 제작를 위한 C21 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도

[0190] 본 발명의 임의의 방법으로서, 앞서 설명된 바와 같은 IPF를 갖는 환자에서 폐 기능을 개선/회복시키는 것이며, 치료는 치료적 유효량의 상기 C21 또는 이의 염을 앞서 설명한 임의의 방식으로 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함한다.

[0191] 본원에 설명된 용도/방법은 IPF 치료에 있어, 달리 해당 조건에 사용되든 다른 방식으로 사용되든 상관없이 선행 기술에 알려진 유사한 방법(치료)보다 의사 및/또는 환자에게 더 편리할 수 있거나, 보다 효능적이거나, 보다 덜 독성이거나, 보다 더 넓은 범위의 활성을 갖거나, 보다 더 강력하거나, 보다 적은 부작용을 생산한다거나 다른 유용한 약리학적 물성을 가질 수 있다는 이점을 가질 수 있다.

[0192] 용어 '약'이 본원에서 사용될 때마다, 예를 들어, 수와 양의 맥락에서, 즉 절대량, 예컨대 (예를 들어 활성) 성분의 크기(예를 들어, 입자 크기, PSD 또는 GSD), 부피, 용량, 중량 또는 농도, 연령, 온도, 샘플 크기 또는 기간; 또는 백분율, 표준 편차 및 변동 측정, 예컨대 FVC 측정 개선 또는 상이한 방식으로 측정된 폐 기능 개선 또는 물리적/화학적 변형 또는 API 방출 수준을 포함한 상대적인 양, 이러한 변수는 대략적인 것이며, 따라서 특정된 실제 수로부터 ±10%, 예를 들어 ±5% 및, 바람직하게는 ±2%(예를 들어 ±1%)만큼 달라질 수 있다는 것이 인지될 것이다. 이와 관련하여 용어 '약 10%'는 예를 들어 숫자 10에 대해 ±10%, 즉 9%와 11% 사이를 의미한다.

[0193] 본 발명은 다음 실시예에 의해 예시되나 결코 제한되지는 않고, 여기서 도 1은 치료되지 않은 IPF 집단에서 예상되는 FVC 감퇴와 비교하여 100mg의 C21로 1일 2회 경구성으로 치료된 IPF 환자에서 시간(주)에 따른 FVC에서의 평균 변화를 보여준다.

[0194] 실시예

[0195] 실시예 1

[0196] 투여 형태

[0197] 21.4g의 콜로이드 실리콘 디옥사이드(Aerosil®; Evonik)를 계량 보트에서 계량하여 부형제 블렌드를 제조하였다. 그런 다음 2033.8g의 만니톨(Pearlitol 50C, Roquette)를 계량하고 그 양의 대략 절반을 V-블렌더(Multiblender, Pharmatech, UK)의 25L V-쉘에 부었다. 계량된 양의 콜로이드 실리콘 디옥사이드를 V-쉘에 첨가한 다음, 나머지 만니톨을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30rpm에서 10분 동안 블렌딩하였다.

[0198] 이어서, 부형제 블렌드를 800㎛ 체를 통해 체질한 후, 30rpm에서 추가 20분 동안 블렌딩하였다.

[0199] 생성된 부형제 블렌드의 절반을 계량하고 V-쉘에 다시 첨가하였다. 그런 다음 528g의 C21 소듐 염(Ardena, Riga, Latvia)을 V-쉘에 첨가하였다. 그런 다음 나머지 부형제 블렌드를 V-쉘에 첨가한 후, 30rpm에서 10분 동안 블렌딩하였다.

[0200] 이어서, 생성된 블렌드를 800㎛ 체를 통해 체질한 후, 30 rpm에서 20분 동안 블렌딩하였다.

[0201] 블렌드가 제조된 후, 약 270mg의 블렌드 샘플을 100mL 용량 플라스크에서 계량하고, 40mL의 MilliQ 물을 첨가하고 20분간 초음파 처리한 다음, 40mL의 메탄올을 첨가하고 추가 20분간 초음파 처리하여 블렌드 균일성을 결정하였다. 실온으로 평형화한 후, 1.0mL의 샘플 용액을 10mL 용량 플라스크에 첨가하였다. 이어서, 메탄올로 원하는 부피로 희석하고 혼합하였다.

[0202] 샘플을 0.45㎛ PTFE 멤브레인 주사기 필터를 통해 여과하고, 처음 3mL의 여과액을 폐기하였다. C21 소듐 염의 양은 UHPLC에 의해 결정되었다. 생성된 용액은 0.1mg/mL의 C21 Na-염(공칭 샘플 농도의 100%에 대함)를 함유하여야 한다. 결과는 하기 표 1에 보여진다.

[0203] 표 1

샘플	검정(%, l.c.)
1	100.3
2	102.1
3	104.1
4	100.9
5	98.7
6	99.3
평균	100.9
RSD	1.9

[0204]

[0205] 이후 26.1g의 마그네슘 스테아레이트(Ligamed MF-2-V, Peter Greven, Germany)를 800㎛ 체로 체질하고 블렌드에 첨가한 후 15rpm에서 15분간 최종 블렌딩하였다. 최종 조성물은 하기 표 2에 제시된 것과 같다.

[0206] 표 2

성분	조성물	
	mg/캡슐	% w/w
C21 소듐 염	52.3	20.24
만니톨(Pearlitol 50C)	203.38	77.93
콜로이드 실리콘 디옥사이드(Aerosil 200)	2.14	0.82
마그네슘 스테아레이트(Ligamed MF-2-V)	2.61	1.00

[0207]

[0208] 대략 6,700개의 캡슐을 MG Compact(MG2, Bologna, Italy)를 사용하여 투약기 크기 0를 사용하여 캡슐화 하였으며, 여기에는 다음 설정이 적용되었다 챔버 - 11mm; 압축 - 0mm; 분말층: 30.0mm.

[0209] 캡슐의 순 충전 중량에 대해 5% 허용 제한을 적용하여 중량 분류를 수행하였고 18.6%인 것으로 밝혀졌다. 캡슐화 후, 캡슐은 건조제를 함유한 어린이 보호용 변조 방지 캡(56개 캡슐/병)이 있는 100mL 고밀도 폴리에틸렌

(HDPE) 병에 수동으로 1차 포장되었다.

[0210] 이러한 캡슐은 장용 코팅될 수도 있다.

[0211] 상기 공정은 후에 규모가 확대되어 전체 2000개의 병이 생산되었고 하기 실시예 2에 설명된 임상 시험에서의 용도를 위해 표지 되었다.

[0212] 실시예 2

[0213] IPF 환자에서 C21의 안전성과 효능을 평가하는 임상 시험

[0214] 우리는 하기에 IPF를 가진 대상체에서 C21의 안전성, 효능 및 약동학을 조사하는 진행 중인 2상 다중 센터, 공개 표지, 단일 암 시험에서 얻은 결과를 보고한다.

[0215] 연구는 인도, 러시아, 우크라이나 및 영국(UK)의 다수의 현장에서 진행되고 있다.

[0216] 연구의 1차 목적은 IPF를 가진 대상체에게 경구적으로 투여된 C21, 200mg 일일 용량(100mg b.i.d.)의 안전성을 조사하는 것이다/것이었다. 2차 목적은 동일한 일일 용량에서 C21의 폐 기능 감퇴 및 C21의 약동학에 대한 효과를 평가하는 것이다/것이었다. 탐색적 목적에는 염증 및 섬유증의 잠재적인 바이오마커로서 다양한 실험실 매개변수에 대한 조사가 포함된다.

[0217] 시험의 1차 엔드포인트는 시험 기간에 걸쳐 유발되는 이상반응의 성질과 빈도이다.

[0218] 2차 엔드포인트는 다음의 기준선으로부터의 변화가 포함된다:

[0219] • 12주차, 24주차 및 36주차에 FVC(완전한 흡입 후 폐에서 강제로 내쉴 수 있는 최대 공기량으로 정의됨);

[0220] • C21의 혈장 농도 및 대상체의 하위 세트에서 평가된 유래된 PK 매개변수.

[0221] 염증과 폐 손상을 반영하는 바이오마커의 잠재적인 향후 분석을 위해 혈액 샘플이 저장되었다.

[0222] 처음에는, 60명의 IPF 항섬유성 미경험 환자에서 시험을 수행하려는 의도였으나, 시험이 진행됨에 따라 환자 집단은 불관용으로 인해 치료 6개월 미만 후 다른 IPF 약물(즉, 상기 언급한 항섬유성 약물)을 중단한 환자에 포함되도록 확장하였다(하기 나열된 바와 같이 제외 기준 번호 18 참조).

[0223] IPF 환자는 시험에 등록하기 전 선별 방문(방문 1) 및 기준선 방문(방문 2) 동안 적격성에 대해 평가를 받았다(그리고 계속해서 평가를 받고 있다). 적격성 평가 중에 환자가 모든 포함 기준에 부합하고 제외 기준 어느것에도 부합하지 않는지 여부가 확인되었다(그리고 계속해서 확인될 것이다).

[0224] 적격 환자는 200mg의 C21(100mg b.i.d.)을 사용하여 최고 36주 동안 매일 치료를 받도록 등록되었으며 등록될 것이다.

[0225] 포함 기준은 다음을 포함한다:

[0226] 1) 임의의 시험 관련 절차의 개시 전에 얻어진 ICH GCP R2 및 현지 법률에 따른 서면 동의

[0227] 2) ATS/ERS/JRS/ATLAT/Fleischner 지침에 따라 방문 1 전 5년 이내에 IPF 진단.

[0228] 3) 40세 이상의 나이.

[0229] 4) 방문 1 및 방문 2에서 예측된 60% 이상의 FVC(영국에 특정: 방문 1 및 2에서 예측된 80% 이상의 FVC 또는 이전에 항섬유성 치료, 예를 들어, 닌테다닙 및/또는 피르페니돈으로 치료받은 대상체의 경우 방문 1 및 2에서 예측된 60% 초과의 FVC 또는 그러한 치료가 거부됨).

[0230] 5) 방문 1 및 2에서 0.7 이상의 FEV1/FVC 비율의 전기관지 확장제.

[0231] 6) 방문 1에서 안정 시 주변 공기를 호흡하는 동안 맥박 산소 측정에 의한 85% 초과의 산소 포화도(SpO2).

[0232] 7) a 또는 b 및 c를 나타내는 중앙 판독을 갖는 방문 1 전 36개월 이내의 고해상도 컴퓨터 단층촬영(HRCT):

[0233] a. ATS/ERS/JRS/ALAT 또는 Fleischner 지침에 따른 일반적인 간질성 폐렴(UIP)과 일치하는 패턴(Raghu *외*, *Am J Respir Crit Care Med*, **198**, e44 (2018); Lynch 외, *Lancet Respir Med*, **6**, 138 (2018)):

[0234] i. UIP; 또는

[0235] ii. UIP일 가능성.

[0236] b. ATS/ERS/JRS/ALAT 또는 Fleischner 지침에 따른 UIP에 대한 불확정 패턴(상기 참조) 및 IPF와 일치하는 이력 생검.

[0237] c. 섬유증의 정도 > 폐기종의 정도.

[0238] 8) 선별 전 코로나19 백신 접종 완료됨(방문 1). 대상체는 현지 지표에 따라 백신 접종 용량(들)을 받은 후 14일 이상 후에 코로나19 백신을 완전히 접종한 것으로 고려된다.

[0239] 처음에 제외 기준에는 다음 중 하나 이상이 포함된다:

[0240] 1) 6개월 초과 동안의 간질성 폐 질환에 대한 항섬유성 치료(예를 들어, 닌테다닙 또는 피르페니돈)의 이전 사용 여부.

[0241] 2) 방문 1 전 6개월 이내에 흡연(전자담배 포함) 여부.

[0242] 3) 35 초과이거나 18 미만의 체질량지수(BMI).

[0243] 4) 다음에 의해 정의된 바와 같은 방문 1 전 3개월 이내에 IPF 악화 여부(Collard *외, Am J Respir Crit Care Med*, **194**, 265 (2016)에 의해 정의된 바와 같음):

[0244] • 호흡곤란의 급성 악화 또는 발생 기간이 전형적으로 1개월 미만;

[0245] • 새로운 양측 간유리 불투명도 및/또는 일반적인 간질성 폐렴 패턴과 일치하는 배경 패턴에 중첩된 강화가 있는 컴퓨터 단층촬영(이전 컴퓨터 단층촬영을 사용할 수 없는 경우 한정어 "새로운"은 누락될 수 있음); 또는

[0246] • 심부전이나 체액 과부하로 완전히 설명되지 않는 악화.

[0247] 5) 심장 또는 안과 조건(예를 들어, 백내장 수술에 대한 금기 사항)에 특별한 주의를 기울여야 하는 공존하는 심각한 의학적 조건 또는 중등증에서 중증의 간장 감손으로, 조사자의 의견이 대상체를 이 시험에 부적절하다고 하는 경우.

[0248] 6) 기저 세포 암종의 원 위치 제거 및 자궁경부 상피내 신조직 등급 I을 제외한 지난 5년 이내에 악성종양.

[0249] 7) 방문 1 전 4주 이내에 하기 나열된 약 중 임의의 것으로 치료:

[0250] • 강력한 CYP3A4 유도제(예를 들어, 리팜피신, 페니토인, 세인트 존스 워트);

[0251] • 강력한 CYP3A4 저해제(예를 들어, 클라리스로마이신, 케토코나졸, 네파조돈, 이트라코나졸, 리토나비르);

[0252] • 좁은 치료적 범위의 CYP1A2, CYP3A4 또는 CYP2C9의 기질인 의약품;

[0253] • 실험용 약물;

[0254] • 항섬유성 치료; 및

[0255] • 다음을 제외한 임의의 전신성 면역억제 치료요법:

[0256] ◦ 용량이 안정적으로 유지된다면 시험 기간 전체에 사용할 수 있는 흡입 코르티코스테로이드;

[0257] ◦ 급성 악화 치료용 코르티코스테로이드; 또는

[0258] ◦ 15mg 이하의 프레드니솔론 또는 동등물의 안정적인 일일 용량의 지속.

[0259] 8) 방문 1 전 2주 이내에 하기 나열된 약 중 임의의 것으로 치료:

[0260] ◦ 일일 1회 이상의 양성자 펌프 저해제(PPI);

[0261] ◦ 히스타민 H2 수용체 길항제(H2Ras);

[0262] ° 설파살라진 및 로수바스타틴; 및

[0263] ° 고용량 유방암 저항성 단백질 민감성 기질(설파살라진 또는 로수바스타틴 제외).

[0264] 9) 방문 1에서 다음의 발견 중 임의의 것:

[0265] ° 조사자가 판단한 바와 같이 연장된 QTcF(프리데리시아 교정을 통한 QT 간격)(>450ms), 임상적으로 유의미한 심장 부정맥 또는 휴식 ECG에서 임의의 다른 임상적으로 유의미한 이상;

[0266] ° 정상 상한(ULN)의 3배를 초과한 증가된 AST 또는 ALT, 또는 ULN의 1.5배를 초과한 빌리루빈;

[0267] ° B형 간염 표면 항원(HbsAg), C형 간염 바이러스 항체(HCVAb) 또는 인간 면역결핍 바이러스 1+2 항원/항체(HIV 1+2 Ag/Ab)에 대한 양성 결과; 및

[0268] ° 양성 혈청 임신 테스트(최소 민감도 25 IU/L 또는 인간 융모막 고나도트로핀[HCG]의 동등한 단위).

[0269] 10) 중앙 검토에 의해 결정된 바와 같이 ATS/ERS 2005 지침(Miller *외*, *Eur Respir J*, **26**, 319 (2005))의 최소 표준을 충족하는 방문 1에서 폐 기능 데이터 생성 불능.

[0270] 11) 조사자가 평가한 바와 같이 시험에 등록한 경우 대상체에 대한 잠재적 위험을 가리키는 방문 1에서 임상적으로 유의미한 비정상적인 실험실 값.

[0271] 12) 임신 또는 수유 중인 여성 대상체.

[0272] 13) 피임 방법을 사용할 의사가 없는 가임기 여성 대상체.

[0273] 14) 피임 방법을 사용할 의사가 없는 남성 대상체.

[0274] 15) 시험 기간 동안 식이 제한을 준수할 의사가 없는 대상체.

[0275] 16) 시험 기간 동안 임의의 다른 중재 시험에 참여.

[0276] 17) 본 시험 프로토콜을 준수할 수 없는 것으로 알려졌거나 의심되는 대상체(예를 들어, 알코올 중독, 약물 의존 또는 심리적 장애로 인함).

[0277] 18) 질환 진행으로 인한 이전 항섬유성 치료(예를 들어, 닌테다닙 또는 피르페니돈)의 중단 또는 변화.

[0278] 각 12주 치료 기간의 완료 후, 조사자는 의학적 평가를 실시하고 대상체가 다음 12주 치료 기간을 계속할 수 있는지 결정할 것이다. 이 결정은 다음을 기반으로 한다:

[0279] • 다른 항섬유제에 대한 즉각적인 불필요성; 및

[0280] • 긍정적인 위험/이익 균형

[0281] 의학적 평가를 통과 실패는 대상체가 시험에서 철회되는 것을 초래한다.

[0282] 다음 중 임의의 것이 유발되는 경우 시험 철회 기준이 확립되었다:

[0283] • 2회 연속으로 예측된 10% 초과의 FVC 값에서 기준선으로부터의 감퇴 및 예측된 60% 초과의 FVC(*특별히 영국의 경우*: 80% 초과의 FVC가 예측되거나 이전에 닌테다닙 및/또는 피르페니돈으로 치료받은 대상체의 경우 60% 미만의 FVC가 예측되거나 그러한 치료가 거부됨);

[0284] • 2회 연속으로 FVC 값이 기준선으로부터의 5-10% 감퇴할 것으로 예측되고 호흡기 증상의 악화와 60% 미만의 FVC가 예측됨(*특별히 영국의 경우*: 80% 미만의 FVC가 예측되거나; 이전에 닌테다닙 및/또는 피르페니돈으로 치료를 받은 대상체의 경우 60% 미만의 FVC가 예측되거나, 그러한 치료가 거부됨);

[0285] • 조사자에 따르면 식이 요건의 지속적인 준수 실패;

[0286] • 조사자가 의학적 이유로 필요하다고 판단함;

[0287] • 매 12주 치료 기간 후 의학적 평가 통과 실패;

[0288] • 임의의 이유로든 철회하는 것이 대상체의 바람임; 또는

[0289] • 임신.

[0290] 소듐 염 형태의 C21은 상기 실시예 1에 따라 얻은 50mg 캡슐로 전달되었다.

[0291] 캡슐은 각각 56개의 캡슐이 있는 플라스틱 용기 단위에 포장되었다. 각 단위에는 C21 또는 해당하는 위약이 함유되어 있다(C21이 만니톨로 대체된 것을 제외하고는 동일한 구성).

[0292] 시험 현장에서, C21은 승인된 시험 담당자만 접근할 수 있는 안전하게 잠긴 구역에 일반 임상 재고와 별도로 저장되었다. C21은 GMP 및 현지 규제 요건을 준수하여 관련 현지 언어(영어)로 표지된다.

[0293] C21은 다음과 같이 36주 동안 대상체에게 1일 2회 투여되었다:

[0294] • 아침 용량: 최소 2시간 금식 후 50mg 캡슐 2개(100mg의 C21 또는 위약)를 물 한 컵과 함께 복용하고; 그리고

[0295] • 오후/저녁 용량: 최소 2시간의 금식 후 50mg 캡슐 2개(100mg의 C21 또는 위약)를 물 한 컵과 함께 복용한다.

[0296] 대상체는 연구 약물 복용 후 1시간 동안 아무것도 먹지 않도록 요구된다.

[0297] 인도, 러시아, 우크라이나, 영국의 임상 현장에서는 임상 시험 프로토콜을 따르도록 요구받았다. 프로토콜로부터의 편차는 프로토콜 편차로 기록된다.

[0298] 하기 보고된 결과와 기록된 프로토콜 편차의 분석 후, 개별적으로 또는 코호트의 일부로 고려할 때 C21의 안전성 및 유효성과 관련하여 입대 환자로부터 수집된 이러한 모든 데이터가 유효한 것으로 확인되었다.

[0299] *결과*

[0300] IPF 진단을 받은 전체 21명의 대상체(고해상도 컴퓨터 단층촬영 중앙 판독으로 확인된 바와 같음)가 하기 설명된 바와 같이 임시 중간 분석에 포함되었으며, 그 중 13명, 9명 및 7명의 환자가 각각 C21 치료의 12주, 24주 및 36주에 도달하였다.

[0301] 환자들은 전체 36주 동안 C21(100 mg b.i.d.)을 받기 위해 등록되었다. 치료되고 평가 가능한 대상체의 연령과 성별은 IPF 환자의 특성이었다.

[0302] 도 1(관찰된 데이터)에 보여진 바와 같이, FVC의 초기 안정화 후 평균 FVC는 24주차에 +250mL 증가하였는데(원이 있는 실선), 이는 치료받지 않은 환자에서 24주 내 예상된(이전에 발표된 여러 IPF 시험을 기반으로 함) -120mL(점선)의 평균 감퇴에 비해 +371mL 차이이다.

[0303] 36주차에, 평균 FVC는 +750mL 증가하였고(원이 있는 실선), 이는 치료받지 않은 환자에서 36주 내 예상되는 평균 감퇴 -180mL(점선)와 비교하여, 눈에 띄는 +930mL 차이이다. 기울기 값(방문, 관찰된 사례 별로 24주까지 확장된 FVC 변화 분석)은 치료받지 않은 환자의 예상 평균 대비 28주차(p=0.012), 32주차(p=0.032), 36주차((p=0.016)에 통계적으로 유의미하였다. 임시 중간 분석은 연구 과정 중에 기존의 환자와 나중에 연구에 등록된 환자로부터 얻은 데이터에 대해 나중에 수행되었다. 분석 당시, 전체 45명의 환자로부터 데이터를 얻었으며, 이 중 C21 치료 12주, 24주 및 36주차에 도달한 환자는 각각 23명, 13명, 10명이었다. 인구통계는 계속해서 IPF 집단의 특성이다.

[0304] 업데이트된 결과는 이미 6주차에 질환의 안정화를 보여주며 시간에 따라 증가를 확인시켜 준다. 평균 FVC는 24주차에 +210mL 증가하였다(치료받지 않은 집단에 대한 예상 FVC 감퇴와 비교하여 +330mL 차이). 36주차에, 평균 FVC는 +630mL 증가하였는데, 이는 FVC의 예상 감퇴에 비해 눈에 띄는 +810mL 차이이다.

[0305] 관련 심각한 이상반응이 없었고 위장관 신호도 없었으며 전반적으로 안전성 프로파일 우려도 없었다. 진행 중인 시험에서 2명의 사망자가 있었으며 둘 모두 C21과 관련이 있는 것으로 보고되지 않았다.

도면

도면1

