



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년09월04일
(11) 등록번호 10-2574562
(24) 등록일자 2023년08월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/426 (2006.01) A61K 31/277 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/426 (2013.01)
A61K 31/277 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7026599
(22) 출원일자(국제) 2018년03월13일
심사청구일자 2021년03월09일
(85) 번역문제출일자 2019년09월10일
(65) 공개번호 10-2019-0122716
(43) 공개일자 2019년10월30일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/056185
(87) 국제공개번호 WO 2018/167030
국제공개일자 2018년09월20일
(30) 우선권주장
PCT/EP2017/055994 2017년03월14일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2005054215 A1
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
액테리온 파마슈티칼 리미티드
스위스 올슈빌 4123, 게버베스트라세 16
(72) 발명자
끌로제 마르틴
스위스 4123 알슈빌 헤켄하이머마트백 91 이도르
시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오
푸조르 레티티아
스위스 4123 알슈빌 헤켄하이머마트백 91 이도르
시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 11 항

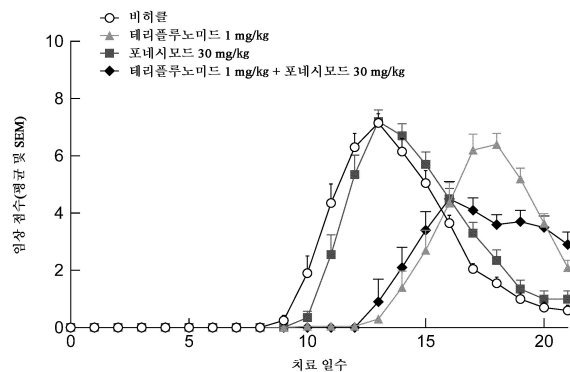
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 포네시모드를 포함하는 약제학적 병용물

(57) 요약

본 발명은 포네시모드(ponesimod)인 제1 활성 성분 및 테리플루노미드(teriflunomide) 및 레플루노미드(leflunomide)로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 활성 성분을 포함하는 약제학적 병용물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/42 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
A61P 37/06 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

(56) 선행기술조사문헌

W02009115954 A1*
W02001060363 A1*
W02002080897 A1*
Ther. Adv. Chronic Dis., 7(1), 18-33, 2016.*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 약제학적 병용제로서, 포네시모드(ponesimod)인 제1 활성 성분 및 테리플루노미드(teriflunomide) 및 레플루노미드(leflunomide)로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 활성 성분을 포함하는, 약제학적 병용제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 활성 성분은 포네시모드이고, 상기 제2 활성 성분은 테리플루노미드인, 약제학적 병용제.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 제1 활성 성분은 포네시모드이고, 상기 제2 활성 성분은 레플루노미드인, 약제학적 병용제.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분은 단일 약제학적 조성물 내에 포함되는, 약제학적 병용제.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분은 분리된 약제학적 조성물들 내에 포함되는, 약제학적 병용제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 재발성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한, 약제학적 병용제.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 재발-관해성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한, 약제학적 병용제.

청구항 8

다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한, 포네시모드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약제학적 조성물로서,

테리플루노미드 또는 레플루노미드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 제2 약제학적 조성물과 병용하여 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 9

재발성 다발성 경화증 또는 재발-관해성 다발성 경화증의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 포네시모드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약제학적 조성물로서,

테리플루노미드 또는 레플루노미드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 제2 약제학적 조성물과 병용하여 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 10

다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한, 테리플루노미드 또는 레플루노미드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약제학적 조성물로서,

포네시모드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 제2 약제학적 조성물과 병용하여 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 11

재발성 다발성 경화증 또는 재발-관해성 다발성 경화증의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 테리플루노미드 또는 레플루노미드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약제학적 조성물로서,

포네시모드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 제2 약제학적 조성물과 병용하여 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 포네시모드(ponesimod)인 제1 활성 성분 및 테리플루노미드(teriflunomide) 및 레플루노미드(leflunomide)로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 활성 성분을 포함하는 약제학적 병용물에 관한 것이다. 본 발명의 약제학적 병용물은 림프구-매개 활성화된 면역 시스템과 관련된 포유동물, 예컨대 특히 인간에서의 질병 또는 장애의 예방 및/또는 치료에 적합하다.

배경 기술

포네시모드(화학명: (R)-5-[3-클로로-4-(2,3-다이하이드록시-프로폭시)-벤즈[Z]일리덴]-2-([Z]-프로필이미노)-3-*o*-톨릴-티아졸리딘-4-온)는 선택적 S1P₁ 수용체 효능제이며, 이의 경구 투여는 말초 혈액 림프구의 수의 일관되고 지속되고 용량-의존적인 감소를 가져온다. 포네시모드는 활성화된 면역 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 치료 및/또는 예방에 유용한 것으로 기재되어 있다(예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO 2005/054215호 및 WO 2009/115954호 참조). 특히, 포네시모드는 중등도 내지 중도 만성 판상형 건선을 가진 환자에서 그리고 재발-관해성 다발성 경화증을 가진 환자에서 II상 시험에서 임상 이득을 나타내었다. 현재 포네시모드는 재발성 다발성 경화증을 위한 III상 임상 개발 중에 있다. 포네시모드는 국제 특허 출원 공개 WO 2005/054215호, WO 2008/062376호 및 WO 2014/027330호에 개시된 바와 같은 임의의 절차에 따라 제조될 수 있다.

테리플루노미드(화학명: (Z)-2-시아노-3-하이드록시-부트-2-엔산-(4-트라이플루오로메틸페닐)-아미드)는 미국 특허 제4,965,276호, 미국 특허 제5,459,163호 및 미국 특허 제5,679,709호에, 면역조절 특성을 가지며, 만성 이식편-대-숙주 질병 및 자가면역 질병, 예컨대 전신 홍반성 루푸스의 치료에 적합한 것으로 기재되어 있다. 국제 특허 출원 공개 WO 02/080897호는 테리플루노미드가 다발성 경화증의 치료에 유용하다고 개시한다. 특히, 테리플루노미드(Aubagio®)는 다발성 경화증의 재발성 형태의 치료에 대해 승인되어 왔다. 테리플루노미드는 당업계에서 공지된 절차에 따라, 예를 들어 미국 특허 제6,894,184호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 2-시아노-3-하이드록시-부트-2-엔산-(4-트라이플루오로메틸페닐)-아미드는 Z-입체이성질체와 및 E-입체이성질체 사이에서 상호 전환될 수 있는데, 이때 Z-에놀이 가장 안정하며, 이에 따라 가장 우세한 형태이다.

레플루노미드(화학명: 5-메틸-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아이소옥사졸-4-카르복사미드)는 미국 특허 제 4,087,535호에 대체로 개시되었고, 미국 특허 제4,284,786호에 구체적으로 개시되었는데, 여기서는 상기 화합물이 다발성 경화증의 치료에 사용될 수 있는 것으로 개시되었다. 생체내(*in vivo*) 레플루노미드는 활성 대사물 테리플루노미드로 대사되는데, 이것은 생체내에서 레플루노미드의 활성을 담당한다. 레플루노미드(Arava®)는 활성 류마티스성 관절염 및 활성 건선성 관절염을 가진 성인의 치료에 대해 승인되어 왔다. 레플루노미드는 당

[0001]

업계에 공지된 절차에 따라, 예를 들어 미국 특허 제4,284,786호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- (특허문헌 0001) 국제 특허 출원 공개 WO 2005/054215호
- (특허문헌 0002) 국제 특허 출원 공개 WO 2009/115954호
- (특허문헌 0003) 국제 특허 출원 공개 WO 2008/062376호
- (특허문헌 0004) 국제 특허 출원 공개 WO 2014/027330호
- (특허문헌 0005) 미국 특허 제4,965,276호
- (특허문헌 0006) 미국 특허 제5,459,163호
- (특허문헌 0007) 미국 특허 제5,679,709호
- (특허문헌 0008) 국제 특허 출원 공개 WO 02/080897호
- (특허문헌 0009) 미국 특허 제6,894,184호
- (특허문헌 0010) 미국 특허 제4,087,535호
- (특허문헌 0011) 미국 특허 제4,284,786호
- (특허문헌 0012) 미국 특허 제4,284,786호

도면의 간단한 설명

[0002]

도 1: 일수 0으로부터의 포네시모드, 테리플루노미드 또는 이들의 병용물로 일일 1회 처리된 급성 단상성 EAE 래트에서의 평균 임상 점수. 데이터는 평균값 + SEM으로 제시되어 있음; n = 10 내지 20 마리/그룹. EAE = 실험적 자가면역 뇌척수염; SEM = 평균의 표준 오차.

도 2: 21일 연구에 걸쳐 도달된 최대 임상 점수로 나타낸, 급성 단상성 래트 EAE 질병의 중증도에 대한 포네시모드, 테리플루노미드 또는 이들의 병용물의 효과. 데이터는 평균값 + SEM으로 제시되어 있음; n = 10 내지 20 마리/그룹.

** p<0.01, *** p<0.001: 크루스칼-왈리스(Kruskal-Wallis) 검정을 사용한 후, 던(Dunn)의 다중 비교 검정을 사용함.

도 3: 일수 0으로부터의 포네시모드, 테리플루노미드 또는 이들의 병용물로 일일 1회 처리된 급성 단상성 EAE 래트에서의 평균 체중. 데이터는 평균값 + SEM으로 제시되어 있음; n = 10 내지 20 마리/그룹.

도 4: 급성 단상성 래트 EAE 모델에서 21일 연구에 걸친 체중 손실(%)의 평균에 대한 포네시모드, 테리플루노미드 또는 이들의 병용물의 효과. 데이터는 평균값 + SEM으로 제시되어 있음; n = 10 내지 20 마리/그룹.

** p<0.01: 크루스칼-왈리스 검정을 사용한 후, 던의 다중 비교 검정을 사용함.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0003]

1) 제1 실시 형태에서, 본 발명은 포네시모드인 제1 활성 성분 및 테리플루노미드 및 레플루노미드로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 활성 성분을 포함하는 약제학적 병용물에 관한 것이다.

[0004]

삭제

[0005]

삭제

- [0006] 삭제
- [0007] 2) 본 발명의 추가의 실시 형태는, 실시 형태 1)에 있어서, 상기 제1 활성 성분은 포네시모드이고, 상기 제2 활성 성분은 테플루노미드인, 약제학적 병용물에 관한 것이다.
- [0008] 3) 본 발명의 추가의 실시 형태는, 실시 형태 1)에 있어서, 상기 제1 활성 성분은 포네시모드이고, 상기 제2 활성 성분은 레플루노미드인, 약제학적 병용물에 관한 것이다.
- [0009] 4) 본 발명의 추가의 실시 형태는, 실시 형태 1) 내지 실시 형태 3) 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분은 단일 약제학적 조성물 내에 포함되는, 약제학적 병용물에 관한 것이다.
- [0010] 실시 형태 4)에서, 예를 들어 제1 활성 성분은 일일 1회 투여되고, 제2 성분은 일일 2회 투여되는, 실시 형태 4)의 특별한 경우에, 하루당 필요한 2가지 약제학적 조성물 중 하나만이 제1 활성 성분 및 제2 활성 성분 둘 모두를 함유할 것이며, 한편 다른 하나는 제2 활성 성분만을 함유할 것이다. 바람직하게는, 제1 활성 성분 및 제2 활성 성분은 일일 1회 투여된다.
- [0011] 더욱이, 실시 형태 4)에서 제1 활성 성분 및/또는 제2 활성 성분이 초기에 특정 투여 계획(dosing regimen)(예를 들어, 포네시모드의 경우 국제 특허 출원 공개 WO 2009/115954호 및 WO 2016/091996호에 개시된 상향적정(up-titration) 계획을 참조)에 따라 투여되는, 실시 형태 4)에 따른 약제학적 병용물의 경우에, 초기 투여 계획에 필요한 약제학적 조성물은 투여 계획의 상이한 단계들에 필요한 활성 성분의 양을 함유할 것이다.
- [0012] 5) 본 발명의 추가의 실시 형태는, 실시 형태 1) 내지 실시 형태 3) 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분은 분리된 약제학적 조성물들 내에 포함되는, 약제학적 병용물에 관한 것이다.
- [0013] 제1 활성 성분 및 제2 활성 성분이 분리된 약제학적 조성물들 내에 포함되는 경우, 이들은 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여될 수 있으며; 바람직하게는, 분리된 약제학적 조성물들은 동시에 또는 순차적으로, 특히 순차적으로 투여된다. 제1 활성 성분이, 예를 들어 일일 1회 투여되고, 제2 활성 성분이 일일 2회 투여되는 경우, 분리된 약제학적 조성물들은 바람직하게는 하루당 1회 동시에 또는 순차적으로, 특히 순차적으로 투여된다. 순차적으로 또는 개별적으로 투여되는 경우, 분리된 약제학적 조성물들은 둘 중 어느 순서로든 투여될 수 있다. 하루당 투여 횟수는 분리된 약제학적 조성물들에 대해 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 하나의 약제학적 조성물은 일일 1회 투여될 수 있고, 다른 하나의 약제학적 조성물은 일일 1회 또는 2회 투여될 수 있다. 바람직하게는, 분리된 약제학적 조성물들은 일일 1회 투여된다. 또한, 분리된 약제학적 조성물들은 동일한 또는 상이한 투여 경로에 의해, 바람직하게는 동일한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 가장 바람직하게는, 분리된 약제학적 조성물들은 경구 투여된다.
- [0014] 6) 본 발명의 추가의 실시 형태는, 실시 형태 1) 내지 실시 형태 5) 중 어느 하나에 있어서, 약제로서 사용하기 위한, 약제학적 병용물에 관한 것이다.
- [0015] 7) 본 발명의 추가의 실시 형태는, 실시 형태 1) 내지 실시 형태 5) 중 어느 하나에 있어서, 림프구-매개 활성화된 면역 시스템과 관련된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료, 바람직하게는 치료에 사용하기 위한, 약제학적 병용물에 관한 것이다.
- [0016] 8) 본 발명의 추가의 실시 형태는, 실시 형태 1) 내지 실시 형태 5) 중 어느 하나에 있어서, 이식된 기관, 예컨대 신장, 간, 심장, 폐, 췌장, 각막, 및 피부의 거부; 이식편-대-숙주 질병; 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 염증성 장 질병, 예컨대 크론병 및 궤양성 결장염, 건선, 건선성 관절염, 갑상선염, 예컨대 하시모토 갑상선염, 및 포도막 망막염을 포함한 자가면역 증후군; 아토피성 질병, 예컨대, 비염, 결막염, 및 피부염; 천식; 제I형 당뇨병; 류마티스성 열 및 감염후 사구체신염을 포함한 감염후 자가면역 질병; 고형 암; 및 종양 진이로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병 또는 장애의 예방 또는 치료, 바람직하게는 치료에 사용하기 위한, 약제학적 병용물에 관한 것이다.
- [0017] 9) 본 발명의 추가의 실시 형태는, 실시 형태 1) 내지 실시 형태 5) 중 어느 하나에 있어서, 신장, 간, 심장 및 폐로부터 선택되는 이식된 기관의 거부; 이식편-대-숙주 질병; 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 건선, 건선성 관절염, 크론병, 및 하시모토 갑상선염으로부터 선택되는 자가면역 증후군; 및 아토피성 피부염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병 또는 장애의 예방 또는 치료, 바람직하게는 치료에 사용하기 위한, 약제학적 병용물에 관한 것이다.

- [0018] 10) 본 발명의 바람직한 실시 형태는, 실시 형태 1) 내지 실시 형태 5) 중 어느 하나에 있어서, 이식편-대-숙주 질병, 특히 만성 이식편-대-숙주 질병의 예방 또는 치료, 바람직하게는 치료에 사용하기 위한, 약제학적 병용물에 관한 것이다.
- [0019] 11) 본 발명의 가장 바람직한 실시 형태는, 실시 형태 1) 내지 실시 형태 5) 중 어느 하나에 있어서, 다발성 경화증의 예방 또는 치료, 바람직하게는 치료에 사용하기 위한, 약제학적 병용물에 관한 것이다.
- [0020] 12) 본 발명의 다른 매우 바람직한 실시 형태는, 실시 형태 1) 내지 실시 형태 5) 중 어느 하나에 있어서, 재발성 다발성 경화증의 예방 또는 치료, 바람직하게는 치료에 사용하기 위한, 약제학적 병용물에 관한 것이다.
- [0021] 13) 본 발명의 다른 매우 바람직한 실시 형태는, 실시 형태 1) 내지 실시 형태 5) 중 어느 하나에 있어서, 재발-관해성 다발성 경화증의 예방 또는 치료, 바람직하게는 치료에 사용하기 위한, 약제학적 병용물에 관한 것이다.
- [0022] 본 발명은 또한 실시 형태 7) 내지 실시 형태 13) 중 어느 하나에 열거된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료, 바람직하게는 치료를 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체(바람직하게는 인간 대상체)에게 실시 형태 1) 내지 실시 형태 5) 중 어느 하나의 약제학적 병용물의 약제학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0023] 14) 본 발명의 추가의 실시 형태는 약제로서 사용하기 위한, 포네시모드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 상기 약제학적 조성물은 테리플루노미드 또는 레플루노미드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 제2 약제학적 조성물과 병용하여 투여된다.
- [0024] 15) 본 발명의 추가의 실시 형태는 약제로서 사용하기 위한, 포네시모드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 상기 약제학적 조성물은 테리플루노미드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 제2 약제학적 조성물과 병용하여 투여된다.
- [0025] 16) 본 발명의 추가의 실시 형태는 약제로서 사용하기 위한, 포네시모드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 상기 약제학적 조성물은 레플루노미드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 제2 약제학적 조성물과 병용하여 투여된다.
- [0026] 17) 본 발명의 추가의 실시 형태는 실시 형태 7) 내지 실시 형태 13) 중 어느 하나에 열거된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료, 바람직하게는 치료에 사용하기 위한, 포네시모드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 상기 약제학적 조성물은 테리플루노미드 또는 레플루노미드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 제2 약제학적 조성물과 병용하여 투여된다.
- [0027] 18) 본 발명의 추가의 실시 형태는 약제로서 사용하기 위한, 테리플루노미드 또는 레플루노미드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 상기 약제학적 조성물은 포네시모드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 제2 약제학적 조성물과 병용하여 투여된다.
- [0028] 19) 본 발명의 추가의 실시 형태는 약제로서 사용하기 위한, 테리플루노미드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 상기 약제학적 조성물은 포네시모드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 제2 약제학적 조성물과 병용하여 투여된다.
- [0029] 20) 본 발명의 추가의 실시 형태는 약제로서 사용하기 위한, 레플루노미드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 상기 약제학적 조성물은 포네시모드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 제2 약제학적 조성물과 병용하여 투여된다.
- [0030] 21) 본 발명의 추가의 실시 형태는 실시 형태 7) 내지 실시 형태 13) 중 어느 하나에 열거된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료, 바람직하게는 치료에 사용하기 위한, 테리플루노미드 또는 레플루노미드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 상기 약제학적 조성물은 포네시모드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 제2 약제학적 조성물과 병용하여 투여된다.
- [0031] 22) 본 발명의 추가의 실시 형태는 부품 키트(kit of parts)에 관한 것으로, 상기 부품 키트는 포네시모드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 제1 약제학적 조성물; 및 테리플루노미드 또는 레플루노미드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는 제2 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0032] 23) 본 발명의 추가의 실시 형태는, 실시 형태 22)에 있어서, 상기 제2 약제학적 조성물은 테리플루노미드 및

적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는, 부품 키트에 관한 것이다.

- [0033] 24) 본 발명의 추가의 실시 형태는, 실시 형태 22)에 있어서, 상기 제2 약제학적 조성물은 레플루노미드 및 적어도 하나의 치료적으로 불활성인 부형제를 함유하는, 부품 키트에 관한 것이다.
- [0034] 25) 본 발명의 추가의 실시 형태는, 실시 형태 22) 내지 실시 형태 24) 중 어느 하나에 있어서, 상기 약제학적 조성물들의 동시, 순차적 또는 개별 투여에 대한 사용설명서를 추가로 포함하는, 부품 키트에 관한 것이다.
- [0035] 26) 본 발명의 추가의 실시 형태는, 실시 형태 22) 내지 실시 형태 25) 중 어느 하나에 있어서, 약제로서 사용하기 위한, 부품 키트에 관한 것이다.
- [0036] 27) 본 발명의 추가의 실시 형태는, 실시 형태 22) 내지 실시 형태 25) 중 어느 하나에 있어서, 실시 형태 7) 내지 실시 형태 13) 중 어느 하나에 열거된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료, 바람직하게는 치료에 사용하기 위한, 부품 키트에 관한 것이다.
- [0037] 28) 본 발명의 추가의 실시 형태는 실시 형태 7) 내지 실시 형태 13) 중 어느 하나에 열거된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료, 바람직하게는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 포네시모드, 및 테리플루노미드 또는 레플루노미드로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 활성 성분의 용도에 관한 것이다.
- [0038] 29) 본 발명의 추가의 실시 형태는, 실시 형태 28)에 있어서, 상기 제2 활성 성분은 테리플루노미드인, 용도에 관한 것이다.
- [0039] 30) 본 발명의 추가의 실시 형태는, 실시 형태 28)에 있어서, 상기 제2 활성 성분은 레플루노미드인, 용도에 관한 것이다.
- [0040] 31) 본 발명의 추가의 실시 형태는 테리플루노미드 또는 레플루노미드를 포함하는 제2 약제와 병용하여, 실시 형태 7) 내지 실시 형태 13) 중 어느 하나에 열거된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료, 바람직하게는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 포네시모드의 용도에 관한 것이다.
- [0041] 32) 본 발명의 추가의 실시 형태는, 실시 형태 31)에 있어서, 상기 제2 약제는 테리플루노미드를 포함하는, 용도에 관한 것이다.
- [0042] 33) 본 발명의 추가의 실시 형태는, 실시 형태 31)에 있어서, 상기 제2 약제는 레플루노미드를 포함하는, 용도에 관한 것이다.
- [0043] 34) 본 발명의 추가의 실시 형태는 포네시모드를 포함하는 제2 약제와 병용하여, 실시 형태 7) 내지 실시 형태 13) 중 어느 하나에 열거된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료, 바람직하게는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 테리플루노미드 또는 레플루노미드의 용도에 관한 것이다.
- [0044] 35) 본 발명의 추가의 실시 형태는 포네시모드를 포함하는 제2 약제와 병용하여, 실시 형태 7) 내지 실시 형태 13) 중 어느 하나에 열거된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료, 바람직하게는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 테리플루노미드의 용도에 관한 것이다.
- [0045] 36) 본 발명의 추가의 실시 형태는 포네시모드를 포함하는 제2 약제와 병용하여, 실시 형태 7) 내지 실시 형태 13) 중 어느 하나에 열거된 질병 또는 장애의 예방 또는 치료, 바람직하게는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 레플루노미드의 용도에 관한 것이다.
- [0046] 상기에 개시된 같은 상이한 실시 형태 1) 내지 실시 형태 36)의 종속성에 기초하여, 이에 따라 하기의 종속 실시 형태들이 가능하고 의도되며, 본 명세서에 개별화된 형태로 구체적으로 개시된다: 2+1, 3+1, 4+1, 4+2+1, 4+3+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+4+1, 6+4+2+1, 6+4+3+1, 6+5+1, 6+5+2+1, 6+5+3+1, 7+1, 7+2+1, 7+3+1, 7+4+1, 7+4+2+1, 7+4+3+1, 7+5+1, 7+5+2+1, 7+5+3+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1, 8+4+1, 8+4+2+1, 8+4+3+1, 8+5+1, 8+5+2+1, 8+5+3+1, 9+1, 9+2+1, 9+3+1, 9+4+1, 9+4+2+1, 9+4+3+1, 9+5+1, 9+5+2+1, 9+5+3+1, 10+1, 10+2+1, 10+3+1, 10+4+1, 10+4+2+1, 10+4+3+1, 10+5+1, 10+5+2+1, 10+5+3+1, 11+1, 11+2+1, 11+3+1, 11+4+1, 11+4+2+1, 11+4+3+1, 11+5+1, 11+5+2+1, 11+5+3+1, 12+1, 12+2+1, 12+3+1, 12+4+1, 12+4+2+1, 12+4+3+1, 12+5+1, 12+5+2+1, 12+5+3+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+4+1, 13+4+2+1, 13+4+3+1, 13+5+1, 13+5+2+1, 13+5+3+1, 23+22, 24+22, 25+22, 25+23+22, 25+24+22, 26+22, 26+23+22, 26+24+22, 26+25+22, 26+25+23+22, 26+25+24+22, 27+22, 27+23+22, 27+24+22, 27+25+22, 27+25+23+22, 27+25+24+22, 29+28, 30+28, 32+31, 및 33+31.

- [0047] 상기 목록에서, 숫자는 상기에 제공된 번호매김에 따른 실시 형태를 지칭하며, 한편 "+"는 다른 실시 형태로부터의 종속성을 나타낸다. 상이한 개별화된 실시 형태들은 콤마에 의해 분리된다. 다시 말하면, 예를 들어 "6+4+1"은 실시 형태 1)에 종속된, 실시 형태 4)에 종속된 실시 형태 6)을 지칭하며, 즉 실시 형태 "6+4+1"은 실시 형태 4) 및 실시 형태 6)의 특징에 의해 추가로 한정된 실시 형태 1)의 약제학적 병용물에 상응한다.
- [0048] 본 명세서에 제공된 정의는, 달리 명확히 제시된 정의가 더 넓거나 더 좁은 정의를 제공하지 않는 한, 실시 형태 1) 내지 실시 형태 36) 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 발명 요지에, 그리고 필요한 부분만 약간 수정하여, 상세한 설명 및 청구범위 전체에 걸쳐 균일하게 적용되는 것으로 의도된다. 용어 또는 표현의 정의 또는 바람직한 정의가, 본 명세서에 정의된 바와 같은 임의의 또는 모든 다른 용어 또는 표현의 임의의 정의 또는 바람직한 정의와 독립적으로(그리고 그와 조합하여), 각각의 용어 또는 표현을 정의하고 대체할 수 있음이 충분히 이해된다.
- [0049] 본 명세서에서의 활성 성분 포네시모드, 테리플루노미드 또는 레플루노미드에 대한 임의의 언급은 약제학적 조성물에 사용하기에 적합한 임의의 형태의 그러한 활성 성분(테리플루노미드의 경우에는 또한 E-에놀 형태 및 Z- 및 E-에놀 형태의 혼합물, 바람직하게는 Z-에놀 형태)을 지칭하는 것으로 이해되어야 하며, 이에 는 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태뿐만 아니라, 예를 들어 이의 수화물 또는 용매화물, 또는 임의의 적합한 형태의 혼합물의 활성 성분이 포함된다. 그러한 형태는 또한 활성 성분의 결정질 형태의 모든 유형 및 다형 변이체(또는 임의의 그러한 결정질 형태들의 혼합물)를 포함하며, 이때 활성 성분의 결정질 형태에는, 선택적으로 비이온 또는 이온 형태의 하나 이상의 유기 및/또는 무기 성분을 함께 수반하는 비이온 또는 이온 형태의 활성 성분의 결정질 형태, 예컨대 단순 화합물의 결정질 형태뿐만 아니라, 그 화합물의 수화물, 용매화물, 및 염(염의 수화물 및 용매화물을 포함함)의 결정질 형태, 및 이온성 공결정을 포함한 공결정(활성 성분 또는 이의 염이, 선택적으로 물 및/또는 용매를 함께 수반하는 하나 이상의 공결정 형성제와 공결정화될 수 있을 때)이 포함되며, 단, 이들 결정질 형태는 약제학적 조성물에 사용하기에 적합하다는 조건에서이다.
- [0050] 바람직한 실시 형태에서, 활성 성분 포네시모드, 테리플루노미드 또는 레플루노미드에 대한 임의의 언급은 유리 형태의, 즉 염 형태가 아닌 그러한 활성 성분을 지칭하는 것을 의미한다.
- [0051] 다른 바람직한 실시 형태에서, 포네시모드에 대한 임의의 언급은 결정질 형태 A 또는 C, 가장 바람직하게는 결정질 형태 C의 포네시모드를 지칭하는 것을 의미한다. 포네시모드의 결정질 형태 A 및 C의 제조는 국제 특허 출원 공개 WO 2010/046835호에 개시되어 있다.
- [0052] 용어 "약제학적으로 허용되는 염(들)"은, 대상 화합물의 원하는 생물학적 활성을 보유하고 원치 않는 독성 효과를 최소한으로 나타내는 염을 지칭한다. 그러한 염은 대상 화합물 내의 염기성 및/또는 산성 기의 존재에 따라 무기 또는 유기 산 및/또는 염기 부가 염을 포함한다. 참고를 위하여, 예를 들어 문헌['Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008] 및 문헌['Pharmaceutical Salts and Co-crystals', Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012]을 참조한다.
- [0053] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적 병용물"은 2가지 이상의, 바람직하게는 2가지의 활성 성분의 병용물을 지칭하며, 여기서 활성 성분들은 단일 약제학적 조성물 내에 또는 분리된 약제학적 조성물들 내에 포함된다.
- [0054] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "활성 성분"은 약제학적 조성물의 약제학적으로 활성인 성분을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 활성 성분의 예는 포네시모드, 테리플루노미드 및 레플루노미드이다.
- [0055] 활성 성분 또는 약제학적 조성물의 투여와 관련하여 사용될 때, 용어 "동시" 또는 "동시에"는 제1 활성 성분(또는 각각의 제1 약제학적 조성물)의 투여가, 제2 활성 성분(또는 각각의 제2 약제학적 조성물)의 투여가 시작될 때 여전히 진행 중임을 의미한다. 특히, 용어 "동시" 또는 "동시에"는 2가지의 활성 성분(또는 각각의 2가지의 약제학적 조성물)이 동일한 시간에, 즉 동일한 시작 및 종료 시간으로 투여되는 것을 의미하는데, 이는, 예를 들어 단일 약제학적 조성물 내에 포함된 2가지의 활성 성분의 투여에 대한 경우와 같다.
- [0056] 활성 성분 또는 약제학적 조성물의 투여와 관련하여 사용될 때, 용어 "순차적" 또는 "순차적으로"는 제2 활성 성분(또는 각각의 제2 약제학적 조성물)의 투여가 제1 활성 성분(또는 각각의 제1 약제학적 조성물)의 투여가 완료된 후 1시간 이내에 시작됨을 의미한다.

- [0057] 활성 성분 또는 약제학적 조성물의 투여와 관련하여 사용될 때, 용어 "개별적" 또는 "개별적으로"는 제2 활성 성분(또는 각각의 제2 약제학적 조성물)의 투여가, 제1 활성 성분(또는 각각의 제1 약제학적 조성물)의 투여가 완료된 후 1시간 이상(및 최대 약 12시간, 최대 약 24시간, 또는 최대 약 7일) 지나고 나서 시작됨을 의미한다.
- [0058] "병용하여 투여되는" 또는 "병용하여 사용하기 위한"이라는 표현은 약제학적 조성물/약제의 동시, 순차적 또는 개별적 투여, 바람직하게는 순차적 투여를 의미한다.
- [0059] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "투여 경로"는 활성 성분(예를 들어, 특정 투여 형태의 약제학적 조성물의 형태)이 신체에 들어가는 경로를 지칭한다. 활성 성분은 장내(특히 경구) 또는 비경구 투여(국소 도포 또는 흡입을 포함함)에 의해 투여될 수 있다. 활성 성분의 투여를 위해 사용될 수 있는 투여 형태의 예는 정제, 캡슐, 환제, 분말, 용액, 현탁액, 에멀전, 주사용 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액, 좌제, 크림, 겔, 점이제 또는 점안제, 비강 스프레이, 피부 패치, 또는 에어로졸이다. 경구 투여를 위한 투여 형태, 예컨대 정제, 캡슐, 환제, 용액 또는 현탁액이 바람직하다. 2가지의 활성 성분이 분리된 약제학적 조성물들 내에 포함되는 경우, 상기 분리된 약제학적 조성물들은 동일하거나 상이한 투여 형태를 사용하여 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 가장 바람직하게는, 포네시모드, 테리플루노미드 및 레플루노미드는 경구 투여되며, 특히 정제 형태로 투여된다.
- [0060] 명확함을 위하여, 재발성 다발성 경화증은 재발을 갖는 다발성 경화증의 형태를 포함하는 다발성 경화증의 재발 형태를 의미한다. 재발성 다발성 경화증의 예는 재발-관해성 다발성 경화증, 재발을 갖는 2차 진행성 다발성 경화증, 및 진행성 재발성 다발성 경화증이다.
- [0061] 약제학적 조성물의 생성은 당업자에게 친숙할 방식으로 달성될 수 있는데(예를 들어, 문헌[Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins] 참조), 이는, 포네시모드, 및/또는 테리플루노미드 및 레플루노미드로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 활성 성분을, 선택적으로 다른 치료적으로 가치 있는 물질과 병용하여, 적합한 비독성, 불활성, 치료적으로 양립가능한 고체 또는 액체 담체 재료, 및 필요하다면 통상의 약제학적 애드주반트(adjutant)를 함께 수반하는 생약 투여 형태가 되게 함으로써 행해진다. 테리플루노미드를 위한 특정 제형은, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 WO 2011/032929호에 기재되어 있다.
- [0062] 특히 다발성 경화증의 치료를 위하여, 단독으로 투여될 때 포네시모드의 바람직한 유지 용량은 일일 경구 1회 20 mg이다. 테리플루노미드는 일일 경구 1회 7 mg 또는 14 mg의 투여량으로 다발성 경화증의 재발성 형태를 가진 환자의 치료에 대해 승인되어 있다. 레플루노미드는 일일 경구 1회 10 mg 내지 20 mg의 권장 유지 용량으로 활동성 류마티스성 관절염을 가진 성인의 치료에 대해 그리고 일일 경구 1회 20 mg의 권장 유지 용량으로 활동성 건선성 관절염을 가진 성인의 치료에 대해 승인되어 있다.
- [0063] 본 발명의 약제학적 병용물의 2가지 활성 성분 각각에 대한 최적의 투여(즉, 용량 크기 및 투여 빈도)는 투여 경로, 투여 형태, 치료될 질병 또는 장애, 및 적용되는 특정 제2 활성 성분에 따라 변동될 수 있다. 특히, 추가의 유의한 효과, 예컨대 상승작용을 나타내는, 본 발명의 것들과 같은 약제학적 병용물은, 약제학적 병용물의 활성 성분의 선택된 투여에 따라, 이들은 약제학적 병용물의 개별 활성 성분들을 단독으로 투여할 때와 비교하여, 허용가능한/비견되는, 또는 심지어 개선된 안전성 프로파일을 유지하면서 더 우수한 효능을 달성할 수 있거나, 또는 안전성 프로파일을 개선하면서 열등하지 않은(non-inferior) 효능을 달성할 수 있다는 이점을 갖는다.
- [0064] 또한, 용량 및/또는 투여 빈도는 약제학적 병용물의 제1 활성 성분 및/또는 제2 활성 성분에 대하여 치료의 초기 단계 및 후기 단계 동안 상이할 수 있다. 포네시모드에 대한 바람직한 투여 계획은 국제 특허 출원 공개 WO 2009/115954호 및 WO 2016/091996호에 개시되어 있다. 예를 들어, 건선성 관절염에서는, 레플루노미드 요법이 3일 동안 일일 1회 100 mg의 로딩 용량으로 시작된다.
- [0065] 본 발명은 또한 동위원소 표지, 특히 ^2H (중수소) 표지 활성 성분을 포함하며, 이러한 활성 성분은, 하나 이상의 각각의 원자가, 동일한 원자 번호를 갖지만 자연계에서 통상 발견되는 원자 질량과는 상이한 원자 질량을 갖는 원자로 대체된 것을 제외하고는, 본 발명의 활성 성분과 동일하다. 동위원소 표지, 특히 ^2H (중수소) 표지 활성 성분 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 본 발명의 범주 내에 있다. 수소를 더 무거운 동위원소 ^2H (중수소)로 치환하면, 대사 안정성이 더 커지게 되어, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 및/또는 감소된 투여량 요건으로 이어질 수 있고/있거나, 바람직하지 않은 대사물의 형성을 감소시켜, 예를 들어 개선된 안전성 프로파일을 가져올 수 있다. 일 실시 형태에서, 약제학적 병용물의 2가지 활성 성분 중 단지 하나만이 동위원소 표지된다. 본 발

명의 바람직한 실시 형태에서, 활성 성분들은 동위원소 표지되지 않거나, 또는 하나의 활성 성분은 동위원소 표지되지 않고 다른 활성 성분은 단지 하나 이상의 중수소 원자만으로 표지되거나, 또는 두 활성 성분 모두가 각각 단지 하나 이상의 중수소 원자만으로 표지된다. 가장 바람직한 실시 형태에서, 활성 성분들은 전혀 동위원소 표지되지 않는다. 동위원소 표지 활성 성분들은, 적합한 시약 또는 출발 물질의 적절한 동위원소 변이체를 사용하는 것을 제외하고는, 동위원소 비표지 활성 성분들에 대해 기재된 방법과 유사하게 제조될 수 있다.

[0066] 수치 값 "X" 앞에 놓인 용어 "약"은 본 출원에서 (X - X의 10%) 내지 (X + X의 10%)로 확대된 간격을 지칭한다.

[0067] **생물학적 검정:**

[0068] 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE)의 급성 단상성 모델에서의 테리플루노미드 및 포네시모드의 효능이 파일럿 실험에서 결정될 수 있다.

[0069] 암컷 루이스 래트를 완전 프로인트 애드ju반트(complete Freund's adjuvant) 중 기니 피그로부터의 미엘린 염기성 단백질(MBP)의 에멀전으로 면역화한다. 총 200 마이크로그램의 MBP를 래트당 2군데 부위에서 피하 주사한다(우측 발 및 꼬리의 기저). 10일 이내에 래트는 마비 징후를 나타내는데, 이것을 0 내지 15의 척도로 등급화하여, 문헌[Weaver A. et al., *FASEB J.*, 2005, 19(12): 1668-1670]에 원래 기재된 방법에 따라 꼬리 및 각각의 다리를 개별적으로 평가한다. 이 질병은 급성 단상성 과정을 취하며, 자가-관해성이다. 통상, 일수 21까지 임상 점수는 3.0 미만의 값에 도달한다.

[0070] 10 마리의 래트의 그룹에, 질병 유도 날짜(일수 0)에서 시작하여, 일일 1회(q.d.) 1 내지 10 mg/kg 범위의 상이한 용량의 테리플루노미드 또는 30 mg/kg의 포네시모드 q.d.를 경구 투여한다. 임상 점수를 일일 기준으로 평가하고, 비히클-처리된 래트와 테리플루노미드 또는 포네시모드를 제공받은 래트 사이에서 질병 발생을 비교한다(비히클: 0.5% 메틸셀룰로스 /0.5% Tween® 80/물). 동시에, 래트의 체중을 일일 기준으로 모니터링하여 전반적 건강상태를 추적한다. 림프구 카운트를 포함한 혈액학 파라미터를 하기의 3개의 상이한 시점에서 측정한다: 일수 20에서 경구 위관영양법(oral gavage) 후 6시간 및 24시간째에, 그리고 일수 21에서, 투여 후 3시간째에 실험의 종료 시점에서. 화합물 농도 결정 및 단백질 마커의 측정을 위해 혈장 샘플이 취해질 수 있다.

[0071] 전술된 제1 파일럿 실험에 기초하여, 1회 용량의 테리플루노미드가 병용 효능 실험을 위해 선택된다. 선택된 용량은 EAE 점수에 대해 부분적 효능을 발휘한다: 질병의 중증도에 영향을 주지 않으면서 질병 개시의 강력한 지연(용량: 1 mg/kg). 30 mg/kg 용량의 포네시모드는 24시간에 걸쳐 림프구의 부분적 감소를 나타내었다.

[0072] 병용 효능 실험은 제1 파일럿 실험에 대해 기재된 것과 동일한 래트 EAE 모델에서 수행된다. 이는 4개의 처리군으로 이루어진다:

[0073] 1. 비히클(0.5% 메틸셀룰로스/0.5% Tween® 80/물) q.d., 일수 0부터

[0074] 2. 테리플루노미드(1 mg/kg) q.d., 일수 0부터

[0075] 3. 포네시모드(30 mg/kg) q.d., 일수 0부터

[0076] 4. 테리플루노미드(1 mg/kg) q.d., 일수 0부터 + 포네시모드(30 mg/kg) q.d., 일수 0부터

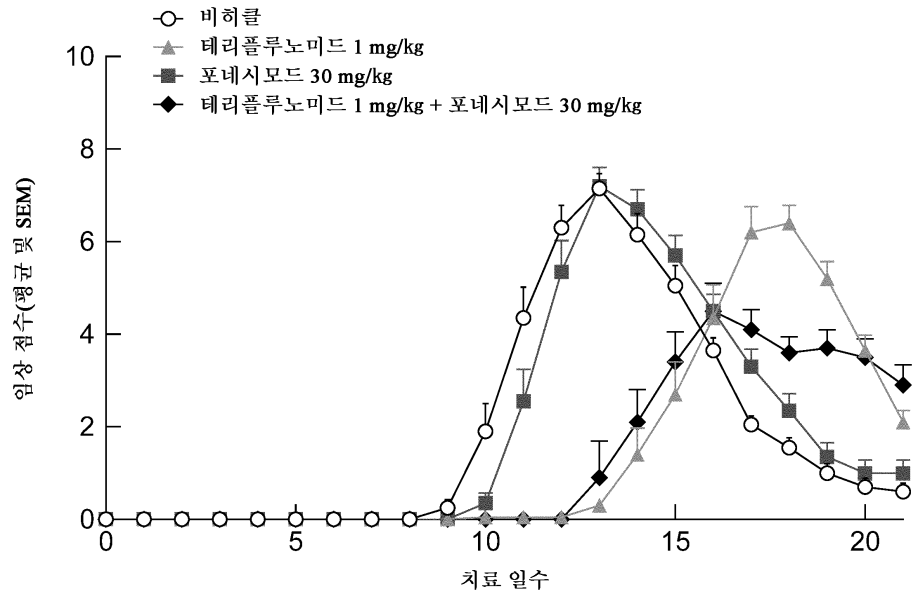
[0077] 수명 및 종결에서, 종점들은 제1 파일럿 실험에 대해 기재된 것과 동일하다.

[0078] 이 실험의 목적은 림프구 카운트에 부분적으로 효능이 있는 포네시모드의 용량의 병용물이 EAE의 모델에서 부분적으로 효능이 있는 용량의 테리플루노미드에 대해 상승작용 또는 부가된 이득을 나타냄을 보여주는 것이다.

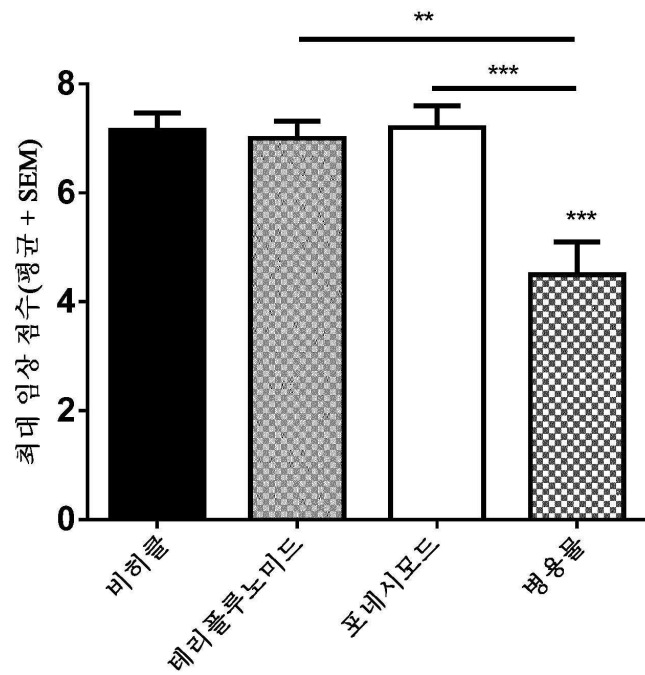
[0079] 병용 효능 실험으로부터의 결과가 도 1 내지 도 4에 나타나 있다. 파일럿 실험에서 수집된 데이터는 병용 연구에서 획득된 것들과 유사하며, 이에 따라 문헌[Bate S. et al., *PLoS One.*, 2014, 9(12): e114872]에 기재된 바와 같이 민감성을 증가시키기 위해 단제요법 그룹 크기를 증가시키는 데 사용된다. 도 1에서 알 수 있는 바와 같이, 단독으로의 화합물, 포네시모드 및 테리플루노미드는 둘 모두는 래트 단상성 EAE 모델에서 EAE의 임상 과정에 대해 중간 정도의 효능을 나타낸다. 포네시모드(30 mg/kg)는 상승 단계 동안 중간 정도의 효과를 나타내었고(도 1), 체중 손실의 감소를 나타내었다(도 3 및 도 4). 단독으로의 테리플루노미드는 EAE 점수에 대해 부분적 효능을 발휘한다: 질병의 중증도에 영향을 주지 않으면서 질병 개시의 강력한 지연(도 1 및 도 2). 병용될 때, 2가지 화합물은 서로 이익을 얻는다. 도 2에 나타난 바와 같이, 병용될 때, 2가지 화합물은 질병의 중증도에 대해 상승적 효능을 나타내었으며, 여기서 단독으로의 포네시모드 또는 테리플루노미드는 효과를 갖지 않았다.

도면

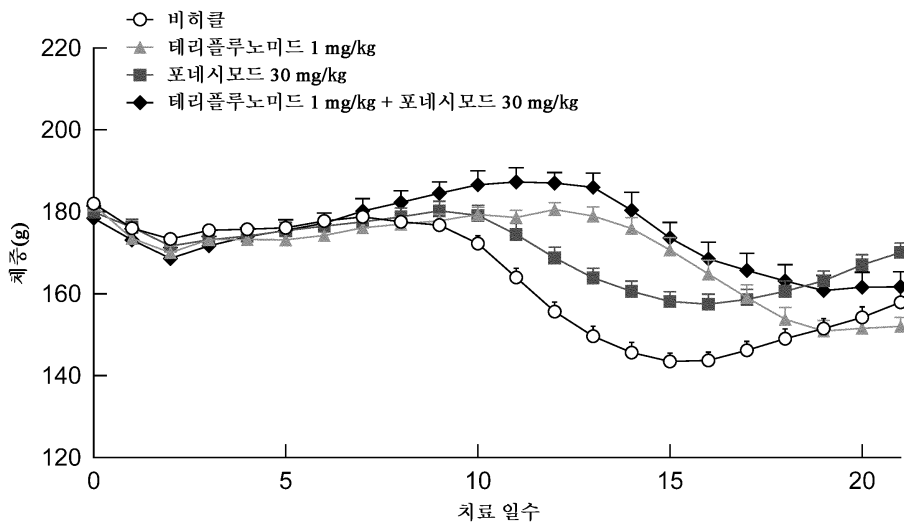
도면1



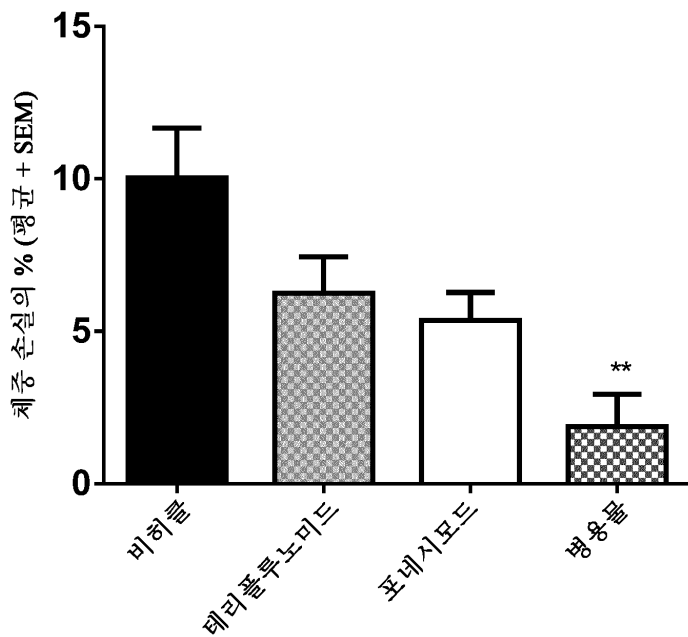
도면2



도면3



도면4



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 1

【변경전】

다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 억제학적 병용물로서, 포네시모드(ponesimod)인 제1 활성 성분 및 테리플루노미드(teriflunomide) 및 레플루노미드(leflunomide)로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 활성 성분을 포함하는, 억제학적 병용물.

【변경후】

다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한 억제학적 병용제로서, 포네시모드(ponesimod)인 제1 활성 성분 및 테리플루노미드(teriflunomide) 및 레플루노미드(leflunomide)로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 활성 성분을 포함하는, 억제학적 병용제.

【직권보정 2】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 2

【변경전】

제1항에 있어서, 상기 제1 활성 성분은 포네시모드이고, 상기 제2 활성 성분은 테리플루노미드인, 억제학적 병용물.

【변경후】

제1항에 있어서, 상기 제1 활성 성분은 포네시모드이고, 상기 제2 활성 성분은 테리플루노미드인, 억제학적 병용제.

【직권보정 3】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 3

【변경전】

제1항에 있어서, 상기 제1 활성 성분은 포네시모드이고, 상기 제2 활성 성분은 레플루노미드인, 억제학적 병용물.

【변경후】

제1항에 있어서, 상기 제1 활성 성분은 포네시모드이고, 상기 제2 활성 성분은 레플루노미드인, 억제학적 병용제.

【직권보정 4】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 4

【변경전】

제1항에 있어서, 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분은 단일 억제학적 조성물 내에 포함되는, 억제학적 병용물.

【변경후】

제1항에 있어서, 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분은 단일 억제학적 조성물 내에 포함되는, 억제학적 병용제.

【직권보정 5】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 5

【변경전】

제1항에 있어서, 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분은 분리된 억제학적 조성물들 내에 포함되는, 억제학적 병용물.

【변경후】

제1항에 있어서, 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분은 분리된 억제학적 조성물들 내에 포함되는, 억제학적 병용제.

【직권보정 6】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 6

【변경전】

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 재발성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한, 억제학적 병용물.

【변경후】

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 재발성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한, 억제학적 병용제.

【직권보정 7】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 7

【변경전】

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 재발-관해성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한, 약제학적 병용물.

【변경후】

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 재발-관해성 다발성 경화증의 치료에 사용하기 위한, 약제학적 병용제.