

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2024-0148350
(43) 공개일자 2024년10월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/553 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/553 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7027154
(22) 출원일자(국제) 2023년02월16일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년08월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/062731
(87) 국제공개번호 WO 2023/159120
국제공개일자 2023년08월24일
- (30) 우선권주장
63/310,751 2022년02월16일 미국(US)
- (71) 출원인
인스메드 인코포레이티드
미국 뉴저지 (우편번호 08807) 브릿지워터 700 루트 202/206
- (72) 발명자
테퍼, 아리엘
미국 08807 뉴저지 브릿지워터 700 유에스에이 하이웨이 202/206 인스메드 인코포레이티드 (내)
마에스, 안드레아
미국 08807 뉴저지 브릿지워터 700 유에스에이 하이웨이 202/206 인스메드 인코포레이티드 (내)
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인(유)남아이피그룹

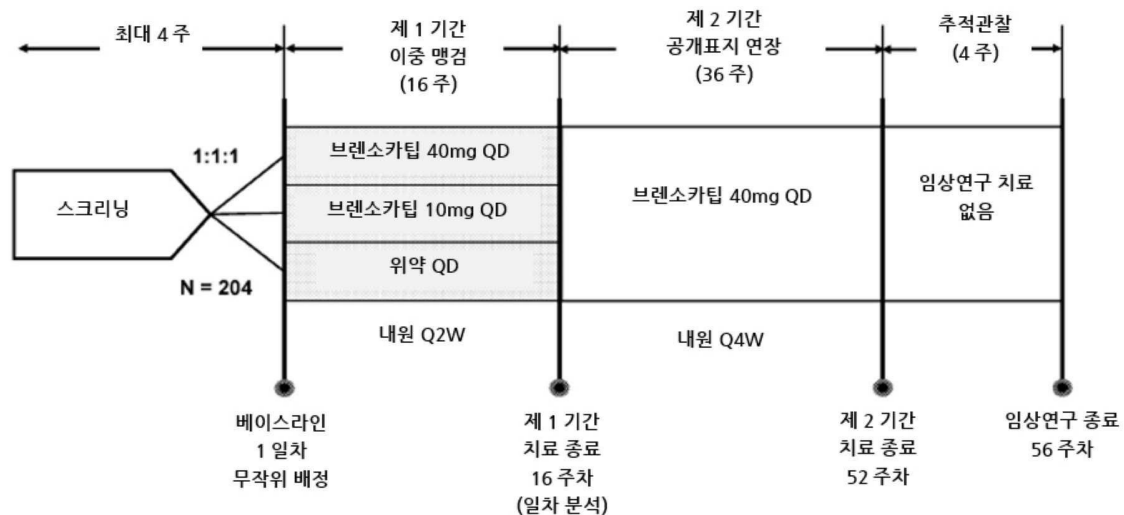
전체 청구항 수 : 총 158 항

(54) 발명의 명칭 화농성한선염을 치료하기 위한 특정 N-(1-시아노-2-페닐에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드

(57) 요약

본 개시는 식 (I)의 DPP1 억제제 화합물인 N-(1-시아노-2-페닐에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함하는 조성물로 화농성한선염을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드(브렌소카팁)이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 29/00 (2023.02)

(72) 발명자

베르가라, 마르셀라

미국 08807 뉴저지 브릿지워터 700 유에스에이 하
이웨이 202/206 인스메드 인코포레이티드 (내)

라미레즈, 크리스티나

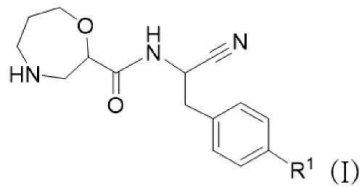
미국 08807 뉴저지 브릿지워터 700 유에스에이 하
이웨이 202/206 인스메드 인코포레이티드 (내)

명세서

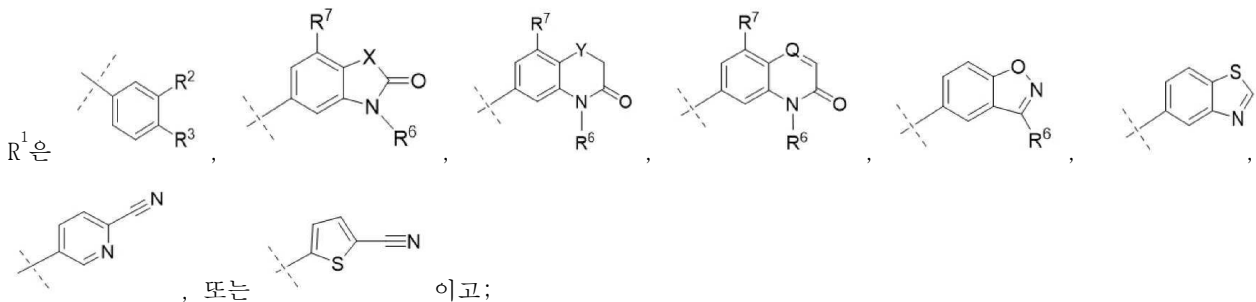
청구범위

청구항 1

화농성한선염(HS)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 다음을 포함하는 방법: 투여 기간 동안 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하여 대상체에서 화농성한선염을 치료하는 단계로서,



식 중,



R^2 는 수소, F, Cl, Br, $\text{OSO}_2\text{C}_{1-3}$ 알킬, 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R^3 는 수소, F, Cl, Br, CN, CF_3 , $\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ 알킬, CONH_2 , 또는 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 이고,

여기서 R^4 및 R^5 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성하거나;

X는 O, S, 또는 CF_2 이고;

Y는 O 또는 S이고;

Q는 CH 또는 N이고;

R^6 는 C_{1-3} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬은 1개, 2개, 또는 3개의 F로 임의 치환되고, OH, OC_{1-3} 알킬, $\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 알킬)₂, 시클로프로필, 및 테트라하이드로피란으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환되고;

R^7 는 수소, F, Cl, 또는 CH_3 인, 단계.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상체는 이전에 항-TNF α 제제로 치료받은 적이 없는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, HS는 Hurley I기 HS, Hurley II기 HS, 또는 Hurley III기 HS인, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, HS는 Hurley I기 HS인, 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, HS는 Hurley II기 HS인, 방법.

청구항 6

제3항에 있어서, HS는 Hurley III기 HS인, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 DPP1을 억제하는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, HS는 불응성 HS인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, HS는 이전의 상이한 HS 치료에 반응하지 않았던, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 이전의 상이한 HS 치료는 전신 항생제 투여를 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전의 하나 이상의 증상과 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체의 HS의 중증도를 감소시키거나 HS의 하나 이상의 증상을 제거하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, HS의 하나 이상의 증상은 (a) 하나 이상의 피부 병변; (b) 하나 이상의 피부 농양; (c) 하나 이상의 누공; (d) 하나 이상의 농루관; (e) 피부 흉터; (f) 불안; (g) 우울증; (h) 자살 충동; 또는 (i) 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 투여 기간 전, 하나 이상의 피부 병변, 하나 이상의 피부 농양, 하나 이상의 누공, 하나 이상의 농루관, 또는 이들의 조합은 동통성, 염증성, 부종성이거나, 이들의 조합인, 방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 하나 이상의 피부 병변, 하나 이상의 피부 농양, 하나 이상의 누공, 하나 이상의 농루관, 또는 이들의 조합은 대상체의 거드랑이, 사타구니, 둔부, 또는 이들의 조합 상에 존재하는, 방법.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 피부 병변, 하나 이상의 피부 농양, 하나 이상의 누공, 하나 이상의 농루관, 또는 이들의 조합은 모낭과 연관되는, 방법.

청구항 16

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 피부 병변은 하나 이상의 피부 결절인, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 하나 이상의 피부 결절은 하나 이상의 염증성 피부 결절인, 방법.

청구항 18

제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 피부 병변은 하나 이상의 농투관에 의해 상호 연결되는, 방법.

청구항 19

제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 피부 병변은 하나 이상의 누공인, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 하나 이상의 누공은 하나 이상의 배액 누공을 포함하는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 피부 농양 및 염증성 피부 결절 수(AN 수)와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 AN 수를 감소시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 AN 수는 3 이상인, 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 AN 수는 투여 기간 전의 대상체의 AN 수보다 적어도 10% 더 적은, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체에서의 HS 발적의 발생과 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체에서의 HS 발적의 발생을 감소시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 누공 수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 누공 수를 감소시키거나 유지하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 누공 수는 20 이하인, 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 누공 수는 배액 누공 수인, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 투여 기간 동안 또는 이후에 화농성한선염 임상 반응 50(HiSCR50)을 달성하고, 여기서 HiSCR50은 투여 기간 전 대상체의 총 AN 수, 피부 농양 수, 및 배액 누공 수와 각각 비교하여, 피부 농양 수 증가 및 배액 누공 수 증가 없이 총 AN 수의 적어도 50% 감소인, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 투여 기간 동안 또는 이후에 화농성한선염 임상 반응 75(HiSCR75)를 달성하고, 여기서 HiSCR75는 투여 기간 전 대상체의 총 AN 수, 피부 농양 수, 및 배액 누공 수와 각각 비교하여, 피부 농양 수 증가 및 배액 누공 수 증가 없이 총 AN 수의 적어도 75% 감소인, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 투여 기간 동안 또는 이후에 화농성한선염 임상 반응 90(HiSCR90)을 달성하고, 여기서 HiSCR90은 투여 기간 전 대상체의 총 AN 수, 피부 농양 수, 및 배액 누공 수와 각각 비교하여, 피부 농양 수 증가 및 배액 누공 수 증가 없이 총 AN 수의 적어도 90% 감소인, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 투여 기간 동안 또는 이후에 변형된 화농성한선염 임상 반응(mHiSCR)을 달성하고, 여기서 mHiSCR은 투여 기간 전 대상체의 염증성 결절, 농양, 및 배액 누공의 총 수 및 배액 누공의 총 수와 각각 비교하여, 염증성 결절, 농양, 및 배액 누공의 총 수의 $\geq 50\%$ 감소 및 배액 누공의 총 수의 $\geq 50\%$ 감소인, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 피부 통증에 대한 환자의 글로벌 평가(PGA-SP) 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 PGA-SP 점수를 감소시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 PGA-SP 점수는 3 이상인, 방법.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 PGA-SP 점수는 투여 기간 전의 대상체의 PGA-SP 점수보다 적어도 약 10% 낮은, 방법.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 PGA-SP 점수는 3 이하인, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 국제 화농성한선염 중증도(IHS4) 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 IHS4 점수를 감소시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 IHS4 점수는 투여 기간 전의 대상체의 IHS4 점수보다 적어도 약 10% 낮은, 방법.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 IHS4 점수는 HS Hurley III기 점수에서 HS Hurley II기 점수로 감소되는, 방법.

청구항 39

제36항 또는 제37항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 IHS4 점수는 HS Hurley III기 점수에서 HS Hurley I기 점수로 감소되는, 방법.

청구항 40

제36항 또는 제37항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 IHS4 점수는 HS Hurley II기 점수에서 HS Hurley I기 점수로 감소되는, 방법.

청구항 41

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 IHS4 점수는 4 이상인, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 IHS4 점수는 10 이하인, 방법.

청구항 43

제41항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 IHS4 점수는 11 이상인, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 화농성한선염 삶의 질(HiSQOL) 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 HiSQOL 점수를 감소시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 화농성한선염 - 연구자 글로벌 평가(HS-IGA) 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 HS-IGA 점수를 감소시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 HS-IGA 점수는 2점 이상 감소하는, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 피부관련 삶의 질 지수(DLQI) 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 DLQI 점수를 감소시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 HS의 Hurley 병기와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 HS의 Hurley 병기를 개선하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 대상체의 HS의 Hurley 병기를 개선하는 단계는 대상체의 HS의 중증도를 Hurley III기에서 Hurley II기로 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 50

제48항에 있어서, 대상체의 HS의 Hurley 병기를 개선하는 단계는 대상체의 HS의 중증도를 Hurley III기에서 Hurley I기로 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 51

제48항에 있어서, 대상체의 HS의 Hurley 병기를 개선하는 단계는 대상체의 HS의 중증도를 Hurley II기에서 Hurley I기로 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전 대상체의 HS 관련 환자 글로벌 평가(HS 관련 PtGA) 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 HS 관련 PtGA 점수를 감소시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구의 수가 HS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 호중구의 수보다 더 많은, 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구의 수는 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 호중구의 수보다 작고/작거나, (b) HS를 갖고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 호중구의 수보다 더 적은, 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 SA100A7 수치가 HS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 SA100A7 수치보다 더 큰, 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 SA100A7 수치는 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 SA100A7 수치보다 낮고/낮거나, (b) HS를 갖고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 SA100A7 수치보다 낮은, 방법.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 골수세포형과산화효소(MPO) 수치가 HS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 MPO 수치보다 더 큰, 방법.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 MPO 수치는 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 MPO 수치보다 낮고/낮거나, (b) HS를 갖고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 MPO 수치보다 낮은, 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 펩티딜아르기닌스테인아미노펩티다제 4(PAD4) 활성이 HS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 펩티딜아르기닌스테인아미노펩티다제 4(PAD4) 활성보다 더 큰, 방법.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 PAD4 수치는 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 PAD4 수치보다 낮고/낮거나, (b) HS를 갖고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 PAD4 수치보다 낮은, 방법.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 사이토카인 및/또는 지질 매개체의 수치가 HS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 사이토카인 및/또는 지질 매개체의 수치보다 더 큰, 방법.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 사이토카인 및/또는 지질 매개체의 수치는 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 사이토카인 및/또는 지질 매개체의 수치보다 낮고/낮거나, (b) HS를 갖고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 사이토카인 및/또는 지질 매개체의 수치보다 낮은, 방법.

청구항 63

제61항 또는 제62항에 있어서, 사이토카인은 케모카인인인, 방법.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 C 반응성 단백질(CRP) 수치가 HS가 없는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 C 반응성 단백질(CRP)

수치보다 더 큰, 방법.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 CRP 수치는 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 CRP 수치보다 낮고/낮거나, (b) HS를 갖고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 CRP 수치보다 낮은, 방법.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1 수치는 약 1ng/mL 내지 약 100ng/mL의 범위인, 방법.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 호중구 세포의 넷(NET) 수치는 약 1ng/mL 내지 약 1000ng/mL의 범위인, 방법.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 호중구 세린 프로테아제(NSP) 수치는 약 1ng/mL 내지 약 1000ng/mL의 범위인, 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, NSP는 호중구 엘라스타아제(NE), 프로테이나제 3(PR3), 카텡신 G(CatG), 호중구 세린 프로테아제 4(NSP4), 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 DPP1의 활성은 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 DPP1의 활성보다 적고/적거나, (b) HS를 갖고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 DPP1의 활성보다 적은, 방법.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 호중구 세린 프로테아제(NSP)의 활성은 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 NSP의 활성보다 적고/적거나, (b) HS를 갖고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 NSP의 활성보다 적은, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, NSP는 호중구 엘라스타아제(NE), 프로테이나제 3(PR3), 카텡신 G(CatG), 호중구 세린 프로테아제 4(NSP4)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서의 호중구 세포의 넷(NET) 수치는 (a) 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 NET 수치보다 낮고/낮거나, (b) CRS를 갖고 있고 약학적 조성물을 투여받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플에서의 NET 수치보다 낮은, 방법.

청구항 74

제53항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 생물학적 샘플은 피부 조직, 혈액, 혈청, 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 생물학적 샘플은 피부 조직인, 방법.

청구항 76

제74항 또는 제75항에 있어서, 피부 조직은 하나 이상의 피부 병변, 하나 이상의 피부 농양, 하나 이상의 누공, 하나 이상의 농루관, 하나 이상의 피부 흉터, 하나 이상의 농루관, 또는 이들의 조합으로부터 유래된 조직을 포함하는, 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 피부 조직은 하나 이상의 누공으로부터 유래된 조직을 포함하는, 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 하나 이상의 누공은 하나 이상의 배액 누공을 포함하는, 방법.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 이차 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 이차 요법은 (a) 투여 기간 전, (b) 투여 기간 동안 또는 이후에, 또는 (c) 약학적 조성물을 투여하는 것과 동시에 투여되는, 방법.

청구항 81

제79항 또는 제80항에 있어서, 이차 요법은 다음 중 하나 이상을 포함하는, 방법: 항생제, 스테로이드, 생물학적 제제, 호르몬, 레티노이드, 항염증제, 수술적 개입, 또는 이들의 임의의 조합.

청구항 82

제81항에 있어서, 항생제는 국소 도포되는, 방법.

청구항 83

제81항 또는 제82항에 있어서, 항생제는 독시사이클린, 미노사이클린, 클린다마이신, 리팜핀, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 84

제81항에 있어서, 스테로이드는 트리암시놀론인, 방법.

청구항 85

제81항에 있어서, 생물학적 제제는 항-TNF-알파 항체인, 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 항-TNF-알파 항체는 아달리무맙, 인플릭시맙, 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 87

제81항에 있어서, 생물학적 제제는 IL-17 억제제, IL-12 억제제, IL-23 억제제, JAK-1 억제제, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 88

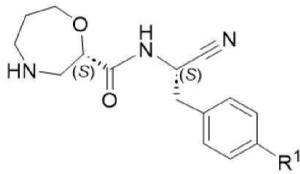
제81항에 있어서, 호르몬은 에스트로겐인, 방법.

청구항 89

제81항에 있어서, 항염증제는 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 세레콕시브, 인도메타신, 케토롤락, 디클로페낙, 케토프로펜, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

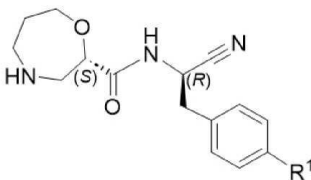
청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 *S,S* 부분 입체이성질체인, 방법:



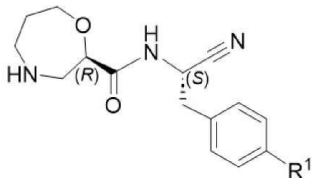
청구항 91

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 *S,R* 부분 입체이성질체인, 방법:



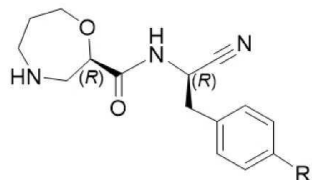
청구항 92

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 *R,S* 부분 입체이성질체인, 방법:



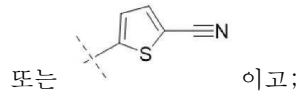
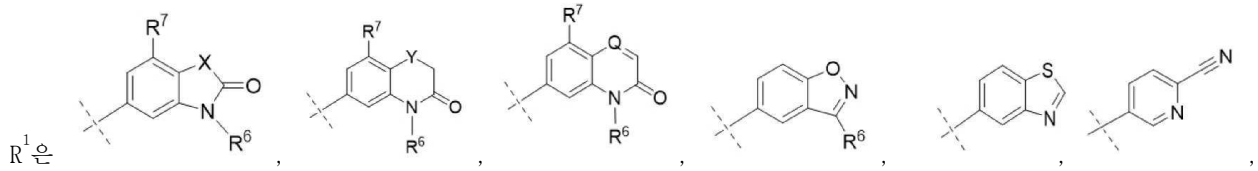
청구항 93

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 *R,R* 부분 입체이성질체인, 방법:



청구항 94

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서,



X는 O, S, 또는 CF_2 이고;

Y는 O 또는 S이고;

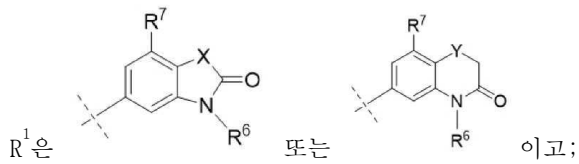
Q는 CH 또는 N이고;

R^6 은 C_{1-3} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬은 1개, 2개, 또는 3개의 F로 임의 치환되고, OH, OC_{1-3} 알킬, $N(C_{1-3}$ 알킬)₂, 시클로프로필, 및 테트라하이드로피란으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환되고;

R^7 은 수소, F, Cl, 또는 CH_3 인, 방법.

청구항 95

제1항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서,



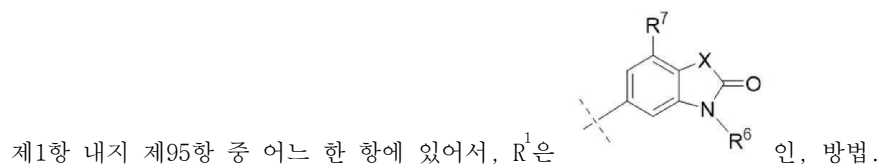
X는 O, S, 또는 CF_2 이고;

Y는 O 또는 S이고;

R^6 은 C_{1-3} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬은 1개, 2개, 또는 3개의 F로 임의 치환되고, OH, OC_{1-3} 알킬, $N(C_{1-3}$ 알킬)₂, 시클로프로필, 및 테트라하이드로피란으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환되고;

R^7 은 수소, F, Cl, 또는 CH_3 인, 방법.

청구항 96

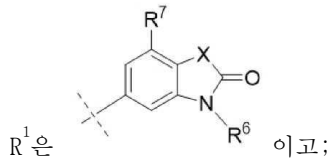


청구항 97

제96항에 있어서, X는 O이고; R^6 은 C_{1-3} 알킬이고; R^7 은 수소인, 방법.

청구항 98

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서,



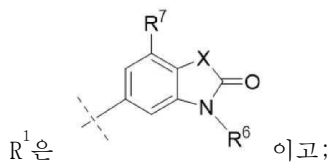
X 는 0이고;

R^6 은 C_{1-3} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬은 1개, 2개, 또는 3개의 F로 임의 치환되고;

R^7 은 수소인, 방법.

청구항 99

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서,



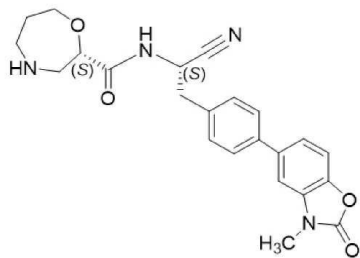
X 는 0이고;

R^6 은 C_{1-3} 알킬이고;

R^7 은 수소인, 방법.

청구항 100

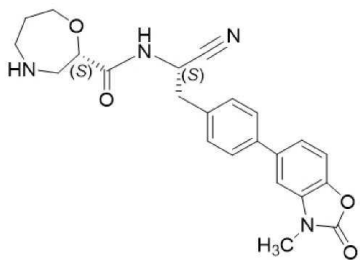
제90항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드(브렌소카팁)



, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 101

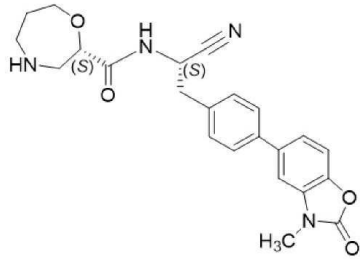
제90항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드(브렌소카팁)인, 방법:



청구항 102

제90항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥

사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드(브렌소카팁)의 수화물



, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 103

제90항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법:

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(4'-시아노바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-[4-(3,7-디메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

4'-[(2S)-2-시아노-2-[(2S)-1,4-옥사제판-2-일카르보닐]아미노]에틸]바이페닐-3-일 메탄설포네이트;

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-1,2-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-[4'-(트리플루오로메틸)바이페닐-4-일]에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(3',4'-디플루오로바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-[4-(6-시아노피리딘-3-일)페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-[4-(4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤조티아진-6-일)페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-[4-(3-에틸-7-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2,2-디플루오로에틸)-7-플루오로-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(4-{3-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일}페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-[4-(3,3-디플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일)페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-[4-(7-플루오로-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-[4-(3-에틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(시클로프로필메틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2-메톡시에틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조티아졸-5-일]페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드;

(2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐]에틸]-1,4-

옥사제판-2-카르복사미드;

(2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤즈옥사진-6-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드;

(2S)-N-((1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2-메톡시에틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드;

(2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(5-시아노티오펜-2-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드;

(2S)-N-((1S)-2-(4'-카바모일-3'-플루오로비페닐-4-일)-1-시아노에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드;

(2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-7-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드;

(2S)-N-((1S)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드;

(2S)-N-((1S)-2-[4-(7-클로로-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]-1-시아노에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드;

(2S)-N-((1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2,2-디플루오로에틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드;

(2S)-N-((1S)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드;

(2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조티아졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드;

(2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4'-(메틸설포닐)바이페닐-4-일]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드;

(2S)-N-((1S)-2-[4'-(아제티딘-1-일설포닐)비페닐-4-일]-1-시아노에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드;

(2S)-N-((1S)-1-시아노-2-(4'-플루오로비페닐-4-일)에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드;

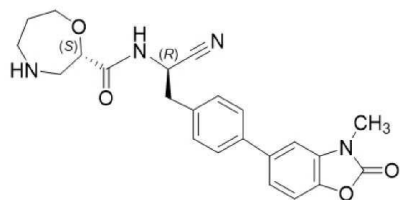
(2S)-N-((1S)-2-[4-(1,3-벤조티아졸-5-일)페닐]-1-시아노에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드;

(2S)-N-((1S)-1-시아노-2-(4'-시아노바이페닐-4-일)에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드;

및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 104

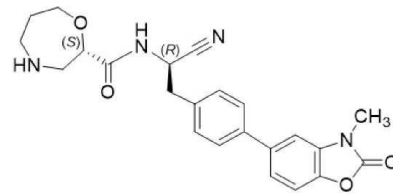
제91항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (2S)-N-((1R)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드:



, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (2S)-N-((1R)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥

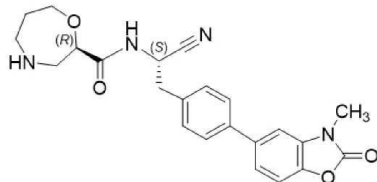


사줄-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드:

인, 방법.

청구항 106

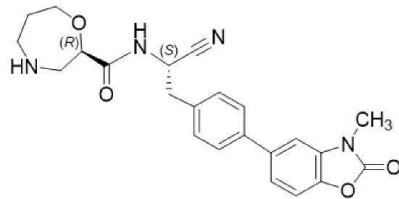
제92항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (2R)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사줄-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드:



, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

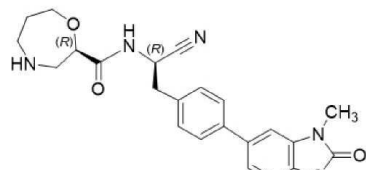
청구항 107

제106항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (2R)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사줄-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드인, 방법:



청구항 108

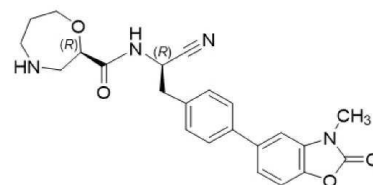
제93항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (2R)-N-((1R)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사줄-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드:



, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 109

제108항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 (2R)-N-((1R)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥



사줄-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드인, 방법:

청구항 110

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 식 (I)의 화합물의 S,S 부분입체이성질체 및 식 (I)의 화합물의 S,R 부분입체이성질체의 혼합물을 포함하는, 방법.

청구항 111

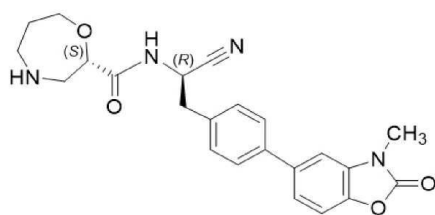
제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 식 (I)의 화합물의 *S,S* 부분입체이성질체 및 식 (I)의 화합물의 *R,S* 부분입체이성질체의 혼합물을 포함하는, 방법.

청구항 112

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 식 (I)의 화합물의 *S,S* 부분입체이성질체 및 식 (I)의 화합물의 *R,R* 부분입체이성질체의 혼합물을 포함하는, 방법.

청구항 113

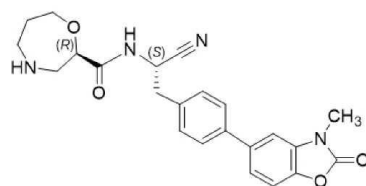
제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 (2*S*)-*N*-{(1*R*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드:



, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 혼합물을 포함하는, 방법.

청구항 114

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 (2*R*)-*N*-{(1*S*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사



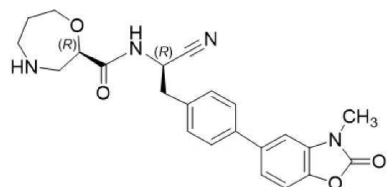
제판-2-카르복스아미드:

, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 혼합물을

포함하는, 방법.

청구항 115

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 (2*R*)-*N*-{(1*R*)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드:



, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 혼합물을 포함하는, 방법.

청구항 116

제1항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 1일 1회, 1일 2회, 또는 격일로 투여되는, 방법.

청구항 117

제1항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 118

제1항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 경구 투여되는, 방법.

청구항 119

제1항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 비경구 투여, 장내 투여, 또는 경비위관을 통해 투여되는, 방법.

청구항 120

제1항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 약 1mg 내지 약 100mg으로 약학적 조성물에 존재하는, 방법.

청구항 121

제120항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 약 10mg으로 약학적 조성물에 존재하는, 방법.

청구항 122

제120항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 약 25mg으로 약학적 조성물에 존재하는, 방법.

청구항 123

제120항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 약 40mg으로 약학적 조성물에 존재하는, 방법.

청구항 124

제120항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 약 5mg 내지 약 50mg으로 약학적 조성물에 존재하는, 방법.

청구항 125

제120항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 약 10mg 내지 약 40mg으로 약학적 조성물에 존재하는, 방법.

청구항 126

제120항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 약 10mg 내지 약 25mg으로 약학적 조성물에 존재하는, 방법.

청구항 127

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 30일, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월, 약 12개월, 약 18개월, 약 24개월, 또는 약 30개월인, 방법.

청구항 128

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 적어도 약 30일, 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 24개월, 또는 적어도 약 30개월인, 방법.

청구항 129

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 30일, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월, 약 12개월, 약 18개월, 약 24개월, 약 30개월, 약 36개월, 약 4년, 약 5년, 약 10년, 약 15년, 또는 약 20년인, 방법.

청구항 130

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 적어도 약 30일, 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 24개월, 적어도 약 30개월, 적어도 약 36개월, 적어도 약 4년, 적어도 약 5년, 적어도 약 10년, 적어도 약 15년, 또는

적어도 약 20년인, 방법.

청구항 131

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 6개월인, 방법.

청구항 132

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 12개월인, 방법.

청구항 133

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 6개월 내지 약 36개월인, 방법.

청구항 134

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 12개월 내지 약 36개월인, 방법.

청구항 135

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 18개월 내지 약 36개월인, 방법.

청구항 136

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 50년인, 방법.

청구항 137

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 40년인, 방법.

청구항 138

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 30년인, 방법.

청구항 139

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 25년인, 방법.

청구항 140

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 20년인, 방법.

청구항 141

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 15년인, 방법.

청구항 142

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 10년인, 방법.

청구항 143

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 5년인, 방법.

청구항 144

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 3년인, 방법.

청구항 145

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 2년인, 방법.

청구항 146

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 2년 내지 약 15년인, 방법.

청구항 147

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 2년 내지 약 10년인, 방법.

청구항 148

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 2년 내지 약 8년인, 방법.

청구항 149

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 2년 내지 약 5년인, 방법.

청구항 150

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간은 약 2년 내지 약 4년인, 방법.

청구항 151

제1항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 HS가 발생할 위험이 있는, 방법.

청구항 152

제151항에 있어서, HS가 발생할 위험이 있는 대상체는 담배 연기에 반복적으로 노출되고 있거나 반복적으로 노출되었거나; HS의 가족력이 있거나; 이들의 조합인, 방법.

청구항 153

제1항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, HS는 여드름, 관절염, 당뇨병, 대사 증후군, 염증성 장 질환, 비만, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상의 존재 또는 발생과 연관되는, 방법.

청구항 154

제11항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전은 투여 기간 직전인, 방법.

청구항 155

제11항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전은 투여 기간 약 1일 내지 약 14일 전인, 방법.

청구항 156

제11항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전은 투여 기간 약 1일 내지 약 10일 전인, 방법.

청구항 157

제11항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전은 투여 기간 약 1일 내지 약 7일 전인, 방법.

청구항 158

제11항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 기간 전은 투여 기간 약 1일 내지 약 4일 전인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 2월 16일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/310,751호의 우선권을 주장하며, 동 문헌의 개시는 그 전체가 본원에 참조로서 통합된다.

배경 기술

[0003] 화농성한선염(HS)은 만성 재발성 염증성 장애이다. 증상은 종종 모낭과 관련되고, 동통성, 염증성 및/또는 부종성일 수 있는 피부 병변을 포함한다. 일부 경우에, 피부 병변이 치유될 때, 이들은 재발할 수 있으며 피부 아래

에 터널 및 진행성 흉터를 초래할 수 있다. HS는 만성 병태이므로 수년간 지속될 수 있고, 시간이 지남에 따라 악화되어 삶의 질, 생리학적 및 정서적 건강 상태에 심각한 영향을 미칠 수도 있다. 실제로, HS 환자의 불안 및 우울증의 발병률이 증가하였으며, 자살 위험이 일반 모집단의 2.5배이다.

[0004] HS 환자는 Hurley 병기라고 불리는 질환 중증도에 따라 경증(I기), 중등도(II기), 또는 중증(III기)으로 분류된다. 매년 200,000건 이상의 HS가 미국에서 진단되지만, 이 질환은 진단하기 어려울 수 있으며 특별 치료를 필요로 한다. HS는 감염, 내생모 또는 다른 병태로 오인될 수 있다. 또한, 현재의 치료 옵션은 제한적이며 효능이 부족하다.

[0005] 따라서, HS 환자를 위한 보다 효과적인 요법, 특히 증상성 피부 병변을 초래하는 기저 염증을 표적으로 하는 치료를 개발해야 할 필요성이 충족되지 못하고 있다.

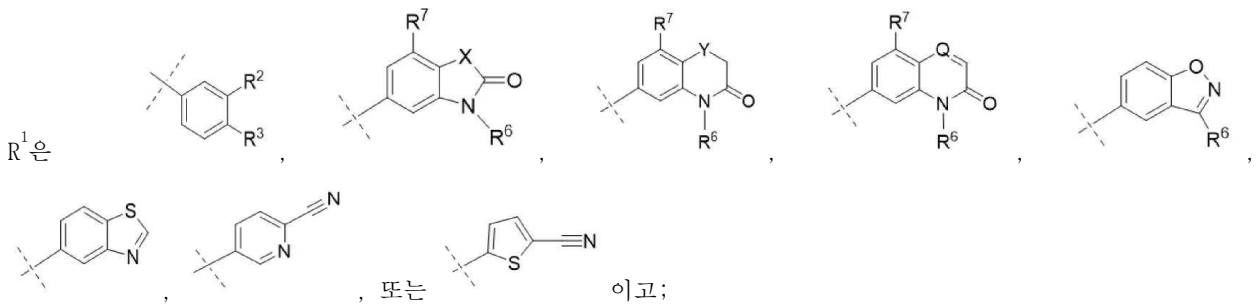
발명의 내용

[0006] 일 양태에서, 본 발명은 화농성한선염(HS)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음을 포함한다: 투여 기간 동안 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계로서,



[0007]

[0008] 식 중,



[0009]

[0010] R²는 수소, F, Cl, Br, OSO₂C₁₋₃알킬, 또는 C₁₋₃알킬이고;

[0011] R³는 수소, F, Cl, Br, CN, CF₃, SO₂C₁₋₃알킬, CONH₂, 또는 SO₂NR⁴R⁵이고,

[0012] 여기서 R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 또는 피페리딘 고리를 형성하고;

[0013] X는 O, S, 또는 CF₂이고;

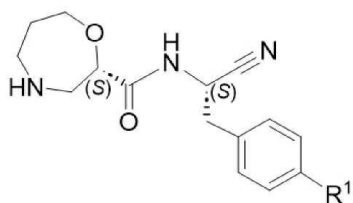
[0014] Y는 O 또는 S이고;

[0015] Q는 CH 또는 N이고;

[0016] R⁶는 C₁₋₃알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₃알킬은 1개, 2개, 또는 3개의 F로 임의 치환되고, OH, OC₁₋₃알킬, N(C₁₋₃알킬)₂, 시클로프로필, 및 테트라하이드로피란으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환되고;

[0017] R⁷는 수소, F, Cl 또는 CH₃이다.

[0018] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 S,S 부분입체이성질체이고, 즉, 식 (I)의 화합물은 다음의 입체화학을 갖는다:



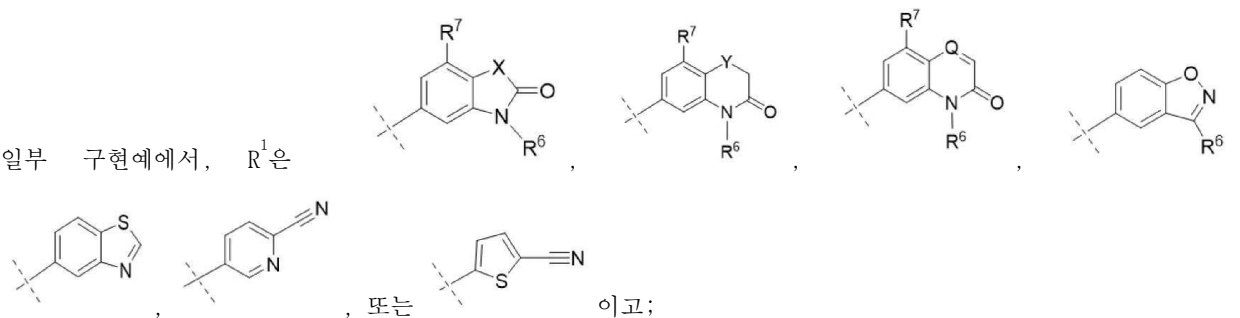
[0019]

[0020]

식 (I)의 화합물의 다른 부분입체이성질체 형태도 본 발명에 의해 고려된다. 예를 들어, 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 *R,R* 부분입체이성질체이다. 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 *R,S* 부분입체이성질체이다. 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 *S,R* 부분입체이성질체이다.

[0021]

일부 구현예에서, R^1 은



[0022]

X는 O, S, 또는 CF_2 이고;

[0023]

Y는 O 또는 S이고;

[0024]

Q는 CH 또는 N이고;

[0025]

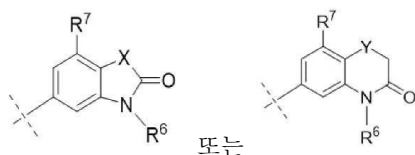
R^6 은 C_{1-3} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬은 1개, 2개, 또는 3개의 F로 임의 치환되고, OH, OC_{1-3} 알킬, $N(C_{1-3}$ 알킬)₂, 시클로프로필, 및 테트라하이드로피란으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환되고;

[0026]

R^7 은 수소, F, Cl, 또는 CH_3 이다.

[0027]

일부 구현예에서, R^1 은



[0028]

X는 O, S, 또는 CF_2 이고;

[0029]

Y는 O 또는 S이고;

[0030]

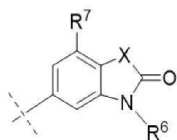
R^6 은 C_{1-3} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬은 1개, 2개, 또는 3개의 F로 임의 치환되고, OH, OC_{1-3} 알킬, $N(C_{1-3}$ 알킬)₂, 시클로프로필, 및 테트라하이드로피란으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환되고;

[0031]

R^7 은 수소, F, Cl, 또는 CH_3 이다.

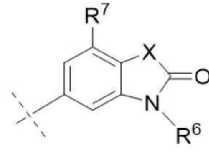
[0032]

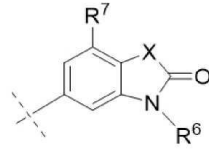
일부 구현예에서, R^1 은

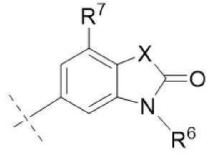


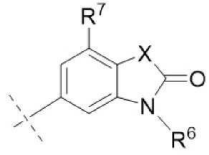
[0033]

일부 구현예에서, X는 O이고; R^6 은 C_{1-3} 알킬이고; R^7 은 수소이다.

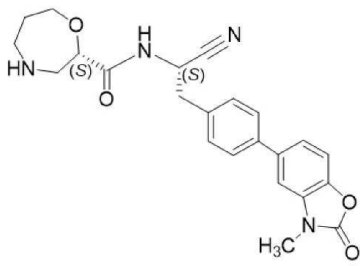


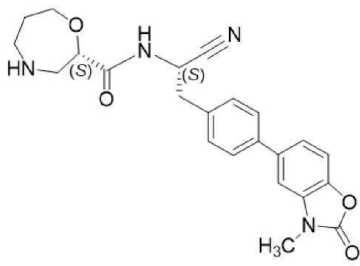
[0034] 일부 구현예에서, R¹은  이고; X는 O이고; R⁶은 C₁₋₃알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₃알킬은 1개, 2개, 또는 3개의 F로 임의 치환되고; R⁷은 수소이다.



[0035] 일부 구현예에서, R¹은  이고; X는 O이고; R⁶은 C₁₋₃알킬이고; R⁷은 수소이다.

[0036] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드:



[0037] , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이며, 이는 이의 국제일반명(INN)인 브렌소카팁(및 이전에는 INS1007 및 AZD7986으로 알려짐)으로서 본원에서 지칭된다.

[0038] 일 구현예에서, HS는 Hurley I기 HS, Hurley II기 HS, 또는 Hurley III기 HS이다.

[0039] 일 구현예에서, 본원에 개시된 HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전의 하나 이상의 증상과 비교하여 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체의 HS의 중증도를 감소시키거나 HS의 하나 이상의 증상을 제거하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 증상은 다음이다: (a) 하나 이상의 피부 병변; (b) 하나 이상의 피부 농양; (c) 하나 이상의 누공; (d) 하나 이상의 농루관; (e) 피부 흉터; (f) 불안; (g) 우울증; (h) 자살 충동; 또는 (i) 이들의 임의의 조합. 추가 구현예에서, 하나 이상의 누공(fistula)은 하나 이상의 배액 누공을 포함한다.

[0040] 일 구현예에서, 대상체는 이전에 항-TNF α 제제(예를 들어, 항-TNF α 항체)로 치료받은 적이 없다.

[0041] 일 구현예에서, 대상체는 이전의 상이한 HS 치료, 예를 들어 전신 항생제 투여에 반응하지 않는다.

[0042] 일 구현예에서, 대상체는 투여 기간 동안 또는 이후에 화농성한선염 임상 반응 50(HiSCR50)을 달성하고, 여기서 HiSCR50은 투여 기간 전 대상체의 총 AN 수, 피부 농양 수, 및 배액 누공 수와 각각 비교하여, 피부 농양 수 증가 및 배액 누공 수 증가 없이 총 AN 수의 적어도 50% 감소이다.

[0043] 일 구현예에서, 대상체는 투여 기간 동안 또는 이후에 화농성한선염 임상 반응 75(HiSCR75)를 달성하고, 여기서 HiSCR75는 투여 기간 전 대상체의 총 AN 수, 피부 농양 수, 및 배액 누공 수와 각각 비교하여, 피부 농양 수 증가 및 배액 누공 수 증가 없이 총 AN 수의 적어도 75% 감소이다.

[0044] 일 구현예에서, 본원에 개시된 HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 화농성한선염 - 연구자 글로벌 평가(HS-IGA) 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 HS-IGA 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 추가 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 HS-IGA 점수는 2점 이상 감소한다.

[0045] 일 구현예에서, 본원에 개시된 HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 피부 농양 및 염증성 피부 결절 수(AN 수)와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 AN 수를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0046] 일 구현예에서, 본원에 개시된 HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 누공 수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 누공 수를 감소시키거나 유지하는 단계를 포함한다. 추가 구현예에서, 누공 수는 배액 누공 수이다.

[0047] 일 구현예에서, 본원에 개시된 HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체에서의 HS 발적의 발생과 비교하여,

투여 기간 동안 또는 이후의 대상체에서의 HS 발적의 발생을 감소시키는 단계를 포함한다.

- [0048] 일 구현예에서, 본원에 개시된 HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 국제 화농성한선염 중증도(IHS4) 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 IHS4 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 추가 구현예에서, 대상체의 IHS4 점수는 투여 기간 전 4 이상, 예를 들어, 투여 기간 전 11 이상이다.
- [0049] 일 구현예에서, 본원에 개시된 HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 피부관련 삶의 질 지수(DLQI) 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 DLQI 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0050] 일 구현예에서, 본원에 개시된 HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 피부 통증에 대한 환자의 글로벌 평가(PGA-SP) 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 PGA-SP 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0051] 일 구현예에서, 본원에 개시된 HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 화농성한선염 삶의 질(HiSQOL) 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 HiSQOL 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0052] 일 구현예에서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 1일 1회 투여된다.
- [0053] 일 구현예에서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 경구 투여된다.
- [0054] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 약 1 mg 내지 약 100 mg으로, 예를 들어 약 10 mg, 약 25 mg, 또는 약 40 mg으로 약학적 조성물에 존재한다. 추가 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁이다.
- [0055] 일 구현예에서, 투여 기간은 HS의 초기 진단 후의 대상체의 전체 수명이다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 50년, 약 1년 내지 약 30년, 또는 약 1년 내지 약 10년이다.
- [0056] 일 구현예에서, 본원에 개시된 HS를 치료하는 방법은 대상체에게 이차 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 이차 요법은 (a) 투여 기간 전, (b) 투여 기간 동안 또는 이후에, 또는 (c) 약학적 조성물을 투여하는 것과 동시에 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 이차 요법은 다음 중 하나 이상을 포함한다: 항생제, 스테로이드, 생물학적 제제, 호르몬, 레티노이드, 항염증제, 수술적 개입, 또는 이들의 임의의 조합.

도면의 간단한 설명

- [0057] 도 1은 실시예 1에 제시된 연구 설계의 개략도이다. IHS4 = 국제 화농성한선염 중증도 점수 4; PD = 약리학; Q2W = 2주마다; Q4W = 4주마다; QD = 1일 1회; TNF = 종양 괴사 인자.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0058] 화농성한선염(HS)은 주로 신체의 아포크린샘이 풍부한 부위에 영향을 미치며, 피부 결절, 피부 농양, 농루관, 및 피부 흉터를 야기하는 만성 염증성 피부 질환이다. 호중구는 HS-관련 피부 병변의 주된 백혈구 침윤물이다. 리소솜 시스테인 단백질분해효소 디펩티딜 펩티다아제 1(DPP1, 카텡신 C로도 알려짐)은 호중구로부터 방출될 때, 전염증성이고 일반적으로 주변 조직에 파괴적인 호중구 세린 프로테아제(NSP)를 활성화시킨다. 이론에 얽매이지 않고, HS 환자에서 (예를 들어, 본원에 개시된 화합물의 투여에 의한) DPP1 활성의 억제는 활성 NSP의 형성을 감소시켜, 염증 반응의 확산을 방지할 수 있는 것으로 여겨진다.
- [0059] 본 발명의 양태는 디펩티딜 펩티다아제 1(DPP1) 또는 카텡신 C의 가역적 억제제, 및 HS를 치료하기 위한 이의 사용 방법을 제공한다. DPP1은 단백질의 N-말단 및 펩티드 기질로부터 디펩티드의 절제를 촉매한다. 이러한 효소 기능을 통해, DPP1은 면역/염증 세포에서 호중구 엘라스타아제(NE), 프로테이나제 3(PR3), 카텡신 G(CatG), 및 호중구 세린 프로테아제 4(NSP4)를 포함하여, 호중구 세린 프로테아제(NSP)와 같은 많은 세린 프로테아제를 활성화시킨다. 호중구 세린 프로테아제는 호중구성 염증을 매개할 수 있는데, 이는 화농성한선염 환자에서 종종 관찰된다. 따라서, 일부 구현예에서, 사용 방법은 화농성한선염을 치료하는 방법이다.
- [0060] 본원에서 사용되는 용어는 단지 특정 구현예를 설명하기 위한 것이며 제한하도록 의도되지 않음을 이해해야 한다.
- [0061] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 출원이 속하는 당업자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 출원을 실시하거나 시험하는 데 사용될 수 있지만, 대표적인 방법 및 물질이 본원에 기술된다.
- [0062] 오랜 특허법 관례에 따라, 단수 용어("a", "an", 및 "the")가 청구범위를 포함하여, 본 출원에 사용될 때, 이는

"하나 이상"을 지칭한다. 따라서, 예를 들어 "담체"에 대한 언급은 하나 이상의 담체, 2개 이상의 담체 등의 혼합물을 포함하고, "방법"에 대한 언급은 당업자에게 알려진 동등한 단계 및/또는 방법 등에 대한 언급을 포함한다.

- [0063] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 성분, 반응 조건 등의 양을 표현하는 모든 숫자는 모든 경우에 용어 "약(about)"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 반대로 표시되지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 제시된 수치 파라미터는 근사치이고, 이는 본 출원에 의해 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로, 체중, 시간, 투여량 등과 같은 측정 가능한 값을 참조하여 본원에서 사용되는 용어 "약"은 당업계에서 허용 가능한 가변성의 정도 내에 있는 값을 포함하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 가변성의 정도는 FDA 지침에 기초한다.
- [0064] 또한, 본원에서 사용되는 바와 같이, "및/또는"은 연관된 열거된 항목 중 하나 이상의 임의의 조합 및 모든 가능한 조합뿐만 아니라, 대안("또는")에서 해석될 때의 조합의 결여를 지칭하고 포함한다.
- [0065] 본원에서 사용되는 바와 같이, "C₁₋₃"은 1, 2 또는 3개의 탄소 원자를 갖는 탄소기를 의미한다.
- [0066] 용어 "알킬"은, 달리 언급되지 않는 한, 직쇄 및 분지쇄 알킬기 둘 다를 포함하며, 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. "알킬"기는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 부틸, 펜틸을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0067] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 건전한 의학적 판단에 따라 사용하기에 적절한 모이어티(예를 들어, 염, 투여 형태, 또는 부형제)를 특성화하는 데 사용된다. 일반적으로, 약학적으로 허용 가능한 모이어티는 모이어티가 가질 수 있는 임의의 유해한 효과를 능가하는 하나 이상의 이점을 갖는다. 유해한 효과는, 예를 들어 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 및 다른 문제 및 합병증을 포함할 수 있다.
- [0068] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료(treatment 또는 treating)" 및 "개선(ameliorating)"은 상호 교환적으로 사용된다. 이들 용어는 치료적 이익 및/또는 예방적 이익을 포함하지만 이에 한정되지 않는 유익한 결과 또는 원하는 결과를 얻기 위한 접근법을 지칭한다. 치료적 이익은 치료 중인 하나 이상의 질환, 병태, 또는 증상에 있어서 임의의 치료적으로 관련된 개선 또는 이에 미치는 효과를 지칭한다. 일 구현예에서 용어 "치료(treating)"는 다음을 포함한다: (1) 상태, 장애, 또는 병태에 걸릴 수 있거나 걸리기 쉬울 수 있지만 상태, 장애, 또는 병태의 임상적 또는 준임상적 증상을 아직 경험하거나 나타내지 않는 환자에서 발생하는 상태, 장애, 또는 병태의 임상적 증상의 출현을 방지하거나 지연시키는 것; (2) 상태, 장애, 또는 병태를 억제하는 것(예를 들어 질환의 발생, 또는 유지 치료의 경우, 질환의 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상의 재발을 저지, 감소, 또는 지연시키는 것); (3) 병태를 완화시키는 것(예를 들어 상태, 장애, 또는 병태 또는 이의 임상적 또는 준임상적 증상 중 적어도 하나의 퇴행을 유발하거나, 이의 중증도를 감소시킴으로써 완화시키는 것).
- [0069] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량"은 결과를 달성하기에, 예를 들어 유익하거나 원하는 결과를 가져 오기에 충분한 제제(예를 들어, 식 (I)의 화합물(들))의 양을 지칭한다. 유효량은 다음 중 하나 이상에 따라 달라질 수 있다: 치료 중인 대상체 및 질환 중증도, 대상체의 체중 및 연령, 투여 방식 등. 유효량은 단일 투여 세션 또는 다회 투여 세션으로 대상체에게 투여되는 제제의 양을 지칭할 수 있다.
- [0070] 용어 "대상체", "개체", 및 "환자"는 포유동물과 같은 척추동물을 지칭하도록 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 포유동물은, 예를 들어 마우스, 랫트, 토끼, 고양이, 개, 돼지, 양, 말, 비인간 영장류(예를 들어 시노몰구스 원숭이, 침팬지), 또는 인간일 수 있다. 생체 내에서 수득되거나 시험관 내에서 배양된 대상체의 조직, 세포, 또는 이의 유도체도 포함된다. 인간 대상체는 성인, 10대, 아동(2세 내지 14세), 영아(1개월 내지 24개월), 또는 신생아(최대 1개월)일 수 있다. 일부 구현예에서, 성인 대상체는 약 60세 이상, 또는 약 65세 이상이다. 일부 구현예에서, 대상체는 임산부 또는 임신하고자 하는 여성이다.
- [0071] 본원에서 사용되는 바와 같이, "피부 병변"은 주위의 피부와 비교하여 비정상적인 성장, 외관, 또는 이들의 조합을 갖는 피부의 일부이다.
- [0072] 본원에서 사용되는 바와 같이, "피부 농양"은 피부 조직과 연관된 고름으로 채워진 영역이다. 일부 구현예에서, 피부 농양은 피부 표면 또는 피부 표면 아래의 팽윤으로 나타난다. 일부 구현예에서, 피부 농양의 직경은 적어도 약 10mm이다. 일부 구현예에서, 고름은 박테리아, 백혈구, 및/또는 죽은 피부를 함유한다.
- [0073] 본원에서 사용되는 바와 같이, "누공"은 2개의 공동 또는 표면 사이의 비정상적인 채널이다. 누공은 배액 누공 또는 비배액 누공일 수 있다. 일부 구현예에서, 누공(예를 들어, 배액 누공)에서 유체가 나올 수 있다. 누공에 대한 추가 세부 사항은 Kimball 등의 문헌 [Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology

2016, 30, 989~994]에서 확인할 수 있으며, 동 문헌의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 본 출원에서, "누공"은 "터널"로도 지칭된다. 이들 두 용어는 상호 교환적으로 사용된다.

[0074] 본원에서 사용되는 바와 같이, "농루관(sinus tract 또는 sinus)"은 신체 내의 작고 특징적이지 않은 채널이다. 일부 구현예에서, 농루관은 하나의 개방된 배액 단부를 갖고, 채널은 막힌 단부로 종료된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 농루관은 연조직을 통해 피부 아래의 상처로부터 연장된다. 일부 구현예에서, 농루관은 사강(dead space)을 초래하고, 이는 피부 농양으로 이어질 수 있다.

[0075] 본원에서 사용되는 바와 같이, "피부 결절"은 피부 위 또는 피부 내에서 용기된 병변이다. 일부 구현예에서, 피부 결절은 고정 및/또는 촉진 가능한 덩어리이다. 일부 구현예에서, 피부 결절은 염증성 피부 결절이다. 일부 구현예에서, 피부 결절은 용기되고, 3차원적이며, 둥글고/둥글거나 침윤된다. 일부 구현예에서, 피부 결절의 직경은 적어도 약 10mm이다.

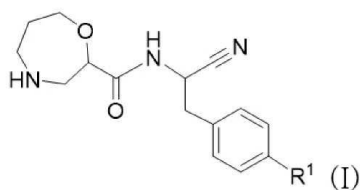
[0076] 일 양태에서, 본 방법은 디캡티딜 펩티다아제(DPP1)를 억제할 필요가 있는 대상체에서 이를 억제하기 위해 제공되며, 상기 방법은 투여 기간 동안 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, DPP1은 호중구에 의해 발현된다. 대상체는 HS를 앓고 있거나 HS가 발생할 위험이 있다. 일부 구현예에서, 투여는 대상체에서 HS의 발병을 치료하거나 지연시킨다.

[0077] 또 다른 양태에서, HS의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 동안 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 추가 구현예에서, 상기 방법은 대상체에서 호중구성 염증을 감소시키는 단계를 포함한다.

[0078] 본원에 제공된 방법은 식 (I)의 화합물의 투여에 한정되지 않는다. 본원에 개시된 방법에는 다른 DPP1 억제제, 예를 들어 다음 문헌에 기술된 DPP1 억제제가 사용될 수 있다: Banerjee 등의 문헌[Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 47권, 2021년 9월 1일, 128202]; 중국 특허 출원 공개 CN112920124A; Chen 등의 문헌[Journal of Medicinal Chemistry 64.16 (2021): 11857~11885]; 및 국제 특허 공개 W02022/020245, 동 문헌 각각의 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

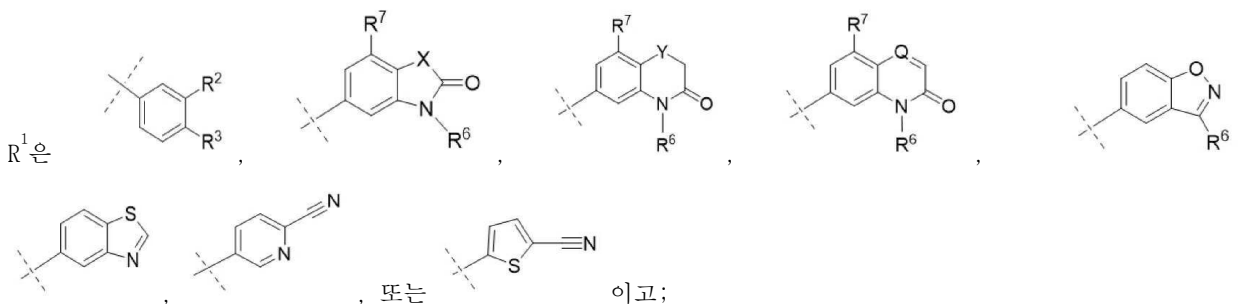
[0079] 본원에 기술된 HS를 치료하는 방법에서, HS는 Hurley I기 HS, Hurley II기 HS, 또는 Hurley III기 HS이다. 일부 구현예에서, HS는 Hurley I기 HS이다. 일부 구현예에서, HS는 Hurley II기 HS이다. 일부 구현예에서, HS는 Hurley III기 HS이다.

[0080] 일 양태에서, 화농성한선염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 투여 기간 동안 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에서 투여하는 단계를 포함하고:



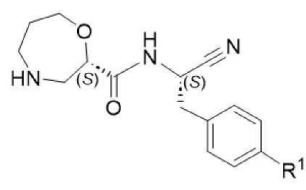
[0081]

[0082] 식 중,



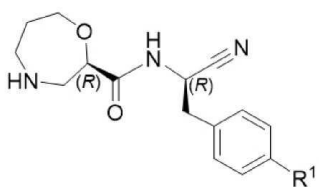
[0083]

- [0084] R^2 는 수소, F, Cl, Br, OSO_2C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0085] R^3 은 수소, F, Cl, Br, CN, CF_3 , SO_2C_{1-3} 알킬 $CONH_2$, 또는 $SO_2NR^4R^5$ 이거나(R^4 및 R^5 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 또는 피페리딘 고리를 형성함);
- [0086] R^6 은, 임의로 1, 2, 또는 3개의 F 및/또는 임의로 OH, OC_{1-3} 알킬, $N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, 시클로프로필, 또는 테트라하이드로피란으로 치환된 C_{1-3} 알킬이고;
- [0087] R^7 은 수소, F, Cl 또는 CH_3 이고;
- [0088] X는 O, S, 또는 CF_2 이고;
- [0089] Y는 O 또는 S이며;
- [0090] Q는 CH 또는 N이다.
- [0091] 일 구현예에서, 대상체는 이전에 항종양 피사 인자 알파($TNF\ \alpha$) 제제(예를 들어, 항- $TNF\ \alpha$ 항체)로 치료받은 적이 없다. 본원에 기술된 치료 방법의 또 다른 구현예에서, HS는 불응성 HS이고, 예를 들어, 대상체는 이전의 상이한 HS 치료에 반응하지 않는다. 추가 구현예에서, 이전의 상이한 HS 치료는 전신 항생제를 포함한다.
- [0092] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 *S,S* 부분입체이성질체이다. 즉, 식 (I)의 화합물은 다음의 입체화학을 갖는다:



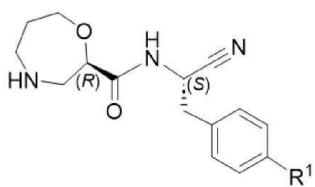
[0093] (*S,S* 부분입체이성질체).

[0094] 식 (I)의 화합물의 다른 부분입체이성질체 형태 및 이들의 혼합물도 본 발명에 의해 고려된다. 예를 들어, 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 *R,R* 부분입체이성질체이다:



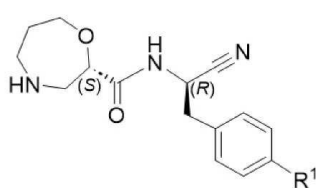
[0095] (*R,R* 부분입체이성질체).

[0096] 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 *R,S* 부분입체이성질체이다:



[0097] (*R,S* 부분입체이성질체).

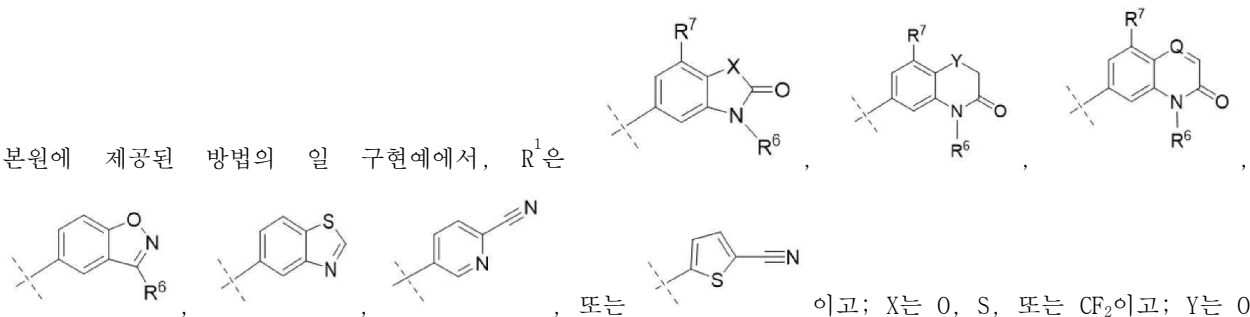
[0098] 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 *S,R* 부분입체이성질체이다:



[0099] (*S,R* 부분입체이성질체).

[0100]

본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, R^1 은



[0101]

일 구현예에서, R^1 은 이고; R^2 는 수소, F, Cl, Br, OSO_2C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알킬이고; R^3 은 수소, F, Cl, Br, CN, CF_3 , SO_2C_{1-3} 알킬, $CONH_2$, 또는 $SO_2NR^4R^5$ 이고, 여기서 R^4 및 R^5 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 또는 피페리딘 고리를 형성한다.

[0102]

추가 구현예에서, R^1 은 이고; R^2 는 수소, F, Cl, 또는 C_{1-3} 알킬이고; R^3 은 수소, F, Cl, CN, 또는 SO_2C_{1-3} 알킬이다.

[0103]

또 다른 추가 구현예에서, R^1 은 이고; R^2 는 수소, F, 또는 C_{1-3} 알킬이고; R^3 은 수소, F, 또는 CN이다.

[0104]

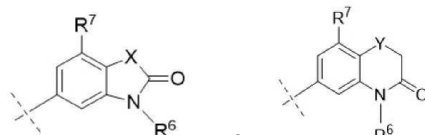
또 다른 구현예에서, R^1 은 또는 이고, X는 O, S, 또는 CF_2 이고; Y는 O 또는 S이고; R^6 은 C_{1-3} 알킬이고, 여기서 C_{1-3} 알킬은 1개, 2개, 또는 3개의 F로 임의 치환되고, OH, OC_{1-3} 알킬, $N(C_{1-3}알킬)_2$, 시클로프로필, 또는 테트라하이드로피란으로 임의 치환되고; R^7 은 수소, F, Cl, 또는 CH_3 이다.

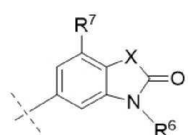
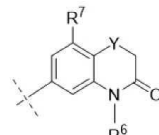
[0105]

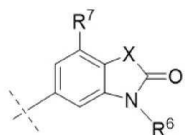
일 구현예에서, R^1 은 이다.

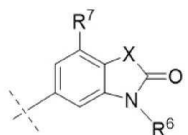
[0106]

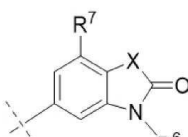
또 다른 구현예에서, R^1 은 이고; X는 O이고; R^6 은 C_{1-3} 알킬이고; R^7 은 수소이다. 추가 구현예에서, R^6 은 메틸이다.

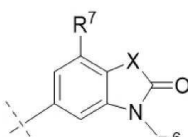


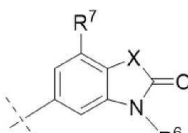
[0107] 일 구현예에서, R^1 은  또는  이고; X는 O, S, 또는 CF_2 이고; Y는 O 또는 S이고; R^6 은 C_{1-3} 알킬이고, 1개, 2개, 또는 3개의 F로 임의 치환되고, R^7 은 수소, F, Cl, 또는 CH_3 이다.

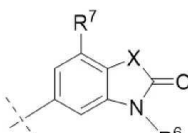


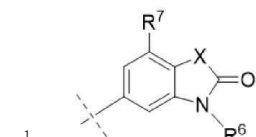
[0108] 일 구현예에서, R^1 은  이고; X는 O, S, 또는 CF_2 이고; R^6 은 C_{1-3} 알킬이고, 여기서 C_{1-3} 알킬은 1개, 2개, 또는 3개의 F로 임의 치환되고; R^7 은 수소, F, Cl, 또는 CH_3 이다.

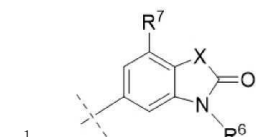


[0109] 일 구현예에서, R^1 은  이다. 일 구현예에서, X는 O이고; R^6 은 C_{1-3} 알킬이고; R^7 은 수소이다.



[0110] 일 구현예에서, R^1 은  이고; X는 O이고; R^6 은 C_{1-3} 알킬이고; R^7 은 수소이다.



[0111] 또 다른 구현예에서, R^1 은  이고; X는 O이고; R^6 은 C_{1-3} 알킬이고, 여기서 C_{1-3} 알킬은 1개, 2개, 또는 3개의 F로 임의 치환되고; R^7 은 수소이다.

[0112] 일 구현예에서, R^2 는 수소, F, Cl, Br, OSO_2C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알킬이다.

[0113] 추가의 구현예에서, R^2 는 수소, F, Cl, 또는 C_{1-3} 알킬이다.

[0114] 또 다른 추가 구현예에서, R^2 는 수소, F, 또는 C_{1-3} 알킬이다.

[0115] 일 구현예에서, R^3 은 수소, F, Cl, Br, CN, CF_3 , SO_2C_{1-3} 알킬 $CONH_2$, 또는 $SO_2NR^4R^5$ 이고, 여기서 R^4 및 R^5 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 또는 피페리딘 고리를 형성한다.

[0116] 추가의 구현예에서, R^3 은 수소, F, Cl, CN, 또는 SO_2C_{1-3} 알킬이다.

[0117] 또 다른 추가 구현예에서, R^3 은 수소, F, 또는 CN이다.

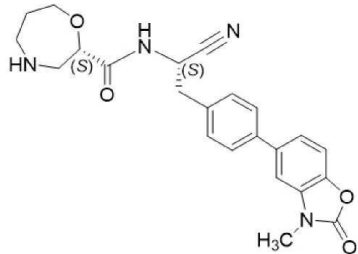
[0118] 일 구현예에서, R^6 은 C_{1-3} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬은 1, 2, 또는 3개의 F로 임의 치환되고, OH, OC_{1-3} 알킬, $N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, 시클로프로필, 및 테트라하이드로피란으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환된다.

[0119] 추가의 구현예에서, R^6 은 C_{1-3} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬은 1, 2, 또는 3개의 F로 임의 치환된다. 또 다른

추가 구현예에서, R⁶은 메틸 또는 에틸이다. 또 다른 추가 구현예에서, R⁶은 메틸이다.

[0120] 일 구현예에서, R⁷은 수소, F, Cl, 또는 CH₃이다. 추가의 구현예에서 R⁷은 수소이다.

[0121] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 환자에게 투여되는 조성물은 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드(본원에서는 이의 국제일반명(INN)인 브렌소카팁으로 지칭됨):



[0122] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함한다.

[0123] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 다음과 같다:

[0124] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(4'-시아노바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,

[0125] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,

[0126] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3,7-디메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,

[0127] 4'-[(2S)-2-시아노-2-[(1S)-1,4-옥사제판-2-일카르보닐]아미노]에틸]바이페닐-3-일 메탄설포네이트,

[0128] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-1,2-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,

[0129] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4'-(트리플루오로메틸)바이페닐-4-일]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,

[0130] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(3',4'-디플루오로바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,

[0131] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(6-시아노피리딘-3-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,

[0132] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤조티아진-6-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,

[0133] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-에틸-7-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,

[0134] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,

[0135] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2,2-디플루오로에틸)-7-플루오로-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,

[0136] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(4-{3-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일}페닐)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,

[0137] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3,3-디플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,

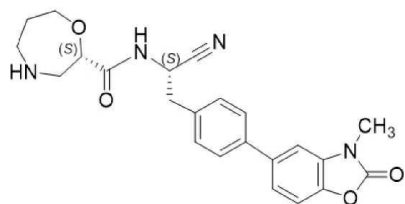
[0138] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(7-플루오로-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,

[0139] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-에틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,

[0140] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(시클로프로필메틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-

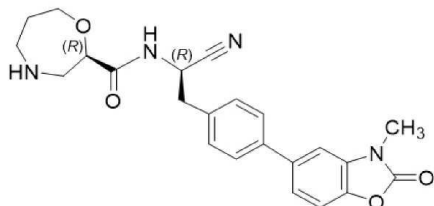
1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

- [0141] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2-메톡시에틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조티아졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0142] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0143] (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-1,4-벤즈옥사진-6-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0144] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2-메톡시에틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0145] (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(5-시아노티오펜-2-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,
- [0146] (2S)-N-[(1S)-2-(4'-카바모일-3'-플루오로비페닐-4-일)-1-시아노에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,
- [0147] (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-7-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복사미드,
- [0148] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0149] (2S)-N-{(1S)-2-[4-(7-클로로-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]-1-시아노에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0150] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2,2-디플루오로에틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0151] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0152] (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조티아졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0153] (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4'-(메틸설포닐)바이페닐-4-일]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0154] (2S)-N-{(1S)-2-[4'-(아제티딘-1-일설포닐)바이페닐-4-일]-1-시아노에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0155] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(4'-플루오로바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0156] (2S)-N-{(1S)-2-[4-(1,3-벤조티아졸-5-일)페닐]-1-시아노에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드, 또는
- [0157] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(4'-시아노바이페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0158] 또는 전술한 화합물 중의 하나의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0159] 식 (I)의 소정의 화합물은 식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물을 포함하여, 용매화된 형태, 예를 들어 수화물로 존재할 수 있다는 것도 이해해야 한다.
- [0160] 일 구현예에서, 본원에 기술된 방법에 제공된 식 (I)의 화합물은 수화물이다. 추가의 구현예에서, 화합물은 브렌소카팁의 수화물이다.
- [0161] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 라세미체, 라세미 혼합물, 단일 거울상 이성질체, 개별 부분입체이성질체, 또는 부분입체이성질체 혼합물이다. 본 개시는 이러한 모든 이성질체 형태, 예를 들어 본원에 개시된 S,S 부분입체이성질체, S,R 부분입체이성질체, R,S 부분입체이성질체, 및 R,R 부분입체이성질체뿐만 아니라 전술한 부분입체이성질체 중 임의의 2개 이상의 혼합물도 포함한다는 것을 이해해야 한다.
- [0162] 따라서, 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 아래에 나타낸 (2S)-N-{(1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드(즉, 브렌소카팁, S,S 이성질체)



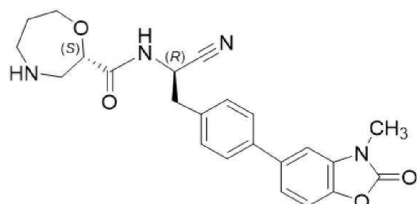
[0163] , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일 구현예에서, 브렌소카팁은 수화물의 형태이다.

[0164] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 (2R)-N-((1R)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드(즉, R,R 이성질체),



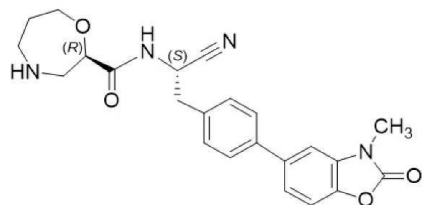
[0165] , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0166] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 (2S)-N-((1R)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드(즉, S,R 이성질체),



[0167] , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0168] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 (2R)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드(R,S 이성질체),



[0169] , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0170] 일 구현예에서, 상기 조성물은 전술한 입체이성질체 중 하나 이상의 혼합물을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 혼합물은 S,S 이성질체(브렌소카팁)와 브렌소카팁의 S,R 이성질체의 혼합물을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 조성물은 S,S 이성질체(브렌소카팁)과 R,S 이성질체의 혼합물을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 조성물은 S,S 이성질체(브렌소카팁)과 R,R 이성질체의 혼합물을 포함한다.

[0171] 식 (I)의 소정의 화합물은 연결(예를 들어, 탄소-탄소 결합, 아미드 결합과 같은 탄소-질소 결합)을 함유할 수도 있으며, 여기서 결합 회전은 해당 특정 연결을 중심으로 제한된다(예를 들어 고리 결합 또는 이중 결합의 존재로 인해 제한됨). 따라서, 본 개시는 이러한 모든 이성질체를 포함한다는 것을 이해해야 한다. 식 (I)의 소정의 화합물은 다수의 호변이성질체 형태를 함유할 수도 있다. 본 개시는 이러한 모든 호변이성질체 형태를 포함한다는 것을 이해해야 한다. 입체이성질체는 종래의 기술, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분획 결정화를 사용하여 분리될 수 있거나, 입체이성질체는 입체선택적 합성에 의해 제조될 수 있다.

[0172] 추가 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 식 (I)의 화합물의 임의의 동위원소 표지된(또는 "방사선 표지된") 유도체를 포함한다. 이러한 유도체는 식 (I)의 화합물의 유도체이며, 여기서 하나 이상의 원자는 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 치환된다. 혼입될 수 있는 방사성 핵종의 예는 ^2H (중수소의 경우 "D"로도 기재됨)를 포함한다. 이와 같이, 일 구현예에서, 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 중수소 원자로 치환된 식 (I)의 화합물이 제공되며; 중수소화된 화합물은 본원에 제공

된 방법 중의 하나에서 사용된다.

- [0173] 추가 구현예에서, 식 (I)의 화합물은, 인간 또는 동물 신체에서 분해되어 궁극적으로 식 (I)의 화합물을 제공하는 전구약물의 형태로 투여된다. 전구약물의 예는 식 (I)의 화합물의 생체 내 가수분해성 에스테르를 포함한다.
- [0174] 카르복시기 또는 하이드록시기를 함유하는 식 (I)의 화합물의 생체 내 가수분해성(또는 절단성) 에스테르는, 예를 들어, 인간 또는 동물 신체에서 가수분해되어 부모 산 또는 알코올을 생산하는 약학적으로 허용 가능한 에스테르이다. 에스테르 전구약물 유도체의 예는 다음을 참조한다: 예를 들어, 문헌[*Curr. Drug. Metab.* 2003, 4, 461], 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.
- [0175] 다양한 다른 형태의 전구약물이 당업계에 알려져 있고, 본원에 제공된 방법에 사용될 수 있다. 전구약물 유도체의 예는 다음을 참조한다: 예를 들어, 문헌[*Nature Reviews Drug Discovery* 2008, 7, 255], 동 문헌의 개시는 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.
- [0176] 본원에 제공된 방법은 화농성한선염의 치료를 필요로 하는 환자에게, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 디펩티딜 펩티다아제 1(DPP1, dipeptidyl peptidase 1) 활성의 억제제이다. 일 구현예에서, 화합물은 브렌소카팁 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 추가 구현예에서, 화합물은 브렌소카팁이다.
- [0177] 일부 구현예에서, 대상체는 화농성한선염(HS)의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나의 유효량을 포함하는 약학적 조성물의 투여는, 예를 들어 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시킴으로써, HS의 하나 이상의 증상을 치료한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물의 투여는 HS를 감소시키거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병을 지연시키거나, 이의 하나 이상의 증상을 제거한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 HS 증상은 다음 중 하나 이상이다: (a) 하나 이상의 피부 병변; (b) 하나 이상의 피부 농양; (c) 하나 이상의 누공; (d) 하나 이상의 농루관; (e) 피부 흉터; (f) 불안; (g) 우울증; (h) 자살 충동; 또는 (i) 이들의 임의의 조합. 일 구현예에서, HS의 하나 이상의 증상은 하나 이상의 피부 병변이다. 일 구현예에서, HS의 하나 이상의 증상은 하나 이상의 피부 농양이다. 일 구현예에서, HS의 하나 이상의 증상은 하나 이상의 누공이다. 추가 구현예에서, 하나 이상의 누공은 하나 이상의 배액 누공이다. 일 구현예에서, HS의 하나 이상의 증상은 하나 이상의 농루관이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 HS 증상은 피부 흉터를 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 HS 증상은 불안을 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 HS 증상은 우울증을 포함한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 HS 증상은 자살 충동을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 피부 병변, 하나 이상의 피부 농양, 하나 이상의 누공, 하나 이상의 농루관, 또는 이들의 조합은 투여 기간 전에 동통성, 염증성, 부종성 이거나, 이들의 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안, 또는 투여 기간 후에, 하나 이상의 피부 병변, 하나 이상의 피부 농양, 하나 이상의 누공, 및/또는 하나 이상의 농루관의 크기가 감소되고/되거나, 하나 이상의 피부 병변, 하나 이상의 피부 농양, 하나 이상의 누공, 및/또는 하나 이상의 농루관과 연관된 염증, 부종 및/또는 통증이 감소된다.
- [0178] 본원에서 사용되는 바와 같이, "투여 기간 전"은 본원에 제공된 화학식 (I)의 약학적 조성물 또는 이의 화합물의 초기 투여 약 28일 전부터 화학식 (I)의 약학적 조성물 또는 이의 화합물의 초기 투여 직전까지의 기간을 지칭한다. 일 구현예에서, "투여 기간 직전"은 본원에 제공된 화학식 (I)의 약학적 조성물 또는 이의 화합물의 초기 투여 약 24시간 내지 약 1분 전이다.
- [0179] 일 구현예에서, 투여 기간 전은 투여 기간 약 28일 전 내지 직전이다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간 전은 투여 기간 약 21일 전 내지 직전이다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간 전은 투여 기간 약 14일 전 내지 직전이다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간 전은 투여 기간 약 10일 전 내지 직전이다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간 전은 투여 기간 약 7일 전 내지 직전이다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간 전은 투여 기간 약 4일 전 내지 직전이다.
- [0180] 일 구현예에서, "투여 기간 전"은 투여 기간 약 28일 전 내지 약 1일 전이다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간 전은 투여 기간 약 21일 전 내지 약 1일 전이다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간 전은 투여 기간 약 14일 전 내지 약 1일 전이다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간 전은 투여 기간 약 10일 전 내지 약 1일 전이다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간 전은 투여 기간 약 7일 전 내지 약 1일 전이다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간 전은 투여 기간 약 4일 전 내지 약 1일 전이다.
- [0181] 하나 이상의 피부 병변, 하나 이상의 피부 농양, 하나 이상의 누공, 하나 이상의 농루관, 또는 이들의 조합은 대상체의 신체의 임의의 부분, 예를 들어 피부 조직이 다른 피부 조직과 마찰하는 신체의 부분에서 발견될 수

있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 피부 병변, 하나 이상의 피부 농양, 하나 이상의 누공, 하나 이상의 농루관, 또는 이들의 조합은 대상체의 거드랑이, 사타구니, 둔부, 또는 이들의 조합 중 하나 또는 둘 모두 상에 존재한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 피부 병변, 하나 이상의 피부 농양, 하나 이상의 누공, 하나 이상의 농루관, 또는 이들의 조합은 모낭과 연관된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 피부 병변은 하나 이상의 피부 결절이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 피부 결절은 하나 이상의 염증성 피부 결절이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 피부 병변은 하나 이상의 농루관에 의해 상호 연결된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 피부 병변은 하나 이상의 누공이다. 추가 구현예에서, 하나 이상의 누공은 하나 이상의 배액 누공이다.

[0182] 일부 구현예에서, HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 피부 농양 및 염증성 피부 결절 수(AN 수)와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체의 AN 수를 감소시키는 단계를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 대상체의 "AN 수"는 대상체의 피부 농양 및 염증성 피부 결절의 총 수의 계수를 포함한다. AN 수에 대한 추가 세부 사항은 Kimball 등의 문헌 [Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2016, 30, 989~994]에 제공되며, 동 문헌의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 AN 수는 3 이상이다. 예를 들어, 일 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 AN 수는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 15 초과이다.

[0183] 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 AN 수는 투여 기간 전의 대상체의 AN 수보다 작다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 AN 수는 투여 기간 전의 대상체의 AN 수보다 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함) 작다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 AN 수는 투여 기간 전의 대상체의 AN 수보다 적어도 10% 작다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 AN 수는 투여 기간 전의 대상체의 AN 수보다 적어도 50% 작다.

[0184] 일 구현예에서, AN 수를 감소시키는 단계는 AN 수를 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9 또는 약 10만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, AN 수를 감소시키는 단계는 AN 수를 적어도 약 1, 적어도 약 2, 적어도 약 3, 적어도 약 4, 적어도 약 5, 적어도 약 6, 적어도 약 7, 적어도 약 8, 적어도 약 9, 또는 적어도 약 10만큼 감소시키는 단계를 포함한다.

[0185] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 투여 기간 전 대상체에서의 HS 발적의 발생과 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체에서의 HS 발적의 발생을 감소시키는 단계를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "HS 발적"은 베이스라인 AN 수와 비교하여, AN 수의 ≥ 2 의 절대 증가와 함께 AN 수의 적어도 25% 증가를 지칭한다.

[0186] 일부 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 누공 수(예를 들어, 배액 누공 수)와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 누공 수(예를 들어, 배액 누공 수)를 감소시키거나 유지하는 단계를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 대상체의 누공 수는 대상체의 누공의 총 수의 계수이다. 예를 들어, 대상체의 배액 누공 수는 대상체의 배액 누공의 총 수의 계수이다. 누공 수에 대한 추가 세부 사항은 Kimball 등의 문헌 [Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2016, 30, 989~994]에 제공되며, 동 문헌의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 누공 수(예를 들어, 배액 누공 수)는 ≤ 20 이다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 누공 수(예를 들어, 배액 누공 수)는 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0이다.

[0187] 일부 구현예에서, 상기 방법은 투여 기간 전 대상체의 누공 수(예를 들어, 배액 누공 수)와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 누공 수(예를 들어, 배액 누공 수)를 유지시키거나 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 누공 수(예를 들어, 배액 누공 수)는 투여 기간 전의 대상체의 누공 수(예를 들어, 배액 누공 수)보다 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함) 작다.

[0188] 일 구현예에서, 누공 수를 감소시키는 단계는 누공 수를 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 또는 약 15만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 누공 수를 감소시키는 단계는 누공 수를 적어도 약 1, 적어도 약 2, 적어도 약 3, 적어도 약 4, 적어도 약 5, 적

어도 약 6, 적어도 약 7, 적어도 약 8, 적어도 약 9, 적어도 약 10, 적어도 약 11, 적어도 약 12, 적어도 약 13, 적어도 약 14, 또는 적어도 약 15만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 추가 구현예에서, 누공 수는 배액 누공 수이다.

[0189] HS를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 투여 기간 동안 또는 이후에 화농성한선염 임상 반응(HiSCR)을 달성한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 투여 기간 전 대상체의 총 AN 수, 피부 농양 수, 및 배액 누공 수와 각각 비교하여, 대상체가 투여 기간 동안 또는 이후에 피부 농양 수 및 배액 누공 수 증가 없이 총 AN 수의 적어도 n% 감소를 나타내는 경우, 대상체는 HiSCRn을 달성한 것으로 지칭된다. 예를 들어, 대상체는 다음을 달성했다고 지칭된다: 투여 기간 전 대상체의 총 AN 수, 피부 농양 수, 및 배액 누공 수와 각각 비교하여, 대상체가 투여 기간 동안 또는 이후에 피부 농양 수 및 배액 누공 수 증가 없이 총 AN 수의 적어도 50%, 75%, 또는 90% 감소를 나타내는 경우, 대상체는 각각 "HiSCR50", "HiSCR75", 또는 "HiSCR90"을 달성했다고 지칭된다. HiSCR 평가에 대한 추가 세부 사항은 Kimball 등의 문헌 [Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2016, 30, 989-994]에 제공되며, 동 문헌의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0190] HS를 치료하는 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 투여 기간 동안 또는 이후에 변형된 화농성한선염 임상 반응(mHiSCR)을 달성한다. mHiSCR은 투여 기간 전 대상체의 염증성 결절, 농양, 및 배액 누공의 총 수 및 배액 누공의 총 수와 각각 비교하여, 염증성 결절, 농양, 및 배액 누공의 총 수의 $\geq 50\%$ 감소 및 배액 누공의 총 수의 $\geq 50\%$ 감소로 정의된다.

[0191] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 피부 통증에 대한 환자의 글로벌 평가(PGA-SP) 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 PGA-SP 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, PGA-SP 점수는 0이 피부 통증 없음이고 10이 상상할 수 있는 가장 심한 피부 통증인 11점 숫자 평가 척도(즉, 피부 통증에 대한 NRS)를 사용하여, 환자가 지난 24시간 동안의 "최악의" 피부 통증을 평가하도록 할당하는 점수를 지칭한다. PGA-SP에 대한 추가 세부 사항은 Kimball 등의 문헌[J Am Acad Dermatol, 2018]에 제공되며, 동 문헌의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 PGA-SP 점수는 3 이상이다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체의 PGA-SP 점수는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0192] 일 구현예에서, PGA-SP 점수를 감소시키는 단계는 PGA-SP 점수를 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 또는 약 9만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, PGA-SP 점수를 감소시키는 단계는 PGA-SP 점수를 적어도 약 1, 적어도 약 2, 적어도 약 3, 적어도 약 4, 적어도 약 5, 적어도 약 6, 적어도 약 7, 적어도 약 8, 또는 적어도 약 9만큼 감소시키는 단계를 포함한다.

[0193] 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 PGA-SP 점수는 2, 1, 또는 0으로 감소한다.

[0194] 일 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 PGA-SP 점수를 감소시키는 단계는 투여 기간 전 대상체의 PGA-SP 점수와 비교하여, PGA-SP 점수를 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 PGA-SP 점수를 감소시키는 단계는 투여 기간 전 대상체의 PGA-SP 점수와 비교하여, 적어도 약 10%만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 PGA-SP 점수는 3 이하로 감소한다.

[0195] 일부 구현예에서, HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 국제 화농성한선염 중증도(IHS4) 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 IHS4 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, IHS4는 염증성 결절의 수(1을 곱함) + 농양의 수(2를 곱함) + 배액 누공의 수(4를 곱함)를 지칭한다. 3 이하의 총 IHS4 점수는 경증(I기 HS)을 나타내고, 4~10은 중등도(II기 HS)을 나타내고, 11 이상은 중증 질환(III기 HS)을 나타낸다. IHS4 측정에 대한 추가 세부 사항은 Zouboulis 등의 문헌 British Journal of Dermatology (2017) 177, pp1401~1409]에 제공되며, 동 문헌의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0196] HS를 치료하는 방법의 일 구현예에서, 대상체의 IHS4 점수는 투여 기간 전에 4 이상이다. 추가 구현예에서, 대상체의 IHS4 점수는 투여 기간 전에 ≥ 4 및 ≤ 10 이다. 또 다른 구현예에서, 대상체의 IHS4 점수는 투여 기간 전에 ≥ 11 이다.

[0197] 일부 구현예에서, HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 IHS4 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이

후의 대상체의 IHS4 점수를 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 IHS4 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 IHS4 점수를 적어도 약 10%만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, HS를 치료하는 방법은 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 IHS4 점수를 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10으로 감소시키는 단계를 포함한다.

[0198] 일부 구현예에서, IHS4 점수를 감소시키는 단계는 IHS4 점수를 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 또는 약 9만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, IHS4 점수를 감소시키는 단계는 IHS4 점수를 적어도 약 1, 적어도 약 2, 적어도 약 3, 적어도 약 4, 적어도 약 5, 적어도 약 6, 적어도 약 7, 적어도 약 8, 또는 적어도 약 9만큼 감소시키는 단계를 포함한다.

[0199] 일부 구현예에서, HS를 치료하는 방법은 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 IHS4 점수를 HS Hurley III기 점수에서 HS Hurley II기 점수로 감소시키는 단계를 포함한다.

[0200] 또 다른 구현예에서, HS를 치료하는 방법은 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 IHS4 점수를 HS Hurley III기 점수에서 HS Hurley I기 점수로 감소시키는 단계를 포함한다.

[0201] 또 다른 구현예에서, HS를 치료하는 방법은 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 IHS4 점수를 HS Hurley II기 점수에서 HS Hurley I기 점수로 감소시키는 단계를 포함한다.

[0202] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 HS의 Hurley 병기와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 HS의 Hurley 병기를 개선하는 단계를 포함한다. Hurley 병기는 1989년에 개발되어 HS 중증도를 결정하는 데 널리 사용되고 있는 HS의 중증도 분류법이다(Hurley의 문헌[Dermatologic surgery. New York: Marcel Dekker. 1989;729:39]; Ovardja 등의 문헌[Br J Dermatol. 2019;181(2):344-49], 동 문헌 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 일부 구현예에서, 대상체의 HS의 Hurley 병기를 개선하는 단계는 대상체의 HS의 중증도를 Hurley III기에서 Hurley II기로 감소시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 대상체의 HS의 Hurley 병기를 개선하는 단계는 대상체의 HS의 중증도를 Hurley III기에서 Hurley I기로 감소시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 대상체의 HS의 Hurley 병기를 개선하는 단계는 대상체의 HS의 중증도를 Hurley II기에서 Hurley I기로 감소시키는 단계를 포함한다.

[0203] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 화농성한선염 삶의 질(HiSQOL) 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 HiSQOL 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, HiSQOL은 HISTORIC(Hidradenitis Suppurativa cORE outcomes set International Collaboration)에 의해 개발된, HS에 특이적인 건강 관련 삶의 질(HRQOL)의 척도를 지칭한다. 17개 항목의 HiSQOL은 4개의 증상 항목, 8개의 활동 적응 항목, 및 5개의 심리사회적 항목을 포함한다. 항목 점수를 합산하여 0 내지 68 범위의 합계를 생성하며, 점수가 높을수록 HRQOL에 대한 보다 심각한 영향 및 보다 심각한 질환을 나타낸다. HiSQOL 측정에 대한 추가 세부 사항은 Kirby 등의 문헌[The Hidradenitis Suppurativa Quality of Life (HiSQOL) score: development and validation of a measure for clinical trials. Br J Dermatol. 2020 Aug;183(2):340-348]에 제공되며, 동 문헌의 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 일부 구현예에서, HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 HiSQOL 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 HiSQOL 점수를 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, HiSQOL 점수를 감소시키는 단계는 HiSQOL 점수를 약 1, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 또는 약 65만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, HiSQOL 점수를 감소시키는 단계는 HiSQOL 점수를 적어도 약 1, 적어도 약 5, 적어도 약 10, 적어도 약 15, 적어도 약 20, 적어도 약 25, 적어도 약 30, 적어도 약 35, 적어도 약 40, 적어도 약 45, 적어도 약 50, 적어도 약 55, 적어도 약 60, 또는 적어도 약 65만큼 감소시키는 단계를 포함한다.

[0204] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 화농성한선염 - 연구자 글로벌 평가(HS-IGA) 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 HS-IGA 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.

다. HS-IGA는 HS 환자에서 질환 활성 및 치료에 대한 반응을 측정하기 위한 임상 평가변수이며, 이는 상체 및 하체 영역에 대해 별도로 측정된 농양, 누공(배액 및 비배액 누공), 및 결절(염증성 및 비염증성)의 최대 수에 기초한다(Garg 등의 문헌[Br J Dermatol. 2022;187(2):203-210], 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). HS-IGA는 상체 또는 하체 영역에 대한 최대 병변 수 중 더 큰 것에 기초하여 0 내지 5의 수로 채점된다. 치료에 대한 반응은 베이스라인 대비 HS-IGA 점수의 2점 감소(개선)로 정의된다. 일부 구현예에서, HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 HS-IGA 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 HS-IGA 점수를 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, HS-IGA 점수를 감소시키는 단계는 HS-IGA 점수를 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 또는 약 5만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, HS-IGA 점수를 감소시키는 단계는 HS-IGA 점수를 적어도 약 1, 적어도 약 2, 적어도 약 3, 적어도 약 4, 또는 적어도 약 5만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 추가 구현예에서, HS-IGA 점수를 감소시키는 단계는 HS-IGA 점수를 적어도 2점만큼 감소시키는 단계를 포함한다.

[0205] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 피부관련 삶의 질 지수(DLQI) 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 DLQI 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. DLQI는 피부 질환을 앓고 있는 성인(예를 들어, 16세 초과)의 건강 관련 삶의 질을 측정하도록 설계된 자가 실시 설문지이다(Finlay 등의 문헌[Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-6], 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 설문지는 지난 주 동안 피부 질환이 평가자의 삶의 질에 미친 영향에 대한 평가자의 인식에 관한 10개의 질문으로 구성된다. 각 질문에는 전혀 없음, 약간 있음, 많이 있음, 또는 매우 많이 있음의 4개의 대안적인 응답이 있으며, 각각 0, 1, 2, 및 3의 상응하는 점수로 매겨진다(관련 없음의 응답은 0으로 채점됨). DLQI는 0 내지 30 범위의 점수의 합계이다. 점수가 높을수록 삶의 질 손상의 정도가 더 커진다: 0~1 = 전혀 영향 없음; 2~5 = 작은 영향; 6~10 = 중간 영향; 11~20 = 매우 큰 영향; 및 21~30 = 매우 큰 영향. 일부 구현예에서, HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 DLQI 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 DLQI 점수를 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, DLQI 점수를 감소시키는 단계는 DLQI 점수를 약 1, 약 3, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 28, 또는 약 30만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, DLQI 점수를 감소시키는 단계는 DLQI 점수를 적어도 약 1, 적어도 약 3, 적어도 약 5, 적어도 약 10, 적어도 약 15, 적어도 약 20, 적어도 약 25, 적어도 약 28, 또는 적어도 약 30만큼 감소시키는 단계를 포함한다.

[0206] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 HS 관련 환자 글로벌 평가(HS 관련 PtGA) 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 HS 관련 PtGA 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. HS 관련 PtGA는 지난 7일 동안 HS가 임상연구 대상자의 삶의 질에 얼마나 많은 영향을 미쳤는지를 전혀 그렇지 않음, 약간 그러함, 중간 정도로 그러함, 매우 그러함, 및 굉장히 그러함의 5개의 반응 수준 및 각각 0, 1, 2, 3, 및 4의 상응하는 점수로 평가하는 단일 항목 설문지이다(Kirby 등의 문헌[Br J Dermatol. 2021;184(4):681-87], 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 일부 구현예에서, HS를 치료하는 방법은 투여 기간 전 대상체의 HS 관련 PtGA 점수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 HS 관련 PtGA 점수를 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, HS 관련 PtGA 점수를 감소시키는 단계는 HS 관련 PtGA 점수를 약 1, 약 2, 약 3, 또는 약 4만큼 감소시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, HS 관련 PtGA 점수를 감소시키는 단계는 HS 관련 PtGA 점수를 적어도 약 1, 적어도 약 2, 적어도 약 3, 또는 적어도 약 4만큼 감소시키는 단계를 포함한다.

[0207] 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구의 수는 HS가 없는 대조군 대상체와 비교하여 더 많다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구의 수는 HS가 없는 대조군 대상체보다 적어도 약 1.2배(예를 들어, 약 1.5배, 약 2배, 약 2.5배, 약 3배, 약 3.5배, 약 4배, 약 4.5배, 약 5배, 약 5.5배, 약 6배, 약 6.5배, 약 7배, 약 7.5배, 약 8배, 약 8.5배, 약 9배, 약 9.5배,

약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배, 또는 약 30배, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함) 더 많다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구의 수는 HS가 없는 대조군 대상체보다 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 200%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900%, 또는 적어도 약 1000%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함) 더 많다.

[0208]

일부 구현예에서, 본원에 제공된 HS를 치료하는 방법은 (a) 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 호중구의 수, 및/또는 (b) HS를 갖고 있으며 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 호중구의 수와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구의 수를 감소시키는 단계를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구의 수는 (a) 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 호중구의 수보다 적고/적거나, (b) HS를 갖고 있으며 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 호중구의 수보다 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함) 더 적다.

[0209]

일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 SA100A7(S100 칼슘-결합 단백질 A7, 소리아신으로도 알려짐) 수치는 HS가 없는 대조군 대상체와 비교하여 증가한다. "SA100A7 수치"는 SA1007 단백질의 단백질 발현 수준, 또는 SA1007을 암호화하는 유전자의 발현 수준을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 SA100A7 수치는 HS가 없는 대조군 대상체보다 적어도 약 1.2배(예를 들어, 약 1.5배, 약 2배, 약 2.5배, 약 3배, 약 3.5배, 약 4배, 약 4.5배, 약 5배, 약 5.5배, 약 6배, 약 6.5배, 약 7배, 약 7.5배, 약 8배, 약 8.5배, 약 9배, 약 9.5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배, 또는 약 30배, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함) 더 높다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 SA100A7 수치는 HS가 없는 대조군 대상체보다 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 200%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900%, 또는 적어도 약 1000%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함) 더 높다.

[0210]

일부 구현예에서, HS를 치료하는 방법은 (a) 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 SA100A7 수치, 및/또는 (b) HS를 갖고 있으며 식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 SA100A7 수치와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 SA100A7 수치를 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 SA100A7 수치는 (a) 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 SA100A7 수치, 및/또는 (b) HS를 갖고 있으며 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 SA100A7 수치와 비교하여, 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)만큼 감소한다.

[0211]

일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 골수세포포형과산화효소(MPO) 수치는 HS가 없는 대조군 대상체와 비교하여 증가한다. "MPO 수치"는 MPO 단백질의 단백질 발현 수준, 또는 MPO를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 MPO 수치는 HS가 없는 대조군 대상체보다 적어도 약 1.2배(예를 들어, 약 1.5배, 약 2배, 약 2.5배, 약 3배, 약 3.5배, 약 4배, 약 4.5배, 약 5배, 약 5.5배, 약 6배, 약 6.5배, 약 7배, 약 7.5배, 약 8배, 약 8.5배, 약

9배, 약 9.5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배, 또는 약 30배, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함) 더 높다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 MPO 수치는 HS가 없는 대조군 대상체보다 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 200%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900%, 또는 적어도 약 1000%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함) 더 높다.

[0212] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 HS를 치료하는 방법은 (a) 투여 기간 전 대상체의 MPO 수치, 및/또는 (b) HS를 갖고 있으며 본원에 제공된 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 MPO 수치와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 MPO 수치(대상체로부터 수득한 생물학적 샘플로부터 측정한 바와 같음)을 감소시키는 단계를 포함한다. 추가 구현예에서, 감소는 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)만큼이다.

[0213] 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 펩티딜아르기닌 테이미나제 4(PAD4) 수치는 HS가 없는 대조군 대상체와 비교하여 증가한다. "PAD4의 수치"는 PAD4 단백질의 단백질 발현 수준, 또는 PAD4를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 PAD4 수치는 HS가 없는 대조군 대상체보다 적어도 약 1.2배(예를 들어, 약 1.5배, 약 2배, 약 2.5배, 약 3배, 약 3.5배, 약 4배, 약 4.5배, 약 5배, 약 5.5배, 약 6배, 약 6.5배, 약 7배, 약 7.5배, 약 8배, 약 8.5배, 약 9배, 약 9.5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배, 또는 약 30배, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함) 더 높다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 PAD4 수치는 HS가 없는 대조군 대상체보다 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 200%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900%, 또는 적어도 약 1000%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함) 더 높다.

[0214] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 HS를 치료하는 방법은 (a) 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 PAD4 수치, 및/또는 (b) HS를 갖고 있으며 본원에 제공된 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 PAD4 수치와 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 PAD4 수치(예를 들어, 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플의 수준)을 감소시키는 단계를 포함한다. 추가 구현예에서, 감소는 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)만큼이다.

[0215] 펩티딜아르기닌 테이미나제 4(PAD4)는 히스톤 시트룰린화와 같은 단백질 시트룰린화를 촉진한다. 따라서, 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 시트룰린화된 펩티드의 수준은 HS가 없는 대조군 대상체와 비교하여 증가한다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 시트룰린화된 펩티드의 수준은 HS가 없는 대조군 대상체보다 적어도 약 1.2배(예를 들어, 약 1.5배, 약 2배, 약 2.5배, 약 3배, 약 3.5배, 약 4배, 약 4.5배, 약 5배, 약 5.5배, 약 6배, 약 6.5배, 약 7배, 약 7.5배, 약 8배, 약 8.5배, 약 9배, 약 9.5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배, 또는 약 30배, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함) 더 높다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 시트룰린화된 펩티드의 수준은 HS가 없는 대조군 대상체보다 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 200%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도

약 900%, 또는 적어도 약 1000%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함) 더 높다.

[0216] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 HS를 치료하는 방법은 (a) 투여 기간 전 대상체의 시트룰린화된 펩티드의 수준(즉, 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플의 수준), 및/또는 (b) HS를 갖고 있으며 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 시트룰린화된 펩티드의 수준과 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 시트룰린화된 펩티드의 수준(즉, 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플의 수준)을 감소시키는 단계를 포함한다. 추가 구현예에서, 감소는 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)만큼이다.

[0217] 일부 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 사이토카인, 지질 매개체, 또는 이들의 조합의 수준은 HS가 없는 대조군 대상체와 비교하여 증가한다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 사이토카인, 지질 매개체, 또는 이들의 조합의 수준은 HS가 없는 대조군 대상체보다 적어도 약 1.2배(예를 들어, 약 1.5배, 약 2배, 약 2.5배, 약 3배, 약 3.5배, 약 4배, 약 4.5배, 약 5배, 약 5.5배, 약 6배, 약 6.5배, 약 7배, 약 7.5배, 약 8배, 약 8.5배, 약 9배, 약 9.5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배, 또는 약 30배, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함) 더 높다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 사이토카인, 지질 매개체, 또는 이들의 조합의 수준은 HS가 없는 대조군 대상체보다 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 200%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900%, 또는 적어도 약 1000%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함) 더 높다.

[0218] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 HS를 치료하는 방법은 (a) 투여 기간 전 대상체의 사이토카인, 지질 매개체, 또는 이들의 조합의 수준(즉, 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플의 수준), 및/또는 (b) HS를 갖고 있으며 본원에 제공된 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 사이토카인, 지질 매개체, 또는 이들의 조합의 수준과 비교하여, 투여 기간 동안 또는 이후의 대상체의 사이토카인, 지질 매개체, 또는 이들의 조합의 수준(즉, 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플의 수준)을 감소시키는 단계를 포함한다. 추가 구현예에서, 감소는 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 90%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)만큼이다.

[0219] 일부 구현예에서, 사이토카인은 케모카인이다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 IL-1, IL-36, IL-8, IL-17, TNF-알파, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0220] 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 C 반응성 단백질(CRP) 수치는 HS가 없는 대조군 대상체와 비교하여 증가한다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 CRP 수치는 HS가 없는 대조군 대상체보다 적어도 약 1.2배(예를 들어, 약 1.5배, 약 2배, 약 2.5배, 약 3배, 약 3.5배, 약 4배, 약 4.5배, 약 5배, 약 5.5배, 약 6배, 약 6.5배, 약 7배, 약 7.5배, 약 8배, 약 8.5배, 약 9배, 약 9.5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배, 또는 약 30배, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함) 더 높다. 일부 구현예에서, 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 CRP의 수치는 HS가 없는 대조군 대상체보다 적어도 약 2%(예를 들어, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 200%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900%, 또는 적어도 약 1000%, 그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함) 더 높다.

[0221] 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 HS가 발생할 위험이 있다. 일부 구현예에서, HS가 발생할 위험이 있는 대상체는 담배 연기에 반복적으로 노출되고 있거나, 반복적으로 노출되었거나; 화농성한선염의 가족력

이 있거나; 이들의 조합이다.

- [0222] 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 담배 연기에 반복적으로 노출되고 있거나 반복적으로 노출되었다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 담배 연기에 대한 "반복적 노출"은 담배 연기를 흡입하는 것의 하나 이상의 부작용과 연관되거나, 이를 초래하거나, 이의 발생 위험을 증가시키기에 충분히 빈번한 노출에 관한 것이다. 담배 연기를 흡입하는 것의 비제한적인 부작용은 암(예를 들어 폐암), 관상동맥 심장 질환, 호흡기 감염증, 뇌졸중, 폐 질환, 당뇨병, 만성 폐색성 폐 질환(COPD), 폐기종, 만성 기관지염, 결핵, 안구 질환, 면역 기능장애, 및 류마티스 관절염이다. 일부 구현예에서, 대상체는 한 달에 적어도 한 번, 예를 들어 2주에 한 번, 1주에 한 번, 격일마다, 매일, 또는 매일 여러 번 담배 연기에 노출된다. 일부 구현예에서, 대상체는 쉼련과 같은 담배 함유 제품의 직접 흡연자(active smoker)이다. 일부 구현예에서, 대상체는 담배 연기에 간접적으로 노출된다.
- [0223] 일부 구현예에서, HS는 여드름, 관절염, 당뇨병, 대사 증후군, 염증성 장 질환, 비만, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상의 존재 또는 발생과 연관된다.
- [0224] 일부 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 DPP1 수치는 약 1ng/mL 내지 약 1000ng/mL의 범위이다. 본 개시는 화농성한선염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 추가로 제공하며, 상기 방법은 다음을 포함한다: (a) 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 DPP1 수치를 결정하는 단계, 및 (b) 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계. 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 DPP1 수치, 또는 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 DPP1 수치는 약 1ng/mL 내지 약 1000ng/mL의 범위, 예를 들어, 약 3ng/mL, 약 5ng/mL, 약 7ng/mL, 약 10ng/mL, 약 13ng/mL, 약 15ng/mL, 약 17ng/mL, 약 20ng/mL, 약 30ng/mL, 약 40ng/mL, 약 50ng/mL, 약 60ng/mL, 약 70ng/mL, 약 80ng/mL, 약 90ng/mL, 약 100ng/mL, 약 150ng/mL, 약 200ng/mL, 약 250ng/mL, 약 300ng/mL, 약 350ng/mL, 약 400ng/mL, 약 450ng/mL, 약 500ng/mL, 약 550ng/mL, 약 600ng/mL, 약 650ng/mL, 약 700ng/mL, 약 750ng/mL, 약 800ng/mL, 약 850ng/mL, 약 900ng/mL, 약 950ng/mL, 또는 약 1000ng/mL(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)이다. 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 DPP1 수치 또는 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 DPP1 수치는 약 5ng/mL 내지 약 20ng/mL의 범위이다. 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 DPP1 수치 또는 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 DPP1 수치는 약 1ng/mL 내지 약 100ng/mL의 범위이다. 일부 구현예에서, DPP1 수치는 활성 및 비활성 DPP1 둘 다를 포함하는 총 DPP1 수치를 지칭한다. 다른 구현예에서, DPP1 수치는 활성 DPP1 수치를 지칭한다.
- [0225] 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 DPP1의 수치 또는 활성 또는 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 DPP1의 수치 또는 활성은 화농성한선염이 없는 건강한 대상체의 DPP1의 수치 또는 활성보다 각각 적어도 약 1.2배(예를 들어 약 1.5배, 약 2배, 약 2.5배, 약 3배, 약 3.5배, 약 4배, 약 4.5배, 약 5배, 약 5.5배, 약 6배, 약 6.5배, 약 7배, 약 7.5배, 약 8배, 약 8.5배, 약 9배, 약 9.5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배, 또는 약 30배(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 높다.
- [0226] 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 DPP1의 수치 또는 활성 또는 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 DPP1의 수치 또는 활성은 화농성한선염이 없는 건강한 대상체의 DPP1의 수치 또는 활성보다 각각 적어도 약 2%(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 200%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900%, 또는 적어도 약 1000%(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 높다.
- [0227] 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 DPP1의 활성은 (a) 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 DPP1의 활성보다 낮고/낮거나, (b) 화농성한선염을 갖고 있고 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 DPP1의 활성보다 낮다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 DPP1의 활성은 (a) 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 DPP1의 활성보다 낮고/낮거나, (b) 화농성한선염을 갖고 있고 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 DPP1의 활성보다 적어도 약 2%(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%(그 사

이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 낮다.

- [0228] 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 DPP1 수치는 (a) 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 DPP1 수치보다 낮고/낮거나, (b) HS를 갖고 있고 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 DPP1 수치보다 낮다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 DPP1 수치는 (a) 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 DPP1 수치보다 낮고/작거나, (b) 화농성한선염을 갖고 있고 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 DPP1 수치보다 적어도 약 2%(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 낮다.
- [0229] 일부 구현예에서, DPP1 및 이의 수치는, 예를 들어 웨스턴 블롯팅 및 효소 활성 검정과 같은 방법을 사용하여 검출할 수 있고/있거나 정량화할 수 있다. 추가 세부 사항은 Pham 등의 문헌[Proc Natl Acad Sci 96(15):8627~32 (1999)]; Chen 등의 문헌[J. Med. Chem. 64:11857~11885 (2021)]; Hamon 등의 문헌[J Biol Chem. 291(16):8486~99 (2016)]; 국제 특허 출원 PCT/US2021/042199에 제공되며, 동 문헌 각각의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.
- [0230] 일부 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구 세포외 덩어리(NET) 수치는 약 1ng/mL 내지 약 1000ng/mL의 범위이다. 본 개시는 화농성한선염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 추가로 제공하며, 상기 방법은 다음을 포함한다: (a) 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 NET 수치를 결정하는 단계, 및 (b) 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계. 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 NET 수치, 또는 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구 세포외 덩어리(NET) 수치는 약 1ng/mL 내지 약 1000ng/mL의 범위, 예를 들어, 약 3ng/mL, 약 5ng/mL, 약 7ng/mL, 약 10ng/mL, 약 13ng/mL, 약 15ng/mL, 약 17ng/mL, 약 20ng/mL, 약 30ng/mL, 약 40ng/mL, 약 50ng/mL, 약 60ng/mL, 약 70ng/mL, 약 80ng/mL, 약 90ng/mL, 약 100ng/mL, 약 150ng/mL, 약 200ng/mL, 약 250ng/mL, 약 300ng/mL, 약 350ng/mL, 약 400ng/mL, 약 450ng/mL, 약 500ng/mL, 약 550ng/mL, 약 600ng/mL, 약 650ng/mL, 약 700ng/mL, 약 750ng/mL, 약 800ng/mL, 약 850ng/mL, 약 900ng/mL, 약 950ng/mL, 또는 약 1000ng/mL(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)이다.
- [0231] 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 NET 수치, 또는 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 NET 수치는 화농성한선염이 없는 건강한 대상체의 NET 수치보다 적어도 약 1.2배(예를 들어 약 1.5배, 약 2배, 약 2.5배, 약 3배, 약 3.5배, 약 4배, 약 4.5배, 약 5배, 약 5.5배, 약 6배, 약 6.5배, 약 7배, 약 7.5배, 약 8배, 약 8.5배, 약 9배, 약 9.5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배, 또는 약 30배(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 높다.
- [0232] 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 NET 수치 또는 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 NET 수치는 화농성한선염이 없는 건강한 대상체의 NET 수치보다 적어도 약 2%(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 200%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900%, 또는 적어도 약 1000%(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 높다.
- [0233] 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구 세포외 덩어리(NET) 수치는 (a) 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 NET 수치보다 낮고/낮거나, (b) 화농성한선염을 갖고 있고 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 NET 수치보다 낮다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 NET 수치는 (a) 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 NET 수치보다 낮고/낮거나, (b) 화농성한선염을 갖고 있고 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 NET 수치보다 적어도 약 2%(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%(그 사

이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 낮다.

[0234] 일부 구현예에서, NET 수치는 순환하는 혈장 NET 수치이다. 일부 구현예에서, NET 수치는 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA)을 사용하여 골수과산화효소와 같은 NET-분자와 복합체화된 DNA(MPO-DNA) 또는 호중구 엘라스타아제와 같은 NET-분자와 복합체화된 DNA(NE-DNA)를 측정하고; 형광 현미경, NET-성분의 유세포 분석 검출, 세포의 DNA와 NET-연관된 분자(NE, MPO, CitH3)의 공동국소화를 검출하기 위한 면역형광에 의해, 또는 유세포 측정법 또는 공초점 현미경 기반 방법을 사용해 시트린화된 히스톤의 존재를 측정함으로써 결정된다. NET 수치를 결정하는 것에 대한 추가 세부 사항은 Arends 등의 문헌[J. Vis. Exp. (143), e59150, (2019)]; Gal 등의 문헌[Sci Rep 10, 4320 (2020)]; 및 Thalini 등의 문헌[Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 39, 1724-1738 (2019)]에 제공되며, 동 문헌 각각은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0235] 일부 구현예에서, 투여 기간 전에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구 세린 프로테아제(NSP) 수치는 약 1ng/mL 내지 약 1000ng/mL의 범위이다. 본 개시는 화농성한선염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 추가로 제공하며, 상기 방법은 다음을 포함한다: (a) 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 NSP 수치를 결정하는 단계, 및 (b) 본원에 개시된 화합물 중 어느 하나의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계. 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 NSP 수치, 또는 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 NSP 수치는 약 1ng/mL 내지 약 1000ng/mL의 범위, 예를 들어, 약 3ng/mL, 약 5ng/mL, 약 7ng/mL, 약 10ng/mL, 약 13ng/mL, 약 15ng/mL, 약 17ng/mL, 약 20ng/mL, 약 30ng/mL, 약 40ng/mL, 약 50ng/mL, 약 60ng/mL, 약 70ng/mL, 약 80ng/mL, 약 90ng/mL, 약 100ng/mL, 약 150ng/mL, 약 200ng/mL, 약 250ng/mL, 약 300ng/mL, 약 350ng/mL, 약 400ng/mL, 약 450ng/mL, 약 500ng/mL, 약 550ng/mL, 약 600ng/mL, 약 650ng/mL, 약 700ng/mL, 약 750ng/mL, 약 800ng/mL, 약 850ng/mL, 약 900ng/mL, 약 950ng/mL, 또는 약 1000ng/mL(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)이다. 본 개시에서, 일부 구현예에서, NSP 수치는 NSP의 활성 및 비활성 형태 둘 다를 포함하는 총 NSP 수치를 지칭한다. 다른 구현예에서, NSP 수치는 NSP의 활성 형태(들)의 수치를 지칭한다.

[0236] 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 NSP의 수치 또는 활성 또는 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 NSP의 수치 또는 활성은 화농성한선염이 없는 건강한 대상체의 NSP의 수치 또는 활성보다 각각 적어도 약 1.2배(예를 들어 약 1.5배, 약 2배, 약 2.5배, 약 3배, 약 3.5배, 약 4배, 약 4.5배, 약 5배, 약 5.5배, 약 6배, 약 6.5배, 약 7배, 약 7.5배, 약 8배, 약 8.5배, 약 9배, 약 9.5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배, 또는 약 30배(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 높다.

[0237] 일부 구현예에서, 단계 (a)에서 결정된 NSP의 수치 또는 활성 또는 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 NSP의 수치 또는 활성은 HS가 없는 건강한 대상체의 NSP의 수치 또는 활성보다 각각 적어도 약 2%(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 200%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900%, 또는 적어도 약 1000%(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 높다.

[0238] 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구 세린 프로테아제(NSP)의 활성은 (a) 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 NSP의 활성보다 낮고/낮거나, (b) 화농성한선염을 갖고 있고 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 NSP의 활성보다 낮다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 NSP의 활성은 (a) 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 NSP의 활성보다 낮고/낮거나, (b) HS를 갖고 있고 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 NSP의 활성보다 적어도 약 2%(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 낮다.

[0239] 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 호중구 세린 프로테아제(NSP) 수치는 (a) 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 NSP 수치보다 낮고/낮거나, (b) 화농성한선염을 갖고 있고 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 NSP 수치

보다 낮다. 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 또는 이후에 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플 내 NSP 수치는 (a) 투여 기간 전 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 NSP 수치보다 낮고/낮거나, (b) HS를 갖고 있고 조성물을 투여 받지 않는 대조군 대상체로부터 수득한 상대 생물학적 샘플 내 NSP 수치보다 적어도 약 2%(예를 들어 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)) 더 낮다.

[0240] 일부 구현예에서, NSP는 분비된 NSP 또는 세포질 과립 내의 NSP이다. 일부 구현예에서, NSP는 NSP의 전구형태(proform)이다. 일부 구현예에서, NSP는 NSP의 활성 형태(active form)이다. 일부 구현예에서, NSP는 분비된 전구형태의 NSP이다. 일부 구현예에서, NSP는 호중구 엘라스타아제(NE), 프로테이나제 3(PR3), 카텝신 G(CatG), 호중구 세린 프로테아제 4(NSP4), 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, NSP는 세포 표면-국소화된 NSP, 세포내 NSP, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 세포 표면-국소화된 NSP 또는 세포내 NSP의 수치는 유세포 계측법을 사용하여 측정된다.

[0241] 일부 구현예에서, 호중구 엘라스타아제(NE), 프로테이나제 3(PR3), 카텝신 G(CatG), 또는 이들의 수치는, 예를 들어 웨스턴 블롯팅, ELISA 검정, 효소 활성 검정, 또는 이들의 임의의 조합과 같은 방법을 사용하여 검출 및/또는 정량화될 수 있다. ELISA 검정의 비제한적인 예는 ProAxis(Belfast, Northern Ireland)의 ProteaseTag® Active NE 면역검정, ProteaseTag® Active PR3 면역검정, 및 ProteaseTag® Active CatG 면역검정을 포함한다. 활성 검정의 비제한적인 예는 NE 효소 동역학 검정, PR3 효소 동역학 검정, 및 CatG 효소 동역학 검정을 포함한다. 일부 구현예에서, NSP4 및 이의 수치는, 예를 들어 웨스턴 블롯팅 및 효소 활성 검정과 같은 방법을 사용하여 검출할 수 있고/있거나 정량화할 수 있다. 추가 세부 사항은 Perera 등의 문헌[PNAS 109:6229-6234 (2012)]; Perera 등의 문헌[J Immunol 191:2700-2707 (2013)]; Kasperkiewicz 등의 문헌[PLoS One 10(7):e0132818 (2015)]에 제공되며; 동 문헌 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0242] 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 부비동 조직, 혈액, 혈청, 백혈구(WBC), 호중구, 피부 조직, 또는 이들의 임의의 조합이다. 본원에 개시된 방법의 일 구현예에서, 생물학적 샘플은 피부 조직이다. 일부 구현예에서, 피부 조직은 하나 이상의 피부 병변, 하나 이상의 피부 농양, 하나 이상의 누공(예를 들어, 하나 이상의 배액 누공), 하나 이상의 농루관, 하나 이상의 피부 흉터, 또는 이들의 조합으로부터 유래한 조직을 포함한다. 추가 구현예에서, 피부 조직은 하나 이상의 누공으로부터 유래한 조직을 포함한다. 추가 구현예에서, 하나 이상의 누공은 하나 이상의 배액 누공을 포함한다.

[0243] 식 (I)의 화합물의 투여량은 사용된 화합물, 투여 방법, 원하는 치료, 및 치료 중인 HS의 유형, 증상, 또는 중증도에 따라 달라질 것이다. 일부 구현예에서, 대상체에게는 약 10mg 내지 약 100mg, 예를 들어 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 또는 약 100mg(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)의 식 (I)의 화합물이 투여 기간 동안 일일 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체에게는 약 10mg 내지 약 40mg의 식 (I)의 화합물이 일일 투여량으로 투여된다. 일 구현예에서, 대상체에게는 약 10mg의 식 (I)의 화합물이 일일 투여량으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 대상체에게는 약 40mg의 식 (I)의 화합물이 일일 투여량으로 투여된다. 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁이다.

[0244] 일부 구현예에서, 투여 기간 동안 식 (I)의 화합물의 일일 투여량은 체중 1 킬로그램 당 0.01 마이크로그램(μ g/kg) 내지 체중 1 킬로그램 당 100 밀리그램(mg/kg)의 범위, 예를 들어 약 0.05 μ g/kg, 0.1 μ g/kg, 0.5 μ g/kg, 1 μ g/kg, 5 μ g/kg, 10 μ g/kg, 20 μ g/kg, 30 μ g/kg, 40 μ g/kg, 50 μ g/kg, 60 μ g/kg, 70 μ g/kg, 80 μ g/kg, 90 μ g/kg, 100 μ g/kg, 200 μ g/kg, 300 μ g/kg, 400 μ g/kg, 500 μ g/kg, 600 μ g/kg, 700 μ g/kg, 800 μ g/kg, 900 μ g/kg, 1mg/kg, 20mg/kg, 30mg/kg, 40mg/kg, 50mg/kg, 60mg/kg, 70mg/kg, 80mg/kg, 90mg/kg, 또는 100mg/kg(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)이다.

[0245] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 유효량을 포함하는 조성물은 경구 투여 형태이다. 추가의 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 10 mg 내지 50 mg 투여 형태, 예를 들어 5 mg 투여 형태, 10 mg 투여 형태, 15 mg 투여 형태, 20 mg 투여 형태, 25 mg 투여 형태, 30 mg 투여 형태, 35 mg 투여 형태, 40 mg 투여 형태, 45 mg 투여 형태, 또는 50 mg 투여 형태로서 투여된다. 추가의 구현예에서, 투여 형태는 10 mg, 25 mg, 또는 40 mg 투여 형태이다. 추가 구현예에서, 투여 형태는 1일 1회 투여된다. 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또

는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁이다.

[0246] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁이고, 약 1mg 내지 약 100mg의 범위로, 예를 들어 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 또는 약 100mg(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)으로 약학적 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물 중 브렌소카팁의 양은 약 10mg 내지 약 40mg의 범위이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물 중 브렌소카팁의 양은 약 25mg 내지 약 40mg의 범위이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물 중 브렌소카팁의 양은 약 10mg 내지 약 25mg의 범위이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물 중 브렌소카팁의 양은 약 10mg이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물 중 브렌소카팁의 양은 약 40mg이다. 추가 구현예에서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 1일 1회 투여된다. 추가 구현예에서, 약학적 조성물은 투여 기간 동안 경구 투여된다.

[0247] 본원에 제공된 HS를 치료하는 방법에서, 약학적 조성물은 적절한 투여 경로에 의해 투여된다. 투여 경로는 경구, 장, 경점막, 직장, 비강내, 흡입(예를 들어, 에어로졸을 통한 흡입), 구강(예: 설하), 질, 경막내, 안구내, 경피, 자궁 내(또는 난소 내), 비경구(예: 정맥내, 피하, 피내, 근육내(골격, 횡격막, 및/또는 심근에 대한 투여를 포함함), 피내, 흉막내, 뇌내, 관절내, 혈관내 또는 주입을 통한 비경구), 국소(예: 피부 및 점막 표면(기도 표면 포함) 모두에 대한 국소 투여, 및 경피 국소 투여), 림프내 등 뿐만 아니라 조직 또는 기관에 대한(예를 들어 간, 골격근, 심근, 횡격막 근육, 또는 뇌에 대한) 직접 투여 경로를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여는 중추신경계 내로의 주입에 의한 것이다. 일 구현예에서, 투여는 장내 경로를 통해 이루어지며 비위(NG) 튜브를 통해 수행된다.

[0248] 바람직한 구현예에서, 투여 경로는 경구이다. 추가의 구현예에서, 투여는 1일 1회 경구 투여이다. 추가의 구현예에서, 약학적 조성물은 10 mg, 25 mg, 또는 40 mg의 식 (I)의 화합물을 포함한다. 추가 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁이다.

[0249] 임의의 주어진 경우에서 투여 기간의 길이는 치료 및/또는 예방 중인 병태의 성질 및 중증도에 따라 달라질 수 있고 처방 의사가 결정할 수 있다. 일부 구현예에서, 투여 기간은 약 6개월, 약 12개월, 약 18개월, 약 24개월, 또는 약 36개월이다.

[0250] 일부 구현예에서, 투여 기간은 약 30일, 약 35일, 약 40일, 약 45일, 약 50일, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월, 약 14개월, 약 15개월, 약 16개월, 약 17개월, 약 18개월, 약 19개월, 약 20개월, 약 21개월, 약 22개월, 약 23개월, 약 24개월, 약 30개월, 약 36개월, 약 4년, 약 5년, 약 10년, 약 15년, 또는 약 20년이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 또는 조성물은 약 24주의 기간 동안 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 또는 조성물은 약 52주의 기간 동안 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간은 적어도 적어도 약 30일, 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 13개월, 적어도 약 14개월, 적어도 약 15개월, 적어도 약 16개월, 적어도 약 17개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 19개월, 적어도 약 20개월, 적어도 약 21개월, 적어도 약 22개월, 적어도 약 23개월, 적어도 약 24개월, 적어도 약 30개월, 적어도 약 36개월, 적어도 약 4년, 적어도 약 5년, 적어도 약 10년, 적어도 약 15년, 또는 적어도 약 20년이다.

[0251] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에 대한 투여 기간은 약 6개월 내지 약 20년이다. 추가 구현예에서, 투여 기간은 약 6개월 내지 약 18년, 약 6개월 내지 약 16년, 약 6개월 내지 약 14년, 약 6개월 내지 약 12년, 약 6개월 내지 약 10년, 약 6개월 내지 약 8년, 약 6개월 내지 약 6년, 약 6개월 내지 약 4년, 또는 약 6개월 내지 약 2년이다.

[0252] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에 대한 투여 기간은 적어도 약 30일, 적어도 약 35일, 적어도 약 40일, 적어도 약 45일, 적어도 약 50일, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 적어도 약 5년이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법에 대한 투여 기간은 약 30일 내지 약 180일이다. 또 다른 구현예에서, 투여 기간은 약 30일 내지 약 36개월, 약 30일 내지 약 30개월, 약 30일 내지 약 24개월, 약 30일 내지 약 18개월, 약 30일 내지 약 12개월, 약 30일 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 30개월, 약 6개월 내지 약 36개월, 약 6개월 내지 약 24개월, 약 6개월 내지 약 18개월, 약 12개월 내지 약 36개월, 약 12개월 내지 약 24개월, 또는 약 18개월 내지 약 36개월이다.

- [0253] 일 구현예에서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 50년이다. 예를 들어, 일 구현예에서, 투여 기간은 약 1년 내지 약 40년, 약 1년 내지 약 30년, 약 1년 내지 약 25년, 약 1년 내지 약 20년, 약 1년 내지 약 15년, 약 1년 내지 약 10년, 약 1년 내지 약 5년, 약 1년 내지 약 3년, 약 1년 내지 약 2년, 약 2년 내지 약 15년, 약 2년 내지 약 10년, 약 2년 내지 약 8년, 약 2년 내지 약 5년, 약 2년 내지 약 4년, 또는 약 2년 내지 약 3년이다.
- [0254] 일 구현예에서, 대상체에게 약학적 조성물이 만성적으로 투여된다. 즉, HS에 대한 치료가 개시된 후, 대상체에게 조성물이 대상체의 전체 수명 동안 투여된다.
- [0255] 투여 빈도를 포함하는 투여 일정은 처방 의사가 결정할 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 투여 기간 동안 1일 1회 또는 1일 1회 이상 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 1일 2회 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 매일, 격일로, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 또는 6일마다 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 매주, 2주마다, 또는 3주마다 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 매일 대략 동일한 시간에 투여된다. 바람직한 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 유효량을 포함하는 조성물의 투여는 1일 1회 수행되며, 여기서 조성물은 경구 투여 형태이다. 추가 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁이다.
- [0256] 바람직한 구현예에서, 약학적 조성물의 투여는 투여 기간 동안 1일 1회이다.
- [0257] 또 다른 구현예에서, 투여는 1일 2회이다. 또 다른 구현예에서, 투여는 주 1회, 주 2회, 주 3회, 주 4회, 주 5회, 또는 주 6회이다.
- [0258] 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 단독으로 사용되거나, 치료 의사가 투여하는 표준 치료와 함께 사용될 수 있다. 임의의 표준 치료 치료제가 본원에 개시된 화합물과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0259] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 이차 요법과 조합하여 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 이차 요법은 HS를 표적화한다. 일부 구현예에서, 이차 요법은 약학적 조성물의 투여 전후, 또는 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, 이차 요법은 다음 중 하나 이상을 포함한다: 항생제, 스테로이드, 생물학적 제제, 호르몬, 레티노이드, 항염증제, 수술적 개입, 또는 이들의 임의의 조합. 일부 구현예에서, 항생제는 국소 적용된다. 일부 구현예에서, 항생제는 독시사이클린, 미노사이클린, 클린다마이신, 리팜핀, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, 스테로이드는 트리암시놀론이다. 일부 구현예에서, 생물학적 제제는 항-TNF-알파 항체이다. 일부 구현예에서, 항-TNF-알파 항체는 아달리무맙, 인플릭시맙, 또는 이들의 조합이다.
- [0260] 일부 구현예에서, 생물학적 제제는 IL-17 억제제, IL-12 억제제, IL-23 억제제, JAK-1 억제제, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, 호르몬은 에스트로겐이다. 일부 구현예에서, 항염증제는 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 세레콕시브, 인도메타신, 케토롤락, 디클로페낙, 케토프로펜, 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0261] 본원에서 사용되는 바와 같이, "병용" 투여라는 용어는 것은 2개의 (또는 그 이상의) 상이한 치료제가 대상체가 장애(예컨대 HS)를 앓고 있는 동안 대상체에게 전달되어, 치료제가 환자에게 미치는 효과가 하나의 시점에 중첩되는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 소정의 구현예에서, 하나의 치료제의 전달은 제2 치료제의 전달이 시작될 때 여전히 발생하므로, 투여의 관점에서 중첩이 이루어진다. 이는 때때로 본원에서 "동시(simultaneous 또는 concurrent)" 전달로 지칭된다. 다른 구현예에서, 하나의 치료제의 전달은 다른 치료제의 전달이 시작되기 전에 종료되는데, 이는 "순차적(sequential 또는 serial)" 전달로서 지칭될 수 있다.
- [0262] 일부 구현예에서, 치료는 병용 투여로 인해 더 효과적이다. 예를 들어, 제2 치료제가 더 효과적이며; 예를 들어 동등한 효과가 더 적은 제2 치료제로 나타나거나, 제2 치료제는 제1 치료제 없이 제2 치료제가 투여된 경우에 나타날 수 있는 것보다 더 큰 정도로 증상을 감소시키거나, 제1 치료제의 경우에도 유사한 상황이 나타난다. 2개의 치료제의 효과는 부분적으로 부가성이거나, 완전히 부가성이거나, 부가성보다 더 클 수 (상승작용을 할 수) 있다.
- [0263] 본원에서 사용되는 조성물은 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 중 어느 하나 또는 그 이상의 유효량을 포함한다.
- [0264] 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 단독으로 사용될 수도 있지만, 일반적으로 식 (I) 화합물/염(활성 약학적 성분(API))이 약학적으로 허용 가능한 보조제(들), 희석제(들) 및/또는 담체(들)를 포함하는 조성물 내에 있는 약학적 조성물의 형태로 투여될 것이다. 일 구현예에서, 약학적 조성물은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 국제 출원 공개 제WO 2019/166626호에 기술된 약학적 조성물 중

하나이다.

- [0265] 적절한 약학적 제형의 선택 및 제조를 위한 종래의 절차는, 예를 들어 M. E. Aulton, Churchill Livingstone의 문헌["Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", 2nd Ed. 2002]에 기술되어 있으며, 동 문헌은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 적절한 담체, 희석제, 부형제 등은 표준 약학적 텍스트에서 찾을 수 있다. 예를 들어 Handbook of Pharmaceutical Additives, 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 1994를 참조한다.
- [0266] 투여 방식에 따라, 약학적 조성물은 약 0.05 내지 약 99 중량%, 예를 들어, 약 0.05 내지 약 80 중량%, 또는 약 0.10 내지 약 70 중량%, 또는 약 0.10 내지 약 50 중량%의 API를 포함할 수 있고, 모든 중량%는 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 한다. 본원에서 달리 제공되지 않는 한, 본원에 제공된 API 중량%는 식 (I)의 화합물의 각 유리 염기 형태에 대한 것이다.
- [0267] 일 구현예에서, 약학적 조성물은 필름 코팅된 경구 정제의 경구 투여 형태이다. 또 다른 구현예에서, 경구 투여 형태는 시험관 내 시험 조건 하에서 신속한 용해 특성을 갖는 즉시 방출형 투여 형태이다. 일 구현예에서, 경구 투여 형태는 본원에 개시된 일일 투여량에 도달하도록 1일 1회 투여된다. 추가 구현예에서, 경구 투여 형태는 매일 대략 동일한 시간에, 예를 들어 아침 식사 전에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 경구 투여 형태는 본원에 개시된 일일 투여량에 도달하도록 1일 2회 투여된다.
- [0268] 일부 구현예에서, 본 개시의 조성물은 식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용하여 제형화된다. 약학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어 염산 또는 인산과 같은 무기산으로부터 유래되거나, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 만델산 등과 같은 유기산으로부터 유래된 산 부가염을 포함한다. 일부 구현예에서, 염은 무기 염기(예: 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 또는 수산화 제2철) 또는 유기 염기(예: 이소프로필아민, 트리메틸아민, 히스티딘, 프로카인) 등으로부터 유래될 수 있다.
- [0269] 본 개시는 본원에 제공된 방법에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함하는 조성물을 제공한다. 본원에 제공된 화합물 중 어느 하나는 본원에 제공된 방법 중 하나를 통해 전달하기 위한 조성물에 사용될 수 있다.
- [0270] 일부 구현예에서, 조성물은 고형분 형태, 예컨대 재구성에 적합한 동결건조된 분말, 액체 용액, 현탁액, 유화액, 정제, 알약, 캡슐, 서방형 제형, 또는 분말이다. 일부 구현예에서, 리포솜, 나노캡슐, 미세입자, 미소구체, 지질 입자, 소포 등과 같은 전달 비히클이 사용될 수 있다.
- [0271] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 및/또는 비히클, 예를 들어 용매, 완충액, 용액, 분산 배지, 코팅, 향균제 및 항진균제, 등장성 제제, 및 흡수 지연제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 및/또는 비히클은 식염수, 완충 식염수, 텍스트로스, 물, 글리세롤, 멸균 등장성 수성 완충액, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 및/또는 비히클은 인산염 완충 식염수, 멸균 식염수, 락토오스, 수크로오스, 인산칼슘, 텍스트란, 한천, 펙틴, 땅콩유, 참기름, 약학적 등급의 만니톨, 락토오스, 전분, 스테아린산마그네슘, 사카린 나트륨, 셀룰로오스, 탄산마그네슘, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 또는 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물은 소량의 유화제 또는 습윤제, 또는 pH 완충제를 추가로 포함한다.
- [0272] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물은 다른 종래의 약학적 성분, 예컨대 보존제, 또는 화학적 안정화제, 예컨대 클로로부탄올, 소르브산칼륨, 소르브산, 이산화황, 갈산프로필, 파라벤, 에틸 바닐린, 글리세린, 페놀, 파라클로로페놀, 또는 알부민을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물은 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 또는 티메로살과 같은 향균제 및 항진균제; 당 또는 염화나트륨과 같은 등장화제; 및/또는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수 지연제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0273] 일부 구현예에서, 약학적 조성물에 존재하는 식 (I)의 화합물의 양은 투여 방식에 따라 달라진다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.05%w 내지 약 99%w(중량%), 예를 들어 약 0.5%w, 약 1%w, 약 5%w, 약 10%w, 약 15%w, 약 20%w, 약 25%w, 약 30%w, 약 35%w, 약 40%w, 약 45%w, 약 50%w, 약 55%w, 약 60%w, 약 65%w, 약 70%w, 약 75%w, 약 80%w, 약 85%w, 약 90%w, 약 95%w, 약 98%w, 또는 약 99%w(그 사이의 모든 값 및 하위 범위를 포함함)를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.05%w 내지 약 80%w, 또는 약 0.10%w 내지 약

70%w, 또는 약 0.10%w 내지 약 50%w의 활성 성분(식 (I)의 화합물)을 포함하며, 모든 중량%는 총 조성물을 기준으로 한다.

- [0274] 일부 구현예에서, 약학적 조성물에 존재하는 보조제(들), 희석제(들), 또는 담체(들)는 투여 방식에 기초하여 선택된다. 예를 들어, 경구 투여의 경우, 본 개시의 화합물은 보조제(들), 희석제(들) 또는 담체(들), 예를 들어, 락토오스, 사카로오스, 소르비톨, 만니톨; 전분, 예를 들어, 감자 전분, 옥수수 전분 또는 아밀로펙틴; 셀룰로오스 유도체; 결합제, 예를 들어, 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈; 붕해제, 예를 들어 셀룰로오스 유도체, 및/또는 윤활제, 예를 들어, 스테아린산마그네슘, 스테아린산칼슘, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 파라핀 등과 혼합된 다음 정제로 압축될 수 있다. 코팅된 정제가 요구되는 경우, 전술한 바와 같이 제조된 코어는 물 또는 쉽게 휘발될 수 있는 유기 용매(들)에 용해되었거나 분산된 적합한 중합체로 코팅될 수 있다. 대안적으로, 정제는, 예를 들어 아라비아 검, 젤라틴, 탈콰 및 이산화티탄을 함유할 수 있는 농축 당 용액으로 코팅될 수 있다.
- [0275] 연질 젤라틴 캡슐의 제조의 경우, 본 개시의 화합물은, 예를 들어 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합될 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 정제에 대해 전술한 부형제와 같은 약학적 부형제를 사용하여 화합물의 과립을 함유할 수 있다. 또한, 본 개시의 화합물의 액체 또는 반고형 제형은 경질 젤라틴 캡슐 내에 충전될 수 있다.
- [0276] 일부 구현예에서, 약학적 조성물의 형태는 투여 방식에 따라 달라진다. 예를 들어, 경구 투여의 일 구현예에서, 경구 투여 형태는 필름 코팅된 경구용 정제이다. 추가의 구현예에서, 투여 형태는 시험관 내 시험 조건 하에서 신속한 용해 특성을 갖는 즉시 방출 투여 형태이다.
- [0277] 일 구현예에서, 조성물은 경구 붕해정(ODT)이다. ODT는 통째로 삼키기보다는 혀에서 용해되도록 설계된다는 점에서 전통적인 정제와 다르다.
- [0278] 일 구현예에서, 조성물은 경구 박막 또는 경구 붕해 필름(ODF)이다. 이러한 제형은, 혀 위에 놓일 때, 타액과의 상호작용을 통해 수화되고, 투여 형태로부터 활성 화합물을 방출한다. 일 구현예에서, ODF는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 폴루란, 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 펙틴, 전분, 폴리비닐 아세테이트(PVA) 또는 알긴산 나트륨과 같은 필름 형성 중합체를 함유한다.
- [0279] 경구 투여용 액체 제제는 시럽, 용액, 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 예를 들어, 용액은 본 개시의 화합물을 함유할 수 있고, 나머지는 당 및 에탄올, 물, 글리세롤, 및 프로필렌 글리콜의 혼합물이다. 임의로, 이러한 액체 제제는 착색제, 향미제, 사카린, 및/또는 카르복시메틸셀룰로오스를 증점제로서 함유할 수 있다. 또한, 경구 사용을 위한 제형을 제조할 때 당업자에게 알려진 다른 부형제가 사용될 수 있다.
- [0280] 본 개시의 화합물은 알려진 방식으로 다양한 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 미국 특허 제9,522,894호에 제시된 방법에 따라 제조되고, 상기 특허는 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 방법에 사용되는 조성물은 국제 출원 공개 WO 2019/166626에 개시된 방법 중 하나에 의해 제조되며, 동 문헌의 개시는 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.
- [0281] 전체적으로 제공된 바와 같이, 본원에 제공된 방법에 따라, 식 (I)의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염으로서 투여될 수 있다. 식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 상이한 온도 및 습도에서의 안정성, 또는 H₂O, 오일, 또는 다른 용매에서의 바람직한 용해도와 같은, 화학적 또는 물리적 특성 중의 하나 이상으로 인해 유리할 수 있다. 일부 경우에, 염은 식 (I)의 화합물의 단리 또는 정제를 보조하기 위해 사용될 수 있다.
- [0282] 식 (I)의 화합물이 충분히 산성인 경우, 약학적으로 허용 가능한 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어 Na 또는 K, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 Ca 또는 Mg, 또는 유기 아민 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 식 (I)의 화합물이 충분히 염기성인 경우, 약학적으로 허용 가능한 염은 무기 또는 유기 산 부가염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0283] 하전된 작용기의 수 및 양이온 또는 음이온의 원자가에 따라 2개 이상의 양이온 또는 음이온이 존재할 수 있다. 본원에서 사용하기에 적합한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 검토를 위해서는 Berge 등의 문헌 [(1977) J. Pharm. Sci., 66, 1~19] 또는 P.H. Stahl, P.G. Vermuth의 문헌["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, selection and use", IUPAC, Wiley-VCH, 2002]을 참조하고, 이들 문헌은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 식 (I)의 화합물은 이의 염 및 공결정 형태의 혼합물을 형성할 수 있다. 또한, 본원에 제공된 방법은 식 (I)의 화합물의 이러한 염/공결정 혼합물을 사용할 수 있음을 이해해야 한다.
- [0284] 염 및 공결정은 잘 알려진 기술, 예를 들어 X-선 분말 회절, 단결정 X-선 회절(예를 들어, 양성자 위치, 결합

길이 또는 결합 각도를 평가하기 위함), 고상 NMR(예를 들어, C, N 또는 P 화학적 이동을 평가하기 위함), 또는 분광 기술(예를 들어, O-H, N-H 또는 COOH 신호 및 수소 결합으로 인한 IR 피크 이동을 측정하기 위함)을 사용하여 특성화될 수 있다.

- [0285] 상기 방법의 또 다른 구현예에서, 환자에게 투여되는 약학적 조성물은 다음을 포함하는 조성물 (A)이다:
- [0286] (a) 약 1 내지 약 30 중량%의 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
- [0287] (b) 약 45 내지 약 85 중량%의 약학적 희석제;
- [0288] (c) 약 6 내지 약 30중량%의 압축 보조제;
- [0289] (d) 약 1 내지 약 15 중량%의 약학적 봉해제;
- [0290] (e) 약 0.00 내지 약 2 중량%의 약학적 활택제; 및
- [0291] (f) 약 1 내지 약 10 중량%의 약학적 윤활제;
- [0292] (상기 성분들은 최대 100 중량%까지 첨가됨).
- [0293] 추가 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁이다. 일 구현예에서, 브렌소카팁은 미국 특허 제9,522,894호에 개시된 다형성 형태 A이다. 또 다른 구현예에서, 브렌소카팁은 국제 출원 공개 제WO 2019/166626호에 기술된 X-선 분말 회절 패턴 중 하나를 특징으로 한다.
- [0294] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 식 (I)의 화합물, 예를 들어 브렌소카팁을 조성물의 총 중량의 약 1 내지 약 25 중량%; 약 1 내지 약 20 중량%; 약 1 내지 약 15 중량%; 약 1 내지 약 10 중량%; 약 1 내지 약 5 중량%, 또는 약 1 내지 약 3 중량%의 양으로 포함한다.
- [0295] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 식 (I)의 화합물, 예를 들어 브렌소카팁을 조성물의 총 중량의 약 1.5 내지 약 30 중량%; 약 1.5 내지 약 25 중량%; 약 1.5 내지 약 20 중량%; 약 1.5 내지 약 15 중량%; 약 1.5 내지 약 10 중량%; 또는 약 1.5 내지 약 5 중량%의 양으로 포함한다.
- [0296] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 식 (I)의 화합물, 예를 들어 브렌소카팁을 조성물의 총 중량의 약 3 내지 약 30 중량%; 약 3 내지 약 25 중량%; 약 3 내지 약 20 중량%; 약 3 내지 약 15 중량%; 약 3 내지 약 10 중량%; 또는 약 3 내지 약 5 중량%의 양으로 포함한다. 추가 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 조성물의 총 중량의 약 3 내지 약 10 중량%로 존재한다. 추가 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0297] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 식 (I)의 화합물, 예를 들어, 브렌소카팁을 조성물의 총 중량의 약 1 중량%, 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 4 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 약 10 중량%, 약 11 중량%, 약 12 중량%, 약 13 중량%, 약 14 중량%, 약 15 중량%, 약 16 중량%, 약 17 중량%, 약 18 중량%, 약 19 중량%, 약 20 중량%, 약 21 중량%, 약 22 중량%, 약 23 중량%, 약 24 중량%, 약 25 중량%, 약 26 중량%, 약 27 중량%, 약 28 중량%, 약 29 중량% 또는 약 30 중량%의 양으로 포함한다.
- [0298] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 미정질 셀룰로오스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 셀룰로오스 아세테이트, 에리스리톨, 에틸셀룰로오스, 프록토오스, 이눌린, 이소말트, 락티톨, 락토오스, 탄산마그네슘, 마그네슘 산화물, 말티톨, 말토덱스트린, 말토오스, 만니톨, 폴리덱스트로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴루란, 시메티콘, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 염화나트륨, 소르비톨, 전분, 수크로오스, 트레할로스, 자일리톨, 및 전술한 것들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 약학적 희석제를 포함한다. 일 구현예에서, 조성물 (A)는 2개 이상의 약학적 희석제를포함한다. 또 다른 구현예에서, 조성물 (A)는 하나의 약학적 희석제를포함한다. 추가의 구현예에서, 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스이다. 미정질 셀룰로오스는 경구용 정제 및 캡슐 제형 내의 결합제/희석제이며, 건식 과립화, 습식 과립화, 및 직접 압축 공정에 사용될 수 있다.
- [0299] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 하나 이상의 약학적 제제를 조성물의 총 중량의 약 45 내지 약 80 중량%, 약 45 내지 약 75 중량%, 약 45 내지 약 70 중량%, 약 45 내지 약 65 중량%, 약 45 내지 약 60 중량%, 또는 약 45 내지 약 55 중량%의 양으로 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 추가 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0300] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 하나 이상의 약학적 희석제를 조성물의 총 중량의 약 50 내지 약

85 중량%, 약 50 내지 약 75 중량%, 약 55 내지 약 85 중량%, 약 55 내지 약 70 중량%, 약 60 내지 약 85 중량%, 약 65 내지 약 85 중량%, 약 70 내지 약 85 중량%, 또는 약 75 내지 약 85 중량%의 양으로 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 조성물의 총 중량의 약 55 중량% 내지 약 70 중량%로 존재한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 추가 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0301] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 하나 이상의 약학적 희석제를 조성물의 총 중량의 약 45 중량%, 약 50 중량%, 약 55 중량%, 약 60 중량%, 약 65 중량%, 약 70 중량%, 약 75 중량%, 약 80 중량% 또는 약 85 중량%의 양으로 포함한다.

[0302] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스이다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 탄산칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 셀룰로오스 아세테이트, 에리스리톨, 에틸셀룰로오스, 프록토오스, 이눌린, 이소말트, 락티톨, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말티톨, 말토덱스트린, 말토오스, 만니톨, 폴리덱스트로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴루란, 시메티콘, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 염화나트륨, 소르비톨, 전분, 수크로오스, 트레할로오스 및 자일리톨을 포함한다.

[0303] 본 개시에서, 용어 "붕해제(들)"은 약학적 제형 과학의 맥락에서 해석되도록 의도된다. 따라서, 조성물 (A) 중의 붕해제는, 예를 들어 알긴산, 알긴산칼슘, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 키토산, 크로스카멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, 글리신, 구아 검, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 저치환 하이드록시프로필 셀룰로오스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 메틸셀룰로오스, 포비돈, 알긴산 나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 전분 글리콜산 나트륨, 전분, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0304] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 붕해제는 전분 글리콜산나트륨이다. 일 구현예에서, 조성물 (A)에 존재하는 붕해제의 양은 조성물의 총 중량의 2% 내지 8%이다. 추가의 구현예에서, 붕해제의 양은 조성물의 총 중량의 약 2중량%, 약 2.5중량%, 약 3중량%, 약 3.5중량%, 약 4중량% 또는 약 4.5중량%이다. 전분 글리콜산나트륨의 물성 및 이에 따른 붕해제로서의 그 효과는 가교 정도, 카르복시메틸화 정도, 및 순도에 의해 영향을 받는다.

[0305] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 붕해제는 크로스카멜로오스 나트륨을 포함한다.

[0306] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 하나 이상의 약학적 붕해제를 조성물의 총 중량의 약 2 내지 약 14 중량%, 약 2 내지 약 13 중량%, 약 2 내지 약 12 중량%, 약 2 내지 약 11 중량%, 약 2 내지 약 10 중량%, 약 2 내지 약 9 중량%, 약 2 내지 약 8 중량%, 약 2 내지 약 7 중량%, 약 2 내지 약 6 중량%, 약 2 내지 약 5 중량%, 약 3.5 내지 약 4.5 중량%의 양으로 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 붕해제는 약학적 조성물의 총 중량의 약 3.5 내지 약 4.5 중량%로 존재한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 붕해제는 전분 글리콜산나트륨이다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 추가 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0307] 본 개시에서, 용어 "활택제" 및 "활택 제제"는 약학적 제형 과학의 맥락에서 해석되도록 의도된다. 따라서, 조성물 (A) 중의 활택제는, 예를 들어, 이산화규소, 콜로이드성 이산화규소, 분말형 셀룰로오스, 소수성 콜로이드성 실리카, 마그네슘 산화물, 마그네슘 실리케이트, 마그네슘 트리실리케이트, 스테아르산 나트륨 및 탈크일 수 있다.

[0308] 따라서, 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 활택제는 이산화규소, 콜로이드성 이산화규소, 분말형 셀룰로오스, 소수성 콜로이드성 실리카, 마그네슘 산화물, 마그네슘 실리케이트, 마그네슘 트리실리케이트, 스테아르산 나트륨, 탈크, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 활택제는 이산화규소이다. 이의 작은 입자 크기 및 큰 비표면적은 정제화 및 캡슐 충전과 같은 다수의 공정에서 건조 분말의 유동 특성을 개선하는 데 이용되는 바람직한 유동 특성을 부여한다. 본원에서 사용하기 위한 전형적인 이산화규소 농도는 약 0.05 내지 약 1.0 중량%의 범위이다. 다공성 실리카 겔 입자 또한 활택제로서 사용될 수 있으며, 이는 0.25-1%의 통상적인 농도로, 일부 제형에 대한 이점일 수 있다.

[0309] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 하나 이상의 약학적 활택제를 조성물의 총 중량의 약 0.00 내지 약 1.75 중량%; 약 0.00 내지 약 1.50 중량%; 약 0.00 내지 약 1.25 중량%; 약 0.00 내지 약 1.00 중량%; 약 0.00 내지 약 0.75 중량%; 약 0.00 내지 약 0.50 중량%; 약 0.00 내지 약 0.25 중량%; 약 0.00 내지 약 0.20 중량%의 양으로 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 활택제는 이산화규소를 포함한다. 추가의 구현예

에서, 하나 이상의 약학적 봉해제는 전분 글리콜산나트륨이다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 추가 구현예에서, 조성물 (A) 중의 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0310] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 하나 이상의 약학적 활택제를 조성물의 총 중량의 약 0.05 내지 약 2 중량%; 약 0.05 내지 약 1.75 중량%; 약 0.05 내지 약 1.50 중량%; 약 0.05 내지 약 1.25 중량%; 약 0.05 내지 약 1.00 중량%; 약 0.05 내지 약 0.75 중량%; 약 0.05 내지 약 0.50 중량%; 약 0.05 내지 약 0.25 중량%; 또는 약 0.05 내지 약 0.20 중량%의 양으로 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 활택제는 조성물의 총 중량의 약 0.05 중량% 내지 약 0.25 중량%로 존재한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 활택제는 이산화규소를 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 봉해제는 전분 글리콜산나트륨이다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 추가 구현예에서, 조성물 (A) 중의 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0311] 본 방법의 일부 실시예에서, 조성물 (A)는 조성물의 총 중량의 약 0.05 내지 약 2 중량%; 약 0.10 내지 약 2 중량%; 약 0.2 내지 약 2 중량%; 약 0.3 내지 약 2 중량%; 또는 약 0.40 내지 약 2 중량%의 양으로 하나 이상의 약학적 활택제를 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 활택제는 이산화규소를 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 봉해제는 전분 글리콜산나트륨이다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 추가 구현예에서, 조성물 (A) 중의 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0312] 본 개시에서, 본원에서 사용되는 용어 "윤회제(들)"은 약학적 제형 과학의 맥락에서 해석되도록 의도된다. 따라서, 윤회제는, 예를 들어 스테아린산칼슘, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세린의 베헤네이트 에스테르의 혼합물(예를 들어, 글리세릴 베헤네이트, 트리베헤닌 및 글리세린 베헤네이트의 혼합물), 류신, 스테아린산마그네슘, 미리스틴산, 팔미트산, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산칼슘, 벤조산나트륨, 라우릴 황산 나트륨, 스테아레이트 나트륨, 스테아릴 푸마르산 나트륨, 스테아릴산, 탈크, 트리베헤닌 및 스테아린산 아연일 수 있다.

[0313] 따라서, 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 윤회제는 스테아린산 칼슘, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세린의 베헤네이트 에스테르(예를 들어, 글리세릴 베헤네이트, 트리베헤닌 및 글리세릴 베헤네이트의 혼합물), 류신, 스테아린산마그네슘, 미리스틴산, 팔미트산, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산칼슘, 벤조산나트륨, 라우릴 황산 나트륨, 스테아린산 나트륨, 스테아릴 푸마르산 나트륨, 스테아르산, 탈크, 트리베헤닌 및 스테아린산 아연으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 약학적 윤회제는 스테아린산 칼슘, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세린의 베헤네이트 에스테르(예를 들어, 글리세릴 베헤네이트, 트리베헤닌 및 글리세릴 베헤네이트의 혼합물), 류신, 스테아린산마그네슘, 미리스틴산, 팔미트산, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산칼슘, 벤조산나트륨, 라우릴 황산 나트륨, 스테아르산 나트륨, 스테아르산, 탈크, 트리베헤닌 및 스테아린산 아연으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0314] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 하나 이상의 약학적 윤회제를 포함하고, 윤회제는 스테아릴 푸마르산 나트륨이 아니다. 추가 구현예에서, 조성물 (A) 중의 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0315] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A)는 글리세롤 베헤네이트를 윤회제로서 포함한다.

[0316] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 윤회제는 글리세릴 베헤네이트, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0317] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A) 중의 윤회제는 글리세릴 베헤네이트, 스테아린산 마그네슘, 또는 이들의 조합이다.

[0318] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 윤회제는 스테아릴 푸마르산 나트륨 및/또는 글리세린의 하나 이상의 베헤네이트 에스테르를 포함한다.

[0319] 상기 방법의 일부 구현예에서, 조성물 (A)는 하나 이상의 약학적 윤회제를 조성물의 총 중량의 약 1 중량% 내지 약 9 중량%, 약 1중량% 내지 약 8중량%, 약 1중량% 내지 약 7중량%, 약 1중량% 내지 약 6중량%, 약 1중량% 내지 약 5중량%, 약 2중량% 내지 약 10중량%, 약 2.5중량% 내지 약 10중량%, 약 2중량% 내지 약 8중량%, 약 2중량% 내지 약 7중량%, 약 2중량% 내지 약 6중량%, 약 2중량% 내지 약 5중량%, 약 2중량% 내지 약 4.5중량%, 또는 약

2.5중량% 내지 약 4.5중량%의 양으로 포함한다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 약학적 유효제는 조성물의 총 중량의 약 2.5중량% 내지 약 4.5중량%로 존재한다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 유효제는 글리세롤 베헤네이트이다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중 하나 이상의 약학적 유효제는 이산화규소를 포함한다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 봉해제는 전분 글리콜산나트륨이다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 추가 구현예에서, 조성물 (A) 중의 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0320] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 유효제는 스테아릴 푸마르산 나트륨 및/또는 글리세린의 하나 이상의 베헤네이트 에스테르 또는 이들의 혼합물로 이루어진다.

[0321] 상기 방법의 또 다른 구현예에서, 조성물 (A) 중 하나 이상의 약학적 유효제는 스테아릴 푸마르산 나트륨, 글리세릴 디베헤네이트, 글리세릴 베헤네이트, 트리베헤닌 또는 이들의 임의의 혼합물로 이루어진다.

[0322] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 유효제는 스테아릴 푸마르산 나트륨을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 조성물 (A) 중 하나 이상의 약학적 유효제는 스테아릴 푸마르산 나트륨으로 이루어진다.

[0323] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A) 중 하나 이상의 약학적 유효제는 글리세린의 하나 이상의 베헤네이트 에스테르(즉, 글리세릴 디베헤네이트, 트리베헤닌 및 글리세린 베헤네이트 중 하나 이상)를 포함한다.

[0324] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A) 중의 압축 보조제는 인산이칼슘 2수화물(이염기 인산칼슘 2수화물로도 알려짐)(DCPD)이다. DCPD는 부형제로서 및 영양 보충제 중의 칼슘 및 인의 공급원으로서 정제 제형에 사용된다.

[0325] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A)는 압축 보조제, 예를 들어 DCPD를 조성물의 총 중량의 약 16 중량%, 약 17 중량%, 약 18 중량%, 약 19 중량%, 약 20 중량%, 약 21 중량%, 약 22 중량%, 약 23 중량%, 또는 약 24 중량%를 포함하는, 약 10 내지 약 30 중량%의 양으로포함한다. 추가의 구현예에서, 압축 보조제는 조성물의 총 중량의 약 20중량%로 존재한다.

[0326] 상기 방법의 일 구현예에서, 조성물 (A)는 압축 보조제, 예를 들어 DCPD를 조성물의 총 중량의 약 10 내지 약 25 중량%, 약 10 내지 약 20 중량%, 약 10 내지 약 15 중량%, 약 15 내지 약 25 중량%, 또는 약 20 내지 약 25 중량%, 또는 약 18 내지 약 22 중량%의 양으로 포함한다. 추가의 구현예에서, 압축 보조제는 조성물의 총 중량의 약 18중량% 내지 약 22중량%로 존재한다. 추가의 구현예에서, 압축 보조제는 DCPD이다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 유효제는 글리세롤 베헤네이트이다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중 하나 이상의 약학적 유효제는 이산화규소를 포함한다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 봉해제는 전분 글리콜산나트륨이다. 추가의 구현예에서, 조성물 (A) 중의 하나 이상의 약학적 희석제는 미정질 셀룰로오스를 포함한다. 추가 구현예에서, 예시적인 조성물 중의 식 (I)의 화합물은 브렌소카팁, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0327] 상기 방법의 일 구현예에서, 환자에게 투여되는 약학적 조성물은 다음을 포함하는 조성물 (B)이다:

[0328] (a) 약 1 내지 약 30 중량%의 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;

[0329] (b) 약 55 내지 약 75 중량%의 약학적 희석제;

[0330] (c) 약 15 내지 약 25 중량%의 압축 보조제;

[0331] (d) 약 3 내지 약 5 중량%의 약학적 봉해제;

[0332] (e) 약 0.00 내지 약 1 중량%의 약학적 유효제; 및

[0333] (f) 약 2 내지 약 6 중량%의 약학적 유효제;

[0334] (상기 성분들은 최대 100 중량%까지 첨가됨).

[0335] 조성물 (B)가 환자에게 투여되는 방법의 일부 구현예에서, 조성물 중의 약학적 희석제, 압축 보조제, 약학적 봉해제, 약학적 유효제, 및 약학적 유효제는 조성물 (A)에 대해 전술한 것들 중의 하나와 동일할 수 있다. 다른 구현예에서, 조성물 (B) 중의 약학적 희석제, 압축 보조제, 약학적 봉해제, 약학적 유효제, 및 약학적 유효제의 양은, 그 양이 조성물 (B)에 대해 위에서 인용된 상응하는 더 넓은 범위 내에 있는 한, 조성물 (A)에 대해 전술한 것들 중 하나일 수 있다.

[0336] 조성물 (A) 및 (B)를 포함하여, 본원에 개시된 약학적 조성물은 인간에게 경구 투여하기에 적합한 고형 투여 형

태일 수 있다. 예를 들어, 약학적 조성물은 약학적 정제이다. 약학적 정제는, 예를 들어, 국제 출원 공개 제WO 2019/166626호에 기술된 바와 같은 건식 혼합/직접 압축 공정을 포함하는 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 정제는 정제 코어를 포함하고, 정제 코어는 본원에 개시된 약학적 조성물을 포함하고, 정제 코어는 코팅을 갖는다. 일부 구현예에서, 코팅은 필름 코팅이다. 필름 코팅은 당업자에게 알려진 종래의 방법을 사용하여 도포될 수 있다. 기능성 코팅은, 예를 들어 광에 의한 수분 유입 또는 열화에 대한 보호를 제공하는 데 사용될 수 있다. 또한, 기능성 코팅은 조성물로부터 식 (I)의 화합물, 예를 들어 브렌소카팁의 방출을 변형시키거나 조절하는 데 사용될 수 있다. 코팅은, 예를 들어 약학적 조성물의 총 중량의 약 0.2 내지 약 10 중량%, 예를 들어 약학적 조성물의 총 중량의 약 0.2 내지 약 4 중량%, 약 0.2 내지 약 3 중량%, 약 1 내지 약 6 중량%, 또는 약 2 내지 약 5 중량%를 포함할 수 있다.

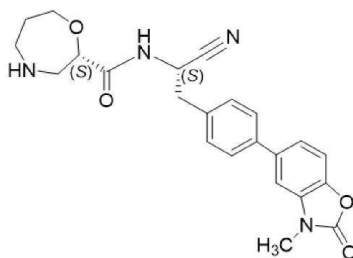
[0337] 실시예

[0338] 본 개시는 다음의 실시예를 참조하여 추가로 예시된다. 그러나, 전술한 구현예와 마찬가지로 이들 실시예는 예시적인 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다는 점에 유의해야 한다.

[0339] 실시예 1 - 중등도 내지 중증 화농성한선염이 있는 성인에서 브렌소카팁의 효능 및 안전성에 대한 제2b상, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 다기관 임상연구

[0340] 식 (I)의 화합물인 브렌소카팁은 경구 가역적 DPP1 억제제이다. DPP1은 호중구 세린 프로테아제(NSP)를 활성화시키며, 이는 호중구로부터 방출될 때 전염증성이고, 일반적으로 주변 조직에 파괴적이다. 호중구가 HS 병변에서 우세한 백혈구 침윤물이며, 호중구 수 및 호중구 세포의 넷(NET)이 HS 질환 중증도와 유의하게 관련이 있었기 때문에, 중등도 내지 중증 HS 환자에서 브렌소카팁에 의한 DPP1 활성의 억제는 활성 NSP의 형성을 감소시켜, 국소 및 전신 면역 조절이상과 관련이 있는 염증 반응의 확산 및 가능하게는 NET의 존재를 예방할 것으로 예상된다. 결과적으로, 브렌소카팁 치료는 HS 병변(농양, 터널(배액 및 비배액 둘 다), 및 결절(염증성 및 비염증성 둘 다)의 수 및 중증도에 있어서 임상적으로 의미 있는 감소를 초래할 것으로 예상된다.

[0341] 본 실시예는 중등도 내지 중증 화농성한선염이 있는 성인에서 브렌소카팁의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 제2b상, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 임상연구를 기술한다. 브렌소카팁은 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤즈옥사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드에 대한 국제 일



만명이다 . 총 약 204명의 적합한 임상연구 대상자(18세 이상 내지 75세 이하)를 3개의 치료군에 1:1:1의 비율로 무작위 배정하고, 치료군 당 약 68명의 임상연구 대상자를 대상으로 16주 동안(제1 기간) 10mg의 브렌소카팁, 40mg의 브렌소카팁, 및 상응하는 위약을 각각 1일 1회 경구 투여하고, 이어서 36주의 공개표지 연장 기간(제2 기간) 동안 모든 임상연구 대상자가 40mg의 브렌소카팁을 1일 1회 경구 투여 받는다. 상기 치료 요법은 HS에 대한 기본 요법(예를 들어, 국소 일반의약품 소독제/항균제 치료, 연구 전 진통제)을 허용한다. 효능 파라미터는 화농성한선염 임상 반응(HiSCR), HiSCR75, 화농성한선염 - 연구자 글로벌 평가(HS-IGA), 총 AN 수, 배액 터널 수, HS 발적, 화농성한선염 중증도 점수 4(IHS4), 피부관련 삶의 질 지수(DLQI), 및 피부 통증에 대한 숫자 평가 척도(NRS)를 포함한다. 안전성 파라미터는 이상반응(AE), 임상 실험실 시험 결과, 활력 징후 측정, 12-유도 ECG 측정, 및 신체 검사 결과를 포함한다. 특별 관심 이상반응(AESI)은 과다각화증, 치주염/치은염, 및 감염을 포함한다. 약동학(PK) 파라미터는 브렌소카팁의 혈장 농도를 포함한다.

[0342] 본 임상연구에서는 브렌소카팁 경구 정제가 사용된다. 정제는 원형이고, 양쪽이 불록하며, 및 갈색 필름으로 코팅되어 있으며, 즉시 방출형 투여 형태로서 간주된다. 정제는 10 mg 또는 40 mg의 브렌소카팁 원료의약품 등가량을 함유하며, 크기와 성상이 동일하다. 각각의 필름 코팅 정제는 브렌소카팁 원료의약품의 활성 성분 및 다음의 수재 성분을 함유한다: 미정질 셀룰로오스, 이염기 인산칼슘 이수화물, 전분 글리콜산나트륨, 이산화규소, 및 글리세릴 베헤네이트. 활성 성분이 없는 상응하는 위약은 브렌소카팁 필름 코팅된 정제와 형상, 크기, 및 색상이 동일한 필름 코팅된 정제이다.

[0343] 대상체 적합성 기준

[0344] 아래 표 1은 임상연구에 대한 중요 선정 기준을 제공한다.

[표 1] 임상연구의 중요 선정 기준
1. 18 세 이상 내지 75 세 이하의 성인 남성 또는 여성 임상연구 대상자
2. 스크리닝 방문 전 적어도 6개월 동안의 HS 진단
3. 베이스라인 방문 전 적어도 8 주 동안의 총 ≥ 6 개의 염증성 병변으로 정의된 중등도 또는 중증 HS
4. 적어도 2 개의 구별되는 해부학적 영역에서의 HS 병변으로서, 이들 중 1 개는 스크리닝 및 베이스라인 방문 모두에서 적어도 IHS4 점수가 ≥ 4 이어야 함

[0345]

[0346] 임상연구 설계

[0347] 도 1은 임상연구의 개략도를 제공한다. 본 제2b상, 무작위 배정, 이중 맹검, 병행군, 위약 대조, 용량 범위, 다 기관 임상연구에서, 브렌소카팁은 중등도 내지 중증 HS가 있는 약 204명의 성인 남성 및 여성 임상연구 대상자(18세 이상 내지 75세 이하)를 대상으로 최대 52주 동안 1일 1회(QD) 투여되었다. 본 임상연구에는 4개의 임상연구 기간이 포함되며, 유효성 및 안전성 평가뿐만 아니라 전체 임상연구 기간 동안 PK/PD 분석을 위한 혈액 샘플 채집이 포함된다.

[0348] 스크리닝 기간 - 임상연구 대상자 적합성은 적어도 7일 내지 최대 28일(4주)의 스크리닝 기간 동안 결정된다.

[0349] 치료 제1 기간 - 적합한 임상연구 대상자는 대화형 웹 응답 시스템(Interactive Web Response System, IWRS)을 사용하여 1:1:1의 비율로 무작위 배정되어, 치료군 당 약 68명의 임상연구 대상자를 대상으로 16주 동안 이중 맹검 브렌소카팁 10mg, 브렌소카팁 40mg, 또는 위약 필름 코팅된 정제를 경구로 QD 투여받았다. 무작위 배정은 총 IHS4 점수(4~10의 중등도 대 11 초과 중증), 이전 항종양 피사 인자 알파(TNF α) 치료(예와 아니요), 및 약력학(PD) 조직 하위 임상연구의 참여(예와 아니요)를 기준으로 계층화된다. PD 조직 하위 임상연구는 선별된 시험기관의 최대 30명의 평가 가능한 임상연구 대상자(치료군 당 최대 10명)를 포함하며, 여기서 조직 샘플은 제1 기간 및 제2 기간의 지정된 임상연구 방문 시 활성 HS 병변으로부터 수집된다. 평가 가능한 임상연구 대상자는 적어도 1회 용량의 임상연구 치료제를 투여받고, 적어도 1개의 해석 가능한 투여 전 및 1개의 투여 후 조직 샘플을 갖는 참여자로 간주된다. 조사원(임상연구 대상자를 치료하는 임상의 포함), 의뢰자, 및 임상연구 대상자/간병 제공자는 제1 기간 임상연구 치료제에 대해 맹검된다.

[0350] 치료 제2 기간 - 제1 기간에서 임상연구 치료를 완료하는 임상연구 대상자는 제2 기간으로 바로 전환되며, 이 기간 동안 모든 임상연구 대상자는 36주 동안 공개표지 브렌소카팁 40mg 필름 코팅된 정제를 경구로 QD 투여받는다.

[0351] 추적관찰 기간 - 임상연구 대상자는 임상연구 치료의 마지막 투여 후 4주 동안 추적관찰을 받는다.

[0352] 전체 임상연구 기간 동안, 임상연구 대상자는 국소적인 일반의약품 소독제/항균제 치료(HS 상처 관리 드레싱 포함), HS에 대한 임상연구 전 진통제(즉, 이부프로펜, 아세트아미노펜/파라세타몰, 및 트라마돌; 트라마돌을 제외한 아편계 진통제는 금지됨)의 동일한 안정적인 요법, 및 HS에 대한 임상연구 전 경구 항생제(즉, 독시사이클린 및 미노사이클린)의 동일한 안정적인 요법의 사용이 허용된다.

[0353] 총 임상연구 치료의 지속 기간은 약 52주이다:

[0354] 제1 기간(이중 맹검 치료): 16주

[0355] 제2 기간(공개표지 연장): 36주

[0356] 제1 기간에서 브렌소카팁을 무작위 배정받은 임상연구 대상자들은 브렌소카팁에 약 52주 동안(제1 기간의 16주 + 제2 기간의 36주) 노출된다. 제1 기간에서 위약을 무작위 배정받은 임상연구 대상자들은 브렌소카팁에 제2 기간에서 약 36주 동안 노출된다.

[0357] 임상연구 치료제가 아래 표 2에 제시되어 있다. 두 임상연구 기간 모두에서, 브렌소카팁 또는 위약 필름 코팅된

정제는 매일 아침 대략 동일한 시간에 물과 함께, 그리고 음식과 함께 또는 음식 없이 경구로 QD 투여된다. 임상연구 방문 당일에 임상연구 기관에서 임상연구 치료제를 임상연구 담당자가 투여한다. 베이스라인 방문(1일차)에서, 임상연구 치료제는 적어도 8시간의 밤샘 금식 후 투여된다.

[표 2] 임상연구 치료제			
치료제 이름	단위 투여량 강도	투여 제형	투여 경로 및 투여 빈도
제 1 기간 (이중 맹검)			
브렌소카팁	10mg	정제	PO, QD
브렌소카팁	40mg	정제	PO, QD
위약	해당 없음	정제	PO, QD
제 2 기간 (공개표지)			
브렌소카팁	40mg	정제	PO, QD
PO = 경구; QD = 1 일 1 회			

[0358]

[0359]

결과 평가

[0360]

임상연구의 목표 및 변수(평가변수)가 표 3에 나타나 있다.

[표 3] 임상연구의 목표 및 평가변수		
목표	변수 (또는 평가변수)	모집단 수준 요약
일차 임상연구		
브렌소카팁의 효능을 위약과 비교하여 평가하는 것	16주차 HiSCR 달성에 대한 반응자 상태 ^a	오즈비(odds ratio)
이차 임상연구		
제1 기간 (이중 맹검)		
브렌소카팁의 효능을 위약과 비교하여 평가하는 것	16주차 HiSCR75 달성에 대한 반응자 상태 ^b	오즈비(odds ratio)
	16주차 베이스라인 대비 HS-IGA의 ≥ 2 점 감소 달성에 대한 반응자 상태	오즈비(odds ratio)
	16주차 베이스라인 대비 총 AN 수의 변화	평균 차이
	16주차 베이스라인 대비 배액 터널 수의 변화	평균 차이
	16주차까지 HS 발적이 없는 상태를 유지하는 반응자 상태 ^c	오즈비(odds ratio)
	16주차 베이스라인 대비 IHS4의 변화	평균 차이

[0361]

[표 3] 임상연구의 목표 및 평가변수		
목표	변수 (또는 평가변수)	모집단 수준 요약
	16주차 베이스라인 대비 DLQI의 변화	평균 차이
	16주에 걸친 베이스라인 대비 피부 통증에 대한 평균 일일 NRS의 변화	평균 차이
브렌소카팁의 안전성과 내약성을 위약과 비교하여 평가하는 것	16주의 치료에 걸친 이상반응(AE)	발생률(%)
	16주의 치료에 걸친 임상 실험실 검사 결과, 활력 징후, 및 심전도(ECG)	평균 절대값 및 베이스라인 대비 평균 변화
브렌소카팁의 전신 노출을 평가하는 것	16주의 치료에 걸친 브렌소카팁 혈장 농도	기술 통계
제2 기간 (공개표지)		
브렌소카팁의 장기 효과를 평가하는 것	52주차 HiSCR 달성에 대한 반응자 상태	반응자 백분율
	52주차 HiSCR75 달성에 대한 반응자 상태	반응자 백분율
	52주차 베이스라인 대비 HS-IGA의 ≥ 2 점 감소 달성에 대한 반응자 상태	반응자 백분율
	52주차 베이스라인 대비 총 AN 수의 변화	평균
	52주차 베이스라인 대비 백혈구 수의 변화	평균
	52주차까지 HS 발적이 없는 상태를 유지하는 반응자 상태	반응자 백분율
	52주차 베이스라인 대비 IHS4의 변화	평균
	52주차 베이스라인 대비 DLQI의 변화	평균
	52주에 걸친 베이스라인 대비 피부 통증에 대한 평균 일일 NRS의 변화	평균
브렌소카팁의 장기 안전성과 내약성을 평가하는 것	52주 동안의 이상반응	환자 연수 당 발생률
	52주에 걸친 임상 실험실 검사 결과, 활력 징후, 및 ECG	평균 절대값 및 베이스라인 대비 평균 변화
브렌소카팁의 전신 노출을 평가하는 것	치료 기간에 걸친 브렌소카팁 혈장 농도	기술 통계
탐색 임상연구		
제1 기간 (이중 맹검)		
	제1 기간 중 HiSCR 달성까지의 시간	위험비

[0362]

[표 3] 임상연구의 목표 및 평가변수		
목표	변수 (또는 평가변수)	모집단 수준 요약
브렌소카팁의 효능을 위약과 비교하여 평가하는 것	제1 기간 중 각각 예정된 방문 시 HiSCR, HiSCR75, 및 HiSCR90 달성에 대한 반응자 상태	오즈비(odds ratio)
	제1 기간 중 각각 예정된 방문 시 mHiSCR 달성에 대한 반응자 상태	오즈비(odds ratio)
	제1 기간 중 각각 예정된 방문 시 베이스라인 대비 HS-IGA의 ≥ 2 점 감소 달성에 대한 반응자 상태	오즈비(odds ratio)
	제1 기간 중 각각 예정된 방문 시 베이스라인 대비 총 AN 수의 변화	평균 차이
	제1 기간 중 각각 예정된 방문 시 베이스라인 대비 배액 터널 수의 변화	평균 차이
	제1 기간 중 각각 예정된 방문 시 HS 발적이 없는 상태를 유지하는 반응자 상태	오즈비(odds ratio)
	제1 기간 중 각각 예정된 방문 시 베이스라인 대비 IHS4의 변화	평균 차이
	제1 기간 중 각각 예정된 방문 시 베이스라인 대비 Hurley 병기의 변화	평균 차이
	제1 기간 중 각각 예정된 방문 시 베이스라인 대비 DLQI의 변화	평균 차이
	제1 기간 중 각각 예정된 방문 전 주에 걸친 베이스라인 대비 피부 통증에 대한 NRS의 평균 일일 변화	평균 차이
	제1 기간 중 각각 예정된 방문 전 주에 걸친 베이스라인 대비 HS 관련 PtGA의 평균 일일 변화	평균 차이
	제1 기간 중 각각 예정된 방문 시 베이스라인 대비 HiSQOL의 변화	평균 차이
	제1 기간 중 개별 시점에서 혈액 내 베이스라인 대비 변화 및 절대 NSP 활성(NE, CatG, PR3)	기술 통계
제2 기간 (공개표지)		
브렌소카팁의 장기 효과를 평가하는 것	제2 기간 중 각각 예정된 방문 시 HiSCR, HiSCR75, 및 HiSCR90 달성에 대한 반응자 상태	반응자 백분율

[0363]

[표 3] 임상연구의 목표 및 평가변수		
목표	변수 (또는 평가변수)	모집단 수준 요약
	제2 기간 중 각각 예정된 방문 시 mHiSCR 달성에 대한 반응자 상태	반응자 백분율
	제2 기간 중 각각 예정된 방문 시 베이스라인 대비 HS-IGA의 ≥ 2 점 감소 달성에 대한 반응자 상태	반응자 백분율
	제2 기간 중 각각 예정된 방문 시 베이스라인 대비 총 AN 수의 변화	평균
	제2 기간 중 각각 예정된 방문 시 베이스라인 대비 백액 터널 수의 변화	평균
	제2 기간 중 각각 예정된 방문 시 HS 발적이 없는 상태를 유지하는 반응자 상태	반응자 백분율
	제2 기간 중 각각 예정된 방문 시 베이스라인 대비 피부 통증에 대한 NRS의 평균 일일 변화	평균
	제2 기간 중 각각 예정된 방문 시 베이스라인 대비 IHS4의 변화	평균
	제2 기간 중 각각 예정된 방문 시 베이스라인 대비 Hurley 병기의 변화	평균
	제2 기간 중 각각 예정된 방문 시 베이스라인 대비 DLQI의 변화	평균
	제2 기간 중 각각 예정된 방문 시 베이스라인 대비 HS 관련 PtGA의 평균 일일 변화	평균
	제2 기간 중 각각 예정된 방문 시 베이스라인 대비 HiSQOL의 변화	평균
	제2 기간 중 개별 시점에서 혈액 내 베이스라인 대비 변화 및 절대 NSP 활성(NE, CatG, PR3)	기술 통계
제1 기간 및 제2 기간		
브렌소카팁의 모집단 PK를 평가하는 것	본 연구의 혈장 브렌소카팁 농도 데이터는 비선형 혼합 효과 모델링 접근법을 사용하여 HS 모집단에서 브렌소카팁의 PK를 기술하기 위한 모집단 PK 모델을 개발하는 데 사용된다.	
안전성, 효능, 및 바이오마커에 대한 PK/PD 관계를 탐색하는 것	PK 농도와 효능(예: HiSCRs, HS-IGA 등), 안전성(AESI), 및 혈중 NSP 활성(NE, CatG, PR3)의 반응 척도 간의 관계	후기 개발 임상연구를 위한 최적의 투여량 및 투여 요법을

[0364]

[표 3] 임상연구의 목표 및 평가변수		
목표	변수 (또는 평가변수)	모집단 수준 요약
		식별하기 위한 PK-PD 관계에 기초함
브렌소카팁이 HS 병변의 조직 샘플에 미치는 효과를 탐색하는 것	16주차 및 52주차 HS 조직 샘플에서 전염증성 마커(예: TNF- α , IL-1 β , IL-6) 및 NET(예: MPO, Cit-H4)의 정량화	평균 절대값 및 베이스라인 대비 평균 변화
^a HiSCR은 농양 또는 배액 터널 수의 증가 없이 총 AN 수의 베이스라인 대비 $\geq 50\%$ 감소로 정의된다. ^b HiSCR75는 농양 또는 배액 터널 수의 증가 없이 총 AN 수의 베이스라인 대비 $\geq 75\%$ 감소로 정의된다. ^c HS 발적은 베이스라인 대비 AN 수의 $\geq 25\%$ 증가 및 AN 수의 ≥ 2 의 절대 증가로 정의된다. mHiSCR = 변형된 화농성한선염 임상 반응; NE = 호중구 엘라스타아제; NRS = 숫자 평가 척도; NSP = 호중구 세린 프로테아제; PtGA = 환자 글로벌 평가; PK/PD = 약동학/약력학; PR3 = 프로테아제 3.		

[0365]

[0366] 효능 평가

[0367] 1. HS 병변 수

[0368] 각각의 효능 측정과 연관된 HS 병변은 표 4a에 제시되어 있다. 표 5b에 정의된 바와 같이, 농양, 터널(배액 및 비배액), 및 결절(염증성 및 비염증성)의 수가 해부학적 영역에 따라 기록되고, HiSCR, mHiSCR, HS-IGA, 총 AN 수, HS 발적, 및 IHS4를 프로그램적으로 도출하는 데 사용된다. 해부학적 영역은 상체 및 하체 둘 다를 포함한다. 상체는 머리, 목(전방/후방), 가슴/유방, 겨드랑이, 복부, 옆구리, 및 등을 포함한다. 하체는 복부, 등, 서혜부, 생식기/회음부, 둔부(엉덩이, 항문 주위, 틈새), 엉덩이, 및 허벅지를 포함한다. 배액 터널 수는 HS 병변 수 평가에 기록된 배액 터널의 합이다. Hurley 병기는 동일한 이들 병변의 평가에 기초하지만, 이는 프로그램적으로 도출된다(섹션 2 참조).

[표 4a] 효능 파라미터와 연관된 HS 병변					
효능 파라미터	농양	터널		결절	
		배액 터널	비배액 터널	염증성 결절	비염증성 결절
HiSCR	X	X		X	
mHiSCR	X	X		X	
HS-IGA	X	X	X	X	X
총 AN 수	X			X	
배액 터널 수		X			
HS 발적	X			X	
IHS4	X	X		X	
Hurley 병기	X	X	X	X	X

[0369]

[표 4b] 용어 및 효능 파라미터의 정의	
용어	정의
농양	홍반을 동반한 압통성이며, 변동적인(압축될 수 있음), 촉진 가능한 병변(Frew 등의 문헌[JAMA Dermatol. 2021;157(4):449~55])
결절	고형이며 구형의 촉진 가능한 병변 >1cm - 염증성 결절: 압통성 및/또는 홍반성 - 비염증성 결절: 비압통성, 비홍반성(Frew 등의 문헌[JAMA Dermatol. 2021;157(4):449~55])
터널	피부 표면 상으로 개방될 수 있는 선형 관 - 배액 터널: 주변 구조의 정지 시 또는 압축으로 발현된 배액 - 비배액 터널: 주변 구조의 압축은 내용물의 배액을 유도하지 않음(Frew 등의 문헌[JAMA Dermatol. 2021;157(4):449~55])

[표 4b] 용어 및 효능 파라미터의 정의	
용어	정의
HiSCR	베이스라인 대비 농양 수 및 배액 터널 수의 증가 없이 총 AN 수의 $\geq 50\%$ 감소(Kimball 등의 문헌[J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(6):989~94])
HiSCR75	베이스라인 대비 농양 수 및 배액 터널 수의 증가 없이 총 AN 수의 $\geq 75\%$ 감소
HiSCR90	베이스라인 대비 농양 수 및 배액 터널 수의 증가 없이 총 AN 수의 $\geq 90\%$ 감소
HS 발적	AN 수의 $\geq 25\%$ 증가 및 베이스라인 대비 AN 수의 ≥ 2 의 절대 증가
Hurley 병기	- I기: 단일 또는 다수의 농양 형성, 농루관 및 반흔 형성 없음 - II기: 관 형성 및 반흔 형성을 동반하는 재발성 농양, 단일 또는 다수의 광범위하게 분리된 병변 - III기: 확산성 또는 거의 확산성 관여, 또는 전체 영역에 걸친 다수의 상호 연결된 관 및 농양(Hurley H.의 문헌[Dermatologic surgery. New York: Marcel Dekker. 1989;729:39]).
mHiSCR	염증성 결절, 농양, 및 배액 터널 총 수의 베이스라인 대비 $\geq 50\%$ 감소 및 배액 터널 총 수의 베이스라인 대비 $\geq 50\%$ 감소

1.1. 화농성한선염 임상 반응(HiSCR) 및 변형된 HiSCR

HiSCR은 연구 환경에서 치료 반응을 평가하기 위한 검증된 척도로서, 염증성 변화를 수반하는 HS 활성의 보다 급성인 단계를 포착한다. HiSCR은 HS 환자에서 치료에 대한 반응을 측정하기 위한 임상 평가변수이며, 3가지 병변 유형의 상태에 의해 정의된다: 농양, 염증성 결절, 및 배액 터널(Alikhan 등의 문헌[J Am Acad Dermatol. 2019;81(1):76~90]; Kimball 등의 문헌[Br J Dermatol. 2014;171(6):1434~42]; Kimball 등의 문헌[J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(6):989~94]). HiSCR은 HS 병변 수 평가로부터 프로그램적으로 도출되며, 치료에

대한 반응은 1일차(베이스라인) 대비 HiSCR, HiSCR75 및 HiSCR90에 기초한다.

[0374] 치료가 배액 터널의 감소에 미치는 효과를 평가하기 위해, HiSCR은 mHiSCR 점수를 초래하는 배액 터널 총 수의 $\geq 50\%$ 감소를 포함하도록 변형된다. 따라서, 1일차(베이스라인) 대비 mHiSCR에 기초한 치료에 대한 반응은 염증성 결절, 농양, 및 배액 터널 수의 $\geq 50\%$ 감소 및 배액 터널 총 수의 1일차(베이스라인) 대비 $\geq 50\%$ 감소로 정의된다. mHiSCR은 HS 병변 수 평가로부터 프로그램적으로 도출된다.

[0375] 1.2. 화농성한선염 - 연구자 글로벌 평가(HS-IGA)

[0376] HS-IGA는 HS 환자에서 질환 활성 및 치료에 대한 반응을 측정하기 위한 임상 평가변수이며, 이는 상체 및 하체 영역에 대해 별도로 측정된 농양, 누공(배액 및 비배액 누공), 및 결절(염증성 및 비염증성)의 최대 수에 기초한다(Garg 등의 문헌[Br J Dermatol. 2022;187(2):203~210]). HS-IGA는 상체 또는 하체 영역에 대한 최대 병변 수 중 더 큰 것에 기초하여 0 내지 5의 수로 채점된다(표 5). 치료에 대한 반응은 베이스라인 대비 HS-IGA 점수의 2점 감소(개선)로 정의된다. 두 영역 모두 각 방문 시 점수가 매겨지며, 두 영역 중 어느 하나의 최대 수가 HS-IGA 점수를 결정하는 데 사용되기 때문에, 채점에 사용되는 영역은 다음 방문 시 다를 수 있다. HS-IGA 점수는 HS 병변 수 평가로부터 프로그램적으로 도출된다.

[표 5] HS-IGA 점수	
HS-IGA	병변 수 ^a
0	0~1
1	2~5
2	6~10
3	11~15
4	16~20
5	>20
^a 상체 영역 또는 하체 영역 중 더 큰 농양, 결절(염증성 또는 비염증성) 및 누공(배액 또는 비배액)의 합.	

[0377]

[0378] 1.3. 총농양 및 염증성 결절 수 및 배액 터널 수

[0379] 총 AN 수는 농양 및 염증성 결절의 총 수에 의해 정의된다. 총 AN 수는 HS 병변 수 평가로부터 프로그램적으로 도출된다.

[0380] 1.4. HS 발적 평가

[0381] HS 발적은 총 AN 수의 $\geq 25\%$ 증가 및 베이스라인 대비 총 AN 수의 ≥ 2 의 절대 증가로 정의되며, HS 병변 수 평가로부터 프로그램적으로 도출된다. HS 발적의 객관적이고 측정 가능한 정의에 대한 합의는 없지만, 이 척도는 실제 임상 발현에 대해 발적을 근사치화하도록 개발되었으며, HS에서 아달리무바의 중추 제3상 PIONEER 임상연구에 사용되어 왔다(van der Zee 등의 문헌[J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(5):1050~56]).

[0382] 1.5. 국제 화농성한선염 중증도 점수 4(IHS4)

[0383] IHS4는 실제 환경 및 임상연구 환경 모두에서 사용하기 위해 HS 중증도를 동적으로 평가하기 위한 임상 채점 시스템이다(Zouboulis 등의 문헌[Br J Dermatol. 2017;177(5):1401~09]). IHS4는 염증성 징후(즉, 농양, 결절, 및 배액 터널)를 통해 촉진 가능한 병변을 포함하고, HiSCR에 상보적이다.

[0384] IHS4 점수(점)는 HS 병변 수 평가로부터 프로그램적으로 도출되고 다음과 같이 계산된다: (염증성 결절 수 X 1) + (농양 수 X 2) + (배액 터널 수 X 4).

[0385] 경증 HS: ≤ 3 점

[0386] 중등도 HS: 4~10점

- [0387] 중증 HS: ≥ 11 점
- [0388] 2. Hurley 병기
- [0389] Hurley 병기는 1989년에 개발되어 HS 중증도를 결정하는 데 널리 사용되고 있는 HS의 중증도 분류법이다(Hurley의 문헌[Dermatologic surgery. New York: Marcel Dekker. 1989;729:39]; Ovadja 등의 문헌[Br J Dermatol. 2019;181(2):344~49]). Hurley 병기는 위에서 정의된 바와 같이 영향을 받는 각각의 해부학적 영역에서 결정된다. 한 영역에 하나를 초과하는 병기가 존재하는 경우, 각 영역 중 가장 나쁜 병기가 기록된다.
- [0390] 3. 환자 보고 결과 척도
- [0391] 본 연구를 위해 선택된 환자 보고 결과 척도(즉, DLQI, 피부 통증에 대한 NRS, HS 관련 PtGA, 및 HiSQOL)는 HS 임상연구에서 흔히 사용되는 척도이며, DLQI, NRS 피부 통증, 및 HS-관련 PtGA가 피부 질환, 아토피 피부염, 및 HS에서 이들 각각의 용도에 대한 검증된 척도이다(Basra 등의 문헌[Br J Dermatol. 2008;159(5):997-1035]; Finlay 등의 문헌[Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210~6]; Kirby 등의 문헌[Br J Dermatol. 2021;184(4):681~87]; Newton 등의 문헌[J Patient Rep Outcomes. 2019;3(1):42]). 본 연구에서, DLQI, 피부 통증에 대한 NRS, HS 관련 PtGA, 및 HiSQOL의 환자 보고 결과 척도는 전자 장치를 사용하여 지정된 임상연구 방문 시에 부여된다.
- [0392] 3.1. 피부관련 삶의 질 지수(DLQI)
- [0393] DLQI는 피부 질환을 앓고 있는 성인(예를 들어, 16세 초과)의 건강 관련 삶의 질을 측정하도록 설계된 자가 실시 설문지이다(Finlay 등의 문헌[Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210~6]). 설문지는 지난 주 동안 피부 질환이 평가자의 삶의 질에 미친 영향에 대한 평가자의 인식에 관한 10개의 질문으로 구성된다. 각 질문에는 전혀 없음, 약간 있음, 많이 있음, 또는 매우 많이 있음의 4개의 대안적인 응답이 있으며, 각각 0, 1, 2, 및 3의 상응하는 점수로 매겨진다(관련 없음의 응답은 0으로 채점됨). DLQI는 0 내지 30 범위의 점수의 합계이다. 점수가 높을수록 삶의 질 손상의 정도가 더 커진다: 0~1 전혀 영향 없음; 2~5 = 작은 영향; 6~10 = 중간 영향; 11~20 = 매우 큰 영향; 및 21~30 = 극도로 큰 영향.
- [0394] 3.2. 피부 통증에 대한 숫자 평가 척도(NRS)
- [0395] 피부 통증에 대한 NRS는 0점("통증 없음") 내지 10점("상상할 수 있는 최악의 통증")의 11점 척도로 지난 24시간 동안의 최악의 피부 통증에 대한 단일 항목의 자가 보고 중증도이다(Newton 등의 문헌[J Patient Rep Outcomes. 2019;3(1):42]). 임상연구 대상자들은 매일 일과가 끝날 때 전자 장치에 NRS를 작성한다.
- [0396] 3.3. HS 관련 환자 글로벌 평가(HS 관련 PtGA)
- [0397] HS 관련 PtGA는 지난 7일 동안 HS가 임상연구 대상자의 삶의 질에 얼마나 많은 영향을 미쳤는지를 전혀 그렇지 않음, 약간 그러함, 중간 정도로 그러함, 매우 그러함, 및 굉장히 그러함의 5개의 반응 수준 및 각각 0, 1, 2, 3, 및 4의 상응하는 점수로 평가하는 단일 항목 설문지이다(Kirby 등의 문헌[Br J Dermatol. 2021;184(4):681~87]).
- [0398] 3.4. 화농성한선염 삶의 질(HiSQOL)
- [0399] HiSQOL는 임상 연구에 사용하기 위한, HS가 건강 관련 삶의 질에 미치는 영향에 대한 유효하고 신뢰할 수 있는 척도이며, DLQI와 상당히 상관되는 것으로 나타났다(Kirby 등의 문헌[Br J Dermatol. 2020;183(2):340~48]; Kursawe Larsen 등의 문헌[J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021; 35(7):1577~81]). 측정된 영향은 HS 관련 증상의 중증도(통증, 가려움, 배농, 피로, 냄새), 활동 수행의 제한(일상 활동, 신체적 활동, 수면), 및 심리사회적 효과(정서적, 인지적 효과, 욕구)를 포함한다. HiSQOL는 17개 항목의 설문지로 7일의 회상 기간을 갖는다. 5점 항목 응답 척도의 극도로 그러함, 매우 그러함, 중간 정도로 그러함, 약간 그러함, 또는 전혀 그렇지 않음은 각각 4, 3, 2, 1, 및 0점 값에 대응한다. 일부 항목은 'HS로 인해 그렇게 할 수 없음' 및/또는 '보통 그렇게 하지 않으며, HS는 영향을 미치지 않음'의 추가 옵션을 가지며, 각각 4점 및 0점 값이 할당된다.
- [0400] 약동학(PK) 평가
- [0401] 브렌소카팁의 혈장 농도 측정 및 PK 분석을 위해 각각 약 6mL의 혈액 샘플을 채취한다. PK 샘플 채취 시점에는 다음이 포함된다:
- [0402] 투여 전, 1일차의 1시간차(± 5 분), 2시간차(± 10 분), 및 6시간차(± 2 시간);

- [0403] 제1 기간 동안의 2, 6, 및 12주차의 투여 후 1시간; 및 제2 기간 동안의 24, 32, 및 52주차의 투여 후 1시간;
- [0404] 제1 기간 동안의 4, 8, 및 16주차의 투여 전.
- [0405] 개별 PK 파라미터(예: 최대 혈장 농도(C_{max}), 최대 관찰 혈장 농도까지의 시간(T_{max}), 투여 후 0시간 내지 24시간의 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC_{24}), 제거 반감기($t_{1/2}$), 혈관의 투여 후 혈장으로부터 약물의 겔보기 총 제거율(CL/F), 및 최종 단계 후 겔보기 분포용적(Vd/F))을 모집단 PK 분석을 사용하여 평가한다. PK/PD 관계도 결정된다.
- [0406] 약력학(PD) 평가
- [0407] 1. PD 조직 하위 임상연구
- [0408] 브렌소카팁이 HS 병변 전염증성 마커 및 NET에 미치는 효과를 특성화하기 위해 선별된 부위에서 PD 조직 하위 임상연구를 수행한다. 하위 임상연구는 조직 샘플을 제1 기간의 1일차, 16주차, 및 제2 기간의 52주차(치료 종료)에 편지 생검을 통해 활성 HS 병변으로부터 수집하는 최대 30명(치료군 당 최대 10명)의 평가 가능한 임상연구 대상자를 선별된 임상연구 기관에서 포함할 것이다. 편지 생검은 이전 생검 부위에 가능한 한 가깝게 채취된다. 평가 가능한 임상연구 대상자는 적어도 1회 용량의 임상연구 치료제를 투여받고, 적어도 1개의 해석 가능한 투여 전 및 1개의 투여 후 조직 샘플을 갖는 참여자로 간주된다.
- [0409] 2. 바이오마커
- [0410] 약력학 혈액 샘플을 채취하고, 위약과 비교하여 브렌소카팁의 효과를 평가하고, 브렌소카팁이 혈중 NSP 활성에 미치는 장기적인 효과를 평가한다. 바이오마커는 NE, CatG, 및 PR3을 포함할 것이다. 샘플은 다음 시점에 수집된다: 1일차; 제1 기간 동안의 2, 4, 6, 8, 12, 및 16주차; 제2 기간의 24, 32, 및 52주차(치료 종료); 및 추적관찰 기간의 56주차(임상연구 종료).
- [0411] 데이터 분석
- [0412] 일차 효능 평가변수
- [0413] 일차 효능 평가변수인 16주차에 HiSCR을 달성한 것에 대한 반응자 상태는 전체 분석군(즉, 모든 무작위 배정된 임상연구 대상자를 포함함)에서 로지스틱 회귀를 사용하여 분석된다. 이 모델은 치료군 및 총 IHS4 점수(4~10점 중등도 및 >11점 중증) 및 이전의 항-TNF- α 치료(예 또는 아니요)의 무작위 배정 층화 인자를 포함한다. 치료 비교(브렌소카팁 10mg 대 위약; 브렌소카팁 40mg 대 위약; 각각 양측 $\alpha=0.05$), 95% Wald 신뢰 구간, 및 Wald 카이 제곱 검정의 상응하는 p-값에 대한 오즈비가 요약되어 있다.
- [0414] 이차 효능 평가변수
- [0415] 제1 기간의 경우, 베이스라인 대비 16주차의 변화(즉, 총 AN 수, 배액 터널 수, IHS4, 및 DLQI) 또는 16주에 걸친 평균 일일 변화(즉, 피부 통증에 대한 NRS)로 평가된 이차 변수는 각각 치료에 대한 용어를 사용하는 공분산 분석(ANCOVA) 모델, 총 IHS4 점수(4~10점 중등도 및 >11점 중증) 및 이전의 항-TNF- α 치료(예 또는 아니요)의 층화 인자뿐만 아니라, 상응하는 베이스라인 값에 대한 연속 고정 공변량을 사용하여 각각 분석된다. 16주차의 반응자 상태로 평가된 이차 평가변수(즉, HiSCR75, 베이스라인 대비 HS-IGA의 ≥ 2 점 감소 달성, 및 HS 발적이 없는 상태 유지)는 각각 치료군 및 총 IHS4 점수(4~10점 중등도 및 >11점 중증) 및 이전의 항-TNF- α 치료(예 또는 아니요)의 무작위 배정 층화 인자에 대해 조정된 로지스틱 회귀를 사용하여 분석된다.
- [0416] 제2 기간의 경우, 추론 분석은 사용되지 않는다. 모든 분석은 기술적이다. 52주차의 이전 반응자 상태 평가변수(즉, HiSCR, HiSCR75, 베이스라인 대비 HS-IGA의 ≥ 2 점 감소 달성, 및 HS 발적이 없는 상태 유지)의 경우, 반응자의 빈도 수가 결정된다. 52주차의 베이스라인 대비 변화(즉, 총 AN 수, 배액 터널 수, IHS4, 및 DLQI) 또는 52주에 걸친 평균 일일 변화(즉, 피부 통증에 대한 NRS)로 평가된 연속 평가변수의 경우, 기술 통계(수, 평균, 표준 편차(SD), 중앙값, 최소값, 및 최대값)이 결정된다.
- [0417] 제1 기간 및 제2 기간 모두의 경우, 16주 또는 52주에 걸친 평균 일일 NRS 피부 통증 점수의 베이스라인 대비 이차 평가변수 변화에 대한 베이스라인은 무작위 배정 전 주에 걸쳐 수집된 일일 NRS 피부 통증 점수의 평균이다. 무작위 배정 전 7일 이내에 4개 이상의 측정치가 수집되는 경우, 베이스라인은 이들 측정치의 평균일 것이고; 4개 미만의 측정치가 수집되는 경우, 베이스라인은 무작위 배정 전 4개의 가장 최근 측정치의 평균이 될 것이다.

- [0418] 안전성 분석
- [0419] 안전성 분석은 중대한 이상반응(SAE) 및 AESI를 포함하는 치료 유발 이상반응의 빈도 및 중증도, 임상 실험실 검사 결과의 베이스라인 대비 변화, 활력 징후, 및 ECG를 평가한다. 모든 안전성 분석은 기술 통계에 기초한다.
- [0420] PK 혈장 농도 분석
- [0421] 브렌소카팁의 혈장 농도는 기술 통계를 사용하여 치료군 및 시점별로 요약된다. 시간에 따른 혈장 농도 데이터는 개별 임상연구 대상자 및 평균 프로파일에 대해 선형 및 반-로그 척도로 도표화된다.
- [0422] 모집단 약동학 분석
- [0423] 본 연구의 혈장 브렌소카팁 농도 데이터는 비선형 혼합 효과 모델링 접근법을 사용하여 HS 모집단에서 브렌소카팁의 PK를 기술하기 위한 모집단 PK 모델을 개발하는 데 사용된다. 이 분석에서, 브렌소카팁 PK에 대한 공변량(예: 체중, 연령, 성별, 크레아티닌 제거 등)을 평가한다. 최종 모집단 PK 모델은 개별 PK 파라미터(예: C_{max} , T_{max} , AUC_{24} , 제거 $t_{1/2}$, CL/F, 및 Vd/F)를 예측하는 데 사용된다.
- [0424] 약력학 분석
- [0425] 혈액 NSP 활성(NE, CatG, PR3)은 기준으로서 베이스라인 활성을 사용하여 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 변화 및 억제 백분율을 결정하는 데 사용된다. NSP 억제와 투여량 수준 간의 관계를 NSP 억제와 임상 효과 간의 관계와 함께 탐색한다.
- [0426] 약동학(PK)/약력학(PD) 분석
- [0427] 최종 모집단 PK 모델로부터 예측된 브렌소카팁 노출을 사용하여, 브렌소카팁 노출(예: AUC, C_{max} 등)과 임상 효능(예: HiSCR, HiSCR75, HiSCR90, HS-IGA 등), 안전성(예: AESI 등), 또는 혈액 NSP 활성(예: NE, CatG, PR3) 간의 관계를 통계 방법 또는 모델링 접근법을 사용하여 평가한다. PK-PD 관계에 기초하여, HS 환자의 치료를 위한 최적의 브렌소카팁 노출 및 투여량(들)/요법(들)이 시뮬레이션을 통해 식별된다.
- [0428] * * * * *
- [0429] 본 명세서에 인용된 모든 논문, 간행물, 및 특허는 각각의 개별 논문, 간행물 또는 특허가 구체적으로 및 개별적으로 참조로서 통합되도록 표시된 것처럼 참조로서 본원에 통합되고, 간행물이 인용된 것과 관련된 방법 및/또는 물질을 개시하고 기술하도록 참조로서 본원에 통합된다. 그러나, 본원에 인용된 임의의 참조 문헌, 논문, 간행물, 특허, 특허 공개, 및 특허 출원에 대한 언급은 이들이 유효한 선행 기술을 구성하거나 전 세계 임의의 국가에서 공통의 일반 지식의 일부를 형성한다는 것을 인정하거나 임의의 형태로 제안하는 것으로서 간주되지 않으며, 간주되어서도 안된다.
- [0430] 본 명세서에서 예시되고 논의된 구현예는 본 발명을 만들고 사용하기 위한, 본 발명자들에게 알려진 최선의 방법을 당업자에게 단지 교시하도록 의도된다. 상기 교시에 비추어 당업자가 이해할 수 있듯이, 본 발명의 전술한 구현예에 대한 수정 및 변형이 본 발명을 벗어나지 않고도 가능하다. 따라서, 청구범위 및 이의 균등물의 범위 내에서, 본 발명은 구체적으로 기술된 바와 달리 실시될 수 있음을 이해할 것이다.

도면

도면1

