



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0094132
(43) 공개일자 2020년08월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4196 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/4196 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7011280
(22) 출원일자(국제) 2018년09월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년04월17일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/057244
(87) 국제공개번호 WO 2019/058295
국제공개일자 2019년03월28일

(30) 우선권주장
201721033369 2017년09월20일 인도(IN)
201721042452 2017년11월27일 인도(IN)

(71) 출원인
아이크노스 사이언스 에스. 아.
스위스, 2300 라 쇼드폰, 슈명 드 라 폼베타 5

(72) 발명자
탄돈 모니카
인도 뉴델리 110076 사리타 비하르 엘- 138
산트 수미트
인도 타네 400606 마하라슈트라 포크란 로드 1 바
르타크 나가르 코레스 나크샤트라 씨에이치에스 슈
라반 401
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
특허법인아주김장리

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 **골관절염 통증의 치료를 위한 mPGES-1 저해제**

(57) 요약

본 발명은 대상체에서의 골관절염 통증의 치료를 위한 마이크로솜 프로스타글란딘 E 신타제-1("mPGES-1") 저해제에 관한 것이다. 예를 들어, 본 발명은 mPGES-1 저해제로서의 치환된 트리아졸론 화합물을 대상체에게 경구로 투여함으로써 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 중등증의 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 mPGES-1 저해제를 포함하는 약제학적 조성물, 및 이러한 약제학적 조성물을 제조하기 위한 공정에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/14 (2013.01)

A61P 19/02 (2018.01)

(72) 발명자

카이라트카-조쉬 니리마

인도 타네 (웨스트) 400602 마하라슈트라 판치파크
하디 하리 니와스 바크티 만디르 로드 테브프레야
그 씨에이치에스 씨-101

구디 기리쉬

인도 뭄바이 400088 마하라슈트라 만크허드 (이스
트) 시온-트롬베이 로드 오피피, 아누샤크티 나가
르 버스 디파트 자리나 파크 씨에이치에스 번갈로우
넘버 18

메논 비누 씨 에이

인도 타네 421204 마하라슈트라 돔비블리 (이스트)
로다 헤븐 팔라바 카사 벨라 골드 엘리트라 디 906

탈루리 라비

인도 나비 뭄바이 410218 마하라슈트라 칼람보리
로드팔리 섹터 17 플롯 넘버 7 부미 가드니아 아이
플랫 1302디

명세서

청구범위

청구항 1

골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서의 골관절염 통증의 치료 방법으로서, 1일당 약 10mg 내지 약 1000mg의 *N*-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아미드("화합물 I" 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 방법은 약 10mg 내지 약 100mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법은 약 10mg, 약 25mg 또는 약 75mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 방법은 약 10mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 방법은 약 25mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 방법은 약 75mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 1일 1회 또는 1일 2회 투여되는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 적어도 약 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 1일 1회 투여되는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 방법은 약 10mg 내지 약 100mg의 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 적어도 약 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 1일 1회 또는 1일 2회 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 방법은 약 10mg의 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 적어도 약 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 1일 1회 또는 1일 2회 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 방법은 약 25mg의 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 적어도 약 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 1일 1회 또는 1일 2회 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 방법은 약 75mg의 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 적어도 약 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 1일 1회 또는 1일 2회 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 골관절염 통증은 중등증 골관절염 통증인, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 *N*-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 경구로 투여하는 단계를 포함하고, 선택적으로, 상기 약제학적 조성물은 나노미립자 조성물인, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 약 10mg의 *N*-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 나노미립자 약제학적 조성물을 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 약 25mg의 *N*-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 나노미립자 약제학적 조성물을 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 약 75mg의 *N*-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 나노미립자 약제학적 조성물을 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology: ACR) 임상 및 방사성 기준에 따른 적어도 3개월 동안 고관절 또는 무릎의 원발성 골관절염을 나타내는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 가장 중증으로 이환된(affected) 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(Visual Analogue Scale)(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증, WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정해지는 중등증 통증 강도를 갖는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 *N*-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염

으로 치료 시 웨스턴 온타리오주 및 맥마스터 유니버시티 골관절염 지표 3.1 통증 부척도(WOMAC-PS)의 기준으로 부터의 30% 초과 감소를 내는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 21

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 치료 12주의 마지막에 웨스턴 온타리오주 및 맥마스터 유니버시티 골관절염 지표 3.1 통증 부척도(Western Ontario and McMaster's University Osteoarthritis Index 3.1 pain subscale: WOMAC-PS)의 기준으로부터의 평균 변화를 나타내는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 22

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 치료의 2, 4, 8 및 12주의 마지막에 전반적 WOMAC-3.1 지표의 기준으로부터의 평균 변화를 나타내는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 방법은 약 10mg 내지 약 100mg의 N-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 나노미립자 약제학적 조성물을 경구로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 대상체는 가장 중증으로 이환된 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정해지는 중등증 통증 강도를 갖는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 24

제1항에 있어서, 상기 방법은 약 10mg, 약 25mg 또는 약 75mg의 N-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 나노미립자 약제학적 조성물을 경구로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 대상체는 가장 중증으로 이환된 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정해지는 중등증 통증 강도를 갖는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 상기 방법은 약 10mg의 N-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 나노미립자 약제학적 조성물을 경구로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 대상체는 가장 중증으로 이환된 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정해지는 중등증 통증 강도를 갖는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 26

제1항에 있어서, 상기 방법은 약 25mg의 N-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 나노미립자 약제학적 조성물을 경구로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 대상체는 가장 중증으로 이환된 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정해지는 중등증 통증 강도를 갖는, 골관절염 통증의 치료 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, 상기 방법은 약 75mg의 N-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 나노미립자 약제학적 조성물을 경구로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 대상체는 가장 중증으로 이환된 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정해지는 중등증 통증 강도를 갖는, 골관절염 통증의 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2017년 9월 20일자로 출원된 인도 가출원 특허 제201721033369호, 및 2017년 11월 27일자로 출원된 제201721042452호의 유익을 주장하며, 이들 각각은 본 명세서에 그의 전문이 참조에 의해 인용된다.

[0003] 본 발명의 기술분야

[0004] 본 발명은 대상체에서의 골관절염 통증의 치료를 위한 마이크로솜 프로스타글란딘 E 신타제-1("mPGES-1") 저해제에 관한 것이다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 본 발명은 mPGES-1 저해제로서의 치환된 트리아아졸론 화합물을 대상체에게 경구로 투여함으로써 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 중증의 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 mPGES-1 저해제를 포함하는 약제학적 조성물, 및 이러한 약제학적 조성물을 제조하기 위한 공정에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 염증은 천식, 염증성 장질환, 류마티스 관절염, 골관절염, 비염, 결막염 및 피부염을 비롯한 다수의 장애의 통상적인 원인 중 하나이다. 염증은 또한 통증을 야기한다. 염증 병태의 기존 치료와 연관된 다수 문제 중 하나는 부적절한 효능 및/또는 부작용의 유병물이다.

[0006] 효소 사이클로옥시게나제(cyclooxygenase: COX)는 아라키돈산을 불안정한 중간체인 프로스타글란딘 H₂(PGH₂)로 전환시키는데, 이는 PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, 프로스타사이클린 및 트롬복산 A₂를 비롯한 다른 프로스타글란딘으로 추가로 전환된다. 프로스타글란딘 대사물질 모두 중에서, PGE₂는 특히 강한 전염증 매개체인 것으로 알려져 있으며, 또한 발열 및 통증을 유도하는 것으로 알려져 있다. 프로스타글란딘 E 신타제(PGES)에 의한 PGH₂의 PGE₂로의 전환은 따라서 염증 자극의 전파에서의 중심 단계를 나타낼 수 있다.

[0007] 2가지의 마이크로솜 프로스타글란딘 E 신타제(mPGES-1 및 mPGES-2), 및 1가지의 사이토졸 프로스타글란딘 E 신타제(cPGES)가 있다. mPGES-1은 전염증 자극에 대한 노출 후의 유도성 PGES이다. mPGES-1은 염증에 의해 말초 및 중추 신경계(CNS)에서 유도되며, 따라서 급성 및 만성 염증 장애에 대한 표적을 나타낸다. PGE₂는 염증 과정을 유도하는 포스포리파제(PLA)에 의해 유리되는 아라키돈산으로부터 생성된 주요 프로스타노이드이다. 아라키돈산은 프로스타글란딘 H 신타제(PGH 신타제, 사이클로옥시게나제)의 작용에 의해 mPGES-1(PGH₂를 전염증성 PGE₂로 전환시키는 최종 효소)에 대한 기질인 PGH₂로 전환된다.

[0008] mPGES-1의 작용을 저해할 수 있고, 이에 따라 특정 아라키돈산 대사물질 PGE₂의 형성을 감소시킬 수 있는 제제인 염증의 치료에 유리하다. 염증성 통증의 동물 모델에서 PGE₂ 형성을 차단하는 것은 감소된 염증, 통증 및 발열 반응을 초래한다(예를 들어, 문헌[Kojima *et al.*, *The Journal of Immunology*, 2008, 180, 8361-6; Xu *et al.*, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2008, 326, 754-63] 참조).

[0009] 골관절염은 관절연골 및 뼈, 윤활막 및 결합된 섬유성 관절 조직을 포함하는 관절주변 구조의 진행성 파괴, 및 다양한 정도의 염증을 특징으로 하는 관절의 복잡한 퇴행성 질환이다. 기존의 약물 요법은 골관절염과 관련된 통증을 감소시킬 수 있지만, 시간에 따라 단지 보통으로 효과적일 수 있으며, 이러한 요법은 가변적 유해/유익 고려사항을 가진다. 비-스테로이드성, 항염증 약물(NSAIDs) 및/또는 사이클로옥시게나제-2 저해제(COX-2 저해제)를 이용하는 현재의 치료는 효능이 있지만, 상당한 심혈관 및 위장 효과를 야기할 수 있다. 결과적으로, 이들 부류의 약물은 환자의 이미 존재하는 또는 응급 심혈관 및/또는 위장 병태때문에 다수의 환자에 대해 금지될 수 있다. 추가적으로, 이들 요법에 대한 환자는 특정 약물 치료에 대해 난치성이 될 수 있다.

[0010] 따라서, 근골격 및 결합 조직 통증 또는 염증 및 관련된 증상을 효과적으로 치료할 수 있는 개선된 의약이 여전히 필요하다. 근골격 및 결합 조직 염증을 장기간 통제를 제공할 수 있는 의약은 존재하는 병태의 추가적인 진행을 저해하고, 급성 증상의 재발을 방지하며, 이들 질환을 앓고 있는 수백만명의 사람에 대해 중요한 의학적 유의도를 가질 것이다.

[0011] 국제 특허 출원 WO 13/186692는 mPGES-1 저해제인 것으로 나타난 화합물을 개시한다. 상기 공보는 화합물 N-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 개시한다. 국제 특허 출원 공개 WO 16/016861호는 N-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드의

나노미립자 제형을 개시한다. WO 13/186692 및 WO 16/016861의 전문은 본 명세서에 참조에 의해 포함된다.

발명의 내용

- [0012] 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 상기 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 mPGES-1 저해제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0013] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 N-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드(또한 본 명세서에서 이후에 '화합물 I'로서 지칭됨), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여함으로써 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0014] 다른 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 N-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여함으로써 중등증의 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 중등증의 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0015] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 N-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여함으로써 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0016] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 N-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여함으로써 고관절 및/또는 무릎 골관절염과 연관된 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 고관절 및/또는 무릎 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0017] 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 1일당 투여될(예컨대 경구로 투여되는) 치료적 유효량은 약 1mg 내지 약 1000mg, 바람직하게는 약 10mg 내지 약 800mg, 또는 더 바람직하게는 약 10mg 내지 약 600mg의 범위이다. 특정 실시형태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량은 약 10mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 50mg, 약 75mg, 약 90mg, 약 100mg, 약 120mg, 약 150mg, 약 180mg, 약 200mg, 약 250mg, 약 300mg, 약 350mg, 약 400mg, 약 450mg, 또는 약 500mg이다. 치료적 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적 조성물, 예컨대 경구 투약 형태의 형태로 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0018] 추가적인 실시형태에서, 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회로, 또는 분할된 용량, 예컨대 1일 2, 3 또는 4회의 용량으로 투여될 수 있다(예컨대 경구로 투여된다). 바람직하게는, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다(예컨대 경구로 투여된다). 더 바람직한 실시형태에서, 화합물 I은 1일 1회 투여된다(예컨대 경구로 투여된다).
- [0019] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 1일당 약 1mg 내지 약 1000mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0020] 일 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 적어도 약 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 1일당 약 1mg 내지 약 1000mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0021] 본 실시형태의 일 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일에 약 10mg 내지 약 800mg, 또는 약 10mg 내지 약 600mg 범위의 양으로 투여된다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다. 하나의 바람직한 실시형태에서, 투여는 1일 1회이다. 다른 실시형태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적어도 약 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 투여된다.
- [0022] 다른 실시형태에서, 본 발명은 약 10mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 실시형태의 일 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다. 예를 들어, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 투여된다. 다른 실시

태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적어도 약 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 투여된다.

- [0023] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 약 25mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 실시형태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다. 예를 들어, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 투여된다. 다른 실시형태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적어도 약 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 투여된다.
- [0024] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 약 75mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 실시형태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다. 예를 들어, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 투여된다. 다른 실시형태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적어도 약 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 투여된다.
- [0025] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 약 10mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이되, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 투여된다.
- [0026] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 약 10mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이되, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적어도 12주 동안 1일 1회 투여된다.
- [0027] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 약 25mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이되, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 투여된다.
- [0028] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 약 25mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이되, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적어도 12주 동안 1일 1회 투여된다.
- [0029] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 약 75mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이되, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 투여된다.
- [0030] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 약 75mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이되, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적어도 12주 동안 1일 1회 투여된다.
- [0031] 다른 실시형태에서, 본 발명은 적어도 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 약 10mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 50mg, 약 75mg 및 약 100mg, 1일 1회 또는 1일 2회로부터 선택되는 용량 수준에서 과립의 형태로 또는 정제 제형으로서 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서의 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 바람직한 실시형태에서, 상기 방법은 정제 제형의 형태로 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0032] 일 실시형태에서, (i) 화합물 I의 AUC_{0-inf} 가 약 13,680 내지 약 21,375 h*ng/ml이거나, (ii) 화합물 I의 C_{max} 가 약 306.4 내지 약 478.75ng/ml이거나, (iii) T_{max} 가 약 1.5 내지 약 4시간이거나, 또는 (iv) 임의의 앞서 언급한 것의 조합이 되도록, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 인간 대상체에게(예를 들어, 공복 상태에서) 투여된다(예를 들어, 골관절염 통증을 치료하기 위해, 예를 들어, 10mg의 화합물 I).
- [0033] 다른 실시형태에서, (i) 화합물 I의 AUC_{0-inf} 가 약 36,400 내지 약 56,875 h*ng/ml이거나, (ii) 화합물 I의 C_{max} 가 약 856 내지 약 1337.5ng/ml이거나, (iii) T_{max} 가 약 1.5 내지 약 4시간이거나, 또는 (iv) 임의의 앞서 언급한 것의 조합이 되도록, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 인간 대상체에게(예를 들어, 공복 상태에서) 투여된다(예를 들어, 골관절염 통증을 치료하기 위해, 예를 들어, 30mg의 화합물 I).

- [0034] 다른 실시형태에서, (i) 화합물 I의 AUC_{0-inf} 가 약 96,000 내지 약 150,000 h*ng/ml이거나, (ii) 화합물 I의 C_{max} 가 약 1616 내지 약 2525ng/ml이거나, (iii) T_{max} 가 약 2 내지 약 4시간이거나, 또는 (iv) 임의의 앞서 언급한 것의 조합이 되도록, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 인간 대상체에게(예를 들어, 공복 상태에서) 투여된다(예를 들어, 골관절염 통증을 치료하기 위해, 예를 들어, 100mg의 화합물 I).
- [0035] 다른 실시형태에서, (i) 화합물 I의 AUC_{0-inf} 가 약 129,600 내지 약 202,500 h*ng/ml이거나, (ii) 화합물 I의 C_{max} 가 약 1712 내지 약 2675ng/ml이거나, (iii) T_{max} 가 약 2 내지 약 4시간이거나, 또는 (iv) 임의의 앞서 언급한 것의 조합이 되도록, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 인간 대상체에게(예를 들어, 섭식 상태에서) 투여된다(예를 들어, 골관절염 통증을 치료하기 위해, 예를 들어, 100mg의 화합물 I).
- [0036] 다른 실시형태에서, (i) 화합물 I의 AUC_{0-inf} 가 약 156,800 내지 약 245,000 h*ng/ml이거나, (ii) 화합물 I의 C_{max} 가 약 2312 내지 약 3612.5ng/ml이거나, (iii) T_{max} 가 약 2 내지 약 4시간이거나, 또는 (iv) 임의의 앞서 언급한 것의 조합이 되도록, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 인간 대상체에게(예를 들어, 공복 상태에서) 투여된다(예를 들어, 골관절염 통증을 치료하기 위해, 예를 들어, 250mg의 화합물 I).
- [0037] 다른 실시형태에서, (i) 화합물 I의 AUC_{0-inf} 가 약 195,200 내지 약 305,000 h*ng/ml이거나, (ii) 화합물 I의 C_{max} 가 약 2608 내지 약 4075ng/ml이거나, (iii) T_{max} 가 약 4 내지 약 6시간이거나, 또는 (iv) 임의의 앞서 언급한 것의 조합이 되도록, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 인간 대상체에게(예를 들어, 섭식 상태에서) 투여된다(예를 들어, 골관절염 통증을 치료하기 위해, 예를 들어, 250mg의 화합물 I).
- [0038] 다른 실시형태에서, (i) 화합물 I의 AUC_{0-inf} 가 약 178,400 내지 약 278,750 h*ng/ml이거나, (ii) 화합물 I의 C_{max} 가 약 3224 내지 약 5037.5ng/ml이거나, (iii) T_{max} 가 약 3 내지 약 4시간이거나, 또는 (iv) 임의의 앞서 언급한 것의 조합이 되도록, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 인간 대상체에게(예를 들어, 공복 상태에서) 투여된다(예를 들어, 골관절염 통증을 치료하기 위해, 예를 들어, 500mg의 화합물 I).
- [0039] 다른 실시형태에서, (i) 화합물 I의 AUC_{0-inf} 가 약 156,800 내지 약 245,000 h*ng/ml이거나, (ii) 화합물 I의 C_{max} 가 약 4424 내지 약 6912.5ng/ml이거나, (iii) T_{max} 가 약 1.5 내지 약 4시간이거나, 또는 (iv) 임의의 앞서 언급한 것의 조합이 되도록, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 인간 대상체에게(예를 들어, 공복 상태에서) 투여된다(예를 들어, 골관절염 통증을 치료하기 위해, 예를 들어, 1000mg의 화합물 I).
- [0040] 일 실시형태에서, (i) 정상 상태에서 화합물 I의 평균 AUC_{0-24} 가 약 34,160 내지 약 51,240 h*ng/ml이거나, (ii) 정상 상태에서 화합물 I의 C_{max} 가 약 1856 내지 약 2784ng/ml이거나, (iii) T_{max} 가 약 1.5 내지 약 4시간이거나, 또는 (iv) 임의의 앞서 언급한 것의 조합이 되도록, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 인간 대상체에게 투여된다(예를 들어, 골관절염 통증을 치료하기 위해, 예를 들어, 1일 1회 25mg의 화합물 I).
- [0041] 다른 실시형태에서, (i) 정상 상태에서 화합물 I의 평균 AUC_{0-24} 가 약 62,320 내지 약 93,480 h*ng/ml이거나, (ii) 정상 상태에서 화합물 I의 평균 C_{max} 가 약 3576 내지 약 5364ng/ml이거나, (iii) T_{max} 가 약 1.5 내지 약 4시간이거나, 또는 (iv) 임의의 앞서 언급한 것의 조합이 되도록, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 인간 대상체에게 투여된다(예를 들어, 골관절염 통증을 치료하기 위해, 예를 들어, 1일 1회 75mg의 화합물 I).
- [0042] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 건강한 성인 대상체에서 생체의 LPS 자극된 전혈 PGE2에 대한 화합물 I의 효과를 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0043] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 노인 대상체에게 단일의 용량 후 화합물 I의 혈장 및 소변 PK를 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0044] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 건강한 성인 대상체에게 단일의 용량 후 화합물 I의 혈장 PK를 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0045] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 건강한 성인 대상체에서 단일 용량의 화합물 I의 안전성 및 내약성을 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

- [0046] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 치료로 유발된 유해 사례(treatment-emergent adverse event: TEAE) 및 심각한 유해 사례(serious adverse event: SAE)를 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0047] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 용량-제한적 독성(dose-limiting toxicity: DLT)을 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0048] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 섭식 및 공복 조건 하에 AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , C_{max} , T_{max} 를 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0049] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 건강한 대상체에서의 LPS 자극 후에 생체의 전혈 PGE2 합성에 대한 기준으로부터의 변화 백분율을 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0050] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 건강한 성인 대상체에서 다회 경구 용량의 화합물 I의 안전성 및 내약성을 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0051] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 노인 대상체에서 다회 경구 용량의 화합물 I의 안전성 및 내약성을 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0052] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 건강한 성인 대상체에 대한 다회 용량 후에 화합물 I의 혈장 약리역학(PK) 및 뇌척수액(CSF) 농도를 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0053] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 건강한 성인 대상체에서 생체의 지질다당류(LPS)-자극 전혈 프로스타글란딘 PGE2에 대한 화합물 I의 다회 용량 효과를 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0054] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 건강한 성인 대상체에서 프로스타노이드 대사의 소변 마커에 대한 화합물 I의 다회 용량 효과를 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0055] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 건강한 성인 대상체에서 소변 6-베타 하이드록실 코티솔/코티솔 몰비 및 혈장 4-베타 하이드록시콜레스테롤에 대한 다회 용량의 화합물 I의 효과를 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0056] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 노인 대상체에서 다회 용량 용량 후 화합물 I의 혈장 PK를 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0057] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 노인 대상체에서 프로스타노이드 대사의 소변 마커에 대한 화합물 I의 다회 용량 효과를 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0058] 일 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 약 1mg 내지 약 1000mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0059] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 약 10mg 내지 약 800mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0060] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 약 10mg 내지 약 600mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0061] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 약 10mg 내지 약 100mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0062] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 약 10mg, 또는 약 25mg, 또는 약 75mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0063] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 약 10mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함한다.

- [0064] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 약 25mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0065] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 약 75mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0066] 본 실시형태의 일 양상에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다.
- [0067] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서의 골관절염 통증의 치료를 위한 경구 투여에 유용한 약제학적 조성물의 제조에서의 치료적 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도에 관한 것이다.
- [0068] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 적어도 약 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 1일 1회 또는 1일 2회로 약 10mg 내지 약 100mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0069] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 적어도 약 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 1일 1회 또는 1일 2회로 약 10mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0070] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 적어도 약 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 1일 1회 또는 1일 2회로 약 25mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0071] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 적어도 약 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 1일 1회 또는 1일 2회로 약 75mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0072] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 완화가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 완화시키기 위해 mPGES-1 저해제를 투여하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 치료적 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일 양상에서, 치료적 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물로 투여된다.
- [0073] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증의 치료를 위한 나노미립자 조성물을 투여하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 치료적 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0074] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상체에게 섭식 상태 또는 공복 상태에서 투여될 수 있다.
- [0075] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 약 10mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 50mg, 약 75mg, 약 90mg, 약 120mg, 약 150mg, 약 180mg, 약 200mg, 약 250mg, 약 300mg, 약 350mg, 약 400mg, 약 450mg, 또는 약 500mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유할 수 있다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 약 10mg, 약 25mg, 또는 약 75mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유한다.
- [0076] 본 명세서에 기재된 경구 투여를 위한 약제학적 조성물은 다양한 형태, 예를 들어, 정제, 캡슐, 과립(동의어로, "비드" 또는 "입자" 또는 "펠릿"), 용액, 현탁액, 에멀션, 분말, 건조 시럽 등일 수 있다. 일 실시형태에서, 경구 투여를 위한 약제학적 조성물은 과립, 정제 또는 캡슐의 형태이다.
- [0077] 일 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서의 골관절염 통증의 치료를 위한 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물을 제공하며, 상기 조성물은 약 1mg 내지 약 1000mg의 화합물 I, 또는 이의 약제

학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 추가적인 실시형태에서, 조성물은 약 10mg 내지 약 800mg 또는 약 10mg 내지 약 600mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본 실시형태의 일 양상에서, 약제학적 조성물은 과립, 정제 또는 캡슐의 형태이다. 본 실시형태의 일 양상에서, 약제학적 조성물은 나노미립자 조성물이다. 본 발명의 나노미립자 조성물은 적합한 약제학적 조성물로 전환될 수 있다.

[0078] 다른 양상에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다. 다른 양상에서, 약제학적 조성물은 적어도 12주 또는 적어도 14주의 기간 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다.

[0079] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증의 치료를 위한 나노미립자 조성물을 투여하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 약 10mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0080] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증의 치료를 위한 나노미립자 조성물을 투여하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 약 25mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0081] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증의 치료를 위한 나노미립자 조성물을 투여하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 약 75mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0082] 일 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료 또는 완화가 필요한 대상체에서의 골관절염 통증의 치료 또는 완화를 위한 경구 투여에 적합한 나노미립자 약제학적 조성물에 관한 것이며, 상기 조성물은 약 1mg 내지 약 1000mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 1종 이상의 표면 안정제를 포함한다. 본 실시형태에서, 표면 안정제는 중합체 또는 계면활성제이다. 일 실시형태에서, 표면 안정제는 폴리비닐 피롤리돈, 코포비돈, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 천연검, 셀룰로스 유도체 및 이들의 조합물로부터의 한 가지 이상으로부터 선택되는 중합체이다. 다른 실시형태에서, 표면 안정제는 폴록사머, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 에스터, 폴리옥실화된 피마자 오일, 글리세롤 모노스테아레이트, 인지질, 염화 벤즈알코늄, 트라이에탄올아민, 라우릴황산나트륨, 도큐세이트나트륨, 비타민 E TPGS, 대두 레시틴 또는 이들의 조합물로부터 선택되는 계면활성제이다.

[0083] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서의 골관절염 통증의 치료를 위한 경구 투여에 적합한 나노미립자 약제학적 조성물에 관한 것이며, 상기 조성물은 약 1mg 내지 약 1000mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 표면 안정제를 포함하고, 제형은 유효 평균 입자 크기가 약 20nm 내지 약 1000nm의 범위이다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 유효 평균 입자 크기는 약 30nm 내지 약 800nm, 약 50nm 내지 600nm, 약 70nm 내지 약 500nm, 또는 약 100nm 내지 400nm의 범위이다.

[0084] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서의 골관절염 통증의 치료를 위한 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물을 제공하며, 상기 조성물은 약 1mg 내지 약 1000mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일 양상에서, 대상체는 보존된 말초 신경 기능을 가진다. 일 양상에서, 조성물은 약 10mg 내지 약 800mg 또는 약 10mg 내지 약 600mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본 실시형태의 일 양상에서, 약제학적 조성물은 과립, 정제 또는 캡슐의 형태이다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 약제학적 조성물은 나노미립자 조성물이다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 약제학적 조성물은 적어도 2, 4, 8, 10, 12 주의 기간 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다.

[0085] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서의 골관절염 통증의 치료를 위한 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물을 제공하며, 상기 조성물은 약 10mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본 실시형태의 일 양상에서, 약제학적 조성물은 과립, 정제 또는 캡슐의 형태이다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 약제학적 조성물은 나노미립자 조성물이다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 약제학적 조성물은 적어도 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 골관절염 통증은 중등증 골관절염 통증이다.

[0086] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서의 골관절염 통증의 치료를 위한 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물을 제공하며, 상기 조성물은 약 25mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본 실시형태의 일 양상에서, 약제학적 조성물은 과립, 정제 또는 캡슐의 형태이다. 본

실시형태의 다른 양상에서, 약제학적 조성물은 나노미립자 조성물이다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 약제학적 조성물은 적어도 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 골관절염 통증은 중등증 골관절염 통증이다.

- [0087] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서의 골관절염 통증의 치료를 위한 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물을 제공하며, 상기 조성물은 약 75mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본 실시형태의 일 양상에서, 약제학적 조성물은 과립, 정제 또는 캡슐의 형태이다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 약제학적 조성물은 나노미립자 조성물이다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 약제학적 조성물은 적어도 2, 4, 8, 10 또는 12주의 기간 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 골관절염 통증은 중등증 골관절염 통증이다.
- [0088] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서의 골관절염 통증의 치료 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 대상체는 웨스턴 온타리오 및 맥마스터 유니버시티 골관절염 지표 3.1 통증 부척도(Western Ontario and McMaster's University Osteoarthritis Index 3.1 pain subscale: WOMAC-PS)의 기준으로부터의 30% 초과 감소를, 예컨대 50% 초과 감소를 나타낸다.
- [0089] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 다음의 평가 중 하나 이상에 의해 효능을 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다:
- [0090]
 - 이전 24시간에 걸쳐 가장 중증으로 영향받은 고관절 또는 무릎에서 경험된 통증 강도의 효능 평가를 5-항목에 있는 WOMAC-3.1 통증 부척도를 이용하여(각각 0 내지 100의 VAS를 이용) 수행되고, 주요 효능 분석을 위해 평균 통증 중증도가 사용된다.
- [0091]
 - 효능 평가는 기준 및 2, 4, 8, 12 및 14주에 0 내지 100 VAS를 각각 이용하여 3가지의 부척도: 통증(5 항목), 강직도(2 항목) 및 신체적 기능(17 항목)을 포함하는 총 WOMAC-3.1 지표 스코어를 포함한다.
- [0092]
 - 2, 4, 8, 12 및 14주에 0 내지 4점의 리커트 척도(Likert scale)를 이용하여 환자 및 의사(또는 연구자) 전반적 반응 평가가 행해진다.
- [0093] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 다음의 평가 중 하나 이상에 의해 효능을 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다:
- [0094]
 - 치료 12주의 마지막에 웨스턴 온타리오주 및 맥마스터 유니버시티 골관절염 지표 3.1 통증 부척도(WOMAC-PS)의 기준으로부터의 평균 변화.
- [0095]
 - 치료의 2, 4 및 8주의 마지막에 그리고 후속기간에(14주) WOMAC-3.1 통증 부척도의 기준으로부터의 평균 변화.
- [0096]
 - 치료의 2, 4, 8 및 12주의 마지막에 그리고 후속기간(14주)에 WOMAC-3.1 신체적 기능 부척도(WOMAC-PFS)의 기준으로부터의 평균 변화.
- [0097]
 - 치료의 2, 4, 8 및 12주의 마지막에 그리고 후속기간(14주)에 전반적 WOMAC-3.1 지표의 기준으로부터의 평균 변화.
- [0098]
 - 치료의 2, 4, 8 및 12주의 마지막에 그리고 후속기간(14주)에 0 내지 4점 리커트 척도를 이용하는 요법에 대한 반응의 환자의 전반적 평가(PGART)의 기준으로부터의 평균 변화.
- [0099]
 - 치료의 2, 4, 8 및 12주의 마지막에 그리고 후속기간(14주)에 0 내지 4점 리커트 척도를 이용하는 요법에 대한 반응의 연구자의 전반적 평가(IGART)의 기준으로부터의 평균 변화.
- [0100]
 - 효능의 결여때문에 중단되고/되거나 이환된(affected) 관절에서의 통증에 대한 구조 의약 사용을 필요로 하는 대상체의 비율.

- [0101] 4 및/또는 12주의 마지막에 OMERACT-OARSI 반응자 기준을 충족시키는 대상체의 비율.
- [0102] 치료로 유발된 유해 사례(TEAE) 및 심각한 유해 사례(SAE)(특별한 관심 대상의 AE, 예컨대 부종, 고혈압, 울혈성 심부전, 폐 부종, 심부전, 사전에 정해진 상부 위장(GI) 사건 및 심혈관(CV) 사건을 포함)의 발생률.
- [0103] 약물동태학적 분석 세트(Pharmacokinetic Analysis Set: PKAS)에 기반하여 제1일 및 제85일에 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 대한 최대 혈장 농도(C_{max}), C_{max} 를 달성하는 시간(T_{max}) 및 투약 시간에 대한 혈장 농도-시간 곡선하 면적(AUC_{0-tau}).
- [0104] 상기 실시형태에서, 상기 대상체에게 적어도 2, 4, 8, 10, 12주의 기간 동안 1일 1회 또는 1일 2회 약 10mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 50mg, 약 75mg, 및 약 100mg으로부터 선택되는 용량 수준으로 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 투여된다.
- [0105] 상기 기재한 임의의 방법에서, 상기 대상체는 다음의 특징을 가질 수 있다: (1) 대상체는 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이용하는 치료 전 적어도 1주 또는 2주의 기간 동안 임의의 경구 NSAID 또는 다른 진통제 치료를 받지 않았고, (2) 대상체는 가장 중증으로 이환된 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(Visual Analogue Scale)(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정해지는 중등증 통증 강도를 가진다. 다른 실시형태에서, 대상체는 다음의 특징을 가진다: (1) 40 내지 70세이며 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology: ACR) 임상 및 방사성 기준에 따라 적어도 3개월 동안 고관절 또는 무릎의 원발성 골관절염으로 진단된 인간 남성 또는 여성 대상체, (2) 대상체는 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이용하는 치료 전 적어도 1주 또는 2주의 기간 동안 임의의 경구 NSAID 또는 다른 진통제 치료를 받지 않았고, (3) 대상체는 가장 중증으로 이환된 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정해지는 중등증 통증 강도를 가진다.
- [0106] 다른 실시형태에서, 골관절염 통증에 대해 치료될 대상체는 다음의 기준을 특징으로 한다:
- [0107] 40 내지 70세이며 미국 류마티스 학회(ACR) 임상 및 방사성 기준에 따라 적어도 3개월 동안 고관절 또는 무릎의 원발성 골관절염으로 진단된 인간 남성 또는 여성 대상체.
- [0108] 선별 전 적어도 1주의 기간 동안 임의의 경구 NSAID 또는 다른 진통제 치료를 받지 않았고, 가장 중증으로 이환된 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정해지는 중등증 통증 강도를 갖는 대상체.
- [0109] 선별 시 적어도 2주 동안 사전 경구 NSAID 및/또는 다른 경구 진통제 의약을 받고, 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm 및 가장 중증으로 이환된 관절에서의 선별에 비해 최소 15mm의 증가로서 정해지는 중등증 통증 강도를 갖는 대상체.
- [0110] 다른 실시형태에서, 골관절염 통증에 대해 치료될 대상체는 다음의 기준을 나타내지 않는다:
- [0111] 가장 중증으로 이환된 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 75mm로서 정해지는 중등증 통증 강도를 경험하는 대상체.
- [0112] 활동성 소화성 궤양 질환, 위장(GI) 출혈, 만성 위염, 염증성 장질환, 또는 만성 설사를 시사하는 징후 또는 증상의 이력 또는 존재를 갖는 대상체.
- [0113] 천식 및 두드러기를 포함하는 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID)에 대해 알려진 아스피린 알레르기 또는 알레르기 반응을 갖는 대상체.
- [0114] 이전의 7일의 무작위화 이내에 NSAID, COX-2 저해제 또는 아스피린(심장-보호를 위해 1일에 100mg까지의 아스피린을 제외함)을 이용하는 대상체.
- [0115] 무작위화 전에 그리고 보고된 박멸 없이 6개월 내에 수행된 양성 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)의 이력을 갖는 대상체.

- [0116]
 - 무작위화 전 12주 이내에 경구, 관절내 또는 근육내 코티코스테로이드 또는 관절내 하이알루론산을 이용하는 대상체.
- [0117]
 - 휴식 시 증상을 갖거나 또는 최소 활성을 갖는 심근경색증, 관상동맥 우회술/관상동맥 중재술, 불안정 협심증, 뇌졸중 또는 일과성 허혈성 발작, 또는 울혈성 심부전(CHF)의 이력을 갖는 대상체.
- [0118]
 - 선별 시 항고혈압 치료가 있거나 또는 치료가 없는 고혈압(좌위 확장기 혈압(BP) > 90mmHg 또는 좌위 수축기 BP > 150mmHg으로서 정의됨)을 갖는 대상체.
- [0119]
 - 1형 진성 당뇨병 또는 통제되지 않는 2형 진성 당뇨병(선별 시 7% 초과 HbA1c로서 정의됨)을 갖는 대상체.
- [0120]
 - 혈소판 기능, 출혈 또는 응고의 유전성 또는 후천성 장애를 갖거나 또는 항응고(심장보호를 위한 저용량의 아스피린은 제외)를 필요로 하는 대상체.
- [0121]
 - 정상 기준 범위와 유의하게 다르고/다르거나 하기 (a), (b)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 의사 또는 연구자에 의해 임상적으로 유의한 것으로 판단되는 임상 연구 검정값을 갖는 대상체:
- [0122] (a) MDRD 방법에 의해 결정하여 eGFR < 80ml/분/1.73m².
- [0123] (b) 선별 시, ULN의 2배 이상의 ALT 또는 아스파르테이트 아미노 트랜스퍼라제(AST), 및/또는 ULN의 1.5배 이상의 혈청 총 빌리루빈.
- [0124]
 - 연구에서 의사 또는 연구자가 환자의 참여에 해로운 것으로 판단하거나 연구의 성공적인 완료를 막을 수 있는 병력, 활력징후, 신체검사, ECG, 실험실 연구, 및 약물 투여 전 28일 이내에 수행된 다른 검사에 의해 결정되는 임상적으로 유의한 질병 또는 질환을 갖는 대상체. 의사 또는 연구자의 의견에서 연구 약물의 평가 또는 대상체 안전성 또는 연구 결과의 해석을 방해하는 임의의 조건
- [0125]
 - 선별 시 B형 간염 표면 항원 또는 C형 간염 항체에 대해 양성 결과를 갖는 대상체.
- [0126]
 - 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 대해 혈청 반응 양성인 것으로 알려진 대상체.
- [0127]
 - 임상 연구 장소의 피고용인 또는 연구 수행에 연루된 임의의 다른 개체, 또는 이러한 개체의 직계 가족 구성원인 대상체.
- [0128]
 - 다른 개입적 임상 연구에 동시 등록하거나 또는 선별 전 3개월 이내에 또는 이전의 연구 약물의 5회의 반감기 이내 다른 개입적 임상 연구에서 이전에 참여한 대상체.
- [0129]
 - 임신 또는 모유 수유 중인 여성 대상체.
- [0130]
 - 의사 또는 연구자의 의견에서 연구에서 대상체의 참여를 방해하는 것으로 간주되는 알코올 또는 약물 오용 또는 의존 이력을 갖는 대상체.
- [0131] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 N-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여함으로써 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서의 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이 되, 상기 대상체는 미국 류마티스 학회(ACR) 임상 및 방사성 기준에 따라 적어도 3개월 동안 고관절 또는 무릎의 원발성 골관절염이 진단된다.
- [0132] 다른 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 N-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여함으로써 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이 되, 대상체는 가장 중증으로 이환된 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정해지는 중등증 통증 강도를 가진다. 본 실시형태의 일 양상에서, 대상체는 선별 전 적어도 1주의 기간 동안 임의의 경구 NSAID 또는 다른 진통제 치료를 받은 적이 없어야 한다.

- [0133] 다른 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 *N*-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여함으로써 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이되, 대상체는 가장 중증으로 이환된 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정해지는 중등증 통증 강도 및 선별 시에 비해 최소 15mm의 증가를 가진다. 본 실시형태의 일 양상에서, 상기 대상체는 선별 시 적어도 2주 동안 사전 경구 NSAID 및/또는 다른 경구 진통제 의약을 받았다.
- [0134] 다른 실시형태에서, 본 발명은 약 10mg 내지 약 100mg의 *N*-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 나노미립자 약제학적 조성물을 경구로 투여함으로써 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이되, 대상체는 가장 중증으로 이환된 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정해지는 중등증 통증을 가진다.
- [0135] 다른 실시형태에서, 본 발명은 약 10mg 또는 약 25mg 또는 약 75mg의 *N*-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 나노미립자 약제학적 조성물을 경구로 투여함으로써 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이되, 대상체는 가장 중증으로 이환된 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정해지는 중등증 통증을 가진다.
- [0136] 다른 실시형태에서, 본 발명은 약 10mg의 *N*-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 나노미립자 약제학적 조성물을 경구로 투여함으로써 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이되, 대상체는 가장 중증으로 이환된 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정해지는 중등증 통증을 가진다.
- [0137] 다른 실시형태에서, 본 발명은 약 25mg의 *N*-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 나노미립자 약제학적 조성물을 경구로 투여함으로써 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이되, 대상체는 가장 중증으로 이환된 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정해지는 중등증 통증을 가진다.
- [0138] 다른 실시형태에서, 본 발명은 약 75mg의 *N*-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 나노미립자 약제학적 조성물을 경구로 투여함으로써 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이되, 대상체는 가장 중증으로 이환된 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정해지는 중등증 통증을 가진다.
- [0139] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 약 10mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여함으로써 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서의 골관절염 통증의 치료 방법에 관한 것이되, 상기 대상체는 웨스턴 온타리오 및 맥마스터 유니버시티 골관절염 지표 3.1 통증 부척도(WOMAC-PS)의 기준으로부터의 30% 초과 감소, 예컨대 50% 초과 감소를 나타낸다. 본 실시형태의 일 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다.
- [0140] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 약 25mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 경구로 투여함으로써 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서의 골관절염 통증의 치료 방법에 관한 것이되, 상기 대상체는 웨스턴 온타리오 및 맥마스터 유니버시티 골관절염 지표 3.1 통증 부척도(WOMAC-PS)의 기준으로부터의 30% 초과 감소, 예컨대 50% 초과 감소를 나타낸다. 본 실시형태의 일 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다.

- [0141] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 약 75mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에 경구로 투여함으로써 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서의 골관절염 통증의 치료 방법에 관한 것이되, 상기 대상체는 웨스턴 온타리오 및 맥마스터 유니버시티 골관절염 지표 3.1 통증 부척도(WOMAC-PS)의 기준으로 부터의 30% 초과 감소, 예컨대 50% 초과 감소를 나타낸다. 본 실시형태의 일 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다. 본 실시형태의 일 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 또는 1일 2회 약제학적 조성물로서 투여된다.
- [0142] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 약 10mg 내지 약 800mg, 예컨대 약 10mg 내지 약 600mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0143] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서 골관절염 통증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 약 75mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함한다. 본 실시형태의 일 양상에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다.
- [0144] 다른 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료가 필요한 대상체에서의 골관절염 통증의 치료를 위한 경구 투여에 유용한 약제학적 조성물의 제조에서의 치료적 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도에 관한 것이다.
- [0145] 일 실시형태에서, 본 발명은 골관절염 통증의 치료 또는 완화가 필요한 대상체에서의 골관절염 통증의 치료 또는 완화를 위한 경구 투여에 적합한 나노미립자 약제학적 조성물에 관한 것이되; 조성물은 화합물 I 또는 이의 염 및 표면 안정제를 포함하고, 상기 제형은 유효 평균 입자 크기가 약 20nm 내지 약 1000nm의 범위이다. 본 실시형태의 양상에서, 유효 평균 입자 크기는 약 30nm 내지 약 800nm, 또는 약 50nm 내지 600nm, 또는 약 70nm 내지 약 500nm, 또는 약 100nm 내지 400nm의 범위이다.

도면의 간단한 설명

- [0146] 도 1은 실시예 1에 기재된 바와 같은 건강한 공복 대상체에서의 화합물 I의 단일 경구 용량 후 생체의 LPS- 자극된 PGE2 농도의 기준으로부터의 저해%를 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0147] 본 명세서에서 사용되는 용어는 다음과 같이 정의된다. 본 출원에 제시된 정의 및 본 출원에 대한 후속 정규 출원에 제시된 정의가 상충된다면, 용어의 의미를 후속 정규 출원의 정의로 조절할 것이다.
- [0148] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 대상체에게 경구로 투여될 때 대상체에서 의학적으로 유의한 치료적 이점을 생산하는 mPGES-1 저해제(예컨대 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)의 양을 의미한다. 용어 "의학적으로 유의한"은 대상체에서의 적어도 최소의 의학적 이점으로서 정의된다. 1일당 투여될 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량은 약 1mg 내지 약 1000mg, 예컨대 약 10mg 내지 약 800mg 또는 약 60mg 내지 약 600mg의 범위이다. 전형적으로, 치료적 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 10mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 50mg, 약 75mg, 약 90mg, 약 120mg, 약 150mg, 약 180mg, 약 200mg, 약 250mg, 약 300mg, 약 350mg, 약 400mg, 약 450mg, 또는 약 500mg일 수도 있지만, 본 단락의 정의의 범주 내에 속한다면 보다 다량 또는 소량이 제외되지는 않는다. 특정 용량에 의한 충분한 유익을 경험하지 않은 대상체에 대해, 용량은 효능 및 내약성에 기반하여 추가로 증가될 수 있다. 추가로, 용량의 이러한 증가가 추가적인 이점을 부여한다는 증거가 없다면, 용량은 감소될 수 있다.
- [0149] 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회로, 또는 분할된 용량, 예컨대 1일 2, 3 또는 4회의 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 또는 1일 2회 투여될 수 있다.
- [0150] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약"은 값이 측정되거나 또는 결정되는 방법에 부분적으로 의존하는, 당업자에 의해 결정되는 특정 값에 대해 허용 가능한 오차를 의미한다.
- [0151] 본 명세서에서 사용되는 용어 "활성 성분"("활성", "활성 물질" 또는 "약물"과 상호 호환적으로 사용됨)은 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

- [0152] 용어 "염" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 과도한 독성, 자극 및 알레르기 반응 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 타당한 의학적 판단의 범주 내이고, 합리적인 유해 유익비에 비례하며, 그들의 의도된 용도에 효과적인 해당 염을 의미한다. 대표적인 산부가 염은 염산염, 브로민화수소산염, 황산염, 중황산염, 아세트산염, 옥살산염, 발레르산염, 올레산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 라우르산염, 붕산염, 벤조산염, 락트산염, 인산염, 토실산염, 메실산염, 시트르산염, 말레산염, 푸마르산염, 석신산염, 타르타르산염, 아스코르브산염, 글루코헵톤산염, 락토헤프톤산염, 락토타이오산염 및 라우릴황산염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토금속 염은 나트륨, 칼슘, 칼륨 및 마그네슘염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0153] 본 명세서에서 사용되는 용어 "나노미립자 조성물"은 약제학적 분산물을 지칭하되, 약물 입자는 용매에서 분산되고, 유효 평균 입자 크기는 약 1000nm 미만이다.
- [0154] 예로서, "약 20nm 내지 약 1000nm 범위의 유효 평균 입자 크기"라는 어구는 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 총 입자의 적어도 50%가 약 20nm 내지 약 1000nm 범위의 평균 입자 크기를 가진다는 것을 의미한다.
- [0155] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 또한 대상체에서의 mPGES-1에 의해 조절되는 질환 또는 장애의 예방, 완화, 방지, 개선, 억제, 증상의 경감, 증상 출현의 늦춤, 증상 진행의 늦춤을 아우른다.
- [0156] 용어 "통증"은 급성 통증, 만성 통증, 경증의 통증, 중등증 통증, 중증의 통증을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 통증과 관련된 임의의 병태 또는 질환을 의미하고, 통각수용 통증, 염증성 통증 및 병리적 통증을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 통증은 골관절염 통증을 포함한다.
- [0157] 용어 "골관절염"은 뼈가 만나서 관절을 형성하는 뼈 말단을 뒤덮은 단단하고, 미끄러운 조직인 연골의 파괴를 특징으로 하는 만성 유형의 관절염을 의미한다. 일부 다른 형태의 관절염, 예컨대 류마티스 관절염과 달리, 골관절염은 관절 기능에만 영향을 미치며, 피부 조직, 폐, 눈 또는 혈관에 영향을 미치지 않는다. 관절 내 건강한 연골은 뼈가 서로에 대해 미끄러지는 것을 가능하게 하며, 또한 물리적 움직임의 충격으로부터 에너지를 흡수한다. 골관절염에서, 연골의 표면층은 파손되며, 차츰 닳게 된다. 연골의 이런 파손은 연골 아래의 뼈가 함께 문질러지게 하여, 통증, 부종 및 관절 운동의 상실을 야기한다. 시간에 따라, 관절은 그의 정상 형상을 상실할 수 있다. 또한, 골증식체 또는 골극으로 불리는 뼈의 작은 침착물이 관절의 가장자리에서 자라날 수 있다. 조그마한 뼈 또는 연골은 부서지고, 관절 공간 내에서 유동할 수 있다. 이는 관절에 대한 더 많은 통증 및 손상을 야기하며, 강직도 및 통증을 야기할 수 있어서, 골관절염을 갖는 사람이 해당 관절을 사용하는 것을 어렵게 만든다. 골관절염은 또한 인대 및 반월판을 손상시킬 수 있다. 시간에 따라 골관절염은 관절 대체에 대한 필요를 만들 수 있다.
- [0158] 용어 "골관절염 통증"은 포유류의 관절에서, 예컨대 인간의 관절에서 골관절염에 의해 야기된 통증을 의미한다. 통증은 관절 및 관절을 둘러싸는 조직으로부터 나오는 것으로 포유류에 의해 인식된다.
- [0159] 용어 "대상체"는 인간 및 다른 동물, 예컨대 가축(예를 들어, 고양이 및 개를 포함하는 가정용 반려동물) 및 비-가축(예컨대 야생동물)을 포함하는 포유류를 포함한다. 바람직하게는, 대상체는 인간 환자이다.
- [0160] 용어 "기준"은 연구에서 발견된 변형으로부터 측정된 치료의 개시 시 모은 해당 정보를 지칭한다. 기준은 또한 알려지지 않은 것이 측정되거나 또는 평가될 때에 비교되는 공지된 값 또는 양으로서 기재될 수 있다.
- [0161] 용어 "AE"는 유해 사례를 지칭한다.
- [0162] 용어 "AUC"는 혈장 농도-시간 곡선하 면적을 지칭한다.
- [0163] 용어 "AUC_{0-tlast}"는 시점 0으로부터 마지막 정량화 가능한 농도까지의 혈장 농도-시간 곡선하 면적을 지칭한다.
- [0164] 용어 "AUC_{0-72h}"는 시점 0으로부터 투약 후 72시간까지의 혈장 농도-시간 곡선하 면적을 지칭한다.
- [0165] 용어 "AUC_{0-∞}"는 시점 0으로부터 무한대까지의 혈장 농도-시간 곡선하 면적을 지칭한다.
- [0166] 용어 "EAUC_{0-24h}"는 시점 0으로부터 투약 후 24시간까지의 효과-시간 곡선하 면적을 지칭한다.
- [0167] 용어 "EAUC_{0-336h}"는 시점 0으로부터 336시간까지의 효과-시간 곡선하 면적을 지칭한다.

[0168] 용어 "E_{avg0-24h}"는 24시간에 걸친 평균 PGE₂ 저해를 지칭한다.

[0169] 용어 "E_{baseline}"은 기준 농도를 지칭한다.

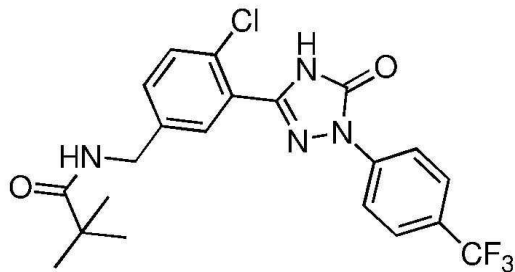
[0170] 용어 "E_{peak}"는 최대 효과를 지칭한다.

[0171] 용어 "ET_{max}"는 최대 효과에 도달되는 시간을 지칭한다.

[0172] 용어 "t_{1/2}"은 겔보기 혈장 말단 제거 반감기를 지칭한다.

[0173] **mPGES-1 저해제**

[0174] 적합한 mPGES-1 저해제는 본 명세서에 전문이 참조에 의해 포함된 국제 특허 출원 공개 WO 2013/186692('692 출원')에 개시된 것을 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는다. 이들 mPGES-1 저해제는 다양한 질환 및 병태에서 통증 및 염증의 치료에 유용하다. '692 출원에 개시되어 있는 한 가지 mPGES-1 저해제는 하기 구조식을 갖는 N-(4-클로로-3-(5-옥소-1-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,5-다이하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤질)피발아마이드('화합물 I') 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0175]

[0176] **약제학적 조성물**

[0177] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 특히 경구, 비경구, 흡입, 경피, 경점막 및 비강 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 바람직하게는, 약제학적 조성물은 경구로 투여된다.

[0178] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 약10mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 50mg, 약 75mg, 약 90mg, 약 120mg, 약 150mg, 약 180mg, 약 200mg, 약 250mg, 약 300mg, 약 350mg, 약 400mg, 약 450mg, 또는 약 500mg의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유할 수 있다.

[0179] 경구 투여를 위한 약제학적 조성물은 다양한 형태, 예를 들어, 정제, 캡슐, 과립(동의어로, "비드" 또는 "입자" 또는 "펠릿"), 용액, 현탁액, 에멀션, 분말, 건조 시럽 등일 수 있다. 일 실시형태에서, 경구 투여를 위한 약제학적 조성물은 과립, 정제 또는 캡슐의 형태이다. 바람직한 실시형태에서, 경구 투여를 위한 약제학적 조성물은 정제 형태이다.

[0180] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명은 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능하고, 선택적으로 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하여 약제학적 조성물을 형성하는 단계를 포함한다.

[0181] 약제학적 조성물의 제조 방법은, 예를 들어, (1) 활성 성분을 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 과립화시켜 과립을 얻는 단계, 및 (2) 형성된 과립을 경구 투여의 적합한 투약 형태로 전환시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0182] 다음의 실시예는 당업자가 본 발명을 실행하는 것을 가능하게 하도록 제공되며, 단지 본 발명을 예시한다. 실시예는 본 발명의 범주의 제한으로서 해석되어서는 안 된다.

[0183] **실시예**

[0184] **실시예 1:**

- [0185] 경구 투여한 화합물 I의 파트 3, I상 연구를 수행하여 건강한, 성인 대상체에서의 단일 상승 용량(파트 1a), 및 노인 대상체에서의 단일 용량(파트 2)의 안전성, 내약성 및 약물동태학(PK); 건강한, 성인 대상체에서의 PK에 대한 식품의 효과(파트 1b)를 평가하고; 건강한, 성인 대상체에서 프로스타노이드 대사에 대한 효과를 셀레콕시브(celecoxib)와 비교하였다(파트 3).
- [0186] **목적:**
- [0187] 연구의 주요 목적은 다음과 같다:
- [0188] 파트 1a(단일 상승 용량) - 건강한 성인 대상체에서의 화합물 I의 단일 상승 용량의 안전성 및 내약성;
- [0189] 파트 1b(식품 효과) - 건강한 성인 대상체에서 화합물 I의 혈장 약물동태학(PK)에 대한 식품의 효과;
- [0190] 파트 2(노인 대상체) - 노인 대상체에서 화합물 I의 단일 경구 용량의 내약성; 및
- [0191] 파트 3(프로스타노이드 대사) - 건강한 성인 대상체에서 프로스타노이드 대사의 소변 마커에 대한 화합물 I 및 셀레콕시브의 효과 비교.
- [0192] **방법론:**
- [0193] 파트 1은 건강한 대상체에서의 단일-상승 용량, 이중맹검, 순차적 그룹 연구(파트 1a)이며, 식품 효과를 평가하기 위해 선택된 코호트의 단일-순서 크로스오버 연구(파트 1b)를 포함하였다.
- [0194] 파트 2는 노인 대상체의 단일 코호트에서의 단일-용량, 이중-맹검 연구였다. 파트 3은 건강한 성인 대상체에서 프로스타노이드 대사에 대한 가장 높게 용인되는 화합물 I 용량 및 셀레콕시브(celecoxib)의 효과를 비교하는 개방-표지, 무작위, 2-기간, 단일 용량, 크로스오버 연구였다.
- [0195] **대상체의 수(계획 및 분석):**
- [0196] 파트 1a에서, 8명의 6개 그룹에서 48명의 대상체를 연구하는 계획을 하였다. 48명의 대상체가 시작하였고, 연구를 완료하였다.
- [0197] 식품 효과 파트 1b에서, 공복 기간을 완료한 파트 1a로부터의 2개 그룹에서의 12명 대상체를 섭식 기간을 시작하는 계획을 세웠으며; 1명의 대상체는 섭식 기간 전에 철수하였고, 11명의 대상체는 섭식 기간을 완료하였다. 파트 2에서, 1개 그룹에서 8명의 대상체를 연구하는 계획을 세웠고, 8명의 대상체가 시작하고 나서 연구를 완료하였다. 파트 3에서, 1 그룹에서 20명의 대상체에 대해 계획을 세웠고, 20명의 대상체가 시작하고 나서 연구를 완료하였다.
- [0198] **포함을 위한 진단 및 주요 기준:**
- [0199] 파트 1 및 파트 3은 18세 이상 내지 55세 이하의 건강한 남성 또는 여성 대상체를 포함하였고, 파트 2는 65세 이상의 건강한 남성 또는 여성을 포함하였다.
- [0200] **시험 제품, 투여 용량 및 투여 방식, 배취 수:**
- [0201] 파트 1a에서, 10mg(그룹 A), 30mg(그룹 B), 100mg(그룹 C), 250mg(그룹 D), 500mg(그룹 E) 및 1000mg(그룹 F)의 화합물 I의 단일 용량을 공복 후에 투여하였다. 각각의 용량 그룹에서, 6명의 대상체는 화합물 I을 받았고, 2명의 대상체는 위약을 받았다. 파트 1b에서, 100 및 250mg의 화합물 I 용량(그룹 C 및 그룹 D)을 식사 후에 투여하였고; 5명의 대상체는 100mg의 화합물 I을 받았고, 6명의 대상체는 250mg의 화합물 I을 받았으며, 2명의 대상체는 위약을 받았다.
- [0202] 파트 2에서, 250mg의 용량을 공복 후에 투여하였다. 6명의 대상체는 화합물 I을 받았고, 2명의 대상체는 위약을 받았다.
- [0203] 파트 3에서, 화합물 I을 공복 후 1000mg의 용량으로 투여하였다. 모든 대상체는 화합물 I을 투여하였고, 모든 대상체는 크로스오버 연구 설계에서 400mg의 셀레콕시브를 받았다.
- [0204] **치료의 지속기간:**
- [0205] 단일 경구 용량을 모든 대상체에 투여하였다. 파트 1에서, 그룹 C 및 그룹 D의 대상체는 파트 1a에서 공복 후에 단일 경구 용량을 받았고, 파트 1b에서 식사 후에 단일 경구 용량을 받았다.
- [0206] **평가 기준:**

- [0207] **약물동태학:**
- [0208] 화합물 I의 혈장 및 소변 농도의 분석을 위한 혈액 및 소변 샘플.
- [0209] **약력학:**
- [0210] 파트 1a 및 3에서, 전혈 샘플을 인큐베이션시키고 나서, 지질다당류(LPS)-유도된 프로스타글란딘 PGE2 방출에 대해 분석하였다. 파트 3에서, 프로스타노이드 대사물질의 분석을 위해 소변 샘플을 수집하였다.
- [0211] **안전성:**
- [0212] 유해사건(AE), 활력징후, 12-전극 심전도(ECG), 임상 실험 평가 및 신체검사.
- [0213] **통계학적 방법:**
- [0214] 적절하다면, PK, 약력학(PD) 및 안전성 데이터에 대한 통계학적 개요를 제시하였다. 윈놀린(WinNonlin)에서의 비구획 절차를 이용하여 화합물 I의 혈장 농도로부터 화합물 I의 단일 경구 용량 후의 PK 파라미터를 결정하였다. 검정력 모델을 이용하여 용량 비례를 평가하였고, t_{max} 를 크루스칼-왈리스(Kruskal-Wallis) 검정을 이용하여 분석하였다. PK에 대한 식품의 효과를 혼합 효과 모델을 이용하여 100 및 250mg 용량에서 평가하였다. 고정 효과로서 연령에 따른 분산분석(ANOVA)을 이용하여 파트 1a 및 파트 2에서의 250mg 용량 수준으로 노인(65세 초과) 대 비노인(65세 미만)에 대해 PK에 대한 연령의 효과를 평가하였다. PD 분석을 위해, 생체의 LPS-유도된 PGE2 방출의 감소%를 계산하였다. 파트 3에 대해, 프로스타노이드 대사물질의 소변 배출을 또한 평가를 또한 평가하였다. 데이터를 정해진 시간 간격에 따른 기준으로부터의 변화%에 따라서 절대값뿐만 아니라 크레아티닌 정규화된 소변바이오마커 양으로서 제시한다. 공분산 분석(ANCOVA) 모델을 이용하여 소변 바이오마커의 기준으로부터의 변화%를 평가하였다
- [0215] **결과:**
- [0216] **안전성:** 1000mg까지의 단일 용량은 건강한 성인 대상체에 의해 잘 용인되었다. 치료 유발 AE의 발생률 또는 중증도에 대한 용량 효과의 증거가 없었다. 임상적으로 유의한 실험 이상 또는 ECG 소견은 관찰되지 않았다.
- [0217] **약물 동태학:** 화합물 I의 단일 경구 용량 후에, 10 및 30mg의 용량에서의 빠른 흡수(중앙값 T_{max} 2시간) 및 100 내지 1000mg 용량에서의 정적 흡수가 있었다. 평균 $T_{1/2}$ 는 41.7 내지 54.5시간의 범위였고, 용량과 독립적이었다.
- [0218] 10 내지 250mg 용량 범위에 걸쳐 화합물 I에서 거의 비례하는 증가가 관찰된 반면, 보다 고용량(250 내지 1000mg)에서 약간 비례하는(sub-proportional) 증가가 관찰되었다. 노인 대상체에서 주목할 만한 약물 동태학적 차이 또는 임의의 생화학적 또는 간 효소 마커가 관찰되지 않았다.
- [0219] **생체의 LPS-유도 PGE₂ 방출의 저해:**
- [0220] 전혈에서의 생체의 LPS-유도된 PGE2 방출의 변화%는 약력학(PD) 바이오마커이다. 균질 시분해 형광 방법(homogeneous time-resolved fluorescence method)을 이용하여 전혈 중의 PGE2 수준을 추정하였다. PD 파라미터($EAUC_{0-336h}$, $E_{baseline}$, $EAUC_{0-24h}$ 및 E_{peak} , 및 ET_{max})를 기준(-제1일과 사전 투약의 평균)으로부터의 감소%(저해%)를 이용하여 추정하였다.
- [0221] 10mg 내지 1000mg의 화합물 I의 단일 경구 용량 후에, 생체의 LPS-유도된 PGE2 방출의 뚜렷한 용량-의존적 저해가 있었다. PGE2 방출의 감소는 보다 저용량으로 투약 후 대략 24시간 동안 분명하였고, 보다 고용량에 의해 보다 장기간 동안 유지되었다. 250 및 500mg 용량에서 적어도 168시간 동안 거의 최대의 저해가 유지되었고, 1000mg 화합물 I 투약 후 336시간에 여전히 분명하였다. $EAUC_{0-336h}$, $EAUC_{0-24h}$ 및 최대 저해(E_{peak})는 위약과 통계적으로 달랐다. 도 1은 건강한 공복 대상체에서의 화합물 I의 단일 경구 용량 후 생체의 LPS-자극된 PGE2 농도의 기준으로부터의 저해%를 도시한 도면.
- [0222] 정량하한 미만의 농도는 계산을 위한 보다 낮은 정량하한의 1/2로서 처리하였다.
- [0223] 비자극 PGE2 농도가 개개 대상체에 대해 평균 비자극 PGE2보다 3배 초과이고 기준값보다 1/2 이상인 시점은 저해%의 계산에 포함시키지 않았다. 투약 전 LPS-유도된 PGE2가 비자극 PGE2 미만이라면, 값을 저해의 계산에 사용하지 않았다.

[0224] 표 1은 연구의 파트 1a에서 평가한 화합물 I의 PD 분석의 요약을 나타낸다.

표 1

공복의 건강한 대상체에서 화합물 I 또는 위약의 단일 경구 용량 후에 생체의 LPS-유도된 PGE2 방출의 저해% 분석

파라미터	위약	화합물 I의 용량						
		(N=12)	10 mg (N=6)	30 mg (N=6)	100 mg (N=6)	250 mg (N=6)	500 mg (N=6)	1000 mg (N=6)
EAUC _{0-336h} (%h)	LS 평균	1497 ^a	-3824	8736	11612	14461	17914	19277
	LS 평균의 차이 ^b		-5321	7240	10115	12965	16417	17780
	차이에 대한 95% CI ^b		-14306 내지 3665	-1746 내지 16225	1130 내지 19101	3979 내지 21950	7432 내지 25403	8795 내지 26766
	차이에 대한 p-값 ^b		0.238	0.111	0.028	0.006	<0.001	<0.001
EAUC _{0-24h} (%h)	LS 평균	-58.5	898	970	1650	1550	1707	1028
	LS 평균의 차이 ^b		956	1028	1709	1608	1766	1086
	차이에 대한 95% CI ^b		239 내지 1674	311 내지 1746	991 내지 2426	891 내지 2326	1048 내지 2483	369 내지 1804
	차이에 대한 p-값 ^b		0.010	0.006	<0.001	<0.001	<0.001	0.004
E _{peak} (%)	LS 평균	67.8	77.7	72.8	91.6	92.8	87.7	81.8
	LS 평균의 차이 ^b		9.90	4.94	23.8	24.9	19.9	14.0
	차이에 대한 95% CI ^b		-3.94 내지 23.7	-8.90 내지 18.8	9.94 내지 37.6	11.1 내지 38.8	6.04 내지 33.7	0.125 내지 27.8
	차이에 대한 p-값 ^b		0.156	0.475	0.001	<0.001	0.006	0.048
ET _{max} ^c (h)	중앙값	12.0	4.00	3.04	7.02	2.03	12.0	144
	중앙값 차이 ^b		-8.02	-8.98	-7.50	-9.94	-0.0333	112
	차이에 대한 95% CI ^b		-92.0 내지 2.00	-93.9 내지 4.00	-94.0 내지 9.98	-94.0 내지 0.0167	-84.0 내지 36.0	24.0 내지 160
	차이에 대한 p-값 ^b		0.010	0.005	0.220	0.027	0.777	0.027

^a EAUC_{0-336h}에 대해 N=11

^b 위약 대비

^c 중앙값, 위약으로부터의 중앙값 차이 및 근사적 95% CI

약어: CI = 신뢰구간; LS = 최소 제곱법; N = 대상체의 수.

[0225]

[0226]

파트 3에서, 1000mg으로 화합물 I의 단일 경구 용량 후에, LPS-유도된 PGE2 농도의 현저한 저해가 있었고, 대략 50% 저해가 투약 후 적어도 168시간 동안 유지된다. 400mg으로 셀레콕시브의 단일 경구 용량 후에, 최대 저해는 화합물 I에 의해 달성된 것과 유사하게 나타났지만, 효과의 지속기간은 상당히 더 짧았고, 투약 후 48시간 후에 보이는 저해는 없었다. 결과를 이하의 표 2에 나타낸다.

표 2

공복의 건강한 대상체에서 화합물 I 또는 셀레콕시브의 단일 경구 용량 후에 생체의 LPS-유도된 PGE2 방출의 저해% 분석

파라미터		셀레콕시브 400 mg (N=20)	화합물 I 1000 mg (N=20)
EAUC _{0-336h} (%·h)	LS 평균	-10159 ^a	8866
	LS 평균의 차이 ^b		19024
	차이에 대한 95% CI ^b		8458 내지 29591
	차이에 대한 p-값 ^b		<0.001
EAUC _{0-24h} (%·h)	LS 평균	1421	1428
	LS 평균의 차이 ^b		7.89
	차이에 대한 95% CI ^b		-194 내지 210
	차이에 대한 p-값 ^b		0.935
E _{peak} (%)	LS 평균	89.1	87.2
	LS 평균의 차이 ^b		-1.87
	차이에 대한 95% CI ^b		-5.09 내지 1.36
	차이에 대한 p-값 ^b		0.239
ET _{max} ^c (h)	중앙값	6.00	12.0
	중앙값 차이 ^b		6.00
	차이에 대한 95% CI ^b		0.0500 내지 24.0
	차이에 대한 p-값 ^b		0.003

^a EAU_{0-336h}에 대해 N=18

^b 셀레콕시브 대비

^c 중앙값, 셀레콕시브로부터의 중앙값 차이 및 근사적 95% CI

정량화한 미만의 농도를 계산을 위해 정량화한의 1/2로서 처리하였다. 비자극 프로스타글란딘 E2(PGE2) 농도가 개개 대상체에 대해 평균 비자극 PGE2보다 3배 초과이고 기준값보다 1/2 이상인 시점은 저해%의 계산에 포함시키지 않았다.

[0227]

[0228] **실시예 2:**

[0229] 경구 투여한 화합물 I의 2-파트, I상 연구를 수행하여 건강한 대상체에서 다회 용량 증량(multiple ascending dose: MAD)(파트 1), 그리고 노인 대상체에서의 다회 용량의 안전성, 내약성 및 약물동태학을 평가하였다.

[0230] 목적

[0231] 주요 목적은 다음과 같다:

[0232] • 파트 1(건강한 대상체에서의 MAD)- 건강한 성인 대상체에서 다회 경구 용량의 화합물 I의 안전성 및 내약성을 평가하는 것.

[0233] • 파트 2(노인 대상체)- 노인 대상체에서 다회 경구 용량의 화합물 I의 안전성 및 내약성을 평가하는 것.

[0234] 파트 1에서의 부차적 목적(건강한 대상체에서의 MAD)은 다음을 평가하는 것이었다:

[0235] • 건강한 성인 대상체에 대한 다회 용량 후에 화합물 I의 혈장 PK 및 뇌척수액(CSF) 농도.

[0236] • 건강한 성인 대상체에서의 생체의 LPS-자극된 전혈 PGE2에 대한 화합물 I의 다회 용량 효과.

[0237] • 건강한 성인 대상체에서 프로스타노이드 대사의 소변 마커에 대한 화합물 I의 다회 용량 효과.

[0238] • 건강한 성인 대상체에서 소변 6-β 하이드록실 코티솔/코티솔 몰비 및 혈장 4-β 하이드록시콜레스테롤에 대한 다회 용량의 화합물 I의 효과.

[0239] 파트 2에서의 부차적 목적(노인 대상체)은 다음을 평가하는 것이었다:

[0240] • 노인 대상체에서 다회 용량 용량 후 화합물 I의 혈장 PK.

[0241] ● 노인 대상체에서 프로스타노이드 대사의 소변 마커에 대한 화합물 I의 다회 용량 효과.

[0242] 파트 1:

[0243] 파트 1은 건강한 대상체에서 MAD, 이중맹검, 순차적-그룹 연구로 이루어졌다. 24명의 성인 남성 및 여성 대상체를 3개의 코호트에 모집하였다. 대상체를 28일의 지속기간 동안 화합물 I 또는 위약을 각각 받도록 각각 6:2의 비로 무작위화시킨 8명의 코호트에서 순차적 방식으로 등록하였다. 화합물 I의 3회 용량 수준(25, 75 및 130 mg)을 각각 코호트 A, B 및 C에서 연구하였다. 파트 1에서 각각의 코호트에 대해, 제1일 내지 제28일(제1일과 제28일을 포함)에 아침에 공복 상태에서 계획된 화합물 I, qd 투약을 하였다. 각각의 코호트 내 대상체는 동일한 날에 투약을 시작하였고, 제1일에 대상체 간의 용량 간격은 5분 미만이었다.

[0244] 파트 2:

[0245] 파트 2는 28일의 지속 기간 동안 화합물 I 또는 위약을 각각 받도록 6:2의 비로 무작위화시킨 8명의 노인 대상체의 단일 코호트에서 다중 용량, 이중맹검 연구로 이루어졌다. 노인 코호트에 대해, 제1일 내지 제28일(제1일과 제28일을 포함)에 아침에 공복 상태에서 75mg의 화합물 I, q.d. 투약을 하였다. 연구 파트 둘 다에 대해, 제1일 투약의 28일 이내에 대상체를 선별하였다. 등록된 대상체를 추가 적격 확인을 위해 -제2일에 임상 연구 시설(clinical research unit: CRU)에 입원시켰다. 각각의 대상체는 1 치료 기간에만 참여하였고, -제2일(투약 2일 전) 내지 제30일(제28일에 마지막 용량 후 48시간)의 CRU에 남아있었다. 모든 대상체는 제31일, 제32일, 제33일, 제34일 및 제35일에 비거주 방문을 위해, 그리고 제42일에 최종의 연구 후 방문을 위해 복귀하였다.

[0246] 생체의 LPS-유도 PGE₂ 방출의 저해:

[0247] 25mg 내지 130mg qd의 화합물 I의 다회 경구 용량 후에, 제1일, 제10일 및 제28일에 생체의 LPS-유도된 PGE₂ 방출의 뚜렷한 약물-관련 저해가 있었다. EAUC_{0-24h}, E_{avg0-24h} 및 E_{peak}는 제28일에 130mg의 화합물 I과 위약 간의 E_{peak} 비교를 제외하고 제1일, 제10일 및 제28일에 화합물 I 용량 모두에 대해 위약과 통계적으로 유의하게 상이하였다. 각각의 용량 수준에 대해, 최대 저해가 빠르게 달성되었고(제1일에 투약 후 30분의 첫 번째 샘플링의 사례에 의해 도달됨) 각각의 24시간 투약 기간에 걸쳐 유지되었다. 생체의 LPS-유도된 PGE₂ 방출의 저해 정도는 일반적으로 용량 사이에 그리고 연구일에 걸쳐 유사하였다. 통계학적 분석은 일반적으로 각각의 용량 수준에 대해 일수(제1일과 비교되는 제10일 및 제28일) 사이에 유의한 차이를 나타내지 않았다(표 3).

표 3

건강한 대상체에서의 화합물 I 또는 위약의 다회 용량 후에 생체의 LPS-유도된 PGE₂ 방출의 저해% 분석

파라미터	일수	치료	N	LS 평균	LS 평균의 차이 (화합물 I- 위약)	차이에 대한 95% CI (화합물 I- 위약)		p-값
						하한	상한	
EAUC _{0-24h} (%·h)	1	위약 qd	6	337				
		25 mg qd	6	1562	1225	627	1823	<0.001
		75 mg qd	6	1555	1218	608	1828	<0.001
		130 mg qd	6	1369	1032	433	1630	0.001
	10	위약 qd	6	-18.1				
		25 mg qd	6	1443	1461	863	2059	<0.001
		75 mg qd	6	1542	1560	950	2170	<0.001
		130 mg qd	6	1374	1392	793	1990	<0.001
	28	위약 qd	6	340				
		25 mg qd	6	1621	1281	682	1879	<0.001
		75 mg qd	6	1696	1356	746	1966	<0.001
		130 mg qd	6	1531	1192	593	1790	<0.001
E _{avg0-24h} (%)	1	위약 qd	6	14.2				
		25 mg qd	6	65.7	51.6	26.5	76.6	<0.001
		75 mg qd	6	65.4	51.2	25.7	76.8	<0.001
		130 mg qd	6	57.6	43.5	18.4	68.5	0.001
	10	위약 qd	6	-0.758				
		25 mg qd	6	60.6	61.3	36.3	86.4	<0.001
		75 mg qd	6	64.7	65.4	39.9	91.0	<0.001
		130 mg qd	6	57.6	58.4	33.3	83.5	<0.001
	28	위약 qd	6	14.2				
		25 mg qd	6	67.5	53.4	28.3	78.4	<0.001
		75 mg qd	6	70.6	56.4	30.9	82.0	<0.001
		130 mg qd	6	63.8	49.6	24.5	74.7	<0.001
	1	위약 qd	6	55.4				

[0248]

파라미터	일수	치료	N	LS 평균	LS 평균의 차이 (화합물 I- 위약)	차이에 대한 95% CI (화합물 I- 위약)		p-값
						하한	상한	
						E_{peak} (%)	25 mg qd	
	75 mg qd	6	82.1	26.7	8.56	44.9	0.005	
	130 mg qd	6	77.8	22.3	4.52	40.2	0.015	
	10	위약 qd	6	38.7				
		25 mg qd	6	83.7	45.0	27.2	62.8	<0.001
		75 mg qd	6	81.4	42.7	24.6	60.9	<0.001
		130 mg qd	6	79.6	40.9	23.1	58.7	<0.001
	28	위약 qd	6	66.2				
		25 mg qd	6	84.2	18.0	0.207	35.8	0.047
		75 mg qd	6	87.4	21.2	3.05	39.4	0.023
		130 mg qd	6	80.1	13.9	-3.94	31.7	0.124
ET_{max}^a (h)	1	위약 qd	6	12.0				
		25 mg qd	6	6.00	-6.00	-17.9	5.50	0.051
		75 mg qd	6	23.8	5.77	-0.133	11.8	0.506
		130 mg qd	6	4.00	-10.0	-21.8	5.50	0.189
	10	위약 qd	6	12.0				
		25 mg qd	6	5.00	-7.00	-11.8	0	0.060
		75 mg qd	6	12.0	-0.0333	-11.8	4.00	0.346
		130 mg qd	6	4.00	-6.03	-17.8	-2.00	0.012
	28	위약 qd	6	12.0				
		25 mg qd	6	2.00	-6.00	-10.0	1.00	0.270
		75 mg qd	6	10.0	0.0333	-4.00	10.0	0.560
		130 mg qd	6	12.0	0.177	-5.98	12.0	0.392

정량화한 미만의 농도를 후속 계산을 위해 정량화한 것으로 처리하였다.

비자극 PGE₂ 수준이 비자극 PGE₂의 평균보다 3배 초과이고 특정 대상체에 대한 기준 이상인 시점은 이들 파라미터의 계산에 포함시키지 않았다.

기준은 -제 1일의 평균이며, 투약 전 LPS는 PGE₂를 자극하였다.

약어: CI = 신뢰구간; EAUC_{0-24h} = 시점 0으로부터 투약 후 24시간까지의 유효 시간 곡선하 면적; E_{avg0-24h} = 24시간에 걸친 평균 PGE₂ 저해; E_{peak} = 최대 효과; ET_{max} = 최대 효과에 도달되는 시간; LS = 최소 제곱; N = 대상체의 수; PGE₂ = 프로스타글란딘 E₂; qd = 1일 1회.

^a 중앙값, 위약으로부터의 중앙값 차이 및 근사적 95% CI

[0249]

[0250]

실시예 3:

[0251]

중등증의 골관절염 통증을 갖는 환자에서의 화합물 I의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 12주, 이중맹검, 무작위화된, 병행 그룹 연구를 발견하는 II상 용량 범위.

[0252]

국제 의약품 규제 조화 위원회(International Conference on Harmonization: ICH), 임상실험 실시기준(Good Clinical Practice: GCP) 가이드라인, 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)에 따른 윤리 원칙 및 인도 보건부의 중앙의약품 표준 통제국(Central Drugs Standard Control Organization)에 의해 발행된 인도의 제약품에 대한 임상시험 가이드라인(guidelines for Clinical Trials on Pharmaceutical Products in India) - GCP에 따라 연구를 수행한다.

[0253]

목적:

[0254]

중등증 골관절염 통증을 가진 환자에서, 위약에 비교되는 12주 동안의 10mg, 25mg 및 75mg의 매일의 용량에서 경구로 주어지는 화합물 I의 효능을 평가하는 것.

[0255]

중등증 골관절염 통증을 가진 환자에서, 위약에 비교되는 12주 동안의 10mg, 25mg 및 75mg의 매일의 용량에서 경구로 주어지는 화합물 I의 안전성 및 내약성을 평가하는 것.

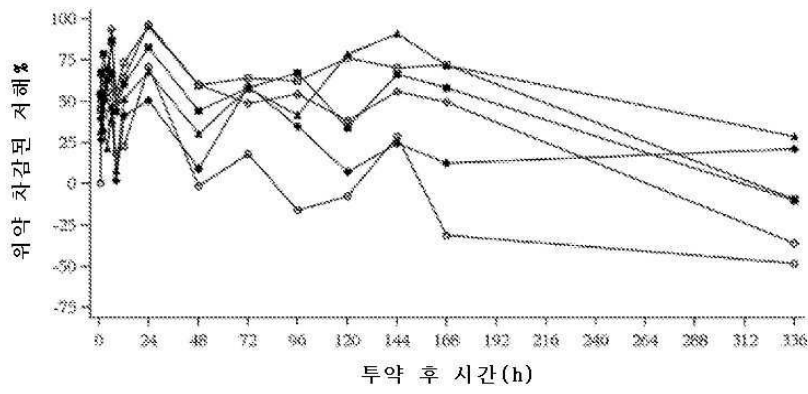
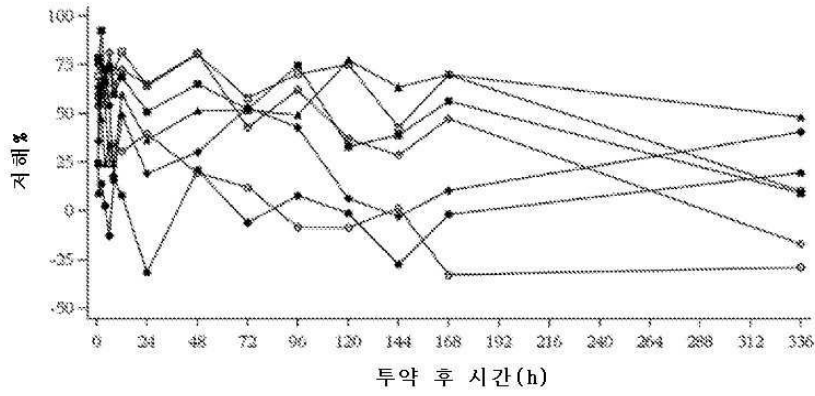
- [0256] ● 중등증 골관절염 통증을 가진 환자에서, 10mg, 25mg 및 75mg의 매일의 용량에서 경구로 주어지는 화합물 I을 이용하여, 화합물 I 및 그의 대사물질(들)의 약물동태학을 평가하는 것.
- [0257] ● 전혈에서의 생체의 지질다당류 (LPS)-자극된 프로스타글란딘 E2(PGE2) 방출에 대한 화합물 I의 효과를 평가하고, 약물동태학과 약력학 관계를 평가하는 것.
- [0258] 연구 설계:
- [0259] 이는 4-아암(four-arm), 무작위화된, 이중맹검, 이중위약(double dummy), 병행 그룹, 위약-통제 연구이다. 연구는 3회의 연구 기간을 포함한다: 세척(2주), 이중맹검 치료 기간(12주) 및 후속기간(2주)을 포함하는 선별.
- [0260] 서명한 사전 동의서를 제공한 후에, 미국 류마티스학회(ACR) 기준10, 11에 따라 임상 및 방사선 진단으로 고관절 또는 무릎의 원발성 골관절염이 확인되고, 등록 전 적어도 3개월 동안 증상을 보이고 NSAID 또는 다른 경구 진통제 요법을 받을 수도 있고 또는 받지 않을 수도 있는 40 내지 70세(40세와 70세를 포함)의 남성 및 여성을 모집한다.
- [0261] 선별 전 적어도 1주의 기간 동안 임의의 경구 NSAID 또는 다른 진통제 치료를 받지 않은 대상체는 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정해지는 중등증 통증 강도를 보고하여야 한다. 선별 전 적어도 2주의 기간 동안 경구 NSAID를 받은 대상체에 통증 의약이 모두 중단되는 동안인 7일까지 또는 5회의 반감기까지 세척 기간을 겪도록 요청한다. 사전 경구 NSAID를 받은 대상체는 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최대 40mm 및 최소 74mm 및 무작위화 전 24시간 동안 가장 중증으로 이환된 관절에서의 선별에 비해 최소 15mm의 증가로서 정해지는 중등증 통증 강도를 보고하여야 한다. 선별 시 가장 중증으로 병에 걸린 것으로 평가되는 관절을 연구 내내 평가한다.
- [0262] 적격인 대상체를 1:1:1:1 비로 이중위약, 이중맹검 설계에서 다음의 아암 중 하나에 무작위 배정한다. 치료 아암에 따른 무작위화는 이전의 NSAID를 받은 대상체뿐만 아니라 연골보호제에 의한 배경 치료를 받은 대상체에 대해 균형을 이룬다.
- [0263] 아암 1: 화합물 I, 10mg, 12주 동안 QD
- [0264] 아암 2: 화합물 I, 25mg, 12주 동안 QD
- [0265] 아암 3: 화합물 I, 75mg, 12주 동안 QD
- [0266] 아암 4: 위약, 12주 동안 QD
- [0267] 대상체는 7회의 방문; 선별 방문, 기준/무작위화 방문, 제2주, 제4주, 제8주, 제12주의 방문 및 연구 약물의 마지막 투약 2주 후의 후속 방문을 겪는다. 제2주, 제4주, 제8주, 제12주 및 후속 방문 시 효능 평가를 수행한다. 사전 동의한 대상체의 소집단은 PK/PD 하위 연구에 참여하며(PK에 대해 치료군 당 20명까지의 대상체 및 PD에 대해 치료군 당 10명의 대상체) PK 및 PD에 대한 일련의 혈액 샘플을 특정 시점에 이들 대상체로부터 수집한다.
- [0268] 통증의 상당한 악화를 정한 프로토콜을 경험한 대상체는 세척 기간 동안뿐만 아니라 연구 처리 기간 내내 구조 진통제로서 최대 2.6 g/일까지 파라세타몰을 사용하는 것을 허용한다.
- [0269] 대상체의 포함 기준:
- [0270] 미국 류마티스 학회(ACR) 임상 및 방사성 기준에 따라 적어도 3개월 동안 고관절 또는 무릎의 원발성 골관절염으로 진단된 40 내지 70세의 남성 및 여성 대상체.
- [0271] 선별 전 적어도 1주의 기간 동안 임의의 경구 NSAID 또는 다른 진통제 치료를 받지 않은 대상체는 가장 중증으로 이환된 관절에서의 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm로서 정의되는 방문 1 및 방문 2에서의 중등증 통증 강도를 보고하여야 한다.
- [0272] 선별 시 적어도 2주 동안 사전 경구 NSAID 및/또는 다른 경구 진통제 의약을 받은 대상체는 0 내지 100 시각 통증 척도(편평한 표면 상에서의 보행 시 통증. WOMAC 3.1, 부문 A, 질문 1)에 대해 최소 40mm 및 최대 74mm 및 가장 중증으로 이환된 관절에서의 선별에 비해 최소 15mm의 증가로서 정의되는 방문 2에서 중등증 통증 강도를 가져야 한다.

- [0273] 임상 종료점:
- [0274] • 치료 12주의 마지막에 웨스턴 온타리오주 및 맥마스터 유니버시티 골관절염 지표 3.1 통증 부척도(WOMAC-PS)의 기준으로부터의 평균 변화.
- [0275] • 치료의 2, 4 및 8주의 마지막에 그리고 후속기간에(14주) WOMAC-3.1 통증 부척도의 기준으로부터의 평균 변화.
- [0276] • 치료의 2, 4, 8 및 12주의 마지막에 그리고 후속기간(14주)에 WOMAC-3.1 신체적 기능 부척도(WOMAC-PFS)의 기준으로부터의 평균 변화.
- [0277] • 치료의 2, 4, 8 및 12주의 마지막에 그리고 후속기간(14주)에 전반적 WOMAC-3.1 지표의 기준으로부터의 평균 변화.
- [0278] • 치료의 2, 4, 8 및 12주의 마지막에 그리고 후속기간(14주)에 0 내지 4점 리커트 척도를 이용하는 요법에 대한 반응의 환자의 전반적 평가(PGART)의 기준으로부터의 평균 변화.
- [0279] • 치료의 2, 4, 8 및 12주의 마지막에 그리고 후속기간(14주)에 0 내지 4점 리커트 척도를 이용하는 요법에 대한 반응의 연구자의 전반적 평가(IGART)의 기준으로부터의 평균 변화.
- [0280] • 효능의 결여때문에 중단되고/되거나 이환된 관절에서의 통증에 대한 구조 의약 사용을 필요로 하는 대상체의 비율.
- [0281] • 4, 12주의 마지막에 OMERACT-OARSI 반응자 기준을 충족시키는 대상체의 비율.
- [0282] • TEAE 및 SAE(특별한 관심 대상의 AE, 예컨대 부종, 고혈압, 울혈성 심부전, 폐 부종, 심부전, 사전에 정해진 상부 GI 사건 및 CV 사건을 포함)의 발생률.
- [0283] • 약물동태학적 분석 세트(PKAS)에 기반하여 제1일 및 제85일에 화합물 I에 대한 최대 혈장 농도(C_{max}), C_{max} 를 달성하는 시간(T_{max}) 및 투약 시간에 대한 혈장 농도-시간 곡선하 면적($AUC_{0-\tau}$).
- [0284] 투약 제1일 및 제85일에 기준으로부터의 생체의 LPS-자극된 전혈 PGE2 방출의 평균 변화.

도면

도면1

건강한 공복 대상체에서의 화합물 I의 단일 경구 용량 후 생체외 LPS-자극된 PGE2 농도의 기준으로부터의 산술평균 저해%.



- 위약(공복)
- ◆ 30mg 화합물 I(공복)
- 250mg 화합물 I(공복)
- ▲ 1000mg 화합물 I(공복)
- ◇ 10mg 화합물 I(공복)
- ◊ 100mg 화합물 I(공복)
- 500mg 화합물 I(공복)