



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년06월22일
 (11) 등록번호 10-1632332
 (24) 등록일자 2016년06월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 9/22 (2006.01) A61K 31/4412 (2006.01)
 A61K 47/38 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
 A61P 29/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-7002065
 (22) 출원일자(국제) 2012년07월13일
 심사청구일자 2014년02월20일
 (85) 번역문제출일자 2014년01월24일
 (65) 공개번호 10-2014-0057248
 (43) 공개일자 2014년05월12일
 (86) 국제출원번호 PCT/MX2012/000067
 (87) 국제공개번호 WO 2013/012307
 국제공개일자 2013년01월24일
 (30) 우선권주장
 MX/a/2011/007675 2011년07월19일 멕시코(MX)
 (56) 선행기술조사문헌
 CN101972236 A*
 KR1020080046673 A*
 EP1356816 B1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 셀 테라피 앤드 테크놀로지, 에스.에이. 디이 씨.브이.
 멕시코, 디. 에프., 씨.피. 04980, 텔레가시온 코 요아칸, 콜. 엑스 하시엔다 코아파, 보테가 1, 칼 자다 데 라 봄바스 넘버 128
 (72) 발명자
 아르덴다리즈 보룬다, 후안
 멕시코, 디.에프., 멕시코 씨.피. 14300, 콜. 프 라도 코아파, 에이브이. 프로롱가시온 디비전 텔 노르테 넘버.4280
 마가나 캐스트로, 호세 아구스틴 로헬리오
 멕시코, 디.에프., 멕시코 씨.피. 14300, 콜. 프 라도 코아파, 에이브이. 프로롱가시온 디비전 텔 노르테 넘버.4280
 세르반테스 구아다라마, 호르헤
 멕시코, 디.에프., 멕시코 씨.피. 14300, 콜. 프 라도 코아파, 에이브이. 프로롱가시온 디비전 텔 노르테 넘버.4280
 (74) 대리인
 김영철, 김 순 영

전체 청구항 수 : 총 13 항

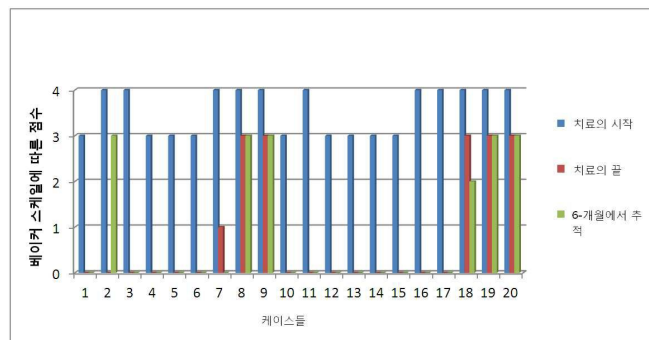
심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 피르페니돈을 함유하는 서방성 정제형의 약학적 조성물의 제조방법 및 인간에서의 만성 신부 전, 유방 구형 구축 및 간 섬유증의 회귀에서 그것의 적용

(57) 요약

본 발명은 약물이 그 투여로부터 12시간의 확장된 시간 동안 생체 활용 가능한 그런 방식으로, 600 밀리그램 내 지 2400 밀리그램의 피르페니돈(PFD)을 포함하는 서방성 정제형의 약학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 이 러한 방식으로, 약물 피르페니돈의 항-섬유증 및 항-염증 작용이 최적화된다. 또한, 본 발명은 경구 투여를 위한 피르페니돈의 다른 약학적 형태들 비교하여 장점들 및 더 높은 치료 효능 및 1차성 사구체 경화증(primary glomerulosclerosis)으로 인한 만성 신부전(chronic renal failure)의 회귀에서 그들의 치료적 적용을 제안하며; 이는 인간에서의 유방 삽입물의 외과적 삽입 후에 관찰되는 유방 구형 구축(breast capsular contracture)에서 유해 효과들의 감소 및/또는 회귀에 더 좋은 활성을 나타내고 간 섬유증(hepatic fibrosis)의 치료에 있어서 중요한 항-TNF- α 및 항-TGF- β 1 작용을 가진다.

대표도 - 도1



명세서

청구범위

청구항 1

서방성 정제형의 약학적 조성물로서,

상기 약학적 조성물은 100, 200, 400 또는 600~2400mg의 피르페니돈, 실리시움 디옥사이드(silicium dioxide), 마이크로크리스탈라인 셀룰로오스, 저점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC), 고점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 및 소듐 스테아릴 푸마레이트를 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 서방형 정제는 하기 양의 공식(quantitative formula)을 포함하는 약학적 조성물:

화합물	양 (Quantity)
피르페니돈	600.0 mg
마이크로크리스탈라인 셀룰로오스	118.8 mg
저점도 HPMC	70.0 mg
고점도 HPMC	46.5 mg
실리시움 디옥사이드	8.5 mg
소듐 스테아릴 푸마레이트	6.2 mg

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 만성 신부전 치료용 또는 회귀용인 약학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 만성 신부전은 1차 사구체 경화증 또는 당뇨병성 신장질환으로 인한 것인 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 인간에서의 유방 삽입물의 외과적 삽입 후에 관찰되는 유방 구형 구축에서의 유해 효과들의 치료용, 감소용, 또는 회귀용인 약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 유방 구형 구축에서의 유해 효과들은 염증, 구형구축, 또는 섬유증인 것인 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 간 섬유증 예방용, 감소용, 되돌림용, 또는 치료용인 약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 피르페니돈은 항-TNF- α 또는 항-TGF- β 1 활성을 가지는 것인 약학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 항-섬유증 또는 항-염증 조성물인 약학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 부형제(vehicle)을 더 포함하는 약학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 12시간까지 생체 이용률을 가지고, 그리하여 낮(day)동안 피르페니돈의 반복 투여를 피하는 것을 특징으로 하는 것인 약학적 조성물.

청구항 12

100, 200, 400 또는 600~2400mg 의 피르페니돈을 포함하는 서방성 정제형의 약학적 조성물의 제조 방법으로서, 상기 방법은 하기 단계들을 포함하는 방법:

단계 1. 피르페니돈 및 실리시움 디옥사이드(silicium dioxide)를 진동 과립기(oscillating granulator)에서 메쉬 스크린을 통하여 스크리닝 하고 리본 블렌더에 위치시키고 혼합하는 단계;

단계 2. 마이크로크리스탈라인 셀룰로오스, 저점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC) 및 고점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)를 진동 과립기에서 메쉬 스크린을 통하여 스크리닝하고 단계 1의 리본 블렌더에 위치시키고 혼합하는 단계;

단계 3. 소듐 스테아릴 푸마레이트를 진동 과립기에서 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고 단계 1의 리본 블렌더에 위치시키고 혼합하는 단계; 및

단계 4. 수득된 과립체(granulate)를 연장된 펀치(elongated punches)를 구비한 스톡스 정제기(Stokes tablet machine)에서 정제로 형성하는 단계.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 방법은 하기 특성 중 하나 이상을 가지는 것인 방법:

- 1) 단계 1, 2, 및 3에서 메쉬 스크린은 메쉬 30 스크린인 특성;
- 2) 단계 1에서 혼합은 5분 동안 수행하는 것인 특성;
- 3) 단계 2에서 혼합은 15분 동안 수행하는 것인 특성;
- 4) 단계 3에서 혼합은 3분 동안 수행하는 것인 특성; 및
- 5) 스톡스 정제기는 하기 압축 파라미터들 중 하나 이상을 가지는 것인 특성: 평균 중량: 850mg + 5%; 경도: 최대 10 kgF; 및 취성(brittleness): 1% 미만.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 피르페니돈(PFD)를 함유하는 서방성 성제형의 약학적 조성물의 제조 방법에 관한 것으로서, 피르페니돈의 다른 경구 약학적 형태들과 비교하여 장점들 및 더 좋은 치료적 효능과 인간 만성 신부전, 유방 구형 구축 및 간 섬유증의 회귀에서 그것의 치료적 적용을 제공한다.

배경 기술

[0002] 피르페니돈은 소분자로 구성된 약물이며, 그 화학적 이름은 5-메틸-1-페닐-2-(1H)-피리돈이다. 이는 분자량 185.23 달톤을 가지는 비-펩티드의 합성 분자이다. 그 화학식은 $C_{12}H_{11}NO$ 이며, 그 구조는 알려져 있다. 현재, 피르페니돈은 넓은 스펙트럼 항-섬유증 약물로서 임상 평가 되어 있다. 피르페니돈은 TGF- β 1, TNF- α , PDGF의 발현 및 가장 중요하게, 콜라겐들의 서로 다른 타입들의 발현을 낮추는 그 활성에서 반영되는 항-섬유증 및 항-염증성 성질들을 가진다. 현재, 단계(Phase) III 연구들이 폐 섬유증, 신장 사구체경화증(kidney glomerulosclerosis)으로 인한 만성 신부전, 간 경변증(hepatic cirrhosis) 및 유방 구형 구축에 대해서 인간을 상대로 수행되고 있다.

[0003] 이미 출간되었거나 또는 출간 과정에 있는, 기본적 및 임상적 조사들은 섬유증 병변(lesions)의 진행을 낮춘다는 점을 나타냈다. 가장 중요한 것은, 피르페니돈은 상기 작용들을 안전하고 비-독성 방식(manner)에서 수행한다는 것이다. 또한, 피르페니돈은 주어진 기관, 예를 들어 간, 피부, 신장, 등에 대한 손상 이후에 섬유증 병변의 형성을 예방하는 것으로 알려져 있다.

[0004] 피르페니돈이 그 치료적 효과들을 수행하는 메커니즘 중 하나는 여러가지 사이토카인들의 작용의 조절을 통하는 것으로 알려져 있다. 피르페니돈은 섬유 형성(fibrogenic) 사이토카인들 및 TNF- α 의 잠재적 저해자이다. 피르페니돈이 TGF- β 1, bFGF, PDGF, 및 EGF와 같은 여러가지 섬유 형성 사이토카인들의 과도한 생합성 및 방출을 저해한다는 것은 문서로 잘 기록되어 있다. 장 S. 등(Zhang S. et al., *Australian and New England J. Ophthalmology* 26:S74-S76 (1998)). 다른 과학적 보고들은 또한 피르페니돈이 마이크로파지들 및 다른 세포들로부터 TNF- α 의 과도한 양의 합성 및 유리(liberation)를 차단한다고 나타낸다, 카인 등(Cain et al., *Int' l J Immunopharmacology* 20:685-695 (1998)).

[0005] 다른 한편, 피르페니돈은 섬유증 병변들을 가지는 조직들을 회복시키고 섬유증 병변들을 또한 예방하는데 적용되어온 약물이다. 이 화합물은, 그 자체로, 알려진 화합물이며 그 약리적(pharmacological) 효과들은, 예를 들어, 일본 출원 공개 번호 87677/1974 및 1284338/1976에 항-발열성(anti-pyretic) 및 진통 효과들을 포함하는 항-염증제로서 기재되어 있다. 1974년 10월 1일에 공개된 미국 특허 번호 3,839,346; 1976년 8월 10일에 공개된 3,974,281; 1977년 8월 16일에 공개된 4,042,699, 및 1977년 10월 4일에 공개된 4,052,509 들은 피르페니돈을 취득하는 방법뿐만 아니라 항-염증제로서 그 사용도 기재한다. 5-메틸-1-페닐-2-(1H)-피리돈의 항-섬유증 활성은 멕시코 특허 182,266에 기재되어 있다.

[0006] 본 발명의 목적인 피르페니돈의 새로운 적용들을 발견하였으며, 이는 그 화합물이 인간에서의 유방 삼입물의 외과적 삼입 후에 관찰되는 유해 효과들(유방 구형 구축)의 감소에 활성이 있음을 나타낸다.

[0007] 또한, 본 발명에서 기재 및 설명된 것으로서, 피르페니돈은 또한 1차성 인간 사구체경화증으로 인한 만성 신부전 및 간 섬유증의 회귀에 효과적이다.

[0008] 현대의 삶은 남성 및 여성 모두에 있어서 허영심 및 자부심의 추종에 의해서 특징지어진다. 이러한 이유로, 미학적 수술은 오늘날 수요가 많다. 미학적 수술에서 가장 요청된 구현예들 중 하나는 유방 삼입술이다. 비록 이런 타입의 수술이 매일 더 안전해 지고 있더라도, 부작용 및 역효과들은 여전히 흔히 존재한다. 유방 삼입술의 시행 이후에 관찰되는 유해 효과들은 염증, 구형 구축 및 섬유증 발달이다. 여러가지 물질들이 상기 부작용들을 감소시키기 위해 테스트되어왔다.

[0009] 현재 미인의 개념은 재건적 및 미용적 목적을 위한 유방 수술에 대한 필요를 증가시켰다. 그러나, 상기 의학적 절차의 엄청난 유용성에도 불구하고, 수술 후 가장 빈번한 합병증들 중 하나는 삼입물 주변의 부기(swelling) 및 구형의 구축이다. 상기 합병증들은 환자의 물리적 및 심리적 변경(alteration)에서 비롯된 기형(malformation), 단단함(hardness) 및 유방 통증을 초래한다. 구형 구축의 원인들 및 발병기원(histopathogenesis)은 명확하게 이해되지 않는다. 다양한 출판물들은 가변적인 발생 정도가 0 내지 74%의 범위

임을 언급하며(비특허문헌 1), 이는 삽입, 삽입물 커버(cover)의 타입, 표면 질감 및 해부 부위(anatomic site)(샘의 밑(subglandular) 또는 흉근 밑(subpectoral))에 따름을 언급한다(비특허문헌 2). 이러한 합병증들의 원인들은 삽입물 백(implants bag)의 조직들에서 액체의 축적, 강한 염증성 반응, 잠재적 감염, 환자의 나이, 이물질들 및 삽입 부분에서 세포성 및 분자성 메커니즘들의 변경일 수 있다. 삽입물이 위치하는 경우에, 신체는 이를 캡슐화하고 비후 흉터(hypertrophic scar)의 형성(비특허문헌 5.6)과 함께 거부 반응을 시작한다(비특허문헌 3.4). 이 면역 반응은 사이토카인들 및 IL-1, IL-6, TNF- α , PDGF 및 TGF- β 1과 같은 성장 인자들을 생성한다(비특허문헌 7, 8). 구형 구조에서 알파-SMA(알파-평활근 액틴) 생산을 수반하는 근섬유아세포들의 존재가 보고되었으며, 가장 변형된 구형들은 가장 높은 알파-SMA 생산을 나타내고, 이는 활성화된 근섬유아세포들이 구축 발달에서 직접적인 부분을 수행함을 시사한다(비특허문헌 8). 조직에 존재하는 섬유아세포들의 숫자는 구축 두께와 비례한다는 것을 나타낸다(비특허문헌 9). 섬유아세포들 활성화 및 상처 구축(wound contracture)을 감소시키기 위해, 상처 및 삽입물 내의 부분에서 스테로이드 점적은 적은 합병증을 가지도록 사용되었다. 상기 합병증들은 얇은 피부, 파인 조직 위축(fine tissue atrophy), 층화(stratification), 푸른-피부 및 삽입물 노출이다. 그러나, 사용된 스테로이드 및 다른 약물들의 부작용들은 상당히 중요하며 그들의 지속적이고 장기적인 사용은 회피되어야 한다.

[0010] 피르페니돈(5-메틸-1-페닐-2-(1H)-피리돈)(PFD)은 시험관 내뿐만 아니라 생체 내에서 모두 섬유증 형성의 예방에 효과적임을 나타낸다. 이는 폐 섬유증(비특허문헌 10), 복막 유착(비특허문헌 11), 간 경변증(비특허문헌 12, 13), 자궁 섬유증(비특허문헌 14), 신장 섬유증(비특허문헌 15), 켈로이드 상처(keloid scars)(비특허문헌 16)를 저해하고 중추 신경 시스템 종양(central nervous system tumors)의 발달을 지연시킨다. 피르페니돈은 또한 인간 섬유아세포에서 세포 주기의 G1기(G1 phase)를 차단하는 TNF-알파, FGF, PDGF 및 TGF-베타와 같은 사이토카인들을 특히 매우 저해할 수 있다. 유방 삽입물이 섬유증 및 염증을 유도하기 때문에 그리고 피르페니돈이 항-섬유증 및 항-염증 특성들을 나타내기 때문에, 본 발명은 인간에서의 유방 삽입물에서 구형 구축의 저해에서의 피르페니돈의 효과를 증명한다.

[0011] **종양 괴사 인자-알파(TNF- α)**

[0012] ● TNF 단백질 패밀리는 TNF- α , TNF- β , 파스 리간드(Fas ligand), CD40 리간드, OX-40, RANK-L (핵 인자 카파-B 리간드의 수용체 활성화제) 및 TRAIL (TNF-연관 아포토시스 유발 리간드)를 포함한다.

[0013] ● 역사적인 이유로 TNF- β 또는 림포톡신(lymphotoxin)과 구별하기 위해 TNF- α 로 명명되었다.

[0014] ● 원래 이는 생체 내에서 종양 괴사(이로부터 그 이름이 유래됨)를 초래하는 박테리아성 엔도톡신(bacterial endotoxin)(리포폴리사카라이드 또는 LPS)으로 치료된 동물들의 혈청에서 존재하는 물질로서 식별되었다.

[0015] ● 주된 TNF 세포성 공급원(cellular source)은 항원이 T 림프구들을 자극할지라도 활성화된 단핵 식세포(mononuclear phagocytes)이며, NK 림프구 및 비만세포(mastocytes)들도 이를 분비할 수 있다.

[0016] ● TNF는 그람 음성 박테리아 및 다른 감염성 미생물들에 대한 급성 염증성 반응의 주된 매개자이다.

[0017] ● 그것의 주된 생물학적 작용은 감염 부분에 대한 호중구(neutrophils) 및 단핵구들의 어트랙션(attraction)을 자극하고 미생물 박멸(microorganism eradication)을 위한 상기 세포들을 활성화시키는 것이다.

[0018] ● 단핵 식세포들은 두 가지 형태들로 관여한다: 막에 앵커링된(anchored) 형태, 및 가용성 형태.

[0019] ● 막에 앵커링된 형태의 TNF는 막 연관 메탈로프로테아제(metalloprotease)(MMP-MT)에 의해서 분리되며 방출된다. 이러한 3개의 폴리펩티드들이 결합되고 TNF 순환 단백질(circulating protein)이 형성된다.

[0020] ● 여기에는 두 개의 TNF 수용체들이 있다(TNF-RI 및 TNF-RII).

[0021] ● 타입 I 수용체는 염증성 매개체들의 유전자 발현을 촉진할 수 있거나 또는 아포토시스를 유도할 수 있다.

[0022] ● 전-염증성(pro-inflammatory) 또는 항-아포토시스 루트는 TNF 수용체의 세포질내 도메인(intracytoplasmatic domain)에 대한 TRADD(TNF 수용체-연관 사멸 도메인)의 결합에 이은 TRAF-2(TNF 수용체-연관 인자들) 또는 RIP-1(수용체 상호작용 단백질)에 의해서 개시되며, NF- κ B 및 Ap-1 독립 유전자 발현으로 이어진다.

[0023] ● 그러나, TRAF 또는 RIP에 결합하는 것 대신에 FADD(파스-연관 사멸 도메인)에 결합한다면, 그것이 프로-카스

파제 8(pro-Caspase 8)을 자르고 상기 프로-카스파제 8은 차례로 카스파제 3과 같은 카스파제 작용자 (effectors)들을 활성화하고, 이는 아포토시스 루트가 되기 때문에 이는 아포토시스를 초래한다.

- [0024] ● 타입 II 수용체가 직접적으로 TRAF에 결합하면, 이는 염증성 매개자들의 유전자 발현을 초래한다.
- [0025] ● TNF 수용체들에 의해 유도된 유전자들은 주로 염증 매개자들 및 항-아포토시스 단백질들을 인코딩한다.
- [0026] ● 상기에 기초하여, TNF- α 수용체 차단자들의 사용은 염증성 반응을 없애도록 고안된 전략들 중 하나이다.
- [0027] 따라서, 본 발명에서 피르페니돈은 매우 강력하고 선택적인 TNF- α 저해 작용을 가진다는 것이 기재되고 나타난다. 이 정보는 도 6에 나타나있다.

[0028] **전환 성장 인자 베타(TGF- β)**

- [0029] ● TGF- β 는 1980년대에 인간 혈소판으로부터 분리되었으며 쥐류육종바이러스(murine sarcoma virus)에 의해서 형질전환된 세포들의 생산물로서 식별되었다. 이는 가역적인 섬유아세포 형질전환을 유도하기 때문에 상피 세포 배양에서 표현형 형질전환을 초래하는 그 능력에 대한 전환 성장 인자 베타로 후에 명명되었다.
- [0030] ● 면역 시스템에서 TGF- β 의 주된 작용은 림프구들의 증식 및 활성을 저해하는 것이다.
- [0031] ● 면역 시스템 밖에서, TGF- β 는 세포외 매트릭스 요소(extracellular matrix components)들의 생산에 대한 주된 트리거(trigger)로 고려되며, 콜라겐 타입 I, III 및 IV, 파이브로넥틴, 라미닌 및 프로테오글리칸들의 생산의 촉진을 통해 섬유증을 유도한다. 이는 간, 폐 및 신장 섬유증을 실험적 모델들뿐만 아니라 인간 모두에서 증가되었다.
- [0032] ● 이는 비활성적 다이머 전구체(inactive dimeric precursor)로서 합성된다.
- [0033] ● 활성 TGF- β 는 타입 II 수용체의 세포외 도메인에 결합한다. 리간드 결합(binding)은 그것의 세린/트레오닌 키나아제 활성 때문에 T β RII 세포질내 자가인산화(intracytoplasmatic autophosphorylation)를 촉진하며, 차례로 T β RII는 타입 I 수용체를 인산화시키고, 따라서 Smads(단일 형질도입 세포내 분자들(signal transducing intracellular molecules)) 활성을 촉발시키고, 핵을 이동시키고(translocate) Smad 7, PAI-I 콜라겐 I, PDGF 및 TGF- β 자신과 같은 표적 유전자들의 전사를 조절할 수 있다.
- [0034] ● 핵에 있는 Smad2/3-Smad4 복합체들은 공활성체들(co-activators) 및 보조-억제자들(co-repressors)의 전사에 연관될 수 있다.
- [0035] ● 세 개의 보조-억제자들은 Smad에 대해 식별되었고; TGIF 단백질 및 2 개의 관련 단백질들은 SnoN 및 c-Ski로 명명되었다. 간 섬유증에서 그들의 기능이 완전히 설명되지 않더라도, 그들 모두는 TGF- β 신호 루트에서 중요한 억제자들이다.
- [0036] 따라서, 본 발명에서 피르페니돈은 TGF- β 생산에 대해서 매우 강력하고 선택적인 저해 작용을 가진다는 것이 기재되고 나타난다. 이 정보는 도 5에 나타나있다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0037] (비특허문헌 0001) Burckhardt BR (1988) Capsular contracture: Hard breasts, softdata. Clin Plast Surg 15:521
- (비특허문헌 0002) Collins N, Coleman D, Foo ITH, Sharpe DT (2000) Ten years of a prospective randomised controlled trial of textured versus smooth subglandular silicone gel breast implants. Plast Reconstr Surg106:786?791.
- (비특허문헌 0003) Vistnes LM, Ksander GA, Kosek J (1978) Study of encapsulation of silicone rubber implants in animals: A foreign body reaction. Plast Reconstr Surg 62:580?588
- (비특허문헌 0004) Coleman DJ, Foo ITH, Sharpe DT (1991) Textured or smooth implants for breast augmentation? A prospective controlled trial. Br J Plast Surg 44:444? 448

- (비특허문헌 0005) Lossing C, Hanson HA (1981) Peptide growth factors and myofibroblastin capsules around human breast implants. *Plast. Reconstr Surg* 91:1277?1286
- (비특허문헌 0006) Vistnes LM, Ksander GA, Isaacs G, Rozner L (1981) Elevated glycosaminoglycans and chondroitin 4? sulfate and other properties of contracted human prosthesis capsules. *Ann Plast Surg* 7:195?203.
- (비특허문헌 0007) Kuhn A, Sing S, Smith PD (2000) Periprosthetic breast capsules contain the fibrogenic cytokines TGF-?1 and TGF-?2, suggesting possible new treatment approaches. *Ann Plast Surg* 44:387?391.
- (비특허문헌 0008) Brohim RM, Foresman PA, Hildebrandt PK (1992) Early tissue reaction to textured breast implant surfaces. *Ann Plast Surg* 28:354.
- (비특허문헌 0009) Lossing C, Hansson HA (1993) Peptide growth factors and myofibroblasts in capsules around human breast implants. *Plast Reconstr Surg* 91:1277?1286.
- (비특허문헌 0010) Iyer SN, Wild JS, Schiedt MJ, Hyde DM, Margolin SB, Giri SN (1995) Dietary intake of pirfenidona ameliorates bleomycin induced lung fibrosis in hamsters. *J Lab Clin Med* 125:779?785.
- (비특허문헌 0011) Al-Took S, Murray C, Tulandi T (1998) Effects of pirfenidona and dermoid cyst fluid on adhesion formation. *Fertil Steril* 69:341?342.
- (비특허문헌 0012) Garcia L, Hernandez I, Sandoval A, Salazar, Garcia J, Vera J, Grijalva G, Muriel P, Margolin S, Armendariz-Borunda J (2002) Pirfenidone affectively reverses experimental liver fibrosis. *J Hepatol* 32:797?805.
- (비특허문헌 0013) Armendariz-Borunda J, Islas-Carbajal MC, Meza-Garcia E, Rincon AR, Sandoval AS, Salazar A, Berumen J, Alvarez A, Covarrubias A, Arechiga G, Garcia L (2006) A pilot study in cirrhotic patients using a new antiinflammatory and antifibrotic agent, pirfenidone. *Gut* 55:1663?1665.
- (비특허문헌 0014) Lee B-S, Margolin SB, Nowak AR (1998) Pirfenidona: A novel pharmacological agent that inhibits leiomyoma cell proliferation and collagen production. *J Clin Endocrinol Metab* 83:219?223.
- (비특허문헌 0015) Shimizu T, Kuroda T, Hata S, Fukagawa M, Margolin SB, Kurokawa K (1998) Pirfenidone improves renal function and fibrosis in the postobstructed kidney. *Kidney Int* 54:99?109.
- (비특허문헌 0016) Shetlar MR, Shetlar DJ, Bloom RF, Shetlar CL, Margolin SB (1998) Involution of keloid implants in athymic mice treated with pirfenidone or with triamcinolone. *J Lab Clin Med* 132:491?496.
- (비특허문헌 0017) Porras-Maria. Tratamiento fisioterapeutico de la contractura capsular despues de mamoplastia de aumento. *Revista Colombiana de Cirugia Plastica*. http://www.medilegis.com/bancoconocimiento/R/Rev_cirugiaN3dic_contractura/articulocontractura.htm.
- (비특허문헌 0018) http://es.wikipedia.org/wiki/Aumento_de_pecho, la Fundacion Enciclopedia Wikimedia Project.
- (비특허문헌 0019) http://es.wikipedia.org/wiki/Aumento_de_pecho, la Fundacion Enciclopedia Wikimedia Project.
- (비특허문헌 0020) F.J. Escudero, y colb. Reaccion Tisular a la Protesis Mamaria. *Contractura Capsular Periprotésica*. *An Sist. Sanit. Nantar*. 2005; Vol. 28 (Suplemento 2): 41-53.
- (비특허문헌 0021) Ajmal N, Riordan CL, Cardwell N, Nanney LB, Shack RB (2003) The effectiveness of sodium 2?mercaptoethane sulfonate (MESNA) reducing capsular formation around implants in a rabbit model. *Plast Reconstr Surg* 112:1455?1461.
- (비특허문헌 0022) Frangou J, Kanellaki M (2001) The effect of local application of mitomycin C on the

development of capsule around silicone implants in the breast: An experimental study in mice. Aesth Plast Surg 25:118?128.

(비특허문헌 0023))Eltze E, Bettendorf O, Rody A, Jackisch C, Herchenroder F, Bocker W, Pfleiderer B (2003) Influence of local complications on capsule formation around model implants in a rat model. J Biomed Mater Res 64A:12?19.

(비특허문헌 0024) Minami E, Jun Koh I, Ronche JC, Ferreira J, Logullo AF, Waitzberg A, Chifferi V, Fortoul-Rosewick T, Dominguez-Pereira M, Nascimento PH, Saldiva P, Poli de Figueiredo LF (2006) The composition and behavior of capsules around smooth and textured breast implants in pigs. Plast Reconstr Surg 118:874?884.

(비특허문헌 0025) Eltze E, Schafer U, Bettendorf O, Rody A, Herchenroder F,Chiwritsch T, Jackisch C, Pfleiderer B (2006) Radiation-induced capsule tissue reactions around textured breast implants in a rat model. Breast 15:331?338.

(비특허문헌 0026) Adams WP, Haydon MS, Ranieri J, Trott S, Marques M, Feliciano M, Robinson JB, Tang L, Brown SA (2006) A rabbit model for capsular contracture: development and clinical implications. Plast Reconstr Surg 117:1214?1219.

(비특허문헌 0027) Cardenas-Camarena L, Paillet JC, Briseno R: Electrostimulation (2005) Uses and applications for periprosthetic capsular contracture: Experimental model. Aesth Plast Surg 29:410?414.

(비특허문헌 0028) Peterson HD, Burt GB Jr (1974) The role of steroid in prevention of circumferential capsular scarring in augmentation mammoplasty. Plast Reconstr Surg 54:28

(비특허문헌 0029) Perrin ER (1976) The use of soluble steroid within inflatable breast prostheses. Plast Reconstr Surg 57:163

(비특허문헌 0030) Vinnik CA (1976) Spherical contracture of fibrous capsules around breast implants: Prevention and treatment. Plast Reconstr Surg 58:555.

(비특허문헌 0031) Ellemborg AH (1977) Marked thinning of the breast skin flaps after the insertion of implants containing triamcinolone. Plast Reconstr Surg 60:755.

(비특허문헌 0032) Carrico TJ, Cohen IK (1979) Capsular contracture and steroid related complication after augmentation mammoplasty: A preliminary study. Plast Reconstr Surg 64:377.

(비특허문헌 0033) Baker JL Jr (1981) The effectiveness of alpha-tocopherol (vitamin E) in reducing the incidence of spherical contracture around breast implants. Plast Reconstr Surg 68:696.

(비특허문헌 0034) Cucin RL, Guthrie RH, Graham M (1982) Rate of diffusion of Solu-Medrol across the silastic membranes of breast prostheses: An in vivo study. Ann Plast Surg 9:228.

(비특허문헌 0035) Cafee HH (1984) The effects of intraprosthetic methylprednisolone on implants capsules and surrounding soft tissue. Ann Plast Surg 12:348.

(비특허문헌 0036) Gayou R, Rudolph R (1979) Capsular contraction around silicone mammary prostheses. Ann Plast Surg 2:62.

발명의 내용

[0038] 본 발명의 목적 중 하나는 600 밀리그램 내지 2400 밀리그램의 피르페니돈을 포함하는 서방성 정제형의 약학적 조성물을 제조하는 방법으로서 그러한 방식으로 약물이 12시간의 연장된 시간 동안 그것의 투여로부터 생체 활용 가능하게 만드는 방법을 설명하는 것이다. 따라서, 약물 피르페니돈의 항-섬유증 및 항-염증 작용이 최적화 된다.

[0039] 본 발명의 다른 목적은 피르페니돈을 함유하는 서방성 정제(tablets)의 투여가 1차 사구체 경화증으로 인한 만성 신부전의 회귀에 유효하다는 것이다.

[0040] 본 발명의 다른 목적은 피르페니돈을 함유하는 서방형 정제의 투여가 인간에서의 유방 삼입물의 외과적 삼입 후에 관찰되는 유방 구형 구축(breast capsular contracture)의 유해 효과들을 낮추고 및/또는 감소시킨다는 것이다.

[0041] 또한, 본 발명의 다른 목적은 간 섬유증의 치료에 있어서 서방성 정제인 피르페니돈의 항-TNF- α 및 항-TGF- β 작용들이다.

[0042] 본 발명의 목적은 예시적이며 상기 언급된 목적들에 의해 제한되지 않으며; 또한 만성 신부전의 치료 또는 회귀를 위해 허용 가능한 약학적 비히클과 함께 약물 제형에서의 치료 방법 및/또는 약학적 용도로서 그 적용들도 나타나며, 뿐만 아니라 유방 구형 구축의 유해 효과들의 치료, 감소 및/또는 회귀와 간 섬유증의 치료를 위한 그 적용들도 나타난다.

도면의 간단한 설명

[0043] 본 발명의 다른 특성들 및 장점들은 하기 상세한 설명, 목적 및 바람직한 구현예들, 첨부된 청구항들 및 동봉된(enclosed) 그림들 또는 도면들로부터 명백할 것이며, 상기 도면들에서:

도 1은 케이스들의 번호에 관한 베이커 스케일(Baker scale)에 따른 퍼센트를 고려하는 연구 중에 유방 구형 구축 발전(evolution)의 도표를 나타낸다. 또한 PFD로 처리된 케이스들과의 비교도 나타낸다. 모든 케이스들은 PFD 투여 이후에 현저한 향상을 나타낸다. 6개월 추적(six-month follow-up)에서 오직 하나의 재발 케이스를 나타낸다.

도 2는 양측 유방 구형 구축 증상을 가진 환자의 사진을 나타낸다. 왼쪽 이미지는 등급(grade) IV 구축을 가진 오른쪽 유방과 등급 III 구축을 가진 왼쪽 유방을 나타내며; 가운데 사진은 6개월 PFD 투여 후의 동일한 환자를 나타내고, 왼쪽 유방은 초음파 또는 임상적 검사 상태에 의해 감지되지 않는 것으로의 향상을 나타내고, 오른쪽 유방은 등급 III으로의 향상을 나타낸다. 오른쪽 패널은 6개월 추적에서 수득된 이미지를 나타내며, 재발이 없음이 증명된다.

도 3은 양측 유방 구형 구축 증상을 가진 환자의 사진을 나타낸다. 왼쪽 이미지는 등급 IV 유방 구형 구축을 나타낸다. 오른쪽 이미지는 프로토콜의 마지막에 초음파 또는 임상적 검사에 의해 감지되지 않는 것으로서 분류된 양측 유방을 가지는 환자를 나타낸다.

도 4는 피막절제술로 치료된 양측 유방 구형 구축 증상을 가지는 환자의 사진을 나타낸다. 왼쪽 이미지는 피막절제술 이전에 평가 시점에서 등급 IV 구축을 가지는 양측 유방을 나타내며; 오른쪽 이미지는 피막절제술 이후에 6주 평가에서 동일한 환자를 나타내고, 오른쪽 유방에서는 등급 III으로의 유방 구축의 회귀와 왼쪽 유방에서는 등급 II로의 회귀를 관찰 할 수 있다.

도 5는 구축 발달을 유도하기 위해 유선(mammary glands)에 실리콘 삼입물을 적용한 암컷 래트들에서 TGF- β 1 혈청 레벨 측정의 도표를 나타낸다.

도 6은 구축 발달을 유도하기 위해 유선에 실리콘 삼입물을 적용한 암컷 래트들에서 TNF- α 혈청 레벨 측정(determination)의 도표를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 정제의 일반적인 제조 방법 단계들은 하기와 같이 설명된다.

[0045] 정제를 제조하는 일반적인 방법:

[0046] 순서대로,

[0047] 장치 및 구역을 설정,

[0048] 원 재료의 공급, 파우더 스크리닝, 파립체 혼합, 건조, 최종 혼합,

[0049] 압축, 블리스터링(Blistering), 컨디셔닝(Conditioning),

[0050] 포장 물질의 공급, 및

- [0051] PT 창고(warehouse).
- [0052] 일반적인 정제를 제조하는 방법을 상기에 나타내었으나, 본 발명에는 600 mg의 피르페니돈을 포함하는 서방성 정제형의 약학적 조성물을 제조하는 상세한 방법이 기재되어 있으며, 상기 방법은 하기 단계들을 포함한다:
- [0053] 단계 1.
- [0054] 피르페니돈 및 실리시움 디옥사이드(silicium dioxide)를 진동 과립기(oscillating granulator)에서 메쉬 30 스크린을 통하여 스크리닝 하고 리본 블렌더에 위치시키고 5분 동안 혼합한다.
- [0055] 상기 혼합은 피르페니돈이 좋은 흐름 특성을 나타내지 않으므로 유효 성분의 좋은 흐름을 획득하는데 수행하며 실리시움 디옥사이드는 그 항-부착(anti-adherent) 성질들로 인해서 상기 원하는 특성을 보충한다.
- [0056] 단계 2.
- [0057] 마이크로크리스탈라인 셀룰로오스, 저점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC) 및 고점도 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)를 진동 과립기에서 메쉬 30 스크린을 통하여 스크리닝하고 단계 1의 리본 블렌더에 위치시키고 15분 동안 혼합한다.
- [0058] 상기 마이크로크리스탈라인 셀룰로오스는 낮은 압축력이 가해지더라도 정제가 적절한 경도를 가지게 하는 희석제이며; 또한 이는 정제의 낮은 취성에 기여한다. 저점도 및 고점도 HPMC의 혼합물은 방출 매트릭스를 형성하고; 이는 유효 물질의 완전한 방출이 12 시간 동안 되도록 유효 물질의 느리고 꾸준한 방출을 위해 적절한 혼합 비율로 만들어 지며 따라서 연장된 유효 성분 생체 이용률을 허용하게 한다.
- [0059] 단계 3.
- [0060] 소듐 스테아릴 푸마레이트를 진동 과립기에서 메쉬 30 스크린을 통해 스크리닝하고 단계 1의 리본 블렌더에 위치시키고 3분 동안 혼합한다.
- [0061] 소듐 스테아릴 푸마레이트는 정제 형성 중에 펀치(punches)들의 표면에 정제들의 부착을 방지하는 윤활제이며; 또한 이는 입자들 간의 마찰을 감소시킨다.
- [0062] 단계 4.
- [0063] 수득된 과립체(granulate)를 하기의 압축 파라미터들을 가지는 연장된 펀치(elongated punches)를 구비한 스토크스 정제기(Stokes tablet machine)에서 정제로 형성한다: 평균 중량: 850mg + 5%; 경도: 최대 10 kgF; 취성(brittleness): 1% 미만.
- [0064] 마지막으로, 최종 생산물이 원하는 사항들을 만족하는지 결정하기 위해 품질 관리 샘플링을 수행한다.

[0065] **600 mg의 피르페니돈을 포함하는 서방성 정제들**

[0066] 양의 공식 구성(Quantitative Formula Composition):

화합물	양 (Quantity)
피르페니돈	600.0 mg
마이크로크리스탈라인 셀룰로오스	118.8 mg
저점도 HPMC	70.0 mg
고점도 HPMC	46.5 mg
실리시움 디옥사이드	8.5 mg
소듐 스테아릴 푸마레이트	6.2 mg

- [0067]
- [0068] **약전 표준(Pharmacopoeia Standards)에 따른 건강한 지원자들에서의 피르페니돈 생체 이용률 연구**
- [0069] 11명의 건강한 지원자들에 대한 연구에서, 600 mg 서방성 정제형인 본 명세서의 약물의 생체 이용률이 12 시간

까지 연장되었으며 혈액 유효 치료적 농도가 약전 표준에 따라서 결정되었다. 상기 분석들은 멕시코 건강 사무국(Mexican Health Secretariat)에 의해서 인정된 실험실에서 수행되었다(데이터는 나타내지 않음).

[0070] 최대 농도 데이터는 생체 이용률이 다른 낮은 농도들, 즉 100, 200 또는 400 mg 에서도 추정됨이 증명되었다.

[0071] **만성 신부전의 회귀에서 피르페니돈을 함유하는 서방성 정제의 적용**

[0072] 비록 당뇨병성 신장질환이 삶의 30대 이후에 말기 신장 질환의 주된 원인이라도, 청소년들(young adult)에서는 어떤 점에서 영유아 및 청소년기(adolescent) 병리의 연속성인 다른 원인들이 있으며, 그리하여 투석 및 이식을 통한 기능적 치환(functional replacement)을 필요로 하는 40세 이하의 인구는 가장 빈번하게 1차성 또는 2차성 사구체 질환(glomerular diseases)과 관련된다. 16세 이하에서 말기 신장 질환의 첫 번째 원인은 1차성 사구체 질환이며 이들 중 많은 것들이 심각한 신장 구조적 손상이 이미 초래된 경우, 즉 60%가 넘는 네프론 집단이 손상되고 불행히도 진행된 신부전의 단계에서 나타나는 경우인 말기에서 진단된다. 1차성 사구체 질환의 가장 빠른 징후는, 대부분의 경우들에서, “신장 증후군(nephrotic syndrome)” 으로 기록되는 단백뇨에 의해서 여겨지며, 이는 일반적으로 진행성 발견(progressive finding)이며 흔히 전신 동맥성 고혈압(systemic arterial hypertension)이 뒤를 따르고, 최종적으로 진행성 기능 결함(functional failure)을 나타낸다.

[0073] 여러 메커니즘들이 손상 진행(damage progression)에 원인이 되나, 그들 중 하나는 사구체내(intraglomerular) 고혈압 및 초여과(hyperfiltration)이며, 이는 사구체 경화증 및 네프론 파괴(nephron destruction)를 유도하는 무질서한 반응(disorderly response)을 개시한다. 사구체내 정수압(hydrostatic pressure)의 증가는 혈관 사이세포 수축(mesangial cell contraction)의 증가 및 TGF-β, 및 다양한 사이토카인들 및 성장 인자들의 생산 증가를 초래할 수 있다.

[0074] 그들은 안지오텐신 II, 트롬복산, 엔도텔린-1 및 타입 IL-1 및 TNF-α 사이토카인들과 같은 혈관작용제(vasoactive agents)를 포함한다. 현재 심각하고 지속적인 단백뇨 그 자체가 만성 신장 질환의 모든 형태에서 진행에 기여하는 독립적인 인자임이 고려되고 있다. 근위요세관(proximal tubule) 내에서의 단백질 여과의 과다(excess) 및 그것의 추후 엔도시토시스는 신장 섬유증 발달(renal fibrosis development)에서 병리학적 메커니즘을 나타낼 수 있다. 단백뇨 등급과 신부전으로의 진행 간의 관계를 설명하는 가능한 시나리오는 단백질을 엔도시토시스 하는 중에, 단백구들(MIP-1)과 같은, 화학주성인자들(chemotactic factors)을 활성화시키고 과-발현시켜, 단백 세포들, 그들 중 근섬유아세포(myo-fibroblasts)에서 섬유아세포(fibroblasts)의 표현형 변화를 촉진하는 TGF-β의 풍부한 공급원인 마이크로파지의 침투를 촉진하고, 따라서 간질성섬유증(interstitial fibrosis)에 기여하는 세포외 매트릭스 합성 및 타입 I 및 III 근모상 콜라겐 침적(fibrillar collagen deposits)을 증가시키는 세뇨관 상피 세포(tubular epithelial cells)들과 관련될 수 있다.

[0075] 이 침적의 심각성은 따라서 사구체 여과 속도(glomerular filtration rate)를 낮춘다.

[0076] 상기 드러난 메커니즘들을 기초로, 하기와 같은 해로운 인자(deleterious factors)들을 감소시키려고 수년간 전략들이 사용되었다:

[0077] 초여과를 감소시키기 위한 저-단백 식단(diets) 및 안지오텐신 전환 효소(Angiotensin-Converting Enzyme)(Enalapril, Lisinopril)의 저해제, 또는 안지오텐신 수용체 길항제 II(Angiotensin Receptors Antagonists II)(Sartanes)와 같은 수반되는 약물들, 이들은 사구체내 고혈압을 낮추고 따라서 단백뇨, 손상에 원인이 되는 메커니즘들을 현저하게 감소시킨다.

[0078] **직접적 배경**

[0079] 논리적인 이유로서, 항-섬유증 제제, 특히 TGF-β 및 TNF-α 발현을 낮추는 것의 사용은 사구체 신장병(glomerular nephropathy)의 초기 단계들에 있는 환자의 치료를 위해 유용할 것이다. 이는 이러한 환자들에서 관찰되는 진행성 및 연속성 악화(deterioration)를 지체시킬 것이고 초기 이식의 필요를 예방할 것이다.

[0080] 동물 모델에서, 피르페니돈은 하기와 같은 점을 나타내었다:

[0081] ● 진행성 신장 질환의 발달을 예방할 수 있다.

- [0082] ● 단백뇨 수준(levels)을 감소시킨다.
- [0083] ● 요소 질소(urea nitrogen) 및 혈청 크레아틴(serum creatinine) 수준을 감소시킨다.
- [0084] ● 신장 피질에서 콜라겐 축적(collagen accumulation)을 감소시키는 신장 기능을 향상시킨다.
- [0085] ● 또한 TGF-β 발현을 감소시킨다.

- [0086] 피르페니돈으로 치료된 동물들은 독성 효과들(toxic effects)이 없이 일반적으로 자라고 발달했다.
- [0087] 피르페니돈은 하기 실험용 모델에서 축적의 예방 및 해결에 대하여 시험관 내 또는 생체 내에서 효과를 나타내는 항-섬유증 제제이다:
- [0088] 폐 섬유증(Pulmonary fibrosis)
- [0089] 신장 섬유증(Renal fibrosis)
- [0090] 간 섬유증(Hepatic fibrosis).
- [0091] 인간에서 상기 약물의 사용은 서로 다른 기구 및 시스템들 상에서 초점이 맞춰진 동일한 목적을 가져왔다. 닥터. 아멘다리즈(Dr. Armendariz) 등에 의해 수행된 2003 및 2006년의 두 보고서들은 간 섬유증을 가지는 환자들에서 피르페니돈으로 수득한 결과들을 나타낸다. 상기 연구는 현재 더 큰 집단으로 확장되었고 간 생검(hepatic biopsy)을 통해 증명된 것으로서 유익한 효과들을 나타냈다.
- [0092] 다른 한편으로, 경화성 복막염(sclerosing peritonitis)의 역사를 가지고 혈액 투석(hemodialysis)으로 치료된 신부전 환자들에 대한 연구가 수행되었다. 약물 동력학을 상기 환자들에서 평가하였다. 상기 연구는 신장 손상을 입은 환자들에서 피르페니돈 투여량(dose)을 조절할 필요가 없으며 말기 만성 신부전(Terminal Chronic Renal Failure, TCRF)를 가지는 환자들이 현저한 부작용들을 나타내지 않고 피르페니돈을 잘 견딘다는 것을 나타냈다.
- [0093] 피르페니돈은 또한 조 메(Cho Me)등에 의해 2007년에 신장 증후군 및 국소 분절 사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis)을 가지는 환자들에 대해서 신장 기능 장애(impairment)를 지연시키기 위해 평가되었으며, 양호한 결과(favorable results)를 수득하였다. 미국의 보건원(Institute of Health of the United States of America)뿐만 아니라 국립 당뇨 소화 및 신장질환연구소(Institute for Renal Digestive and Diabetes Diseases)에서 FDA에 의해 승인된 두 연구들에서 피르페니돈의 사용에 관한 정보를 제공하였고, 그들 중 하나는 신장 손상의 다양한 단계들에 있는 국소 분절 사구체경화증을 가지는 환자들에 대한 것이고 다른 하나는 당뇨병성 신장질환을 가지는 환자들에 대한 것이다.

- [0094] **이론적 근거(RATIONALE)**
- [0095] 멕시코에서 비싼 만성 신부전(CRF)이 그 성장률(11%) 때문에 레드 스팟(red spot)이 되었다는 점을 참작하는 것이 중요하다. 적절한 공중 보건 정책들이 이러한 피할 수 없는 문제들의 미래 원가(future costs)를 흡수하기 위하여 설립되어야만 한다. 공중 보건 시스템은 대략 70,000명의 환자들에게 신장 대체(투석) 치료법들을 제공하나, 이는 각 환자가 관심(attention)을 받는 것에 대해 계산된 것이고, 여기에는 두 부류의 치료되지 않은 사람들이 있다. 자원들의 결핍 때문에, 이러한 성장률이 지속되더라도, 4명의 환자들 중 오직 한 명만이 치료를 받을 것이다.
- [0096] 이러한 이유로, 약리경제학적(pharmaco-economic) 측면에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은, 새로운 치료법적 전략들의 실행은 막대한 관련성을 가진다.
- [0097] 신장 손상 및 그 진행은 단백뇨 규모(proteinuria magnitude)를 측정하는 것에 대해 초점이 맞춰진 실험실 방법들(laboratory methods)을 통해서 연구될 수 있고, 신장 기능은 크레아틴 청소율(creatinine clearance), 상호적 크레아틴(1/크레아틴) 및 시스타틴 C를 통해서 평가될 수 있고, 해부학상(anatomical), 에코초음파상(echasonographic), 피질수질 변화(corticomedular changes)뿐만 아니라 서로 다른 신장 구역들(renal areas)에서 유량(flow rate) 및 저항 지수(resistance indexes)들이 관찰될 수 있는 도플러 초음파 비교 파인딩(Doppler ultrasound comparative findings)으로 평가될 수 있으며; 최종적으로, 손상의 규모를 평가하는 황금

룰(golden rule)은 질병이 발생한 구조(affected structures)들 및 섬유증 확장(fibrosis extension)을 나타내는 조직학적 연구이다. 신장 생검이 결과 비교 목적을 위해 이미 1차 과정을 감수한 환자들에서만 반복적으로 정당화될 수 있는 침습적인 과정이기 때문에 이러한 모든 연구들이 일상적으로 수행될 수는 없다. 다른 한편으로, 실험실 및 사무실 방법들은 정의된 크로노그램(chronogram)에 의해서 수행될 수 있다.

[0098] **연구 디자인**

[0099] 본 연구는 전향적이고(prospective), 개방 표시(open label)이고, 12-개월 임상 시험이고 신장 손상을 가지는 (KDIGO 분류의 1 내지 4 단계) 10 내지 40세의, 양쪽 성별로부터 1차성 신장병을 가지는 30명의 환자들을 포함한다. 모든 환자들을 그들이 연구에 포함되기 적어도 3개월 이전에 실험실 검사들에 의해서 그들의 발전(evolution)에 관하여 관찰하였다. 상기 평가 단계는 환자가 그/그녀 자신을 조절할 수 있게 되어 유용하였다.

[0100] 모든 환자들은 1400mg/m² BSA/24시간에 상응하는, 매 12시간 마다 2400 mg/1.73m² BSA를 함유하는 경구 피르페니돈(서방성 정제의 형태로)을 투여 받았으며; 그 외에도, 그들은 또한 혈압강하제(antihypertensives), 알파-케토아날로그(alpha-ketoanalogues), 포스페이트 킬레이트제(phosphate chelating agents), 안지오텐신 II 길항제, 저-단백 식단, 등과 같은 1차성 신장병 및 CRF에 적절한 통상적인 치료법을 받았다.

[0101] 그들을 처음 6개월 동안은 매 2개월 마다 평가하였고, 그런 뒤 시스타틴 C 및 크레아틴 청소, 상호 크레아틴 및 24-시간 수집에서 단백뇨를 포함하는 실험실 측정(determinations)으로 9-개월 및 12-개월 추적하였다. 두 가지의 도플러 초음파 연구들을 각 환자들에 대해 연구 초반 및 12 개월에서 수행하였다. 약물 위해 사례(Drug adverse events)들을 평가하였고 신장 기능의 손실 및 손실 퍼센트를 수량화하였다.

[0102] **실험적 증거/결과(EXPERIMENTAL EVIDENCE/RESULTS)**

[0103] 상기를 참작하여, 공통 분모(common denominator)로서 실험실 또는 사무실 방법들을 통해 증명된 신장 손실 증상을 가지는 환자 집단으로 연구를 수행하였고, 상기 m²/체표면적 당 계산된 치료적 투여량에서 피르페니돈의 사용은 신장 손상을 지연시키거나 또는 변경시키는데 유용하였다.

[0104] 피르페니돈은 1차성 신장병으로 인한 만성 신부전을 가지는 환자들에서 신장 손상 진행율(progression rate)(KDIGO 분류에 따른 1-4 단계)에 긍정적으로 영향을 미쳤다.

[0105] 신장 기능에서 피르페니돈의 사용을 24시간 소변 수집(urine collection)에서 시스타틴 C, 플라즈마 상호적 크레아틴 및 크레아틴 청소를 통해서 모니터링 하였다.

[0106] 또한, 단백뇨에 대한 피르페니돈의 유익한 효과들을 측정하였고 이는 치료의 시작 및 끝에서의 비교 초음파검사적 변화(comparative ultrasonographic changes)의 분석을 통해서, 피르페니돈이 질병이 발생한 신장에 대한 조직학적 손상을 지체시킴을 증명하였다.

[0107] 연구의 가장 중요한 관찰 및 그 최초의 것은 1차성 신장병을 가지는 환자들에 대한 약물 부작용이 환자들의 최소 퍼센트로 제한되었고 급격히 사라졌다는 사실이었다.

[0108] **유방 구형 구축의 회귀에서 피르페니돈을 함유하는 서방성 정제의 적용**

[0109] 현재, 유방은 여성의 민감성(women sensitivity)에서 중요한 부분으로 역할하며 여성적인 상징으로 여겨진다. 이러한 이유로, 최근 몇 년간, 미학적 또는 재건적 목적을 위해 그들 유방의 사이즈를 증가시키거나 유방의 모양을 향상시키는 중요한 동맹을 수술에서 발견하였다. 과거에는, 둔근의 지방 조직과 같은 그 사진의 몸의 성분(1895, Czerny)를 포함하는, 다양한 주사된 또는 삽입된 물질들을 사용하는, 다양한 시도들로 유방의 사이즈를 증가시켰다. 그러나, 이러한 시도들 대부분은 예상하는 모양을 가지지 않는 단단하고, 통증이 있는 유방을 남기는 합병증을 발생시켰다. 1963년, 크로닌 및 거로우(Cronin and Gerow)는 실리콘 삽입을 도입하였고 그 이후로 좋은 결과들을 일관되게 수득할 수 있었다(비특허문헌 17, 18).

[0110] 그러나, 이 수술에는 몇몇 위험들이 관련되어 있었다. 감염, 부종(edema), 출혈, 통증, 느리거나 또는 좋지 않은 난절(scarification), 마취적 반응(anesthetic reaction), 감각저하(hypoesthesia), 삽입물 위치의 변화,

및 가장 빈번하게, 구형 구축과 같은 몇몇 합병증들이 수술 후에 발생할 수 있다. 이는 딱딱함(firmness), 통증 을 초래하고, 심한 경우에는, 외형적 변형이 나타날 수 있다(비특허문헌 19,20).

[0111] 구형 구축의 원인 및 발병 기전(pathogenesis)은 명확하게 이해되지 않는다. 많은 출판물들(publications)은 구형의 가변적인 발생 정도가 0% 내지 74%임을 언급하며(비특허문헌 1), 이는 삽입물의 타입, 표면(거친 것 또는 매끄러운 것), 및 삽입 또는 해부 부위(샘의 밑(subglandular) 또는 흉근 밑(subpectoral))에 따름을 언급한다(비특허문헌 2). 이러한 구형의 원인들은 유방 삽입백 조직들(breast implant bag tissues)에서 액체의 축적, 강한 염증성 반응, 잠재적 감염, 환자의 나이, 물질들 및 세포들의 변경(alteration of cells) 및 삽입 부분에서 분자적 메카니즘들일 수 있다.

[0112] 삽입물이 위치하는 경우에, 유기체는 거부반응으로부터 이물질(foreign body)을 캡슐화 하는 것으로 반응한다(비특허문헌 3-6). 이러한 면역 반응은 사이토카인들 및 인터루킨-1 (IL-1), IL-6, 종양 괴사 인자- α (TNF- α), 성장 인자로부터 유래된 혈소판, 및 전환 성장 인자- β (TGF- β 1)와 같은 성장 인자들에 의해서 매개된다(비특허문헌 7,8). 구축된 구형(contractured capsule)에서 근섬유아세포(myofibroblasts)들의 존재는 언제나 α -평활근-액틴(α -SMA)의 생산과 함께 보고되었으며; 가장 변형된 구형들은 α -SMA의 많은 생산을 나타내며, 이는 구축의 발달에서 근섬유아세포 활성의 직접적인 기능을 시사한다(비특허문헌 8). 이는 또한 조직에서 존재하는 근섬유아세포들의 숫자는 구축된 구형의 두께와 비례함을 증명한다(비특허문헌 9). 상기 데이터는 인간으로부터 수득하였다.

[0113] 다른 한편, 다양한 연구들은 유방의(mammary) 삽입물의 유방 구형 구축 후-시행(post-placement)의 동물 모델들을 사용했다. 돼지, 래빗, 래트(rats), 마우스들(mice)과 같은 동물들은 가변적인 결과들과 함께 사용되었다. 몇몇 동물 모델들은 구축의 발달을 가속화하기 위해 삽입 유도제(implant inducing agent)의 첨가를 수반한다. 그들 모두는 섬유증 발달(fibrosis development), 섬유아세포 활성, 감염 및 유방 구형의 두꺼움을 나타낸다(비특허문헌 21-27).

[0114] 래빗 및 마우스 모델들을 사용한 이전의 연구들에서, 소듐 2-머캅토에탄설포네이트(mesna) 및 미토마이신 C를 가지는 삽입 백(implant bag)의 사전-점적주입(pre-instillation)은 구형의 두께를 감소시키고, 섬유아세포의 숫자를 낮추고 콜라겐 침적을 감소시켰다(비특허문헌 21, 22). 그러나, 상기 약물들은 현재의 임상 시험에서는 보통 사용되지 않는다. 섬유아세포 활성 및 상처 리트랙션(wound retraction)을 감소시키기 위해, 상처 위 및 삽입물 내에 스테로이드들의 침윤(infiltration)은 합병증이 적은 것으로 보고되었다. 스테로이드들은 현재 자주 사용되지 않으며 삽입물 제조에서 추천되지 않는다. 합병증들은 피부 얇아짐(skin thinning), 조직 위축(tissue atrophy), 횡문(striations), 푸른-색 피부(blue-colored skin), 및 삽입물 노출(implant expositio n)을 포함한다(비특허문헌 28-36).

[0115] **직접적 배경**

[0116] 새로운 항섬유증제(antifibrotic agent)인 피르페니돈(5 메틸-1-페닐-2-[1H] 피리돈)(PFD)은 *시험관 내*뿐만 아니라 *생체 내* 모두에서 효과가 있음을 나타냈고, 폐 섬유증(비특허문헌 10), 복막 유착(비특허문헌 11), 실험적 및 인간 간 경변증(비특허문헌 12, 13), 자궁 섬유증(uterine fibromas) (비특허문헌 14), 신장 섬유증(비특허문헌 15), 및 상처(비특허문헌 16)의 실험적 모델들에서 섬유 조직을 예방하고 제거한다. 또한, PFD는 인간 섬유아세포들로부터 생산되는 TGF- β 1 및 섬유아세포 성장 인자를 저해할 수 있다.

[0117] 다른 한편, 유선에 실리콘 삽입물을 가지는 암컷 래트들에서 경구 투여된 피르페니돈이 최종적으로 통증이 있는 구축을 초래하는 유방의 구형에서 특유의 섬유증(characteristic fibrosis)의 발달을 예방한다는 점이 증명되었다(Matias Gancedo, Aesthetic Plastic Surgery 2008).

[0118] 유방 삽입물들은 섬유증 및 염증을 유도하고 PDF는 서로 다른 병리 현상들(pathologies) 및 기관들에서 항-섬유증 및 항-염증성 성질들을 나타내기 때문에, 본 발명의 주 목적들 중 하나는 유방 삽입물의 시행 이후에 환자들의 후-수술 발전에서 경구 피르페니돈의 약학적 성질들을 결정하는 것이다. 상기 연구는 삽입물 주위의 구형(Periprosthetic Capsule)의 두께의 감소 및/또는 그것의 두꺼워짐의 예방 및 구형 구축 재발의 예방에 초점이 맞춰졌다.

[0119] 유방 삽입물의 사용은 구형 구축(CC)와 같은 합병증과 관련되어 있다. 이는 삽입물을 둘러싸는 구형의 두꺼워짐으로서 정의되며 질감, 삽입물 가시성 및 변형(deformity)에 따라서 등급 I 내지 등급 IV(베이커 스케일)으로

분류되고 15 내지 45% 범위의 발생정도를 나타낸다. 표 1은 베이커 스케일이다.

표 1

표 1. 베이커 스케일	딱딱함(FIRMNESS)	삽입물 촉진(IMPLANT PALPATION)	삽입물 가시성(IMPLANT VISIBILITY)
등급 I	경미한(Slight)	촉진 가능하지 않음(Not palpable)	가시성 없음(Not visible)
등급 II	적음(Minimum)	촉진 가능함(palpable)	가시성 없음(Not visible)
등급 III	중간(Moderate)	쉽게 촉진 가능함(Easily palpable)	찌그러짐(Distortion)
등급 IV	심각함(Severe)	단단하고, 통증이 있고 차가움(Hard, painful and cold)	찌그러짐이 심함(Severe distortion)

[0120]

[0121]

[0122]

[0123]

[0124]

[0125]

[0126]

[0127]

[0128]

[0129]

인간뿐만 아니라 동물 모델들에서의 이전의 연구들은 유방 구형 구축에 대한 새로운 치료적 구현예들을 증명하기 위해 사용되었다. 불행히도, 이러한 치료들의 대부분은 현저한 반응을 발생시키지 못했고 높은 재발율을 나타낸다.

의학적 조사 및 약물 개발을 위해, 단일 뉴클레오티드 다형성(single nucleotide polymorphisms, SNPs)의 사용이 매우 유용하다. 이들은 하나의 세대(generation)에서 다른 세대로 많이 달라지지 않으며 유전적 마커들을 통해 증명될 수 있다. 유전적 마커는 염색체 상에서 식별 가능한(identifiable) 물리적 위치를 가지는 DNA 절편이다.

구형 구축이 전환 성장 인자-β1(TGF-β1)과 같은 성장 인자들 및 사이토카인들에 의해서 매개되는 면역 반응으로서 부분적으로 나타난다는 것이 밝혀졌다.

이론적 근거

이 연구의 목적은 구형 구축의 관리에 대한 오늘날까지의 약물 또는 수술 절차(낭막 절개, 피막절제)의 사용을 감소시키거나 제거하는 치료를 실행하기 위해 유방 구형 구축에 대한 또 다른 치료적 초점을 제안하고 낮은 재발율을 수득하고 따라서 환자의 삶의 질을 향상시키는 것이다.

연구 디자인

이는 예비적(pilot), 개방적(open), 전향적, 종적(longitudinal) 및 분석적 에세이(essay)이며 심각한 유방 구형 구축(등급 III 및 등급 IV, 베이커 스케일)을 가지는 것으로 진단된 17명의 환자들을 6개월 동안 하루에 3번(매 8시간 마다) 600mg의 피르페니돈을 서방성 정제로서 경구적으로 투여하여 치료하였다.

혈액 샘플을 각 환자들로부터 유전적 마커들(TGF-β1)을 밝히기 위해 채취하였다. PCR-RFLP를 사용하여, 3개의 유방 에코초음파검사들을 만들었고, 하나는 치료의 시작, 다른 하나는 치료의 마지막 나머지 하나는 피르페니돈 치료의 정지 이후 6개월 뒤(12 개월)의 것이다. 두 개의 파라미터를 평가하였다: 전-후방향 직경(antero-posterior diameter) 및 구형의 모든 사분면에서 구형 두께(토마스 스타브로스(Tomas Stavros, 2006)에 의해 확립된 방사선적 파라미터 및 알론 자하비 MD(Alon Zahavi MD, 2006)에 의해 확립된 두께의 방사선 임상 상관관계 vs 베이커 스케일로 구형 구축의 진단을 위해서 두께를 대조한다). 리트렉션 또는 파열(rupture) 사인(signs)들을 위해서 5-12 MHz 직선 또는 곡선 트랜스덕터(transducer)들을 통해 구형 내의 자유 액체(free liquid)를 관찰하였다.

또한 12개월 동안, 유방 임상적 평가(Breast Clinical Evaluation)를 베이커 분류를 사용하여 매일 수행하였다. 변형, 촉진을 통한 질감 및 민감성을 평가하였다. 각 평가의 기록(registration)을 디지털 사진들로 행하였다. 각 유방의 임상적 및 방사선적 변화들을 성형외과 의사(plastic surgeon) 및 자격이 있는 방사선 전문의에 의해 평가하였다.

[0130] 통계학적인 분석은 20가지 케이스들(cases)을 포함하였고, 각 유방이 서로 다른 등급인 양쪽 구형 구축을 나타내는 3명의 환자들을 참작하였으며; 총 20개의 유방들을 분석하였다.

[0131] 프로토콜은 규제 기관들(regulatory authorities) 및 등록 번호 01/09인 인스티투토 잘리사이언세 데 씨루지아 리콘스트럭티바 “닥터. 조세 게레로 산토스” 의 윤리위원회(Ethic Committee of the Instituto Jalisciense de Cirugia Reconstructiva “Dr. Jose Guerrero Santos”)에 의해서 승인받았다. 모든 환자들은 프로토콜의 시작에서 주지된 동의(informed consent)에 사인하였다. 그 외에, 이 연구는 헬싱키 선언(Helsinki Declaration)에 따라서 수행하였고 지역 제정법(local legislation) 및 멕시코에서 새로운 치료제의 사용에 적용 가능한 규제들에 따라서 수행하였다.

[0132] **실험적 증거/ 결과**

[0133] 본 연구에 포함된 모든 케이스들은 유방 구형 구축 등급의 감소를 나타냈다. 케이스들의 70%에서(n=14), 구형 구축의 임상적 또는 초음파적 증거가 없음(Without Clinical or Sonographic Evidence of Capsular Contracture, WCSECC)으로 결론이 났다. 이러한 케이스들 중에서 9개(45%)는 등급 3이었고 5개 케이스들(25%)은 등급 IV 였다. 남은 30%는 오직 구형 구축만이 감소한 등급 IV 케이스들과 일치하였고; 1개 케이스(5%)는 등급 IV 에서 등급 II으로, 5개 케이스들(25%)은 등급 IV 에서 등급 III으로 되었다.

[0134] 중요한 것은, 피르페니돈 중단 이후 6-개월 추적은 오직 1개의 케이스(5%) 등급 IV 만이 스테로이드의 사용 및 과도한 운동 때문에 연구의 마지막에 WCSECC에서 등급 III으로 구형 구축의 재발을 나타냈음을 나타낸 것이다.

[0135] 등급 III을 나타내는 모든 환자들(9개의 케이스들[45%])이 피르페니돈 치료 연구의 끝에서 구형 구축의 임상적 또는 초음파적 증거가 없음(WCSECC)으로 차도를 보였다는 점이 강조되어야 한다(p < 0.001, 윌콕슨 검정 (Wilcoxon matched-pairs signed-ranks)에 따름); (표 2).

표 2

[0136]

표 2. 피르페니돈을 이용한 연구의 시작, 6개월, 및 끝에서; 베이커 스케일에 따른 구형 구축 등급 관계						
구축 등급	WCSECC **	I	II	III	IV	케이스들
초기(Initial)	-	-	-	9	11	20
6 개월	10	5	-	5	-	20
12 개월	14	-	1	5	-	20

* p < 0.001 윌콕슨 검정(Wilcoxon matched-pairs signed-ranks) 및 카이²(chi²)
 ** WCSECC 구형 구축의 임상적 또는 초음파적 증거가 없음. 알론 자하비(Alon Zahavi, MD) 및 스타브로스(Stavros, MD)에 따름.

[0137] 초음파 검사적 발견들(echographic findings)은 유방 구형 구축 진단과 일치하며, 피르페니돈 치료의 시작 전의 구형 두께의 전-후방향 직경에서 증가, 구형내의 액체의 존재 및 리트랙션 데이터를 보고한다.

[0138] 6개월 및 12 개월에서 초음파검사를 수행하는 것을 통해 증명된 것으로서 전-후방향 직경(APD) 및 구형 두께의 점진적인 감소를 19개의 케이스들(95%)에서 획득하였다. 스튜던트 T 분석(Student's t analysis)을 페어링된 (paired) 샘플에 대해 적용하였으며; APD를 분석하여 시작 및 6-개월 값들과는 대조적으로 P 값 ≤ .001을 획득하였고; 6-개월 및 12-개월 값들과는 대조적으로 P = N. S.를 획득하였다(표 3). 사분면 사이의 구형 두께 비교에서, 표 4에서 나타난 바와 같이 각 케이스들에서 P는 중요하였다. 오직 구축 재발의 케이스(5%)가 6-개월 내지 12-개월의 기간에서 상기 파라미터들의 증가를 나타냈다는 점이 강조되어야 한다.

[0139] 등급 IV 에서 등급 III을 거친 환자 그룹에서 두 개의 케이스들(10%)은 연구의 끝에서 리트랙션 데이터 및 빛 피막밑 액체(light subcapsular liquid)를 나타냈다.

표 3

[0140]

표 3. 유방 삽입물의 전후방향 직경(APD)의 비교, 시작, 6개월 및 12개월째에서 초음파적으로 측정됨.			
	초기 AP 직경*	6개월에서 AP 직경*	12 개월에서 AP 직경*

x	7.57	6.425	6.085
σ	2.159	2.319	2.062
T	P ≤ .001		P = N. S.

[0141] * 값들은 센티미터로 표현됨

[0142] T는 관련된 샘플들에 대한 것; x (평균) 및 σ (표준 편차).

표 4

[0143]

	삽입물 섬유성 구형(Implant fibrous capsule) OUQ		삽입물 섬유성 구형(Implant fibrous capsule) IUQ		삽입물 섬유성 구형(Implant fibrous capsule) OLQ		삽입물 섬유성 구형(Implant fibrous capsule) ILQ	
	시작	끝	시작	끝	시작	끝	시작	끝
x	1.505	1.18	1.6	1.19	1.775	1.185	1.86	1.115
σ	0.464	0.472	0.681	0.518	1.062	0.474	1.280	0.446
T	P = .001		P = .001		P ≤ .005		p ≤ .01	

[0144] *값들은 센티미터로 표현됨.

[0145] ** OUQ(바깥쪽 위 사분면), IUQ(안쪽 위 사분면), OLQ(바깥쪽 아래 사분면), ILQ(안쪽 아래 사분면)

[0146] + 구형 구축 = 구형 두께 ≥ 1.5mm 스타브로스에 따름, 및 1.44mm 알론 자하비에 따름.

[0147] T는 관련된 샘플들에 대한 것; x (평균) 및 σ (표준 편차).

[0148] TGF-β1에 대한 SNP 유전적 분석(표 5)은 환자들 중 15명(88.2%)이 유전자형(코돈 25; 25/Arg25 유전자형 Arg)에 대해 동형접합 G/G(homozygous G/G) 이었고 2명의 환자들(11.8%)은 유전자형(코돈 25; 25/Arg25 유전자형 Arg)에 대해 동형 접합 G/C TGF-β1 이었다는 점을 나타냈다. 이로부터 G/G 유전자형을 가지는 환자들은 유방 구형 구축을 발달시키는 더 높은 가능성을 가진다는 점이 밝혀졌다.

표 5

[0149]

TGF-β1 (Arg25Pro)				p ¹
유방 구형 구축을 가지는 환자들 (n= 30)			대조군 그룹 (n=30)	
	PFDR로 치료된 그룹 (n=17)	피막절제술로 치료된 그룹 (n=13)	유방 삽입물을 가지는 대조군 그룹	0.0001
유전자형	빈도(%)	빈도(%)	빈도(%)	
G/G	15 (88)	13 (100)	5 (17)	
G/C	2 (12)	0 (0)	25 (83)	
C/C	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
대립 형질 (Allele)				
G	32 (94)	26 (100)	35 (58)	
C	2 (6)	0 (0)	25 (42)	

[0150] 위통, 피로감(fatigue), 피부병(skin dermatosis) 및 감광성(photosensitivity)과 같은 부작용들은 평균 10.8 일에 오직 6명의 환자들(35%)에서만 존재하였다.

[0151] 최종적으로, 서열 스케일 변수들(ordinal scale variables)의 통계학적 분석을 평균(means)과 범위(ranges)로 수행하였고; 대조를 위해서 윌콕슨 검정(Wilcoxon matched-pairs signed-ranks) 및 카이²(chi²)를 사용하였다. 비율 간격 변수들(Ratio Interval variables)에 대해서, 평균 및 표준 편차를 사용하였고; 대조를 위해서, 스튜던트 T 분석을 페어링된 샘플에 대해서 케이스를 또 다른 케이스와 비교하는 경우에 사용하였다. 표 6은 상기 비교 분석을 종합적으로 요약한 것이다.

표 6

[0152] 표 6. 시작 및 12-개월 추적의 두 그룹 모두에서 유방 구형 구축의 대조.

그룹	베이커 스케일		P**
	연구의 시작 평균(범위)	12-개월 추적 평균(범위)	
PFD (n = 20)	4 (3-4)	0.5 (0-3)	0.0001
피막절제술 그룹(n = 14)	4 (3-4)	2 (1-3)	0.001
P*	NS	≤ 0.006	

[0153] 표 6. 연구 그룹들 간의 통계학적 분석의 결과.

[0154] *U 데(de) 만-휘트니(U de Mann-Whitney). ** 페어링된 샘플들에 대한 윌콕슨. NS = 현저하지 않음(no Significant).

[0155] **서방성 정제에서 피르페니돈 항-TNF-α 및 항-TGF-β1 작용**

[0156] 정제화하기 이전에 연장된 방출을 위해 상기에 기재된 양의 공식(formula)에 따라서 제조된, 피르페니돈을 그것의 항-TNF-α 및 항-TGF-β1 작용을 입증하기 위해 하기에 기재된 실험들을 수행하는데 사용하였다.

[0157] 기본적으로, 섬유증 회귀를 유도하는, 실험적 수준뿐만 아니라 인간 치료 수준에서 피르페니돈 효능은 TNF-α 및 TGF-β 합성 및 생산에 대한 그것의 저해 작용에 의해서 뒷받침된다.

[0158] 피르페니돈이 선택적으로 NK-kβ를 저해하고, 전-염증성 단백질(pro-inflammatory proteins)들(TNF-α 및 TGF-β1)을 인코딩하는 유전자들의 활성을 극적으로 낮춘다는 점이 *시험관 내*뿐만 아니라 *생체 내*에서 모두 입증되었다는 것이 필수적으로 강조되어야 한다.

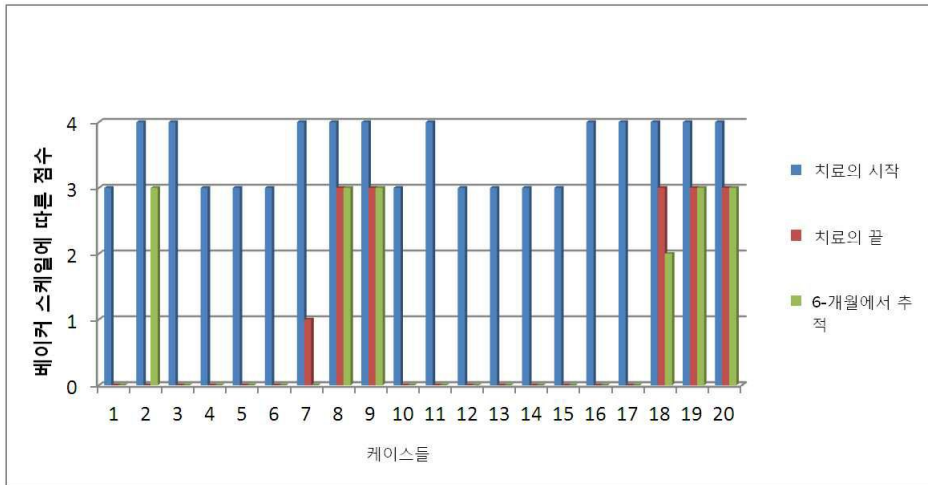
[0159] **실험적 증거/결과**

[0160] 구축 발달을 유도하기 위해 유선에 실리콘 삽입물을 적용한 암컷 래트들에서 TGF-β1 혈청 수준 측정(determination)을 도 5에 나타내었다. 동물들에게 경구 피르페니돈의 일일 투약 처방(daily regimen)을 21일 동안 투여하였다. 몇몇 도표에서 간독성 CC14(카본 테트라클로라이드)에 의해 만성 간 손상을 가지는 동물들은 피르페니돈으로 치료되었을 경우에 더 낮은 TGF-β1 혈청 수준을 가진다고 볼 수 있다. TGF-β1 수준을 상업적 ELISA 키트로 측정하였다.

[0161] 구축 발달을 유도하기 위해 유선에 실리콘 삽입물을 적용한 암컷 래트들에서 TNF-α 혈청 수준 측정을 도 6에 나타내었다. 동물들에게 경구 피르페니돈의 일일 투약 처방(daily regimen)을 21일 동안 투여하였다. 몇몇 도표에서 간독성 CC14(카본 테트라클로라이드)에 의해 만성 간 손상을 가지는 동물들은 피르페니돈으로 치료되었을 경우에 더 낮은 TNF-α 혈청 수준을 가진다고 볼 수 있다. TNF-α 수준을 상업적 ELISA 키트로 측정하였다.

도면

도면1



도면2



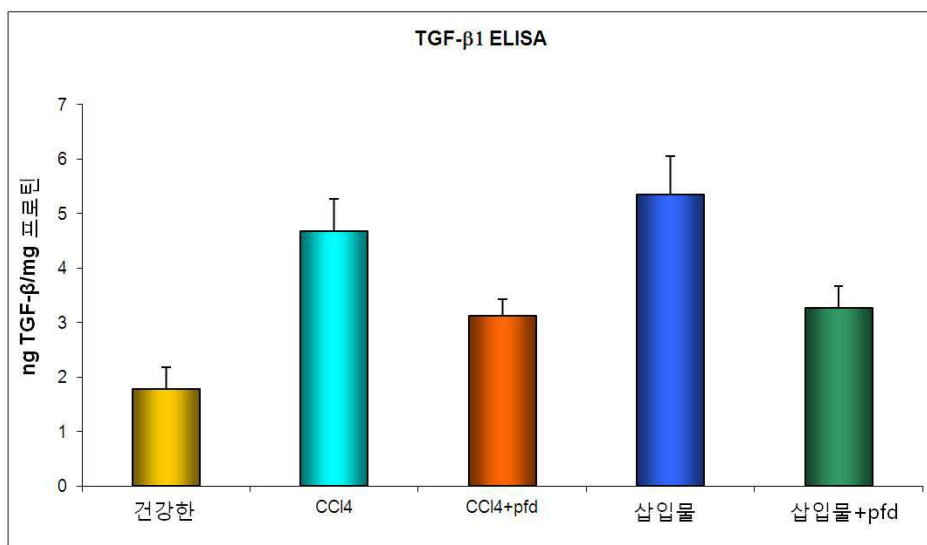
도면3



도면4



도면5



도면6

