



등록특허 10-2462638



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년11월03일  
(11) 등록번호 10-2462638  
(24) 등록일자 2022년10월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/437* (2006.01) *A61K 31/428* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 31/437* (2013.01)  
*A61K 31/428* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7015476
- (22) 출원일자(국제) 2015년11월24일  
심사청구일자 2020년11월19일
- (85) 번역문제출일자 2017년06월07일
- (65) 공개번호 10-2017-0086058
- (43) 공개일자 2017년07월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/062456
- (87) 국제공개번호 WO 2016/085998  
국제공개일자 2016년06월02일

(30) 우선권주장  
62/084,879 2014년11월26일 미국(US)

## (56) 선행기술조사문현

US20140171463 A1\*

US20070244056 A1\*

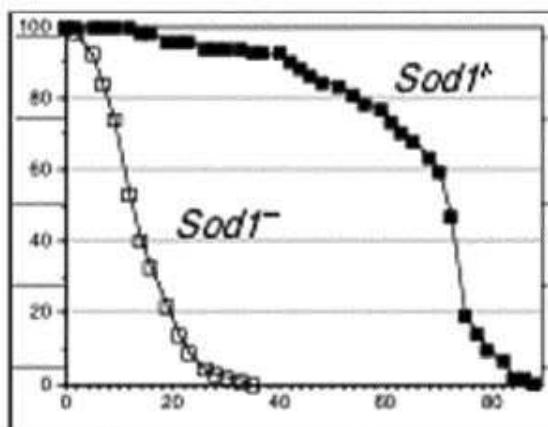
\*는 심사관에 의하여 인용된 문현

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **이부딜라스트와 릴루졸의 배합물 및 이의 사용방법****(57) 요약**

본 명세서의 개시내용은 일반적으로 진행성 형태를 포함하는 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 이부딜라스트(3-이소부티릴-2-이소프로필파라졸로[1,5-a]페리딘) 및 릴루졸의 조합 또는 이들의 하나 또는 모두의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써, 신경퇴행성 질환의 진행성 형태 및 그의 관련 증상을 포함한 신경퇴행성 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

**대 표 도** - 도1

(52) CPC특허분류

*A61K 9/20* (2013.01)

*A61K 9/48* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염; 및 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물로서,

근위축성 측삭경화증(ALS)을 치료하기 위해 사용되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 별개의 제형(dosage form)으로 투여되는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서

상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 동일한 제형으로 투여되는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 경구투여되는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,

상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 정제 또는 캡슐 제형으로 투여되는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 액체 제형으로 투여되는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,

상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 1,2 또는 3회분으로 나뉘어, 100mg/일 내지 4,000mg/

일의 양으로 투여되는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서,

상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 1, 2 또는 3회분으로 나누어, 환자에 대해 1mg/kg/일 내지 1000mg/kg/일의 양으로 투여되는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서,

상기 이부딜라스트 및 상기 릴루졸, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염들은 동시에 투여되는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서,

상기 이부딜라스트 및 상기 릴루졸, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염들은 임의의 순서로 연속하여 투여되는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 11

제1항에 있어서,

상기 조성물은 경구 투여용이고,

약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 더 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 12

제4항 또는 제11항에 있어서,

상기 조성물은 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염을 1, 2 또는 3회분으로 나누어, 100mg 내지 4000mg의 양으로 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 13

제4항 또는 제11항에 있어서,

상기 조성물은 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염을 1, 2 또는 3회분으로 나누어, 50mg 내지 4000mg의 양으로 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 14

제4항 또는 제11항에 있어서,

상기 조성물은 100mg 내지 4000mg의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및 50mg 내지 4000mg의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제4항 또는 제11항에 있어서,

상기 이부딜라스트 및 상기 릴루졸은 단일 정제 또는 단일 캡슐의 투여 형태인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제4항 또는 제11항에 있어서,

상기 이부딜라스트 및 상기 릴루졸은 액체 투여 형태인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

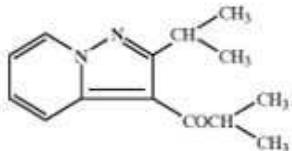
[0001] 본 출원은 2014년 11월 26일자로 출원된, 미국 가출원 제 62/084,879호로부터 우선권의 이익을 주장하며, 상기 출원의 내용은 참조로서 그 전체가 본 명세서에 통합된다.

[0002] 본 발명은 일반적으로 진행성 변이를 포함하는 신경 퇴행성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 본 발명은 이부딜라스트 (3-아이소부티릴-2-아이소프로필파라졸로[1,5-a] 피리딘)과 릴루졸 (2-아미노-6-(트리플루오로메톡시) 벤조티아졸)의 병용 투여에 의해 진행성 신경퇴행성 질환 및 그의 관련 증상을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0003] [이]부딜라스트(Ibudilast)]

[0004] 이부딜라스트는 저분자 의약품(분자량 230.3)으로 아래와 같은 구조를 갖는다.



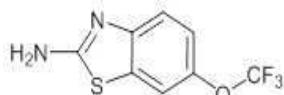
(I)

[0006] 이부딜라스트는 ChemBank ID 3227, CAS # 50847-11-5 및 Beilstein Handbook Reference No. 5-24-03-00396에서도 찾을 수 있다. 분자식은 C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O에 해당한다. 이부딜라스트는 2-메틸-1-(2-(1-메틸에틸)파라졸로(1,5-a)피리딘-3-일)1-프로판온; 3-아이소부티릴-2-아이소프로필파라졸로(1,5-a)피리딘; 및 1-(2-아이소프로필-파라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-2-메틸-프로판-1-온을 포함하는 다양한 화학명으로 알려져 있다. 이부딜라스트의 다른 동의어로는 이부딜라스텀(Ibudilastum, 라틴어), BRN 0656579, KC-404 및 MN-166이 있다. 브랜드 이름은 Ketas<sup>RTM</sup>이다. 본 출원에서 언급된 이부딜라스트는 의도된 투여 제형으로 사용하기에 적절한, 모든 약학적으로 허용 가능한 이의 염 형태, 프로드리그 형태(예로, 상응하는 케탈), 용매화물 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0007] 이부딜라스트는 일본에서 허혈성 뇌졸중이나 기관지 천식과 관련된 증상의 완화에 널리 사용되어 왔다. 일본에서 이부딜라스트에 대해 시판된 증상으로는 혈관확장제, 알러지 치료, 안구조직 재생, 안 질환 및 알러지성 안과 질환 치료의 용도를 포함한다(Thompson Current Drug Reports). 미국 특히 출원 공개 공보 제2009/0062330호는 이부딜라스트의 투여에 의한 진행성 신경퇴행성 질환의 치료를 개시한다. 이 공보는 일반적으로 이부딜라스트가 진행성 신경퇴행성 질환을 치료하는 데 효과적인 추가 약제와 함께 병용 요법으로 투여될 수 있다는 것을 개시하지만, 추가 약제의 선택에 대한 지침은 전혀 제공하지 않는다.

[0008] [릴루졸(Riluzole)]

[0009] 릴루졸은 다음과 같은 화학식을 갖고, 근위축성 측삭 경화증(ALS) 환자의 치료에 사용된다. 화학적으로, 릴루졸은 2-아미노-6-(트리플루오로메톡시) 벤조티아졸이다.



[0010]

#### 발명의 내용

## 해결하려는 과제

[0011]

본 개시내용은 진행성 형태를 포함하는 신경퇴행성 질환 또는 장애를 치료하기 위한 신규한 접근법에 관한 것으로, 이부딜러스트와 릴루졸의 조합 투여에 기초한다.

## 과제의 해결 수단

[0012]

따라서, 본 개시내용의 일 양태에서, 신경퇴행성 질환 또는 장애의 부정적인 효과를 완화시키는 것이 필요한 환자에게,

[0013]

(a) 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및

[0014]

(b) 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염

[0015]

을 투여하는 것을 포함하는, 이로부터 고통받는 인간 환자에서 신경퇴행성 질환 또는 장애의 부정적인 효과를 완화시키는 방법을 개시한다.

[0016]

본 개시내용의 일 양태에서,

[0017]

(a) 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및

[0018]

(b) 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염

[0019]

을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 만성 신경퇴행성 질환으로 진단된 환자에서 질병의 진행을 늦추는 방법을 개시한다.

[0020]

본 발명의 또 다른 일 양태에서,

[0021]

(a) 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및

[0022]

(b) 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염

[0023]

을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 신경퇴행성 질환 또는 장애로 진단된 환자를 치료하는 방법을 개시한다.

[0024]

일 양태에서, 신경퇴행성 질환 또는 장애는 알츠하이머 병, 알츠하이머 유형의 노인성 치매, 피크병(뇌엽 위축), 진행성 치매와 다른 현저한 신경 이상을 동반하는 증후군, 헌팅턴병, 치매와 운동실조 및/또는 파킨슨병 증상을 조합한 다계통 위축증, 진행성 핵상 마비(Steele-Richardson-Olszewski), 광범위레비소체병, Corticodentatinal degeneration, 할러포르덴-스파츠병(Hallervorden-Spatz), 진행성 가족성 근육간대경련 발작, 자세나 운동의 이상을 서서히 발현하는 증후군, 진전 마비(파킨슨 병), 줄무늬체 흑색질 변성증 (striatonigral degeneration), 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy), 염좌근긴장이상(torsion dystonia (경련; 근이긴장성 변형)), 연축성 사경(spasmodic torticollis) 및 다른 국한성 운동장애 (dyskinesia), 가족성진전(Familial tremor), 질례드라 투렛증후군(Gilles de la Tourette syndrome), 진행성 운동실조, 소뇌 변성, 척수소뇌 변성, 소뇌 피질 변성, 올리브교 소뇌위축(OPCA), 척수소뇌 변성(프리드라이히 운동실조(Friedreich's ataxia) 및 관련질환), 중추 자율 신경계 부전(샤이-드래거증후군, Shy-Drager syndrome), 감각의 변화를 수반하지 않는 근력 저하 및 소모성 증후군(운동뉴런질환), 근위축성 측삭경화증 (ALS), 척수성 근위축증, 유아 척수성 근위축증(웨드니-호프만, Werdnig-Hoffmann), 청소년 척수성 근위축증(올파르트-쿠겔베르크-웰란더, Wohlfart-Kugelberg-Welander), 다른 형태의 가족성 척수성 근위축증, 일차성 측삭 경화증, 유전성 강직성 하반신마비, 근력저하 및 소모와 감각의 변화를 동반하는 증후군(진행성 신경 근육 위축; 만성 가족성 다발신경병), 비콜근위축증(샤르코 마리 투스, Charcot-Marie-Tooth), 비대성 간질 다발신경 병증(Deferine-Sottas) 또는 다양한 형태의 만성 진행성 신경병증, 진행성 시력 저하 증후군, 망막 색소 변성증 (retinitis pigmentosa), 유전성 시신경 위축(Leber's disease), 파킨슨병 및 다른 추체외로 장애, 진행성 핵상마비(Steele-Richardson-Olszewski syndrome), 염좌근 긴장이상(torsion dystonia (경련; 근이긴장성 변형)), 국소성 근긴장 이상증, 운동 뉴런질환, 진행성 운동실조, 일차성 측삭 경화증(primary lateral sclerosis), 전도 차단을 수반하는 다초점 운동 신경병증(multifocal motor neuropathy), 파라프로테인혈증 (paraproteinemia)을 수반하는 운동성 신경장애, 운동신경 우위형 말초 신경병증, 올리브교소뇌위축증 (olivopontocerebellar atrophy), 아조리안(Machado-Joseph) 병, 가족성 진행형 신경변성질환, 가족성 근위축 성 측삭경화증, 척수성 근위축증, 가족성 강직성반신마비(spastic paraparesis), 유전성 생화학적 장애, 선천성 다발성 관절구축증(arthrogryposis multiplex congenital) 또는 진행성 청소년 연수마비(Fazio-Londe), 유아기 (웨드니-호프만 병), 유아기 발병 또는 청소년기 (올파르트-쿠겔베르크-웰란더 병), 가족성 HTLV-1 척수병증

(myelopathy), 고립성 FSP 또는 복합성 FSP, 슈퍼옥사이드 디스뮤타아제 결손증(superoxide dismutase deficiency), 핵소미니타아제 A 및 B 결손증(hexosaminidase A and B deficiency), 안드로겐 수용체 돌연변이(케네디 증후군), 바이러스 및 프리온병, 척수병증, 진행성 다초점백색질뇌증(multifocal leukoencephalopathy), 크로이츠펠트-야콥병, 게르스트만 슈트라우슬러 샤인커병(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease), 쿠루(Kuru), 치명적가족성불면증(fatal familial insomnia), 알페스 병(Alper's disease), 재발성이 아닌 1차성 또는 2차성 진행형 다발성 경화증, 복원 다발성 경화증, 전측두엽치매(frontotemporal dementia), 월슨 병, 진행성 신경병증성 통증(neuropathic pain), 뇌졸중으로 인한 허혈(ischemia), 외상성 뇌 손상, 또는 척수 손상이다.

[0025] 일 양태에서, 신경퇴행성 질환은 진행성 유형이다.

[0026] 또 다른 일 양태에서, 신경퇴행성 질환 또는 장애는 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 근위축성 측삭경화증(ALS) 또는 다발성 경화증이다. 특정 일 양태에서, 신경퇴행성 질환 또는 장애는 ALS이다.

[0027] 본 개시내용의 일 양태에서, 그것을 필요로 하는 환자에게,

[0028] (a) 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및

[0029] (b) 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염

[0030] 을 투여하는 것을 포함하는, 허혈을 앓고 있는 환자의 경색(infarct)의 부피(혈전 또는 색전에 의한 국소 순환장애에 따른 조직 또는 기관에서의 괴사면적)를 감소시키는 방법을 개시하고, 치료된 환자의 경색 부피는 대조군 환자의 경색 부피에 비해 감소된다.

[0031] 일 양태에서, 이부딜라스트와 릴루졸, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염들은 경구투여된다.

[0032] 일 양태에서, 이부딜라스트와 릴루졸, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 별개의 제형으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 이부딜라스트와 릴루졸, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 동일한 제형으로 투여된다. 또한, 이부딜라스트와 릴루졸이 별개의 제형으로 존재하는 경우, 동시에 또는 다른 시간에 투여될 수 있다.

[0033] 일 양태에서, 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 약 100mg/일 내지 4,000mg/일의 양으로 1회, 2회 또는 3회분으로 나뉘어 투여된다. 또 다른 일 양태에서, 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 환자에 대해 약 1mg/kg 내지 1000mg/kg의 양으로 1회, 2회 또는 3회분으로 나뉘어 투여된다. 특정 양태에서, 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 약 10mg/일 내지 500mg/일의 총 용량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 약 10mg 내지 500mg의 용량으로 하루 1회 투여된다. 또 다른 양태에서, 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 약 10mg/일 내지 약 500mg/일의 총 용량으로 하루 2회 투여된다.

[0034] 본 개시내용의 일 양태로, 다음을 포함하는 조성물을 개시한다:

[0035] (a) 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염,

[0036] (b) 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및

[0037] (c) 임의로, 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체.

[0038] 일 양태에서, 상기 조성물은 약 100 내지 4000mg의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 약 10 내지 500mg의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염을 포함한다.

[0039] 일 양태에서, 상기 조성물은 경구 정제 또는 캡슐이다. 또 다른 양태에서, 상기 조성물은 경구용 액체 제형이다.

### 도면의 간단한 설명

[0040] 도 1은 Sod1 변이체 (Sod1-) 및 wt(Sod1+)에서의 비교 수명을 그래프로 도시한 것이다. 돌연변이체의 최대 수명은 70-80일인 대조군에 비해 25-30일이다. 수명 곡선에서의 회복은 양성의 화합물 활성을 나타낼 수 있다.

도 2는 성체 파리를 2mmol의 파라퀴트(paraquat)에 노출 시켰을 때 야생파리에 비해 SOD1-null 성체의 높은 (생존률%) 민감도를 그래프로 도시한 것이다. 파라퀴트 치료에 대한 내성을 시험된 화합물의 양성활성을 나타낼 수 있다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041]

본 발명의 실시(practice)는 달리 나타내지 않는 한, 당해 기술 범위 내의 화학, 생화학, 및 약리학의 종래 방법을 이용한다. 이러한 기술은 이하의 문헌에서 충분히 설명된다. 예를 들어, A. L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., 현행판); Morrison and Boyd, Organic Chemistry (Allyn and Bacon, Inc., 현행판); J. March, Advanced Organic Chemistry (McGraw Hill, 현행판); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, Ed., 제20판.; FDA's Orange Book, Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, 제 11판., 2005, The Merck Manual, 제 18판, 2007, and The Merck Manual of Medical Information 2003가 참조된다.

[0042]

인터넷 기사, FDA 오렌지 북(FDA의 웹사이트에서 제공), 서적, 핸드북, 학술지 기사, 특허 및 특허 출원을 포함하여 본 명세서에서 인용되는 모든 공개문헌은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0043]

[정의]

[0044]

본 명세서 및 의도되는 청구범위에서 사용되는 단수 형태 "a". "an" 및 "the"는 문맥상 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "약물(a drug)"에 대한 언급은 단일의 약물뿐만 아니라 2종 이상의 동일하거나 상이한 약물을 포함하고, "임의의 부형제(optional excipient)"는 단일의 임의의 부형제뿐만 아니라 2종 이상의 동일하거나 상이한 임의의 부형제 등을 나타낸다.

[0045]

환자(및 이 문구의 문법적인 동의어)에게 약물을 "투여"하는 것은 자가 투여를 포함한 직접 투여와 약물 처방을 포함한 간접 투여를 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 의사가 환자에게 약물을 스스로 투여하도록 지시하고 및/또는 환자에게 약물 처방을 제공하는 것은 환자에게 약물을 투여하는 것이다.

[0046]

"포함하는(Comprising)"은 조성물 및 방법이 열거된 요소들을 포함하지만, 그 밖의 것을 제외하는 것은 아님을 의미한다. "필수적으로 구성되는(Consisting essentially of)"은 방법 및 조성물을 정의하는데 사용되는 경우, 언급된 목적을 위한 조합(combination)에 대해 필수적으로 중요한 다른 요소를 제외하는 것을 의미한다. 따라서, 본원에 나타낸 바와 같은 상기 성분으로 필수적으로 이루어진 조성물은, 인산완충식염수(phosphate buffered saline), 보존제(preservatives) 등과 같은 약제학적으로 수용가능한 담체 및 분리 정제 방법으로부터 극소량의 오염물질을 제외하지 않는다. "이루어진(consisting of)"은 조성물을 생산하거나 또는 의도된 결과를 달성하기 위한 제조 단계 또는 이러한 발명의 조성물을 투여하기 위한 실질적인 방법 단계 및 그 밖의 성분의 미량 원소(trace elements)를 초과하는 것을 제외하는 것을 의미한다. 이러한 통상적인 용어 및 어구에 의해 정의된 실시형태는 본 발명의 범위 내이다.

[0047]

본 명세서에서 이용된 화합물의 "유효량(effective amount)"은, 본원의 환자에게 투여된 경우에, 의도된 치료 효과, 예를 들어, 환자에서의 의학적 증상의 하나 또는 그 이상의 징후의 완화, 개선, 일시적 완화 또는 제거를 나타낼 수 있는 양이다. 충분한 치료효과가 반드시 하나의 투여량(또는 복용량)에 의해 발생하는 것이 아니고, 일련의 투여량의 투여 후에만 발생할 수도 있다. 따라서, 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0048]

"약학적으로 허용가능한"은, 인간 환자를 포함하는 환자에게 투여하기 위해 적합하고 비-독성인 것을 나타낸다.

[0049]

"약학적으로 허용가능한 염"은 환자에게 투여하기 적합하고 비-독성인 염을 의미한다. "약학적으로 허용가능한 염"은 한정되지는 않지만 아미노산염, 무기산으로 제조되는 염, 예를 들면, 클로라이드, 살레이트, 포스페이트, 디포스페이트, 브로마이드 및 니트레이트 또는 전술한 것의 상응하는 무기산 형태로부터 제조된 염, 예를 들면, 염산염 등, 또는 유기산으로 제조되는 염, 예를 들면, 말레이트, 말레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 에틸숙시네이트, 시트레이트, 아세테이트, 락테이트, 메탄슬론산염, 벤조산염, 아스코르베이트, 파라-톨루엔슬론산염, 팔모에이트(palmoate), 살리실산염 및 스테아린산염 뿐만 아니라 에스톨레이트(estolate), 글루셉테이트(gluceptate), 및 락토비온산염(lactobionate)를 포함한다. 유사하게 약학적으로 허용가능한 양이온을 함유하는 염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 리튬 및 암모늄(치환된 암모늄을 포함)을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0050]

의학 증상 또는 환자를 "치료하는 것"은 임상결과를 포함해, 이로운 또는 원하는 결과를 얻기 위한 단계를 취하는 것을 나타낸다. 본 개시내용의 다양한 측면 및 양태의 목적을 위해, 이로운 또는 원하는 임상 결과는 ALS, PLS 또는 가족성 ALS의 하나 이상의 발현 또는 부정적 효과의 감소, 완화, 또는 개선, 하나 이상의 임상 결과의 개선, 경화증 정도의 경감, 경화증 진행의 지연 또는 늦춤(slowing), 경화증 상태의 개선, 일시적 완화(palliation) 또는 안정화, 및 본원에 기재된 그 밖의 이로운 결과를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0051] "신경퇴행성 질환"은 뉴런의 죽음을 포함하여 개체의 신경계에서 뉴런의 구조 또는 기능의 상실을 초래하는 모든 신경퇴행성 질환을 의미한다. 신경퇴행성 질환은, 증상이 시간이 지날수록 악화되는 진행성 신경퇴행성 질환을 포함한다. 어떤 경우에는, 점차적으로 증상이 악화된다. 진행성 신경퇴행성 질환의 예는 알츠하이머병, 파킨슨증 및 근위축성 측삭경화증을 포함한다. 신경퇴행성 질환의 한가지 예는 다발성 경화증(MS)의 재발-완화 반복성 형태(relapsing and remitting form)이다. 다발성 경화증 또한 진행성 형태를 나타낸다.
- [0052] "중추 신경계" 또는 "CNS"라는 용어는 척추 동물의 뇌와 척수의 모든 세포와 조직을 포함한다. 따라서, 상기 용어는 신경세포, 신경교세포, 성상요세포, 뇌척수액(CSF), 세포간 공간 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0053] "피험체(subject)", "개체(individual)" 또는 "환자"라는 용어는 본 명세서에서 호환적으로 이용되고, 척추동물, 바람직하게는 포유동물을 나타낸다. 포유동물은 쥐, 설치류, 유인원, 사람, 가축, 경기 동물(sport animals) 및 애완동물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0054] 본 명세서에서 사용되는, 조성물 또는 약제의 "약리학적 유효량" 또는 "치료학적 유효량"이라는 용어는 신경퇴행성 질환 증상의 감소, 완화, 또는 반전(reversal)과 같은 원하는 반응을 제공하는 조성물 또는 약제의 충분하지만 비독성인 양을 나타낸다. 정확한 필요량은 피험체의 종, 연령 및 전신 상태, 치료되는 상태의 중증도, 사용되는 특정 약물(단수 또는 복수), 투여 방식 등에 따라 피험체마다 다를 것이다. 각각의 경우에 있어서 적절한 "유효"량은 본 명세서에서 제공된 정보에 기초하여 통상의 기술자가 통상의 실험을 사용하여 결정할 수 있다.
- [0055] 특히 주어진 양에 관련하여, "약"이라는 용어는 플러스 또는 마이너스 5%의 편차를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0056] 전술한 바와 같이, 본 명세서에서 설명된 임의의 하나 이상의 약물, 특히 이부딜라스트는 적용 가능한 경우, 모든 거울상 이성질체, 라세미 혼합물을 포함한 거울상 이성질체의 혼합물, 프로드러그(prodrug), 약학적으로 허용가능한 염 형태, 수화물(예를 들어, 일수화물, 2수화물 등), 용매화물, 다른 물리적 형태(예를 들어, 결정성 고체, 비결정성 고체), 대사 산물 등을 포함한다.
- [0057] [치료방법]
- [0058] 본 개시내용 일 양태에서, 신경퇴행성 질환 또는 장애의 부정적인 효과를 완화시키는 것이 필요한 환자에게,
- [0059] (a) 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및
- [0060] (b) 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염
- [0061] 을 투여하는 것을 포함하는, 이로부터 고통받는 인간 환자에서 신경퇴행성 질환 또는 장애의 부정적인 효과를 완화시키는 방법을 개시한다.
- [0062] 본 개시내용의 일 양태에서,
- [0063] (a) 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및
- [0064] (b) 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염
- [0065] 을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 만성 신경퇴행성 질환으로 진단된 환자의 질병의 진행을 늦추는 방법을 개시한다.
- [0066] 본 개시내용의 일 양태에서,
- [0067] (a) 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및
- [0068] (b) 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염
- [0069] 을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 신경퇴행성 질환으로 진단된 환자의 질병 또는 장애를 치료하는 방법을 개시한다.
- [0070] 일 양태에서, 신경퇴행성 질환 또는 장애는 신경계를 손상(compromise)시킨다.
- [0071] 또 다른 일 양태에서, 신경퇴행성 질환 또는 장애는 알츠하이머 병, 알츠하이머 유형의 노인성 치매, 피크병(뇌 엽 위축), 진행성 치매와 다른 혐저한 신경 이상을 동반하는 증후군, 혼팅턴병, 치매와 운동실조 및/또는 파킨슨병 증상을 조합한 다계통 위축증, 진행성 핵상 마비(Steele-Richardson-Olszewski), 광범위레비소체병,

Corticodentatinigral degeneration, 할러포르덴-스파츠병(Hallervorden-Spatz), 진행성 가족성 근육간대경련 발작, 자세나 운동의 이상을 서서히 발현하는 중후군, 진전 마비(파킨슨 병), 줄무늬체 흑색질 변성증(striatonigral degeneration), 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy), 염좌근긴장이상(torsion dystonia (경련; 근이긴장성 변형)), 연축성 사경(spasmodic torticollis) 및 다른 국한성 운동장애(dyskinesia), 가족성진전(Familial tremor), 질레드라 투렛증후군(Gilles de la Tourette syndrome), 진행성 운동실조, 소뇌 변성, 척수소뇌 변성, 소뇌 피질 변성, 올리브교 소뇌위축(OPCA), 척수소뇌 변성(프리드라이히 운동실조(Friedreich's ataxia) 및 관련질환), 중추 자율 신경계 부전(샤이-드래거증후군, Shy-Drager syndrome), 감각의 변화를 수반하지 않는 근력 저하 및 소모성 증후군(운동뉴런질환), 근위축성 측삭경화증(ALS), 척수성 근위축증, 유아 척수성 근위축증(웨드니-호프만, Werdnig-Hoffmann), 청소년 척수성 근위축증(올파르트-쿠겔베르크-웰란더, Wohlfart-Kugelberg-Welander), 다른 형태의 가족성 척수성 근위축증, 일차성 측삭경화증, 유전성 강직성 하반신마비, 근력저하 및 소모와 감각의 변화를 동반하는 증후군(진행성 신경 근육 위축; 만성 가족성 다발신경병), 비골근위축증(샤르코 마리 투스, Charcot-Marie-Tooth), 비대성 간질 다발신경병증(Deferine-Sottas) 또는 다양한 형태의 만성 진행성 신경병증, 진행성 시력 저하 증후군, 망막 색소 변성증(retinitis pigmentosa), 유전성 시신경 위축(Leber's disease), 파킨슨병 및 다른 추체외로 장애, 진행성 핵상마비(Steele-Richardson-Olszewski syndrome), 염좌근 긴장이상(torsion dystonia (경련; 근이긴장성 변형)), 국소성 근긴장 이상증, 운동 뉴런질환, 진행성 운동실조, 일차성 측삭 경화증(primary lateral sclerosis), 전도 차단을 수반하는 다초점 운동 신경병증(multifocal motor neuropathy), 파라프로테인혈증(paraproteinemia)을 수반하는 운동성 신경장애, 운동신경 우위형 말초 신경병증, 올리브교소뇌위축증(olivopontocerebellar atrophy), 아조리안(Machado-Joseph) 병, 가족성 진행형 신경변성질환, 가족성 근위축성 측삭경화증, 척수성 근위축증, 가족성 강직성반신마비(spastic paraparesis), 유전성 생화학적 장애, 선천성 다발성 관절구축증(arthrogryposis multiplex congenital) 또는 진행성 청소년 연수마비(Fazio-Londe), 유아기(웨드니-호프만 병), 유아기 발병 또는 청소년기(올파르트-쿠겔베르크-웰란더 병), 가족성 HTLV-1 척수병증(myelopathy), 고령성 FSP 또는 복합성 FSP, 슈퍼옥사이드 디스뮤타아제 결손증(superoxide dismutase deficiency), 헥소미니다아제 A 및 B 결손증(hexosaminidase A and B deficiency), 안드로겐 수용체 돌연변이(케네디 증후군), 바이러스 및 프리온병, 척수병증, 진행성 다초점백색질뇌증(multifocal leukoencephalopathy), 크로이츠펠트-야콥병, 게르스트만 슈트라우슬러 샤인커병(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease), 쿠루(Kuru), 치명적가족성불면증(fatal familial insomnia), 알퍼스 병(Alper's disease), 재발형이 아닌 1차성 또는 2차성 진행형 다발성 경화증, 복원 다발성 경화증, 전측두엽치매(frontotemporal dementia), 월슨 병, 진행성 신경병증성 통증(neuropathic pain), 뇌졸중으로 인한 허혈(ischemia), 외상성 뇌 손상, 또는 척수 손상이다.

[0072] 일 양태에서, 신경퇴행성 질환은 진행성 유형이다.

[0073] 특정 양태에서, 신경퇴행성 질환 또는 장애는 알츠하이머병, 파킨스 병, 근위축성 측삭경화증(ALS) 또는 다발성 경화증이다. 특정 양태에서, 신경퇴행성 질환 또는 장애는 근위축성 측삭경화증이다.

[0074] 본 개시내용의 일 양태에서, 그것을 필요로 하는 환자에게,

[0075] (a) 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및

[0076] (b) 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염

[0077] 을 투여하는 것을 포함하는, 허혈을 앓고 있는 환자의 경색(infarct)의 부피(혈전 또는 색전에 의한 국소 순환장애에 따른 조직 또는 기관에서의 괴사면적)를 감소시키는 방법을 개시하고, 치료된 환자의 경색 부피는 대조군 환자의 경색 부피에 비해 감소된다.

[0078] 본 발명의 일부 양태에서, 이부딜라스트 및 릴루졸, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 전신적 또는 중추적으로(예를 들어, 경막내투여(intrathecal administration), 즉, 척수를 둘러싸는 뇌척수액으로) 투여하는 것을 포함한다. 본 개시내용의 추가적인 양태에서, 이부딜라스트 및 릴루졸, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 전신적으로, 예를 들어, 비경구(parenteral), 장관(enteral), 경구, 정맥 내(intravenous), 비강 내(intranasal), 설하(sublingual), 또는 다른 전신의 경로에 의해 진행성 신경퇴행성 질환의 치료 대상인 사람에게 투여하는 것을 포함한다.

[0079] 본 개시내용의 특정 양태에서, 이부딜라스트 및 릴루졸, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 경구 투여하는 것을 포함한다.

[0080] 본 개시내용의 일 양태에서, 이부딜라스트 및 릴루졸, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 단일 배합의 조성물로 투여되는 것을 포함한다. 환자들은 치료기간 중에 종종 1일에 수 회에 걸쳐 복수개의 알약 또는 제형(dosage forms)을 복용하는 것에 대해 부정적이기 때문에 그러한 접근법은 환자의 순응도(compliance) 및 투여의 용이성 측면에서 바람직하다. 선택적으로, 또 다른 양태에서, 이부딜라스트 및 릴루졸, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 별개의 제형으로 투여된다. 이부딜라스트 및 릴루졸, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이 별개의 제형으로 투여되는 양태에서, 이부딜라스트 및 릴루졸, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염은 동시에, 임의로, 순서로 연속적으로, 또는 따로 투여될 수 있다.

[0081] [용량 및 제형]

[0082] 일 양태로, 다음을 포함하는 조성물을 개시한다:

[0083] (a) 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염,

[0084] (b) 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및

[0085] (c) 임의로, 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체.

[0086] 일 양태로, 다음을 포함하는 조성물을 개시한다:

[0087] (a) 약 100 내지 4000mg/일의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염,

[0088] (b) 약 50mg 내지 4000mg의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및

[0089] (c) 임의로, 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체.

[0090] 다른 양태로, 다음을 포함하는 조성물을 개시하는데, 상기 조성물은 신경퇴행성 질환 또는 장애의 부정적인 효과로부터 고통 받는 인간 환자에서 신경퇴행성 질환 또는 장애의 부정적인 효과를 완화시키는데 효과적이다:

[0091] (a) 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염,

[0092] (b) 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및

[0093] (c) 임의로, 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체.

[0094] 상기 조성물은 그것으로부터 고통 받는 인간 환자의 신경퇴행성 질환 또는 장애의 부정적인 효과를 완화시키는데 효과적이다.

[0095] 치료학적 유효량은 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있으며, 각 특정 경우의 요건에 맞게 조정된다. 이부딜라스트의 유효 복용량은 하루에 약 100 내지 4000mg까지 다양하다. 일 실시예에서, 1일 복용량의 범위는 250 내지 2000mg이고, 1, 2 또는 3회분으로 주어진다. 일 양태에서, 이부딜라스트의 1일 복용량의 범위는 100 내지 500mg으로, 예를 들어, 1, 2 또는 3회분으로 주어지는 100, 200, 300, 400 또는 500mg이다. 일 양태에서, 이부딜라스트의 1일 복용량의 범위는 약 250 내지 2000mg으로, 예를 들어, 1, 2 또는 3회분으로 주어지는 250, 500, 750, 1000, 1250, 1500, 1750 또는 2000mg이다. 일 양태에서, 이부딜라스트의 1일 복용량의 범위는 약 1000 내지 4000mg으로, 예를 들어, 1, 2, 또는 3회분으로 주어지는 약 1000, 약 2000, 약 3000 또는 약 4000mg이다. 또 다른 양태에서, 복용량은 하루에 두 번 약 1000mg이다. 다른 양태에서 이부딜라스트의 적절한 복용량은 하루에 약 1000mg씩 네 번, 하루에 약 1000mg씩 두 번, 및 하루에 약 750mg씩 세 번을 포함한다.

[0096] 본 개시내용의 조성물에서 릴루졸의 유효 복용량은 약 0.1mg/kg/일 내지 약 4000mg/kg/일, 또는 약 1mg/kg/일 내지 약 50mg/kg/일, 또는 약 1mg/kg/일 내지 약 25mg/kg/일이다. 다른 양태에서, 릴루졸의 유효량은 1, 2, 또는 3회분으로 주어진 약 1mg/kg/일 내지 약 1000mg/kg/일이다. 일부 다른 양태에서, 릴루졸의 유효량은 약 10mg/kg/일 내지 약 100mg/kg/일, 약 20mg/kg/일 내지 약 90mg/kg/일, 약 30mg/kg/일 내지 약 80mg/kg/일, 약 40mg/kg/일 내지 약 70mg/kg/일, 또는 약 50mg/kg/일 내지 약 60mg/kg/일이다. 추가의 다른 양태에서, 릴루졸의 복용량은 약 100mg/kg/일 내지 1000mg/kg/일이다. 특정 양태에서, 릴루졸의 총 복용량은 약 10mg/일 내지 약 500mg/kg/일이다. 일부 양태에서, 릴루졸의 1일 복용량은 1, 2 또는 3회분으로 주어진다.

[0097] 실제의 양은 치료받는 환자의 상황에 의존할 것이다. 통상의 기술자가 인식하는 바와 같이, 연령, 체중, 성별, 환자의 식이 및 상태, 투여 시간, 투여 경로 및 속도와 같이 활성 물질의 작용을 변형시키는 많은 요인들이 치료하는 의사에 의해 고려될 것이다. 주어진 한 셋트의 조건에 대한 최적의 복용량은 통상적인 복용량 측정 테스트를 사용하여 통상의 기술자에 의해 확인될 수 있다.

- [0098] 본 명세서에서 사용된 화합물은 액체, 분말, 크림, 유제(emulsions), 환제, 트로키제(troches), 좌제(suppositories), 혼탁제(suspensions), 용제 등을 포함하는 임의로, 약학적으로 허용가능한 형태로 제형화 될 수 있다. 본 개시내용에 따른 조성물은 통상 알려지고 확립된 관례에 따라 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 성분과 함께 제형화 될 것이다. 일반적으로, 타블렛은 변성 녹말과 같은 담체를 단독으로 또는 카르복시메틸셀룰로오스(Avicel)과 조합하여, 예를 들어 약 10중량%로 형성된다. 제제물은 타블렛 형성 공정에서 1000 내지 3000 파운드의 압력으로 압축된다. 타블렛은 평균 경도가 약 1.5 내지  $8.0\text{kp/cm}^2$ , 바람직하게는 5.0 내지  $7.5\text{kp/cm}^2$  이다. 분해 시간은 약 30초에서 15 또는 20분까지 다양하다.
- [0099] 경구용 조성물은, 본 명세서에 사용된 치료학적 활성 화합물이 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카올린과 같은 비활성 고체 희석제와 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐, 또는 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 같은 유성 매질(oleaginous medium)과 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로써 제공될 수 있다. 적합한 담체는 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당, 락토오스, 펙틴, 텍스트린, 녹말, 젤라틴, 트라가칸트(tragacanth), 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시 메틸셀룰로오스, 저용점 왁스, 코코아버터 등을 포함한다.
- [0100] 본 개시내용의 조성물은 예를 들어, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐파롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아검을 포함하나 이로 제한되지는 않는 혼탁화제, 자연적으로 발생하는 포스파타이드(phosphatide), 예를 들어, 레시틴과 같은 분산화제 또는 습윤제, 또는 지방산과 알칼리성 산화물의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어, 헵타데카에틸렌-옥시세타놀(heptadecaethylene-oxycetanol), 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨(hexitol)로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노레이트 또는 에틸렉 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노레이트와 같은 약학적으로 허용가능한 부형제와 수용성 혼탁액을 혼합하여 제형화될 수 있다. 이러한 수용성 혼탁액은 하나 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸- 또는 n-프로필-p-하이드록시 벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제, 및 글리세롤, 소르비톨, 수크로오스, 사카린 또는 소듐 또는 칼슘 시클라메이트와 같은 하나 이상의 감미제를 포함할 수 있다.
- [0101] 본 개시내용의 적합한 조성물은, 이의 전체로 본 명세서에 참고문헌으로 포함되는 미국 특허 제4,788,055; 4,816,264; 4,828,836; 4,834,965; 4,834,985; 4,996,047; 5,071,646 및 5,133,974호에 개시된 바와 같은 서방 정 투여 제형을 또한 포함한다.
- [0102] 경구투여에 적합한 본 발명의 다른 조성물은 에멀젼, 시럽, 엘리서(elixirs), 수용액제를 포함하는 액체형태 제제, 또는 사용하기 직전에 액체 형태의 제제로 전환되도록 의도된 고체 형태 제제를 포함한다. 에멀젼은 용액, 예를 들어, 수용성 프로필렌 글리콜 용액에서 제조되거나 에멀젼화제, 예를 들어, 레시틴, 소르비탄 모노올레이트 또는 아카시아를 포함할 수 있다. 수용액은 활성 성분을 물에 용해하고 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 고체 형태 제제는 활성 성분에 대하여, 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.
- [0103] 본 명세서에 개시된 조성물은, 비경구 투여(예를 들어, 주사, 예를 들어, 볼루스 주사(bolus injection) 또는 지속주입법)를 위해 제형화될 수 있고, 앰플, 사전 충전된 실린지(pre-filled syringes), 소량 주입(small volume infusion)에서 단일의 투여 형태 또는 추가적인 보존제를 포함하는 다회 투여 용기에 제공될 수 있다. 상기 조성물은, 오일 또는 수용성 부형제 중의 혼탁액, 용액 또는 유화액과 같은 형태, 예를 들어, 수성 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액과 같은 형태를 취할 수 있다. 유성 또는 비 수성의 담체, 희석제, 용매 또는 부형제의 예로는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일(예를 들어, 올리브 오일) 및 주사 가능한 유기 에스테르(예를 들어, 에틸 올레이트)를 포함하고, 제형화제, 예를 들어, 보존제, 습윤제, 에멀젼화제 또는 혼탁제, 안정화제 및/또는 분산화제를 포함할 수 있다. 다르게는, 상기 활성 성분은, 예를 들어, 멸균된, 발열성 물질 제거수(pyrogen-free water)같은 적합한 부형제와 함께 사용하기 전의 구성을 위한 멸균 고체의 무균성 분리 또는 부형제와 용액의 동결건조(lyophilisation)로 얻어진 분말형태일 수 있다.
- [0104] 본 발명에 사용된 조성물은 비강 투여를 위해 제형화될 수 있다. 용액 또는 혼탁액이 통상적인 수단, 예를 들어, 점적기(dropper), 피펫 또는 스프레이로 비강에 직접적으로 적용된다. 상기 제형은 1회용 또는 다회의 투여 형태로 제공될 수 있다. 환자는 점적기 또는 피펫을 통해 용액 또는 혼탁액의 적절하고, 미리 결정된 부피를 투여할 수 있다. 스프레이는, 예를 들어, 분무 스프레이 계량 펌프(metering atomizing spray pump)에 의

해 투여될 수 있다.

[0105] 본 발명에 사용된 조성물은 에어로졸 투여를 위해, 특히 기도에 투여되고 비강 내 투여를 포함하여 제형화될 수 있다. 화합물은 일반적으로, 예를 들어, 5 마이크론 이하의 작은 입자 크기를 가질 것이다. 이러한 입자 크기는, 예를 들어, 미분화(micronization)에 의해 당해 분야에서 공지된 수단에 의해 얻어질 수도 있다. 상기 활성 성분은 클로로플루오로카본(CFC) (예를 들면, 디클로로디플로오로메탄, 트리클로로플루오로메탄 또는 디클로로테트라플로오에탄), 이산화탄소 또는 그 밖의 적합한 기체와 같은 적합한 압축가스로 가압된 팩 내에 제공된다. 상기 에어로졸은 레시틴과 같은 계면활성제를 통상적으로 또한 함유할 수 있다. 약물 복용량은 개량 밸브에 의해 조절될 수 있다. 대안적으로는, 상기 활성 성분은 건조분말의 형태로써, 예를 들어, 락토오스, 녹말, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 같은 녹말 유도체 및 폴리비닐파리돈 같은 적절한 분말 베이스 중의 화합물의 분말 혼합물 형태로 제공될 수 있다. 분말 담체는 비강 내에서 젤을 형성할 것이다. 상기 분말 조성물은 분말이 흡입기에 의해 투여될 수 있는 젤라틴 또는 블리스터 팩(blister packs)과 같은 단위 투여제형, 예를 들어 캡슐 또는 카트리지 내에 존재할 수 있다.

[0106] 본 발명의 조성물은 연고, 크림 또는 로션, 또는 경피 패치로써 표피에 국소 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 연고 및 크림은, 적합한 중점제 및/또는 젤화제의 첨가와 함께, 예를 들어, 수성 또는 유성 베이스로 제형화될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 베이스로 제형화될 수 있고, 일반적으로 하나 또는 그 이상의 에멀젼화제, 안정화제, 분산제, 혼탁화제, 중점제, 또는 착색제를 함유할 것이다. 입으로의 국소 투여에 적합한 제형은, 향미 베이스(flavored base) 보통 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트에 활성화제를 포함하는 로젠지(lozenge); 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로오스 및 아카시아와 같은 비활성 베이스에 활성 성분을 포함하는 캔디(pastille); 및 적합한 액체 담체에서 활성 성분을 포함하는 구강세척제(mouthwash)를 포함한다.

[0107] 본 발명에 사용된 조성물은 좌약으로 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 이러한 제형에서, 지방산 글리세라이드 또는 코코아버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스가 먼저 용해되고, 활성 성분이, 예를 들어, 교반에 의해 균일하게 분산된다. 상기 용해된 균일한 혼합물은 편리한 크기의 몰드에 부어지고, 냉각 및 고체화된다.

[0108] 본 발명에 사용된 조성물은 질 내 투여를 위해 제형화될 수 있다. 활성 성분에 추가하여 그러한 담체를 포함하는 질 좌약(Pessaries), 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼(foam) 또는 스프레이는 당해 기술분야에서 적절한 것으로 알려져 있다.

#### [구강 조성물]

[0109] 본 발명의 구강조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 더 포함할 수 있다. 예시적인 부형제는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 수소화 피마자유(HCO), 크레모포(cremophor), 탄수화물, 전분(예를 들어, 옥수수 전분), 무기염, 항균제, 산화방지제, 결합제/충전제, 계면 활성제, 윤활제(예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘 스테아레이트), 탈크와 같은 유동 촉진제(glidants), 붕괴제(disintegrants), 희석제, 완충제, 산, 염기, 필름 코트 및 이들의 조합 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0110] 본 발명에 사용된 조성물은 하나 이상의 탄수화물, 예를 들어 당분, 알디톨(alditol), 알든산(aldonic acid), 에스테르화 당 및/또는 당 폴리머와 같은 유도된 당분을 포함할 수 있다. 구체적인 탄수화물 부형제는 예를 들어, 프럭토오스, 말토오스, 갈락토오스, 글루코오스, D-만노스, 소르보스 등의 단당류; 락토오스, 수크로오스, 트레할로스, 셀로비오스 등의 이당류; 라피노오스, 멜레지토오스, 말토덱스트린, 텍스트란, 전분 등의 다당류; 및 만니톨, 자일리톨, 말티톨, 락티톨, 자일리톨, 소르비톨(글루시톨), 피라노실 소르비톨, 미오이노시톨 등의 알디톨을 포함한다.

[0111] 또한, 본 발명의 조성물에서의 사용에 적합한 것은 감자 및 옥수수 베이스의 전분, 예를 들어, 전분 글리콜산 나트륨 (sodium starch glycolate) 및 직접 압축 가능한 변성 전분(directly compressible modified starch)이다.

[0112] 추가의 대표적인 부형제는 무기 염 또는 완충제, 예를 들어, 구연산, 염화 나트륨, 염화 칼륨, 황산 나트륨, 질산 칼륨, 제1인산 나트륨, 제2인산 나트륨 및 이들의 조합을 포함한다.

[0113] 본 발명에 사용된 조성물은 항균제, 예를 들어, 미생물의 증식을 막거나 또는 억제하기 위한 항균제 또한 포함할 수 있다. 본 발명에 적합한 항균제의 예는 염화벤잘코늄, 염화벤제토늄, 벤질알코올, 염화세틸피리디늄, 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸알코올, 페닐질산수은(phenylmercuric nitrate), 티메로살(thimersol) 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0115] 본 발명에 사용된 화합물은 하나 이상의 산화방지제를 포함할 수 있다. 산화 방지제는 산화를 방지하기 위해 이용되고, 이것이 의해 약제 또는 조제물의 다른 성분들의 변질이 방지된다. 본 발명의 적합한 산화방지제는 예를 들어, 아스코빌팔미테이트(ascorbyl palmitate), 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 하이포아인산, 모노티오글리세롤(monothioglycerol), 갈산프로필, 아황산 수소 나트륨, 포름알데히드 술폴실산 나트륨(sodium formaldehyde sulfoxylate), 메타중아황산 나트륨(sodium metabisulfite) 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0116] 이에 더하여, 부형제는 폴리소르베이트와 같은 계면 활성제, 예를 들어 "Tween 20" 및 "Tween 80" 및 F68 및 F88(모두 BASF, Mount Olive, N.J.에서 입수 가능)과 같은 플루로닉(pluronic), 소르비탄지방산에스테르(sorbitan esters), 지질(예를 들어, 레시틴 및 다른 포스파티딜콜린 및 포스파티딜에탄올아민과 같은 인지질), 지방산 및 지방산 에스테르, 콜레스테롤과 같은 스테로이드, EDTA와 같은 킬레이트제, 아연 및 다른 적합한 양이온들을 포함한다.
- [0117] 또한, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 산 또는 염기를 임의로 포함할 수 있다. 사용 가능한 산의 예는, 염산, 아세트산, 인산, 구연산, 말산, 젖산, 포름산, 트리클로로아세트산, 질산, 과염소산, 인산, 황산, 푸마르산 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택되는 산을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적합한 염기의 예는, 수산화나트륨, 아세트산나트륨, 수산화암모늄, 수산화칼륨, 아세트산암모늄, 아세트산칼륨, 인산 나트륨, 인산 칼륨, 구연산 나트륨, 포름산 나트륨, 황산 나트륨, 황산 칼륨, 푸마르산 칼륨(potassium fumerate) 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택되는 염기를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0118] 본 발명의 조성물 중 각 부형제의 양은 부형제의 역할, 활성 성분의 복용량 요건 및 조성물의 특정 요구에 의해 달라진다. 전형적으로, 각 부형제의 최적량은 통상의 실험에 의해 정해진다. 즉, 다양한 양(소량부터 다량의 범위)의 부형제를 포함하는 조성물을 조제하고, 안정성 및 다른 파라미터를 검토하며, 중대한 부작용을 수반하지 않고 최적의 성능이 얻어지는 범위를 구하여 결정된다.
- [0119] 그러나, 일반적으로 상기 부형제는 약 1중량% 내지 99중량%, 바람직하게는 5중량% 내지 98중량%, 보다 바람직하게는 15중량% 내지 95중량%의 양으로 조성물 내에 존재한다. 대체로, 본 발명의 조성물에 존재하는 부형제는 이하에서 선택된다: 적어도 약 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95중량%.
- [0120] [변형 방출형 조성물]
- [0121] 필요한 경우, 본 발명에 사용된 조성물은 활성 성분의 지속 또는 제어된 방출 투여에 적합한 장용성 코팅제로 제조될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있는 통상적인 유형의 제어 방출(controlled release) 제형은 슈가 스피어(sugar sphere)과 같은 불활성 코어, 제1층, 약물을 함유하는 내부 제2층, 및 내부층으로부터 약물의 방출을 제어하는 제3층 또는 외부막을 포함한다.
- [0122] 상기 코어는 바람직하게는 수용성 또는 팽윤성 물질이고, 코어 또는 비드 또는 펠렛으로 만들어진 임의로, 다른 약학적으로 허용가능한 수용성 또는 팽윤성 물질로, 통상적으로 사용되는 임의로, 물질일 수 있다. 상기 코어는 수크로오스/전분 (슈가 스피어스 NF), 수크로오스 결정과 같은 물질 또는 전형적으로 미세결정 셀룰로오스 또는 락토오스와 같은 부형제로 구성되는 압출되거나 건조된 구체(spheres)와 같은 물질의 구체일 수 있다.
- [0123] 상기 제1층에서의 실질적으로 수불용성(water-insoluble) 물질은 일반적으로 "GI불용성" 또는 "GI 부분적 불용성" 필름 형성 중합체(용매에 분산되거나 용해됨)이다. 에틸 셀룰로오스, 아세트산 셀룰로오스, 아세트산부티르산셀룰로오스(cellulose acetate butyrate), 아크릴산 에틸/메타크릴산 메틸 공중합체(Eudragit NE-30-D)와 같은 폴리메타크릴산에스테르(polymethacrylates), 및 메타크릴산암모늄 공중합체 타입 A 및 B (Eudragit RL30D and RS30D), 및 실리콘 탄성중합체를 예로 들 수 있다. 보통, 가소제는 폴리머와 함께 사용된다. 가소제의 예는, 세바스산디부틸(dibutylsebacate), 프로필렌 글리콜, 트리에틸시트레이트, 트리부틸시트레이트, 피마자유, 아세틸화 모노글리세라이드, 아세틸 트리에틸시트레이트, 아세틸부틸시트레이트, 프탈산디에틸, 프탈산디부틸, 트리아세틴, 정제 코코넛 오일(중쇄 트리글리세라이드)을 포함한다.
- [0124] 활성 성분을 함유하는 제2층은 결합제로써의 폴리머와 함께 또는 폴리머 없이 활성 성분(약물)로 이루어질 수 있다. 상기 결합제는, 사용 시, 일반적으로 친수성이지만 수용성이거나 수불용성일 수 있다. 활성 성분을 함유하는 제2층에 사용되는 예시적인 폴리머는 폴리비닐피리돈과 같은 친수성 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리알킬렌 글리콜, 젤라틴, 폴리비닐알코올, 전분 및 이의 유도체, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 하이드록시프로필 셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시

에틸 셀룰로오스, 카복시에틸 셀룰로오스, 카복시메틸 하이드록시에틸 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 유도체, 아크릴산 중합체, 폴리메타크릴레이트 또는 임의로, 다른 약학적으로 허용가능한 폴리머를 포함한다. 제2층에 있어서 약물과 친수성 폴리머의 비율은 대개 1:100 내지 100:1 (w/w)의 범위이다.

[0125] 약물의 방출을 제어하기 위한 제3층 또는 멤브레인에 사용하기 적합한 폴리머는 수불용성 폴리머 또는 pH 의존 용해도를 갖는 폴리머, 예를 들어, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 폴리메타크릴레이트 또는 이들의 혼합물, 전술한 바와 같은 가소제와 임의로 배합된 것으로부터 선택될 수 있다.

[0126] 임의로, 상기 제어 방출 층(controlled release layer)은 상기 폴리머 이외에도 상기 제어 방출 층의 투과성 및 이에 의한 방출 속도를 조절하기 위해, 다른 용해도 특성을 갖는 추가의 물질들을 포함한다. 예를 들어, 에틸 셀룰로오스와 함께 개질제(modifier)로 사용될 수 있는 예시적인 폴리머는 다음을 포함한다: HPMC, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리비닐 알코올, pH-의존 용해도를 갖는 폴리머, 예를 들어, 아세테이트 프탈레이트 셀룰로오스 또는 암모늄 메타크릴레이트 공중합체 및, 메타크릴산 공중합체, 또는 이들의 혼합물. 필요에 따라, 수크로오스, 락토오스 및 약제등급의 계면 활성제와 같은 첨가제 또한 상기 제어 방출 층에 포함될 수 있다.

[0127] 또한, 조성물의 단위 투여 제형이 본 명세서에 제공된다. 이러한 형태에서, 본 발명의 조성물은 적절한 양의 활성 성분(예를 들어, 제한 없이, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 에스테르 또는 각각의 염)을 함유하는 단위 투여량으로 세분된다. 상기 단위 투여 제형은 포장된 조제물, 포장된 정제, 캡슐, 또는 앰플(ampoule)이나 바이알(vial)에 든 분말과 같이 분리된 양의 조제물을 함유하는 패키지일 수 있다. 또한, 상기 단위 제형은 캡슐, 정제, 사세(cachet) 또는 로젠지(lozenge) 그 자체이거나 또는 포장된 형태로 이를 중 적절한 갯수를 사용할 수 있다.

[0128] 다른 적합한 약제학적 담체 및 그의 제형은 Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pa.에 기재되어 있다.

[0129] [기타 활성제]

[0130] 본 발명에 따른 제제 (또는 키트)는 이부딜라스트 및 릴루졸 이외에, 진행성 신경퇴행성 질환을 치료하는 데 효과적인 하나 이상의 추가적인 활성제를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 활성제는 이부딜라스트 및 릴루졸과는 다른 작용 메커니즘을 갖는 것이다. 이러한 활성제는 미국 특허출원 제 20060160843호에 열거된 통증에 관한 조합물 뿐만 아니라, 표적 질환에 대한 치료를 위해 알려진 활성 성분을 포함한다. 이러한 활성 성분은 FDA's Orange Book, Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, 11th Ed., 2005, The Merck Manual, 18th edition, 2007, 및 The Merck Manual of Medical Information 2003에 열거되어 있는 것에서 찾을 수 있다.

[0131] [동물모델]

[0132] 신경퇴행성 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본 발명의 조성물의 능력은 당해 기술 분야에 공지된 임의로, 표준 진행성 신경병 질환 모델에 의해 평가될 수 있다. 이러한 모델의 예는 Animal Models of Neurological Disease: Neurodegenerative Diseases (Neuromethods) by Alan A. Boulton, Glen B. Baker, and Roger F. Butterworth (1992); Handbook of Laboratory Animal Science, Second Edition: Volumes I-III (Handbook of Laboratory Animal Science) by Jann Hau (Editor), Jr., Gerald L. Van Hoosier (Editor). (2004); Animal Models of Movement Disorders by Mark LeDoux (Editor), (2005); 및 Animal Models of Cognitive Impairment (Frontiers in Neuroscience) (2006) by Edward D. Levin (Editor), Jerry J. Buccafusco (Editor)에 기술되어 있다.

[0133] [키트]

[0134] 본 명세서에서 또한 제공되는 것은, 사용 설명서를 동반하는 본 발명의 적어도 하나의 조합 조성물을 포함하는 키트이다.

[0135] 예를 들어, 각각의 약물 자체가 개별(individual) 또는 분리(separate) 제형으로 투여되는 경우, 상기 키트는 사용 설명서와 함께 이부딜라스트 및 릴루졸을 포함한다. 상기 이부딜라스트 및 릴루졸은, 패키징이 투여 설명서와 함께 고려될 때, 각 약물 구성요소가 투여되는 방식을 명확하게 나타나는 한, 투여에 적합한 임의의 방식

으로 포장될 수 있다.

[0136] 예를 들어, 이부딜라스트 및 릴루졸을 포함하는 예시적인 키트에서는, 키트는 일 단위와 같이 적절한 기간에 의해 구성될 수 있다. 일례로, 제1일째, 대표적인 키트는 이부딜라스트 및 릴루졸 각각의 단위 투여량을 포함할 수 있다. 만약 각 약물이 1일 2회 투여될 경우, 키트는 투여 시점에 대한 지침과 함께, 제1일째에 대응하는 이부딜라스트 및 릴루졸 각각의 단위 투여 제형의 2줄을 포함할 수 있다. 다르게는, 이부딜라스트와 릴루졸의 투여 시점이나 양이 다른 경우, 포장 및 지침에 이러한 것이 반영될 것이다. 상기에 따른 다양한 실시 형태는 용이하게 구상될 수 있고, 당연히 치료를 위해 사용되는 이부딜라스트 및 릴루졸 이외의 약물의 특정 조합, 그에 상응하는 제형, 권장 복용량, 대상 환자 집단 등에 의존한다. 포장은 의약품의 포장에 일반적으로 사용되는 임의로, 형태일 수 있고, 다른 색상, 랩핑, 개봉방지포장(tamper-resistant packaging), 블리스터 팩(blister packs), 건조제(dessicants) 등과 같은 많은 특징 중 임의로, 것을 이용할 수 있다.

[0137] 본 명세서는 바람직한 특정 실시형태에 관련하여 기재되었지만, 이상의 설명 및 이하의 실시예는 설명을 위한 것이고, 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 본 발명 범주 내에서의 다른 양상들, 장점 및 변경은 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에게는 명확할 것이다.

[0138] 특히, 공개 특허 출원, 서적, 편람, 정기 간행물 또는 FDA 오렌지 북을 포함한, 본 명세서에서 언급되는 모든 참고 문헌은 전체로서 본 명세서에 통합된다.

[실시예]

#### 실시예 1: ALS 치료 모델로서의 *Drosophila* 수명 분석

[0141] *Drosophila* 수컷이 수집된다. 파리는 2~3일 마다 신선한 식품(활성 화합물을 포함)으로 옮겨진다. 매일, 살아 있는 파리의 수를 분석한다. 이 실험은 온도 조절 조건(25°C)에서 수행되었으며, 음성 대조군(용매만 사용) 및 양성 대조군(wt 스타크, 파리 모델의 수명을 늘릴 수 있는 것으로 보고된 임의의 산화 방지 화합물)을 사용하였다. 시험 화합물과 릴루졸의 활성을 자체적으로 비교하기 위해 (ALS에 대한 FDA 승인 의약품), 이 약물은 분석에 추가된다.

[0142] 이 실험은 서로 다른 농도에서의 이부딜라스트 및 릴루졸의 화합물 농도를 분석하고, 각 농도별 240마리의 파리를 평가한다. 수명 곡선에서의 회복은 긍정적인 화합물 활성을 나타낼 수 있다.

[0143] 기간: 5개월 (파리 군체의 확장을 위한 1-2개월 및 분석 실행과 결과 해석을 위한 3개월)

#### 실시예 2: ALS 치료 모델로서의 *Drosophila paraquat* 민감도 분석

[0145] *Drosophila* 수컷은 24시간 동안 수집되고, 파리 음식에 옮겨진다. 그 다음, 파리는 2mM의 파라콰트를 함유하는 1% 수크로오스 250 $\mu$ l 또는 시험 화합물, 2mM의 파라콰트 및 1% 수크로오스 250 $\mu$ l로 포화된 3-mm의 종이 필터 디스크를 갖는 바이알로 옮겨진다. 상기 바이알들은 25°C의 어둠 속에서 저장되고, 파리들은 24시간 후에 세어진다.

[0146] 각 농도에 대한 3개의 동일 모형은 같은 날에 수행되고, 3개의 동일 모형에 대한 분석은 다른 날에 수행된다. 음성 대조군(용매만 사용)과 양성 대조군(wt 스타크, 파리 모델의 수명을 늘릴 수 있는 것으로 보고된 임의의 산화 방지 화합물) 및 릴루졸이 분석에 추가된다.

[0147] 상기 실험은 이부딜라스트-릴루졸의 조합들의 다른 화합물을 시험할 것이고, 각 농도에 대한 360마리의 파리를 평가할 것이다. 파라콰트 처리에 대한 내성은 시험된 조합의 긍정적인 활성을 나타낸다. (도 2 참조)

[0148] 기간: 10주 (파리 군체의 확장을 위한 1-2개월 및 분석 실행과 결과 해석을 위한 2주)

#### 실시예 3: *VAP-33A* *Drosophila* 돌연변이의 항-ALS 활동에 대한 평가

[0150] 이용 가능한 다른 돌연변이 군체 및 다른 ALS 연관 유전자를 포함하여, *Vap-33-1* 유전자의 기능 상실 (전사된 서열의 절단 및 단백질 기능의 상실)은 화합물 활성의 평가를 위한 유효한 파리의 표현형을 나타낸다. 불명료하게, *Vap-33A*<sup>D448</sup> 또는 *Vap-33A*<sup>D20</sup> 군체는 유충 발달 기간 동안 치사 표현형과 연결된 신경 생리학적인 결함을 나타낸다.

[0151] (생존력 분석)

[0152] *Vap-33A*<sup>D</sup>돌연변이는 레어 어덜트 이스케이퍼(rare adult escapers)(~1%)<sup>7</sup>로 치명적인 애벌레이다. 단계 1의 배

아 또는 유충은 이부딜라스트-릴루졸의 조합의 다양한 화합물 농도로 파리 음식에 씨딩될 것이다. 각 조합에 대해 3개의 모형이 같은 날 수행된다. 3개 모형의 분석은 다른 날에 수행된다. 화합물 치료 14일 후, 어델트 이스케이퍼의 수는 정량화 된다. 음성 대조군(용매만 사용) 및 양성 대조군(wt 스타크, 파리 모델의 수명을 늘릴 수 있는 것으로 보고된 임의의 산화 방지 화합물) 및 릴루졸이 분석에 추가된다.

[0153] 상기 실험은 4가지 화합물 조합에 대한 분석을 포함하고, 각 농도에 대해 180마리의 파리를 평가할 것이다. (각 15마리의 파리에 대해 4개의 동일 모형 × 3일)

[0154] 기간: 3개월 (파리 군체의 확장을 위한 2개월, 분석 실행과 결과 해석을 위한 1개월)

#### 실시예 4: 알츠하이머병의 쥐(rat)모델에서의 이부딜라스트-릴루졸 조합의 평가

[0156] 알츠하이머병에 대한 쥐 동물 모델에 이부딜라스트 및 릴루졸을 투여하고, 이부딜라스트 및 릴루졸을 투여한 동물 그룹에서 뇌 질량이 증가하는 것에 의해 이 모델이 인간의 알츠하이머병 치료에 효과적일 수 있음을 나타낸다.

#### 실시예 5: ALS 쥐 모델에서의 이부딜라스트-릴루졸 조합의 평가

[0158] ALS에 대한 동물 모델에 이부딜라스트 및 릴루졸이 투여되고, 이 그룹에서 뇌 질량이 증가하는 것으로서, 이 모델이 ALS 치료에 효과적일 수 있음을 나타낸다.

#### 실시예 6: 파킨슨병 쥐 모델에서의 이부딜라스트-릴루졸 조합의 평가

[0160] 파킨슨병에 대한 동물 모델에 이부딜라스트 및 릴루졸이 투여되고, 이 그룹에서 뇌 질량이 증가하는 것으로서, 이 모델이 파킨슨병 치료에 효과적일 수 있음을 나타낸다.

#### 실시예 7: 알츠하이머병에 대한 유효성을 평가하기 위한 이부딜라스트-릴루졸 조합의 임상 시험

[0162] 의사의 진단을 받고 별도의 면허 있는 신경과의사에게서 확인을 받은, 알츠하이머병 증상을 보이는 환자에게 이부딜라스트 및 릴루졸의 조합을 투여한다. 임상 시험에 앞서, 환자는 Mini Mental Status Exam(MMSE), Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS), the Boston Naming Test (BNT), 및 the Token Test (TT)와 같은 적절한 정신신경학 검사(psychoneurological test)를 받는다. 신경심리검사는 임상 시험 동안 적절한 시점에 반복된다. 검사는 환자의 치료 계획을 알지 못하는 신경 심리학자가 수행한다.

[0163] 이러한 이중 맹검 연구에서, 환자는 연구 초기에 시험 그룹 또는 위약 그룹에 무작위로 배정된다. 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 위약은 미리 지정된 간격으로 경구 투여된다. 상기 시험 환자들은 위약을 투여한 대조군 개인과 비교하여 시험 조성물을 사용하는 치료의 유효성을 결정하기 위해 특정 기간 동안 평가된다. 3가지 관측 기간 각각에 대해 시험 조성물과 위약 간의 점수가 통계적으로 비교된다. 치료가 없는 경우, 알츠하이머병의 자연적인 경과는 임상 시험 과정에서 환자의 검사 점수를 현저하게 저하시키는 결과를 낳는다. 만약, 임상 시험 과정에서 위약에 비해 환자의 점수가 동일하거나 개선되는 경우, 본 발명의 조합으로 치료된 환자는 개선된 것으로 간주된다.

#### 실시예 8: ALS에 대한 유효성을 평가하기 위한 이부딜라스트-릴루졸 조합의 임상 시험

[0165] ALS 증상을 나타내는 환자에게 이부딜라스트 및 릴루졸의 조합을 투여했다. 이중 맹검 연구에서, 이부딜라스트 및 릴루졸, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 및 위약은 환자 그룹과 위약 그룹에 미리 지정된 간격으로 경구 투여된다. 상기 시험 환자들은 위약을 투여한 대조군 개인과 비교하여 시험 조합물을 사용하는 치료의 유효성을 결정하기 위해 특정 기간 동안 평가된다. TUFTS 양적 신경근육학 검사 (TQNE)는 ALS의 강도와 기능을 측정하기 위해 잘 표준화되고, 신뢰할 수 있고 검증된 검사이다. 상기 시험은 스트레인 게이지 장력계(strain gauge tensiometer)를 사용하여 팔에 있는 8개의 근육 그룹의 최대 자발적 동적 수축(MVIC)의 측정을 포함한다. 이 측정은 ALS의 임상 시험의 표준이다. ALS 기능 평가 척도(ALSFRS)는 10가지의 기능 활동에서 환자의 능력 및 독립성 평가를 결정하는 데 사용되는 평가 척도이다. 시간에 따른 강도 변화를 ALSFRS 스코어와 상관시키는 것에 의해 타당성이 확립되어 있다. ALSFRS는 일반적으로 임상 시험에서 2차적 결과 측정법이다. 만약, 임상 시험 과정에서 위약에 비해 본 발명의 조합으로 치료된 환자의 점수가 동일하거나 개선되는 경우, 본 발명의 조합으로 치료된 환자는 개선된 것으로 간주된다.

#### 실시예 9: 파킨슨병에 대한 유효성을 평가하기 위한 이부딜라스트-릴루졸 조합의 임상 시험

[0167] 파킨슨병 증상을 나타내는 환자에게 이부딜라스트 및 릴루졸의 조합을 투여했다. 이중 맹검 연구에서, 이부딜

라스트 및 럴루졸, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 및 위약은 미리 지정된 간격으로 환자 그룹과 위약 그룹에 경구 투여된다. 상기 시험 환자들은 위약을 투여한 대조군 개인과 비교하여 시험 조합을 사용하는 치료의 유효성을 결정하기 위해 특정 기간 동안 평가된다. 파킨슨병에 대해 사전에 지정된 일차적인 유효성 결과는 기준선 및 치료에 대한 최종의 평가 사이에서 일반적으로 승인된 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS II/III)의 일상 생활과 운동 활동 구성요소의 변화이다. UPDRS 구성요소 점수(정신, 운동, ADL), 수정된 Hoehn and Yahr 단계, 수정된 Schwab 및 England ADL 점수와 같은 다른 평가 척도는 본 발명의 유효성을 평가하는데 이용될 수 있다.

**[0168] 실시예 10: 다발성 경화증에 대한 유효성을 평가하기 위한 이부딜라스트-릴루졸 조합의 임상 시험**

다발성 경화증의 증상을 나타내는 환자에게 이부딜라스트 및 릴루졸의 조합을 투여했다. 이중 맹검 연구에서, 이부딜라스트 및 릴루졸 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 및 위약은 미리 지정된 간격으로 환자 그룹과 위약 그룹에 경구 투여된다. 임상 시험은 0 내지 5 사이의 기준선 Expanded Disability Status Scale (EDDS)를 가지고, 임의의 지난 12개월 내에 적어도 한 번 이상의 재발 및 다발성 경화증과 일치하는 병변을 보여주는 이전의 MRI 스캔이 있거나, 임의의 지난 6개월 내에 수행된 MRI 스캔에서 Gd E 병변이 있는, McDonald 기준으로 진단된 다발성 경화증 환자를 포함한다.

임상 시험의 1차적 종료점은 EDSS 또는 다발성 경화증 기능 종합 점수로 측정된 질병의 진행 또는 치료 실패 여부를 확인할 수 있는 시간(time-to-confirmed)이다. 2차 종료점은 재발률에 관련된 종료점과 MRI 측정에 관련된 종료점을 포함한다. 다른 3차 종료점은 인지 기능에 관련된 종료점 및 삶의 질에 관련된 종료점을 포함하여 측정될 수 있다.

**[0171] [양태]**

1. 신경퇴행성 질환 또는 장애로 고통 받는 인간 환자에서 신경퇴행성 질환 또는 장애의 부정적인 효과를 완화시키는 방법으로서,

(a) 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및

(b) 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염

을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

2. 양태1에 있어서,

상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 별개의 제형으로 투여되는 것인, 방법.

3. 양태1에 있어서,

상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 동일한 제형으로 투여되는 것인, 방법.

4. 양태1 내지 양태3 중 어느 하나에 있어서,

상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 경구 투여되는 것인, 방법.

5. 양태1 내지 양태4 중 어느 하나에 있어서,

상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 정제 또는 캡슐 제형으로 투여되는 것인, 방법.

6. 양태1 내지 양태5 중 어느 하나에 있어서,

상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 액체 제형으로 투여되는 것인, 방법.

7. 양태1 내지 양태6 중 어느 하나에 있어서,

상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 1,2 또는 3회분으로 나뉘어, 약 100mg/일 내지 4000mg/일의 양으로 투여되는 것인, 방법.

- [0188] 8. 양태1 내지 양태7 중 어느 하나에 있어서,
- [0189] 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 1,2 또는 3회분으로 나뉘어, 환자에 대해 약 1mg/kg/일 내지 1000mg/kg/일의 양으로 투여되는 것인, 방법.
- [0190] 9. 양태1 내지 양태8 중 어느 하나에 있어서,
- [0191] 상기 신경퇴행성 질환 또는 장애는 신경계를 손상시키는 것인, 방법.
- [0192] 10. 양태1 내지 양태9 중 어느 하나에 있어서,
- [0193] 상기 신경퇴행성 질환 또는 장애는 알츠하이머 병, 알츠하이머 유형의 노인성 치매, 피크병(뇌엽 위축), 진행성 치매와 다른 현저한 신경 이상을 동반하는 증후군, 헌팅턴병, 치매와 운동실조 및/또는 파킨슨병 증상을 조합한 다계통 위축증, 진행성 핵상 마비(Steele-Richardson-Olszewski), 광범위 데비소체병, Corticodentatinigral degeneration, 할러포르덴-스파츠병(Hallervorden-Spatz), 진행성 가족성 근육간대경련발작, 자세나 운동의 이상을 서서히 발현하는 증후군, 진전 마비(파킨슨 병), 줄무늬체 흑색질 변성증(striatonigral degeneration), 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy), 염좌근긴장이상(torsion dystonia (경련; 근이긴장성 변형)), 연축성 사경(spasmodic torticollis) 및 다른 국한성 운동장애(dyskinesia), 가족성진전(Familial tremor), 질레드라 투렛증후군(Gilles de la Tourette syndrome), 진행성 운동실조, 소뇌 변성, 척수소뇌 변성, 소뇌 피질 변성, 올리브교 소뇌위축(OPCA), 척수소뇌 변성(프리드라이히 운동실조(Friedreich's ataxia) 및 관련질환), 중추 자율 신경계 부전(샤이-드래거증후군, Shy-Drager syndrome), 감각의 변화를 수반하지 않는 근력 저하 및 소모성 증후군(운동뉴런질환), 근위축성 측삭경화증(ALS), 척수성 근위축증, 유아 척수성 근위축증(웨드니-호프만, Werdnig-Hoffmann), 청소년 척수성 근위축증(올파르트-쿠겔베르크-웰란더, Wohlfart-Kugelberg-Welander), 다른 형태의 가족성 척수성 근위축증, 일차성 측삭 경화증, 유전성 강직성 하반신마비, 근력저하 및 소모와 감각의 변화를 동반하는 증후군(진행성 신경 근육 위축; 만성 가족성 다발신경병), 비골근 위축증(샤르코 마리 투스, Charcot-Marie-Tooth), 비대성 간질 다발신경병증(Deferine-Sottas) 또는 다양한 형태의 만성 진행성 신경병증, 진행성 시력 저하 증후군, 망막 색소 변성증(retinitis pigmentosa), 유전성 시신경 위축(Leber's disease), 파킨슨병 및 다른 추체외로 장애, 진행성 핵상마비(Steele-Richardson-Olszewski syndrome), 염좌근 긴장이상(torsion dystonia (경련; 근이긴장성 변형)), 국소성 근긴장 이상증, 운동 뉴런질환, 진행성 운동실조, 일차성 측삭 경화증(primary lateral sclerosis), 전도 차단을 수반하는 다초점 운동 신경병증(multifocal motor neuropathy), 파라프로테인혈증(paraproteinemia)을 수반하는 운동성 신경장애, 운동 신경 우위형 말초 신경병증, 올리브교소뇌위축증(olivopontocerebellar atrophy), 아조리안(Machado-Joseph) 병, 가족성 진행형 신경변성질환, 가족성 근위축성 측삭경화증, 척수성 근위축증, 가족성 강직성반신마비(spastic paraparesis), 유전성 생화학적 장애, 선천성 다발성 관절구축증(arthrogryposis multiplex congenital) 또는 진행성 청소년 연수마비(Fazio-Londe), 유아기(웨드니-호프만 병), 유아기 발병 또는 청소년기 (올파르트-쿠겔베르크-웰란더 병), 가족성 HTLV-1 척수병증(myelopathy), 고립성 FSP 또는 복합성 FSP, 슈퍼옥사이드 디스뮤타아제 결손증(superoxide dismutase deficiency), 혜소미니다아제 A 및 B 결손증(hexosaminidase A and B deficiency), 안드로겐 수용체 돌연변이(케네디 증후군), 바이러스 및 프리온병, 척수병증, 진행성 다초점백색질뇌증(multifocal leukoencephalopathy), 크로이츠펠트-야콥병, 게르스트만 슈트라우슬러 샤인커병(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease), 쿠루(Kuru), 치명적가족성불면증(fatal familial insomnia), 알페스 병(Alper's disease), 재발성이 아닌 1차성 또는 2차성 진행형 다발성 경화증, 복원 다발성 경화증, 전측두엽치매(frontotemporal dementia), 월슨 병, 진행성 신경병증성 통증(neuropathic pain), 뇌졸중으로 인한 허혈(ischemia), 외상성 뇌 손상, 또는 척수 손상인, 방법.
- [0194] 11. 양태1 내지 양태10 중 어느 하나에 있어서,
- [0195] 신경퇴행성 질환 또는 장애는 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭경화증(ALS) 또는 다발성 경화증인, 방법.
- [0196] 12. 양태1 내지 양태11 중 어느 하나에 있어서,
- [0197] 신경퇴행성 질환 또는 장애는 ALS인, 방법.
- [0198] 13. 양태1 내지 양태12 중 어느 하나에 있어서,
- [0199] 상기 이부딜라스트 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 동시에 투여되는 것인, 방법.
- [0200] 14. 양태1 내지 양태12 중 어느 하나에 있어서,

- [0201] 상기 이부딜라스트 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 연속하여 투여되는 것인, 방법.
- [0202] 15. 만성 신경퇴행성 질환으로 진단된 환자에서 질환의 진행을 늦추는 방법으로서,
- [0203] (a) 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및
- [0204] (b) 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염
- [0205] 을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0206] 16. 양태15에 있어서,
- [0207] 상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 경구 투여되는 것인, 방법.
- [0208] 17. 양태15 또는 양태16에 있어서,
- [0209] 상기 신경퇴행성 질환은 신경계를 손상시키는 것인, 방법.
- [0210] 18. 양태15 내지 양태17 중 어느 하나에 있어서,
- [0211] 상기 신경퇴행성 질환 또는 장애는 알츠하이머 병, 알츠하이머 유형의 노인성 치매, 피크병(뇌엽 위축), 진행성 치매와 다른 현저한 신경 이상을 동반하는 증후군, 헌팅턴병, 치매와 운동실조 및/또는 파킨슨병 증상을 조합한 다계통 위축증, 진행성 핵상 마비(Steele-Richardson-Olszewski), 광범위레비소체병, Corticodentatinigral degeneration, 할러포르덴-스파츠병(Hallervorden-Spatz), 진행성 가족성 근육간대경련발작, 자세나 운동의 이상을 서서히 발현하는 증후군, 진전 마비(파킨슨 병), 줄무늬체 흑색질 변성증(striatonigral degeneration), 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy), 염좌근긴장이상(torsion dystonia (경련; 근이긴장성 변형)), 연축성 사경(spasmodic torticollis) 및 다른 국한성 운동장애(dyskinesia), 가족성진전(Familial tremor), 질례드라 투렛증후군(Gilles de la Tourette syndrome), 진행성 운동실조, 소뇌 변성, 척수소뇌 변성, 소뇌 피질 변성, 올리브교 소뇌위축(OPCA), 척수소뇌 변성(프리드라이히 운동실조(Friedreich's ataxia) 및 관련질환), 중추 자율 신경계 부전(샤이-드래거증후군, Shy-Drager syndrome), 감각의 변화를 수반하지 않는 근력 저하 및 소모성 증후군(운동뉴런질환), 근위축성 측삭경화증(ALS), 척수성 근위축증, 유아 척수성 근위축증(웨드니-호프만, Werdnig-Hoffmann), 청소년 척수성 근위축증(올파르트-쿠겔베르크-웰란더, Wohlfart-Kugelberg-Welander), 다른 형태의 가족성 척수성 근위축증, 일차성 측삭 경화증, 유전성 강직성 하반신마비, 근력저하 및 소모와 감각의 변화를 동반하는 증후군(진행성 신경 근육 위축; 만성 가족성 다발신경병), 비골근 위축증(샤르코 마리 투스, Charcot-Marie-Tooth), 비대성 간질 다발신경병증(Deferine-Sottas) 또는 다양한 형태의 만성 진행성 신경병증, 진행성 시력 저하 증후군, 망막 색소 변성증(retinitis pigmentosa), 유전성 시신경 위축(Leber's disease), 파킨슨병 및 다른 추체외로 장애, 진행성 핵상마비(Steele-Richardson-Olszewski syndrome), 염좌근 긴장이상(torsion dystonia (경련; 근이긴장성 변형)), 국소성 근긴장 이상증, 운동 뉴런질환, 진행성 운동실조, 일차성 측삭 경화증(primary lateral sclerosis), 전도 차단을 수반하는 다초점 운동 신경병증(multifocal motor neuropathy), 파라프로테인혈증(paraproteinemia)을 수반하는 운동성 신경장애, 운동 신경 우위형 말초 신경병증, 올리브교소뇌위축증(olivopontocerebellar atrophy), 아조리안(Machado-Joseph) 병, 가족성 진행형 신경변성질환, 가족성 근위축성 측삭경화증, 척수성 근위축증, 가족성 강직성반신마비(spastic paraparesis), 유전성 생화학적 장애, 선천성 다발성 관절구축증(arthrogryposis multiplex congenital) 또는 진행성 청소년 연수마비(Fazio-Londe), 유아기(웨드니-호프만 병), 유아기 발병 또는 청소년기 (올파르트-쿠겔베르크-웰란더 병), 가족성 HTLV-1 척수병증(myelopathy), 고립성 FSP 또는 복합성 FSP, 슈퍼옥사이드 디스뮤타아제 결손증(superoxide dismutase deficiency), 헥소미니다제 A 및 B 결손증(hexosaminidase A and B deficiency), 안드로겐 수용체 돌연변이(케네디 증후군), 바이러스 및 프리온병, 척수병증, 진행성 다초점백색질뇌증(multifocal leukoencephalopathy), 크로이츠펠트-야콥병, 게르스트만 슈트라우슬러 샤인커병(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease), 쿠루(Kuru), 치명적가족성불면증(fatal familial insomnia), 알페스 병(Alper's disease), 재발형이 아닌 1차성 또는 2차성 진행형 다발성 경화증, 복원 다발성 경화증, 전측두엽치매(frontotemporal dementia), 월슨 병, 진행성 신경병증성 통증(neuropathic pain), 뇌졸중으로 인한 허혈(ischemia), 외상성 뇌 손상, 또는 척수 손상인, 방법.
- [0212] 19. 양태15 내지 양태18중 어느 하나에 있어서,
- [0213] 상기 신경퇴행성 질환 또는 장애는 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭경화증(ALS) 또는 다발성 경화증인,

방법.

[0214] 20. 양태15 내지 양태19 중 어느 하나에 있어서,

[0215] 상기 신경퇴행성 질환 또는 장애는 ALS인, 방법.

[0216] 21. 양태15 내지 양태20 중 어느 하나에 있어서,

[0217] 상기 이부딜라스트 및 상기 릴루졸은 동시에 투여되는 것인, 방법.

[0218] 22. 양태15 내지 양태21 중 어느 하나에 있어서,

[0219] 상기 이부딜라스트 및 상기 릴루졸은 연속하여 투여되는 것인, 방법.

[0220] 23. 다음을 포함하는 경구투여용 조성물:

[0221] (a) 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염,

[0222] (b) 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염,

[0223] (c) 임의로, 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체.

[0224] 24. 양태23에 있어서,

[0225] 상기 조성물은 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염을 1,2 또는 3회분으로 나누어, 약 100mg 내지 4000mg의 양으로 포함하는 것인, 조성물.

[0226] 25. 양태23 또는 양태24에 있어서,

[0227] 상기 조성물은 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염을 1,2 또는 3회분으로 나누어, 약 50mg 내지 4000mg의 양으로 포함하는 것인, 조성물.

[0228] 26. 양태23 내지 양태25 중 어느 하나에 있어서,

[0229] 상기 조성물은 약 100mg 내지 4000mg의 양의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 약 50mg 내지 4000mg의 양의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염을 포함하는, 조성물.

[0230] 27. 양태23 내지 양태26 중 어느 하나에 있어서,

[0231] 상기 이부딜라스트 및 상기 릴루졸은 단일 정제 또는 단일 캡슐의 제형인, 조성물.

[0232] 28. 양태23 내지 양태27 중 어느 하나에 있어서,

[0233] 상기 이부딜라스트 및 상기 릴루졸은 액체 제형인, 조성물.

[0234] 29. 신경퇴행성 질환 또는 장애로 진단된 환자를 치료하는 방법으로서,

[0235] (a) 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및

[0236] (b) 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염

[0237] 을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0238] 30. 양태29에 있어서,

[0239] 상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 경구투여되는 것인, 방법.

[0240] 31. 양태29 또는 양태30에 있어서,

[0241] 상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 정제 또는 캡슐 제형으로 투여되는 것인, 방법.

[0242] 32. 양태29 또는 양태30에 있어서,

[0243] 상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 액체 제형으로 투여되는 것인, 방법.

- [0244] 33. 양태29 내지 양태32 중 어느 하나에 있어서,
- [0245] 상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 1,2 또는 3회분으로 나뉘어, 약 100mg/일 내지 4000mg/일의 양으로 투여되는 것인, 방법.
- [0246] 34. 양태29 내지 양태32 중 어느 하나에 있어서,
- [0247] 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 1,2 또는 3회분으로 나뉘어, 환자에 대해 약 1mg/kg/일 내지 1000mg/kg/일의 양으로 투여되는 것인, 방법.
- [0248] 35. 양태29 내지 양태32 중 어느 하나에 있어서,
- [0249] 상기 신경퇴행성 질환 또는 장애는 신경계를 손상시키는 것인, 방법.
- [0250] 36. 양태29 내지 양태35 중 어느 하나에 있어서,
- [0251] 상기 신경퇴행성 질환 또는 장애는 알츠하이머 병, 알츠하이머 유형의 노인성 치매, 피크병(뇌엽 위축), 진행성 치매와 다른 현저한 신경 이상을 동반하는 중후군, 헌팅턴병, 치매와 운동실조 및/또는 파킨슨병 증상을 조합한 다계통 위축증, 진행성 핵상 마비(Steele-Richardson-Olszewski), 광범위레비소체병, Corticodentatinal degeneration, 할러포르덴-스파츠병(Hallervorden-Spatz), 진행성 가족성 근육간대경련발작, 자세나 운동의 이상을 서서히 발현하는 중후군, 진전 마비(파킨슨 병), 졸무뇌체 흑색질 변성증(striatonigral degeneration), 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy), 염좌근긴장이상(torsion dystonia (경련; 근이긴장성 변형)), 연축성 사경(spasmodic torticollis) 및 다른 국한성 운동장애(dyskinesia), 가족성진전(Familial tremor), 질레드라 투렛증후군(Gilles de la Tourette syndrome), 진행성 운동실조, 소뇌 변성, 척수소뇌 변성, 소뇌 피질 변성, 올리브교 소뇌위축(OPCA), 척수소뇌 변성(프리드라이히 운동실조(Friedreich's ataxia) 및 관련질환), 중추 자율 신경계 부전(샤이-드래거증후군, Shy-Drager syndrome), 감각의 변화를 수반하지 않는 근력 저하 및 소모성 중후군(운동뉴런질환), 근위축성 측삭경화증(ALS), 척수성 근위축증, 유아 척수성 근위축증(웨드니-호프만, Werdnig-Hoffmann), 청소년 척수성 근위축증(올파르트-쿠겔베르크-웰란더, Wohlfart-Kugelberg-Welander), 다른 형태의 가족성 척수성 근위축증, 일차성 측삭 경화증, 유전성 강직성 하반신마비, 근력저하 및 소모와 감각의 변화를 동반하는 중후군(진행성 신경 근육 위축; 만성 가족성 다발신경병), 비콜근위축증(샤르코 마리 투스, Charcot-Marie-Tooth), 비대성 간질 다발신경병증(Deferine-Sottas) 또는 다양한 형태의 만성 진행성 신경병증, 진행성 시력 저하 중후군, 망막 색소 변성증(retinitis pigmentosa), 유전성 시신경 위축(Leber's disease), 파킨슨병 및 다른 추체외로 장애, 진행성 핵상마비(Steele-Richardson-Olszewski syndrome), 염좌근 긴장이상(torsion dystonia (경련; 근이긴장성 변형)), 국소성 근긴장 이상증, 운동 뉴런질환, 진행성 운동실조, 일차성 측삭 경화증(primary lateral sclerosis), 전도 차단을 수반하는 다초점 운동 신경병증(multifocal motor neuropathy), 파라프로테인혈증(paraproteinemia)을 수반하는 운동성 신경장애, 운동신경 우위형 말초 신경병증, 올리브교소뇌위축증(olivopontocerebellar atrophy), 아조리안(Machado-Joseph) 병, 가족성 진행형 신경변성질환, 가족성 근위축성 측삭경화증, 척수성 근위축증, 가족성 강직성반신마비(spastic paraparesis), 유전성 생화학적 장애, 선천성 다발성 관절구축증(arthrogryposis multiplex congenital) 또는 진행성 청소년 연수마비(Fazio-Londe), 유아기(웨드니-호프만 병), 유아기 발병 또는 청소년기 (올파르트-쿠겔베르크-웰란더 병), 가족성 HTLV-1 척수병증(myelopathy), 고립성 FSP 또는 복합성 FSP, 슈퍼옥사이드 디스뮤타제 결손증(superoxide dismutase deficiency), 헥소미니다아제 A 및 B 결손증(hexosaminidase A and B deficiency), 안드로겐 수용체 돌연변이(케네디 중후군), 바이러스 및 프리온병, 척수병증, 진행성 다초점백색질뇌증(multifocal leukoencephalopathy), 크로이츠펠트-야콥병, 게르스트만 슈트라우슬러 샤인커병(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease), 쿠루(Kuru), 치명적가족성불면증(fatal familial insomnia), 알페스 병(Alper's disease), 재발형이 아닌 1차성 또는 2차성 진행형 다발성 경화증, 복원 다발성 경화증, 전측두엽치매(frontotemporal dementia), 월슨 병, 진행성 신경병증성 통증(neuropathic pain), 뇌졸중으로 인한 허혈(ischemia), 외상성 뇌 손상, 또는 척수 손상인, 방법.
- [0252] 37. 양태29 내지 양태36 중 어느 하나에 있어서,
- [0253] 신경퇴행성 질환 또는 장애는 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭경화증(ALS) 또는 다발성 경화증인, 방법.
- [0254] 38. 양태29 내지 양태37 중 어느 하나에 있어서,
- [0255] 신경퇴행성 질환 또는 장애는 ALS인, 방법.

- [0256] 39. 양태29 내지 양태38 중 어느 하나에 있어서,  
상기 이부딜라스트 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 동시에 투여되는 것인, 방법.
- [0258] 40. 양태29 내지 양태38 중 어느 하나에 있어서,  
상기 이부딜라스트 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 임의의 순서로 연속하여 투여되는 것인, 방법.
- [0260] 41. 허혈을 앓고 있는 환자의 경색(infarct)의 부피(혈전 또는 색전에 의한 국소 순환 장애에 따른 조직 또는 기관에서의 괴사면적)를 감소시키는 방법으로서,  
(a) 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및  
(b) 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염  
을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 치료된 환자의 경색 부피는 대조군 환자의 경색 부피에 비해 감소하는, 방법.
- [0264] 42. 양태41에 있어서,
- [0265] 상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 경구 투여되는 것인, 방법.
- [0266] 43. 양태41 또는 양태42에 있어서,
- [0267] 상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 정제 또는 캡슐 제형으로 투여되는 것인, 방법.
- [0268] 44. 양태41 또는 양태42에 있어서,
- [0269] 상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염, 및 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 액체 제형으로 투여되는 것인, 방법.
- [0270] 45. 양태41 내지 양태44 중 어느 하나에 있어서,
- [0271] 상기 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 1,2 또는 3회분으로 나뉘어, 약 100mg/일 내지 4000mg/일의 양으로 투여되는 것인, 방법.
- [0272] 46. 양태41 내지 양태45 중 어느 하나에 있어서,
- [0273] 상기 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염은 1,2 또는 3회분으로 나뉘어, 환자에 대해 약 1mg/kg/일 내지 1000mg/kg/일의 양으로 투여되는 것인, 방법.
- [0274] 47. 양태41 내지 양태46 중 어느 하나에 있어서,
- [0275] 상기 이부딜라스트 및 상기 릴루졸은 단일 제형으로 동시에 투여되는 것인, 방법.
- [0276] 48. 양태41 내지 양태47 중 어느 하나에 있어서,
- [0277] 상기 이부딜라스트 및 상기 릴루졸은 별개의 제형으로 투여되는 것인, 방법.
- [0278] 49. 신경퇴행성 질환의 부정적인 효과를 완화시키는 방법에 사용하기 위한, 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염.
- [0279] 50. 만성 신경퇴행성 질환으로 진단된 환자에서 질환의 진행을 늦추는 방법에 사용하기 위한, 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염.
- [0280] 51. 신경퇴행성 질환 또는 장애로 진단된 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염.
- [0281] 52. 양태49 내지 양태51 중 어느 하나에 있어서,  
상기 신경퇴행성 질환 또는 장애는 알츠하이머 병, 알츠하이머 유형의 노인성 치매, 피크병(뇌엽 위축), 진행성 치매와 다른 현저한 신경 이상을 동반하는 증후군, 헌팅턴병, 치매와 운동실조 및/또는 파킨슨병 증상을 조합한

다계통 위축증, 진행성 핵상 마비(Steele-Richardson-Olszewski), 광범위레비소체병, Corticodentatinigral degeneration, 할러포르덴-스파츠병(Hallervorden-Spatz), 진행성 가족성 근육간대경련발작, 자세나 운동의 이상을 서서히 발현하는 중후군, 진전 마비(파킨슨 병), 줄무늬체 흑색질 변성증(striatonigral degeneration), 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy), 염좌근긴장이상(torsion dystonia (경련; 근이긴장성 변형)), 연축성 사경(spasmodic torticollis) 및 다른 국한성 운동장애(dyskinesia), 가족성진전(Familial tremor), 질레드라 투렛증후군(Gilles de la Tourette syndrome), 진행성 운동실조, 소뇌 변성, 척수소뇌 변성, 소뇌 피질 변성, 올리브교 소뇌위축(OPCA), 척수소뇌 변성(프리드라이히 운동실조(Friedreich's ataxia) 및 관련질환), 중추 자율 신경계 부전(샤이-드래거증후군, Shy-Drager syndrome), 감각의 변화를 수반하지 않는 근력 저하 및 소모성 중후군(운동뉴런질환), 근위축성 측삭경화증(ALS), 척수성 근위축증, 유아 척수성 근위축증(웨드니-호프만, Werdnig-Hoffmann), 청소년 척수성 근위축증(올파르트-쿠겔베르크-웰란더, Wohlfart-Kugelberg-Welander), 다른 형태의 가족성 척수성 근위축증, 일차성 측삭 경화증, 유전성 강직성 하반신마비, 근력저하 및 소모와 감각의 변화를 동반하는 중후군(진행성 신경 근육 위축; 만성 가족성 다발신경병), 비골근위축증(샤르코 마리 투스, Charcot-Marie-Tooth), 비대성 간질 다발신경병증(Deferine-Sottas) 또는 다양한 형태의 만성 진행성 신경병증, 진행성 시력 저하 중후군, 망막 색소 변성증(retinitis pigmentosa), 유전성 시신경 위축(Leber's disease), 파킨슨병 및 다른 추체외로 장애, 진행성 핵상마비(Steele-Richardson-Olszewski syndrome), 염좌근 긴장이상(torsion dystonia (경련; 근이긴장성 변형)), 국소성 근긴장 이상증, 운동 뉴런질환, 진행성 운동실조, 일차성 측삭 경화증(primary lateral sclerosis), 전도 차단을 수반하는 다초점 운동 신경병증(multifocal motor neuropathy), 파라프로테인혈증(paraproteinemia)을 수반하는 운동성 신경장애, 운동신경 우위형 말초 신경병증, 올리브교소뇌위축증(olivopontocerebellar atrophy), 아조리안(Machado-Joseph) 병, 가족성 진행형 신경변성질환, 가족성 근위축성 측삭경화증, 척수성 근위축증, 가족성 강직성반신마비(spastic paraparesis), 유전성 생화학적 장애, 선천성 다발성 관절구축증(arthrogryposis multiplex congenital) 또는 진행성 청소년 연수마비(Fazio-Londe), 유아기(웨드니-호프만 병), 유아기 발병 또는 청소년기 (올파르트-쿠겔베르크-웰란더 병), 가족성 HTLV-1 척수병증(myelopathy), 고립성 FSP 또는 복합성 FSP, 슈퍼옥사이드 디스뮤타아제 결손증(superoxide dismutase deficiency), 헥소미니다아제 A 및 B 결손증(hexosaminidase A and B deficiency), 안드로겐 수용체 돌연변이(케네디 증후군), 바이러스 및 프리온병, 척수병증, 진행성 다초점백색질뇌증(multifocal leukoencephalopathy), 크로이츠펠트-야콥병, 게르스트만 슈트라우슬러 샤인커병(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease), 쿠루(Kuru), 치명적가족성불면증(fatal familial insomnia), 알페스 병(Alper's disease), 재발성이 아닌 1차성 또는 2차성 진행형 다발성 경화증, 복원 다발성 경화증, 전측두엽치매(frontotemporal dementia), 월슨 병, 진행성 신경병증성 통증(neuropathic pain), 뇌졸중으로 인한 허혈(ischemia), 외상성 뇌 손상, 또는 척수 손상인, 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염.

[0283] 53. 양태49 내지 양태52 중 어느 하나에 있어서,

[0284] 상기 신경퇴행성 질환 또는 장애는 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭경화증(ALS) 또는 다발성 경화증인, 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염.

[0285] 54. 양태49 내지 양태53 중 어느 하나에 있어서,

[0286] 상기 신경퇴행성 질환 또는 장애는 ALS인, 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염.

[0287] 55. 허혈을 앓고 있는 환자의 경색(infarct)의 부피(혈전 또는 색전에 의한 국소 순환 장애에 따른 조직 또는 기관에서의 괴사면적)를 감소시키는 방법에 사용하기 위한, 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염.

[0288] 56. 신경퇴행성 질환의 부정적인 효과를 완화시키기 위한 약제의 제조에 있어서, 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염의 용도.

[0289] 57. 만성 신경퇴행성 질환으로 진단된 환자에서 질환의 진행을 늦추기 위한 약제의 제조에 있어서, 치료학적 유효량의 이부딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염의 용도.

- [0290] 58. 신경퇴행성 질환 또는 장애로 진단된 환자를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 치료학적 유효량의 일부 딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염의 용도.
- [0291] 59. 양태56 내지 양태58 중 어느 한 항에 있어서,
- [0292] 상기 신경퇴행성 질환 또는 장애는 알츠하이머 병, 알츠하이머 유형의 노인성 치매, 피크병(뇌엽 위축), 진행성 치매와 다른 현저한 신경 이상을 동반하는 증후군, 헌팅턴병, 치매와 운동실조 및/또는 파킨슨병 증상을 조합한 다계통 위축증, 진행성 핵상 마비(Steele-Richardson-Olszewski), 광범위레비소체병, Corticodentatinal degeneration, 할러포르덴-스파츠병(Hallervorden-Spatz), 진행성 가족성 근육간대경련발작, 자세나 운동의 이상을 서서히 발현하는 증후군, 진전 마비(파킨슨 병), 줄무늬체 흑색질 변성증(striatonigral degeneration), 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy), 염좌근긴장이상(torsion dystonia (경련; 근이긴장성 변형)), 연축성 사경(spasmodic torticollis) 및 다른 국한성 운동장애(dyskinesia), 가족성진전(Familial tremor), 질례드라 투렛증후군(Gilles de la Tourette syndrome), 진행성 운동실조, 소뇌 변성, 척수소뇌 변성, 소뇌 피질 변성, 올리브교 소뇌위축(OPCA), 척수소뇌 변성(프리드라이히 운동실조(Friedreich's ataxia) 및 관련질환), 중추 자율 신경계 부전(샤이-드래거증후군, Shy-Drager syndrome), 감각의 변화를 수반하지 않는 근력 저하 및 소모성 증후군(운동뉴런질환), 근위축성 측삭경화증(ALS), 척수성 근위축증, 유아 척수성 근위축증(웨드니-호프만, Werdnig-Hoffmann), 청소년 척수성 근위축증(올파르트-쿠겔베르크-웰란더, Wohlfart-Kugelberg-Welander), 다른 형태의 가족성 척수성 근위축증, 일차성 측삭 경화증, 유전성 강직성 하반신마비, 근력저하 및 소모와 감각의 변화를 동반하는 증후군(진행성 신경 근육 위축; 만성 가족성 다발신경병), 비골근 위축증(샤르코 마리 투스, Charcot-Marie-Tooth), 비대성 간질 다발신경병증(Deferine-Sottas) 또는 다양한 형태의 만성 진행성 신경병증, 진행성 시력 저하 증후군, 망막 색소 변성증(retinitis pigmentosa), 유전성 시신경 위축(Leber's disease), 파킨슨병 및 다른 추체외로 장애, 진행성 핵상마비(Steele-Richardson-Olszewski syndrome), 염좌근 긴장이상(torsion dystonia (경련; 근이긴장성 변형)), 국소성 근긴장 이상증, 운동 뉴런질환, 진행성 운동실조, 일차성 측삭 경화증(primary lateral sclerosis), 전도 차단을 수반하는 다초점 운동 신경병증(multifocal motor neuropathy), 파라프로테인혈증(paraproteinemia)을 수반하는 운동성 신경장애, 운동신경 우위형 말초 신경병증, 올리브교소뇌위축증(olivopontocerebellar atrophy), 아조리안(Machado-Joseph) 병, 가족성 진행형 신경변성질환, 가족성 근위축성 측삭경화증, 척수성 근위축증, 가족성 강직성반신마비(spastic paraparesis), 유전성 생화학적 장애, 선천성 다발성 관절구축증(arthrogryposis multiplex congenital) 또는 진행성 청소년 연수마비(Fazio-Londe), 유아기(웨드니-호프만 병), 유아기 발병 또는 청소년기 (올파르트-쿠겔베르크-웰란더 병), 가족성 HTLV-1 척수병증(myelopathy), 고립성 FSP 또는 복합성 FSP, 슈퍼옥사이드 디스뮤티아제 결손증(superoxide dismutase deficiency), 헥소미니다아제 A 및 B 결손증(hexosaminidase A and B deficiency), 안드로겐 수용체 돌연변이(케네디 증후군), 바이러스 및 프리온병, 척수병증, 진행성 다초점백색질뇌증(multifocal leukoencephalopathy), 크로이츠펠트-야콥병, 게르스트만 슈트라우슬러 샤인커병(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease), 쿠루(Kuru), 치명적가족성불면증(fatal familial insomnia), 알페스 병(Alper's disease), 재발형이 아닌 1차성 또는 2차성 진행형 다발성 경화증, 복원 다발성 경화증, 전측두엽치매(frontotemporal dementia), 월슨 병, 진행성 신경병증성 통증(neuropathic pain), 뇌졸중으로 인한 허혈(ischemia), 외상성 뇌 손상, 또는 척수 손상인, 용도.
- [0293] 60. 양태56 내지 양태59 중 어느 하나에 있어서,
- [0294] 상기 신경퇴행성 질환 또는 장애는 알츠하이머 병, 파킨슨병, 근위축성 측삭경화증(ALS) 또는 다발성 경화증인, 용도.
- [0295] 61. 양태56 내지 양태60 중 어느 하나에 있어서,
- [0296] 상기 신경퇴행성 질환 또는 장애는 ALS인, 용도.
- [0297] 62. 허혈을 앓고 있는 환자의 경색(infarct)의 부피(혈전 또는 색전에 의한 국소 순환 장애에 따른 조직 또는 기관에서의 괴사면적)를 감소시키는 방법에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서, 치료학적 유효량의 일부 딜라스트 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염 및 치료학적 유효량의 릴루졸 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염의 용도.
- [0298] 특정 양태들이 설명되고 개시되었지만, 다음의 청구 범위에서 정의된 바와 같은 넓은 측면의 기술로부터 벗어나지 않고, 통상의 기술자에 의해 변경 및 수정이 이루어질 수 있음이 이해되어야 한다.

[0299] 여기에서 예시적으로 설명된 양태들은, 본 명세서에 구체적으로 개시되지 않은 임의로, 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들이 없는 경우에 적합하게 실시될 수 있다. 따라서, 예를 들어, "포함하는(comprising)", "포함(including)", "함유하는(containing)" 등의 용어는 제한 없이 넓게 해석될 것이다. 또한, 여기에서 사용된 용어 및 표현은 설명의 용어로 사용되었지만 제한이 아니며, 도시되고 기술된 특징 또는 그 일부의 등가물을 배제하는 그러한 용어 및 표현의 사용에 대한 의도는 없으나, 청구된 기술의 범위 내에서 다양한 변형이 가능하다는 것이 인정된다.

[0300] 본 개시는 본원에 기술된 특정 양태에 의해 한정되지 않는다. 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 많은 수정 및 변경이 그 사상 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있다. 본 개시에 열거된 것 이외에, 본 발명의 범위 내에 있는 기능적으로 동등한 방법 및 조성물은 전술의 기재로부터 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 이러한 수정 및 변형은 첨부된 청구범위의 범주 내에 속하는 것이 의도된다. 본 발명의 개시는 첨부된 청구범위 및 그 러한 청구범위가 권리하는 균등물의 전체 범위에 의해서만 제한된다. 본 개시는 특정 방법, 시약, 화합물, 조성물 또는 생물학적 시스템으로 제한되지 않으나, 물론 달라질 수 있음이 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용되는 용어는 또한 특정 실시 형태만을 설명하기 위한 것이며, 제한하려는 의도는 아니라는 것이 이해되어야 한다.

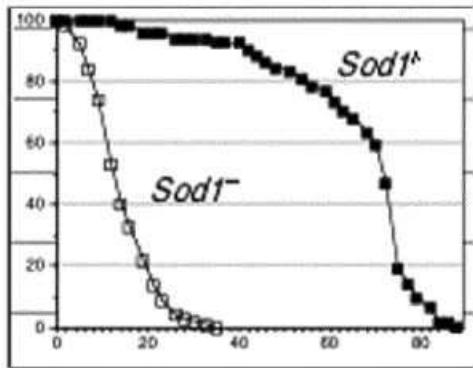
[0301] 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 임의로, 모든 목적, 특히 서술된 설명을 제공하는 관점에서, 본 명세서에 개시된 모든 범위는 또한 임의로, 가능한 모든 하위 범위 및 그 하위 범위의 조합을 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 이성질체 비율을 기술하는 범위는 그 비율의 임의 및 모든 가능한 하위 범위를 포함한다. 나열된 범위는 충분히 설명하고 동일한 범위를 적어도 2분의 1, 3분의 1, 5분의 1, 10분의 1 등으로 세분화되는 것으로 쉽게 인식할 수 있다. 비 한정적인 예로, 여기에서 논의된 각 범위는 하위 3분의 1, 중간 3분의 1, 및 상위 3분의 1 등으로 쉽게 분류될 수 있다. 또한, 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, "~까지", "적어도", "보다 크다", "미만" 등과 같은 모든 언어는 인용된 숫자를 포함하며, 이후 위에서 언급한 바와 같이 하위 범위로 분류될 수 있다. 마지막으로, 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 범위는 각각 개별의 멤버를 포함한다.

[0302] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특히 출원, 발행된 특히 및 기타 문헌은 각각의 개별 간행물, 특히 출원, 발행된 특히 또는 기타 문헌이 구체적 및 개별적으로 표시된 것처럼 그 전체가 참고로 인용된다. 참고문헌에 수록된 내용에 포함된 정의는 본 명세서에서의 정의와 모순되는 범위까지 배제된다.

[0303] 다른 양태들은 다음의 청구항들에서 설명된다.

## 도면

### 도면1



도면2

