(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0034995
(43) 공개일자 2025년03월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7068 (2006.01) *A61K 31/7072* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/7068 (2013.01)
A61K 31/7072 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7004313
(22) 출원일자(국제) 2023년07월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년02월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/027508
(87) 국제공개번호 WO 2024/015453
국제공개일자 2024년01월18일
(30) 우선권주장
63/388,470 2022년07월12일 미국(US)

(71) 출원인
유씨비 바이오사이언시스, 인크.
미국 27560 노스캐롤라이나 모리스빌 파라마운트 파크웨이 4000 스위트 200
(72) 발명자
미투르 아라빈드
미국 94608 캘리포니아 에머리빌 호턴 스트리트 5959 스위트 500 조제닉스 엠디에스, 인크. 내
(74) 대리인
김진희, 신윤숙, 이원천, 김태홍

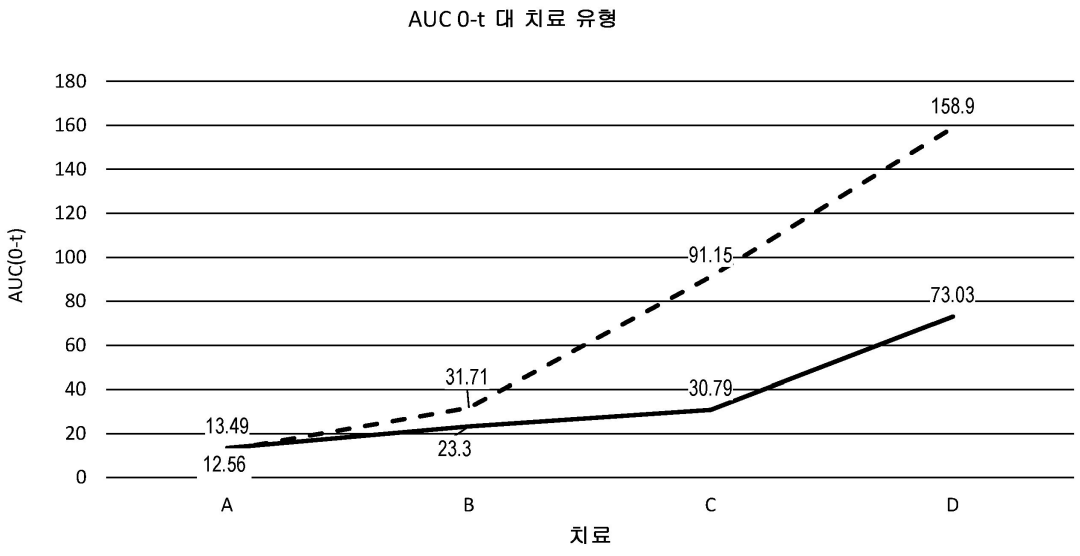
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 **뉴클레오시드 의약품의 생체이용률을 증가시키는 방법**

(57) 요 약

미토콘드리아 고갈 증후군의 치료에서 뉴클레오시드 의약품의 생체이용률을 증가시키는 방법이 제공된다. 특히, 본 방법은 치료적 유효량의 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘을 식품과 함께 투여함으로써 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘의 생체이용률을 증가시키는 것에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 9/0095 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

미토콘드리아 고갈 증후군(MDS: mitochondrial depletion syndrome)의 치료를 받는 환자에 대한 데옥시시티딘(dC: deoxycytidine) 및 데옥시티미딘(dT: deoxythymidine)의 경구 생체이용률을 증가시키는 방법으로서, 치료적 유효량의 dC 및 dT를 식품과 함께 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것 또는 환자의 간병인에게 투여하도록 지시하는 것을 포함하는 방법.

청구항 2

동일한 부의 데옥시시티딘(dC) 및 데옥시티미딘(dT)을 함유하는 약 100 mg/kg 내지 약 200 mg/kg의 dC 및 dT의 조합된 중량을 갖는 용량을 식품과 함께 투여하는 것을 포함하는, 환자의 신체에 의해 흡수되는 데옥시시티딘(dC)의 양을 증가시키는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 약 100 mg/kg 내지 약 200 mg/kg의 dC 및 dT의 조합된 중량을 갖는 용량은 1일 3회 투여되는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, dC 및 dT의 조합된 중량의 치료적 유효량이 약 200 mg/kg/일 내지 약 800 mg/kg/일인 방법.

청구항 5

제1항 또는 제4항에 있어서, dC 및 dT의 조합된 중량의 치료적 유효량이 800 mg/kg/일인 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, dC 및 dT는 고정 용량 조합 약제학적 조성물로서 투여되는 것인 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, dC 및 dT는 동일한 중량부로 하나는 dC를 포함하고 다른 하나는 dT를 포함하는 2개의 약제학적 조성물을 조합 후 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, dC 및 dT의 흡수율이 증가되는 것인 방법.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, dC 및 dT의 흡수 정도가 증가되는 것인 방법.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, dC 및 dT의 순환 반감기가 증가되는 것인 방법.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, dC 및 dT가 식품의 경구 투여와 동시에, 또는 약 30 분 후에 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 식품이 고지방, 고칼로리 식사인 것인 방법.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, dC 및 dT 용량이 1일 1회 내지 3회 투여되고 상기 용량 중 1회 이상은 식품과 함께 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 이를 필요로 하는 대상에서 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘의 평균 최대 혈장 농도(Cmax) 및 혈장 농도 시간 곡선 아래 면적(AUC_{0-t})이, dC 및 dT가 금식 상태에서 투여되는 경우에 비해 dC 및 dT가 식품과 함께 투여되는 경우에 증가되는 것인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, dC의 Cmax는 적어도 약 79% 증가하는 것인 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, dC의 AUC_{0-t}는 적어도 약 137% 증가하는 것인 방법.

청구항 17

제14항에 있어서, dT의 Cmax는 적어도 약 27% 증가하는 것인 방법.

청구항 18

제14항에 있어서, dT의 AUC_{0-t}는 적어도 약 74% 증가하는 것인 방법.

청구항 19

제2항에 있어서, 환자는 미토콘드리아 고갈 증후군(MDS)이 있는 것인 방법.

청구항 20

제1항 또는 제19항에 있어서, MDS는 TK2 결핍 장애 또는 POLG 결핍 장애인 방법.

청구항 21

미토콘드리아 고갈 증후군 환자를 치료하는 방법으로서, 환자에게 치료적 유효량의 데옥시시티딘(dC) 및 치료적 유효량의 데옥시티미딘(dT)을 투여하는 것 및 환자에게 dC 및 dT를 식품과 함께 복용하도록 지시하는 것을 포함하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 환자에 대한 투여가 식품의 섭취와 실질적으로 동시에 이루어지는 것인 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 환자에 대한 투여가 식품 섭취 전 약 30분 내지 식품 섭취 후 약 2시간 사이에 이루어지는 것인 방법.

청구항 24

제21항에 있어서, 환자에 대한 투여가 식품 섭취 직후 내지 식품 섭취 후 최대 1시간까지인 방법.

청구항 25

제21항에 있어서, dC 및 dT는 물 또는 주스에서 재구성하기 위한 분말 조성물 형태인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 분말은 dC 및 dT의 고정 용량 조합 약제학적 조성물의 형태인 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, dC 및 dT는 조성물 형태이며, 식품과 함께 투여하면 식품 없이 투여하는 것에 비해 최대 혈장 농도(Cmax) 및 흡수 정도(AUC(최종))가 증가하므로 조성물을 식품과 함께 복용할 것을 권장하는 인쇄된 라벨링을 함유하는 용기와 함께 제공되는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 7월 12일자 출원된 미국 특허 가출원 제63/388,470호의 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용은 참조로 본원에 통합된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 미토콘드리아 질환 분야에 관한 것이다. 일부 양상에서, 본 발명은 미토콘드리아 고갈 증후군의 치료에서, 뉴클레오시드 의약품, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘의 생체이용률을 증가시키기 위한 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 미토콘드리아 질환은 미토콘드리아 호흡 연쇄(RC: respiratory chain) 및 산화적 인산화, 전자 에너지를 아데노신 트리포스페이트(ATP: adenosine triphosphate)로 전환시키는 생화학적 경로의 결함으로 인한 임상적으로 이질적인 질환이다. 호흡 연쇄는 전자를 전달하여 미토콘드리아의 내막을 가로질러 양성자 구배를 생성하고 복합체 V를 통한 양성자의 흐름이 ATP 합성을 유도하는 4개의 다중 서브유닛 효소(복합체 I-IV)로 구성된다(DiMauro and Schon 2003; DiMauro and Hirano 2005). 코엔자임 Q10(CoQ10)은 복합체 I 및 II에서 복합체 III으로 전자를 운반하는 필수 분자이다. 호흡 연쇄는 진핵 세포, 예컨대, 포유류 세포에서 2개의 게놈인 미토콘드리아 DNA(mtDNA) 및 핵 DNA(nDNA)에 의해 제어되기 때문에 독특한 것이다. 결과적으로, 어느 하나의 게놈에서 돌연변이는 미토콘드리아 질환을 야기할 수 있다. 대부분의 미토콘드리아 질환은 여러 신체 기관에 영향을 미치며 가장 심하게 앓고 있는 환자의 경우 사망률이 매우 높으며, 조기 발병 환자의 경우, 질환의 경과가 급속하게 진행된다. 미토콘드리아 질환에 대한 승인된 치료법은 없으며, 호흡 연쇄 활성을 향상시키고 기능 장애 호흡 연쇄 효소의 독성 부산물인 반응성 산소종(ROS: reactive oxygen specie)을 해독하기 위해 CoQ10 및 그 유사체의 투여와 같은 지지 요법만 있다.

[0006] 미토콘드리아 질환은 미토콘드리아 고갈 증후군 및 미토콘드리아 DNA 결실 증후군으로 분류될 수 있다. 일부 미토콘드리아 질환에서 mtDNA 고갈 및 결실 둘 모두가 발생할 수 있다.

[0007] 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군(MDS)은 임상적으로 그리고 유전적으로 이질적인 임상적으로 구별되는 증후군 그룹으로 전형적으로 조기 또는 청소년기에 발병하는 열성 유전 질환이며 mtDNA 함량의 심각한 감소를 특징으로 한다.

[0008] 미토콘드리아 DNA 결실 증후군은 자발적인(*de novo*) 유전자 결실에 의해 가장 자주 야기되며 유전되지 않지만, 미토콘드리아 DNA 복제에 관여하는 핵 유전자의 *de novo* 돌연변이도 또한 mtDNA 결실을 야기한다.

[0009] 고갈 및 결실 증후군 둘 모두는 미토콘드리아 에너지 생산이 저하되는 결과를 초래하며 증상은 뇌, 간 및 근육과 같은 에너지 요구량이 높은 기관 및 조직에서 나타난다. 영향을 받는 조직 및 이들 조직의 mtDNA 함량을 기준으로, MDS의 임상적 증상은 뇌근병증, 근병증 및 간뇌형의 세 가지 주요 표현형 형태로 분류할 수 있다.

[0010] MDS는 조직 내 미토콘드리아 DNA(mtDNA) 복제 수의 감소 및 미토콘드리아 RC 복합체의 불충분한 합성을 특징으로 하는 중증 소아기 뇌근병증의 빈번한 원인이다(Hirano, et al. 2001). 미토콘드리아 게놈에는 2개의 rRNA, 22개의 tRNA, 및 13개의 단백질 서브유닛을 코딩하는 37개의 유전자가 함유되어 있으며, 이들 모두는 동물 및 식물 세포의 "발전소(powerhouse)" 역할을 하는 산화적 인산화 과정에 관여한다.

[0011] 대조적으로, 기능적 mtDNA의 적정 수준을 유지하는 데 관여하는 복제 및 유지 단백질의 대부분은 핵 DNA로 코딩된다. DNA 합성에 필요한 뉴클레오티드 풀의 미토콘드리아 유지에 기능하는 핵 유전자는 비제한적인 예로서, *TK2, SUCLA2, SUCLG1, RRM2B, DGUOK,* 및 *TYMP*이고, mtDNA 복제에서 기능하는 것은 비제한적인 예로서, *POLG* 및 *C10orf2*이다. 예를 들어, 한 유전자는 핵 유전자 산물인 티미딘 키나아제 2(TK2)이다. TK2 결핍(TK2d)은 티미딘 키나아제 2 유전자의 상염색체 열성 유전적 결함에 의해 야기되며 매우 드문 미토콘드리아 DNA 고갈 및 결실 증

후군을 초래한다.[Domínguez-González C, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):100; Hirano M,et al. *Essays Biochem.* 2018;62(3):467-481.]

[0012] 일반적으로, *TK2* 번역의 발현 산물은 미토콘드리아에 국한되어 이 단백질이 데옥시티미딘의 인산화를 촉매화하고, 어느 정도는, 데옥시시티딘을 사용하여 각각의 모노포스페이트를 형성한다.[Saada A, et al. *Nat Genet.* 2001;29(3):342-344.]. 따라서 이 유전자에서 돌연변이는 mtDNA 복제에 필요한 궁극적인 데옥시리보뉴클레오티드 트리포스페이트(dNTP) 성분을 형성하는 이러한 모노포스페이트 전구체의 가용성을 손상시킨다.

[0013] TK2d의 임상적 증상은 대부분의 환자에서 진행성 근위근 약화, 호흡 부전, 및 조기 사망을 특징으로 한다.[Garone 2018 natl hx/p2para5; Wang 2018 natl hx/p5para3-4]. TK2d 환자와 이들의 간병인은 이동성, 호흡 기능, 및 입원이 건강과 관련하여 가장 큰 영향을 미치며, 피로가 삶의 질에 가장 큰 영향을 미친다고 보고한다.[Jensen MP, et al. Poster presented at World Muscle Society meeting, September 20-24, 2021 https://zogenix-pharmawrite. ipostersessions. com/Default.aspx?s=C5-40-1F-93-C3-22-F7-19-E2-D1-D2-97-D7-33-58-7A]. 현재 규제 승인을 받은 질환 특이적 요법은 없으며 따라서 치료는 보조적이거나 실험적이다.

[0014] TK2d 환자를 치료하기 위해 화학 등급 피리미딘 데옥시뉴클레오티드(즉, 비GMP 등급(현행 우수 제조 관리 기준(Current Good Manufacturing Practices)에 따라 제조되지 않음)) 및 이후 동정적 사용 프로토콜에 따른 데옥시뉴클레오시드의 사용에 대한 보고서가 발표되었다.[Domínguez-González C, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):100.]. 처음에는, 결함이 있는 TK2 효소를 우회하고 미토콘드리아에 데옥시티미딘 모노포스페이트 및 데옥시티미딘 모노포스페이트를 직접 보충하기 위해 데옥시뉴클레오티드 데옥시티미딘 모노포스페이트 및 데옥시시티딘 모노포스페이트(dCMP/dTMP)로 환자들을 치료하였다. 예를 들어, US10,292,996 참조. 그 후, 데옥시시티딘과 데옥시티미딘의 데옥시뉴클레오시드 조합으로 예상치 못한 좋은 결과가 얻어졌다. 예를 들어, 이들 피리미딘 뉴클레오시드를 사용한 TK2 결핍 치료를 기술하는 US 10,471,087을 참조한다. 불균형한 뉴클레오시드 풀은 mtDNA 복제의 충실도의 손실로 이어져 유해한 돌연변이를 도입할 수 있기 때문에 조합된 뉴클레오시드 투여가 중요하다.

[0015] MT1621로서 지칭된 개발하의 조사 제품은 데옥시시티딘과 데옥시티미딘의 조합이다. MT1621은 dC와 dT의 동일한 중량을 포함하는 고정 용량 약물 제품(이하 "고정 용량 제품")이며 물 또는 주스에서 재구성하여 경구 투여하기 위한 분말로서 제제화된다. MT1621은 두 가지 메커니즘으로 dNTP 풀을 복원하기 위해 동일한 중량 비율의 dC와 dT의 뉴클레오시드 요법을 제공한다.[Blázquez-Bermejo C, et al. Age-related metabolic changes limit efficacy of deoxynucleoside-based therapy in thymidine kinase 2-deficient mice. *EBioMedicine.* 2019;46:342-355; Lopez-Gomez C, et al. Deoxycytidine and Deoxythymidine Treatment for Thymidine Kinase 2 Deficiency. *Annals of Neurology.* 2017;81(5):641-652, Lopez-Gomez C, et al. Bioavailability and cytosolic kinases modulate response to deoxynucleoside therapy in TK2 deficiency. *EBioMedicine.* 2019;46:356-367.] 첫 번째 메커니즘은 뉴클레오시드 보충물을 첨가하여 미토콘드리아에서 잔류 TK2 활성을 극대화하고 mtDNA 복제를 복원하는 것이다. 두 번째, MT 1621은 시토졸에서 티미딘 키나아제 1(TK1)/데옥시시티딘 키나아제(dCK) 회복 경로를 활용하여 dNTP 풀을 복원한다. 외인성 dT 및 dC는 막 수송체를 통해 미토콘드리아로 진입할 수 있는 dT 및 dC의 TK1/dCK 매개 인산화를 통해 데옥시뉴클레오티드 dCMP 및 dTMP의 형성을 유발하여 TK2 효소를 우회하는 메커니즘에 의해 mtDNA 복제를 복원한다.

[0016] 뉴클레오시드 보충 치료는 설사 및 위장 장애와 같은 용량 제한 부작용으로 인해 충분한 용량의 뉴클레오시드를 제공하는 것이 제한될 수 있기 때문에 매일 투약해야 하는 멀티 그램의 뉴클레오시드 양이 항상 가능한 것은 아니라는 점에서 많은 TK2d 환자에게 어려움을 안겨준다. 부작용을 피하기 위한 한 가지 전략은 결과적으로 각 용량에서 더 적은 양으로 1일당 3회 투약하는 것이다. 예컨대, 부작용을 감소시키기 위해 투약을 개선해야 할 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

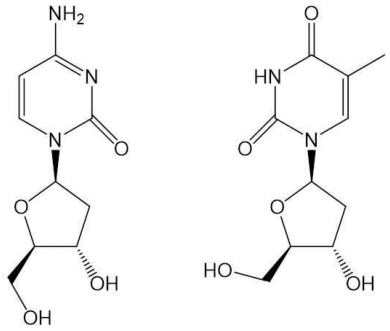
[0017] 본원에 기술된 본 발명의 특정 양상은 약물 흡수를 증가시키고 용량 제한 부작용을 감소시키는 개선된 방법을 제공한다.

[0018] 일부 양상에서, 본 개시는 데옥시시티딘(dC) 및 데옥시티미딘(dT)의 투약량을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0019] 일부 양상에서, 본 개시는 환자에게 약물 조합을 식사 직전, 식사 중, 또는 식사 직후에 섭취하도록하는 지시와 함께 환자에게 dC 또는 dT 또는 두 뉴클레오시드를 제공함으로써 데옥시시티딘(dC) 및 데옥시티미딘(dT)의 흡수

및 내약성을 증가시키는 방법을 제공한다.

[0020] 2'-데옥시시티딘(β-D-2'-데옥시시티딘) 및 2'-데옥시티미딘(β-D-2'-데옥시티미딘)의 구조를 하기에 나타낸다. 내인성 뉴클레오시드(예컨대 (β-D-2'-데옥시시티딘))은 표준 뉴클레오시드로 지칭되며 이들은 비 내인성 뉴클레오시드(예컨대 (β-L-2'-데옥시시티딘))과 동일한 분자식 및 반대의 입체화학 구조를 갖는다.

[0021] 

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 본원에 기술된 4가지 치료 요법에 대한 dT 및 dC의 흡수 정도(AUC0-t로 측정)의 플롯을 나타낸다(또한 표 2 참조). 각 치료군에 대하여 파선 = 데옥시티미딘(ng*h/mL) 노출; 실선 = 데옥시시티딘 노출(ng*h/mL).

도 2는 본원에 기술된 4가지 치료 요법에 대한 dT 및 dC의 흡수 정도(AUC0-inf로 측정)의 플롯을 나타낸다(또한 표 3 참조). 각 치료군에 대하여 파선 = 데옥시티미딘(ng*h/mL) 노출; 실선 = 데옥시시티딘 노출(ng*h/mL).

도 3은 선형 스케일로 133.3 mg/kg MT1621(즉, 133.3 mg/kg의 dC 및 133.3 mg/kg의 dT), 금식 또는 133.3 mg/kg MT1621(즉, 133.3 mg/kg의 dC 및 133.3 mg/kg의 dT), 섭식의 단일 용량 투여 후의 기준선 조정된 산술 평균 혈장 dC 농도-시간 프로파일의 플롯을 나타낸다.

도 4는 선형 스케일로 43.3 mg/kg MT1621(즉, 43.3 mg/kg의 dC 및 43.3 mg/kg의 dT), 금식, 86.7 mg/kg MT1621(즉, 86.7 mg/kg의 dC 및 86.7 mg/kg의 dT), 금식, 133.3 mg/kg MT1621(즉, 133.3 mg/kg의 dC 및 133.3 mg/kg의 dT), 금식 또는 133.3 mg/kg MT1621(즉, 133.3 mg/kg의 dC 및 133.3 mg/kg의 dT), 섭식의 단일 용량 투여 후의 기준선 조정된 산술 평균 혈장 dC 농도-시간 프로파일의 플롯을 나타낸다.

도 5는 실시예 2에 기술된 바와 같이 TK2 결핍 대상에서 측정된 데옥시시티딘(dC)에 대한 투약 후 공칭 시간(hr) 대 혈장 농도(ng/mL)의 플롯을 나타낸다.

도 6은 실시예 2에서 기술된 바와 같이 TK2 결핍 대상에서 측정된 데옥시티미딘(dT)에 대한 투약 후 공칭 시간(hr) 대 혈장 농도(ng/mL)의 플롯을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본 발명의 특정 양상은 데옥시티미딘 및 데옥시시티딘이 식품과 함께 투여될 때 흡수율 및 혈장 노출의 약동학적 측정치를 유의하게 변경시켰다는 놀라운 발견에 기초하고 있다. 데옥시티미딘에 대한 INN(International Nonproprietary Name) 및 USAN(U.S. Adopted Name)은 독스립티민이며 데옥시시티딘에 대한 INN 및 USAN은 독세시틴이다.

[0024] 정의

[0025] 본 명세서에서 사용된 용어는 일반적으로 본 발명의 맥락 및 각 용어가 사용되는 특정 맥락 내에서 당해 기술분야의 통상적인 의미를 갖는다. 특정 용어는 본 발명의 방법 및 이들의 사용 방법을 기술함에 있어 실무자에게 추가적인 지침을 제공하기 위해 하기 또는 명세서의 다른 곳에서 논의된다. 더욱이, 동일한 것이 한가지 이상의 방식으로 표현될 수 있다는 점도 인식할 것이다.

[0026] 결과적으로, 대체 언어 및 동의어가 본원에서 논의된 임의의 하나 이상의 용어에 대해 사용될 수 있으며, 용어가 본원에서 자세히 설명되거나 논의되는지 여부에 대해 어떠한 특별한 의미가 부여되는 것은 아니다. 특정 용어에 대한 동의어가 제공된다. 하나 이상의 동의어를 나열한다고 해서 다른 동의어의 사용이 배제되는 것은 아니다. 본원에서 논의된 임의의 용어의 예를 포함하여, 명세서의 어느 곳에서나 예를 사용하는 것은 단지 예시일

뿐이며, 본 발명 또는 임의의 예시된 용어의 범위 및 의미를 어떠한 방식으로도 제한하는 것은 아니다. 마찬가지로, 본 발명은 그의 바람직한 실시양태로 제한되는 것은 아니다.

[0027] 투약 연구에서 계산된 약동학적 파라미터의 약어 및 본원에서 사용된 바와 같이 이를 기술하는 간략한 정의는 다음과 같다:

[0028] "Tmax"는 혈장과 같은 체액 중의 농도가 최대가 되는 시간을 지칭한다.

[0029] "Cmax"는 혈장과 같은 체액에서 관찰된 최대 농도를 지칭한다.

[0030] "Kel"은 혈장 농도/시간 곡선의 말단 선형 부분의 기울기를 지칭한다.

[0031] "T½"은 혈장과 같은 체액 중의 약물 물질의 반감기를 지칭한다.

[0032] "AUC(0-t)" 또는 "AUC_{0-t}"는 시간 0부터 최종 측정 가능한 농도까지 측정된 AUC를 지칭한다.

[0033] "AUC(최종)" 또는 "$AUC_{최종}$"은 최종 정량화 가능한 농도까지의 곡선 아래 면적을 지칭한다.

[0034] "AUC(0-inf)", "AUC_{0-inf}" 또는 "AUC(0-무한대)"는 무한대로 외삽된 AUC 값을 지칭한다.

[0035] 문구 "곡선 아래 면적" 또는 "AUC"는 혈장과 같은 체액, 또는 조직에서 약물에 대한 총 노출을 기술하기 위해 사용되는 약동학적 통계를 지칭한다. 더 구체적으로, 이것은 분석된 체액(예컨대 혈장, 혈액 또는 혈청)에서 순환하는 약물의 시간 평균 농도이다. AUC의 표준 계산에는 비 구획 기술을 사용하여 시간 0부터 최종 측정 가능한 농도($AUC_{0.t}$)까지의 AUC를 계산하는 것이 포함되며 약물에 대해 관찰된 전체 노출을 나타낸다.

[0036] 본원에서 사용된 바와 같이, 문구 "건강한 대상"은 미토콘드리아 고갈 증후군이 없는 사람을 지칭한다.

[0037] 문구 “치료적 유효량"은 질환 치료를 위해 대상에게 투여될 때, 치료될 질환의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화시키거나, 또는 질환의 진행 억제 또는 적어도 부분적인 역전을 초래하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다. "치료적 유효량"은 화합물, 질환 및 그의 중증도와 치료될 대상의 연령, 체중 등에 따라 달라질 수 있다.

[0038] 용어 "생체이용률"은 전신적으로 흡수되어 생물학적 효과를 낼 수 있는 약물의 흡수 정도를 지칭한다.

[0039] 경구 생체이용률 분획은 $F_{경구} = F_{ABS} \times F_G \times F_H$이며, 이는 변화되지 않은 활성 형태로 순환에 도달하는 경구 용량의 분획이다. $F_{경구}$는 3가지 이유로 경구 용량 중의 활성 성분의 100% 미만이다: 약물은 GI 관을 통해 흡수되지 않고 배설물로 배출된다; 약물은 장의 세포에 의해 (비활성 대사 산물로) 생체 변환된다; 또는 약물은 생체 변환 및/또는 담즙으로 수송되어 간의 세포에 의해 제거된다. 따라서, "경구 생체이용률"은 흡수되는 경구 용량의 분획(F_{ABS}), 위장관의 혈액 측에 성공적으로 도달하는 흡수된 용량의 분획(F_G), 및 간의 심장 측에 도달하는 GI 혈액 공급 중의 약물의 분획(F_H)의 곱이다.

[0040] 문구 "식품 효과"는 식품, 또는 특정 유형의 식품이 경구 투여 후 위장관으로부터 약물의 흡수에 영향을 미칠 수 있는 예측할 수 없는 현상을 지칭한다. 일부 양상에서, 본원에 사용된 바의 식품 효과는 활성 물질 또는 이의 제제 예컨대, 정제 또는 캡슐이 식품과 동시에, 또는 다시 말해 섭식 상태에서 인간 대상에게 경구 투여되는 경우, 동일한 제제가 금식 상태에서 투여되는 경우와 비교하여, 활성 물질의 AUC(곡선 아래 면적), Cmax(최대 혈장 농도) 및/또는 Tmax(최대 농도 시간)에서 적어도 20%의 상대적 차이를 지칭한다. 미국 식품 의약국(U.S. Food and Drug Administration) 및 유럽 의약품청(European Medicines Agency)의 규범 및 지침은 연구 중인 약물의 경구 생체이용률에서 금식-섭식 변동성을 확인하기 위해 대략 850-1000 kcal의 고 칼로리 섭취를 투여하도록 규정하고 있다. 이 식사는 대략 150 kcal의 단백질, 250 kcal의 탄수화물, 및 대략 500-600 kcal의 지방을 제공해야 한다. 문헌[Rangaraj, N. et al., *Pharmaceutics 14(9)*:1807 (2022)] 참조.

[0041] 식품 효과는 흡수가 감소하면 음성, 또는 흡수가 증가하여 경구 생체이용률(총 노출에 의해 반영됨)의 증가로 나타나는 경우 양성으로 지정할 수 있다.

[0042] 대안적으로, 식품 효과는 전체 흡수와 무관하게 최대 농도의 변화, 또는 최대 농도에 도달하는 시간을 지칭할 수 있다. 결과적으로, 일부 약물은 최적 효과를 달성하기 위해 금식 또는 섭식 상태에서 복용하는 것이 권장된다. 예를 들어, 환자는 식사와 함께, 식사 전(예컨대, 식사 1시간 전), 또는 식사 후(예컨대, 식사 2시간 후)에 약물을 복용하도록 지시받을 수 있다. 많은 약물의 약동학은 식품에 의해 영향을 받지 않으며, 금식 또는 섭식

상태에서 복용해도 AUC, Cmax, Tmax, 및 T½과 같은 흡수 및 노출의 비율 및 정도의 측정과 같은 약동학적 파라미터에 큰 영향을 미치지 않는다.

[0043] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "금식"은 식사 후 적어도 4시간 후의 투여를 지칭한다. 또한, 금식 상태는 투여 후 적어도 2시간 지속적인 금식이 필요하다.

[0044] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "고지방"은 적어도 500 kcal의 지방을 제공하는 식품의 섭취를 지칭한다.

[0045] 문구 "식품과 함께"는 위에서 빠르게 용해 및 흡수되지 않는 충분한 부피 및 지방 함량을 갖는 고체 식품을 섭취하는 상태를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 식품은 아침, 점심, 또는 저녁과 같은 식사이다.

[0046] 피리미딘 뉴클레오시드에 대한 식품 효과는 텔비부딘에 대한 이전 보고된 연구에 근거하면 예상되지 않았다. 텔비부딘은 β-L-2-데옥시티미딘, 데옥시티미딘(β-D-2'-데옥시티미딘)의 비자연적인 거울상 이성질체이며; 이는 B형 간염 바이러스 감염 치료제로서 FDA 승인 및 EMA 승인을 받았다. 연구 논문은 텔비부딘(600 mg 경구 용량)을 섭식 및 금식 상태에서 투여한 경우 Cmax, Tmax, 및 AUC의 값이 비슷하였으며 Cmax, Tmax, AUC(0-t), 및 AUC(0-무한대)로 측정된 바의 텔비부딘의 흡수는 경구 투약 직전의 식품 섭취에 의해 변경되지 않았음을 보고하였다.[Zhou XJ, et al., J Clin Pharmacol. 2006 Mar;46(3):275-81.]

[0047] 일부 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 금식 상태로 투여되는 경우에 비해 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 식품과 함께 투여되는 경우 dC의 Cmax는 약 50% 내지 약 100% 증가한다. 일부 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 금식 상태로 투여되는 경우에 비해 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 식품과 함께 투여되는 경우 dC의 Cmax는 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 90%, 또는 약 90% 내지 100% 증가한다. 일부 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 금식 상태로 투여되는 경우에 비해 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 식품과 함께 투여되는 경우 dC의 Cmax는 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 100% 증가한다. 일부 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 금식 상태로 투여되는 경우에 비해 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 식품과 함께 투여되는 경우 dC의 Cmax는 적어도 약 79% 증가한다.

[0048] 일부 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 금식 상태로 투여되는 경우에 비해 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 식품과 함께 투여되는 경우 dC의 AUC_{0-t}는 약 110% 내지 약 160% 증가한다. 일부 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 금식 상태로 투여되는 경우에 비해 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 식품과 함께 투여되는 경우 dC의 AUC_{0-t}는 약 110% 내지 약 160%, 약 110% 내지 약 150%, 약 110% 내지 약 140%, 약 110% 내지 약 130%, 약 110% 내지 약 120%, 약 120% 내지 약 160%, 약 120% 내지 약 150%, 약 120% 내지 약 140%, 약 120% 내지 약 130%, 약 130% 내지 약 160%, 약 130% 내지 약 150%, 약 130% 내지 약 140%, 약 140% 내지 약 160%, 약 140% 내지 약 150%, 또는 약 150% 내지 160% 증가한다. 일부 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 금식 상태로 투여되는 경우에 비해 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 식품과 함께 투여되는 경우 dC의 AUC_{0-t}는 적어도 약 110%, 적어도 약 120%, 적어도 약 130%, 적어도 약 140%, 적어도 약 150%, 또는 적어도 약 160% 증가한다. 일부 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 금식 상태로 투여되는 경우에 비해 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 식품과 함께 투여되는 경우 dC의 AUC_{0-t}는 적어도 약 137% 증가한다.

[0049] 일부 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 금식 상태로 투여되는 경우에 비해 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 식품과 함께 투여되는 경우 dT의 Cmax는 약 10% 내지 약 60% 증가한다. 일부 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 금식 상태로 투여되는 경우에 비해 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 식품과 함께 투여되는 경우 dC의 AUC_{0-t}는 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 30%, 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 60%, 약 40% 내지 약 50%, 또는 약 50% 내지 60% 증가한다. 일부 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 금식 상태로 투여되는 경우에 비해 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 식품과 함께 투여되는 경우 dT의 Cmax는 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60% 증가한다. 일부 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 금식 상태로 투여되는 경우에 비해 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 식품과 함께 투여되는 경우 dT의 Cmax는 적어도 약 27% 증가된다.

[0050] 일부 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 금식 상태로 투여되는 경우에 비해 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 식품과 함께 투여되는 경우 dT의 AUC_{0-t}는 약 50% 내지 약 100% 증가한다. 일부 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 금식 상태로 투여되는 경우에 비해 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 식품과 함께 투여되는 경우 dT의 AUC_{0-t}는 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 90%, 또는 약 90% 내지 약 100% 증가한다. 일부 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 금식 상태로 투여되는 경우에 비해 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 식품과 함께 투여되는 경우 dT의 AUC_{0-t}는 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 100% 증가한다. 일부 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 금식 상태로 투여되는 경우에 비해 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘이 식품과 함께 투여되는 경우 dT의 AUC_{0-t}는 적어도 약 74% 증가한다.

[0051] 본 발명의 일 양상은 뉴클레오시드 조합이 식품과 함께 투여될 때 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법을 받는 인간 환자에서 데옥시시티딘의 생체이용률을 증가시키는 방법이다. 한 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법은 식사와 실질적으로 동시에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법은 식사 전 30분 이내에 투여된다. 일부 양상에서, 환자에 대한 투여는 식품의 섭취와 함께 또는 식품의 섭취 전 30분 이내(예컨대, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1분 이내)에 이루어 진다. 또 다른 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법은 식사 후 2시간 이내에 투여된다. 일부 양상에서, 환자에 대한 투여는 식품 섭취 약 1시간 전 내지 약 2시간 후, 식품 섭취 약 1시간 전 내지 약 1.5시간 후, 식품 섭취 약 1시간 전 내지 약 1시간 후, 식품 섭취 약 1시간 전 내지 약 30분 후, 식품 섭취 약 30분 전 내지 약 2시간 후, 식품 섭취 약 30분 전 내지 약 1.5시간 후, 식품 섭취 약 30분 전 내지 약 1시간 후, 또는 식품 섭취 약 30분 전 내지 약 30분 후에 이루어진다. 일부 양상에서, 환자에 대한 투여는 식품의 섭취와 함께 또는 직후에 상기 섭취 후 최대 1시간까지(예컨대, 0분 내지 1시간) 이다.

[0052] 본 발명의 또 다른 양상은 뉴클레오시드 조합이 식품과 함께 투여될 때 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법을 받는 인간 환자에서 데옥시시티딘의 흡수율을 증가시키는 방법이다. 일 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법은 식사와 실질적으로 동시에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법은 식사 전 30분 이내에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법은 식사 후 2시간 이내에 투여된다. 실시양태에서, 식사는 고지방, 고칼로리 식사이다. 또 다른 실시양태에서, 식사는 가능한 한 많은 지방 및 칼로리 함량을 제공하는 것을 목표로 개별 환자의 소화 건강에 맞게 조정된다.

[0053] 본 발명의 또 다른 양상은 뉴클레오시드 조합이 식품과 함께 투여되는 경우 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법을 받는 인간 환자에서 데옥시티미딘의 생체이용률을 증가시키는 방법이다. 한 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법은 식사와 실질적으로 동시에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법은 식사 전 30분 이내에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법은 식사 후 2시간 이내에 투여된다.

[0054] 본 발명의 또 다른 양상은 경구 투여량을 통해 약물을 받는 환자의 시간 경과에 따른 혈류 내에서 얻은 약물 농도에 의해 측정된 바의 흡수율 및 흡수 정도를 증가시키는 방법을 제공하는 것이며, 이 방법은 치료적 유효량의 데옥시시티딘을 식품과 함께 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0055] 본 발명의 또 다른 양상은 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법으로 환자를 치료하고 식품과 함께 상기 요법을 투여함으로써 위장 부작용을 저감 또는 제거하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법은 식사와 실질적으로 동시에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법은 식사 전 30분 이내에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법은 식사 후 2시간 이내에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 위장 부작용은 구역질, 구토, 및 설사 중 하나 이상이다.

[0056] 또 다른 양상에서, 식품과 함께 투여하기 위한 용량 범위는 약 50 mg/kg/일(즉, 약 50 mg/kg/일의 dC 및 약 50 mg/kg/일의 dT) 내지 약 500 mg/kg/일(즉, 약 500 mg/kg/일의 dC 및 500 mg/kg/일의 dT)이다. 용량은 대상의 효과를 최적화하기 위해 조정될 수 있다. 예를 들어, 데옥시뉴클레오시드는 처음에는 100 mg/kg/일으로 투여할 수 있으며, 그런 다음 시간이 지남에 따라 대상의 반응과 내약성에 따라 30 mg/kg/일에서 200 mg/kg/일, 400 mg/kg/일, 800 mg/kg/일, 최대 1000 mg/kg/일로 증가시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 데옥시뉴클레오시드는 약

200 mg/kg/일 내지 600 mg/kg/일까지 투여될 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 1일 용량은 dC 및 dT의 실질적으로 동일한 혼합물인 최대 400 mg/kg/일(체중에 대한 중량)의 목표 또는 유지 용량이며, 식품과 함께 투여되고, 환자에 의한 용량의 내약성에 기초하여 임의로 감소된다. 추가의 실시양태에서, 용량은 바람직한 1일 용량의 대략 1/3로 분할되고, 식품과 함께 1일 3회(TID) 투여된다. 대상은 또한 예컨대 설사인 위장 불내성과 같은 임의의 유해 작용에 대해 모니터링될 수 있으며, 치료제가 식품과 함께 투여되는 경우의 개선에 대해서도 모니터링될 수 있다. 일부 실시양태에서, 1일당 1회 이상의 용량이 식품과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 1일당 2회 이상의 용량이 식품과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 1일당 3회 용량이 식품과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 1일당 3회 용량이 투여되는 경우, 적어도 1회 용량은 식품과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 1일당 3회 용량이 투여되는 경우, 적어도 2회 용량은 식품과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 1일당 3회 용량이 투여되는 경우, 3회 용량은 식품과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 1일당 1회 용량이 식품과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 1일당 2회 용량이 식품과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 1일당 3회 용량이 식품과 함께 투여된다.

[0057] 일부 실시양태에서, dC 및 dT의 총 1일 용량은 dC 및 dT의 동일한 중량부를 함유한다. 일부 실시양태에서, dC 및 dT의 동일한 중량부를 함유하는 dC 및 dT의 조합된 중량의 총 1일 용량은 약 50 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 50 mg/kg 내지 약 800 mg/kg, 약 50 mg/kg 내지 약 600 mg/kg, 약 50 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 50 mg/kg 내지 약 400 mg/kg, 약 50 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 약 50 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 800 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 600 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 400 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 약 200 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 200 mg/kg 내지 약 800 mg/kg, 약 200 mg/kg 내지 약 600 mg/kg, 약 200 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 200 mg/kg 내지 약 400 mg/kg, 약 400 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 400 mg/kg 내지 약 800 mg/kg, 약 400 mg/kg 내지 약 600 mg/kg, 약 400 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 500 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 500 mg/kg 내지 약 800 mg/kg, 약 500 mg/kg 내지 약 600 mg/kg, 약 600 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 600 mg/kg 내지 약 800 mg/kg, 또는 약 800 mg/kg 내지 약 1000mg/kg이다.

[0058] 일부 실시양태에서, 총 1일 용량은 dC 및 dT의 3개의 개별 용량으로 균등하게 분할되며, 여기서 dC 및 dT의 각 용량은 24시간 기간에 걸쳐 개별적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각의 개별 용량은 동일한 중량부의 dC 및 dT를 함유하고 dC 및 dT는 개별적으로 그러나 실질적으로 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 각 용량은 동일한 중량부의 dC 및 dT를 함유하고, dC 및 dT는 투여 전에 조합된다. 일부 실시양태에서, 각 용량은 동일한 중량부의 dC 및 dT를 함유하고, dC 및 dT는 단일 패킷에서 고정 용량 조합의 약제학적 조성물로서 조합된다.

[0059] 일부 실시양태에서, 총 1일 용량은 dC 및 dT의 3개의 개별 용량을 포함하며, 각 용량은 24시간 내에 상이한 시간에 투여되며, 여기서 각 용량은 동일한 중량부의 dC 및 dT를 함유한다. 일부 실시양태에서, 각 용량은 dC 및 dT의 조합된 중량으로서 함유하고, 여기서 dC 및 dT는 동일한 중량부로, 약 15 mg/kg 내지 약 330 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 260 mg/kg, 15 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 160 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 133 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 70 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 33 mg/kg, 약 33 mg/kg 내지 약 330 mg/kg, 약 33 mg/kg 내지 약 260 mg/kg, 약 33 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 약 33 mg/kg 내지 약 160 mg/kg, 약 33 mg/kg 내지 약 133 mg/kg, 약 33 mg/kg 내지 약 70 mg/kg, 약 70 mg/kg 내지 약 330 mg/kg, 약 70 mg/kg 내지 약 260 mg/kg, 약 70 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 약 70 mg/kg 내지 약 160 mg/kg, 약 70 mg/kg 내지 약 133 mg/kg, 약 133 mg/kg 내지 약 330 mg/kg, 약 133 mg/kg 내지 약 260 mg/kg, 약 133 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 133 mg/kg 내지 약 160 mg/kg, 약 160 mg/kg 내지 약 330 mg/kg, 약 160 mg/kg 내지 약 260 mg/kg, 약 160 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 약 200 mg/kg 내지 약 330 mg/kg, 약 200 mg/kg 내지 약 260 mg/kg, 또는 약 260 mg/kg 내지 약 330 mg/kg이며, 3회 용량을 24시간에 걸쳐 투여한다. 일부 양태에서, 각 용량은 dC 및 dT의 조합된 중량으로서 함유하고, 여기서 dC 및 dT는 동일한 중량부로, 약 330 mg/kg, 약 260 mg/kg, 약 200 mg/kg, 약 160 mg/kg, 약 133 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 33 mg/kg, 또는 약 15 mg/kg이며, 3회 용량을 24시간에 걸쳐 투여한다.

[0060] 한 양상에서, MDS 환자에 대한 치료 효능은 식품과 함께 dC 및 dT의 목표 1일 용량을 투여함으로써 증가된다.

[0061] 또 다른 양상에서, 식품과 함께 투여될 때 데옥시뉴클레오시드의 증가된 생체이용률을 고려하여 각각의 뉴클레오시드의 용량 범위를 감소시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 데옥시뉴클레오시드의 1일 용량을 저감시키는 것은 위장 불내성을 감소시킨다. 또 다른 양상에서, 식품과 함께 투여될 때 데옥시뉴클레오시드의 증가된 생체이용률을 고려하여, 각각의 뉴클레오시드의 투약량을 감소시킬 수 있다.

[0062] 투여 경로

[0063] 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법은 경구 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법은 물 또는 주스에 용해시켜 경구 투여를 위한 용액을 제공한다. 한 실시양태에서, 용액은 다양한 용량을 측정하고 약물 제품 용액의 용량을 전달하는데 유용한 주사기 또는 눈금이 매겨진 피펫일 수 있는 분배 장치를 통해 투여된다. 한 실시양태에서, 분배 장치는 약물 제품 용액의 고정된 양을 분배할 수 있는 계량된 투약 장치로서 사용된다. 한 실시양태에서, 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 요법은 공급 튜브에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 공급 튜브는 비강위 공급 튜브(nasogastric feeding tube) 또는 장용성 공급 튜브이다.

[0064] 제형/투여 빈도

[0065] MT1621의 임상 개발 프로그램에서 두 가지 제제가 고려되었다. 제1 제제는 투약 전에 조합되는 별도의 패킷에 공급된 dC 및 dT로 구성된다. MT1621 요법이 임상 연구를 위해 공급되는 제2 제제는 단일 패킷에 공급된 dC 및 dT의 고정 용량 조합으로 구성된다. 임상 개발 프로그램에서 약동학적(PK) 고려사항에는 3회 분할 용량/일의 투약 빈도, dC 및 dT 흡수 율, 및 정도, PK 및 내약성에 대한 식품의 효과, 두 제제의 용량 비례성, 및 신장 클리어런스가 포함된다.

[0066] **실시예 1. MT1621의 안전성, 내약성, PK, 및 식품 효과를 평가하기 위해 고안된 건강한 성인 대상에서의 공개 라벨, 고정 순서, 단일 상승 용량 연구**

[0067] 1상 연구는 MT1621(dC 및 dT)의 안전성, 내약성, PK, 및 식품 효과를 평가하기 위해 고안된 건강한 성인 대상에서의 공개 라벨, 고정 순서, 단일 상승 용량 연구로 수행하였다. MT1621의 PK를 평가하기 위해, 이 조합은 세 가지 상이한 용량으로 투여하였다. 치료 A는 금식 상태의 건강한 남성 및 여성 대상에서 43.3 mg/kg 용량의 MT1621(즉, 43.3 mg/kg 용량의 dC 및 43.3 mg/kg 용량의 dT(각기 130 mg/kg 1일 용량의 1회 용량과 대략 동일, 1일 3회[TID] 분할됨))이었으며; 치료 B는 금식 상태의 건강한 남성 및 여성 대상에서 86.7 mg/kg 용량의 MT1621(즉, 86.7 mg/kg 용량의 dC 및 86.7 mg/kg 용량의 dT(각기 260 mg/kg 1일 용량의 1회 용량과 대략 동일, TID 분할됨))이었고; 치료 C는 금식 상태의 건강한 남성 및 여성 대상에서 133.3 mg/kg 용량의 MT1621(즉, 133.3 mg/kg 용량의 dC 및 133.3 mg/kg 용량의 dT(각기 400 mg/kg 1일 용량과 대략 동일, TID 분할됨))이었다. 또한, 치료 D는 MT 1621의 단일 용량 PK에 대한 고지방 식사 효과를 결정하기 위해 섭식 상태의 건강한 남성 및 여성 대상에서 133.3 mg/kg 용량의 MT1621(즉, 133.3 mg/kg 용량의 dC 및 133.3 mg/kg 용량의 dT(각기 400 mg/kg 1일 용량과 대략 동일, TID 분할됨))이었다.

[0068] 개방 라벨, 1상, 고정 순서, 단일 용량, 용량 증량, 및 식품 효과 연구의 방법론. 14명의 건강한, 성인, 남성 및 여성 대상이 남성과 여성 대상 간의 대략 동일한 분포(각 성별의 적어도 40%)로 등록하였다.

[0069] 대상의 스크리닝은 제1 투약 전 28일 이내에 이루어졌다.

[0070] 각 기간의 1일 차에, 대상은 파트 A(각각 기간 1, 2, 및 3에서 치료 A, B, 및 C)에서 3기간에 걸쳐 단일 용량을 증량하는 것으로서 금식 상태하에 MT1621의 1/3 용량 수준을 수령하였으며 파트 B(기간 4에서 치료 D)에서 섭식 상태하에 가장 높은 용량을 수령하였다. 파트 A(기간 1 내지 3)를 완료한 14명의 대상 중 4명은 원래의 제한 기간 동안 파트 B(기간 4에서 치료 D)를 완료할 수 없었다. 이들 대상은 그 후 임상 유닛으로 돌아가 연구를 계속하여 파트 B(기간 4에서 치료 D)를 완료하였고; 4명 중 2명의 대상이 파트 B를 완료하였다.

[0071] 각각의 치료는 혈장 및 소변 PK에서 dC 및 dT의 결정 및 PD 바이오마커에 대한 가능한 향후 혈액 분석을 위해 투약 전 및 투약 후 최대 48시간까지 혈액 및 소변 PK 샘플링을 통해 평가하였다.

[0072] 다음 용량 수준(즉, 다음 기간)으로의 용량 증량은 다음 용량 수준으로 진행할 수 있도록 이전 용량 수준(들)에 대해 적절한 안전성 및 내약성이 입증되었다고 결정될 때까지 이행되지 않았다.

[0073] 각각의 치료 투여 사이에 약물 없이 적어도 2일의 워시아웃 기간(washout period)이 유지되었다. 14명의 대상이 연구에 등록하였으며, 12명의 대상이 연구를 완료하였다. 14명의 대상으로부터의 데이터가 기간 1, 2, 및 3의 PK 분석에 포함되었고 12명의 대상으로부터의 데이터가 기간 4의 PK 분석에 포함되었다.

[0074] 실시예 1에서 투여된 연구 약물은 용액용 분말 0.5 g dC 및 0.5 g dT이었고주스 또는 물에서 재구성하였다.

[0075] 고정된 양의 물 또는 주스에서 재구성 한 후, 연구 A, B, C, 및 D에서 지정된 양이 제공 되도록 용액을 측정된 양을 통해 투여하였다.

[0076] 개발중인 약물 제품 중의 활성 성분 및 부형제는 표 1에 나타낸 바와 같다.

[0077] 1일 목표 용량을 제공하고 1일당 1회 물 또는 주스에 용해된 패킷 및 분할된 용량에 필요한 mg/kg에 해당하는 양은 다중 용량 투여를 위해 회수한다.

표 1

[0078]

성분		(혼합된 사쉐당 mg)	조성
2'-데옥시시티딘	약물 물질	2000.00	48.25
2'-데옥시티미딘	약물 물질	2000.00	48.25
무수 콜로이드 실리카 (에어로실 200)	활택제	124.352	3.00
마그네슘 스테아레이트	윤활제	20.725	0.50
총:		4145.08	100.0

[0079] MT1621은 치료 A, B, 및 C를 위해 밤새 금식 후 1일차 0시에 경구 투여하였고 치료 D를 위해 (계란, 베이컨, 및 버터를 곁들인 토스트를 포함한) 표준화된 고지방 아침 식사를 섭취한 후 5분 이내에 투여하였다.

[0080] **약동학:**

[0081] 혈장 dC 및 dT의 농도 결정을 위한 혈액 샘플은 각 기간의 1일차에 투약 전(0시간), 및 연구 약물 투여 후 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 및 48 시간에 수집되었다. 기간 4에서, 48시간 PK 샘플에 대하여 혈액을 수집하였으며; 기간 1에서 3의 경우, 48시간 PK 샘플은 다음 기간의 투약 전 PK 샘플과 동시에 수집되었으므로 두 PK 시점에 대해 1개의 샘플만이 수집되었다. 기간 1-3은 PK에 대해 최대 24시간까지의 샘플링을 사용한 반면 기간 4는 완전한 48시간 프로파일을 사용하였다는 점을 유의하여야 한다.

[0082] dC 및 dT 농도를 결정하기 위한 소변 샘플은 투약 전(투약 전 최대 2시간) 및 투약 후 0 - 4시간, 4 - 8시간, 8 - 12시간, 12 - 24시간, 및 24 - 48시간 후에 수집하였다.

[0083] 혈장 dC 및 dT에 대하여 하기의 비구획 PK 파라미터를 결정하였다: 시간 0에서 최종으로 관찰/측정된 0이 아닌 농도까지의 곡선 아래 면적(AUCo-t), 시간 0에서 무한대로 외삽된 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC0-inf), 투약 간격 동안 농도-시간 곡선 아래 면적(AUCtau), 최대 관찰 농도(Cmax), Cmax에 도달하는 시간(Tmax), 단위 시간당 제거된 약물의 분획을 나타내는 겉보기 말단 제거율 상수(Kel), 혈장 내 약물의 겉보기 말단 제거 반감기(t½), 혈관외 투여 후 겉보기 총 혈장 클리어런스(CL/F), 및 혈관 외 투여 후 말단 제거 단계 동안의 겉보기 분포 용적(Vz/F).

[0084] 하기의 요로 PK 파라미터는 dC 및 dT에 대하여 제시되었다: 소변 채취 간격 동안 소변 내 약물 농도(Cur), 전체 소변 채취 간격 동안 채취된 소변량(Vur), 소변으로 배설된 변하지 않은 약물의 양(Ae), 소변으로 배설된 변하지 않은 약물의 누적 양(Ae,Cum), 소변으로 배설된 용량의 분획(백분율)(fe), 및 곡선 아래 혈장 면적에 대한 소변으로 배설된 누적 양의 비율로서 계산된 신장 클리어런스(CLr).

[0085] PK 파라미터의 계산을 위해, 대다수의 대상이 측정 가능한 투약 전(내인성 기준선) 농도를 나타내는 경우 정량 한계 미만(BLQ)의 원시(조정되지 않은) 혈장 dC 및 dT 농도를 PK 프로파일 전반에 걸쳐 어세이의 정량 한계(LOQ)인 ½로 설정하였다. 모든 대상은 투약 전(내인성 기준) 농도를 측정할 수 있었기 때문에 Kel 및 연관 PK 파라미터는 조정되지 않은 데이터에 대하여 계산되지 않았다.

[0086] **혈장 약동학적 파라미터의 기준선 조정 방법**

[0087] 각 용량 수준(각 치료기간)에 대한 투약 전 혈액 샘플은 용량 수준 간의 충분한 워시아웃을 확인하는 역할을 하

였으며 또한 내인성 dC 및 dT의 양을 결정하기 위해 사용되었다. 각 대상은 3개의 투약 전 샘플(-2, -1, 및 -0.25 [-0.583] 시간)을 가지고 있었다. 투약 전 값의 크기에 관계없이 모든 대상에서 기준선 조정이 수행되었다. dC 및 dT에 대해 예상되는 짧은 T½를 감안할 때, 이러한 단일 용량 연구에서 외인성 MT1621 투여로 인한 이월 효과가 예상되지 않았다.

[0088] 기준선 조정은 조정된 PK 파라미터를 계산하기 전에 모든 투약 후 혈장 dC 및 dT 농도에서 치료 기간별로 각 대상에서 산술 평균 기준선(모든 3가지 투약 전 농도의 평균)을 차감하여 수행하였다. 이는 대상별 및 기간별 기준이었다. 기준선 조정 후 음수 값은 모두 0으로 설정하였다.

[0089] **바이오분석 절차**

[0090] 혈장: dC 및 dT는 검증된 고성능 액체 크로마토그래피와 탠덤 질량 분광 측정(LC-MS/MS) 방법을 사용하여 정량화하였다. dC 및 dT는 단일 고체상 추출 절차에 의해 혈장 샘플에서 추출하였다. 추출물은 dC에 대해 시네오스 헬스(Syneos Health) 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 방법 TM.2541을 사용하여 한 번 주입하고, dT에 대해 시네오스 헬스 HPLC 방법 TM.2547을 사용하여 다시 주입하였다. 인간 혈장에서 dC 및 dT를 결정하는 2가지 방법은 바이오분석 방법 검증에 대한 2018 FDA 지침과 2011 EMA 지침에 따라 검증하였다. 이 방법은 내부 표준(IS)으로서 각각 [15N3]-데옥시시티딘 및 [D3]-데옥시티미딘을 사용하여 양이온 모드에서 액체 크로마토그래피 전기분무 이온화 탠덤 질량 분광 측정(LC/ESI/MS/MS)에 의해 안정화된 디포타슘 에틸렌디아민테트라아세트산(K_2EDTA) 처리된 인간 혈장의 각 분석물(0.200 mL 테트라히드로우리딘 및 소듐 시트레이트 중의 0.5 ng/mL의 정량 하한[LLOQ])에 대해 0.500 내지 200 ng/mL의 범위에 걸쳐 dC 및 dT의 정량화에 대한 허용 가능한 민감도, 선택도, 정밀도, 및 정확도를 입증한다.

[0091] **통계적 방법:**

[0092] dC 및 dT의 혈장 및 소변 농도를 PK 모집단 그룹의 모든 대상에 대하여 치료 및 시점별로 나열하고 요약하였다. 샘플 크기(N), 산술 평균(Mean), 표준 편차(SD), 변동 계수(CV%), 최소(Min), 중앙값, 최대(Max), 기하 평균(GM) 및 기하 CV%(GMCV[%])를 포함하는 요약 통계를 모든 공칭 농도 시점 및 PK 파라미터에 대하여 계산하였다.

[0093] 식품 효과 평가는 연구를 완료하였거나 쌍별 비교를 위한 충분한 데이터가 있는 대상으로부터의 데이터에 대해서만 수행되었다.

[0094] 분산 분석(ANOVA: analysis of variance)은 원래 및 기준선 조정된 혈장 dC 및 dT 농도에 대해 자연 로그(ln) 변환된 혈장 PK 파라미터 AUC_{0-t} 및 Cmax에 대하여 수행하였다.

[0095] ANOVA 모델은 식이 상태(금식, 섭식)를 고정 효과로 그리고 대상을 무작위 효과로 포함시켰다. 각각의 ANOVA는 최소 제곱 평균(LSM: least-squares mean), 요법 LSM 간의 차이, 및 이 차이와 연관된 표준 오차의 계산이 포함되었다.

[0096] LSM의 비율은 금식 상태로 변환된 자연 로그에 대한 분석으로부터 LSM의 지수화를 사용하여 계산되었다.

[0097] 용량 비례성을 단일 용량(금식 치료 A, B, 및 C) 투여 후 원래 및 기준선 조정된 혈장 dC 및 dT, AUC0-inf, AUC_{0-t}, 및 Cmax 파라미터에 대하여 평가하였다.

[0098] AUC_{0-t} 및 Cmax. 이들 비율은 금식 상태에 대한 백분율(즉, 치료 D/치료 C)로 표시하였다.

[0099] 두 가지 단측 테스트와 일관되게, 비율에 대한 90% 신뢰 구간(CI)은 ln 변환된 AUC_{0-t} 및 Cmax에 대한 분석으로부터 생성된 요법 LSM 간의 차이에 대해 얻은 CI의 지수화에 의해 유도되었다. CI는 금식 상태에 대한 백분율로 표시하였다.

[0100] 용량 비례성을 단일 용량(금식 치료 A, B, 및 C) 투여 후 원래 및 기준선 조정된 혈장 dC 및 dT AUC0-inf, AUC_{0-t}, 및 Cmax 파라미터에 대하여 평가하였다.

[0101] **식품 효과 평가**

[0102] 식품 효과 평가는 연구를 완료하였거나 쌍별 비교를 위한 충분한 데이터가 있는 대상으로부터의 데이터에 대해서만 수행되었다.

[0103] 분산 분석(ANOVA)은 기준선 보정된 자연 로그(ln) 변환된 혈장 PK 파라미터 AUC0-t 및 Cmax에 대하여 수행하였

다. ANOVA 모델은 식이 요법(금식, 섭식)을 고정 효과로 그리고 대상을 무작위 효과로 포함시켰다. 각각의 ANOVA는 최소 제곱 평균("LSM"), 요법 LSM 간의 차이, 및 이 차이와 연련된 표준 오차의 계산이 포함되었다.

[0104] LSM의 비율은 ln 변환된 AUC0-t 및 Cmax에 대한 분석으로부터 LSM의 지수화를 사용하여 계산하였다. 이들 비율은 금식 상태에 대한 백분율(즉, 치료 D/치료 C)로 표시하였다.

[0105] 두 가지 단측 테스트와 일관되게, 비율에 대한 90% 신뢰 구간(CI)은 ln 변환된 AUC0-t 및 Cmax에 대한 분석으로부터 생성된 요법 LSM 간의 차이에 대해 얻은 CI의 지수화에 의해 유도되었다. CI는 금식 상태에 대한 백분율(즉, 치료 D/치료 C)로 표시하였다.

[0106] 기준선 조정이 적절한 경우(즉, 투약 전 dC 및 dT 농도가 대부분의 대상에서 측정 가능함), 이 분석은 기준선 조정된 PK 파라미터 AUC0-t, AUC0-inf, 및 Cmax에 대해서도 또한 수행하였다.

[0107] **용량 비례성 분석**

[0108] 용량 비례성을 단일 용량(금식 처리 A, B, 및 C) 투여 후 원래 및 기준선 보정된 혈장 dC 및 dT AUC0-t 및 Cmax 파라미터에 대해 평가하였다. 용량 비례성을 평가하기 위해 선형 회귀 및 파우어 모델(power model) 접근법을 사용하였다.

[0109] 우선, PK 파라미터 AUC0-t 및 Cmax와 용량 간의 선형 관계를 선형(β1) 및 2 차(β2) 효과 항 둘 모두를 포함하는 회귀를 사용하여 피팅하였다.

[0110] $Y = \alpha + \beta 1 * 용량 + \beta 2 * 용량2 + \varepsilon$

[0111] 식 중 Y는 PK 파라미터, AUC0-t, AUC0-inf, 및 Cmax의 자연 로그를 나타내고, ε은 독립 변수의 측정 오차를 나타낸다. β2 또는 α가 0에서 벗어난 경우, 용량 비례성은 선언되지 않았다. β2가 0과 유의하게 다르지 않은 경우, 선형 회귀는 하기와 같이 단순화하였다:

[0112] $Y = \alpha + \beta * 용량 + \varepsilon$

[0113] 기울기 β는 용량 및 용량 의존 PK 파라미터 간의 용량 비례성을 측정하였다. 용량 비례성에는 $\beta = 1$이 필요하였다.

[0114] 따라서, 제2 단계로서, ln 변환된 PK 파라미터에 상응하는 기울기 β에 대한 95% CI를 계산하였다. 용량 비례성은 95% CI가 용량 의존 파라미터(AUC0-t 및 Cmax)에 대한 값 1을 포함하는 경우 확립되었다.

[0115] 기준선 조정이 수행되었기 때문에(즉, 대부분의 대상에서 투약 전 dC 및 dT 농도가 측정 가능함), 이 분석은 기준선 조정된 PK 파라미터 AUC0-t 및 Cmax에 대해서도 또한 수행하였다.

표 2

43.3 mg/kg MT1621, 금식(A); 86.7 mg/kg MT1621, 금식(B); 133.3 mg/kg MT1621, 금식(C); 및 133.3 mg/kg MT1621, 섭식(D) - 파트 2(PK 평가 가능한 모집단)의 단일 용량 투여 후 기준선 조정된 혈장 dC 약동학적 파라미터의 요약

약동학적 파라미터	A	B	C	D
AUC0-4 (ng*hr/mL)	7.840(78.5) [n=14]	10.31(60.6) [n=14]	17.15(73.3) [n=14]	31.6668.8) [n=14]
AUC0-6 (ng*hr/mL)	9.580(86.8) [n=14]	12.79(60.0) [n=14]	21.10(78.0) [n=14]	48.16(73.0) [n=14]
AUC0-t (ng*hr/mL)	13.49(94.1) [n=14]	23.23(66.7) [n=14]	30.79(76.5) [n=14]	73.03(71.7) [n=14]
AUC0-48 (ng*hr/mL)	19.57(82.2) [n=6]	29.43(51.7) [n=9]	53.14(61.1) [n=5]	55.80(57.6) [n=9]
AUC0-inf (ng*hr/mL)	48.38(73.8) [n=3]	26.62(94.0) [n=5]	22.52(34.6) [n=4]	137.9(57.7) [n=2]
AUC% extrap(%)	11.36 ± 8.5281 [n=3]	12.46 ± 13.194 [n=5]	1.152 ± 1.0948 [n=4]	3.567 ± 5.0087 [n=2]
Cmax(ng/mL)	3.527(83.1) [n=14]	4.675(65.9) [n=14]	7.168(73.0) [n=14]	12.82(77.9) [n=14]
Tmax(hr)	1.249(0.25, 3.00) [n=14]	1.510(0.26, 4.00) [n=14]	1.257(0.50, 3.00) [n=14]	2.016(0.51, 6.00) [n=14]
Kel(1/hr)	0.1280 ± 0.12759 [n=3]	0.2030 ± 0.19382 [n=5]	0.4884 ± 0.45579 [n=4]	0.7971 ± 0.38688 [n=2]
t½(hr)	10.278±8.1960 [n=3]	8.624±8.6836 [n=5]	2.671±1.9783 [n=4]	0.986±0.4784 [n=2]
CL/F(L/hr/kg)	1033 ± 669.41 [n=3]	4184 ± 3366.0 [n=5]	6167 ± 1978.3 [n=4]	1037 ± 530.76 [n=2]
Vz/F(L/kg)	10330 ± 3402.8 [n=3]	38260 ± 32282 [n=5]	19790 ± 11151 [n=4]	1657 ± 1470.4 [n=2]

[0116]

[0117] 치료 A: (43.3 mg/kg 용량), 밤새 금식 후, 1일차 0시

[0118] 치료 B: (86.7 mg/kg 용량), 밤새 금식 후, 1일차 0시

[0119] 치료 C: (133.3 mg/kg 용량), 밤새 금식 후, 1일차 0시

[0120] 치료 D: (133.3 mg/kg 용량), 표준 고지방 아침 식사 섭취 후 5분 이내, 1일차 0시

[0121] AUC 및 Cmax는 기하 평균(기하 변동 계수%(CV%))으로 표시한다.

[0122] Tmax는 중앙값(최소, 최대)으로 표시한다.

[0123] 기타 파라미터는 산술 평균 ±SD로 표시한다.

표 3

43.3 mg/kg MT1621, 금식(A); 86.7 mg/kg MT1621, 금식(B); 133.3 mg/kg MT1621, 금식(C); 및 133.3 mg/kg MT1621, 섭식(D) 파트 2(PK 평가 가능한 모집단)의 단일 용량 투여 후 기준선 조정된 혈장 dT 약동학적 파라미터의 요약

약동학적 파라미터	A	B	C	D
AUC0-4 (ng*hr/mL)	8.780(142.5) [n=13]	21.03(172.1) [n=14]	53.13(168.0) [n=14]	74.39(124.0) [n=14]
AUC0-6 (ng*hr/mL)	11.12(122.2) [n=12]	23.15(159.9) [n=14]	60.59(166.3) [n=14]	118.7(126.8) [n=14]
AUC0-t (ng*hr/mL)	12.56(124.9) [n=13]	31.71(126.6) [n=14]	91.15(94.1) [n=14]	158.9(101.4) [n=14]
AUC0-48 (ng*hr/mL)	18.19(102.9) [n=7]	82.09(46.5) [n=2]	113.5(31.4) [n=2]	140.8(72.6) [n=5]
AUC0-inf (ng*hr/mL)	3.556(NC)[n=1]	67.15(51.2) [n=3]	144.1(6.9)[n=3]	149.4(135.7) [n=5]
AUC%extrap(%)	46.24±NC [n=1]	6.481±5.9830 [n=3]	1.954±1.6169 [n=3]	1.244±1.1349 [n=5]
Cmax(ng/mL)	6.190(107.8) [n=13]	14.18(156.9) [n=14]	31.50(119.6) [n=14]	40.13(102.9) [n=14]
Tmax(hr)	0.516(0.50, 2.00) [n=13]	1.059(0.26, 2.05) [n=14]	1.255(1.00, 12.02) [n=14]	4.001(1.50, 8.00) [n=14]
Kel(1/hr)	0.1569±NC [n=1]	0.09320 ± 0.072046[n=3]	0.09785 ± 0.060940[n=3]	0.2445±0.28626 [n=5]
t½(hr)	4.417±NC [n=1]	10.420±5.9502 [n=3]	8.755±4.0359 [n=3]	5.349±3.1148 [n=5]
CL/F(L/hr/kg)	12180 ± NC [n=1]	1384 ± 562.78 [n=3]	926.5 ± 63.855 [n=3]	1390 ± 1575.7 [n=5]
Vz/F(L/kg)	77600 ± NC [n=1]	23970 ± 18329 [n=3]	11920 ± 5975.6 [n=3]	6222 ± 2876.0 [n=5]

[0124]

[0125] 치료 A: (43.3 mg/kg 용량), 밤새 금식 후, 1일차 0시

[0126] 치료 B: (86.7 mg/kg 용량), 밤새 금식 후, 1일차 0시

[0127] 치료 C: (133.3 mg/kg 용량), 밤새 금식 후, 1일차 0시

[0128] 치료 D: (133.3 mg/kg 용량), 표준 고지방 아침 식사 섭취 후 5분 이내, 1일차 0시

[0129] NC = 계산되지 않음

[0130] AUC 및 Cmax는 기하 평균(기하 변동 계수%(CV%))으로 표시한다.

[0131] Tmax는 중앙값(최소, 최대)으로 표시한다.

[0132] 기타 파라미터는 산술 평균 ± SD로 표시한다.

표 4

기준선 조정된 혈장 dC 약동학적 파라미터: 133.3 mg/kg MT1621, 섭식 대 133.3 mg/kg MT1621, 금식 - 파트 2(PK 모집단)의 통계적 비교

	133.3 mg/kg MT1621, 섭식 (테스트)		133.3 mg/kg MT1621, 금식 (기준)				
파라미터	기하 LSM	n	기하 LSM	n	GMR(%)	90% 신뢰 구간	대상 내 CV%
AUC0-t (ng*hr/mL)	73.03	14	30.79	14	237.18	182.93 - 307.51	42.5
Cmax(ng/mL)	12.82	14	7.168	14	178.88	142.21 - 224.99	37.2

[0133]

[0134] 치료 D: 133.3 mg/kg 용량의 MT1621, 표준 고지방 아침 식사 섭취 후 5분 이내, 1일차 0시간(테스트)

[0135] 치료 C: 133.3 mg/kg 용량의 MT1621, 밤새 금식 후 1일차 0시(기준)

[0136] 파라미터는 분석 전에 ln 변환하였다.

[0137] 기하 최소 제곱 평균(LSM)은 ANOVA로부터 LSM을 지수화하여 계산한다.

[0138] 기하 평균 비율(GMR) = 100*(테스트/기준)

[0139] 대상 내 CV%는 100*제곱근(exp[MSE]-1)으로 계산하였으며, 여기서 MSE = ANOVA로부터의 잔차 분산이다.

표 5

기준선 조정된 혈장 dT 약동학적 파라미터: 133.3 mg/kg MT1621, 섭식 대 133.3 mg/kg MT1621, 금식 - 파트 2(PK 모집단)의 통계적 비교

	133.3 mg/kg MT1621, 섭식 (테스트)		133.3 mg/kg MT1621, 금식 (기준)				
파라미터	기하 LSM	n	기하 LSM	n	GMR(%)	90% 신뢰 구간	대상 내 CV%
AUC0-t (ng*hr/mL)	158.9	14	91.15	14	174.38	135.73 - 224.03	40.9
Cmax(ng/mL)	40.13	14	31.50	14	127.39	99.16 - 163.65	40.9

[0140]

[0141] 치료 D: 133.3 mg/kg 용량의 MT1621, 표준 고지방 아침 식사 섭취 후 5분 이내, 1일차 0시간(테스트)

[0142] 치료 C: 133.3 mg/kg 용량의 MT1621, 밤새 금식 후 1일차 0시(기준)

[0143] 파라미터는 분석 전에 ln 변환하였다.

[0144] 기하 최소 제곱 평균(LSM)은 ANOVA로부터 LSM을 지수화하여 계산한다.

[0145] 기하 평균 비율(GMR) = 100*(테스트/기준)

[0146] 대상 내 CV%는 100*제곱근(exp[MSE]-1)으로 계산하였으며, 여기서 MSE = ANOVA로부터의 잔차 분산이다.

[0147] 이 연구로부터의 약동학적 결과는 MT1621이 전신 순환으로 흡수되었음을 나타내었다; 보다 구체적으로, 최대 dC 및 dT 혈장 농도(Cmax)는 금식 상태 하에 중앙값 1.0 내지 1.25시간(Tmax) 및 1.0시간(Tmax), 및 섭식 상태 하에 1.0 및 3.0에서 달성되었다. dC에 대한 기하 평균 제거 반감기 값은 각각 43.3 mg/kg, 86.7 mg/kg, 및 133.3 mg/kg 용량 수준에서 2.16시간, 1.44시간 및 3.01시간이었다. PK 변동성은 dC 및 dT 둘 모두에 대해 30%> 높았다. 기준선 보정된 dC Cmax는 3가지 금식 용량 수준 전체에 걸쳐 용량 비례 방식보다 적게 증가하였다. dC에 대한 총 노출 범위(AUC0-t 및 AUC0-inf에 의해 측정)는 용량 비례 방식보다 적게 증가하였다.

[0148] MT1621에 이어 dC 및 dT에 대한 혈장 노출은 내인성(기준선) 농도에 비해 3가지 용량 수준 모두에서 일관되게 더 높았다. 이 연구는 MT1621의 단일 용량 후 dC 및 dT의 전신 노출이 유의하게 증가하였음을 나타낸다.

[0149] 섭식 상태 하에 133.3 mg/kg MT1621의 투여는 금식 상태에 비해 기준선 조정된 Cmax 및 AUC가 혈장 dC에 대해 각각 79% 및 137%, 혈장 dT에 대해 각각 27% 및 74% 증가하였으며, 이는 MT 1621에 대한 유의한 식품 효과를 나타낸다.

[0150] 혈장 dC의 용량 비례성 분석은 AUC가 용량 비례하는 것으로 보였지만(95% CI의 기울기 [b]는 1을 함유함), Cmax는 그렇지 않은 것으로 나타났다. 혈장 dT 결과의 용량 비례 분석은 AUC도 Cmax도 용량 비례하지 않음을 나타내었다.

[0151] **실시예 2. TK2 결핍증이 있는 연구 참가자를 대상으로 한 MT1621의 개방 라벨 안전성 및 효능 연구**

[0152] 2상 연구는 MT1621(단일 패킷으로 공급되는 dC 및 dT의 고정 용량 조합)의 안전성, 내약성 및 PK를 평가하기 위해 고안된 TK2가 있는 참가자에서 MT1621로 치료를 지속하는 개방 라벨로 수행하였다. 이 연구는 마흔 일곱(47)명의 참가자가 등록하였다. 등록 후 참가자는 현재 화학 등급 2'-데옥시시티딘 모노포스페이트/2'-데옥시티미딘 모노포스페이트(dCMP/dTMP)으로부터 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘으로 전환하거나, 또는 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘을 계속 사용하였다. 등록 시, 400 mg/kg/일의 안정한 유지 용량으로 치료된 참가자는 동일한 용량의 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘을 1일 3회(TID)로 치료하였다. 총 용량 <400 mg/kg/일인 연구 참가자는 참가자의 이전 용량에 가장 근접한 용량에 따라 260 mg/kg/일(130 mg/kg/일의 데옥시시티딘 및 130 mg/kg/일의 데옥시티미딘) TID, 520 mg/kg/일(260 mg/kg/일의 데옥시시티딘 및 260 mg/kg/일의 데옥시티미딘) TID, 또는 800 mg/kg/일(400 mg/kg/일의 데옥시시티딘 및 400 mg/kg/일의 데옥시티미딘) TID 중 하나로 전환하였다.

[0153] 기준선에서 참가자의 주요 공변량에 대한 요약 통계:

[0154] 연령(세): N = 47; 평균(SD) = 18.4(18.7); 중앙값(최소, 최대) = 9.90(0.90, 75.6);

[0155] 체중(kg): N = 47; 평균(SD) = 37.0(22.6); 중앙값(최소, 최대) = 31.5(6.00, 99.5);

[0156] 절대 eGFR(mL/min): N = 46; 평균(SD) = 285(124); 중앙값(최소, 최대) = 248(111, 606);

[0157] 크레아티닌 클리어런스(mL/min): N = 47; 평균(SD) = 203(120); 중앙값(최소, 최대) = 173(42.9, 561);

[0158] 성별: 남성 = 27(57.4%); 여성 = 20(42.6%); 및

[0159] 인종: 알 수 없음 = 0(0%); 히스패닉 또는 라틴계 = 14(29.8%); 히스패닉 또는 라틴계 이외 = 33(70.2%).

[0160] 데옥시시티딘 및 데옥시티미딘 투여에 대한 초기 프로토콜은 참가자가 식품과 관계없이 약물 제품을 복용하는 것이었다. 더욱이, 이 연구는 참가자들이 1일 용량을 복용했을 때와 PK 샘플링 당일에 참가자들의 식품 상태를 주의 깊게 기록하지 않았다. 프로그램 후반부에, PK에 대한 식품의 예상치 못한 효과가 발견되었을 때, 프로토콜을 수정하여 참가자들에게 약물 제품을 식품과 함께 복용하도록 지시하였다. 그때까지, 계획된 PK 샘플은 대부분의 참가자에서 복용하였다. dC 혈장 농도를 측정하기 위해 연구 1일차 이후 각 개인으부로터 총 3개의 혈액 샘플을 수집하였다. 희소 PK 혈액 샘플링 및 PD 엔드포인트 수집은 하기 일정에 따라 수행하였다: 1 개월 차에 투약 후 0.5, 1, 2, 또는 3 시간 샘플링; 그리고 3개월 차에 투약 후 8, 10, 12, 또는 14시간에 샘플링. 샘플링 동안, 투약 전 1시간부터 투약 후 2시간까지 식품을 섭취하였는지 여부를 기록하였다. 그리고, 정량 하한(LLOQ)은 dC 및 dT 둘 모두에 대해 0.5 ng/mL이었다.

[0161] PK 파라미터의 계산을 위해, 정량 한계 미만(BLQ)의 원시(조정되지 않은) 혈장 dC 및 dT 농도를 어세이의 정량 한계(LOQ) ½로 설정하였다. 참가자의 혈장 농도는 연구가 투약 전 혈장을 샘플링하지 않았기 때문에 기준선에 대하여 조정할 수 없었다. 모든 참가자가 측정 가능한 투약 전 농도를 가지고 있었기 때문에 Ke1 및 연관 PK 파라미터는 조정되지 않은 데이터에 대하여 계산되지 않았다.

[0162] 건강한 지원자(HV)에서 세건(3건)의 1상 연구 및 TK2d가 있는 성인 및 소아 연구 참가자 둘 모두가 포함된 두건(2건)의 개방 라벨 2상 연구를 포함하는 다섯건(5건)의 연구(실시예 1 및 2에 기술된 연구 포함)로부터 PK 데이터의 분석을 수집하였다. 0.9세에서 75.6세 연령의 참가자를 포함하는 총 119명의 연구 참가자가 포함되었으며, 이들은 44명의 건강한 연구 참가자, 16명의 신장 장애(중등도 또는 중증)가 있는 연구 참가자, 및 59명의 TK2d가 있는 참가자로 구성되었다.

[0163] 수집된 모집단 PK 분석은 섭식 상태가 TK2 결핍 참가자를 포함하는 dC의 PK의 통계적으로 유의한 공변량임을 확인하였다. 표 6은 TK2 결핍 참가자에 대한 데이터를 포함하는 모든 dC PK 데이터의 분석을 반영한다. dC의 경구 생체이용률에 대한 식품의 긍정적 효과의 강도는 1.44이거나, 또는 144% 증가이었다. 이는 dC 노출에 대한 식품 효과를 추정하는 적합한 값이다. 이는 일반적으로 섭식 상태가 TK2 결핍 참가자를 포함하여 dC의 증가된 생체이용률과 관련이 있음을 나타낸다. 식품과의 dC 흡수율(표 6에서 파라미터 Ka)의 감소는 섭식 상태에서 위/장 운동성이 더 느려지기 때문인 것으로 여겨진다. TK2 결핍증이 있는 참가자의 dT 농도에 대한 식품의 효과는 높은 변동성 및 제한된 PK 샘플링에 의해 차폐되었을 가능성이 높다.

표 6

dC 최종 약동학적 모델에 대한 모집단 파라미터 추정치 및 부트스트랩 결과

[0164]

파라미터(유닛)	설명	NONMEM 추정치 (%RSE)	부트스트랩 중앙값[C] [2.5- 97.5 백분위수]
dC BSL(ng/mL)	dC 내인성 기준선 수준	3.45(3.29%)	3.45(3.21, 3.65)
Ka(h^{-1}) Ka[a]에 대한 식품 효과	흡수율 상수	0.466(11.5%) -0.441(14.1%)	0.465(0.361, 0.638) -0.438(-0.549, -0.260)
F F[b]에 대한 식품 효과	상대 생체이용률	1(고정) 1.44(16.3%)	NA 1.40(1.01, 1.89)
CL/F(L/h)	겉보기 클리어런스	392000(11.0%)	392000(318000, 492000)
V/F(L)	겉보기 분포 용적	284000(19.9%)	278000(193000, 461000)
BSL 상의 IIV(CV%) [축소]		27.3%(15.0%) [12.4%]	26.9%(19.4%, 35.3%)
Ka 상의 IIV(CV%) [축소]		65.9%(13.6%) [23.9%]	62.6%(36.1%, 81.8%)
F 상의 IIV(CV%) [축소]		75.1%(19.8%) [26.0%]	73.3%(37.8%, 102%)
CL/F 상의 IIV(CV%) [축소]		61.6%(18.0%) [35.1%]	60.3%(36.2%, 82.3%)
V/F 상의 IIV(CV%) [축소]		77.3%(18.0%) [44.5%]	77.9%(39.3%, 107%)
F 상의 IOV(CV%)		31.5%(8.01%)	31.4%(26.3%, 37.9%)
비례 RUV(%)		17.5%(3.76%)	17.4%(16.1%, 18.8%)

[0165] BSL = 기준선; Ka = 흡수율 상수; F = 상대 생체이용률; CL/F = 겉보기 경구 클리어런스; V/F = 겉보기 경구 분

포 용적; RUV = 설명 불가 잔차 변동성

[0166] IIV = 개인 간 변동성; IOV = 상황 간 변동성; %RSE = 퍼센트로 표시된 상대 표준 오차, (표준 오차)/(추정치)*100으로 계산됨; IIV 및 IOV는 CV%로 표시됨, sqrt(ω^2)*100으로 계산됨.

[0167] 클리어런스 및 용적 항은 체중 70 kg을 중심으로 하여 각각 0.75 및 1의 고정된 지수를 사용하여 알로메트릭으로 스케일링하였다.

[0168] [a]: Ka_{Fed} = Ka*(1+ Ka에 대한 식품 효과)

[0169] [b]: F_{Fed} = F*(1+ F에 대한 식품 효과)

[0170] [c]: 성공적으로 최소화된 1000개 부트스트랩 중 734개의 요약.

[0171] dC PK는 1차 흡수 및 1차 제거를 수반하는 1 구획 모델에 의해 기술되었고, 하기를 발견하였다:

[0172] · 내인성 dC 기준선은 연구 및 모집단 전체에서 동일하였고;

[0173] · 체중은 각각 0.75 및 1의 고정 알로메트릭 지수(allometric exponent)를 사용하여 겉보기 경구 클리어런스(CL/F) 및 겉보기 경구 분포 용적(V/F)이 양의 상관관계가 있음을 발견하였으며;

[0174] · 연령은 유의성의 공변량으로 결정되지 않았고;

[0175] · 상대 생체이용률(F)은 식품 섭취(표준 또는 고지방 식사)로 ~150% 증가하였으며;

[0176] · 흡수율 상수(Ka)는 식품 섭취(표준 또는 고지방 식사)로 ~44% 감소하였고;

[0177] · 라틴계/히스패닉계 인종은 유의성의 공변량으로 결정되지 않았으며;

[0178] · HV 및 TK2 결핍 참가자 간의 F의 차이는 감지되지 않았다.

[0179] dT PK는 지연 시간과 1차 제거로 2개의 평행한 1차 흡수가 있는 1구획 모델로 기술되었으며 하기를 발견하였다:

[0180] · 내인성 dT 기준선은 연구 전체에 걸쳐 상이(0.220 내지 1.14 ng/mL 범위)하였고;

[0181] · 체중은 CL/F와 V/F 모두에서 유의한 공변량으로 발견되지 않았으며;

[0182] · 연령은 유의성의 공변량으로 결정되지 않았고;

[0183] · 약 83%의 상대 생체이용률(F)은 제1 데포 구획에 기인하였으며;

[0184] · F는 고지방 함량 식사로 ~120% 증가하였고;

[0185] · 건강한 연구 참가자에서 용량 133.3 mg/kg의 F 값에 비해 F는 용량 43.3 mg/kg에서 ~0.4배, 그리고 용량 86.6 mg/kg에서 ~0.7배 더 낮았으며; HV에서 1상 연구에 대한 별도의 분석은 이전에 이 용량 범위에서 단일 상승 용량 후 dT에 대한 노출이 용량 비례 방식보다 더 증가하였음을 나타내었고;

[0186] · 제1 투입 구획(K12)의 흡수율 상수 및 제2 투입 구획(ALAG3)의 지연 시간은 둘 모두 고지방 함량 식사에서 ~80%로 감소하였으며;

[0187] · 라틴계/히스패닉계 모집단에서 F는 ~50% 감소하였고;

[0188] · F는 TK2 결핍 참가자에 비해 건강한 지원자에서 더 낮았다(70% 내지 90%).

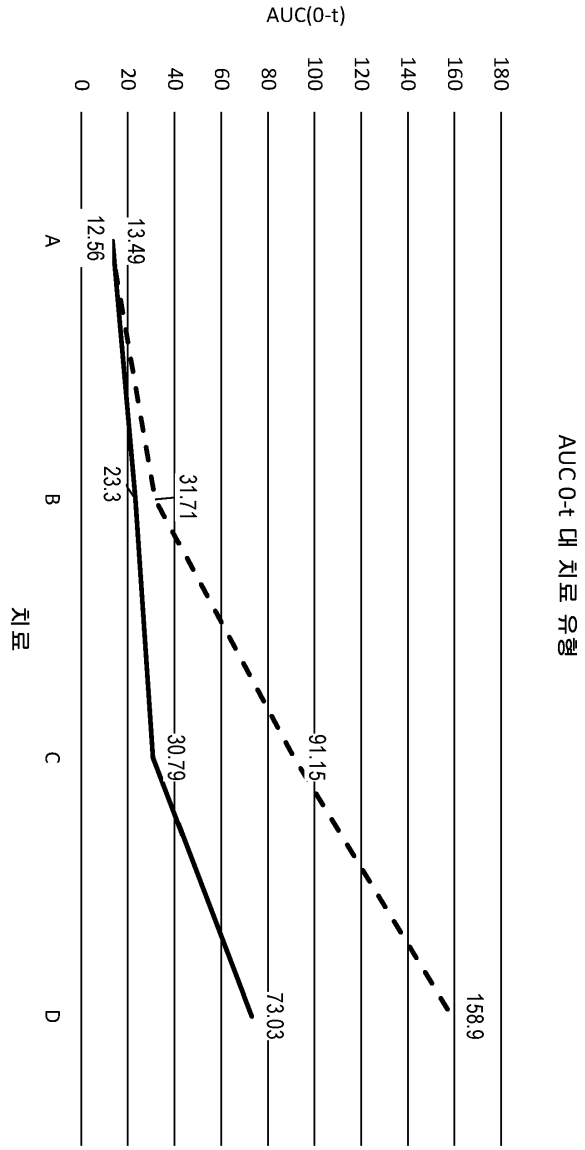
[0189] dC 모델은 dC의 PK를 양호한 정밀도로 제한된 편향 또는 편향 없이 기술할 수 있었다. 모집단 PK 모델은 높은 정밀도와 연관된 안정한 PK 파라미터 추정치를 통해 관측된 데이터에 대한 강력한 피팅을 제공하였다. dC 모델은 추가의 약동학적/약력학적 또는 노출-반응 분석을 위해 TK2d 환자에서 dC 노출을 기술하는 데 적합한 것으로 간주되었다.

[0190] dT 모델은 HV, 신장 장애가 있는 연구 참가자, 및 TK2d가 있는 참가자에서 dT의 PK를 양호한 정밀도와 제한된 편향으로 합리적으로 기술할 수 있었다. 그러나 모델에서 설명할 수 없는 잔차 변동성이 높다는 것은 모델이 현재 데이터세트에 적합할 수 있지만 모델의 예측 유용성은 제한적이라는 신호이다. 따라서 모델로부터 유도된 TK2 결핍 참가자의 dT 노출은 주의해서 해석하여야 한다.

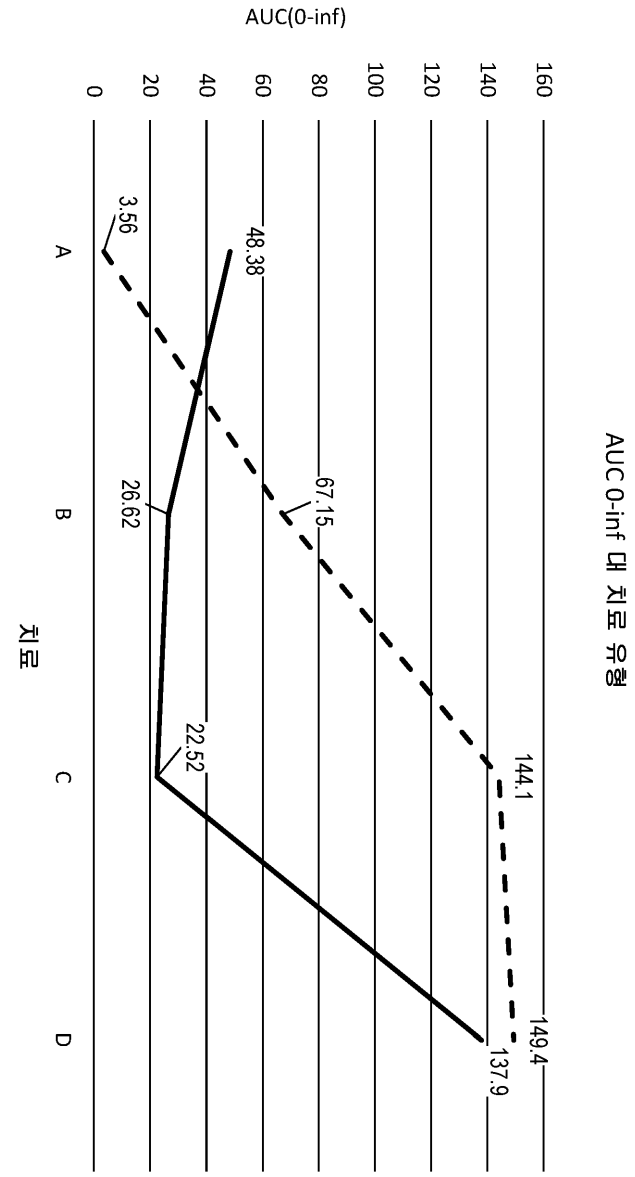
[0191] 결론적으로, 표준화된 고지방, 고칼로리 식사에 의해 유발된 PK 변화는 위장 생리학에 가장 큰 효과를 반영한다. 약물에 대한 경구 생체이용률에 대하여 생성된최대 효과는 건강한 대상 및 TK2 결핍증이 있는 대상을 포함한 모든 대상에게 일반화할 수 있다. 규정은 약물 PK에 대한 식품의 효과를 바람직하게는 조밀하고/농후한 PK 샘플링을 통해 제어된 조건 하에 적절한 샘플 크기의 건강한 성인 참가자에서 표준화된 고지방 식사로 평가하도록 지시하고 있다. 우리가 아는 한, 기저 질환(TK2 결핍)이 건강한 대상에 비해 dC 및 dT의 생체이용률에 대하여 식품의 차별적인 효과를 야기할 것으로 예상할 수 있는 생리학적 근거는 없다. 따라서, 건강한 대상에 대한 전용 연구(실시예 1)의 결과는 dC 및 dT의 경구 PK에 대한 식품의 효과에 명확하고 신뢰할 수 있는 발견을 제공하며, 이는 표적 환자 모집단에 완전히 적용할 수 있다. PK의 유의한 공변량으로서 식품(건강한 참가자 및 TK2 결핍 참가자에서 dC의 경우)과 고지방 식사(건강한 참가자에서 dT의 경우)를 독립적으로 식별할 수 있는 모집단 PK 모델의 능력은 추가적인 지원을 제공한다.

도면

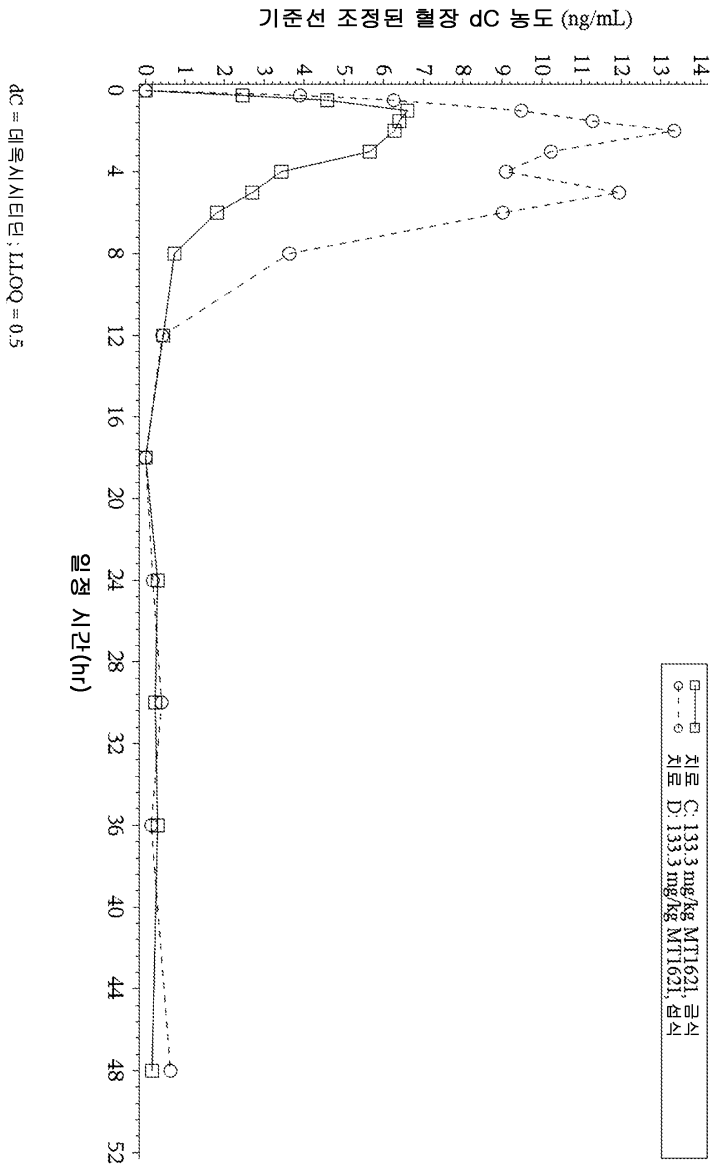
도면1



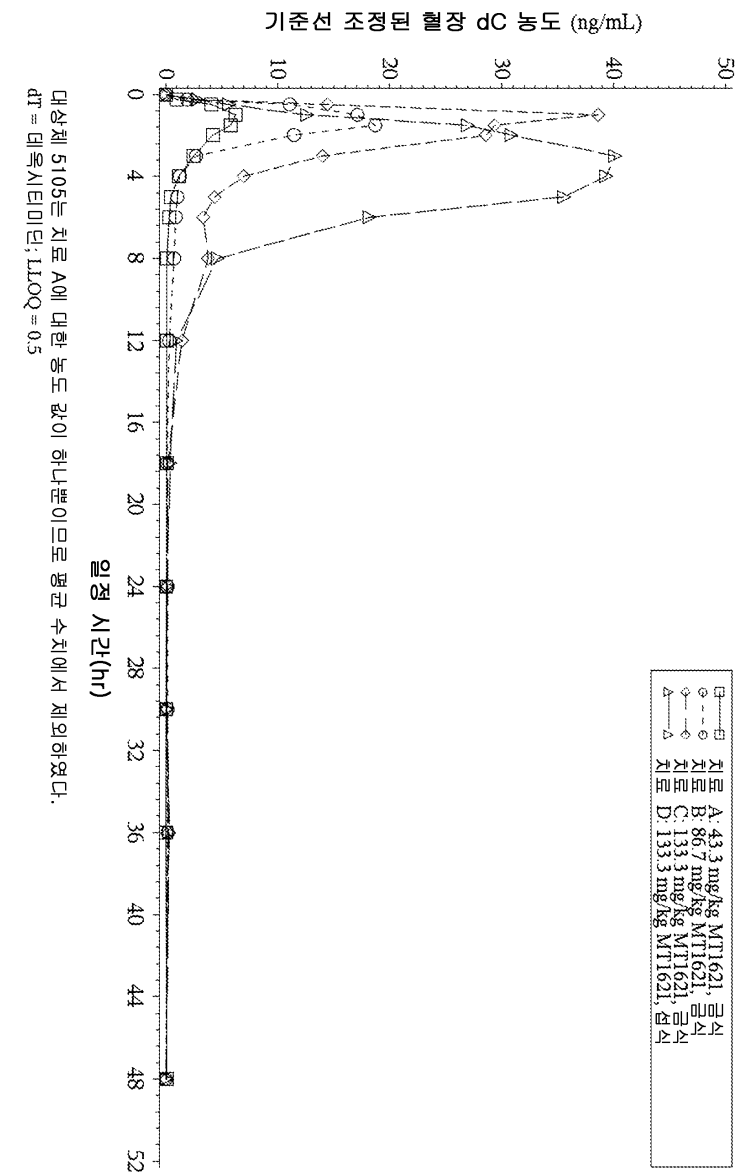
도면2


AUC O-inf 대 치료 유형
AUC(0-inf)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
3.56
48.38
67.15
144.1
149.4
26.62
22.52
137.9
A
B
C
D
치료

도면3

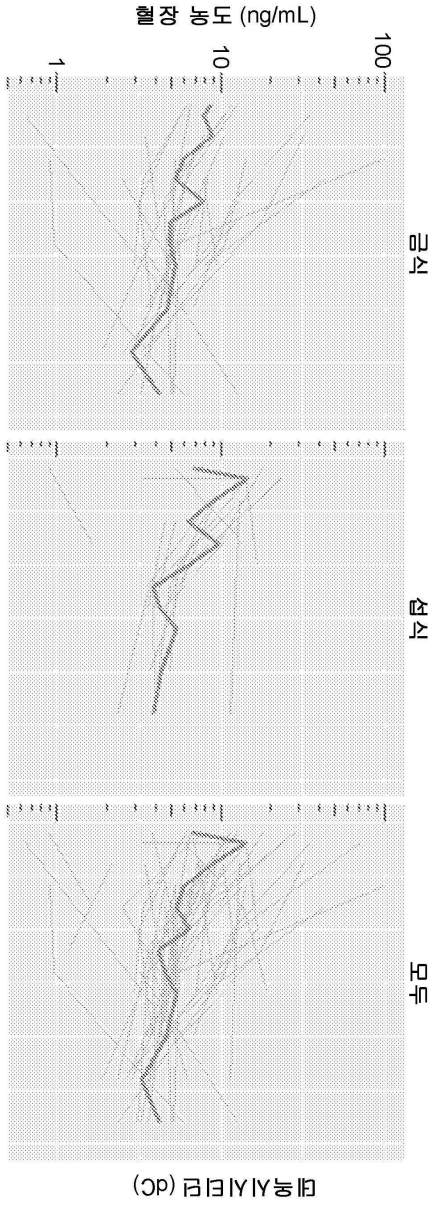

기준선 조정된 혈장 dC 농도 (ng/mL)
일정 시간(hr)
치료 C: 133.3 mg/kg MT1621, 금식
치료 D: 133.3 mg/kg MT1621, 섭식
dC = 데옥시시티딘; LLOQ = 0.5

도면4



대상체 5105는 치료 A에 대한 농도 값이 하나뿐이므로 평균 수치에서 제외하였다.
dT = 데옥시티미딘; LLOQ = 0.5

도면5



도면6

