(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0024868
(43) 공개일자 2020년03월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 31/4152* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 31/4152 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7002739
(22) 출원일자(국제) 2018년07월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년01월29일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/068396
(87) 국제공개번호 WO 2019/008144
국제공개일자 2019년01월10일
(30) 우선권주장
17180087.3 2017년07월06일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
트리웨이 티더블유001 비.브이.
네덜란드 로테르담 3047 에이엘 세빌라웨그 142
(72) 발명자
반 데르 게이스트, 로날드
네덜란드, 로테르담 3047 에이엘, 세빌라웨그 142
무레나르, 사이스크 하이크
네덜란드, 로테르담 3047 에이엘, 세빌라웨그 142
(74) 대리인
특허법인씨엔에스

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **산화성 스트레스-매개 신경퇴행성 질환의 경구 치료에 사용하기 위한 에다라본의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 인간 환자에 있어서 산화성 스트레스-매개 신경퇴행성 질환의 치료에 사용하기 위한 에다라본 액체 수용액의 용도에 관한 것으로, 상기 치료는 에다라본 액체 용액을 인간 환자에게 적어도 10일의 중단없는 기간 동안 적어도 1일 1회 경구투여하여 40-120 mg의 일일 용량(daily dose)의 에다라본을 제공하는 단계를 포함한다. 이러한 방식으로 치료할 수 있는 산화성 스트레스-매개 신경퇴행성 질환의 예는 근위축성측삭경화증(ALS), 다발성경화증(MS), 대뇌아밀로이드 맥관 병증(CAA), 알츠하이머병 및 파킨슨병을 포함한다.

(52) CPC특허분류
A61K 9/0095 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)

(30) 우선권주장
PCT/EP2018/051097 2018년01월17일
유럽특허청(EPO)(EP)
18157678.6 2018년02월20일
유럽특허청(EPO)(EP)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간 환자에 있어서 산화성 스트레스-매개 신경퇴행성 질환(neurodegenerative disorder) 치료에 사용하기 위한 에다라본(edaravone) 액체 수용액으로서, 상기 치료는 에다라본 액체 용액을 인간 환자에게 적어도 10일의 중단 없는 기간 동안 적어도 1일 1회 경구투여하여 40-120 mg의 일일 용량(daily dose)의 에다라본을 제공하는 단계를 포함하는, 인간 환자에 있어서 산화성 스트레스-매개 신경퇴행성 질환 치료에 사용하기 위한, 에다라본 액체 수용액.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 에다라본 액체 용액은 1일 당 체중 1kg 당 0.5 내지 2.5mg의 에다라본을 제공하는 양으로 인간 환자에게 경구 투여되는, 상기 치료에 사용하기 위한, 에다라본 액체 수용액.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 에다라본 액체 용액은 0.5 내지 3 mg/mL의 에다라본을 함유하는, 상기 치료에 사용하기 위한, 에다라본 액체 수용액.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에다라본 액체 용액은 30 내지 150 mL의 양으로 인간 환자에게 경구 투여되는, 상기 치료에 사용하기 위한, 에다라본 액체 수용액.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에다라본 액체 용액은 60 내지 100 mg의 양으로 인간 환자에게 경구 투여되는, 상기 치료에 사용하기 위한, 에다라본 액체 수용액.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에다라본 액체 용액은 인간 환자에게 1일 1회 또는 1일 2회 경구 투여되는, 상기 치료에 사용하기 위한, 에다라본 액체 수용액.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산화성 스트레스-매개 신경퇴행성 질환은 근위축성측삭경화증(ALS), 다발성경화증(MS), 대뇌아밀로이드 맥관 병증(CAA), 알츠하이머병 및 파킨슨병으로부터 선택되는, 상기 치료에 사용하기 위한, 에다라본 액체 수용액.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에다라본 액체 용액은 에다라본을 포함하는 건조 미립자 에다라본 제형(particulate edaravone formulation)을 수성 액체와 혼합함으로써 경구 투여 전에 조제되는, 상기

치료에 사용하기 위한, 에다라본 액체 수용액.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에다라본 액체 용액은 에다라본-사이클로덱스트린 포접 복합체(inclusion complex)를 함유하지 않는, 상기 치료에 사용하기 위한, 에다라본 액체 수용액.

청구항 10

복수의 경구 투여 단위를 포함하며, 각각의 투여 단위는 20-150 ml의 에다라본 액체 수용액을 수용하는 밀봉된 용기를 포함하고, 각각의 투여 단위 내의 에다라본 액체 용액에 함유된 에다라본의 총 함량은 40-120 mg의 범위인, 약학적 키트.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 에다라본 액체 용액은 비-등장성(non-isotonic)인, 약학적 키트.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 키트는, 임의로 수성 액체로 희석한 후, ALS를 앓고 있는 인간 환자에게 에다라본 액체 용액을 1일 1회 경구 투여하도록 하는 설명서(written instructions)를 포함하는, 약학적 키트.

청구항 13

복수의 경구 투여 단위를 포함하며, 각각의 투여 단위는 0.5-6 mg의 미립자 에다라본 제형을 포함하고, 각각의 투여 단위 내의 미립자 에다라본 제형에 함유된 에다라본의 총 함량은 40-120 mg의 범위인, 약학적 키트.

청구항 14

제13항에 있어서, 미립자 에다라본 제형은 15-200 mg/g의 에다라본을 함유하는, 약학적 키트.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 키트는, ALS를 앓고 있는 인간 환자에게 미립자 에다라본 제형을, 수성 액체에 용해한 후, 1일 1회 경구 투여하도록 하는 설명서(written instructions)를 포함하는, 약학적 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 인간 환자의 산화성 스트레스-매개 신경퇴행성 질환의 치료에 있어서 3-메틸-1-페닐-2-피라졸린-5-온(에다라본)의 용도에 관한 것으로, 상기 치료는 에다라본 액체 수용액의 적어도 1일 1회 경구 투여를 포함한다. 본 발명에 따라 치료될 수 있는 산화성 스트레스-매개 신경퇴행성 질환의 예는 근위축성측삭경화증(ALS), 다발성경화증(MS), 대뇌아밀로이드 맥관 병증(CAA), 알츠하이머병 및 파킨슨병을 포함한다.

[0002] 본 발명은 추가로 복수의 경구 투여 단위를 포함하는 약학적 키트(pharmaceutical kit)에 관한 것으로, 각각의 투여 단위는 에다라본 액체 수용액 또는 에다라본을 함유하는 미립자 제형을 포함한다.

배 경 기 술

[0003] 산화성 스트레스(Oxidative stress)는 많은 세포 경로에 대한 활성 산소 종(ROS)의 영향에 의해 야기되는 손상을 생물학적 시스템이 제거 혹은 복구할 수 없는 불능(inability)과 함께, 활성 산소 종(ROS)의 생성과 이들의 제거 사이의 균형의 변화로부터 발생한다. 미토콘드리아에서의 산화 대사가 ROS의 생성을 유도함에 따라 산화성 스트레스는 미토콘드리아 기능장애의 원인 또는 결과일 수 있다. 뉴런은 이들의 큰 크기 및 높은 산소 소비로 인해 산화환원 조절 이상에 특히 취약하다.

[0004] ROS가 신경계 질환의 맥락에서 정상적인 뇌 기능 및 병리학에서 핵심적인 역할을 수행한다는 인식이 널리 알려져 있다. 산화성 스트레스는 ALS, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 MS를 포함하는 신경퇴행성 질환들(neurodegenerative diseases)에서 중요한 것으로 추측되다. 활성 산소 종 및 활성 질소 종 생산과 같은 바이오마커 모니터링을 통한 간접적 증거, 항산화 방어(antioxidant defence)는 산화성 손상이 이러한 질병의 발병에 관여함을 나타낸다. 또한, 파괴된 미토콘드리아 호흡(respiration) 및 미토콘드리아 손상에 의한 누적된 산화성 스트레스가 상술한 신경퇴행성 질환들과 관련이 있다.

[0005] ALS는 신경퇴행성 질환으로, 뇌에 위치한 상부 운동 뉴런과 척수 및 뇌간에 위치한 하부 운동 뉴런 모두에 영향을 미친다. 상부 운동 뉴런 변성은 일반적으로 근육 경직(spasticity)을 유발하는 한편, 하부 운동 뉴런 변성은 근육 약화, 근육 위축 및 경련(twitching)을 유발한다. 산화성 스트레스 및 미토콘드리아 기능장애는 모두 ALS에서 중요한 역할을 하는 병태생리적(pathophysiological) 메커니즘이다.

[0006] ALS의 초기 증상은 전형적으로 손, 팔, 다리 또는 발의 근육 약화를 포함하여, 이러한 신체 부위의 약화 또는 경직을 유발한다. 상기 질병은 또한 말이나 삼킴을 조절하는 근육에 나타나, 씹기, 말하기, 삼키기 및 호흡하기가 어려워질 수 있다. 질병이 진행됨에 따라, 이는 신체의 다른 부위로 퍼져, 점진적인 근육 약화와 마비가 발생한다. ALS 환자는 궁극적으로 모든 자발적 움직임을 시작하고 조절하는 능력을 상실하고 신경근성 호흡 부전(neuromuscular respiratory failure)은 호흡을 점점 어렵게 한다. 초기 증상 및 질병의 발달은 개인마다 상이하다.

[0007] 감각 신경 및 자율 신경계는 영향을 받지 않고, 심박동, 위장관, 장 및 방광 기능을 조절하는 근육과 같은 불수의근(the involuntary muscles)뿐만 아니라 청각, 시각, 촉각, 후각 및 미각은 그대로 남는다. 인지 기능 또한 일반적으로 영향을 받지 않는다.

[0008] ALS를 앓는 대부분의 사람들은 40세에서 70세 사이이지만, 보다 어린 나이에 발생할 수도 있다. 유병률은 나이가 들어감에 따라 증가하는 것으로 밝혀졌다. ALS는 희귀 질환으로 분류되지만 이는 가장 흔한 운동 뉴런 질환이다. 매년 10만 명 중 1명 또는 2명이 ALS를 앓는 한편 ALS의 유병률은 인구 10만 명당 약 2건으로 추정되나, 고령화로 인해 증가하고 있다.

[0009] Paspe Cruz(Edaravone (Radicava) *A Novel Neuroprotective Agent for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis*, Drug Forecast, January (2018); 43 (1), 25-28)은 리루졸(Riluzole)이 상기 질병에 대해 FDA의 승인을 받은 최초의 치료제이며, 환자에게 제한된 혜택을 제공하는 것으로 보고했다. 이보다 최근에, 강력한 피라졸론 자유 라디칼 스캐빈저(scavenger) 및 항산화제인 에다라본이 FDA에 의해 ALS의 치료용으로 승인되었다. 에다라본은 100 mL의 등장액 내에 30 mg 에다라본을 함유하는 폴리프로필렌 백 내 정맥 내(IV) 주입을 위해 공급되는 멸균 주사 용액으로 제공된 무색의 투명한 액체로 이용가능하다. 에다라본의 권장 용량은 초기 치료 사이클로서 14일 동안 1일 1회 60분 IV 주입을 통해 60mg 투여한 후, 14일의 약물 비처리(drug-free) 기간이 뒤따르는 것이다. 후속적인 치료 사이클은 14일 기간 중 10일 동안 1일 1회 투여로 구성되며, 각각 14일의 약물 비처리(drug-free) 기간이 뒤따른다.

[0010] 알츠하이머병(AD)은 만성 신경퇴행성 질환으로 보통 천천히 시작하여 시간이 지남에 따라 악화된다. 이는 치매 사례의 60~70%의 원인이다. 산화성 스트레스는 Aβ 침착, 타우(tau) 과인산화 및 후속적인 시냅스 및 뉴런의 손실 촉진에 의해 알츠하이머병의 발달에 참여한다. Jiao 등(*Edaravone alleviates Alzheimer's disease-type pathologies and cognitive deficits*, Proc Natl Acad Sci USA, April 21(2015); 112(16), 5225-5230)은 에다라본을 APP/PS1 마우스에 투여한 연구를 기술한다. 에다라본(Edaravone)은 플랫폼 테스트에서의 도피잠재기(escaping latency) 감소 및 프로브 테스트 동안의 환 교차(annulus crossing) 증가에 의해 반영되는 바와 같이 인지 결함을 두드러지게 약화시켰다. 에다라본의 경구 섭취는 또한 해마 및 신피질(neocortex)에서 Aβ 플라크 부담을 뚜렷하게 완화시켰다. 뇌 내의 Aβ 수준 또한 이러한 구강 섭취에 의해 상당히 감소되었다.

[0011] 파킨슨병(PD)은 만성, 진행성 신경질환으로, 뇌의 SNc(substantia nigra pars compacta)에서 도파민성 뉴런의

우선적 손실(preferential loss), 선조체(corpus stratum)에서 도파민의 낮은 수준 및 알파-시누클레인 응집체(α synuclein aggregates)를 함유하며 루이 소체 및 신경염(Lewy bodies and neurites)으로 지칭되는 신경세포내 봉입체(intraneuronal inclusions)의 출현과 관련된다. 상기 질환의 정확한 병인은 여전히 애매하지만, 미토콘드리아 기능 장애, 신경염증 및 환경적 요인은, 질환의 가족성 및 산발성 형태(familial and sporadic forms of the disease) 모두에서, PD의 도파민성 신경 감수성의 주요 결정 인자로 점차 인식되고 있다. 두 경우 모두에서, 산화성 스트레스는 세포 기능 장애 및 결과적으로 세포 사멸을 초래하는 공통의 기본 메커니즘인 것으로 생각된다.

[0012] 다발성경화증(MS)에서의 질환 진행이 미엘린의 자가면역 분해(autoimmune degradation)뿐만 아니라 축삭 변성과 관련이 있다는 인식이 증가하고 있으며, 축적된 데이터는 산화성 스트레스가 MS의 발병에서 주요한 역할을 한다는 것을 나타낸다. 산화성 스트레스의 바이오 마커 수준의 증가 및/또는 감소된 수준의 요산, 과산화질소(peroxynitrite)의 천연 스캐빈저가 MS 환자의 혈액 및 CSF에서 관찰된다. 대식세포에 의해 생성된 ROS 및 RNS는 실험적 자가면역 뇌수막염(EAE, MS 연구를 위해 일반적으로 허용되는 동물 모델) 및 MS 모두에서 탈수초화(demyelination) 및 축삭돌기 손상의 매개체로서 관련되어 있음을 시사한다.

[0013] 대뇌아밀로이드 맥관 병증(CAA)은 뇌의 작은 동맥 혈관의 혈관벽에 Aβ가 침착되어 뇌출혈, 허혈 및 경색으로 이어지는 흔한 질환이다. 반응성 산소 종은 CAA 형성, CAA-유도된 혈관 기능 장애 및 CAA-관련 미세출혈(microhemorrhage)의 주요 원인이다.

[0014] 상이한 형태의 에다라본의 경구 투여가 생체 내(*in vivo*) 동물 연구에서 조사되었다.

[0015] Hayashi 등(*Efficacy of Edaravone, a Free Radical Scavenger, on Left Ventricular Function and Structure in Diabetes Mellitus*, J Cardiovasc Pharmacol., June (2003); 41 (6), 923-929)은 10, 30, 및 100 mg/kg의 에다라본을 수컷 Wistar 래트에 경구 투여하고, 혈장 농도를 측정한 연구에 대해 기술하고 있다.(각각, 243 ng/mL, 1314 ng/mL 및 10999 ng/mL).

[0016] Sato 등(*A Novel Administration Route of Edaravone - II: Mucosal Absorption of Edaravone from Edaravone/Hydroxypropyl-Beta-Cyclodextrin Complex Solution Including L -Cysteine and Sodium Hydrogen Sulfite*, Pharmacology (2010); 85, 88-94)은 L-시스테인(L-Cys) 및 아황산수소나트륨(SHS)을 포함한 에다라본/하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HPβCD) 복합체 용액을 Wistar 래트의 구강 점막, 정맥내(intravenously), 직장(rectally)을 통해 투여한 경우의 에다라본의 약동학(pharmacokinetics)을 조사하였다. 경구 점막, 직장 및 경구 투여의 생체 이용률은 각각 약 100, 63.5 및 26.6%였다.

[0017] CN 101 953 832는 에다라본과 조합으로 사이클로덱스트린을 포함하는 경구용 약학 조성물을 기술한다. 중국 특허 출원의 실시예는 시클로덱스트린-에다라본 복합체를 함유하는 정제, 캡슐 및 과립을 기술한다. 상기 실시예는 나아가 SD 래트에서 수행된 생체 이용률 연구를 추가로 기술한다. 결과는 정맥 내 투여와 비교하여, 비-복합(non-complexed) 에다라본의 경구 생체 이용률은 약 5.8%인 반면, 테스트된 시클로덱스트린-에다라본 복합체의 경구 생체 이용률은 56-65%의 범위인 것을 보여준다.

[0018] Rong 등(*Hydroxypropyl-Sulfobutyl-β-Cyclodextrin Improves the Oral Bioavailability of Edaravone by Modulating Drug Efflux Pump of Enterocytes*, Journal of Pharmaceutical Sciences (2013), DOI 10.1002/jps.23807, 1-13)은 에다라본의 생체 이용률 및 장 흡수에 대한 하이드록시프로필-설포부틸-β-사이클로덱스트린의 효과를 조사한 연구를 기술한다. 에다라본-사이클로덱스트린의 포접 복합체(inclusion complex)는 에다라본의 수용성을 개선시키고 래트에서 에다라본의 생체 이용률의 생체 이용률을 향상시키는 것으로 밝혀졌다. 이 논문의 표 2는 27mg/kg의 용량에서 경구 투여된 '가공하지 않은(raw)' 에다라본(0.5% CMC-Na로 현탁된)의 절대 생체 이용률 (F_{abs})이 단지 5.23%(정맥 내 투여된 에다라본의 생체 이용률 100%에 비해)임을 보여준다.

표 2는 또한 에다라본과 사이클로덱스트린을 복합체화 함으로써 경구 생체 이용률이 팩터(factor) 10 이상으로 개선될 수 있음을 보여준다.

[0019] Jiao 등(*Edaravone alleviates Alzheimer's disease-type pathologies and cognitive deficits*, Proc Natl Acad Sci USA, April 21 (2015); 112(16), 5225-5230)는 에다라본을 33.2 mg/kg/d에서 3 내지 12 개월 연령 사이의 APP/PS1 마우스에 경구 투여한 연구를 기술한다. 약동학적(pharmacokinetic) 결과에 기초하여, 경구 에다라본의 생체 이용률은 i.v. 전달의 38%였다.

[0020] Parikh 등(*Development of a novel oral delivery system of edaravone for enhancing bioavailability*, International Journal of Pharmaceutics, (2016); 515, 490-500)은 에다라본의 경구 전달 시스템의 개발에 대

해 논의한다. 저자들은 용해도 및 안정성 연구에 기초하여 최적화된 라브라졸(Labrasol)과 산성 수성 시스템의 혼합물로 구성된 에다라본의 새로운 경구 전달 시스템(NODS)을 기술한다. NODS 전달 시스템은 30 mg/mL의 에다라본을 함유하였다. NODS 전달 시스템의 생체 내(*in vivo*) 경구 생체 이용률을 체중 kg 당 30 mg 에다라본의 용량을 사용하여 성인 래트에서 조사하였다. NODS 전달 시스템의 경구 생체 이용률은 30 mg/mL의 에다라본 및 0.5% 소듐카르복시메틸셀룰로스를 함유하는 에다라본 현탁액의 생체 이용률 보다 5.7 배 더 높은 것으로 밝혀졌다(표 2 참조).

[0021] Parikh 등(*Lipid-based nanosystem of edaravone: development, optimization,characterization and in vitro/in vivo evaluation*, Drug Delivery, (2017); 24(1), 962-978)은 지질-기반 나노시스템(LNS)을 개발함으로써 에다라본의 경구 사용을 가능하게 하는 것을 목적으로 하는 연구를 기술한다. 오일, 계면활성제 및 공-계면활성제를 포함하는 LNS의 성분은 위장관(GI) 유체의 가용화를 최대화하고, 글루쿠로니드화(glucuronidation)를 감소시키고, 막관통 투과성(transmembrane permeability)을 개선시킬 수 있는 잠재력에 기초하여 선택되었다. Capryol™ PGMC(오일), Cremophor® RH40:Labrasol®:TPGS 1000(1:0.8:0.2)(계면활성제) 및 Transcutol®P(공-계면활성제)를 포함하는 마이크로-에멀젼 형태의 액체 LNS(L-LNS)를 제조하였다. L-LNS의 (30 mg/kg체중에서) 경구 생체 이용률은 30 mg/mL 에다라본 및 0.5% 소듐카르복시메틸셀룰로스를 함유하는 에다라본 현탁액보다 거의 11배 더 높은 것으로 밝혀졌다(표 3).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0022] 본 발명은 인간 환자에 있어서 산화성 스트레스-매개 신경퇴행성 질환의 치료에 사용하기 위한 에다라본 액체 수용액의 용도에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0023] 발명의 요약

[0024] 에다라본의 정맥 내 주입(intravenous infusion)에 의한 산화성 스트레스-매개 신경퇴행성 질환의 공지된 치료는 40-120 mg 에다라본의 일일 용량을 제공하는 액체 에다라본 용액의 적어도 1일 1회 경구 투여로 대체될 수 있다는 것이 예상치 못하게 발견되었다. 본 발명에 따른 치료에 사용되는 에다라본의 경구 용량은 ALS의 치료를 위해 권장되는 1일 당 60mg 에다라본의 정맥 내 용량과 동일한 규모(same order of magnitude)이다.

[0025] 인간에서 에다라본 수용액의 경구 생체 이용률이 예상외로 높고, 에다라본 수용액의 경구 투여에 후속적으로 에다라본이 놀랍도록 빠른 속도로 흡수되는 것으로 밝혀졌다. 예기치 않게, 본 발명자들은 경구 투여된 에다라본이 정맥 내 투여된 에다라본과 본질적으로 동일한 방식으로 대사된다는 것을 발견하였다. 두 경우 모두에서 벌크(bulk) 에다라본은 설페이트 및 글루쿠로니드 컨쥬게이트(conjugates)로 대사되고, 설페이트 및 글루쿠로니드 컨쥬게이트가 형성되는 비율이 매우 유사하다.

[0026] 본 발명에 따른 에다라본에 의한 ALS 및 다른 산화성 스트레스-매개 신경퇴행성 질환의 경구 치료는 몇 가지 장점을 제공한다. 우선, 알려진 정맥 내 치료와 달리, 의료 전문가에 의한 투여가 필요하지 않다. 둘째로, 본 치료는 약물 비처리(drug-free) 기간의 계획을 요구하지 않는다. 마지막으로, 환자는 일반적으로 정맥 내 투여보다 경구 투여를 선호한다.

[0027] 본 발명은 또한 복수의 경구 투여 단위를 포함하는 약학적 키트를 제공하며, 각각의 투여 단위는 20-150 ml의 에다라본 액체 수용액을 담는 밀봉된 용기를 포함하며, 여기서 각각의 투여 단위 내의 액체 에다라본 용액에 함유된 에다라본의 총량은 40-120 mg 범위이다.

[0028] 또한, 복수의 경구 투여 단위를 포함하는 약학적 키트가 제공되며, 각각의 투여 단위는 0.5-6g의 미립자 에다라본 제형을 포함하고, 각각의 투여 단위 내의 미립자 에다라본 제형에 함유된 에다라본의 총량은 40-120 mg 범위, 더욱 바람직하게는 60-110 mg 범위, 가장 바람직하게는 70-100 mg 범위이다.

발명의 효과

[0029] 우선, 알려진 정맥 내 치료와 달리, 의료 전문가에 의한 투여가 필요하지 않다. 둘째로, 본 치료는 약물 비처리(drug-free) 기간의 계획을 요구하지 않는다. 마지막으로, 환자는 일반적으로 정맥 내 투여보다 경구 투여를 선호한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 발명의 상세한 설명

[0031] 따라서, 본 발명은 인간 환자에서 산화성 스트레스-매개 신경퇴행성 질환의 치료에 사용하기 위한 에다라본의 액체 수용액에 관한 것으로, 상기 치료는 액체 에다라본 용액을 인간 환자에게 적어도 1일 1회 경구 투여하여 적어도 10일의 중단없는 기간 동안 40-120 mg의 에다라본 일일 용량을 제공하는 단계를 포함한다.

[0032] 본 명세서에 사용된 용어 "에다라본(edaravone)"은 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 물질 3-메틸-1-페닐-2-피라졸린-5-온을 지칭한다.

[0033] 본 명세서에 언급된 에다라본의 일일 용량(daily dose)은 에다라본 당량(equivalent)의 양을 지칭한다. 본 명세서에 사용된 용어 "에다라본 당량"은 주어진 양의 에다라본 염 내에 함유된 에다라본(3-메틸-1-페닐-2-피라졸린-5-온)의 양을 지칭한다.

[0034] 본 명세서에 사용된 용어 "산화성 스트레스-매개 신경퇴행성 질환"은 산화성 스트레스에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 신경퇴행성 질환을 지칭한다. 환원하면, 상기 신경퇴행성 질환은 산화성 스트레스 외에 하나 이상의 다른 매개체(mediators)에 의해 추가로 매개될 수 있다.

[0035] 본 명세서에 사용된 용어 "치료"는 치료적 치료(therapeutic treatment) 및 완화 치료(palliative treatment) 둘 다를 포함한다.

[0036] 본 발명에 따른 치료는 에다라본이 투여되지 않는 하나 이상의 휴가 기간(holiday periods)을 포함할 수 있다. 바람직하게, 상기 액체 에다라본 용액은 적어도 4주, 보다 바람직하게는 적어도 8주, 보다 더 바람직하게는 적어도 12주의 중단없는 기간동안 40-120mg 에다라본의 일일 용량을 제공하기 위해 적어도 1일 1회 투여된다.

[0037] 액체 에다라본 용액은 바람직하게는 근위축성측삭경화증(ALS), 다발성경화증(MS), 대뇌아밀로이드 맥관 병증(CAA), 알츠하이머병 및 파킨슨병으로부터 선택되는 산화성 스트레스-매개 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 경구 투여된다. 본 치료법은 특히 ALS, 알츠하이머병 및 파킨슨병의 치료에 적합하고, 특히 ALS의 치료에 가장 적합하다.

[0038] 특히 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 액체 에다라본 용액은 용해되지 않은 임의의 에다라본을 함유하지 않는다.

[0039] 본 발명에 따른 ALS의 치료는 바람직하게는 액체 에다라본 용액의 1일 1회 또는 1일 2회 투여를 포함한다. 가장 바람직하게, 상기 치료는 상기 액체 에다라본 용액의 1 일 1 회 투여를 포함한다.

[0040] 상기 액체 에다라본 용액은 바람직하게는 1일 당 체중 kg 당 0.5-2.5 mg의 에다라본을 제공하는 양으로 인간 환자에게 경구 투여된다. 더욱 바람직하게, 액체 에다라본 용액은 1일 당 체중 kg 당 0.8-2.2 mg 에다라본을 제공하는 양, 가장 바람직하게는 1일 당 체중 kg 당 1.0-2.0 mg 에다라본을 제공하는 양으로 투여된다.

[0041] 에다라본은 바람직하게 액체 에다라본 용액에 0.5-3 mg/mL, 보다 바람직하게는 0.8-2.5 mg/mL, 가장 바람직하게는 1-2.5 mg/mL의 농도로 존재한다.

[0042] 바람직하게, 상기 액체 에다라본 용액은 인간 환자에게 30 내지 150 mL의 양으로 경구 투여된다. 더욱 바람직하게, 상기 액체 에다라본 용액은 40-120 mL의 양으로, 가장 바람직하게는 50-110 mL의 양으로 경구 투여된다.

[0043] 본 발명의 치료에서, 상기 액체 에다라본 용액은 바람직하게는 하루 당 60-110 mg 에다라본, 가장 바람직하게는 하루 당 70-100 mg 에다라본을 제공하는 양으로 경구 투여된다.

[0044] 액체 에다라본 용액은 전형적으로 적어도 85 중량%의 물을 함유한다. 보다 바람직하게, 상기 액체 에다라본 용액은 적어도 90 중량%, 가장 바람직하게는 적어도 95 중량%의 물을 함유한다.

[0045] 특히 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 ALS 치료는 질병의 진행을 늦춘다.

[0046] 본 치료의 또 다른 바람직한 구현예에서, 인간 환자는 액체 에다라본 용액의 경구 투여 전에 적어도 1 시간 동안 금식하였다.

[0047] 본 발명의 특히 바람직한 구현예에 따르면, 인간 환자에게 경구 투여되는 액체 에다라본 용액은 에다라본을 포함하는 미립자 에다라본 제형을 수성 액체와 혼합하고, 바람직하게는 상기 건조 미립자 에다라본 제형을 물과

혼합함으로써 경구 투여 전 3 시간 이내에 조제된다.

[0048] 상술한 미립자 에다라본 제형은 바람직하게는 알칼리화제(alkalizing agent), 더욱 바람직하게는 알칼리 금속의 산화물 및 수산화물; 알칼리 토금속의 산화물 및 수산화물; $Al(OH)_3$; Fe_2O_3; 약한 유기산 및 약한 무기산의 염, 알칼리성 아민(alkaline amines); 알칼리성 아미노산(alkaline amino acids); 및 이들의 조합으로부터 선택된 알칼리화제를 포함한다. 알칼리 금속의 산화물 및 수산화물은 바람직하게는 NaOH, KOH, LiOH 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 알칼리 토금속의 산화물 및 수산화물은 바람직하게는 $Ca(OH)_2$, CaO, $Mg(OH)_2$, MgO 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 약한 유기산 및 약한 무기산의 염은 바람직하게는 카보네이트, 바이카보네이트, 보레이트, 카르복실레이트(예를 들어, 락테이트, 시트레이트, 아세테이트, 포르메이트 및 옥살레이트), 포스페이트, 설페이트 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 알칼리성 아민은 바람직하게는 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸-글루카민, 글루코사민, 에틸렌디아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 이소프로필아민, 디이소프로필아민, 암모니아 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 상기 알칼리성 아미노산은 바람직하게는 아르기닌, 히스티딘, 리신 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 에다라본이 물에 용해되는 속도는 알칼리화제의 존재 하에서, 특히 리터 당 적어도 0.3 그램의 에다라본과 동등한 농도에서 수성 액체에 투여될 때 상당히 증가하는 것으로 밝혀졌다.

[0049] 미립자 에다라본 제형은 에다라본 농도 1.4 g/l와 동등한 농도에서 25 ℃의 탈염수에 첨가 될 때, 동일한 에다라본 농도를 가지며 에다라본 및 탈염수로만 구성된 용액의 pH보다 바람직하게는 적어도 0.5 pH 단위(units), 보다 바람직하게는 적어도 1 pH 단위 높은 pH를 갖는 용액을 생성한다.

[0050] 미립자 에다라본 제형을 수성 액체와 혼합함으로써 조제된 액체 에다라본 용액은 바람직하게는 6.0 내지 9.0 범위, 보다 바람직하게는 6.5 내지 8.8 범위, 보다 바람직하게는 6.8 내지 8.5 범위의 pH를 갖는다.

[0051] 에다라본 및 물 이외에, 액체 에다라본 용액은 하나 이상의 추가 성분을 함유할 수 있다. 이러한 추가 성분의 예는 항-산화제, pH-조절제, 방부제 및 염화나트륨을 포함한다.

[0052] 본 발명의 액체 에다라본 용액은 바람직하게는 에다라본-사이클로덱스트린 포접 복합체(inclusion complex)를 함유하지 않는다.

[0053] 본 발명의 다른 측면은 복수의 경구 투여 단위를 포함하는 약학적 키트에 관한 것으로, 각 투여 단위는 20-150 ml의 액체 수성 에다라본 용액을 담은 밀봉된 용기를 포함하며, 여기서 각각의 투여 단위 내에 액체 에다라본 용액 내 포함된 에다라본의 총량은 40-120 mg 범위, 보다 바람직하게는 60-110 mg 범위, 가장 바람직하게는 70-100 mg 범위이다.

[0054] 바람직하게는, 경구 투여 단위 내 에다라본 액체 수용액은 본 명세서에서 상기 정의된 바와 같은 액체 에다라본 용액이다.

[0055] 본 발명의 키트는 바람직하게는 액체 에다라본 용액을 포함하는 경구 투여 단위를 적어도 5, 더욱 바람직하게는 적어도 10, 그리고 가장 바람직하게는 적어도 14 포함한다.

[0056] 본 발명의 키트의 밀봉 용기는 바람직하게는 액체 에다라본 용액 25 내지 50 ml를 각각 보유한다.

[0057] 밀봉된 용기 내의 액체 에다라본 용액은 바람직하게는 비-등장성이다. 전형적으로, 밀봉된 용기 내의 액체 에다라본 용액은 250 mOsm/L 미만, 보다 바람직하게는 180 mOsm/L 미만의 삼투압농도(osmolarity)를 갖는다.

[0058] 특히 바람직한 구현예에 따르면, 상기 키트는, 임의로 수성 액체로 희석한 후, ALS를 앓고 있는 인간 환자에게, 액체 에다라본 용액을 1일 1회 경구 투여하기 위한 설명서(written instructions)를 포함한다.

[0059] 본 발명의 또 다른 측면은 복수의 경구 투여 단위를 포함하는 약학적 키트에 관한 것으로, 각각의 투여 단위는 0.5-6g, 바람직하게는 0.8-5g, 보다 바람직하게는 1-4g의 미립자 에다라본 제형을 포함하며, 여기서 각각의 투여 단위 내의 미립자 에다라본 제형에 함유된 에다라본의 총 량은 40-120 mg 범위, 더욱 바람직하게는 60-110 mg 범위, 가장 바람직하게는 70-100 mg 범위이다.

[0060] 본 키트는 바람직하게는 미립자 에다라본 제형을 포함하는 경구 투여 단위를 적어도 7, 더 바람직하게는 적어도 14 및 가장 바람직하게는 적어도 28 포함한다.

[0061] 미립자 에다라본 제형은 바람직하게는 15-200 mg/g, 보다 바람직하게는 20-150 mg/g의 에다라본을 함유한다.

[0062] 특히 바람직한 구현예에 따르면, 상기 키트는, ALS를 앓고 있는 인간 환자에게 미립자 에다라본 제형을, 수성

액체에 용해한 후, 1일 1회 경구 투여하기 위한 설명서(written instructions)를 포함한다.

[0063] 본 발명은 하기 비-제한적 실시예에 의해 추가로 설명된다.

[0064] **실시예**

[0065] **실시예 1**

[0066] 18명의 건강한 남성 및 여성 인간 대상(subjects)에서 단일 용량, 랜덤화된(randomized), 2주기(two-period), 교차 연구(cross-over study)가 수행되었다.

[0067] 대상이 받은 것:

[0068] ● 표 1에 나타낸 1.5g의 건조 제형을 함유하는 새로이 조제된 용액 100mL 형태의 140mg 에다라본(p.o)

[0069] ● 2 개의 Radicut® 앰플(20 mL 용액 내 30 mg 에다라본)을 이용한 60 mg 에다라본(i.v. 60 분)

[0070] **표 1**

[0071]

	wt.%
에다라본(미분화된)	9.3
만니톨	56.8
소듐 오르토포스페이트	33.3
소듐 로릴 설페이트	0.5
총합	100.0

[0072] 투여 직전 및 투여 후 규칙적인 간격으로 혈액 샘플을 채취하고, 각 샘플의 에다라본 혈장 농도를 측정하였다. 이들 측정의 평균 결과는 표 2에 제시되어 있다. 상대적 생체 이용률을 나타내는 파라미터는 표 3에 제시되어 있다.

[0073] **표 2**

시간 (hrs)	에다라본 혈장 농도(ng/ml) 경구 투여 (140 mg)	정맥 내 주사 (i.v.infusion) (60 mg)
Pre	0	0
0.083	1197	n.d.
0.17	2358	380
0.25	2627	n.d.
0.5	1806	713
1	689	990
1.5	354	321
2	203	n.d.
4	68	42
6	24	14
8	13	8
10	9	5

[0074] n.d.: not determined(결정되지 않음)

[0075] **표 3**

[0076]

	경구 투여	정맥 내 주사
T_{max} (hr)	0.25	1
C_{max} (ng/ml)	2936	1030
AUC_{last} (h.ng/ml) [1]	2389	1292
AUC_{0-inf} (h.ng/ml) [2]	2413	1304

[0077] [1] AUC_{last}는 투여 시간부터 마지막 측정 가능한 혈장 농도까지의 혈장 농도-시간 곡선의 아래 면적

[0078] [2] AUC_{0-inf}는 투여 시간부터 (외삽된(extrapolated)) 무한대까지의 혈장 농도-시간 곡선의 아래 면적

[0079] 이들 결과는 경구 투여된 에다라본이 투여 후 약 15분에 도달한 피크(peak) 최대 농도와 함께 빠른 흡수를 나타

내며 i.v(정맥 내) 주입에 비해 우수한 전신적 생체 이용률(F_{abs} = 79%)을 나타내는 것을 입증한다.

[0080] **실시예 2**

[0081] 18명의 건강한 남성 및 여성 인간 대상을 이용하여 실시예 1에 기재된 연구를 다시 반복하였다. 이번에는 전체 에다라본 혈장 농도 외에, 비-대사된 에다라본 및 2개의 에다라본 대사산물(에다라본 설페이트 컨쥬게이트 및 에다라본 글루 쿠로니드 컨쥬게이트)의 농도도 측정하였다.

[0082] 이러한 측정의 평균 결과는 표 4, 5 및 6에 제시되어 있다.

[0083] **표 4**

시간 (hrs)	에다라본 혈장 농도(ng/ml)	
	경구 투여 (140 mg)	정맥 내 주사 (i.v.infusion) (60 mg)
Pre	0	0
0.083	1530	n.d.
0.17	2761	373
0.25	3060	n.d.
0.5	2003	696
1	762	943
1.5	388	298
2	228	n.d.
4	63	36
6	24	13
8	13	7
10	8	5

[0084] n.d.:not determined(결정되지 않음)

[0085] **표 5**

	경구 투여	정맥 내 주사
T_{max} (hr)	0.23	1
C_{max} (ng/ml)	3531	943
AUC_{last} (h.ng/ml) [1]	2564	1216
AUC_{0-inf} (h.ng/ml) [2]	2569	1211

[0086]

[0087] [1] AUC_{last}는 투여 시간부터 마지막 측정 가능한 혈장 농도까지의 혈장 농도-시간 곡선의 아래 면적

[0088] [2] AUC_{0-inf}는 투여 시간부터 (외삽된(extrapolated)) 무한대까지의 혈장 농도-시간 곡선의 아래 면적

[0089] **표 6**

	컨쥬게이트-대-모약물의 비 (Ratio conjugate-to-parent drug)(AUC_{last})[1]	
	경구 투여 (n=18)	정맥 내 주사 (n=18)
비-컨쥬게이트(Non-conjugated)	1	1
설페이트 컨쥬게이트	9.5 ± 2.8	9.9 ± 2.7
글루쿠로니드 컨쥬게이트	1.8 ± 0.8	1.4 ± 1.0

[0090]

[0091] [1] 비율은 AUC_{last}(h.μMol/L)를 사용하여 계산되었다.

[0092] 이들 결과는 경구 투여된 에다라본이 투여 후 약 14 분에 도달한 피크 최대 농도와 함께 빠른 흡수를 나타내며 i.v 주입에 비해 우수한 전신적(systemic) 생체 이용률(F_{abs} = 93%)을 나타내는 것을 입증한다.

[0093] 경구 투여 직후(정맥 투여와 비교하여) 컨쥬게이트(중 하나)의 상대적 기여도에서 증가가 관찰되지 않았기 때문에, 에다라본의 전체 혈장 대사 프로파일에 대한 위장 대사의 상대적 기여에 대한 암시는 발견되지 않았다. 나아가, 정맥 내 및 경구 투여 후 설페이트 및 글루쿠로니드 컨쥬게이트-대-모약물의 비(ratio of sulfate and

glucuronide conjugate-to-parent drug)는 유사하였다.