



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0040338
(43) 공개일자 2015년04월14일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/167 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)
 A61K 31/4704 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
 A61K 9/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 A61K 31/167 (2013.01)
 A61K 31/137 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7005612
 (22) 출원일자(국제) 2013년08월02일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2015년03월03일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2013/066285
 (87) 국제공개번호 WO 2014/020156
 국제공개일자 2014년02월06일
 (30) 우선권주장
 12179232.9 2012년08월03일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
 포워드 파마 에이/에스
 덴마크 디케이-1100 코펜하겐 케이 1 외스터가드
 24에이</p> <p>(72) 발명자
 터베이, 타이스
 독일 베를린 10115 라인슈버거 슈트라쎈 63
 루프, 로날드
 독일 버기쉬 글라트바흐 51467 젠트베그 5
 안더센, 페터 엠.
 덴마크 코펜하겐 브이 디케이-1561 하브네홀멘 66
 제4번</p> <p>(74) 대리인
 박장원</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 **다발경화증 치료용 조합 요법**

(57) 요약

본 발명은 다발경화증(MS)의 치료를 필요로 하는 인간 환자의 치료 방법에 관한 것으로 이 방법은 상기 환자에게 테리플루노마이드 (또는 그의 전구약물 레플루노마이드), 핀골리모드 및 라키니모드로부터 선택된 1종의 약물 및 디메틸푸마레이트를 함유하는 단일 경구 투여 제형 (예컨대 정제 또는 캡슐)으로 조합 약물을 투여하는 것을 포함한다. 이 조합 약물은 단일 약물들 단독에 비해 더 효과적이고 및/또는 단일 약물 단독에 비해 부작용은 더 낮고 더 잘 관용되며 및/또는 더 낮은 빈도로 투여되어도 좋다. 또한, 본 발명은 활성 성분으로서 테리플루노마이드, 핀골리모드 및 라키니모드로부터 선택된 1종의 약물 및 디메틸푸마레이트 및 약학적으로 허용되는 부형제를 1종 이상 함유하는, 다발경화증의 경구 치료에 적합한 의약 조성물에 관한 것이기도 하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/215 (2013.01)
A61K 31/225 (2013.01)
A61K 31/4704 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)

(30) 우선권주장

12187939.9 2012년10월10일
유럽특허청(EPO)(EP)
61/712,008 2012년10월10일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

활성 성분으로서 테리플루노마이드, 핀골리모드 및 라키니모드로부터 선택된 1종의 약물과 디메틸푸마레이트를 함유하고 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는 다발경화증의 경구 치료에 적합한 의약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 1일 1회 투여에 적합한 의약 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 500 mg 내지 750 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 1 mg 내지 6 mg의 투여량 범위의 테리플루노마이드를 함유하는 의약 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 500 mg 내지 750 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 0.05 mg 내지 0.45 mg의 투여량 범위의 핀골리모드를 함유하는 의약 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서, 500 mg 내지 750 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 0.05 mg 내지 0.25 mg의 투여량 범위의 라키니모드를 함유하는 의약 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서, 625 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 5 mg의 투여량 범위의 테리플루노마이드를 함유하는 의약 조성물.

청구항 7

제4항에 있어서, 625 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 0.3 mg의 투여량 범위의 핀골리모드를 함유하는 의약 조성물.

청구항 8

제5항에 있어서, 625 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 0.25 mg의 투여량 범위의 라키니모드를 함유하는 의약 조성물.

청구항 9

제2항에 있어서, 125 mg 내지 500 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 1 mg 내지 6 mg의 투여량 범위의 테리플루노마이드를 함유하는 의약 조성물.

청구항 10

제2항에 있어서, 125 mg 내지 500 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 0.05 mg 내지 0.45 mg의 투여량 범위의 핀골리모드를 함유하는 의약 조성물.

청구항 11

제2항에 있어서, 125 mg 내지 500 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 0.05 mg 내지 0.25 mg의 투여량 범위의 라키니모드를 함유하는 의약 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서, 375 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 5 mg의 투여량 범위의 테리플루노마이드를 함유

하는 의약 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서, 375 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 0.3 mg의 투여량 범위의 핀골리모드를 함유하는 의약 조성물.

청구항 14

제11항에 있어서, 375 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 0.25 mg의 투여량 범위의 라키니모드를 함유하는 의약 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 1일 2회 투여에 적합한 의약 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 250 mg 내지 375 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 0.5 mg 내지 3 mg의 투여량 범위의 테리플루노마이드 또는 0.025 mg 내지 0.20 mg의 투여량 범위의 핀골리모드 또는 0.025 mg 내지 0.125 mg의 투여량 범위의 라키니모드를 함유하는 의약 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서, 375 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 2 mg의 투여량 범위의 테리플루노마이드 또는 0.2 mg의 투여량 범위의 핀골리모드 또는 0.25 mg의 투여량 범위의 라키니모드를 함유하는 의약 조성물.

청구항 18

제15항에 있어서, 60 mg 내지 250 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 0.5 mg 내지 3 mg의 투여량 범위의 테리플루노마이드 또는 0.025 mg 내지 0.20 mg의 투여량 범위의 핀골리모드 또는 0.025 mg 내지 0.125 mg의 투여량 범위의 라키니모드를 함유하는 의약 조성물.

청구항 19

제15항에 있어서, 125 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 5 mg의 투여량 범위의 테리플루노마이드 또는 0.2 mg의 투여량 범위의 핀골리모드 또는 0.125 mg의 투여량 범위의 라키니모드를 함유하는 의약 조성물.

청구항 20

선행하는 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 디메틸푸마레이트는 활성성분을 서서히 방출하는 조성물 부분에 함유되고, 테리플루노마이드, 핀골리모드 및 라키니모드로부터 선택되는 한 가지 약물은 활성 성분을 급속 방출하는 조성물 부분에 함유되는 것인 의약 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 디메틸푸마레이트는 정제의 서방형 매트릭스 부분에 함유되고 테리플루노마이드, 핀골리모드 및 라키니모드로부터 선택되는 한 가지 약물은 상기 매트릭스 부분을 둘러싸는 코팅부에 함유되는 것인 의약 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 테리플루노마이드, 핀골리모드 및 라키니모드로부터 선택된 한 가지 약물은 상기 정제의 매트릭스 부분을 둘러싼 외곽 장용 코팅부에 함유되는 것인 의약 조성물.

청구항 23

다발경화증(MS)의 치료를 필요로 하는 인간 환자의 치료 방법으로서 상기 방법은 상기 환자에게 테리플루노마이드 (또는 그의 전구약물 레플루노마이드), 핀골리모드 및 라키니모드로부터 선택된 1종의 약물 및 디메틸푸마레이트를 함유하는 경구용 의약 조성물을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 디메틸푸마레이트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 투여 형태인 제1 활성 의약 성분 및 테리플루노마이드, 핀골리모드 및 라키니모드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 투여 형태로부터 선택되는 제2 활성 의약 성분의 고정된 조합을 포함하는 경구용 의약 조성물 및 다발경화증을 치료하는데 있어서의 이러한 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따른, 디메틸푸마레이트의, 테리플루노마이드 또는 핀골리모드 또는 라키니모드와의 조합 사용에 의해, 디메틸푸마레이트 및/또는 테리플루노마이드, 핀골리모드 및 라키니모드로부터 선택된 약제의 투여량을, 이전에 이들이 효능을 발휘하는데 필요할 것으로 믿어졌던 레벨 미만으로 저감시킬 수 있는 한편, 이들 약제를 개별적으로 사용할 경우 관찰되는 것보다 효능은 더 우수하고 부작용은 그에 필적할 정도의 효과를 거둘 수 있다. 선택된 투여량에 따라, 이러한 조합 요법에 의해, 이들 약제들을 개별적으로 최적 유효 투여량으로 단독 투여한 경우에 비해 결코 더 열등하지 않은 효능을 달성할 수 있는 한편 이들 약제들을 개별적으로 최적 유효 투여량으로 단독 투여한 경우에 부작용은 더 낮출 수 있다. 본 발명에 따른 조합 요법에 의해 투여 빈도 역시도 감소시킬 수 있다.

배경 기술

[0002]

다발경화증(MS: Multiple sclerosis)은 중추신경계(CNS: central nervous system)에서 유수 액손(myelinated axons)을 공격하는 만성 염증성 질환이다. MS는 T-세포에 의해 촉발되는, 부가적인 B 세포 활성화를 수반하는 자가면역 염증 반응에 의해 기인하는 것으로서, 단핵구, 대식세포와 연관되어 있고, 시토킨 분비 및 혈액-뇌 장벽의 파괴와도 관련있는 것으로 여겨지고 있다. 미엘린이 없어지면 신경은 더 이상 효과적인 시그널링을 수행할 수 없고 이에 따라 감각 결손, 운동 장애, 시각 손상, 방광 및 장기능 장애, 성기능 장애, 피로 및 심지어 인지 장애까지 일어날 수 있다.

[0003]

초기에, MS의 대부분의 경우는 단기간의 신경병적 악화 에피소드가 완전히 해소되었다가 다시 재발하는, 재발-관해 패턴 (재발-관해 MS, RRMS: relapsing-remitting MS)을 겪게 된다. 나중에, 환자의 절반에서 종종 영구적인 장애를 수반하는 연속적인 진행성 패턴으로 발전하게 된다 (2차 진행성 MS, SPMS: secondary progressive). MS 중 몇몇 경우에는서 진행 초기 단계에서부터 관해 페이즈 없이 연속적으로 질병이 진행되는 패턴이 나타나기도 한다 (원발 진행성 MS, PPMS, primary progressive MS). 다른 케이스들에 있어서는 관해 없이 신경 결함이 증가하는 한편, 질병이 급성 악화되는 기간이 수반되기도 한다 (진행성-재발, MS, PRMS, progressive-relapsing). 이 질병은 대개 젊은 성인에서 개시되며 여성의 경우 더 흔하다. 전세계적으로 MS 질환을 갖는 사람은 약 200만 내지 250만명에 달한다.

[0004]

질병 악화에 대해 선택되는 치료법은 대개 코르티코스테로이드를 고용량 투여하는 것이다. MS의 만성 진행에 대한 치료법은, 장애의 진행을 감소시키고 뇌 구조를 온전히 보존하기 위해, 재발 빈도를 감소시키는 것을 목표로, 기저의 면역 장애를 표적으로 삼는다. 현재 이용가능한 치료법은 일반적으로 면역억제 및 면역조절 메카니즘에 기반하는 한편 몇몇 약물의 경우 직접적인 신경보호 효과가 상정되고 있다.

[0005]

임상시험에서의 치료의 성공 여부는 주로 연간 재발율(annual relapse rate: ARR)의 감소에 의해 측정되는 한편, 기타 흔히 이용되는 엔드포인트에는 종합장애척도(Expanded Disability Status Scale: EDSS)에 의해 평가되는 장애에 이르기까지의 기간 또는 뇌자기공명영상촬영법(MRI)에 의해 측정되는 새로운 뇌 병변의 감소가 포함된다.

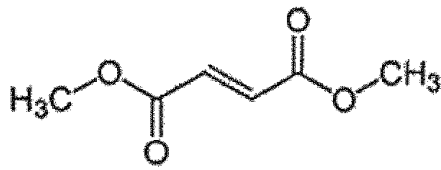
[0006]

현재 이용가능한 약제들은 모두 MS의 재발-관해에 있어서만 승인되었을 뿐이다. 첫번째 약물들은 모두 주사용 약물이었으며 {FDA 승인 약물은 인터페론 베타-1(Avonex, Rebif), 인터페론 베타-1b (Betaseron, Extavia), 글라티라머 아세테이트 (Copaxone) 및 나탈리주맙(Tysabri)} 최근에 이르러서야 비로소 2종의 경구용 약물이 MS 라벨로 승인되었다 (2010년에 핀골리모드 (Gilenya) 및 2012년에 테리플루노마이드 (Aubagio) in 2012}. 이에 더해, MS는 FDA 승인된 미토잔트론 (Novantrone) 또는 오프-라벨 아자티오프린, 메토티렉세이트, 클라드리빈 및 시클로포스파미드와 같은 화학치료제로 치료되고 있다.

[0007]

승인된 경구 약물인 핀골리모드 및 테리플루노마이드 외에도 다른 다양한 경구용 약제가 MS용으로 임상 개발중이며, 이 중에서도 디메틸푸마레이트 (Pa nacla r (BG-12), Biogen Idee), 및 라키니모드 (SAIK-MS, Active Biotech)가 가장 주목할만하게 개발된 것인데, 이들 모두 III상 시험을 마쳤다.

- [0008] 디메틸푸마레이트 ("DMF"; 트랜스- 1,2-에틸렌디카르복실산 디메틸 에스테르) (화학식 1)는 푸마르산 에스테르 (fumaric acid esters: FAE)에 속하는 것으로, 2600명 이상의 환자에 대해 행하여진 2가지 무작위, 이중맹, 위약-대조, 투여량-비교형 III상 연구 (DEFINE 연구 (Gold R. 등, N Engl J Med. 2012 Sep 20;367(12):1098-107) 및 CONFIRM 연구 (Fox RJ 등., N Engl J Med . 2012 Sep 20;367(12): 1087-97)에 기초할 때 가장 매력적인 안전성 프로파일과 우수한 효능을 갖는 것으로 나타났다. 이들 두 가지 연구는 모두 디메틸푸마레이트 (BG-12) 240 mg을 1일 2회(BID) 및 1일 3회(TID)을 투여한 경우와 위약을 투여한 경우를 비교 평가한 것인데, CONFIRM 연구는 이에 더해 매일 글라티라머 아세테이트 (GA) 20 mg의 피하 투여와 함께 활성, 레퍼런스 컴퍼레이터 암 (active, reference comparator arm) 역시도 포함한다.
- [0009] 효능과 관련하여, 디메틸푸마레이트를 240 mg BID 및 240 mg TID로 투여하자 가장 광범위하게 사용되는 통상적인 약물인 인터페론(간접 비교에 기초함) 및 글라티라머 아세테이트(CONFIRM 시험에서 직접 비교에 기초함)에 비해 더 우수한 것으로 나타난 반면, 여전히 많은 환자에게 있어서 재발이 일어나고 장애가 진행되며, 그에 따라 보다 효과적이지만 잠재적으로 그만큼 더 유독한 정맥 제제인 에킨대 나탈리주맙(Tysabri, Biogen Idee)이나 또는 오프-라벨 알레마투주맙(Campath, Sanofi)과 같은 약물에 의한 후속 치료가 요구될 수 있다.
- [0010] 안전성과 관련해서, 심각한 감염 및 부작용으로 인한 치료 중단을 비롯한 유해한 이벤트, 심각하게 유해한 이벤트가 위약을 비롯한 모든 연구 그룹에 걸쳐 유사하게 발생한 것으로 밝혀졌다. 이 탁월한 안전성 프로파일은 연간 150,000명 이상의 환자에게 대하여, 1994년 독일에서 건선에 대해 승인된 바 있는 또 다른 DMF-함유 약물인 푸마덤(Fumaderm)으로 치료된 환자에게 의해 뒷받침된다(Morwietz 등., J Dtsch Dermatol Ges. 2007 Aug;5(8):716-7). 장기간의 유망한 안전성 데이터에도 불구하고 디메틸푸마레이트는 주로 설사 및 홍조와 같은 단기간 관용성 문제를 갖는데, 이로 인해 몇몇 환자에 있어서는 약물 사용 중단으로 이어질 수 있다.
- [0011] 보다 상세히는, RRMS를 갖는 1430명의 환자에게 대해 디메틸푸마레이트 240 mg po (per os = 경구) 캡슐 BID 또는 TID 대 위약 대 1일 1회 글라티라머 아세테이트 20 mg sc (피하) 투여한 경우, 디메틸푸마레이트는 위약과 비교할 때 BID와 TID의 경우 연간재발율을 각각 44%와 51%로 유의적으로 감소시킴으로써 일차 엔드포인트를 만족한 것으로 나타났다. 이것은 또한 두 가지 투여량 레지멘 모두에 있어서 모든 2차 재발 및 MRI 엔드포인트 역시도 만족하였다. 디메틸푸마레이트 BID 및 TID는 신규 또는 새롭게 확장되는 T2-하iper인텐스(hyperintense) 병변의 수를 71% 및 73% 감소시킨 한편, 새로운 T1-하ypo인텐스(hypointense) 병변 갯수는 57 및 65% 및 감소시켰으며 34% 및 45%의 재발 환자의 비율은 글라티라머 아세테이트의 54, 41 및 29%에 대해 비교된다. 디메틸푸마레이트는 2년 경과 후 12주일-확인시 또한 EDSS에 의한 측정시 장애 진행을 BID의 경우 21% 그리고 TID의 경우 24% 감소시켰는데 이는 위약과 글라티라머 아세테이트 경우 7%인 것과 대조된다. 디메틸푸마레이트 그룹에 있어서 가장 흔한 부작용은 홍조 및 위장(GI) 이벤트였다. 디메틸푸마레이트 그룹에서는 여타의 증상은 없었다. 디메틸푸마레이트 그룹에서 이들 이벤트의 발생은 최초 1개월 후에는 실제로 감소하였다. 가장 흔히 보고된 심각한 부작용은 MS 재발이었으며, 어떠한 그룹에서도 2명을 초과하는 환자에게 있어서 다른 이벤트는 보고되지 않았다 {Press releases, Biogen, andFox RJ 등., N Engl J Med. 2012 Sep 20;367(12): 1087-97}.
- [0012] RRM을 앓는 1237명의 환자에게 대해, 디메틸푸마레이트 240 po 캡슐의 BID 및 TID의 효능과 안전성을 분석하는 DEFINE 분석 결과, 위약에 비해 2년 후 재발된 RRMS 환자의 비율이 유의적으로 감소한 것으로 나타났다 {일차 엔드포인트, BID의 경우 위약에 비해 49% 감소 및 TID의 경우 위약에 비해 50% 감소}. 디메틸푸마레이트의 두가지 투여량 모두 2년 후 신규 또는 새롭게 확장되는 T2 하iper인텐스 병변의 갯수, 새로운 가돌리늄-인핸싱(Gd+) 병변 종합장애척도(EDSS)에 의해 측정되는 장애진행율에 있어서 연간재발율이 유의적으로 감소된 것으로 나타났다(BID의 경우 위약에 비해 53% 감소 및 TID의 경우 위약에 비해 48% 감소)(2차 엔드포인트) {Gold R. et al., N Engl J Med. 2012 Sep 20;367(12):1098-107}.
- [0013] FAE의 정확한 메카니즘은 아직 확립되지 않았지만 대체로 그 치료 효과가 염증성 Th1으로부터 보다 항염증성인 Th2 면역반응으로의 스위치와 연관된, 세포내 글루타치온(GSH) 저장량의 고갈, 세포자멸사로 인한 말초 CD4+ 및 CD8+ T-림프구의 감소 및 염증성 시토카인의 핵인자 카파 B(NF-κB)-의존성-하향조절 및 부착분자 발현에 의해 매개되는 것으로 여겨진다(Mrowietz 등, Trends Mol. Med. 2005 Jan;11(1):43-8). 최근, DMF가 II형 수지상 세포의 유도를 통해서도 작용할 수 있는 것으로 제안된 바 있다(Ghoreschi 등., J Exp Med. 2011; 208(11):2291-303). 마지막으로, 여러 데이터가 nrf2를 통해 매개되는 신경보호 효과 및 직접적인 항산화를 시사하고 있다 (Gold et al, Clin Immunol. 2012 Jan; 142(1):44-8).



화학식 1: 디메틸푸마레이트.

본 발명에 따라, DMF와 조합 사용가능한 한 가지 후보물질인, 테리플루노마이드 (teriflunomide: Genzyme) {(Z)-2-시아노-3-히드록시-부-2-테노인산-(4'-트리플루오로-메틸페닐)-아미드} (화학식 2) 역시도, 2500명 이상의 환자에 대해 그 데이터가 이미 제시된 바 있는 III상 임상시험에서 탁월한 안전성 프로파일을 갖는 것으로 나타났다 (TEMSo 연구, O'Connor 등, N Engl J Med. 201;365(14): 1293-303, TENERE study Press release, Sanofi, 20 Dec 2012, TOWER study, Press release, Sanofi, 1 Jun 2012). 이 III상 임상연구에서 관찰된 가장 중요한 부작용은 설사, 머리카락 가늘어짐 및 트랜스아미나제의 상승이었다. 테리플루노마이드의 안전성은 1998년 최초로 승인된 이래 류마티스관절염에 대한 그의 전구약물인 레플루노마이드 (Arava)의 집중적인 사용을 통해 뒷받침된다. 그러나, MS에 대한 테리플루노마이드의 임상 효과는 단지 통상적인 약물 범위에 해당할 뿐이며 {인터페론과의 간접 비교 및 글라티라머 아세테이트와의 직접 비교} 많은 환자들이 재발 및 장애 진행을 경험한다. 실상, 7 mg 투여량의 경우, TENERE 연구 결과 인터페론에 비해 재발율이 더 높게 나타났고, TOWER 연구에 있어서는 심지어 위약과 비교할 때 12주간 지속 장애 누적에 있어 이렇다할 유의차를 나타내지 않았다.

보다 특이적으로, 1088 RRMS 환자에 대해 행하여진, 1일 1회 7 mg 및 14 mg p.o.의 테리플루노마이드의 무작위, 이중맹, 위약-제어된 III상 시험 TEMSo 결과, 2년 후 위약에 비해 테리플루노마이드 7 mg 및 14 mg이 연간 재발율(ARR)을 각각 31.2% 및 31.5%로 유의적으로 감소시킨 것으로 나타났다. 장애 진행 위험성은 테리플루노마이드 7 mg 및 14 mg 각각에 있어서 24% 및 30%로 감소되었다. 테리플루노마이드는 또한 7 mg 및 14 mg 투여시 질병 부담의 감소를 비롯한 자기공명 조영 범위에 대한 뇌질화 활동을 위약에 비해 각각 39% 및 67% 감소시켰다. 테리플루노마이드 7 mg 및 14 mg 투여량은 잘 관용되었으며 그 치료에 의해 설사, 구역질, 알라틴 트랜스퍼라제 증가가 유사한 수의 환자에서 보고되었다. 테리플루노마이드로 치료된 환자에 있어서 심각한 기회 감염은 일어나지 않았다. 추가의 결과 테리플루노마이드 7 mg 및 14mg은 2년의 연구 기간 동안 최초 재발에 이르는 시간을 각각 53.7% 및 56.5% 증가시켰는데 이는 위약의 경우 45.6%인 것과 비교되는 것이다 (TEMSo study, O'Connor 등, N Engl J Med. 201;365(14):1293-303 및 Press release, Sanofi-Aventis, 30 Aug 2010 및 Press release, Sanofi, 5 Oct 2011).

한편, 테리플루노마이드의 2가지 투여량인 7 mg 및 14 mg po 정제 1일 1회 대 인터페론-β1a의 효능을 평가하기 위하여, RRMS를 앓는 324 명의 환자에 대해 행하여진 TENERE, 무작위, 오픈-라벨 III상 시험 결과, Rebif 암 (arm)과 테리플루노마이드 암 (7 mg 및 14 mg) 간에는 치료 실패 위험과 관련하여 통계적으로 어떠한 우수성도 관찰되지 않았는데, 여기서 치료 실패는 확인된 재발 발생 또는 영구적인 치료 중단이 이유와 순서를 불문하고 발생하는 것으로 정의된다. 그러나, 테리플루노마이드 1일 7 mg 투여량은 재발율이 0.410으로 나타났는데, 이는 1일 14 mg 투여량의 0.259와 Rebif의 0.216에 비해 더 높은 것이다. 테리플루노마이드 암에서 관찰된 가장 유해한 이벤트는 비염, 설사, 머리카락 가늘어짐 및 등의 통증 등이었는데 그 위중도는 마일드한 정도였다. 이들 증상은 Rebif 암에 비해 더 높은 빈도로 일어났다. Rebif 암에서 관찰된 가장 흔한 유해한 이벤트는 알라닌 아미노트랜스퍼라제 수준의 증가, 두통 및 플루-유사 증상이었다. 이 증상들은 테리플루노마이드 암의 경우보다 더 높은 빈도로 발생하였다. 임상 시험 중 사망례는 없었다(Press release, Sanofi, 20 Dec 2012).

1169 RRMS 환자에 대하여 행하여진, 1일 1회 테리플루노마이드의 2 가지 투여량 7 mg 및 14 mg p.o. 정제 대 1일 1회 위약에 대한 효능을 평가하기 위한 TOWER, 멀티-센터, 무작위, 이중맹, 위약-대조군 III상 시험 결과, 테리플루노마이드 14 mg을 투여받은 환자들은 위약에 비해 연간재발율이 36.3% 유의적으로 감소하였고 장애의 12주일 지속 누적 위험성은 31.5% 감소하였다. 7 mg 그룹에서는 위약에 비해 연간재발율은 유의적으로 감소하였으나 장애의 12주일 지속 누적 위험성에 있어서는 유의차가 나타나지 않았다. 테리플루노마이드 암에서 보다 빈번히 보고된 가장 흔한 유형의 유해한 이벤트는 두통, ALT 증가, 머리카락 가늘어짐, 설사, 구역질 및 중성구 감소증이었다 (Press release, Sanofi, 1 Jun 2012).

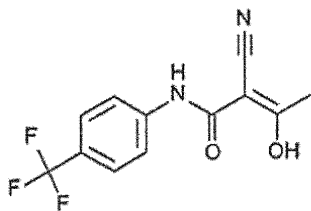
전술한 임상시험에서 비록 7 mg 투여량은 14 mg 투여량에 비해 효능이 다소 낮은 것으로 보이긴 하나 이들 2 가

지 투여량 모두 2012년에 FDA에 의해 RRMS에 대한 치료용으로 승인되었다.

[0021] 초기 MS 또는 임상적으로 분리된 증후군에 있어서 또 다른 III상 시험인 TOPIC이 진행중이다. 테리플루노마이드는 또한 III상 TERACLES 시험에서 인터페론-β와 함께 평가 중에 있다. II상 시험에서 10년에 가까이 연속 사용된, 테리플루노마이드는 연구 조사중인 경구용 MS 요법 중 최장기간의 임상 경험을 갖고 있다.

[0022] 테리플루노마이드는 또한 IFN에 대한 애드-온(add-on) 요법으로서 II상 조합 연구에도 이용되고 있는데, 이 시험에서 7 mg과 14 mg 투여량의 경우 MRI 엔드포인트에 대해 유의적인 효과가 관찰된 반면 연간재발율에 있어서는 유의적인 효과가 관찰되지 않았다 (Freedman, Neurology. 2012 Jun 5;78(23):1877-1885). 또 다른 II상 조합 연구에 있어서 글라티라머 아세테이트에 추가된 테리플루노마이드 7 mg 또는 14 mg은 위약이 추가된 경우에 비해, T1-Gd 병변을 감소시키는데 있어 더 효과적이었다.(Freedman et al. Neurology. 2010;74(9):A293.).

[0023] 테리플루노마이드는 드 노보 피리미딘 합성에 요구되는 미토콘드리아 효소인 디히드로-오로테이트 데히드로게나제(dihydro-orotate dehydrogenase: DHODH)를 선택적 및 가역적으로 억제한다. 드 노보 피리미딘 합성은 DNA, 지질 및 당 대사에서 그들의 요구를 충족시키기 위해 활성화된 림프구와 같이 급속적으로 증식하는 세포에 필요하다. 이러한 효과는 결국 이렇다할 세포독성 없이 자가항원에 대한 T 세포 및 B 세포의 감소된 활성화 및 확장을 통해 강력한 항염 특성을 결과시킨다. 테리플루노마이드는 또한 T 세포-의존성 항체 생산을 억제하는데 있어서 효능이 있는 것으로 입증되었는데, 이는 이것이 T 세포와 B 세포 간의 상호반응을 변형시킴을 시사하는 것이다. 그 밖의 효과로는 T 세포의 이동능 감소, 노출된 T 세포의 단핵구 활성화능 감소, 항염성 Th-2 분화에 유리한 나이브 T 세포의 유도를 들 수 있다. 피리미딘 합성을 위한 DHODH-독립적인 재이용 경로(salvage pathways)에 의존하는 세포들 (예컨대 조혈계 세포 및 위장벽 세포)은 테리플루노마이드의 항증식 효과에 의해 크게 영향받지 않는다.



[0024]

[0025] 화학식 2: 테리플루노마이드

[0026] 본 발명에 따라, DMF와 조합 사용가능한 또 다른 후보 약물은 핀골리모드 (fingolimod: 화학식 3)이다. 핀골리모드는 미국과 많은 유럽 국가 및 일본에서 1일 1회 0.5 mg p.o.의 투여량으로 RRMS의 치료에 이미 승인된 바 있다(Gilenya, Novartis). 핀골리모드는 2차 림프기관으로부터의 림프구 배출을 차단하는 경구용 스펅고신 1-포스페이트 수용체 (S1PR) 조절제(modulator)이다. 핀골리모드는 흡수되면 스펅고신 키나아제에 의해 포스포릴화되어 활성화 형태로 변하며 이후 활성화 형태는 S1PR에 대해 높은 친화도로 결합할 수 있다. 포스포릴화된 핀골리모드의 결합은 수용체의 내면화 및 분해를 이끌어 내어 S1PR 메신저 RNA의 하향조절 역시도 유도한다. 이에 따라 세포 표면에서의 S1PR이 감소되고 림프조직으로부터의 림프구의 말초혈액으로의 배출의 연속적인 억제가 수반되며 뇌척수액(CSF) 내의 림프구 수준의 감소를 야기하여 종국적으로 중추신경계에서 염증성 이벤트를 감소시키는데 기여한다. 말초 혈액 림프구에 대한 그의 효과에 더해, 핀골리모드는 또한 S1PR과의 상호반응을 통해, 펩지교세포, 성상교세포, 및 소교세포에 대하여 직접적인 신경보호 효과를 갖는 것으로 추정된다.

[0027] RRMS에 있어서 핀골리모드의 대규모 3상 임상 시험 프로그램 결과 강력한 효능 결과 및 전체적으로 허용가능한 안전성 프로파일 이 제시되었다.

[0028] 구체적으로 설명하면, RRMS를 앓고 경구 핀골리모드(0.5 또는 1.25mg/일) 또는 근육내(i.m.) IFIM-b-1a (Avanex, 30pg/주일)에 대해 적어도 1회 재발 이력이 있는 1292명의 환자들에 대해 무작위적으로 행하여진 12개월 간의 활성 컴퍼레이터 III상 시험인 TRANSFORMS에서, 핀골리모드의 1년간 재발율은 Avanex의 경우에 비해 52% (0.5 mg/일) 및 38% (1.25 mg/일) 더 낮았으며 핀골리모드로 처리된 환자의 83% (0.5 mg/일) 및 80% (1.25 mg/일)는 재발 없이 유지되었는데 이는 Avanex의 경우 단지 69%인 것에 대비되는 것이다. 뿐만 아니라, 핀골리모드 처리된 환자들은 IFN-b-1a 처리된 환자들과 비교할 때, 새로운 또는 확장된 하이퍼인텐스 T2 병변 및 가돌리늄-인핸싱 T1 병변이 MRI 상에서 유의적으로 훨씬 더 적었다. EDSS 점수와 관련하여서는 그룹들 간에

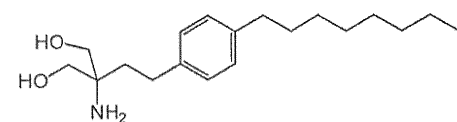
유의차는 없었다. 핀골리모드와 IFN-b-1a 그룹 간에는 AE(adverse event: 유해사례)의 전반적인 숫자의 유의차 없이 핀골리모드가 잘 관용되었으나, 1.25 mg 그룹에서는 SAE의 전반적인 숫자가 증가한 것으로 나타났다 (1.25 mg의 경우 10.7% 대 0.5 mg의 경우 7.0% 대 IFN-b-1a의 경우 5.8%). 연구 치료의 중단에 이르게 한 AE 역시 1.25 mg 그룹에서 가장 빈번하였으며 (1.25 mg의 경우 10.0% 대 0.5 mg의 경우 5.6% 대 IFN-b-1a의 경우 3.7%), 그 증상은 주로 서맥과 방실결절차단으로 이루어졌다. 전반적으로, 일시적이고 투여량 의존적인 심박수의 감소가 일어났는데 이것은 핀골리모드의 최초 투여 후 1시간 이내에 발생하였으며, 이는 종래 시험에서, 1.25 mg 그룹 환자의 1%와 0.5 mg 그룹 환자의 0.5%에서 황반 부종이 발생하였다는 발견과 일치하는 것이었다. 핀골리모드의 작용 메커니즘을 반영하여 림프구 카운트는 1개월 후 1.25 mg 그룹에서 77%까지 감소하였고 0.5 mg 그룹에서는 73%까지 감소하였다. 핀골리모드를 투여받은 환자들에서는 경증 및 중경증의 상기도 및 하기도 감염이 약간 더 빈번하였다 (Press releases Novartis and Cohen JA 등, N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):402-15).

[0029]

24개월 이중맹, 위약-대조군 FREEDOMS 시험에서는, EDSS 점수가 0-5.5이고 최근 1년간 적어도 1회 재발하거나 최근 2년간 적어도 2회 재발한 환자에 대해 0.5 mg/일 및 1.25 mg/일의 핀골리모드 투여와 위약 처리하여 연구하였다. 이 시험에서는 위약에 비해 핀골리모드가 24개월 동안 MS 재발 빈도를 각각 54% 및 60% 감소시킨 것으로 3개월 후 확인되었고, 장애 진행 위험성은 24개월 동안 각각 37% 및 40% 감소시킨 것으로 6개월 후 확인되었다. 이러한 발견은 MRI 스캔에서 뇌 병변에 미치는 긍정적인(positive) 효과에 의해 뒷받침되었으며, 핀골리모드는 핀골리모드와 위약 그룹 간에 AE, SAE 및 사망의 전반적인 사례에서 아무런 차이 없이 잘 관용되었다. 그러나, 이 연구 약물의 투약 중단에 이르게 한 AE는 위약(환자의 7.7%)이나 핀골리모드 0.5 mg (환자의 7.5%) 투여량에 비해 핀골리모드 1.25 mg (환자의 14.2%)에서 더 많았으며 유해사례의 대부분은 서맥, 방실전도, 황반부종, 간-효소 수준 증가 및 고혈압이었다. 여기서도 이전의 시험에서 관찰된 바와 같이, 2가지 핀골리모드 그룹에서 최초 투여 후에만 서맥의 에피소드 위험성이 증가하였다. 심박수와 방실전도에 미치는 영향은 투여량과 관련있는 것으로 보이며, 심장 조직 중 스팅고신-1-포스페이트 타입 1 수용체의 조절에 기인하는 것으로 보인다. 7명의 환자들에서 황반부종이 진단되었는데, 이들 모두 1.25 mg의 핀골리모드를 투여받은 환자들이었다. 1.25 mg 투여량, 0.5 mg 투여량 및 위약에 있어서 각각 5.4%, 3.5% 및 0.5%에서 리터 당 0.2×10^9 미만의 림프구 감소증이 발생하였다. 하기도 감염은 위약에 비해 핀골리모드에서 더 빈번하였으며, 그 밖에 감염 사례는 유사하였다 (Press releases Novartis 및 Kappos L 등., N Engl J Med, 2010 Feb 4;362(5):387-401 및 Gergely P, Mult Scler 2009;15:Suppl 2:S125-S126.).

[0030]

추적 연구 FREEDOMS-II 및 TRANSFORMS의 확장 시험 결과 대체로 전술한 데이터가 재차 확인되었다(Press releases Novartis 및 Kathri B 등, Lancet Neurol. 2011 Jun;10(6):520-9). 0.5 mg 투여량에서 별다른 유의차 없이 전반적으로 유해사례가 낮았으므로, 추가 개발에 있어서 이 투여량을 바람직한 투여량으로서 선택하고 규제당국에 의해 최종적으로 승인받았다.



[0031]

[0032]

화학식 3: 핀골리모드.

[0033]

본 발명에 따라 DMF와 조합될 수 있는 또 다른 후보는 라키니모드 (laquinimod: 화학식 4)이다. 라키니모드는 2가지 대규모 III상 연구 (RRMS가 있는 2400명 이상의 환자에 대하여 행하여진 ALLEGRO 및 BRAVO 시험)를 통과하였고, 2012년에 유럽에서 시판 승인 신청된 한편, 확인용 III상 시험 (1800명의 RRMS 환자에 대한 CONCERTO)이 미국 승인을 위해 진행중이다(Press releases Teva 및 Active Biotech 및 Comi G 등., N Engl J Med. 2012 Mar 15;366(11):1000-9).

[0034]

종결된 2가지 III상 시험 중 최초 시험인 ALLEGRO에서, 무작위적으로 환자들에게 1일 1회 0.6 mg 라키니모드 또는 일치량의 위약을 24 개월간 경구 투여하였다. 일차 엔드포인트는 24개월의 이중맹 연구 기간 동안 확인된 재발 횟수였으며 이차 엔드포인트에는 MRI 상으로 확인된 장애 진행 및 변화가 포함되었다. 이 연구에는 1106명의 RRMS 환자가 등록되었다 (Press releases Teva 및 Active Biotech 및 Comi G 등., N Engl J Med. 2012 Mar 15;366(11):1000-9). ALLEGRO 라키니모드 시험 결과 ARR의 경우 23%에서 통계적으로 유의적인 감소($p=0.0024$)

가 있었고 EDDS 진행 위험에서는 36% 감소($p=0.0122$)가 일어났으며, 뇌위축 진행은 33% 유의하게 감소한 것으로 나타났다 ($p<0.0001$). 라키니모드는 일반적으로 안전하고 잘 관용되었다. AE의 전반적인 빈도는 활성 약물과 위약 그룹에서 서로 유사하였는데 라키니모드에서 87%, 위약에서 81%였다. 라키니모드 그룹에서 가장 흔한 4가지 유해사례는 정상 범위 상한의 3배 초과 및 5배 이하의 ALT (알라닌 아미노트랜스퍼라제) 증가 (라키니모드의 경우 3.6% 대 위약의 경우 0.4%), 복부 통증 (각각 5.8% 대 2.9%), 등 통증 (각각 16.4% 대 9.0%), 및 기침 (각각 7.5% 대 4.5%)이었다. 라키니모드가 투여된 환자의 11.1%와 위약 투여 환자의 9.5%에서 SAE가 발생하였다.

[0035]

다시 2년간, 무작위화, 이중맹, 위약-대조군 연구를 이용하여 3상 BRAVO 시험을 RRMS 환자 ($n=1331$)에 대해 0.6 mg의 라키니모드를 1일 1회 경구 투여하여 실시하였는데, 이번에는 탐색적 인터페론 베타-1a 암을 추가하였다. BRAVO에서, 위약에 대하여 ARR의 감소의 일차 엔드포인트는 통계적인 유의성에 미치지 못하였고($p = 0.075$), 활성 약물 그룹과 위약 그룹 간의 베이스라인 특징의 불균형을 보정하기 위한 사전-명시된 민감성 분석을 실시한 후에야 통계적으로 유의한 ARR의 21% 감소가 달성되었다. 보정된 이 분석에서 라키니모드는 EDDS 진행 위험성을 34% 감소시키고 ($p=0.044$), 뇌 용적 손상은 28% 감소시킨 것으로 나타났다 ($p<0.0001$). 라키니모드의 안전성과 관용성은 면역억제의 신호없이 ALLEGRO와 유사하였다. 인터페론 베타-1a의 경우 ARR은 위약에 비해 29% 감소하였고 ($p=0.002$) 및 장애 진행은 29% 감소하였으며($p=0.089$), 뇌 위축에 대하여는 어떠한 치료 효과도 관찰되지 않았다.

[0036]

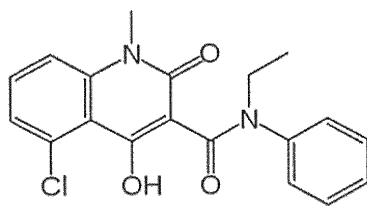
BRAVO가 그의 일차 엔드포인트를 상실하였기 때문에, 1800명의 RRMS 환자에 대해 0.6 mg 또는 1.2 mg 라키니모드를 이용하여 III상 시험 CONCERTO를 개시하였다.

[0037]

II상 시험에서도, 낮은 0.3 mg 투여량에서 임상 효능이 확립되었으나(Comi G 등., Lancet. 2008 Jun 21;371(9630):2085-92 및 Polman C 등., Neurology. 2005 Mar 22;64(6):987-91) 0.1 mg 투여량의 경우 활성 CNS 병변의 누적 갯수에 의해 측정되는 바와 같이 질병 활동에는 유의적으로 영향을 미치지 못하였다(Polman C 등., Neurology. 2005 Mar 22;64(6):987-91).

[0038]

작용 메커니즘과 관련하여, 라키니모드는 중추신경계에서 면역조절 특성을 갖는 것으로 여겨지며 또한 직접적인 신경보호효과 역시도 갖는 것으로 생각된다(Giacomini PS, Clin Immunol. 2012 Jan; 142(1):38-43에서 검토된 바 있음). 라키니모드의 분자 표적은 잘 정의되지 않았지만, 몇몇 연구에 의하면 이것이 세포 시그널링에 영향을 미치는 칼슘 결합 단백질인 S100A9에 결합할 수 있는 것으로 시사되고 있다. 전임상 연구 결과 라키니모드의 효과는 부분적으로는 감소된 Th1 및 Th17 반응 및 전염증성 시토카인 IFN- γ 의 감소와 함께 조절 T 세포의 증가 및 항염성 시토카인 IL-4, IL-10 및 TGF- β 의 생산 촉진에 의해 매개되는 것으로 나타났다. 이에 더해 라키니모드는 특이적인 부착 분자들과의 상호반응을 통해 중추신경계의 림프구 유입을 방해할 수 있는 것으로 보인다. 그 밖의 다른 데이터에 의하면 라키니모드는 또한 잠재적으로 뇌 유도형 신경영양 인자 (brain derived neurotrophic factor: BDNF)와 같은 신경영양 인자의 상향조절을 통해 또한 탈수초화를 직접 감소시키고 액손 보호를 유도하는 것으로 시사되고 있다 (Thone J, Am J Pathol. 2012 Jan; 180(1):267-74 및 Schulze-Topphoff U, PLoS One. 2012; 7(3): e33797. Published online on March 30, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0033797).



[0039]

[0040]

화학식 4: 라키니모드

[0041]

앞서 보고된 연구 및 (부분적인) 진전에도 불구하고, 현재 이용가능한 모든 약물들은 MS의 진행중인 염증성 조직 손상 및 임상적 진행을 중단시키는데 있어서는 오로지 부분적으로만 효과가 있을 뿐이다. 이들 치료법이 경미한 효과만 갖는 이유는 MS라는 질병의 한 가지 측면만을 표적으로 삼아서는 이 질병의 진행을 완전히 중단시키는데 불충분하다는, 복잡하고도 이질적인 MS 병리학에서 찾아볼 수 있다. 치료 효과를 증가시키는데 잠재적인 한 가지 전략은 작용 모드가 서로 다른 2종 이상의 약물을 조합 사용하는 것이다. 이러한 조합은 예컨대 일반적으로 WO 2007/006307 (salts of fumaric acid monoalkylesters with a multitude of other drugs, 20-25 페이지

지 참조)에 설명되어 있고, 구체적으로 WO 2011/100589 {fumaric acid esters such as dimethylfumarate with either glatiramer acetate or interferon beta}에 청구된 바 있다. 전술한 테리플루노마이드와의 실험적 조합 요법은 추가 예시이나, 이들은 명백하게 긍정적인 결과를 낳지는 않았다.

[0042] 따라서, 이미 MS 치료법에서 주요 진전이 이루어지기는 하였지만, 더 높은 효능과 낮은 부작용을 갖고 보다 잘 관용되며 더욱 편리한 약물이 여전히 필요한 실정이다. 테리플루노마이드와 디메틸푸마레이트와의 고정된 조합 또는 핀골리모드와 디메틸푸마레이트와의 조합 또는 라키니모드와 디메틸푸마레이트와의 조합 사용에 의해 MS를 치료하는 본 발명은 이러한 업계의 필요성을 만족한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0043] **발명의 개요**

[0044] 본 발명은 광의에서 다발경화증을 치료하기 위한 새로운 경구 약물 조합, 즉 테리플루노마이드, 핀골리모드 또는 라키니모드와 디메틸푸마레이트와의 조합에 관한 것이다.

[0045] 테리플루노마이드, 핀골리모드 및 라키니모드를 디메틸푸마레이트와 조합시킬 강력한 파트너로서 선정한 이유는 이들이 부분적으로 디메틸푸마레이트와 작용 메카니즘 측면에서 중복되지 않을 뿐 아니라 부작용 프로파일 측면에서도 일반적으로 중복되지 않기 때문이다.

[0046] 테리플루노마이드, 핀골리모드 또는 라키니모드와 디메틸푸마레이트와의 조합 포뮬레이션 중에 함유되는 상기 2 종의 활성 성분들은, 이들의 가능한 모든 약학적으로 허용가능한 투여 형태로서 존재할 수 있다. 이러한 약학적으로 허용가능한 투여 제형은 본 발명에서 사용되는 바와 같이, 약학적으로 허용가능하고 치료적으로 유효한 모든 결정형 및 무정형, 용매화물 또는 수화물의 형태를 취할 수 있고, 테리플루노마이드의 경우에는 그의 Z- 및 E-에놀 형태 및 그의 혼합물일 수 있으며 그의 전구약물인 레플루노마이드일 수도 있다. 본 발명에 따른 경구용 의약 조성물의 또 다른 성분은 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제이다. 본 발명에서 "부형제 (excipient)"라 함은 광의로 이해하여야 하며 충전제, 희석제, 결합제, 매트릭스 형성제, 붕괴제, 윤활제, 서방성 물질, 코팅제 등을 비롯한 (그러나 이에 한정되지 않음), 경구용 약학적 투여 제형에 존재가능한, 약학적으로 허용가능한 모든 불활성 물질을 망라한다.

[0047] 본 발명은 또한 1종 또는 수종의 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께, 단독 활성 성분으로서 테리플루노마이드 또는 핀골리모드 또는 라키니모드와 조합된 디메틸푸마레이트를 함유하는, 1일 1회 투여하기에 적합한, 의약 조성물도 제공한다.

[0048] 본 발명의 한 가지 바람직한 구체예는 단독 사용시 치료적으로 유효한 투여량의 디메틸푸마레이트인 제1 활성 성분과, 단독 사용시 치료적 효능을 보이지 않은 투여량의 테리플루노마이드인 제2 활성 성분과의, 신규한 1일 1회 경구 투여용 고정-용량 조합(fixed-dose combination)을 투여하는 것을 제공한다. 따라서, 본 발명의 바람직한 일 측면에 따라, 이 의약 조성물은 500 mg 내지 750 mg 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 1 mg 내지 6 mg 투여량 범위의 테리플루노마이드를 함유한다.

[0049] 본 발명의 또 다른 바람직한 구체예는 단독 사용시 치료적으로 유효한 투여량의 디메틸푸마레이트인 제1 활성 성분과, 단독 사용시 치료적 효능을 보이지 않은 투여량의 핀골리모드인 제2 활성 성분과의, 신규한 1일 1회 경구 투여용 고정-용량 조합을 투여하는 것을 제공한다. 따라서, 본 발명의 바람직한 일 측면에 따라, 이 의약 조성물은 500 mg 내지 750 mg 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 0.05 mg 내지 0.45 mg 투여량 범위의 핀골리모드를 함유한다.

[0050] 본 발명의 또 다른 바람직한 구체예는 단독 사용시 치료적으로 유효한 투여량의 디메틸푸마레이트인 제1 활성 성분과, 단독 사용시 치료적 효능을 보이지 않은 투여량의 라키니모드인 제2 활성 성분과의, 신규한 1일 1회 경구 투여용 고정-용량 조합을 투여하는 것을 제공한다. 따라서, 본 발명의 바람직한 일 측면에 따라, 이 의약 조성물은 500 mg 내지 750 mg 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 0.05 mg 내지 0.25 mg 투여량 범위의 라키니모드를 함유한다.

[0051] 본 발명에 따라, 본 명세서에 설명된 이들 조합 산물들은 디메틸푸마레이트 단독에 비해 더 우수한 효능 (연간 재발을 및/또는 장애의 진행 및/또는 유사하게 허용된 엔드포인트의 감소에 의해 측정됨)을 나타낸다. 또한, 본 발명의 조합 산물들은 디메틸 푸마레이트 및 개별 조합 파트너들을 각각 단독으로 사용한 경우에 비해 위중한

유해사례의 증가를 나타내지 않는다.

[0052]

본 발명의 또 다른 구체예는 DEFINE 및 CONFIRM 연구에서 MS를 치료하는데 유효한 것으로 나타난 1일 투여량 미만의 1일 투여량의 디메틸푸마레이트인 제1 성분과, 단독 사용시 치료적 효능을 보이지 않는 투여량의 테리플루노마이드, 핀골리모드 또는 라키니모드인 제2 활성 성분과의, 신규한 1일 1회 경구 투여용 고정-용량 조합을 투여하는 것을 제공한다. 본 발명의 바람직한 이러한 측면에 따른 조합 산물은 치료적 유효량으로 단독 사용될 경우 디메틸푸마레이트 및 테리플루노마이드, 핀골리모드 및 라키니모드 각각과 비교할 때 효능면에서 결코 열등하지 않지만 (연간재발을 및/또는 장애의 진행 및/또는 유사하게 허용된 엔드포인트의 감소에 의해 측정됨), 각 투여량에서 단독으로 주어질 경우 개별적인 약물과 비교할 때 부작용은 더 낮을 것이다. 따라서, 본 발명의 바람직한 일 측면에서 이 조성물은 125 mg 내지 500 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 1 mg 내지 6 mg의 투여량 범위의 테리플루노마이드를 함유한다. 본 발명의 또 다른 바람직한 측면에서 본 발명의 조성물은 125 mg 내지 500 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 0.05 mg 내지 0.45 mg의 투여량 범위의 핀골리모드를 함유한다. 본 발명의 또 다른 바람직한 측면에서 본 발명의 조성물은 125 mg 내지 500 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 0.05 mg 내지 0.25 mg의 투여량 범위의 라키니모드를 함유한다.

[0053]

본 발명의 또 다른 구체예는 단독 사용시 치료적으로 유효한 투여량의, 디메틸푸마레이트인 제1 활성 성분과 단독 사용시 치료적 효능을 나타내지 않은 절대적 1일 투여량(absolute daily dose)의 테리플루노마이드, 핀골리모드 또는 라키니모드인 제2 활성 성분과의 신규한 1일 2회 경구 투여용 고정-용량 조합을 투여하는 것을 제공한다. 본 발명에 따라, 이 조합 산물은 디메틸푸마레이트의 단독 사용시보다 유의적으로 더 우수한 효능을 나타내며 {연간재발을 및/또는 장애의 진행 및/또는 유사하게 허용된 엔드포인트의 감소에 의해 측정됨}, 이에 더해 이 조합은 디메틸푸마레이트 단독 사용의 경우에 비해 심각한 유해사례에 있어 통계적으로 유의한 증가를 나타내지도 않을 것이다.

[0054]

본 발명의 또 다른 구체예는 DEFINE 및 CONFIRM 연구에서 치료적으로 유효한 것으로 나타난 투여량 미만의 투여량의 디메틸푸마레이트인 제1 성분과, 단독 사용시 치료적 효능을 보이지 않는 절대적 1일 투여량의 테리플루노마이드, 핀골리모드 또는 라키니모드인 제2 활성 성분과의, 신규한 1일 2회 경구 투여용 고정-용량 조합을 투여하는 것을 제공한다. 이 조합 산물은 치료적 유효량으로 단독 사용될 경우 디메틸푸마레이트 및 테리플루노마이드, 핀골리모드 및 라키니모드 각각과 비교할 때 효능면에서 결코 열등하지 않지만 (연간재발을 및/또는 장애의 진행 및/또는 유사하게 허용된 엔드포인트의 감소에 의해 측정됨), 각 투여량에서 단독으로 주어질 경우 개별적인 약물과 비교할 때 부작용은 더 낮을 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서는, 전술한 모든 조합에 있어서, 테리플루노마이드가 그의 전구약물인 레플루노마이드에 의해 생물동등성 투여량 (테리플루노마이드의 약동학에 의해 측정됨)으로 대체된다.

과제의 해결 수단

[0055]

발명의 상세한 설명

[0056]

본 발명은 MS의 치료를 필요로 하는 인간 환자에 있어서 MS를 치료하는 방법에 관한 것으로 이 방법은 상기 환자에게 테리플루노마이드 (또는 그의 전구약물 레플루노마이드), 핀골리모드 또는 라키니모드와 조합된 디메틸푸마레이트의 단일 경구 투여 제형 (예컨대 정제 또는 캡슐)을 투여하는 것을 포함한다. 이 조합 포플레이션은 단일 약물을 단독으로 사용하는 것에 비해 더 효과적이면서 및/또는 단일 약물을 단독 사용하는 것에 비해 부작용은 감소되며 더 우수한 관용성을 나타내고 및/또는 더 낮은 빈도로 투여될 수 있다.

[0057]

디메틸푸마레이트 뿐 아니라 테리플루노마이드, 핀골리모드 및 라키니모드는 각각 개별적으로 MS의 치료에 이용되어 왔지만, 이들 약물들이 MS 치료에 조합 사용된 적은 없다. 본 발명자들은 한편으로 디메틸푸마레이트 및 다른 한편으로 테리플루노마이드, 핀골리모드 또는 라키니모드의 부가적 또는 상승적 효과가 디메틸푸마레이트 및 다른 3종의 약물들의 분자 표적이 서로 상이하고, MS의 병리학에 있어서 작용 모드가 서로 중복되지 않는다는데 기인하는 것으로 인식하였다. 디메틸푸마레이트는 Th1/Th2 분화의 간섭과 함께 그의 면역조절 효과 유도에 더해 유의적인 신경보호 특성을 매개하는 nrf2의 활성화 및 GSH 저장량의 고갈을 통해 작용하는 한편 주요 면역억제 효과는 관찰되지 않았다. 다른 한편으로, 디히드로-오로테이트 데히드로게나제(DHODH)의 선택적 억제제를 통해 작용하는 테리플루노마이드, 세포 표면 상에서 S1PR의 하향조절을 통해 작용하는 핀골리모드 및 S100A9을 통해 잠재적으로 작용하는 라키니모드는 림프구 이동, 조절적 T 세포 반응 및 항체 생산과 같은 면역 반응의 부가적인 측면에 영향을 미침으로써 해서, 관련된 면역억제 활성화와 함께 보다 광범한 억제 효과를 유도하는 것으로 추정된다. 본 발명에 따라, 이들 각 약물의 특이적인 활성 스펙트럼과 최적 투여량 선택에 의해 이들 조합의 특히

우수한 효능 및 부작용 프로파일을 얻을 수 있다.

[0058]

본 발명에 따른 바람직한 조합 요법에서 테리플루노마이드, 핀골리모드 또는 라키니모드와 같은 약물은 단독 사용시 유의적인 임상 효과를 갖는 것으로 나타나지 않은 투여량으로 사용된다 해도, 단독 사용시 효과적인 다른 약물(디메틸푸마레이트)과 조합 사용될 경우 유의적인 부가 효과를 갖는다. 이에 더해, 이 조합은 단일 약물과 비교할 때 유사하거나 심지어 더 양성의 부작용 프로파일을 나타낸다. 마지막으로, 대개 디메틸푸마레이트와 같이 1일 2회 용법으로 사용되는 약물을 테리플루노마이드, 핀골리모드 또는 라키니모드와 같이 대체로 1일 1회 용법으로 사용되는 약물과 조합시킴으로써 이들 두 가지 모두의 약물을 단독으로 사용하는 경우에 비해 효능은 열등하지 않으면서, 특이적 부작용 프로파일과 용량에 따라, 부작용은 증가하지 않은, 1일 1회 투여용 조합 약물을 만들 수 있다.

[0059]

본 발명에 따른 바람직한 한 가지 조성물은 1일 1회 사용을 위해 의도된 것으로서, 성분 1) 500 mg 내지 750 mg 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 성분 2) 1 mg 내지 6 mg 투여량 범위의 테리플루노마이드 및 성분 3) 의약 포물레이션에 필요한 (부형제)로 구성된다. 본 발명의 이 측면에 따른 특히 바람직한 조합은 625 mg 디메틸푸마레이트 및 5 mg 테리플루노마이드를 함유한다. 또 다른 바람직한 조합은 500 mg 디메틸푸마레이트 및 6 mg 테리플루노마이드, 500 mg 디메틸푸마레이트 및 5 mg 테리플루노마이드, 500 mg 디메틸푸마레이트 및 4 mg 테리플루노마이드, 500 mg 디메틸푸마레이트 및 3 mg 테리플루노마이드, 625 mg 디메틸푸마레이트 및 4 mg 테리플루노마이드, 625 mg 디메틸푸마레이트 및 3 mg 테리플루노마이드, 625 mg 디메틸푸마레이트 및 2 mg 테리플루노마이드, 및 625 mg 디메틸푸마레이트 및 1 mg 테리플루노마이드를 함유한다. 또 다른 바람직한 구체예는 1, 2, 3, 4 또는 5 mg 테리플루노마이드와 조합적으로 750 mg 디메틸푸마레이트를 함유한다.

[0060]

본 발명에 따른 또 다른 바람직한 조성물은 1일 1회 사용되도록 의도된 것으로서 성분 1) 125 mg 내지 500 mg 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 성분 2) 1 mg 내지 6 mg 투여량 범위의 테리플루노마이드 및 성분 3) 의약 포물레이션에 필요한 (부형제)로 구성된다. 종기로는, 본 발명의 이 측면에 따른 조성물은 1일 1회 사용되도록 의도되고 1) 125 mg 내지 375 mg 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 성분 2) 1 mg 내지 6 mg 투여량 범위의 테리플루노마이드 및 성분 3) 의약 포물레이션에 필요한 (부형제)로 구성된다. 본 발명의 이 측면에 따른 특히 바람직한 조합은 2, 3, 4, 5 또는 6 mg 테리플루노마이드와 조합된 375 mg 디메틸푸마레이트를 함유하거나 또는, 1, 2, 3, 4 또는 5 mg 테리플루노마이드와 조합된 375 mg 디메틸푸마레이트를 함유하거나, 또는 5 mg 테리플루노마이드와 조합된 375 mg 디메틸푸마레이트를 함유하거나, 또는 2, 3, 4, 5 또는 6 mg 테리플루노마이드와 조합된 250 mg 디메틸푸마레이트를 함유하거나, 또는 3, 4, 5 또는 6 mg 테리플루노마이드와 조합된 125 mg 디메틸푸마레이트를 함유한다.

[0061]

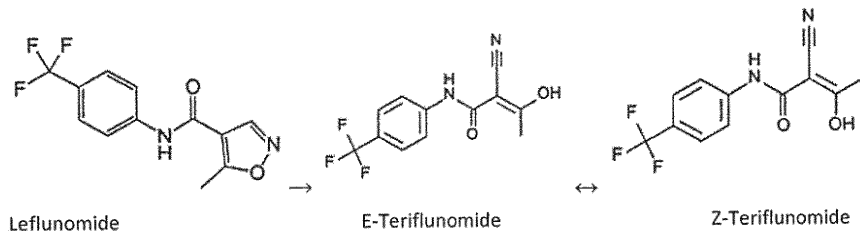
본 발명의 세 번째 바람직한 조성물은 1일 2회 사용되도록 의도된 것으로서 성분 1) 1일 2회 250 mg 내지 1일 2회 375 mg 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 성분 2) 1일 2회 0.5 mg 내지 1일 2회 3 mg 투여량 범위의 테리플루노마이드 및 의약 포물레이션에 필요한 성분 3)으로 구성된다. 본 발명의 이 측면에 따른 특히 바람직한 조합은 375 mg 디메틸푸마레이트 및 2.5 mg 테리플루노마이드를 함유할 것이다. 또 다른 바람직한 조합은 250 mg 디메틸푸마레이트 및 3 mg 테리플루노마이드, 250 mg 디메틸푸마레이트 및 2.5 mg 테리플루노마이드, 250 · mg 디메틸푸마레이트 및 2 mg 테리플루노마이드, 250 mg 디메틸푸마레이트 및 1.5 mg 테리플루노마이드, 375 mg 디메틸푸마레이트 및 2 mg 테리플루노마이드, 375 mg 디메틸푸마레이트 및 1.5 mg 테리플루노마이드, 250 mg 디메틸푸마레이트 및 1 mg 테리플루노마이드, 및 375 mg 디메틸푸마레이트 및 0.5 mg 테리플루노마이드를 함유한다. 또 다른 바람직한 구체예는 0.5, 1, 1.5, 2, 또는 2.5 mg 테리플루노마이드와 조합된 375 mg 디메틸푸마레이트를 함유한다.

[0062]

네 번째 조성물은 1일 2회 사용되도록 의도된 것으로서 성분 1) 1일 2회 60 mg 내지 1일 2회 250 mg 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 성분 2) 1일 2회 0.5 mg 내지 1일 2회 3 mg 투여량 범위의 테리플루노마이드 및 의약 포물레이션에 필요한 성분 3)으로 구성된다. 본 발명의 이 측면에 따른 특히 바람직한 조합은 150 mg 디메틸푸마레이트 및 2.5 mg 테리플루노마이드를 함유할 것이다. 또 다른 바람직한 조합은 125 mg 디메틸푸마레이트 및 5 mg 테리플루노마이드, 150 mg 디메틸푸마레이트 및 3 mg 테리플루노마이드, 125 mg 디메틸푸마레이트 및 2.5 mg 테리플루노마이드, 125 mg 디메틸푸마레이트 및 2 mg 테리플루노마이드, 125 mg 디메틸푸마레이트 및 1.5 mg 테리플루노마이드, 150 mg 디메틸푸마레이트 및 2 mg 테리플루노마이드, 150 mg 디메틸푸마레이트 및 1.5 mg 테리플루노마이드, 125 mg 디메틸푸마레이트 및 1 mg 테리플루노마이드, 및 150 mg 디메틸푸마레이트 및 0.5 mg 테리플루노마이드를 함유한다. 또 다른 바람직한 구체예는 0.5, 1, 1.5, 2, 또는 2.5 mg 테리플루노마이드와 조합된 180 mg 디메틸푸마레이트를 함유한다.

[0063]

본 발명에 따라 1일 1회 또는 2회 사용되도록 의도된 본 발명에 따른 조성물들에는 테리플루노마이드가 그의 전구약물인 레플루노마이드의 생물동등성 투여량(테리플루노마이드 약동학에 의해 측정됨)으로 존재하는 것들이 포함된다. 재배치 및 개환을 경유하여 레플루노마이드로부터 테리플루노마이드가 형성된다.



[0064]

[0065]

핀골리모드와 관련하여, 본 발명에 따른 바람직한 한 가지 조성물은 1일 1회 사용을 위해 의도된 것으로서, 성분 1) 500 mg 내지 750 mg 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 성분 2) 0.05 mg 내지 0.045 mg 투여량 범위의 핀골리모드 및 성분 3) 의약 포물레이션에 필요한 (부형제)로 구성된다. 본 발명의 이 측면에 따른 특히 바람직한 조합은 625 mg 디메틸푸마레이트 및 0.4 mg 테리플루노마이드를 함유한다. 또 다른 바람직한 조합은 500 mg 디메틸푸마레이트 및 0.4 mg 핀골리모드, 500 mg 디메틸푸마레이트 및 0.3 mg 핀골리모드, 500 mg 디메틸푸마레이트 및 0.2 mg 핀골리모드, 500 mg 디메틸푸마레이트 및 0.1 mg 핀골리모드, 625 mg 디메틸푸마레이트 및 0.3 mg 핀골리모드, 625 mg 디메틸푸마레이트 및 0.2 mg 핀골리모드, 625 mg 디메틸푸마레이트 및 0.1 mg 핀골리모드, 및 625 mg 디메틸푸마레이트 및 0.05 mg 핀골리모드를 함유한다. 또 다른 바람직한 구체예들은 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.45 mg 핀골리모드와 조합된 750 mg 디메틸푸마레이트를 함유한다.

[0066]

본 발명에 따른 또 다른 바람직한 조성물은 1일 1회 사용되도록 의도된 것으로서 성분 1) 125 mg 내지 460 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 성분 2) 0.05 mg 내지 0.45 mg의 투여량 범위의 핀골리모드 및 성분 3) 의약 포물레이션에 필요한 (부형제)로 구성된다. 종기로는, 본 발명의 이 측면에 따른 조성물은 1일 1회 사용되도록 의도되며 성분 1) 125 mg 내지 375 mg 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 성분 2) 0.05 mg 내지 0.045 mg 투여량 범위의 핀골리모드 및 성분 3) 의약 포물레이션에 필요한 (부형제)로 구성된다. 본 발명의 이 측면에 따른 특히 바람직한 조합은 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.45 mg 핀골리모드와 조합된 375 mg 디메틸푸마레이트, 또는 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.45 mg 핀골리모드와 조합된 250 mg 디메틸푸마레이트, 또는 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.45 mg 핀골리모드와 조합된 125 mg 디메틸푸마레이트를 함유한다.

[0067]

또 다른 바람직한 조성물은 1일 2회 사용되도록 의도된 것으로서 성분 1) 1일 2회 250 mg 내지 1일 2회 375 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 성분 2) 1일 2회 0.025 mg 내지 1일 2회 0.2 mg의 투여량 범위의 핀골리모드 및 의약 포물레이션에 필요한 성분 3)으로 구성된다. 본 발명의 이 측면에 따른 특히 바람직한 조합은 375 mg 디메틸푸마레이트 및 0.2 mg 핀골리모드를 함유할 것이다. 또 다른 바람직한 조합은 250 mg 디메틸푸마레이트 및 0.1 mg 핀골리모드, 250 mg 디메틸푸마레이트 및 0.3 mg 핀골리모드, 250 mg 디메틸푸마레이트 및 0.4 mg 핀골리모드, 250 mg 디메틸푸마레이트 및 0.45 mg 핀골리모드, 375 mg 디메틸푸마레이트 및 0.2 mg 핀골리모드, 375 mg 디메틸푸마레이트 및 0.3 mg 핀골리모드를 함유한다. 또 다른 바람직한 구체예는 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.45 mg 핀골리모드와 조합된 375 mg 디메틸푸마레이트를 함유한다.

[0068]

네 번째 조성물은 1일 2회 투여되도록 의도된 것으로서 성분 1) 1일 2회 60 mg 내지 1일 2회 230 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 성분 2) 1일 2회 0.025 mg 내지 1일 2회 0.2 mg 투여량 범위의 핀골리모드 및 의약 포물레이션에 필요한 성분 3)으로 구성된다. 본 발명의 이 측면에 따른 특히 바람직한 조합은 150 mg 디메틸푸마레이트 및 0.2 mg 핀골리모드를 함유할 것이다. 또 다른 바람직한 조합은 125 mg 디메틸푸마레이트 및 0.2 mg 핀골리모드, 150 mg 디메틸푸마레이트 및 0.3 mg 핀골리모드, 125 mg 디메틸푸마레이트 및 0.3 mg 핀골리모드, 125 mg 디메틸푸마레이트 및 0.1 mg 핀골리모드, 125 mg 디메틸푸마레이트 및 0.05 mg 핀골리모드, 150 mg 디메틸푸마레이트 및 0.4 mg 핀골리모드, 150 mg 디메틸푸마레이트 및 0.45 mg 핀골리모드, 125 mg 디메틸푸마레이트 및 0.45 mg 핀골리모드를 함유한다. 또 다른 바람직한 구체예는 1일 2회 0.025 mg 내지 0.2 mg 핀골리모드와 조합된 180 mg 디메틸푸마레이트를 함유한다.

[0069]

라키니모드와 관련하여서는, 다음 조성물들이 특히 바람직하다. 본 발명에 따른 바람직한 한 가지 조성물은 1일 1회 사용되도록 의도된 것으로서 성분 1) 500 mg 내지 750 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 성분 2) 0.05 mg 내지 0.25 mg의 투여량 범위의 라키니모드 및 성분 3) 의약 포물레이션에 필요한 (부형제)로 구성된다.

본 발명의 이 측면에 따른 특히 바람직한 조합은 625 mg 디메틸푸마레이트 및 0.25 mg 라키니모드를 함유한다. 또 다른 바람직한 조합은 500 mg 디메틸푸마레이트 및 0.25 mg 라키니모드, 500 mg 디메틸푸마레이트 및 0.2 mg 라키니모드, 500 mg 디메틸푸마레이트 및 0, 15 mg 라키니모드, 500 mg 디메틸푸마레이트 및 0.1 mg 라키니모드, 625 mg 디메틸푸마레이트 및 0.2 mg 라키니모드, 625 mg 디메틸푸마레이트 및 0.15 mg 라키니모드, 625 mg 디메틸푸마레이트 및 0.1 mg 라키니모드, 및 625 mg 디메틸푸마레이트 및 0.05 mg 라키니모드를 함유한다. 또 다른 바람직한 구체예는 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 및 0.25 mg 라키니모드와 조합된 750 mg 디메틸푸마레이트를 함유한다.

[0070]

본 발명에 따른 또 다른 바람직한 조성물은 1일 1회 사용되도록 의도된 것으로서 성분 1) 125 mg 내지 460 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 성분 2) 0.05 mg 내지 0.25 mg의 투여량 범위의 라키니모드 및 성분 3) 의 약 포물레이션에 필요한 (부형제)로 이루어진다. 종기로는, 본 발명의 이 측면에 따른 조성물은 1일 1회 사용되도록 의도된 것으로서 성분 1) 125 mg 내지 375 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 성분 2) 0.05 mg 내지 0.25 mg의 투여량 범위의 라키니모드 및 성분 3) 의 약 포물레이션에 필요한 (부형제)로 구성된다. 본 발명의 이 측면에 따른 특히 바람직한 조합은 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25 mg 라키니모드와 조합된 375 mg 디메틸푸마레이트, 또는 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25 mg 라키니모드와 조합된 250 mg 디메틸푸마레이트, 또는 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25 mg 라키니모드와 조합된 125 mg 디메틸푸마레이트를 함유한다.

[0071]

또 다른 바람직한 조성물은 1일 2회 사용되도록 의도된 것으로서 성분 1) 1일 2회 250 mg 내지 1일 2회 375 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 성분 2) 1일 2회 0.025 mg 내지 1일 2회 0.125 mg의 투여량 범위의 라키니모드 및 의 약 포물레이션에 필요한 성분 3)으로 구성된다. 본 발명의 이 측면에 따른 특히 바람직한 조합은 375 mg 디메틸푸마레이트 및 0.125 mg 라키니모드를 함유한다. 또 다른 바람직한 조합은 250 mg 디메틸푸마레이트 및 0.125 mg 라키니모드, 250 mg 디메틸푸마레이트 및 0.1 mg 라키니모드, 250 mg 디메틸푸마레이트 및 0.05 mg 라키니모드, 250 mg 디메틸푸마레이트 및 0.025 mg 라키니모드, 375 mg 디메틸푸마레이트 및 0.1 mg 라키니모드, 375 mg 디메틸푸마레이트 및 0.05 mg 라키니모드 그리고, 0.025 mg 라키니모드와 조합된 375 mg 디메틸푸마레이트를 함유한다.

[0072]

또 다른 조성물은 1일 2회 사용되도록 의도되고 성분 1) 1일 2회 60 mg 내지 1일 2회 230 mg의 투여량 범위의 디메틸푸마레이트 및 성분 2) 1일 2회 0.025 mg 내지 1일 2회 0.125 mg의 투여량 범위의 라키니모드 및 의 약 포물레이션에 필요한 성분 3)으로 구성된다. 본 발명의 이 측면에 따른 특히 바람직한 조합은 150 mg 디메틸푸마레이트 및 0.125 mg 라키니모드를 함유할 것이다. 또 다른 바람직한 조합은 125 mg 디메틸푸마레이트 및 0.125 mg 라키니모드, 125 mg 디메틸푸마레이트 및 0.1 mg 라키니모드, 125 mg 디메틸푸마레이트 및 0.05 mg 라키니모드, 125 mg 디메틸푸마레이트 및 0.025 mg 라키니모드, 150 mg 디메틸푸마레이트 및 0.1 mg 라키니모드, 150 mg 디메틸푸마레이트 및 0.05 mg 라키니모드, 150 mg 디메틸푸마레이트 및 0.025 mg 라키니모드를 함유한다.

[0073]

본 발명의 바람직한 측면에 따라, 테리플루노마이드 또는 핀골리모드 또는 라키니모드는 단독 사용시 치료적 효능을 나타내는 투여량보다 낮은 투여량으로 사용된다. 따라서, 본 발명의 바람직한 조합의 치료적 장점은, 이제까지 아마도 효과가 없을 것으로 여겨져 왔던 투여량의 테리플루노마이드 또는 핀골리모드 또는 라키니모드에 의해 제공되는 예기치 못한 부가적 효과에 기인하는 것이다. 디메틸푸마레이트는 환자에게 있어서 연간재발 및 장애 진행에 의해 측정된 바와 같이 질병을 조절하고 질병 개재를 유도하는 것으로 입증된 바 있다.

[0074]

테리플루노마이드 또는 핀골리모드 또는 라키니모드와는 다른(직교의:orthogonal) 메커니즘을 가지며, 안전성이 입증되었고, 그의 주된 부작용이 주로 가볍게 관용될 수 있는 문제들 예컨대 설사, 구역질, 위장통이라는 점을 고려할 때, 디메틸푸마레이트는 테리플루노마이드 또는 핀골리모드 또는 라키니모드와 조합되기에 이상적인 파트너이다. 대부분의 의약품 약물은 S형 투여량-반응 곡선 또는 중형 투여량 반응 곡선을 갖는다. 테리플루노마이드 또는 핀골리모드 또는 라키니모드와 같은 또 다른 약학적 물질의 첨가는 따라서 응집된 투여량-반응 곡선을 바람직한 방향으로 이동시킴으로써 해서 주요 임상적 및 치료적 유용성을 갖게 되는 것으로 예상된다.

[0075]

본 발명의 또 다른 측면은 본 발명에 따른 디메틸푸마레이트 및 테리플루노마이드 또는 핀골리모드 또는 라키니모드의 조합의 1일 1회 또는 2회 경구 투여를 위한 적절한 의약 조성물이다. 이 포물레이션은 경구용 포물레이션이면 어떤 것이든 무방하지만, 종기로는 정제 또는 펠렛 포물레이션이거나, 캡슐 포물레이션, 예컨대 젤라틴 캡슐인 것이 바람직하다. 정제, 펠렛 또는 캡슐은 장용 코팅되거나 장용 코팅되지 않을 수 있다.

[0076]

본 발명의 특정 측면에 따라, 이들 2종의 활성 성분들은 서로 다른 속도로 각각의 활성 성분을 방출시키도록 설계된 경구용 포물레이션의 서로 다른 부분들에 존재한다.

[0077] 따라서, 이 측면에 따라, 본 발명은 활성 성분들로서 디메틸푸마레이트 및 테리플루노마이드 또는 핀골리모드 또는 라키니모드를 함유하는, MS에 대해 경구 사용되기 위한 의약 조성물 역시도 제공하는데, 이 조성물에서 디푸마레이트는 활성 성분을 장기간 동안 서서히 방출하는 조성물 부분에 함유되고, 테리플루노마이드 또는 핀골리모드 또는 라키니모드는 활성 성분을 급속 방출시키는 조성물 부분에 함유된다.

[0078] 본 발명의 특정한 일 구체예에서 디메틸푸마레이트는 정제의 서방형 매트릭스 부분에 함유되고 테리플루노마이드 또는 핀골리모드 또는 라키니모드는 상기 매트릭스 부분을 둘러싸는 코팅 부분에 함유된다. 특정한 일 구체예에서, 테리플루노마이드 또는 핀골리모드 또는 라키니모드는, 디메틸푸마레이트를 내장하여 이를 감싸고 있는 정제의 매트릭스 부분을 둘러싼 외곽의 장용 코팅부에 함유된다. 또 다른 구체예에서 테리플루노마이드 또는 핀골리모드 또는 라키니모드는 코어와 외곽의 장용 코팅부 사이의 별도 수용성층 또는 물에 의해 쉽게 붕괴되는 층에 함유되거나 또는 최외곽 층에 함유된다. 본 발명에 따른 적절한 정제는 충전제로서 락토스(예컨대 타플레토스) 또는 미정질 셀룰로스, 매트릭스-형성 지연제로서 히드록시프로필셀룰로스 또는 히드록시프로필메틸셀룰로스, 그리고 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트를 함유할 수 있으며, 이들은 예컨대 필름 코트 또는 장용 코트 또는 약물-함유층에 의해 코팅될 수도 있다. 유용한 코팅물질의 예로는 아크릴계 폴리머, 예컨대 Eudragit L30D와 같은 Eudragit 시리즈 및 하이프로멜로스과 같은 셀룰로스 에스테르를 들 수 있다.

[0079] WO 2010/079222에는 본 발명의 정제의 서방형 매트릭스 부분으로서 사용되기에 적합한 서방형 또는 지속방출형 매트릭스 포물레이션이 개시되어 있는데 상기 문헌은 그 내용 전체가 본 발명에 참조 병합되었다. 이러한 서방형 매트릭스 포물레이션에 테리플루노마이드 또는 핀골리모드 또는 라키니모드를 함유하는 부가적인 속방형 코팅을 제공할 수 있다. 별법으로, 테리플루노마이드 또는 핀골리모드 또는 라키니모드를 WO 2010/079222의 많은 실시예에 제공된 바와 같은 장용 코팅에 부가할 수도 있다.

[0080] 따라서, 본 발명에 따라 디메틸푸마레이트와 테리플루노마이드 또는 핀골리모드 또는 라키니모드와의 조합을 조성하는데 있어서 코팅된 침식형(erosion) 매트릭스 정제를 이용할 수 있다. 별법으로, 이들 2종의 활성 성분들은 각각 조절 방출형(CR: controlled release) 및 즉각 방출형(IR: immediate release) 마이크로정제 또는 펠렛 내로 장입된 다음, 젤라틴 캡슐 또는 사체(sachets) 내로 충전될 수 있다. 이러한 구체예에서 디메틸푸마레이트는 다시 CR 마이크로정제 또는 펠렛 내에 포함되는 반면 테리플루노마이드 또는 핀골리모드 또는 라키니모드는 IR 마이크로정제 또는 펠렛 내에 함유될 것이다.

[0081] DMF 코어 정제 역시 2개 층으로 구성될 수 있는데 이들 중 한 층은 조절 방출(CR)층이고 두 번째 층은 즉각 방출(IR) 층이다; 정제는 DMF를 CR 및 IR 층에 선택 분포시키기 위한 일반적인 조성물을 제공한다; DMF의 다른 분포 역시도 가능하다.

[0082] 전술한 2층형 정제 코어를 여타의 특허문헌에 설명된 DMF 정제가 되도록 코팅시킴으로써 본 발명의 조합 산물을 만들어 낼 수 있다.

조성물/투여량	125 mg	250 mg	500 mg
CR-층			
DMF	60	120	240
락토스	65.85	131.70	263.40
HPC SL	6	12	24
에어로실	0.15	0.30	0.45
마그네슘 스테아레이트	1	2	4
중량 CR	133	266	532
IR-층			
DMF	65	130	260
락토스	30.85	61.7	263.40
아비셀(Avicel)	12	24	48
HPC SL	6	12	24
크로스포비돈	5	10	20
에어로실	0.15	0.30	0.45
마그네슘 스테아레이트	1	2	4
중량 CR	120	240	480
중량 CR + IR	253	506	1012

[0083] **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0084] 실시예

[0085] 다음 실시예들은 본 발명의 예시적인 다양한 측면을 설명하기 위한 것으로 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[0086] **실시예 1-3. 제안된 상승 효과를 입증하기 위한 임상시험 설계**

[0087] McDonald 기준에 의할 때 관해-재발형 다발경화증을 앓는 것으로 진단되고 베이스라인 종합장애척도(EDDS)가 0 내지 5이며 최근 12개월의 무작위화에서 적어도 1회 재발되고 이전의 MRI 스캐닝 결과 6개월의 무작위화 수행된 MRI 스캐닝 결과 다발경화증 또는 GdE 병변과 일치하는 병변을 나타내는 다발경화증 환자들에 대해 임상시험을 실시하였다. 무작위화 50일 이내에 재발되고 이전의 재발로부터 안정화를 보이지 않은 환자들은 배제시킨다. 최근 1년간 T-세포 또는 T-수용체 백신접종 처리되거나, 전 림프 조사(total lymphoid irradiation) 또는 치료적 모노클로날 항체로 치료된 바 있는 환자들, 최근 1년간의 무작위화 동안 미토잔트론 또는 사이클로포스파미드로 처리된 환자들 역시도 배제하였다. 또한 최근 6개월의 무작위화 동안 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트 또는 혈장분리교환술 처리된 바 있는 환자들 역시도 제외시킨다. 이전에 십이지장궤양(ulcus duodeni), 위염, 또는 궤장 질환과 같은 위장관 질병을 앓은 경력이 있는 환자들 역시도 제외한다. 림프구감소증, 낮은 백혈구 계수 또는 베이스라인에서 계산된 크레아티닌 소거도가 < 60 mL/분인 환자 역시도 배제시킨다.

[0088] 임상시험은 모든 관련 당국 및 관련된 모든 윤리위원회의 승인 하에 진행된다. 임상시험은 무작위, 이중맹, 이중더미(double-dummy), 위약-대조군 병렬 그룹을 이용하여 3종의 활성 처리 암과 하나의 위약 암을 시험하는 것으로 한다:

[0089] **실시예 1:**

- [0090] 1.1: 하나의 장용 코팅된 정제 중 500 mg 서방형 DMF 및 즉방형 6 mg 테리플루노마이드로 이루어진 조합;
- [0091] 1.2: 테리플루노마이드 6 mg 플러스 위약 DMF 장용 코팅된 정제;
- [0092] 1.3: 500mg DMF 투여량 및 테리플루노마이드 위약 장용 코팅된 정제;
- [0093] 1.4: 위약 DMF 및 위약 테리플루노마이드 장용 코팅된 정제.

[0094] **실시예 2:**

- [0095] 2.1: 하나의 장용 코팅된 정제 중 500 mg 서방형 DMF 및 즉방형 0.3 mg 핀골리모드로 이루어진 조합;
- [0096] 2.2: 핀골리모드 0.3 mg 플러스 위약 DMF 장용 코팅된 정제;
- [0097] 2.3: 500mg DMF 투여량 및 핀골리모드 위약 장용 코팅된 정제;
- [0098] 2.4: 위약 DMF 및 위약 핀골리드 장용 코팅된 정제.

[0099] **실시예 3**

- [0100] 3.1: 하나의 장용 코팅된 정제 중 500 mg 서방형 DMF 및 즉방형 0.25 mg 라키니모드로 이루어진 조합;
- [0101] 3.2: 라키니모드 0.3 mg 플러스 위약 DMF 장용 코팅된 정제;
- [0102] 3.3: 500mg DMF 투여량 및 라키니모드 위약 장용 코팅된 정제;
- [0103] 3.4: 위약 DMF 및 위약 라키니모드 장용 코팅된 정제.

[0104] 위약 암 1.4, 2.4 및 3.4 역시 3가지 모든 활성 암 1.1-1.3, 2.1-2.3 및 3.1-3.2의 민감성을 문서화한다.

[0105] 일차 엔드포인트는 포스트 대조군 T1-칭량된 서열 상의 새로운 GdE 병변의 갯수와 크기 및 T2-칭량된 확장된 병변의 갯수를 이용하는 MRI 스캔에 기초할 것이다. 이차 엔드포인트는 매월 모니터링된 재발 횟수 및 베이스라인으로부터 12주일 간격으로 평가되는 EDDS 그리고 뇌위축에 기초한다. 안전성은 특히 백혈구 분화갯수, 간 효소 값, 위장관 부작용 및 감염과 밀접하다. 매 4주마다 실험실 검사를 수행하고 SAE 및 AE 보고, 신경학적 검사 및 신체 검사에 의해 일반적인 안전성을 평가하였다. 처리 기간은 일차 엔드포인트 평가시 최초 24주일 및 이어서

블라인드 처리된 24주일인데 여기서 활성 치료 그룹들은 그들의 무작위 처리를 지속하며, 위약 환자들은 활성 물질 처리군으로 이동시켜 투여량을 감춘 채로 활성 물질을 계속 투여하는데 여기서 이들은 서방형 포플레이션에서 500 mg DMF 및 장용 코팅된 정제 중 즉방형의 테리플루노마이드, 핀골리모드 또는 라키니모드를 함유하는 활성 조합 정제를 투약받는다. 환자 수는 400명으로, 환자들을 DMF 처리 및 테리플루노마이드, 핀골리모드 또는 라키니모드에 의한 처리에 대하여 앞서 보고된 평균 MRI 감소 데이터에 기초하여 그룹들 간 1:1:1:1 무작위화하되, 새로운 GdE 병변의 수는 20% 감소하였는데 이는, 양측 5% 유의 수준에 기초할 때 80% 치료 효과 검출능이다.

[0106] 모든 MRI 평가는 숙련된 신경방사선학자에 의해 중심으로 수행한다. 중간 분석은 모든 환자들이 최초 24 주일 간의 시험을 마친 후에 수행하는 것으로 계획하며 위약에 대하여 각 활성 암을 비교하고 단일 처리 암 각각에 대해 조합 정제 처리 암의 경우를 비교한다. 유의 수준의 조정 없이 순응 디자인 및 폐쇄형 분석을 이용하여 분석을 실시한다.

[0107] 스크리닝 및 무작위화 후에 시험에 참여한 환자들은 이어서 무작위화/베이스라인으로부터 2주일 및 4주일 경과 시 조사 스케줄에 참여한 다음 치료 말기에 각 환자들에 대해 8주간 팔로우 업하는 전체 임상기간 동안 매 4주일마다 시험한다. 베이스라인, 임상 스케줄의 제4, 8, 12, 24, 36 및 48주 차에 집단 약동학 시험을 위해 혈장 시료를 채취한다.

[0108] 때 이르게 시험을 중단한 환자들에게는 조사자의 재량으로 별도 치료를 실시한다. 독립적인 안전성 데이터 모니터링 위원회(Safety Data Monitoring Committee)가 매월 기준으로 안전성 데이터를 모니터링하여, 모든 SAE 및 가능한 감염에 대해 검토하고 환자의 안전성 이유에 따른 때 이른 시험 중단을 비롯한 다른 안전성 척도 또는 실험실 외부 스케줄에 대해 결정한다. 임상시험을 6-8개국의 대략 50-60개 센터에서 실시한다.

[0109] 실시예 4-6. 포플레이션 실시예

[0110] 필름 코팅된 침식형 매트릭스 코어를 함유하는 장용 코팅된 정제를 이용하여, 본 발명에 따른 디메틸푸마레이트 및 테리플루노마이드 (실시예 4), 디메틸푸마레이트 및 핀골리모드 (실시예 5) 및 디메틸푸마레이트 및 라키니모드 (실시예 6)의 조합을 각각 조성하였다.

[0111] 상기 장용 코팅된 정제는 테리플루노마이드 (실시예 4), 핀골리모드 (실시예 5) 및 라키니모드 (실시예 6)를 각각 포함하는 필름 코팅에 의해 커버된, 디메틸푸마레이트를 함유하는 침식형 매트릭스 코어 및, 외곽의 얇은 장용 코팅으로 이루어져 있다. 이 장용 코팅은 소장에 도달하면 급속히 용해되어 약알칼리 pH 값에서 십이지장에서 테리플루노마이드, 핀골리모드 및 라키니모드를 각각 방출시킨다. 이와 대조적으로, 침식형 매트릭스로 인해 디메틸푸마레이트는 수시간에 걸쳐 느리게 방출된다(조절 방출).

[0112] 125 mg DMF 강도에 대한 정제 코어의 조성을 다음 표에 나타내었다 (실시예 4, 실시예 5, 및 실시예 6 모두에 있어서 동일함).

성분	성분의 양 / 275 mg 코어 정제 중량 (mg)	성분의 양 / 코어 정제 중량 (중량%)
디메틸푸마레이트	125	45.45
락토스 (Tabletose 100)	135.7	49.35
히드록시프로필셀룰로스 (HPC-SL)	12	4.36
실리카 (에어로실 Aerosil)	0.3	0.11
마그네슘 스테아레이트	2	0.73

[0113]

[0114] 이어서 이들 275 mg 코어를 예컨대 5 mg 테리플루노마이드 또는 예컨대 0.3 mg 핀골리모드 또는 예컨대 0.25 mg 라키니모드를 함유하는 5 중량%의 수성 PVA-용액으로 코팅시켜, 물과 접촉시 급속히 용해되는 테리플루노마이드 - 또는 핀골리모드 - 또는 라키니모드-함유층을 얻는다.

[0115] 이어서 이들 코팅된 코어에 얇은 장용 코팅을 적용시킨다. 코팅 조성은 다음과 같다:

Eudragit L30D55*	7.56 mg (2.75%**)
트리에틸시트레이트	0.76 mg
Cutina GMS V	0.23 mg
트윈 80	0.09 mg

[0116]

[0117] * 고함량을 기록한 것이다 (Eudragit은 30% 고체 현탁액이다).

[0118] ** 이론적으로 적용된 코팅 조성물. 실제 적용된 코팅은 약 2 중량%임.

[0119] 또한 필름 코팅 내에 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg 및 6 mg의 테리플루노마이드와 조합된 DMF를 60 mg, 125 mg, 150 mg, 250 mg, 375 mg 및 500 mg 함유하는 서방형 포물레이션을 갖는 정제 코어의 다양한 조합에 대한 정제 강도를 적용한다. 핀글리모드의 경우, 다음의 조합을 상정한다: 필름 코팅 내에 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.45 mg의 핀글리모드와 조합된 60 mg, 125 mg, 150 mg, 250 mg, 375 mg 및 500 mg의 DMF를 함유하는 서방형 포물레이션을 갖는 정제 코어의 다양한 조합. 라키니모드의 경우, 다음의 조합을 상정한다: 필름 코팅 내에 0.025 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.25 mg의 라키니모드와 조합된 60 mg, 125 mg, 150 mg, 250 mg, 375 mg 및 500 mg의 DMF를 함유하는 서방형 포물레이션을 갖는 정제 코어의 다양한 조합을 적용한다.

[0120] 제조 및 코팅 단계는 예컨대 WO 2010/079222의 실시예 21 및 22에 설명된 바와 같은 공지 방법에 따라 수행한다.