



등록특허 10-2547164



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년06월22일
(11) 등록번호 10-2547164
(24) 등록일자 2023년06월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/185 (2017.01) *A61P 25/28* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/185 (2023.05)
A61P 25/28 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7009418(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2016년09월09일
심사청구일자 2022년04월20일
- (85) 번역문제출일자 2022년03월22일
- (65) 공개번호 10-2022-0042480
- (43) 공개일자 2022년04월05일
- (62) 원출원 특허 10-2018-7009381
원출원일자(국제) 2016년09월09일
심사청구일자 2021년09월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/051091
- (87) 국제공개번호 WO 2017/044840
국제공개일자 2017년03월16일
- (30) 우선권주장
62/216,404 2015년09월10일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020160128391 A
US20140220122 A1
US20120071468 A1

- (73) 특허권자
알제온, 임크.
미국 매사추세츠 (우편번호 01701) 프레이밍햄 스핀 스트리트 111 스위트 306
- (72) 발명자
아부사크라, 수잔
미국 01701 매사추세츠주 프레이밍햄 스위트 306
스핀 스트리트 111 알제온, 임크. 내
파워, 에이단
미국 01701 매사추세츠주 프레이밍햄 스위트 306
스핀 스트리트 111 알제온, 임크. 내
(뒷면에 계속)

- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 18 항

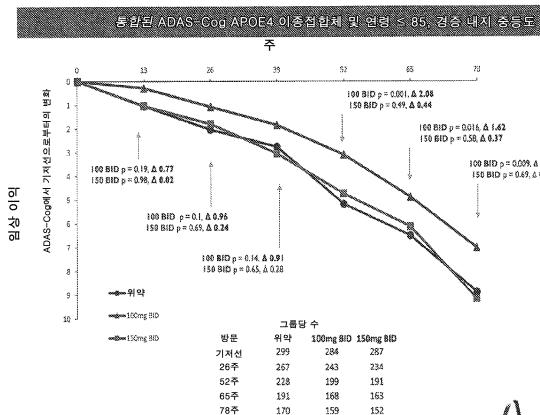
심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 특정 환자 집단에서 신경퇴행성 장애를 치료하는 방법

(57) 요약

APOE4 상태 및 질환 중증도의 조합에 기초하여 트라미프로세이트, 밸릴-3-아미노-1-프로판설폰산, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하여 특정 환자 집단에서 알츠하이머병을 치료하고, 개선하고/하거나 예방하는 방법이 본원에 개시된다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

톨라, 마틴

미국 01701 매사추세츠주 프레이밍햄 스위트 306
스핀 스트리트 111 알제온, 인크. 내

헤이, 존

미국 01701 매사추세츠주 프레이밍햄 스위트 306
스핀 스트리트 111 알제온, 인크. 내

유, 제레미

미국 01701 매사추세츠주 프레이밍햄 스위트 306
스핀 스트리트 111 알제온, 인크. 내

코시스, 폐트르

미국 01701 매사추세츠주 프레이밍햄 스위트 306
스핀 스트리트 111 알제온, 인크. 내

(30) 우선권주장

62/290,287 2016년02월02일 미국(US)

62/302,027 2016년03월01일 미국(US)

62/365,809 2016년07월22일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

발릴-3-아미노-1-프로판설폰산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이며,

(i) APOE4+이고 16-19의 기저선 간이 정신 상태 검사 (MMSE) 스코어를 갖거나; 또는

(ii) APOE4/4 동형접합이고 20-21의 기저선 MMSE 스코어를 갖는 것

으로 결정된 대상체에서만 알츠하이머병을 치료하는 데 사용하기 위한 것이고,

여기서 MMSE는 조성물의 첫 번째 투여 전 60일 이내에 수행된 것인 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상체가 APOE4 이형접합인 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 대상체가 APOE4/4 동형접합인 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 각각의 약제학적 조성물 투여 후, 100 mg-150 mg의 트라미프로세이트와 동등한 트라미프로세이트 노출을 달성하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서, 각각의 약제학적 조성물 투여 후, 100 mg-150 mg의 트라미프로세이트와 동등한 트라미프로세이트 노출을 달성하는 약제학적 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서, 각각의 약제학적 조성물 투여 후, 100 mg-150 mg의 트라미프로세이트와 동등한 트라미프로세이트 노출을 달성하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제4항에 있어서, 260 내지 270 mg의 발릴-3-아미노-1-프로판설폰산을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제5항에 있어서, 260 내지 270 mg의 발릴-3-아미노-1-프로판설폰산을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서, 260 내지 270 mg의 발릴-3-아미노-1-프로판설폰산을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서, 265 mg의 발릴-3-아미노-1-프로판설폰산을 포함하고, 즉시 방출 경구 정제 또는 캡슐로서 제제화되는 약제학적 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 265 mg의 발릴-3-아미노-1-프로판설폰산을 포함하고, 즉시 방출 경구 정제 또는 캡슐로서 제제화되는 약제학적 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서, 265 mg의 발릴-3-아미노-1-프로판설폰산을 포함하고, 즉시 방출 경구 경제 또는 캡슐로서 제제화되는 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 매일 2회 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 85세 이하인 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 대상체에서 인지 저하를 감소시키는 것인 약제학적 조성물.

청구항 16

발릴-3-아미노-1-프로판설폰산을 이용한 치료에 대한 대상체의 적합성의 지시자로서 대상체의 APOE4 상태 및 대상체의 알츠하이머병의 중증도를 사용하는 방법이며,

- (i) 대상체가 APOE4+이고 16-19의 기저선 간이 정신 상태 검사 (MMSE) 스코어를 갖거나; 또는
- (ii) 대상체가 APOE4/4 동형접합이고 20-21의 기저선 MMSE 스코어를 갖는 경우에, 대상체가 치료에 적합한 것으로 지시되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 대상체가 APOE4 이형접합인 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 대상체가 APOE4/4 동형접합인 방법.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본원은 2015년 9월 10일에 출원된 미국 가출원 제62/216,404호, 2016년 2월 2일에 출원된 미국 가출원 제62/290,287호, 2016년 3월 1일에 출원된 미국 가출원 제62/302,027호, 및 2016년 7월 22일에 출원된 미국 가출원 제62/365,809호의 우선권을 주장하며, 이들 각각의 개시내용은 그 전체가 참고로 본원에 포함되어 있다.

[0002] 본 발명은 일반적으로 알츠하이머병 (AD), 및 특히 특정 환자 집단에서의 AD를 포함하는 신경장애의 치료에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] AD는 주로 노화와 연관된 뇌의 진행성 퇴행성 질환이다. 2000년에 미국에서 AD의 유병률은 450만 명에 가까웠다. 65세가 넘는 10명 중 약 1명 및 85세 이상의 사람들의 거의 절반이 AD에 의해 영향을 받는 것으로 추산되었다. 미국에서만 매년 약 360,000명의 환자가 AD로 진단될 것이다.

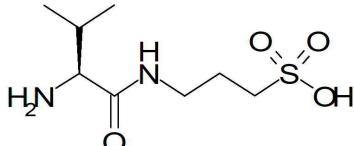
[0004] AD의 임상적 표시는 기억, 인지, 추론, 판단, 및 방향의 상실을 특징으로 한다. 상기 질환이 진행됨에 따라, 여러 인지 기능의 전반적 손상이 있을 때까지 운동, 감각, 및 언어 능력이 또한 영향을 받는다. 이러한 인지 상실은 점진적으로 그리고 계속해서 발생하며, 전형적으로 진단 12년 이내에 심각한 손상과 궁극적인 사망을 초래한다.

[0005] AD는 뇌에서 2가지 주요 병리학적 관찰을 특징으로 한다: 베타 아밀로이드 웨타이드 ($A\beta$)로 알려진 웨타이드 단편의 응집체로 주로 구성된 신경섬유 매듭 및 베타 아밀로이드 (또는 신경염성) 플라크. AD를 갖는 개체는 뇌 ($A\beta$ 플라크) 및 뇌 혈관에서 (베타 아밀로이드 혈관병증) 특징적인 $A\beta$ 침착뿐만 아니라 신경섬유 매듭을 나타낸다. 신경섬유 매듭은 AD뿐만 아니라 다른 치매 유도 장애에서 발생한다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은, 특히, 호모타우린 (3-아미노-1-프로판설폰산 (3-APS), 트라미프로세이트, 또는 알츠메드 (Alzhemed)TM) 및 그의 발린 전구약물 형태인 ALZ-801이 인간 환자의 특정 하위집합에 더 강한 치료 효과를 갖는다는 발견에 기초한다. 특히, 이러한 약물은 아포지질단백질 E4 (APOE4) 유전자에 대해 이형접합성이고 중증도 AD를 갖는 환자뿐만 아니라 APOE4 유전자에 대해 동형접합성이고 경증-중등도 또는 경증 AD를 갖는 환자에서 더 효능을 나타낸다.

[0007] ALZ-801 (발릴-3-아미노-1-프로판설폰산)은 트라미프로세이트보다 개선된 약물동력학 및 경구 내약성을 갖는 신규하고 경구 생체이용가능한 트라미프로세이트의 소분자 전구약물로서 하기와 나타나 있다:



[0008]

[0009] 우리의 지식에 따르면, 본 기술분야에서 APOE4-양성 환자가 AD의 중증도에 따라 트라미프로세이트 또는 이의 전구약물 (예컨대, ALZ-801)에 다르게 반응할 수 있다는 것을 예측하는 어떠한 근거도 제공되지 않았다. AD의 중증도는 간이 정신 상태 검사 (MMSE)의 사용을 통해 측정될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "기저선 MMSE"는 초기 치료 전 60일 이내, 바람직하게는 30일 이내에 수득된 MMSE 스코어를 지칭한다. 기저선 MMSE 스코어 20-26은 경증 AD인 것으로 간주되며; 반면 기저선 MMSE 스코어 16-19는 중등도 AD인 것으로 간주된다. 본 출원에서, 본 발명자들은 중등도 AD를 기저선 MMSE 스코어 18-19로서 정의된 "경증-중등도 AD" 및 기저선 MMSE 스코어 16-17로서 정의된 "보다 중등도 AD"로 세분한다. 본 발명자들은 또한 기저선 MMSE 스코어 20-21로서 정의된 "덜 경증 AD" 및 기저선 MMSE 스코어 22-26으로서 정의된 "보다 경증 AD"로 세분한다.

[0010] 본 출원인은 놀랍게도 임상 데이터에 기초하여, 중등도 AD를 겪고 있는 APOE4-이형접합 환자가 예기치 않게 다른 AD 환자 (예컨대, APOE4 음성/중등도 AD; 경증 AD를 갖는 APOE4 이형접합)보다 트라미프로세이트 또는 이의 전구약물 (예컨대, ALZ-801)을 이용한 치료에 대해 더 잘 반응한다는 것을 발견하였다. 따라서, 본 발명은 중등도 AD를 갖는 APOE4-이형접합 환자에서 AD를 치료하는 신규한 방법을 제공한다.

[0011] 또한, 본 출원인은 놀랍게도 임상 데이터에 기초하여, 경증 AD 또는 경증-중등도 AD를 겪고 있는 APOE4/4 동형접합 환자가 예기치 않게 다른 AD 환자 (예컨대, 보다 중등도 AD를 갖는 APOE4/4 동형접합 환자)보다 트라미프로세이트 또는 이의 전구약물 (예컨대, ALZ-801)을 이용한 치료에 대해 더 잘 반응한다는 것을 발견하였다. 특히, 경증 AD (기저선 MMSE 스코어 20-26) 및 경증-중등도 AD (기저선 MMSE 스코어 18-19)를 갖는 APOE4/4 동형접합 환자는 기저선에서 MMSE < 18을 가진 환자보다 150mg BID에서 트라미프로세이트에 대해 더 높은 개선을 나타내는 경향이 있다. 또한, 기저선 MMSE 22를 갖는 ApoE4/4 동형접합 환자는 연구 78주 동안 위약에 비해 가장 높은 효능 및 인지 이익의 점진적인 증가를 나타내었다. 동일한 효과가 트라미프로세이트 전구약물인 ALZ-801의 등가 용량 (265 mg BID)에서도 예상된다.

[0012] 따라서, 본 발명의 일부 측면은 하기 단계를 포함하는, 대상체에서 AD를 치료하는 방법에 관한 것이다: (i) 대상체의 APOE4 상태를 결정하는 단계; (ii) 대상체에서 AD의 중증도를 결정하는 단계; 및 (iii) 대상체이 APOE4 이형접합이고 중등도 AD를 갖는 것으로 결정되거나; 또는 대상체이 APOE4/4 동형접합이고 경증 또는 경증-중등도 AD를 갖는 것으로 결정되는 경우 수여자에게 트라미프로세이트를 전달할 수 있는 약제학적 조성물 (예컨대, 트라미프로세이트 또는 이의 전구약물을 포함하는 조성물 (예컨대, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염))을 대상체에게 투여하는 단계.

[0013] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법을 제공한다: 발릴-3-아미노-1-프로판설폰산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 (i) APOE4 이형접합이고 중등도 알츠하이머병을 갖거나; 또는 (ii) APOE4/4 동형접합이고 경증 또는 경증-중등도 알츠하이머병을 갖는 것으로 결정된 대상체에게 투여하는 단계.

[0014] 관련 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법을 제공한다:

[0015] a. 트라미프로세이트, 발릴-3-아미노-1-프로판설폰산 또는 전술한 것 중 어느 것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 (i) APOE4 이형접합이고 중등도 알츠하이머병을 갖거나; 또는 (ii) APOE4/4 동

형접합이고 경증 또는 경증-중등도 알츠하이머병을 갖는 것으로 결정된 대상체에게 투여하는 단계; 및

[0016] b. 대상체이 (i) APOE4 음성이거나; (ii) APOE4 이형접합이고 중등도 알츠하이머병을 겪지 않거나; 또는 (iii) APOE4/4 동형접합이고 경증 또는 경증-중등도 알츠하이머병을 겪지 않는 것으로 결정되는 경우 상기 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하지 않는 단계. 이러한 구현예의 일 측면에서, 대상체이 (i) APOE4 음성이거나; (ii) APOE4 이형접합이고 중등도 알츠하이머병을 겪지 않거나; 또는 (iii) APOE4/4 동형접합이고 경증 또는 경증-중등도 알츠하이머병을 겪지 않는 것으로 결정되는 경우, 상기 대상체에게 트라미프로세이트, 발릴-3-아미노-1-프로판설폰산 또는 전술한 것 중 어느 것의 약제학적으로 허용가능한 염 이외의 치료가 투여된다.

[0017] 관련 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 대상체에서 AD를 치료하는 방법을 제공한다: (i) 대상체의 APOE4 상태를 결정하는 단계; (ii) 대상체의 기저선 MMSE 스코어를 결정하는 단계; 및 (iii) 대상체이 APOE4 이형접합이고 기저선 MMSE 스코어 16-19를 갖는 것으로 결정되거나; 또는 대상체이 APOE4/4 동형접합이고 기저선 MMSE 스코어 18-26을 갖는 것으로 결정되는 경우 트라미프로세이트를 수여자에게 전달할 수 있는 약제학적 조성물 (예컨대, 트라미프로세이트 또는 이의 전구약물을 포함하는 조성물 (예컨대, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염))을 대상체에게 전달하는 단계.

[0018] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "APOE4" 상태는 대상체에서 APOE4 대립유전자의 수 (예컨대, 0, 1 또는 이형접합, 및 2 또는 APOE4/4 동형접합)를 결정하는 것을 의미한다.

[0019] 일부 구현예에서, 대상체이 APOE4 음성, 경증 AD (즉, 기저선 MMSE 스코어 20-26)를 갖는 APOE4 이형접합, 또는 보다 중등도 또는 중증 AD (즉, 기저선 MMSE 스코어 <18)를 갖는 APOE4/4 동형접합인 것으로 결정되는 경우, 트라미프로세이트를 전달할 수 있는 약제학적 조성물은 대상체에게 투여되지 않으며, 선택적으로, 환자는 상이한 치료로 치료된다.

[0020] 또 다른 관련 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 대상체에서 AD를 치료하는 방법을 제공한다: (i) 대상체의 APOE4 상태 및 AD 질환 중증도에 관한 정보를 받는 단계; 및 (ii) 대상체이 APOE4 이형접합이고 기저선 MMSE 스코어 16-19를 갖거나; 또는 대상체이 APOE4/4 동형접합이고 기저선 MMSE 스코어 18-26을 갖는 경우 트라미프로세이트를 수여자에게 전달할 수 있는 약제학적 조성물 (예컨대, 트라미프로세이트 또는 이의 전구약물을 포함하는 조성물 (예컨대, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염))을 대상체에게 투여하는 단계.

[0021] 또 다른 관련 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 대상체에서 AD를 치료하는 방법을 제공한다: 대상체이 APOE4 이형접합이고 기저선 MMSE 스코어 16-19를 갖거나; 또는 대상체이 APOE4/4 동형접합이고 기저선 MMSE 스코어 18-26을 갖는 경우 트라미프로세이트를 수여자에게 전달할 수 있는 약제학적 조성물 (예컨대, 트라미프로세이트 또는 이의 전구약물을 포함하는 조성물 (예컨대, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염))을 대상체에게 투여하는 단계.

[0022] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 대상체의 APOE4 상태를 결정하는 단계 및 대상체의 알츠하이머병의 중증도를 결정하는 단계를 포함하는, 발릴-3-아미노-1-프로판설폰산 치료에 대한 대상체의 적합성을 결정하는 방법을 제공하며, 여기서 a) 대상체이 APOE4 이형접합이고 중등도 알츠하이머병을 갖거나; 또는 b) 대상체이 APOE4/4 동형접합이고 경증 또는 경증-중등도 알츠하이머병을 가지면, 대상체은 상기 치료에 적합한 것으로 결정된다.

[0023] 관련 구현예에서, 본 발명은 대상체의 APOE4 상태를 결정하는 단계 및 대상체의 알츠하이머병의 중증도를 결정하는 단계를 포함하는 트라미프로세이트 또는 발릴-3-아미노-1-프로판설폰산, 또는 전술한 것 중 어느 것의 약제학적으로 허용가능한 염을 이용한 치료에 대한 대상체의 적합성을 결정하는 방법을 제공하며, 여기서 a) 대상체이 APOE4 이형접합이고 중등도 알츠하이머병을 갖거나; 또는 b) 대상체이 APOE4/4 동형접합이고 경증 또는 경증-중등도 알츠하이머병을 가지면, 대상체은 상기 치료에 적합한 것으로 결정되고; (i) 대상체이 APOE4 이형접합이고 경증 알츠하이머병을 갖거나; (ii) 대상체이 APOE4 음성이거나; 또는 (iii) 대상체이 APOE4/4 동형접합이고 보다 중등도 알츠하이머병을 가지면, 대상체은 치료에 부적합한 것으로 결정된다.

[0024] 상기 구현예의 특정 측면에서, 대상체이 APOE4/4 동형접합이고 기저선 MMSE 스코어 18-26, 19-26, 20-26, 21-26, 또는 22-26을 가지면 대상체은 치료되거나 치료에 적합한 것으로 결정된다. 이러한 구현예의 보다 특정한 측면에서, 대상체이 APOE4/4 동형접합이고 기저선 MMSE 스코어 20-26을 가지면 대상체은 치료되거나 치료에 적합한 것으로 결정된다. 이러한 구현예의 보다 특정한 측면에서, 대상체이 APOE4/4 동형접합이고 기저선 MMSE 스코어 22-26을 가지면 대상체은 치료되거나 치료에 적합한 것으로 결정된다.

[0025] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 용량당 100 mg 내지 300 mg의 범위의 트라미프로세이트의 용량을 전달하기

위해 투여된다. 이러한 구현예의 일부 측면에서, 약제학적 조성물은 100 mg-150 mg/용량의 범위의 트라미프로세이트의 용량을 전달하기 위해 투여된다. 이러한 구현예의 보다 특정한 측면에서, 약제학적 조성물은 150 mg/용량을 전달하기 위해 투여된다. 이러한 구현예의 일부 측면에서, 약제학적 조성물은 300-350 mg의 ALZ-801/용량을 포함한다. 이러한 구현예의 보다 특정한 측면에서, 약제학적 조성물은 265 mg의 ALZ-801/용량을 포함한다.

[0026] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 매일 1회 또는 매일 2회 투여된다. 이러한 구현예의 일부 측면에서, 약제학적 조성물은 매일 2회 투여된다.

[0027] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 일정한 기간 동안, 예컨대 13주 이상; 26주 이상; 52주 이상; 65주 이상; 또는 78주 이상 동안 대상체에게 투여된다.

[0028] 본 발명의 방법은 메만틴을 갖거나 메만틴이 없는 항콜린에스테라아제 억제제 (예컨대, 도네페질 단독 또는 메만틴과 조합된 도네페질)를 이용한 치료 기준 대조군 치료와 비교하여 인지 능력의 저하가 늦춰지는 경우 효과적인 것으로 간주되는 것으로 이해되어야 한다. 치료 효능은 당해분야에 공지된 측정 기준, 예컨대, ADAS-Cog 스코어 또는 CDR-SB 스코어에 의해 결정될 수 있다. ADAS-Cog 스코어 또는 CDR-SB 스코어의 경우, 더 높은 스코어는 더 낮은 인지를 가리킨다. 일부 구현예에서, APOE4 이형접합이고 중등도 AD를 갖는 것으로 진단된 대상체은 대상체이 52 내지 78주의 기간 동안 약제학적 조성물로 치료되고 있을 때 1주일당 0.13 이하의 평균 속도로 증가하는 ADAS-Cog 스코어를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체의 ADAS-Cog 스코어는 대상체의 기저선 ADAS-Cog 스코어와 비교하여, 52주 동안 투여 후 7 이하로 증가한다. 일부 구현예에서, 대상체의 CDR-SB 스코어는 대상체이 52 내지 78주의 기간 동안 약제학적 조성물로 치료되고 있을 때 1주일당 0.05 이하의 평균 속도로 증가한다. 일부 구현예에서, 대상체의 CDR-SB 스코어는 대상체의 기저선 CDR-SB 스코어와 비교하여 52주 동안 투여 후 3.0 이하로 증가한다.

[0029] 일부 구현예에서, 대상체은 85세 이하, 예컨대, 65-85세이다.

[0030] 일부 구현예에서, 치료는 혈관성 부종을 유도하지 않는다.

[0031] 일부 구현예에서, 본 발명은 260 mg 내지 270 mg (예컨대, 265 mg)의 발릴-3-아미노-1-프로판설폰산; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하며, 상기 조성물은 즉시 방출, 경구 정제 또는 캡슐로 제제화된다.

[0032] 일부 구현예에서, 본 발명은 상기 기재된 260 mg 내지 270 mg (예컨대, 265 mg)의 발릴-3-아미노-1-프로판설폰산을 포함하는 즉시 방출, 경구, 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 알츠하이머병을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 구현예의 일부 측면에서, 방법은 1일 2회 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 100mg BID 및 150mg BID의 APOE4 이형접합 집단 (집단 ≤ 85세, 경증 내지 중등도 AD)에서 ADAS-Cog에 대한 트라미프로세이트 효과 (최소 자승(LS) 평균)의 시간 경과를 나타낸다.

도 2는 100mg BID 및 150mg BID의 APOE4 이형접합 집단 (집단 ≤ 85세, 경증 내지 중등도 AD)에서 CDR-SB에 대한 트라미프로세이트 효과 (LS 평균)의 시간 경과를 나타낸다.

도 3은 100mg BID 및 150mg BID의 APOE4⁺ 집단 (집단 ≤ 85세, 경증 내지 중등도 AD)에서 ADAS-Cog에 대한 트라미프로세이트 효과 (LS 평균)의 시간 경과를 나타낸다.

도 4는 100mg BID 및 150mg BID의 APOE4⁺ 집단 (집단 ≤ 85세, 경증 내지 중등도 AD)에서 CDR-SB에 대한 트라미프로세이트 효과 (LS 평균)의 시간 경과를 나타낸다.

도 5는 100mg BID 및 150mg BID의 APOE4⁺ 집단 (집단 ≤ 85세, 중등도 AD)에서 ADAS-Cog에 대한 트라미프로세이트 효과 (LS 평균)의 시간 경과를 나타낸다.

도 6은 100mg BID 및 150mg BID의 APOE4⁺ 집단 (집단 ≤ 85세, 중등도 AD)에서 CDR-SB에 대한 트라미프로세이트 효과 (LS 평균)의 시간 경과를 나타낸다.

도 7, 패널 A는 위약 대조군과 비교하여 다양한 범위의 질환 중증도 (기저선 MMSE 스코어에 의해 측정된 바와

같음)에 의해 파괴된 52, 65 및 78주 동안 APOE4/4 동형접합 환자에서 ADAS-Cog 스코어에 대한 트라미프로세이트 150mg BID의 효과를 나타낸다. 도 7, 패널 B는 위약 대조군과 비교하여 다양한 범위의 질환 중증도 (기저선 MMSE 스코어에 의해 측정된 바와 같음)에 의해 파괴된 52, 65 및 78주 동안 APOE4/4 동형접합 환자에서 CDR-SB 스코어에 대한 150 mg BID 트라미프로세이트의 효과를 나타낸다.

도 8은 즉시 방출 제제에서 205 mg 또는 342 mg의 ALZ-801이 경구 투여된 인간에서 혈장 트라미프로세이트 수준의 시간 경과뿐만 아니라 ALZ-801의 256 mg 용량에 대한 예측된 시간 경과를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034]

정의

[0035]

하기 용어는 본 발명과 관련하여 사용된다.

[0036]

용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 알츠하이머병으로 진단된 인간을 지칭한다.

[0037]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "APOE4 양성" 또는 "APOE4⁺"는 대상체에서 적어도 하나의 APOE4 대립유전자, 예컨대, 1개 또는 2개의 APOE4 대립유전자의 존재를 지칭한다. 일부 측면에서, 대상체은 단일 APOE4 대립유전자를 가질 수 있으며, 즉, 이들은 APOE4에 대해 이형접합이고 "APOE4 이형접합"으로서 또는 "APOE4 이형접합체"로서 표시될 것이다. 다른 측면에서, 대상체은 2개의 APOE4 대립유전자를 가질 수 있으며, 즉, 이들은 APOE4에 대해 동형접합이고 "APOE4/4 동형접합"으로서 또는 "APOE4/4 동형접합체"로서 표시될 것이다.

[0038]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "APOE4 음성"은 대상체에서 APOE4 대립유전자의 부존재를 지칭한다.

[0039]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "위약" 및 "대조군"은 아리셉트[®] 단독 (즉 도네페질) 또는 메만틴과 조합된 아리셉트[®]를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다.

[0040]

본원에 사용된 바와 같이, 또 다른 치료제와 관련하여 사용될 때 "유효량"은 화합물과 조합하여 병태를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양이다. "조합하여"는 동일한 조성물 내에서의 투여 및 별개의 조성물을 통한 투여를 포함하며; 후자의 경우, 다른 치료제는 화합물이 그의 예방적 또는 치료적 효과를 나타는 시간 동안 병태를 치료하거나 예방하는데 효과적이거나, 또는 그 반대이다.

[0041]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 약물, 약제, 비활성 성분 등을 지칭하며, 이 용어는 과도한 독성, 양립불가능, 불안정성, 자극, 알러지 반응 등이 없이 인간 및 하위 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 것, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 것을 기술한다. 그것은 바람직하게는 동물 및 보다 특히 인간에서 사용하기 위해 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 승인될 수 있거나 또는 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인식된 약전에 열거된 화합물 또는 조성물을 지칭한다.

[0042]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적 조성물"은 환자에게 투여되는 화합물과 함께 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 비허클을 지칭한다.

[0043]

용어 "담체"는 화합물과 함께 투여되는 희석제 또는 충전제, 봉해제, 침전 억제제, 계면활성제, 활택제, 결합제, 윤활제, 항산화제, 및 다른 부형제 및 비허클을 지칭한다. 담체는 일반적으로 본원과 E.W. Martin에 의한 "Remington's Pharmaceutical Sciences"에 기재되어 있다. 담체의 예는, 비제한적으로, 알루미늄 모노스테아레이트, 알루미늄 스테아레이트, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 크로스포비돈, 글리세릴 이소스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스, 하이드록시옥타코사닐 하이드록시스테아레이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 락토스, 락토스 모노하이드레이트, 마그네슘 스테아레이트, 만니톨, 미세결정성 셀룰로오스, 폴록사마 124, 폴록사마 181, 폴록사마 182, 폴록사마 188, 폴록사마 237, 폴록사마 407, 포비돈, 이산화규소, 콜로이드성 이산화규소, 실리콘, 실리콘 접착제 4102, 및 실리콘 유화액을 포함한다. 그러나, 본 발명에 제공되는 약제학적 조성물을 위해 선택되는 담체, 및 조성물에서의 이러한 담체의 양은 제제화 방법 (예컨대, 건식 과립화 제제, 고체 분산 제제)에 따라 달라질 수 있음에 이해되어야 한다.

[0044]

용어 "희석제" 또는 "충전제"는 일반적으로 전달에 앞서 관심있는 화합물을 희석시키는데 사용되는 물질을 지칭한다. 희석제는 또한 화합물을 안정시키는 역할을 할 수 있다. 희석제의 예는 전분, 당류, 이당류, 수크로스, 락토스, 다당류, 셀룰로오스, 셀룰로오스 에테르, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 당 알콜, 자일리톨, 소르비톨,

말티톨, 미세결정성 셀룰로오스, 칼슘 또는 나트륨 카르보네이트, 락토스, 락토스 모노하이드레이트, 디칼슘 포스페이트, 셀룰로오스, 압축성 당, 이염기성 칼슘 포스페이트 탈수물, 만니톨, 미세결정성 셀룰로오스, 및 삼염기성 칼슘 포스페이트를 포함할 수 있다.

- [0045] 용어 "붕해제"는 일반적으로 고체 제제에 첨가시 투여후 파쇄 또는 붕괴를 촉진하고 그의 신속한 용해를 가능하게 하도록 가능한 한 활성 성분의 방출을 허용하는 물질을 지칭한다. 붕해제의 예는 옥수수 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 미세결정성 셀룰로오스, 변형된 옥수수 전분, 나트륨 카르복시메틸 전분, 포비돈, 예비겔라틴화된 전분, 및 알긴산을 포함할 수 있다.
- [0046] 용어 "침전 억제제"는 일반적으로 활성 성분의 침전을 방지하거나 억제하는 물질을 지칭한다. 침전 억제제의 한 가지 예는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함한다.
- [0047] 용어 "계면활성제"는 일반적으로 두 가지 액체 사이 또는 액체와 고체 사이의 표면 장력을 낮추는 화합물을 지칭한다. 계면활성제의 예는 폴록사미 및 나트륨 라우릴 설페이트를 포함한다.
- [0048] 용어 "활택제"는 일반적으로 정제 압축 동안 유동 특성을 개선하고 항-케이크 효과를 생성하는 정제 및 캡슐 제제에서 사용되는 물질을 지칭한다. 활택제의 예는 콜로이드성 이산화규소, 활석, 품드 실리카(fumed silica), 전분, 전분 유도체, 및 벤토나이트를 포함할 수 있다.
- [0049] 용어 "결합제"는 일반적으로 응집 및 이산된 부분을 유지하기 위해 함께 담체의 활성 및 비활성 성분을 결합시키는데 사용될 수 있는 임의의 약제학적으로 허용가능한 필름을 지칭한다. 결합제의 예는 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 포비돈, 코포비돈, 에틸 셀룰로오스, 젤라틴, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다.
- [0050] 용어 "윤활제"는 일반적으로 정제화 또는 캡슐화 공정 동안 압축된 분말 덩어리가 장비에 달라붙는 것을 방지하기 위해 분말 혼합물에 첨가되는 물질을 지칭한다. 윤활제는 다이로부터 정제의 배출을 도울 수 있고, 분말 유동을 개선시킬 수 있다. 윤활제의 예는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 실리카, 지방, 칼슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 또는 활석; 및 라우르산, 올레산, 및 C₈/C₁₀ 지방산을 포함하는 지방산과 같은 안정화제를 포함할 수 있다.
- [0051] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 달리 정의되지 않는 한 본원에 개시된 화합물상의 염기성 그룹, 예컨대 아미노 그룹, 또는 산성 그룹, 예컨대 카르복실 그룹의 염이다. 염기성 그룹의 염은, 비제한적으로, 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 캄포르설포네이트, 및 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함한다. 산성 그룹의 예시적인 염은, 비제한적으로, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄, 크롬, 철, 구리, 아연, 카드뮴, 암모늄, 구아니디늄, 피리디늄, 및 유기 암모늄 염을 포함한다.
- [0052] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 임의의 질환 또는 장애의 "치료하는" 또는 "치료"는, 일부 구현예에서, 적어도 하나의 질환 또는 장애를 개선하는 것 (즉, 질환 또는 이의 임상 증상 중 적어도 하나의 발달을 정지시키거나 감소시키는 것)을 지칭한다. 특정 구현예에서 "치료하는" 또는 "치료"는 환자에 의해 인식되거나 인식되지 않을 수 있는 적어도 하나의 신체적 매개변수를 개선하는 것을 지칭한다. 특정 구현예에서, "치료하는" 또는 "치료"는 신체적으로, (예컨대, 인식가능한 증상의 안정화), 생리학적으로, (예컨대, 신체적 매개변수의 안정화), 또는 둘 모두로 질환 또는 장애를 억제하는 것을 지칭한다. 특정 구현예에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 특정 증상의 발병을 저연시키는 것을 지칭한다. 용어 "치료하는"은 감소; 차도; 증상의 감소 또는 손상, 병리학 또는 병태를 대상체이 더 견딜수 있게 하는 것; 퇴행 또는 저하의 속도의 늦춤; 퇴행의 최종 지점을 덜 쇠약하게 만드는 것; 대상체의 신체적 또는 정신적 웰빙을 개선시키는 것; 또는, 일부 상황에서, 치매의 발병을 예방하는 것과 같은 임의의 객관적 또는 주관적 매개변수를 포함하는, 손상, 병리학 또는 병태의 치료 또는 개선의 성공의 임의의 표시를 지칭한다. 증상의 치료 또는 개선은 신체 검사, 정신 평가, 또는 인지 시험, 예컨대 임상 치매 등급 (CDR) 척도, 간이 정신 상태 검사 (MMSE), 치매에 대한 장애 평가 (DAD), 알츠하이머병 평가 척도-인지 하위척도 (ADAS-Cog), 또는 당업계에 공지된 또 다른 시험을 포함하는, 객관적 또는 주관적 매개변수에 기초할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 인지 저하의 속도를 늦추거나 인지 저하의 정도를 줄임

으로써 대상체의 치매를 성공적으로 치료한다.

- [0053] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "생물학적동등성"은 동일한 용량의 약물 또는 전구약물을 환자에게 투여 후 약물의 흡수 속도 및 정도의 동등성을 지칭한다.
- [0054] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "통계학적으로 유의한"은 관찰 또는 사건이 무작위 확률, $p = 0.05$ 이하에 기인하지 않는다는 것을 지칭한다.
- [0055] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "기저선 스코어" 및 이의 형태, 예컨대 "기저선 MMSE", "기저선 ADAS-Cog 스코어" 및 "기저선 CDR-SB 스코어"는 효능이 결정될 치료 전 (또는 상응하는 위약 또는 대조군을 이용한 치료 전) 0-60일, 바람직하게는 0-30일에 수득된 특정 시험에서의 대상체의 스코어를 지칭한다.
- [0056] 본원에 사용된 바와 같이, "경증 중증 AD" 및 "경증 AD"는 상호교환적으로 사용되고 기저선 MMSE 스코어 20-26을 지칭하며; "덜 경증 중증 AD" 및 "덜 경증 AD"는 상호교환적으로 사용되고 기저선 MMSE 스코어 20-21을 지칭하며; 및 "보다 경증 중증 AD" 및 "보다 경증 AD"는 상호교환적으로 사용되고 기저선 MMSE 스코어 22-26을 지칭한다.
- [0057] 본원에 사용된 바와 같이, "중등도 중증 AD" 및 "중등도 AD"는 상호교환적으로 사용되고 기저선 MMSE 스코어 16-19를 지칭하며; "경증-중등도 중증 AD" 및 "경증 중등도 AD"는 상호교환적으로 사용되고 기저선 MMSE 스코어 18-19를 지칭하며; "보다 중등도 중증 AD" 및 "보다 중등도 AD"는 상호교환적으로 사용되고 기저선 MMSE 스코어 16-17을 지칭한다.
- [0058] 언급된 수치 표시와 관련하여 사용되는 경우 용어 "약"은 언급된 수치±상기 언급된 수치 표시의 최대 10%를 의미한다. 예를 들어, 표현 "약 100"은 90 내지 110의 범위를 포함한다.
- [0059] *AD를 치료하는 방법*
- [0060] 현재 AD를 겪고 있는 개체는 특징적인 치매뿐만 아니라 하기에 기재된 위험 인자의 존재로부터 인식될 수 있다. 또한, 인지 및 신경 검사에 기초한 많은 진단 검사가 AD를 갖는 개체를 확인하는데 이용가능하다. 예를 들어, AD를 겪고 있는 개체는, 본원에 논의된 바와 같이, CDR 척도, MMSE, ADAS-Cog, 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 검사에 의해 진단될 수 있다. 보다 정상적인 집단을 평가하도록 설계된 다른 측정기준과 함께 MMSE 및 ADAS를 포함하는 적합한 측정기준에 대한 기저선 스코어는 위험에 있는 집단을 찾는데 사용될 수 있다. ADAS-Cog, CDR-SB 및 NPI에 대한 더 높은 값은 더 큰 중증도를 나타내는 반면, DAD 및 MMSE에서의 더 낮은 값은 더 큰 중증도를 나타낸다.
- [0061] 위험에 있는 그룹을 확인하기 위한 또 다른 방법은 소변에서 신경사 단백질(neural thread protein)에 대한 분석을 이용하며; 예컨대, 문헌[Munzar et al., *Neurology and Clinical Neurophysiology*, Vol. 2002, No. 1]을 참고한다. AD에 대한 고위험 환자는 또한 기억 상실의 초기 징후 또는 알츠하이머전 증상학과 연관된 다른 곤경, AD의 가족력, 경증 인지 손상 (MCI)을 갖는 환자, 유전적 위험 인자, 연령, 성별, 및 AD에 대한 고위험을 예측하는 것으로 확인된 다른 특징을 스크리닝함으로써 집단으로부터 선택될 수 있다. 또한, AD는 영상화 기술, 예컨대, β -아밀로이드 영상화제 (예컨대, 플루오르베타펜, 플루오르베타피르 또는 플루테메타몰)의 사용을 통해 진단될 수 있다.
- [0062] 아포지질단백질 E 유전자의 APOE4 (즉, APOE ϵ 4) 대립유전자는 후기 발병 AD 환자에 대한 가장 강력한 유전적 위험 인자이다. 적어도 하나의 APOE ϵ 4 대립유전자를 갖는 APOE4⁺ 대상체은 AD 사례의 50% - 60%를 차지하는 반면 건강한 개체에서 25% 유병률을 차지한다. APOE4⁺ AD 환자는 AD의 발병 연령의 감소, 중증도 증가 및 진행 가속화를 나타낸다. 2개의 APOE ϵ 4 대립유전자를 갖는 대상체은 AD의 10% - 14%를 차지하며 훨씬 더 공격적인 질환 진행을 나타낸다. APOE ϵ 4 대립유전자는 증가된 뇌 A β 침착, 증가된 CSF 타우 및 p-타우, 및 더 빠른 인지 저하를 야기한다. 또한, 1개 또는 2개의 APOE ϵ 4 대립유전자를 갖는 치매 환자는 AD를 가질 가능성이 더 높아 임상 연구에서 질환 오진율을 유의하게 감소시킨다 (비-APOE4 환자에서 2% 대 42%).
- [0063] APOE4-양성 환자를 확인하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 이는 상기 환자가 ϵ 4 대립유전자의 1개 또는 2개의 복제본을 갖는 것으로 결정할 수 있는 임의의 접근법에 의해 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 시퀀싱 기술이 APOE4 대립유전자의 존재 및/또는 수를 결정하는데 사용된다. AD의 중증도를 결정하는 방법은 CDR 척도, MMSE, ADAS-Cog, 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 시험에 기반할 수 있다.
- [0064] 트라미프로세이트에 기초한 임상 연구 데이터의 분석은 특정 반응성 환자 집단: APOE4 양성인 중등도 AD를 갖는

대상체을 밝혀내었다. 예를 들어, 표 1 및 2에 나타난 바와 같이, 85세 미만의 모든 APOE4⁺ 환자 (즉, 동형접합체 및 이형접합체 모두를 포함함)에서, 경증 그룹보다 중등도 그룹에서 더 큰 양성 델타 값에 의해 나타난 바와 같이, 중등도 AD를 갖는 환자는 경증 AD를 갖는 환자보다 트라미프로세이트에 대해 더 반응성인 것으로 확인된다. 유사하게, 표 3 및 4에 나타난 바와 같이, 85세 미만의 이형접합 APOE4⁺ 환자에서, 중등도 AD를 갖는 환자는 경증 AD를 갖는 환자보다 트라미프로세이트에 더 반응성인 것으로 확인된다. 이러한 모든 표에서의 델타 값은 치료 그룹의 각 환자에 대한 기저선을 초과하는 스코어의 증가를 측정하고 상기 그룹에 대해 평균 증가를 수득한 다음 위약 그룹의 모든 환자에 대한 기저선을 초과하는 스코어의 평균 증가에서 상기 값을 차감함으로써 계산된다. 따라서, 이들 표에서 양성 델타 값은 위약 그룹에 비해 개선을 나타낸다.

[0065]

일부 구현예에서, 대상체이 16-19의 범위의 기저선 MMSE 스코어를 갖는 경우 대상체은 중등도 AD를 갖는 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 대상체이 20-26의 범위의 기저선 MMSE 스코어를 갖는 경우 대상체은 경증 AD를 갖는 것으로 결정된다. 트라미프로세이트는 또한 유리한 안전성 프로파일을 나타내었다: 가장 흔한 부작용은 구역 질이었다. 3상 트라미프로세이트 연구로부터의 안정성 데이터는 생물학적동등성에 기초하여 ALZ-801 안전성 데이터베이스로의 연결을 지원한다. 2015년 9월 10일에 출원된 가출원 제62/216,404호, 2016년 2월 2일에 출원된 제62/290,287호, 및 2016년 7월 22일에 출원된 제62/365,809호에서의 개시내용은 모든 목적을 위해 그리고 특히 투여량 및 제제와 관련하여 본원에 포함되어 있다.

[0066]

따라서, 일 측면에서, 본 발명은 대상체에서의 APOE4 유전자형 및 AD 중증도의 결정에 기초하여 대상체에서 AD를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 방법을 제공한다: (i) 대상체에서 APOE4 대립유전자의 존재 또는 부존재를 결정하는 단계; (ii) 대상체에서 AD의 중증도를 결정하는 단계; 및 (iii) 대상체이 APOE4 양성이고 중등도 AD를 갖는 것으로 결정되는 경우 ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계.

[0067]

특정 측면에서, 대상체이 APOE4 음성인 것으로 시험되는 경우, 트라미프로세이트를 수여자에게 전달하는 약제학적 조성물 (예컨대, 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물)은 대상체에게 투여되지 않을 수 있다. 다른 측면에서, 대상체에서의 AD의 중증도가 중등도가 아닌 것으로 결정되는 경우, 트라미프로세이트를 수여자에게 전달하는 약제학적 조성물은 대상체에게 투여되지 않을 수 있다. 예를 들어, 대상체이 경증 AD를 갖는 경우, 트라미프로세이트를 수여자에게 전달하는 약제학적 조성물은 대상체에게 투여되지 않을 수 있다.

[0068]

특정 측면에서, 트라미프로세이트를 수여자에게 전달하는 약제학적 조성물은 ALZ-801을 포함한다. 대안적인 측면에서, 트라미프로세이트를 수여자에게 전달하는 약제학적 조성물은 트라미프로세이트를 포함한다.

[0069]

일부 구현예에서, 대상체이 APOE4 음성인 것으로 시험되거나 대상체에서의 AD의 중증도가 중등도 (예컨대, 경증)가 아닌 경우, 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 트라미프로세이트 이외의 요법이 대상체에게 투여되지 않을 수 있다.

[0070]

일 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 알츠하이머병을 치료하는 방법에 관한 것이다: (i) 알츠하이머병을 겪고 있는 인간 환자에서 APOE4 대립유전자의 존재 또는 부존재와 관련된 정보를 받는 단계; (ii) 상기 인간 환자에서 알츠하이머병의 중증도와 관련된 정보를 받는 단계; 및 (iii) 상기 정보가 환자가 적어도 하나의 APOE4 대립유전자를 가지며 알츠하이머병의 중등도 중증도를 갖는다는 것을 나타내는 경우 이를 필요로 하는 환자에게 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계.

[0071]

또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 하기를 포함하는 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 대한 대상체의 반응성을 예측하는 방법에 관한 것이다: (i) 대상체에서 APOE4 대립유전자의 존재 또는 부존재를 결정하는 단계; (ii) 대상체에서 AD의 중증도를 결정하는 단계; 및 (iii) 대상체이 APOE4 양성이고 중등도 AD를 갖는 것으로 결정되는 경우 대상체이 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 대해 반응하는 것으로 확인하는 단계.

[0072]

추가의 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 알츠하이머병을 겪고 있는 인간 환자의 치료에서 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 효능을 예측하는 방법에 관한 것이다: (i) 환자에서 APOE4 대립유전자의 존재 또는 부존재를 결정하는 단계; 및 (ii) 환자의 알츠하이머병의 중증도를 결정하는 단계, 여기서 적어도 하나의 APOE4 대립유전자의 존재 및 환자가 중등도 중증 알츠하이머병을 갖는다는 결정은 치료에서 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 효능을 예측한다.

- [0073] 본원에 개시된 약제학적 조성물의 치료 효능은 ADAS-Cog, CDR 척도, MMSE, DAD, 또는 이의 조합과 같은, 당해분야에 공지된 시험을 사용하여 평가될 수 있다.
- [0074] 특정 구현예에서, 치료 효능은 ADAS-Cog 척도를 통해 결정될 수 있다. ADAS는 AD의 가장 중요한 증상의 중증도를 측정하도록 고안되었다. 그의 서브척도 ADAS-Cog는 항정신제의 임상 시험에서 사용되는 가장 유명한 인지 검사 도구이다. 그것은 종종 AD의 핵심적인 증상으로 불리는 기억, 언어, 습관, 주의력 및 다른 인지 능력의 장애를 측정하는 11개의 과제로 구성된다. ADAS-Cog 척도는 인지를 평가하고 정상적인 인지 기능과 손상된 인지 기능을 구별하는데 도움을 준다. 그것은 특히 인지 저하의 정도를 결정하는데 유용하며 그의 답변 및 스코어에 기초하여 사람이 AD의 어느 단계에 있는지 평가하는 것을 도울 수 있다. ADAS-Cog 척도는 인지 기능의 점진적인 개선 또는 저하를 결정하기 위해 임상 시험에서 사용될 수 있다.
- [0075] 일부 구현예에서, 대상체이 52 내지 78주 (예컨대, 52주, 65주, 또는 78주)의 기간 동안 약제학적 조성물로 치료되고 있을 때 대상체의 ADAS-Cog 스코어가 1주일당 0.13 이하의 평균 속도로 증가하는 경우 치료는 효과적인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 대상체이 52 내지 78주 (예컨대, 52주, 65주, 또는 78주)의 기간 동안 약제학적 조성물로 치료되고 있을 때 대상체의 ADAS-Cog 스코어가 1주일당 0.125 이하의 평균 속도로 증가하는 경우 치료는 효과적인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 대상체이 52 내지 78주 (예컨대, 52주, 65주, 또는 78주)의 기간 동안 약제학적 조성물로 치료되고 있을 때 대상체의 ADAS-Cog 스코어가 1주일당 0.12 이하의 평균 속도로 증가하는 경우 치료는 효과적인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 대상체이 52 내지 78주 (예컨대, 52주, 65주, 또는 78주)의 기간 동안 약제학적 조성물로 치료되고 있을 때 대상체의 ADAS-Cog 스코어가 1주일당 0.115 이하의 평균 속도로 증가하는 경우 치료는 효과적인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 대상체이 52 내지 78주 (예컨대, 52주, 65주, 또는 78주)의 기간 동안 약제학적 조성물로 치료되고 있을 때 대상체의 ADAS-Cog 스코어가 1주일당 0.11 이하의 평균 속도로 증가하는 경우 치료는 효과적인 것으로 간주된다.
- [0076] 일부 구현예에서, 대상체의 ADAS-Cog 스코어가 대상체의 기저선 ADAS-Cog 스코어와 비교하여 52주 투여 후 약 1.0 미만, 약 2.0 미만, 약 3.0 미만, 4.0 미만, 5.0 미만, 또는 6.0 미만으로 증가하는 경우 치료는 효과적인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 대상체의 ADAS-Cog 스코어가 대상체의 기저선 ADAS-Cog 스코어와 비교하여 52주 투여 후 약 0-6.0, 0-5.0, 0-4.0, 0-3.0, 0.5-6.0, 0.5-5.0, 0.5-4.0, 0.5-3.0, 1.0-6.0, 1.0-5.0, 1.0-4.0, 또는 1.0-3.0의 범위로 증가하는 경우 치료는 효과적인 것으로 간주된다.
- [0077] 일부 구현예에서, 대상체의 ADAS-Cog 스코어가 대상체의 기저선 ADAS-Cog 스코어와 비교하여 65주 투여 후 약 3.0 미만, 약 4.0 미만, 약 5.0 미만, 약 6.0 미만, 약 7.0 미만, 또는 약 8.0 미만으로 증가하는 경우 치료는 효과적인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 대상체의 ADAS-Cog 스코어는 대상체의 기저선 ADAS-Cog 스코어와 비교하여 65주 투여 후 약 0-8.0, 1.0-7.0, 2.0-6.0, 또는 3.0-6.0의 범위로 증가한다.
- [0078] 일부 구현예에서, 대상체의 ADAS-Cog 스코어는 대상체의 기저선 ADAS-Cog 스코어와 비교하여 78주 투여 후 약 5.0 미만, 약 6.0 미만, 약 7.0 미만, 약 8.0 미만, 약 9.0 미만, 또는 약 10.0 미만으로 증가한다. 일부 구현예에서, 대상체의 ADAS-Cog 스코어는 대상체의 기저선 ADAS-Cog 스코어와 비교하여 78주 투여 후 약 0-10.0, 1.0-9.0, 2.0-9.0, 3.0-9.0, 또는 4.0-9.0의 범위로 증가한다.
- [0079] 일부 구현예에서, 위약이 치료 효능을 결정하는데 사용될 수 있다. 구체적으로, 약제학적 조성물을 받는 시험 환자 및 위약을 받는 환자의 그룹 ("위약 그룹")에서 결정된 평균 ADAS-Cog 스코어 사이의 ADAS-Cog 스코어의 차이가 치료 효능을 결정하는데 사용될 수 있다. 위약 그룹은 각 환자가 아리셉트® 단독 (즉 도네페질) 또는 메만틴과 함께 표준 투여 및 투여량을 받은 그룹이라는 것을 이해해야 한다. 위약 그룹보다 통계학적으로 유효하게 더 낮은 ADAS-Cog 스코어를 갖는 환자는 치료가 효과적임을 의미한다. 유사하게, 이들의 기저선 ADAS-Cog 스코어와 비교하여 치료 기간 후 ADAS-Cog 스코어가 증가한 환자는 동일한 기간 후 위약 그룹의 ADAS-Cog 스코어의 평균 증가보다 통계학적으로 유의하게 더 낮으며, 치료가 효과적이라는 것을 의미한다.
- [0080] 일부 구현예에서, 대상체의 기저선 ADAS-Cog 스코어의 변화가 위약 그룹에서의 기저선 ADAS-Cog 스코어의 평균 변화와 비교하여 52주 동안 투여 후 적어도 약 2.5, 적어도 약 3.0, 적어도 약 3.5, 적어도 약 3.75, 적어도 약 4.0, 또는 적어도 약 4.25 낮은 경우 치료는 효과적인 것으로 간주된다.
- [0081] 일부 구현예에서, 대상체의 기저선 ADAS-Cog 스코어의 변화가 위약 그룹에서의 기저선 ADAS-Cog 스코어의 평균 변화와 비교하여 65주 동안 투여 후 적어도 약 2.5, 적어도 약 3.0, 적어도 약 3.5, 적어도 약 3.75, 적어도 약 4.0, 또는 적어도 약 4.25 낮은 경우 치료는 효과적인 것으로 고려된다.
- [0082] 일부 구현예에서, 대상체의 기저선 ADAS-Cog 스코어의 변화가 위약 그룹에서의 기저선 ADAS-Cog 스코어의 평균

변화와 비교하여 78주 동안 투여 후 적어도 약 2.5, 적어도 약 3.0, 적어도 약 3.5, 적어도 약 3.75, 적어도 약 4.0, 또는 적어도 약 4.25 낮은 경우 치료는 효과적인 것으로 고려된다.

[0083] CDR-SB 스코어가 또한 치료 효능을 정량화하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체이 52 내지 78주 (예컨대, 52주, 65주 또는 78주)의 기간 동안 약제학적 조성물로 치료되고 있을 때 대상체의 CDR-SB 스코어가 1주 일당 0.055 이하의 평균 속도로 증가하는 경우 치료는 효과적인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 대상체이 52 내지 78주 (예컨대, 52주, 65주 또는 78주)의 기간 동안 약제학적 조성물로 치료되고 있을 때 대상체의 CDR-SB 스코어가 1주일당 0.050 이하의 평균 속도로 증가하는 경우 치료는 효과적인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 대상체이 52 내지 78주 (예컨대, 52주, 65주 또는 78주)의 기간 동안 약제학적 조성물로 치료되고 있을 때 대상체의 CDR-SB 스코어가 1주일당 0.045 이하의 평균 속도로 증가하는 경우 치료는 효과적인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 대상체이 52 내지 78주 (예컨대, 52주, 65주 또는 78주)의 기간 동안 약제학적 조성물로 치료되고 있을 때 대상체의 CDR-SB 스코어가 1주일당 0.040 이하의 평균 속도로 증가하는 경우 치료는 효과적인 것으로 간주된다.

[0084] 일부 구현예에서, 대상체의 CDR-SB 스코어는 52주 동안 투여 후 기저선 CDR-SB 스코어보다 3.0 이하, 2.5 이하 또는 2.1 이하로 증가한다. 일부 구현예에서, 대상체의 CDR-SB 스코어는 65주 동안 투여 후 기저선 CDR-SB 스코어보다 3.5 이하, 3.25 이하 또는 3.0 이하로 증가한다. 일부 구현예에서, 대상체의 CDR-SB 스코어는 78주 동안 투여 후 기저선 CDR-SB 스코어보다 4.5 이하, 4.0 이하 또는 3.5 이하로 증가한다.

[0085] 일부 구현예에서, 치료는 혈관성 부종을 유도하지 않는다. APOE4⁺ 환자는 아밀로이드 항체 치료로 혈관성 부종의 위험에 있다. APOE4⁺ 환자에게 대안적인 치료를 제공함으로써, 본원에 개시된 치료는 혈관성 부종의 위험을 감소 시킬 수 있다.

[0086] 투여의 목적을 위해, 특정 구현예에서, 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 미가공(raw) 화학물질로서 투여될 수 있거나 약제학적 조성물로서 제제화될 수 있다. 본 발명에서 유용한 약제학적 조성물은 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 AD를 치료하는데 효과적인 양으로 조성물에 존재한다. 일부 특정 구현예에서, 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적 조성물로서 투여된다.

[0087] 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은 경구로 투여될 수 있다. 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은 또한 임의의 다른 간편한 경로에 의해, 예를 들어, 정맥내 주입 또는 볼루스 주사에 의해, 상피 또는 점막피부 라이닝 (예컨대, 경구 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있고, 또 다른 생물학적 활성 성분과 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신 또는 국소일 수 있다. 다양한 전달 시스템, 예컨대, 리포좀, 미세입자, 미세캡슐, 캡슐 등에서의 캡슐화가 공지되어 있으며 화합물을 투여하는데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 둘 이상의 화합물이 대상체에게 투여된다. 투여 방법은 비제한적으로 피내, 근육내 (저장소 포함), 복강내, 정맥내, 피하 (저장소 포함), 비강내, 경막외, 경구, 설하 (급속 용해 정제, 겹 또는 등가물 포함), 비강내, 대뇌내, 질내, 경피, 직장내, 폐내 (흡입에 의한 것을 포함하는, 에어로졸 또는 등가물), 또는 국소적으로, 특히 귀, 코, 눈 또는 피부내로를 포함한다.

[0088] 특정 구현예에서, 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 느슨한 충전 캡슐로 경구 투여되며, 연장된 반감기를 제공한다. 이 구현예의 일 측면에서, 느슨한 충전 캡슐로 제공되는 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 약 10 내지 약 18 시간의 반감기를 제공한다.

[0089] 또 다른 특정 구현예에서, 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 즉시 방출 정제 제제로 경구 투여된다. 이 구현예의 일 측면에서, 즉시 방출 정제에서 제공되는 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 12 내지 약 24시간의 반감기를 제공한다.

[0090] 특정 구현예에서, 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 경구 투여를 위한 투여 범위는 일반적으로 kg 체중당 약 0.001 mg 내지 약 2000 mg의 화합물이다. 일부 구현예에서, 경구 용량은 kg 체중당 0.01 mg 내지 100 mg, kg 체중당 0.1 mg 내지 50 mg, kg 체중당 0.5 mg 내지 20 mg, 또는 kg 체중당 1 mg

내지 10 mg이다. 일부 구현예에서, 경구 용량은 kg 체중당 5 mg의 화합물이다.

[0091] 추가의 구현예에서, 용량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg (모든 범위 및 이들 사이의 하위범위 포함), 예컨대, 약 10 mg 내지 약 900 mg, 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 10 mg 내지 약 300 mg, 약 50 mg 내지 약 300 mg, 약 50 mg 내지 약 250 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 300 mg이다. 추가의 구현예에서, 조성물은 트라미프로세이트를 포함하며, 용량은 100 mg 또는 150 mg이다. 일부 구현예에서, 조성물은 ALZ-801을 포함하며, 용량은 약 250 mg이다. 일부 구현예에서, 조성물은 ALZ-801을 포함하며, 용량은 약 265 mg이다. 일부 구현예에서, 조성물은 ALZ-801을 포함하며, 용량은 약 165 mg이다. 일부 구현예에서, 조성물은 ALZ-801을 포함하며, 용량은 약 175 mg이다.

[0092] 또 다른 구현예에서, ALZ-801은 즉시 방출 경구 제제로서 제제화된다. 다른 측면에서, 경구 제제는 느슨한 충전 제제이다. 이러한 구현예의 특정 측면에서, ALZ-801은 200 mg 내지 300 mg의 용량 범위로 투여된다. 예를 들어, 투여량은 220 mg 내지 280 mg; 240 mg 내지 270 mg, 250 mg 내지 270 mg, 250 mg 내지 280 mg, 또는 260 mg 내지 270 mg의 용량 범위로 투여된다. 특정 측면에서, 용량은 265 mg이다.

[0093] 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 상기 기재된 임의의 적합한 방식을 사용하여, 1일 1회, 2회, 3회, 또는 4회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, ALZ-801은 1일 2회 투여된다.

[0094] 또한, 특정 구현예에서, 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 이용한 투여 또는 치료는 수주 동안 계속될 수 있고; 예를 들어, 통상적으로 치료는 적어도 2주, 4주, 8주, 12주, 16주, 20주, 24주, 28주, 32주, 36주, 40주, 44주, 48주, 52주, 56주, 60주, 64주, 68주, 72주, 76주, 80주, 84주, 88주, 92주, 96주, 100주, 또는 104주 동안 계속될 것이다. 추가의 구현예에서, 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 이용한 투여 또는 치료는 수개월 동안 계속될 수 있고; 예를 들어, 통상적으로 치료는 적어도 2개월, 4개월, 6개월, 8개월, 10개월, 12개월, 15개월, 18개월, 20개월, 또는 24개월 동안 계속될 것이다. 추가의 구현예에서, 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 이용한 투여 또는 치료는 무제한으로 계속될 수 있다.

[0095] 특정 구현예에서, 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 적어도 하나의 다른 치료제와의 조합 요법에서 사용될 수 있다. 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 하나의 다른 치료제는 상가적으로 또는, 특정 구현예에서, 상승적으로 작용할 수 있다. 특정 구현예에서, 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 또 다른 치료제의 투여와 동시에 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 트라미프로세이트, ALZ-801 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 또 다른 치료제의 투여 전 또는 후에 투여될 수 있다. 적어도 하나의 다른 치료제는 동일하거나 상이한 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는데 효과적일 수 있다.

[0096] 본 발명의 방법은 조합 투여가 본 발명의 하나 이상의 화합물의 치료 효능을 억제하지 않고/않거나 부정적인 조합 효과를 야기하지 않는다면, 본 발명의 하나 이상의 화합물 또는 약제학적 조성물 및 하나 이상의 다른 치료제의 투여를 포함한다.

[0097] 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물을 함유하는 것과 동일한 약제학적 조성물의 일부이거나 본 발명의 화합물을 함유하는 것과 상이한 조성물일 수 있는 또 다른 치료제의 투여와 동시에 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 또 다른 치료제의 투여 이전 또는 이후에 투여될 수 있다. 조합 요법의 특정 구현예에서, 조합 요법은, 예컨대, 특정 약물과 연관된 부작용 효과를 최소화하기 위해 본 발명의 조성물 및 또 다른 치료제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 번갈아 하는 것을 포함한다. 본 발명의 화합물이, 비제한적으로, 독성을 포함하는 부작용 효과를 잠재적으로 야기할 수 있는 또 다른 치료제와 동시에 투여되는 경우, 상기 치료제는 부작용 효과가 유발되는 역치 미만의 용량으로 유리하게 투여될 수 있다.

[0098] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 쳐방전 없이 또는 쳐방에 의해 이용될 수 있는 또 다른 치료 약물을 포함하거나 이와 함께 환자에게 투여될 수 있다. 미국 특허 출원 제2005/0031651호 (참고로 본원에 포함됨)는 본 발명에 따른 조합에서 유용할 수 있는 "치료 약물"의 길지만 완전하지 않은 목록을 제공한다. 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물과 함께 사용되는 바람직한 치료 약물은 비제한적으로 도네페질 (아리셉트[®]), 메만틴 (나멘다TM), 리바스티그민 (엑셀론TM), 갈란타민 (레미닐TM 및 R-플루르비프로펜 (플루리잔TM)을 포함하는 AD 또는 그의 증상의 예방 또는 치료에 유용한 치료 약물이다. 본 발명에 따른 화합물 및 조성물은 또한 AD의 예방 또는 치료를 위한 백신 및 항체와 조합될 수 있다.

[0099] 다른 트라미프로세이트 조성물 또는 트라미프로세이트의 변이체가 본원에 개시된 확인된 환자 집단을 표적화하도록 투여될 수 있음에 유의해야 한다. 예시적인 트라미프로세이트 조성물 또는 트라미프로세이트의 변이체는 미국 제8,748,656호에 개시되어 있으며, 그 내용은 참고로 본원에 포함되어 있다.

[0100] 각 인용된 출원 및 저널 문헌의 내용은 마치 본원에 완전히 제시된 것과 같이 참조로 포함되어 있다.

[0101] 실시예

[0102] 실시예 1: APOE4⁺ 경증-내지-중등도 집단 대 APOE4⁺ 중등도 집단

[0103] 북미 및 유럽 (1691명의 총 환자가 등록됨)에서 최대 78주 동안 100 mg BID 및 150 mg BID의 용량으로 알츠하이머병을 치료하기 위한 트라미프로세이트의 3상 인간 임상 시험을 실시하였다. 두 시험에서의 위약은 도네페질 단독 또는 메만틴과 조합된 도네페질을 이용한 처리였다. ADAS-Cog 스코어 및 CDR-SB 스코어를 시험에 남은 환자에 대해 13주마다 얻었다. 상기 환자들의 APOE4에 대한 유전자형을 분석하고 치료 시작 전에 이들의 질환의 중증도를 MMSE를 사용하여 측정하였다. 두 시험으로부터 데이터를 특정 통계학적 분석을 위해 통합하였다. 위약과 비교하여 100 mg 및 150 mg 치료 그룹 모두의 APOE4 상태 및 통계학적으로 유의한 효과에 초점을 맞춘 이들 데이터의 초기 통계 분석이 APOE4⁺ 하위그룹에서 ADAS-Cog 및 CDR-SB 모두에 대해 관찰되었다.

[0104] 이후, APOE4 유전자형/대립유전자 상태 (APOE4 이형접합 또는 APOE4 동형접합) 및 질환 중증도 (경증 대 중등도)에 의해 하위분류된 추가적인 하위그룹 분석을 수행하여 ε 대립유전자의 수 및/또는 질환의 중증도가 트라미프로세이트 요법의 더 좋은 결과를 예측하였는지 여부를 결정하였다. 본 발명자들은 치료 직전에 질환의 중등도 중증도를 갖는 것으로 규명된 모든 ApoE4⁺ 환자에서 ADAS-Cog 스코어 및 CDR-SB 스코어의 더 작은 증가 (예컨대, 더 느린 인지 저하)에 의해 측정된 바와 같이, 더 좋은 요법 결과가 있었음을 확인하였다.

표 1. 트라미프로세이트로 치료되고 질환 중증도에 의해 하위분류된 85 세 이하의 모든

APOE4⁺ 환자에 대한 표준 치료 대비 ADAS-Cog 스코어 변화

	52 주 (Δ 개선 대 대조군)*			65 주 (Δ 개선 대 대조군)			78 주 (Δ 개선 대 대조군)			
	질환 증증도	100 mg BID	150 mg BID	대조 군	100 mg BID	150 mg BID	대조군	100 mg BID	150 mg BID	대조군
경증-내지- 중등도 (MMSE 16- 26)	1.67 (n=257)	0.95 (n=242)	(n=298)	1.82 (n=219)	1.23 (n=209)	(n=252)	2.03 (n=20 6)	0.77 (n=19 5)	(n=228)	
경증 (MMSE 20- 26)	0.82 (n=171)	0.17 (n=164)	(n=204)	0.99 (n=150)	0.71 (n=139)	(n=177)	1.3 (n=14 0)	0.27 (n=13 1)	(n=160)	
중등도 (MMSE 16- 19)	3.45 (n=86)	2.52 (n=78)	(n=94)	3.45 (n=69)	2.23 (n=70)	(n=75)	3.32 (n=66)	1.57 (n=64)	(n=68)	

[0105]

[0106] 표 1에서, *대조군 치료는 도네페질 단독 또는 메만틴과 조합된 도네페질이다. 양성 델타 값은 대조군 그룹에 대한 기저선을 초과하는 ADAS-Cog 스코어 포인트의 평균 증가가 치료 그룹에 대한 기저선을 초과하는 ADAS-Cog 스코어 포인트의 평균 증가를 초과한 양을 정량화한다. 음성 델타 값은 치료 그룹이 대조군 그룹보다 기저선 대비 ADAS-Cog 스코어가 더 크게 증가하였음을 나타낸다.

[0107]

상기 결과는 중등도 중증 AD (MMSE 16-19)를 갖는 APOE4⁺ 그룹이 경증 중증 AD 그룹 (MMSE 20-26) 또는 조합된 중등도 및 경증 중증 그룹 ("경증-내지-중등도"; MMSE 16-26)보다 ADAS-Cog에 의해 측정된 바와 같이 더 큰 인지 저하 억제를 나타내었음을 입증한다. 질환 중증도 (즉, 경증-내지-중등도 그룹)에 의해 하위분류되지 않은 모든 APOE4⁺ 환자에 대한 투여 용량에 의한 기저선 ADAS-Cog 스코어의 변화가 도 3에 나타나 있다. 중등도 질환 중증도를 갖는 APOE4⁺ 환자에 대한 투여 용량에 의한 기저선 ADAS-Cog 스코어의 변화가 도 5에 나타나 있다.

표 2. 트라미프로세이트로 치료되고 질환 중증도에 의해 하위분류된 85 세 이하의 모든 APOE4⁺ 환자에 대한 표준 치료 대비 CDR-SB 스코어 변화

	52 주 (Δ 개선 대 대조군)*			65 주 (Δ 개선 대 대조군)			78 주 (Δ 개선 대 대조군)		
	질환 중증도	100 mg BID	150 mg BID	대조군	100 mg BID	150 mg BID	대조군	100 mg BID	150 mg BID
경증-내지-중등도 (MMSE 16-26)	0.26 (n=254)	0.44 (n=243)	(n=302)	0.5 (n=215)	0.5 (n=208)	(n=252)	0.55 (n=204)	0.6 (n=196)	(n=230)
경증 (MMSE 20-26)	0.14 (n=170)	0.16 (n=163)	(n=206)	0.34 (n=147)	0.2 (n=138)	(n=176)	0.35 (n=139)	0.18 (n=130)	(n=160)
중등도 (MMSE 16-19)	0.56 (n=84)	1.00 (n=80)	(n=96)	0.83 (n=68)	1.12 (n=70)	(n=76)	0.98 (n=65)	1.53 (n=66)	(n=70)

[0108]

표 2에서, *대조군 치료는 도네페질 단독 또는 메만틴과 조합된 도네페질이다. 양성 텔타 값은 대조군 그룹에 대한 기저선을 초과하는 CDR-SB 스코어 포인트의 평균 증가가 치료 그룹에 대한 기저선을 초과하는 CDR-SB 스코어 포인트의 평균 증가를 초과한 양을 정량화한다. 음성 텔타 값은 치료 그룹이 대조군 그룹보다 기저선 대비 CDR-SB 스코어가 더 크게 증가하였음을 나타낸다.

[0109]

상기 결과는 중등도 중증 AD (MMSE 16-19)를 갖는 APOE4⁺ 그룹이 경증 중증 AD 그룹 (MMSE 20-26) 또는 조합된 중등도 및 경증 중증 그룹 ("경증-내지-중등도" MMSE 16-26))보다 CDR-SB에 의해 측정된 바와 같이 더 큰 인지 저하 억제를 나타내었음을 다시 입증한다. 질환 중증도 (즉, 경증-내지-중등도 그룹)에 의해 하위분류되지 않은 모든 APOE4⁺ 환자에 대한 투여 용량에 의한 기저선 CDR-SB 스코어의 변화가 도 4에 나타나 있다. 중등도 질환 중증도를 갖는 APOE4⁺ 환자에 대한 투여 용량에 의한 기저선 CDR-SB 스코어의 변화가 도 6에 나타나 있다.

표 3. 트라미프로세이트로 치료되고 질환 중증도에 의해 하위분류된 85 세 이하의 이형접합 APOE4⁺ 환자에 대한 표준 치료 대비 ADAS-Cog 스코어 변화

	52 주 (Δ 개선 대 대조군)*			65 주 (Δ 개선 대 대조군)			78 주 (Δ 개선 대 대조군)		
	질환 중증도	100 mg BID	150 mg BID	대조군	100 mg BID	150 mg BID	대조군	100 mg BID	150 mg BID
경증-내지-중등도 (MMSE 16-26)	2.0 (n=210)	0.5 (n=201)	(n=233)	0.8 (n=187)	0.0 (n=174)	(n=212)	1.1 (n=163)	-0.4 (n=157)	(n=178)
경증 (MMSE 20-26)	0.9 (n=144)	0.1 (n=130)	(n=158)	-0.3 (n=128)	-0.6 (n=114)	(n=146)	0.8 (n=114)	-0.5 (n=102)	(n=127)
중등도 (MMSE 16-19)	4.4 (n=66)	1.5 (n=71)	(n=75)	3.4 (n=59)	1.4 (n=60)	(n=66)	2 (n=49)	0 (n=55)	(n=51)

[0111]

표 3에서, *대조군 치료는 도네페질 단독 또는 메만틴과 조합된 도네페질이다. 양성 텔타 값은 대조군 그룹에 대한 기저선을 초과하는 ADAS-Cog 스코어 포인트의 평균 증가가 치료 그룹에 대한 기저선을 초과하는 ADAS-Cog 스코어 포인트의 평균 증가를 초과한 양을 정량화한다. 음성 텔타 값은 치료 그룹이 대조군 그룹보다 기저선 대비 ADAS-Cog 스코어가 더 크게 증가하였음을 나타낸다.

[0112]

상기 결과는 중등도 중증 AD (MMSE 16-19)를 갖는 APOE4 이형접합 그룹이 경증 중증 AD 그룹 (MMSE 20-26) 또는 조합된 중등도 및 경증 중증 그룹 ("경증-내지-중등도"; MMSE 16-26))보다 ADAS-Cog에 의해 측정된 바와 같이 더 큰 인지 저하 억제를 나타내었음을 다시 입증한다. 질환 중증도 (즉, 경증-내지-중등도 그룹)에 의해 하

위분류되지 않은 APOE4 이형접합 환자에 대한 투여 용량에 의한 기저선 ADAS-Cog 스코어의 변화가 도 1에 나타나 있다.

표 4. 트라미프로세이트로 치료되고 질환 중증도에 의해 하위분류된 85 세 이하의

이형접합 APOE4⁺ 환자에 대한 표준 치료 대비 CDR-SB 스코어 변호

	52 주 (Δ 개선 대 대조군)*			65 주 (Δ 개선 대 대조군)			78 주 (Δ 개선 대 대조군)		
	질환 중증도	100 mg BID	150 mg BID	대조군	100 mg BID	150 mg BID	대조군	100 mg BID	150 mg BID
경증-내지-중등도 (MMSE 16-26)	0.5 (n=208)	0.4 (n=204)	(n=243)	0.5 (n=184)	0.3 (n=174)	(n=217)	0.6 (n=161)	0.50 (n=161)	(n=187)
경증 (MMSE 20-26)	0.2 (n=143)	0.1 (n=130)	(n=160)	0.3 (n=125)	-0.1 (n=114)	(n=146)	0.3 (n=112)	0 (n=103)	(n=127)
중등도 (MMSE 16-19)	1.00 (n=65)	1.00 (n=74)	(n=83)	1.00 (n=59)	1.1 (n=60)	(n=71)	1.00 (n=49)	1.5 (n=58)	(n=60)

[0114]

표 4에서, *대조군 치료는 도네페질 단독 또는 메만틴과 조합된 도네페질이다. 양성 델타 값은 대조군 그룹에 대한 기저선을 초과하는 CDR-SB 스코어 포인트의 평균 증가가 치료 그룹에 대한 기저선을 초과하는 ADAS-Cog 스코어 포인트의 평균 증가를 초과한 양을 정량화한다. 음성 델타 값은 치료 그룹이 대조군 그룹보다 기저선 대비 ADAS-Cog 스코어가 더 크게 증가하였음을 나타낸다.

[0115]

상기 결과는 중등도 중증 AD (MMSE 16-19)를 갖는 APOE4 이형접합 그룹이 경증 중증 AD 그룹 (MMSE 20-26) 또는 조합된 중등도 및 경증 중증 그룹 ("경증-내지-중등도"; MMSE 16-26)보다 CDR-SB에 의해 측정된 바와 같이 더 큰 인지 저하 억제를 나타내었음을 다시 입증한다. 질환 중증도 (즉, 경증-내지-중등도 그룹)에 의해 하위분류되지 않은 APOE4 이형접합 환자에 대한 투여 용량에 의한 기저선 CDR-SB 스코어의 변화가 도 2에 나타나 있다.

[0116]

질환 중증도에 의해 APOE4에 대해 동형접합인 환자를 하위분류하는 것은 시험에서 APOE4/4 동형접합 환자의 수가 적기 때문에 가능하지 않았다. 그럼에도 불구하고, 모든 APOE4⁺ 환자 (모든 보유자) 및 APOE4 이형접합체에 대한 결과는 경증 중증 AD를 갖는 환자보다 중등도 중증 AD를 갖는 환자에서 얻은 우수한 결과가 APOE4/4 동형접합체로도 외삽될 수 있음을 시사하였다. 그러나, 트라미프로세이트 3상 임상 시험 데이터의 추가 분석은 놀랄 게도 APOE4/4 동형접합체가 실시예 2에서 하기에 나타낸 바와 같이 보다 경증 형태의 질환을 가지면 실제로 더 잘 반응하였음을 나타내었다.

[0117]

실시예 2: 보다 경증 AD를 갖는 APOE4/4 동형접합 대상체은 트라미프로세이트에 대해 더 우수한 인지 반응을 나타낸다

[0118]

경증 및 중등도 환자 간의 약물 반응의 차이를 평가하기 위해 기저선 MMSE에 기초하여 APOE4/4 동형접합 대상체에서 효능 또는 트라미프로세이트의 분석을 수행하였다. MMRM 분석을 하기 기저선 MMSE 카테고리에 대해 수행하였다: 경증-내지-중등도 AD 집단 (기저선 MMSE 16-26 포함), 경증 AD 집단 (기저선 MMSE 20-26 포함), 및 보다 경증 AD 집단 (기저선 MMSE 22-26 포함). 데이터는 도 7의 패널 A 및 B에 하기에 나타나 있다.

[0119]

이러한 분석은 경증 AD (기저선 MMSE 20) 또는 보다 경증 AD (기저선 MMSE 22)를 갖는 APOE4/4 동형접합 환자가 기저선에서 더 낮은 MMSE를 갖는 환자보다 150mg BID의 트라미프로세이트에서 더 높은 개선을 나타내었음을 시사한다. 또한, 기저선 MMSE 22를 갖는 환자 (보다 경증 환자)는 78주의 연구 동안 가장 높은 효능과 지속적인 인지 이익을 나타내는 것으로 보인다. APOE4/4 동형접합 환자에서 특정한 다른 범위의 기저선 MMSE를 분석하기 위한 대상체이 충분하지 않았지만, 추세는 경증-중등도 AD (기저선 MMSE = 18-19)를 갖는 APOE4⁺ 동형접합 환자가 또한 보다 중등도 AD (기저선 MMSE = 16-17)를 갖는 APOE4⁺ 동형접합 환자보다 더 높은 개선을 나타낼 수 있

음을 시사한다.

[0121] 실시예 3: ALZ-801

[0122] ALZ-801의 임상 개발을 3상으로 진행시키기 위해, 건강한 노인 지원자에서 단일 용량 및 14일 다중 상승 용량 1상 연결 연구를 완료하여 안전성, 내약성 및 약물동력학을 평가하였다. 경구 트라미프로세이트와 비교하여, 경구 ALZ-801의 단일 용량은 50% 이상의 더 낮은 대상체간 변동성으로 트라미프로세이트의 동등한 혈장 노출을 전달하였다 (하기 표 5 참고). 경구 ALZ-801은 또한 정상 상태가 달성되면 혈장 트라미프로세이트 최종 반감기를 ~24시간으로 연장시켰다 (하기 표 6 참고). 다중 상승 용량 연구에서 관찰된 더 긴 반감기는 BID 투여 14일 후에 얻어졌으며, 이는 단일 용량 연구와 비교하여 상기 연구에서 취해진 혈액 샘플링 시점이 더 연장되었다는 사실 때문이었다. 다중 상승 용량 연구에서, ALZ-801의 정상 상태는 BID 투여 7일에 달성되었고 C_{max} 및 AUC 모두의 환자간 변동성은 정상 상태에서 24~28% 사이였다.

표 5. ALZ-801 의 I상 단일 용량 연구는 개선된 PK 프로파일을 입증한다

트라미프로세이트	ALZ-801 느슨한 충전 캡슐 (N=12)	트라미프로세이트 변형 방출 정제 (N=12)
Cmax (ng/ml)	628 ± 100	506 ± 187
AUC _{0-t} (h x ng/mL)	2,680 ± 448	2,355 ± 747
T _{1/2} (h)	14.9 ± 3.9	4.9 ± 2.6

표 6. ALZ-801 의 다중 상승 용량 I상 연구는 개선된 PK 프로파일을 확인한다

트라미프로세이트	ALZ-801 느슨한 충전 캡슐 (N=12)	트라미프로세이트 변형 방출 정제 (N=12)
Cmax (ng/ml)	673 ± 127 [19%]	506 ± 187 [37%]
AUC _{0-t} (h x ng/mL)	2,440 ± 448 [17%]	2,355 ± 747 [32%]
T _{1/2} (h)	24.5 ± 3.4 [15%] ¹	4.9 ± 2.6 [53%]

¹ 반감기는 256.5 mg BID 의 용량에 기초하여 14 일에 측정되었다.

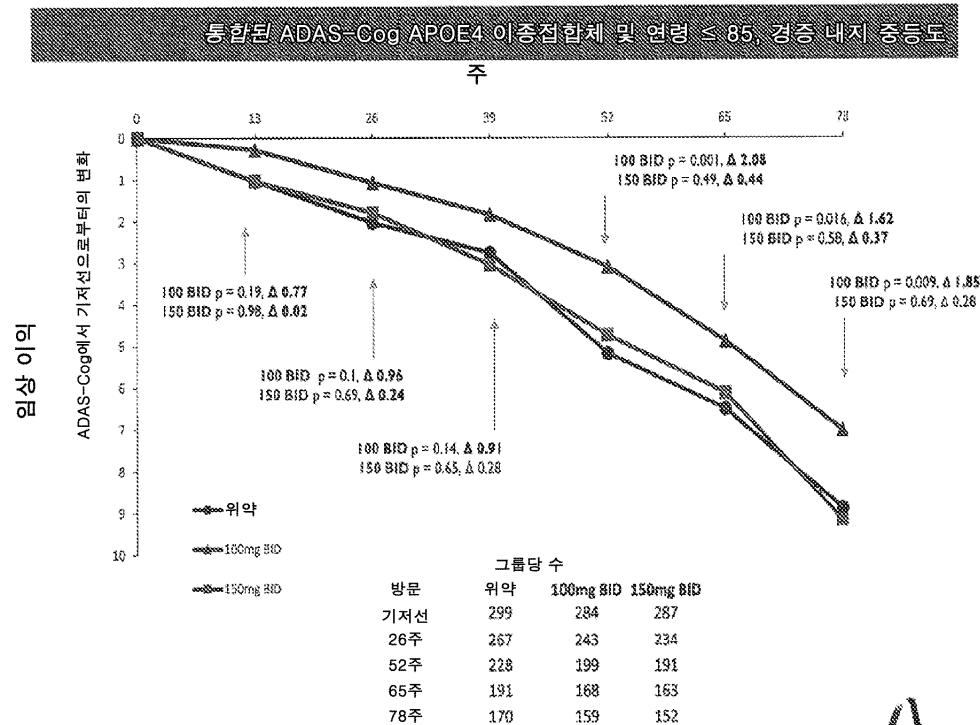
[0123] [0124] 느슨한 충전 캡슐 제제와 유사한 노출 및 낮은 변동성을 나타낸 ALZ-801의 즉시 방출 정제 제제가 개발되었다. 음식과 함께 이러한 정제 형태의 ALZ-801의 투여는 금식 상태와 비교하여 혈장 트라미프로세이트 노출을 유지하면서 GI 증상의 발생률을 현저히 감소시켰지만, 205 mg의 단일 용량 후, 섭취한 대상체과 금식한 대상체 사이에 약물동력학 매개변수의 유의한 차이가 없었다. 음식과 함께 투여된 정제 형태의 ALZ-801의 단일 용량의 반감기는 투여 후 24시간까지 혈액 샘플을 취함으로써 결정되었고, 이는 이러한 반감기가 약 24시간이었음을 확인하였다. 즉시 방출 정제 제제는 느슨한 충전 캡슐에서 관찰된 것과 유사한 PK 노출 및 낮은 환자간 변동성을 나타내었다. ALZ-801은 또한 14일 동안 트라미프로세이트의 혈장 노출의 축적 또는 감소 없이 우수한 용량 비례성을 나타내었다.

[0125] ALZ-801의 단일 및 다중 용량 약물동력학에 기초하여, ALZ-801 즉시 방출 정제의 경구 BID 투여 후 활성 약물 트라미프로세이트의 정상 상태 혈장 노출이 결정되었다. 상기 데이터는 ALZ-801의 260 내지 270 mg (예컨대, 265mg) BID가 150mg BID의 경구 트라미프로세이트와 동등한 정상 상태 트라미프로세이트 노출을 달성한다는 것을 나타낸다. 이러한 연결 데이터는 APOE4/4 동형접합 AD 대상체에서 개선된 GI 내성 및 낮은 대상체간 약물동력학 변동성을 갖는 트라미프로세이트의 최적화된 전구약물인 ALZ-801의 3상 개발을 지지한다.

[0126] 즉시 방출 경구 제제에서 205 mg 및 342 mg의 ALZ-801의 I상 투여로부터의 약물 동력학 결과에 기초하여, 1일에 2회 투여된 즉시 방출 경구 제제에서 265 mg의 ALZ-801을 포함하는 정제 또는 캡슐이 807 ng/ml ± 25%의 C_{max} ; 4473 ng/ml*hr ± 25%의 단일 용량 AUC_{12h} 트라미프로세이트 혈장 수준; 및 4429 ng/ml*hr ± 25%의 정상 상태 AUC_{12h} 트라미프로세이트 혈장 수준을 제공할 것임이 예측된다 (도 8 참고).

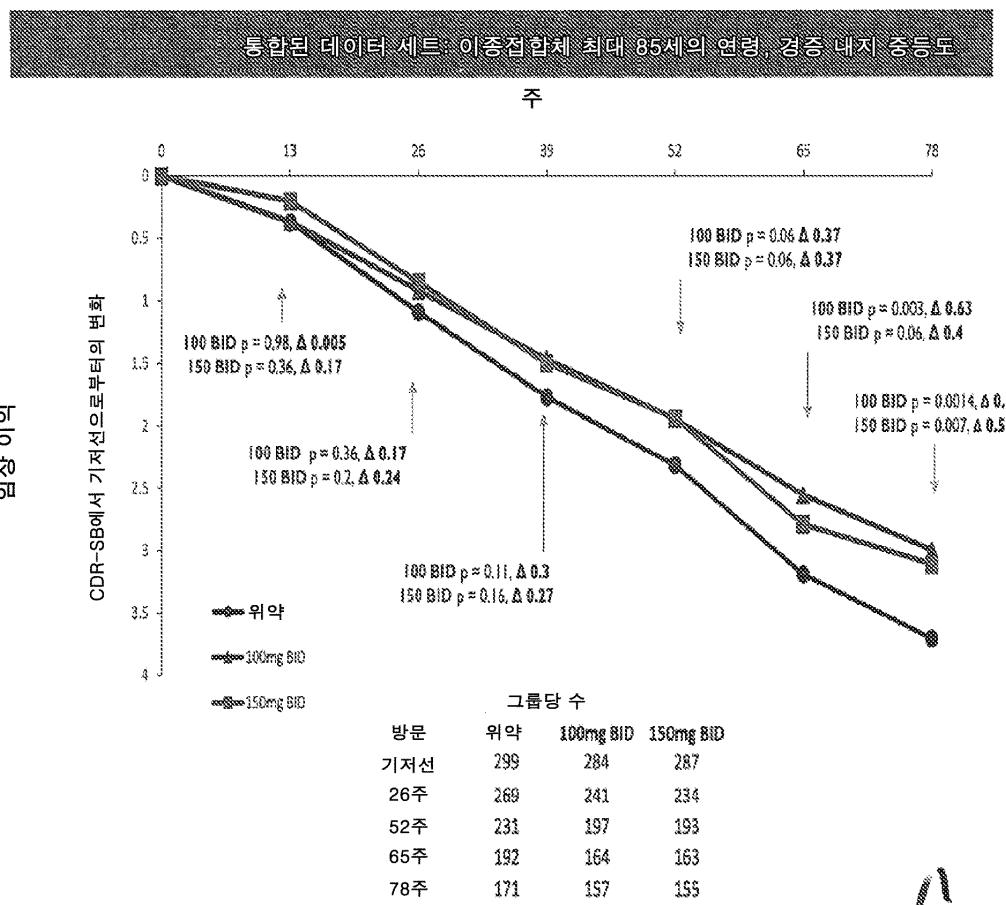
도면

도면1

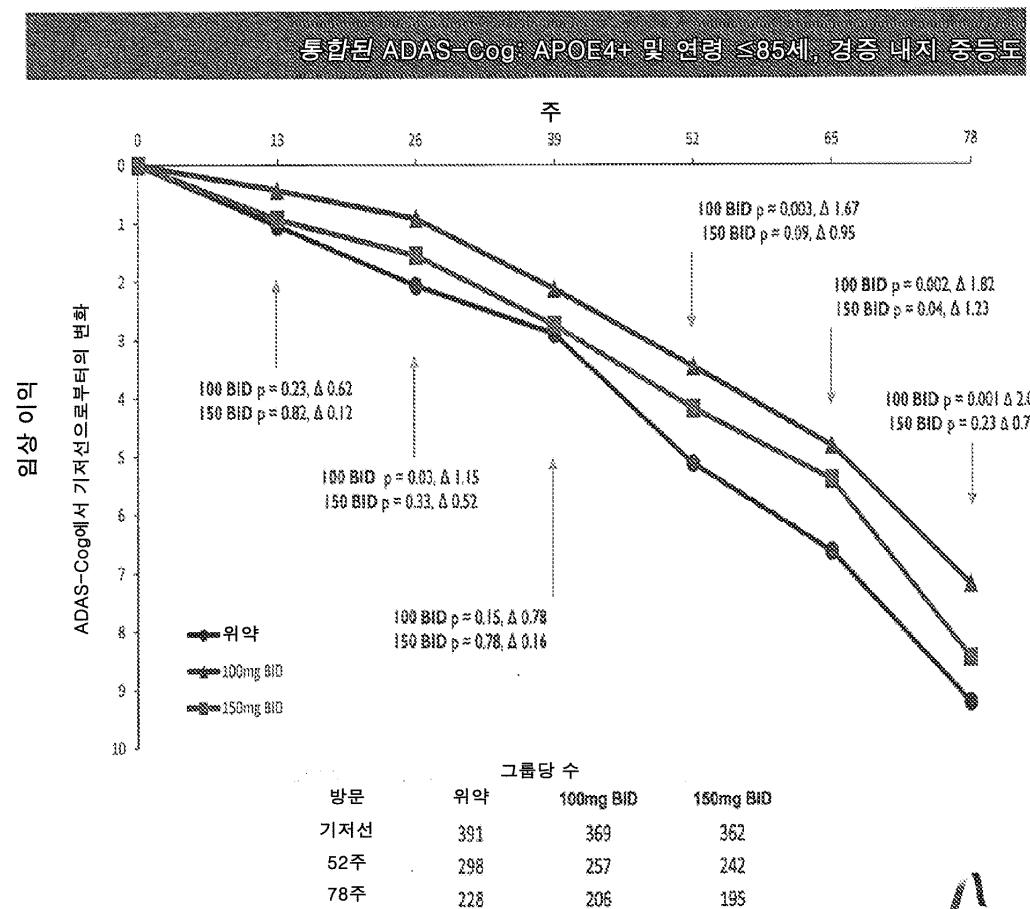


도면2

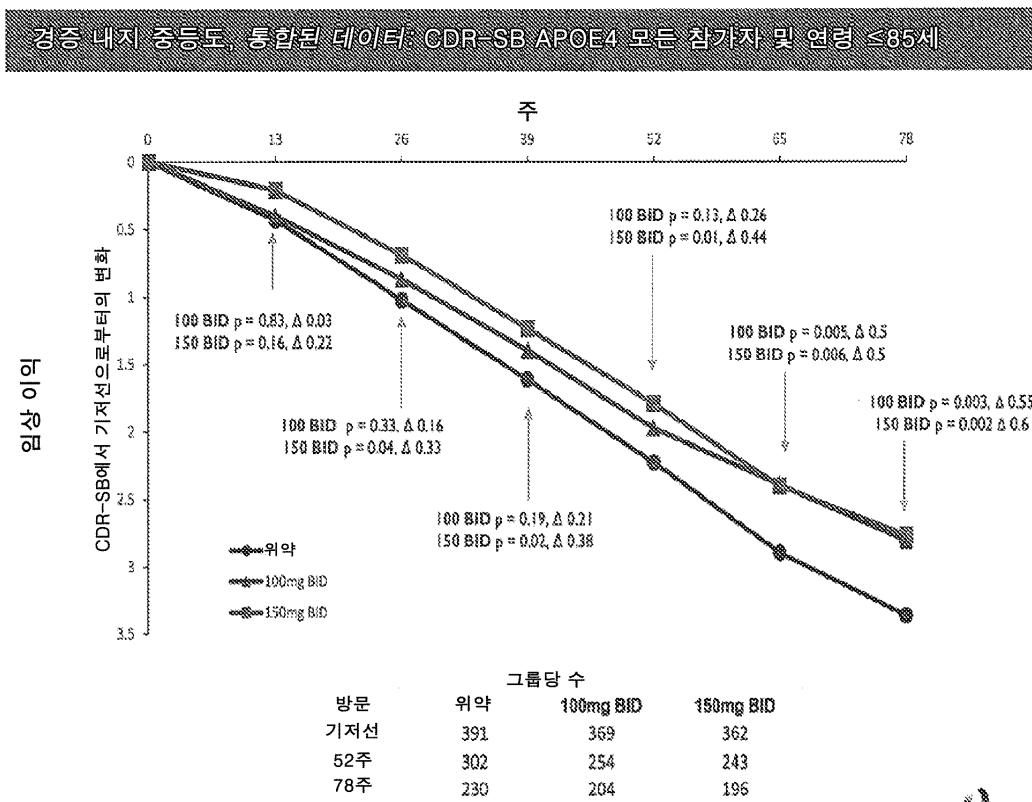
임상이의



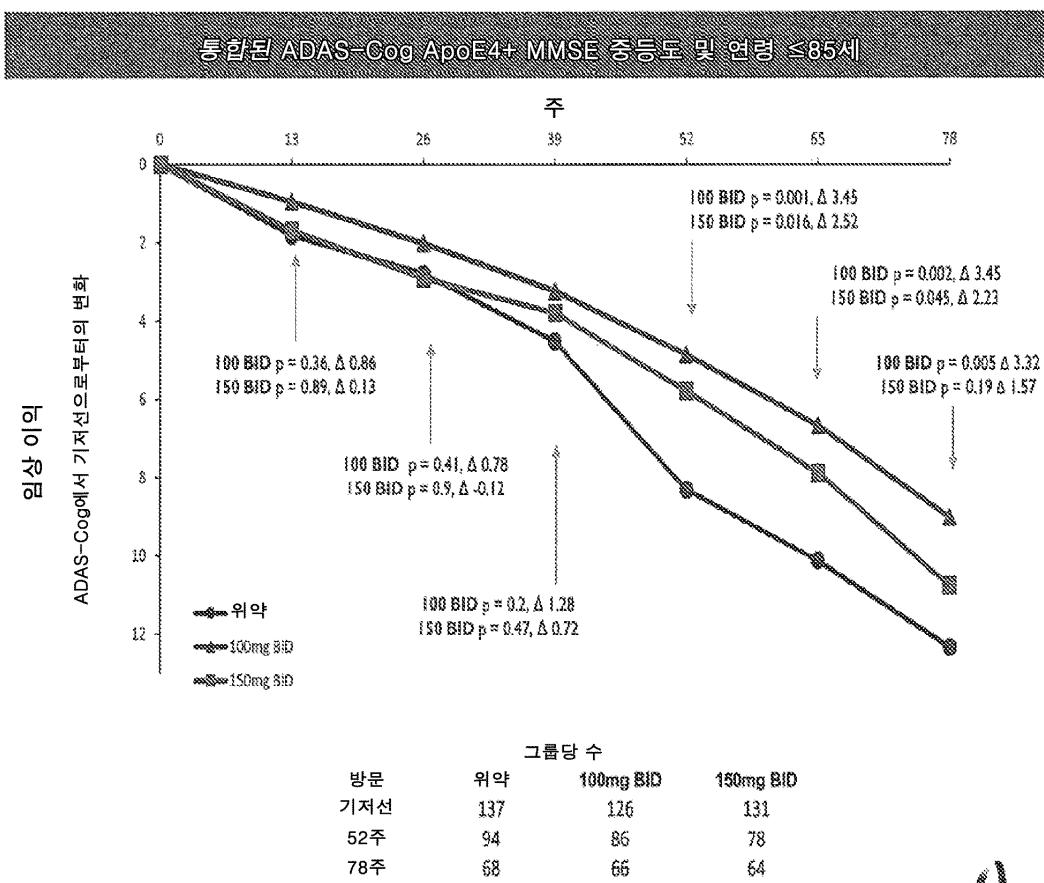
도면3



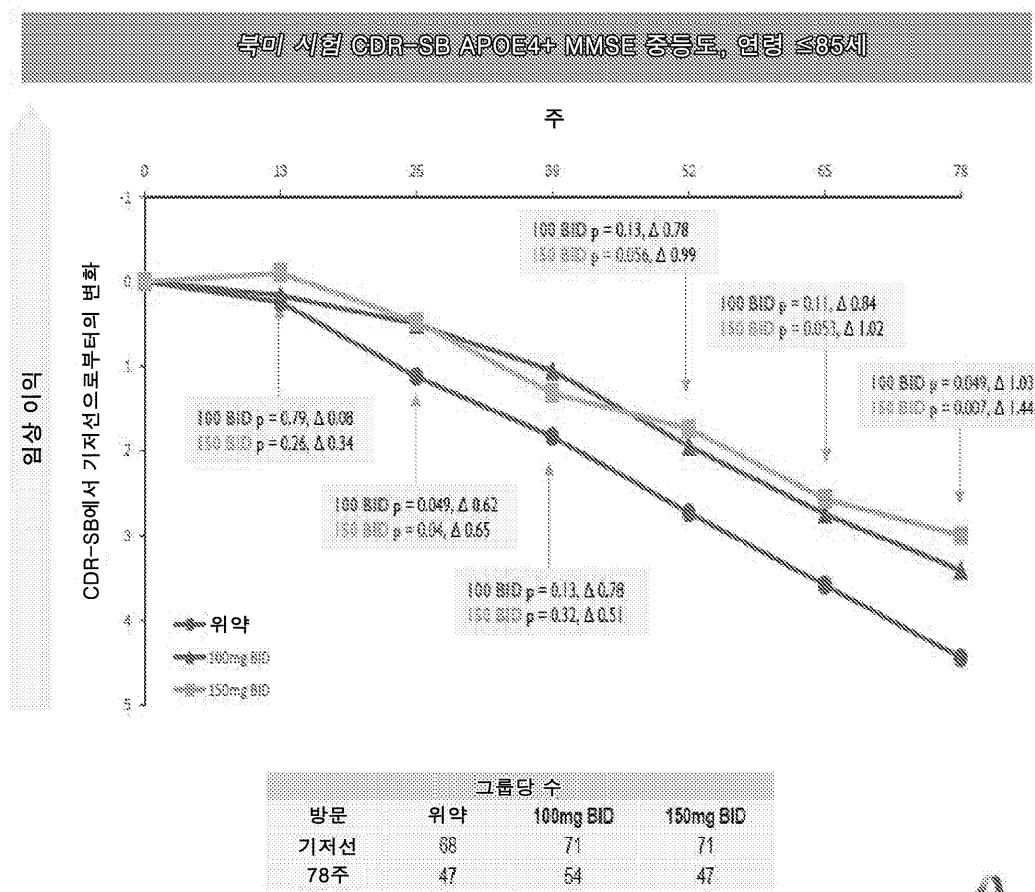
도면4



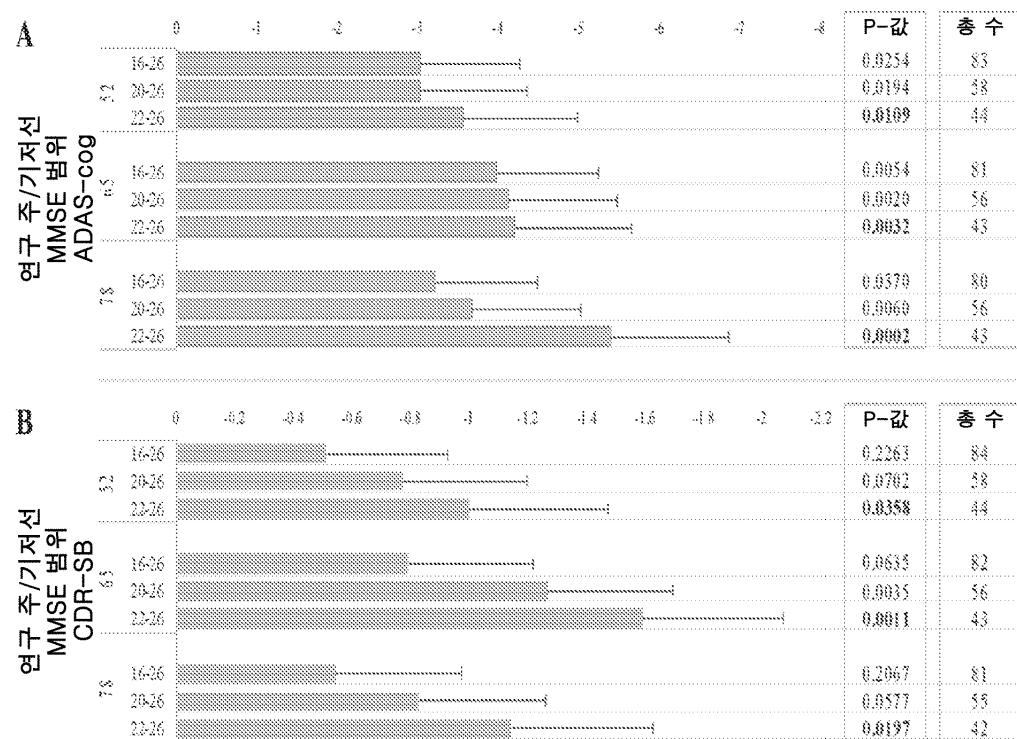
도면5



도면6



도면7



도면8

