



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0155237
(43) 공개일자 2024년10월28일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4155 (2006.01) A61K 47/14 (2017.01)
A61K 9/48 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 31/4155 (2013.01)
A61K 47/14 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7029979</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2023년03월01일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년09월06일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/055160</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/166045
국제공개일자 2023년09월07일</p> <p>(30) 우선권주장
22159408.8 2022년03월01일
유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
모다크 게엠베하
독일, 55234 벤텔스하임, 마이크로포름 링 3</p> <p>(72) 발명자
기제, 아르민
독일, 55234 벤텔스하임, 마이크로포름 링 3
레빈, 요하네스
독일, 55234 벤텔스하임, 마이크로포름 링 3
델 베스코, 에마누엘라
이탈리아, 37135 베로나, 비아 알렉산드로 플레밍 4, 캠퍼스 레비-몬탈치니</p> <p>(74) 대리인
(유)한양특허법인</p> |
|--|---|

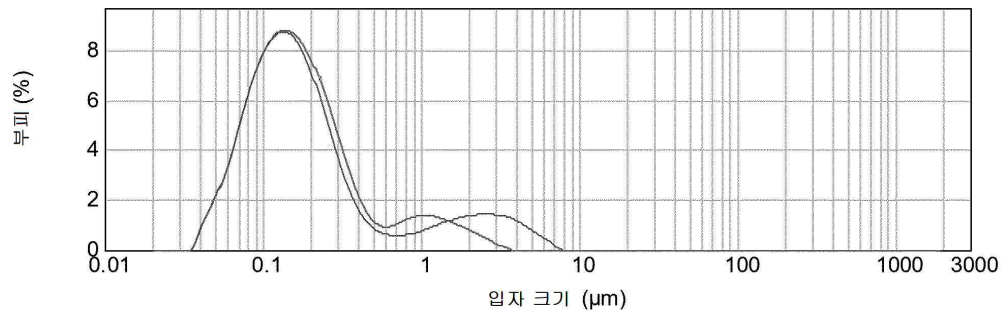
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 디페닐디아졸 유도체를 포함하는 약제학적 조성물 및 사용 방법

(57) 요약

본원에서는 일반식 (A) 또는 (A*)의 디페닐디아졸 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 신경변성 질환, 특히 α -시누클레인병증의 치료를 위해 이것을 사용하는 방법이 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 9/4858 (2013.01)

A61P 25/16 (2018.01)

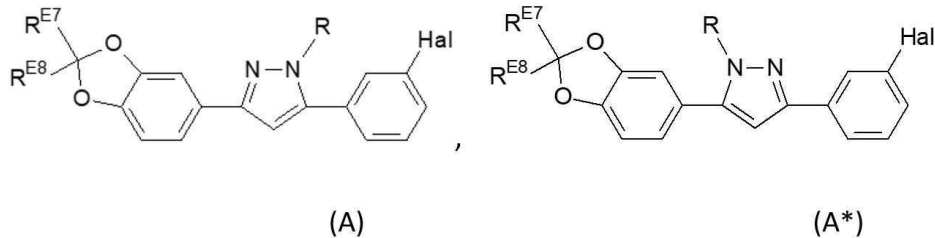
A61P 25/28 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 일반식 (A) 또는 (A*)를 갖는 적어도 하나의 화합물:



또는 그들의 입체이성질체, 라세미체, 수화물 또는 용매화물, -여기서, R은 수소; C₁₋₄ 알킬; 및 -C₁₋₄ 알킬렌-할로겐으로부터 선택되고; Hal은 F, Cl, Br 및 I로부터 선택되고; R^{E7} 및 R^{E8}은 독립적으로 H 또는 F임;

및

약제학적으로 허용 가능한 부형제, -여기서 부형제는 지방산과 폴리에틸렌 글리콜의 적어도 하나의 모노에스테르 및/또는 지방산과 폴리에틸렌 글리콜의 적어도 하나의 디에스테르를 포함함;

를 포함하는 약제학적 조성물로서,

여기서,

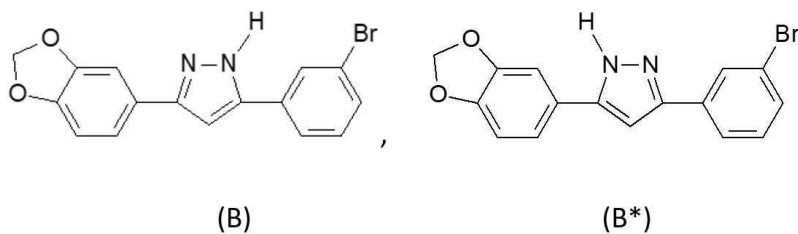
지방산은 C₈-C₂₂ 지방산으로부터 독립적으로 선택되고;

폴리에틸렌 글리콜은 약 20개 내지 약 40개의 에틸렌 옥시드 단위를 함유하는 폴리에틸렌 글리콜로부터 독립적으로 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

여기서 약제학적 조성물이 하기 일반식 (B), (B*)를 갖는 화합물:



또는 그들의 혼합물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

여기서 부형제가 지방산의 모노글리세리드, 지방산의 디글리세리드 및/또는 지방산의 트리글리세리드를 더 포함하고, 여기서 지방산은 C₈-C₂₂ 지방산, 바람직하게는 C₈-C₁₈ 지방산으로부터 독립적으로 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 4

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서,

여기서 폴리에틸렌 글리콜이 약 32개의 에틸렌 옥시드 단위를 함유하는, 약제학적 조성물.

청구항 5

청구항 1 내지 청구항 4 중 어느 한 항에 있어서,

여기서 부형제가 약 20개 내지 약 40개의 에틸렌 옥시드 단위, 바람직하게는 약 32개의 에틸렌 옥시드 단위를 함유하는 폴리에틸렌 글리콜을 더 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 6

청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 있어서,

여기서 지방산이 라우르산을 포함하고, 바람직하게는 지방산이 지방산의 총 중량을 기준으로 30 내지 50 중량%의 라우르산을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 7

청구항 1 내지 청구항 6 중 어느 한 항에 있어서,

여기서 부형제가 지방산과 폴리에틸렌 글리콜의 모노에스테르 및/또는 지방산과 폴리에틸렌 글리콜의 디에스테르의 혼합물을 포함하고, 여기서 지방산은 코코넛 오일 및/또는 수소화 코코넛 오일에서 유래되는, 약제학적 조성물.

청구항 8

청구항 1 내지 청구항 7 중 어느 한 항에 있어서,

여기서 부형제가 지방산과 폴리에틸렌 글리콜의 모노에스테르 및/또는 지방산과 폴리에틸렌 글리콜의 디에스테르의 혼합물을 포함하고, 여기서 지방산은

최대 15 중량%의 카프틸산 (C8),

최대 12 중량%의 카프르산 (C10),

30 내지 50 중량%의 라우르산 (C12),

5 내지 25 중량%의 미리스트산 (C14),

4 내지 25 중량%의 팔미트산 (C16), 및

5 내지 35 중량%의 스테아르산 (C18)

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 9

청구항 1 내지 청구항 8 중 어느 한 항에 있어서,

여기서 부형제가 지방산과 폴리에틸렌 글리콜의 적어도 하나의 모노에스테르 및/또는 지방산과 폴리에틸렌 글리콜의 적어도 하나의 디에스테르를 약 50 중량% 내지 약 80 중량%, 바람직하게는 약 60 중량% 내지 약 75 중량%, 더 바람직하게는 약 72 중량%로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 10

청구항 3 내지 청구항 9 중 어느 한 항에 있어서,

여기서 부형제가 지방산의 모노글리세리드, 지방산의 디글리세리드 및/또는 지방산의 트리글리세리드를 약 10 중량% 내지 약 30 중량%, 바람직하게는 약 15 중량% 내지 약 25 중량%, 더 바람직하게는 약 20 중량%로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 11

청구항 5 내지 청구항 10 중 어느 한 항에 있어서,

여기서 부형제가 약 20개 내지 약 40개의 에틸렌 옥사이드 단위를 함유하는 폴리에틸렌 글리콜을 약 5 중량% 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 5 중량% 내지 약 10 중량%, 더 바람직하게는 약 8 중량%로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 12

청구항 1 내지 청구항 11 중 어느 한 항에 있어서,

여기서 부형제가 폴리에틸렌 글리콜과 지방산의 트리글리세리드 사이의 알코올분해 반응(alcoholysis reaction)에 의해 수득되는, 약제학적 조성물.

청구항 13

청구항 1 내지 청구항 12 중 어느 한 항에 있어서,

여기서 부형제가 약 33℃ 내지 약 64℃, 바람직하게는 약 35℃ 내지 약 55℃, 더 바람직하게는 약 42.5℃ 내지 약 47.5℃, 더욱 더 바람직하게는 약 44℃의 범위의 용융 범위를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 14

청구항 1 내지 청구항 13 중 어느 한 항에 있어서,

여기서 부형제가 약 1 내지 약 16, 바람직하게는 약 7 내지 약 14, 약 11 또는 약 14의 친수성 친유성 균형(hydrophilic lipophilic balance: HLB)을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 15

청구항 1 내지 청구항 14 중 어느 한 항에 있어서,

여기서 약제학적 조성물이 총 약제학적 조성물의 100 중량%를 기준으로, 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 일반식 (A) 또는 (A*)를 갖는 화합물 및 약 95 중량% 내지 약 97 중량%의 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 16

청구항 1 내지 청구항 15 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 포함하는 경구 제형(oral dosage form)으로서, 상기 제형이 약 1mg 내지 약 100 mg의 화합물, 또는 약 5 mg 내지 약 50 mg의 화합물, 바람직하게는 약 10 mg 또는 약 30 mg의 화합물을 포함하는, 경구 제형.

청구항 17

청구항 16에 있어서,

캡슐 형태인, 경구 제형.

청구항 18

단백질 응집(protein aggregation) 및/또는 신경변성 질환(neurodegenerative disease)과 관련된 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 청구항 1 내지 청구항 15 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물 또는 청구항 16 또는 청구항 17에 따른 경구 제형.

청구항 19

청구항 18에 있어서,

여기서 질병이 α -시누클레인병증(α -synucleinopathy)인, 약제학적 조성물 또는 경구 제형.

청구항 20

청구항 19에 있어서,

여기서 시누클레인병증이 다계통위축(multiple system atrophy: MSA), 파킨슨병(Parkinson's disease: PD), 또는 루이 소체 치매(dementia with Lewy bodies: DLB)이고, 바람직하게는 다계통위축(MSA)인, 약제학적 조성물 또는 경구 제형.

청구항 21

청구항 18 내지 청구항 20 중 어느 한 항에 있어서,

여기서 약제학적 조성물이 경구로 투여되고, 음식 섭취와 관계없이 대상체에 투여되는, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원에서는 일반식 (A) 또는 (A*)를 갖는 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 신경변성 질환, 특히 α -시누클레인병증의 치료를 위해 이것을 사용하는 방법이 제공된다.

배경 기술

[0002] 다수의 신경학적 그리고 신경변성 질환이 알려져 있으며, 그 중 많은 질환이 현재 치료할 수 없다. 신경변성 질환에는 헌팅턴병(HD), 할리포르텐-스파츠병, 알츠하이머병(AD), 노인성 치매, 크로이츠펠트-야콥병(CJD), 동맥 경화성 치매, 파킨슨병(PD), 뇌폐색성 혈전혈관염(버거씨병) 등이 있다.

[0003] 신경변성 질환의 한 종류인 α -시누클레인병증(α -synucleinopathies)은 주로 α -시누클레인을 함유하는, 단백질 응집체, 올리고머, 프로토프ibril 및 피브릴의 세포 내 축적을 특징으로 한다. α -시누클레인병증의 예로는 파킨슨병(Parkinson's disease: PD), 루이 소체 치매(dementia with Lewy bodies: DLB) 및 다계통위축(multiple system atrophy: MSA)이 있다.

[0004] 질병 표현형은 병리학적 변화의 국소화에 따라 달라지며, 이것은 주로 자율신경계, 흑질-선조체, 교뇌-소뇌 및 피질계에 영향을 미칠 수 있다. MSA 환자는 우세한 파킨슨증(MSA-P) 또는 소뇌성 운동 실조증(MSA-C)과 함께 자율신경 실조증을 나타낸다(Gilman, 2008). PD 환자는 주로 저운동성-경직 표현형으로 나타나는 반면(Berg, 2018), DLB을 앓는 환자는 인지 장애와 운동 장애가 혼합되어 나타난다(McKeith, 2017). 질병 진행을 늦추는 효과적인 치료법은 없다(Levin, 2016). α -시누클레인 응집 억제제 α -시누클레인병증의 주요 병리생리학적 과정을 표적으로 하는 합리적인 치료적 개입이다(Wong, 2017; Meissner, 2019).

[0005] α -시누클레인병증에서 신경 세포에 대한 병리학적 효과는 α -시누클레인 (올리고머)의 소응집체 형성과 그에 따른 막의 구멍 형성에 의해 유발된다고 여겨진다. α -시누클레인 올리고머는 가장 관련성 있는 신경 독성 종으로 나타났으며 국제 특허 출원 번호 PCT/EP2009/004144호에 공개된 화합물의 표적이 된다. 특정 화합물 중 하나로서, 소분자 화합물인 anle138b는 α -시누클레인병증의 동물 모델에서 강력한 질병 조절 효과를 나타낸다. 이러한 연구에서, anle138b는 높은 경구 생체이용률과 혈액-뇌 장벽 침투를 보여 혈장보다 뇌에서 anle138b의 수치가 5배 더 높았다(Wagner, 2013). 다양한 마우스 모델에서, anle138b는 생체 내 올리고머 축적, 신경 변성 및 질병 진행을 강력하게 억제하였다(Wagner, 2013; Martinez Hernandez, 2018; Wagner, 2015; Brendel, 2019; Levin, 2014; Heras-Garvin, 2019; Wegrzynowicz, 2019).

[0006] Anle138b는 매우 친유성인 분자로, 뇌혈관장벽을 통과하여, 표적 세포에 진입하는 능력을 설명할 수 있지만, 그러나 제제 개발에는 어려움이 있다. 낮은 섭취/공복 효과를 갖는 인간 투여에 유용한 경구용 약제학적 조성물이 유익할 것이다.

발명의 내용

[0007] 발명의 요약

[0008] 본원에서는 다음의 약제학적 조성물을 제공한다:

드, 지방산의 디글리세리드 및/또는 지방산의 트리글리세리드를 약 10 중량% 내지 약 30 중량%, 바람직하게는 약 15 중량% 내지 약 25 중량%, 더 바람직하게는 약 20 중량%로 더 포함한다. 일부 실시 형태에서, 부형제는 약 20개 내지 약 40개의 에틸렌 옥시드 단위, 또는 약 32개의 에틸렌 옥시드 단위를 함유하는 폴리에틸렌 글리콜을 약 5 중량% 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 5 중량% 내지 약 10 중량%, 더 바람직하게는 약 8 중량%로 더 포함한다.

[0024] 부형제는 약 33℃ 내지 약 64℃, 바람직하게는 약 35℃ 내지 약 55℃, 더 바람직하게는 약 42.5℃ 내지 약 47.5℃, 더욱 더 바람직하게는 약 44℃의 범위의 용융 범위를 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 부형제는 약 1 내지 약 16, 바람직하게는 약 7 내지 약 14, 약 11 또는 약 14의 친수성 친유성 균형(hydrophilic lipophilic balance: HLB)을 갖는다.

[0025] 부형제를 수득하는 공정은 제한되지 않는다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜과 지방산의 트리글리세리드 사이의 알코올분해 반응이나 또는 PEG를 사용한 수소화 식물성 오일, 예를 들어 수소화 코코넛 오일 또는 팜핵 오일(palm kernel oil)과 PEG, 예를 들어 PEG-32의 폴리글리콜 분해(polyglycolysis)에 의해 부형제를 수득할 수 있다.

[0026] 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 총 약제학적 조성물의 100 중량%를 기준으로, 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 일반식 (A) 또는 (A^{*})를 갖는 화합물 또는 그들의 혼합물 및 약 95 중량% 내지 약 97 중량%의 부형제를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 총 약제학적 조성물의 100 중량%를 기준으로, 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 일반식 (B) 또는 (B^{*})를 갖는 화합물 또는 그들의 혼합물 및 약 95 중량% 내지 약 97 중량%의 부형제를 포함한다.

[0027] 또한, 본원에서 기재된 약제학적 조성물을 포함하는 경구 제형(oral dosage form)이 제공된다. 상기 경구 제형은 캡슐 형태, 예를 들어 HPMC 캡슐 또는 젤라틴 캡슐 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서 경구 제형은 약 1mg 내지 약 100 mg의 화합물, 즉, 식 (A), (A^{*}), 또는 그들의 혼합물 또는 식 (B), (B^{*}), 또는 그들의 혼합물, 약 5 mg 내지 약 50 mg의 화합물, 또는 약 10 mg 또는 약 30 mg의 화합물을 포함한다.

[0028] 또한, 단백질 응집 및/또는 신경변성 질환, 예를 들어, α-시누클레인병증과 관련된 질병을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 본원에 기재된 약제학적 조성물 또는 경구 제형의 치료학적 유효량이 이를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 또한, 단백질 응집 및/또는 신경변성 질환과 관련된 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 예를 들어 α-시누클레인병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제학적 조성물 또는 경구 제형이 제공된다. 또한, 식 (A), (A^{*}) 또는 그들의 혼합물 또는 식 (B), (B^{*}) 또는 그들의 혼합물로부터 선택된 화합물과, 지방산과 폴리에틸렌 글리콜의 적어도 하나의 모노에스테르 및/또는 지방산과 폴리에틸렌 글리콜의 적어도 하나의 디에스테르를 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 부형제가 제공되며,

[0029] 여기서, 지방산은 C₈-C₂₂ 지방산으로부터 독립적으로 선택되고;

[0030] 폴리에틸렌 글리콜은 약 20개 내지 약 40개의 에틸렌 옥시드 단위를 함유하는 폴리에틸렌 글리콜로부터 독립적으로 선택되고,

[0031] 이것은 단백질 응집 및/또는 신경변성 질환과 관련된 질병의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위해, 예를 들어 α-시누클레인병증의 치료 또는 예방을 위한 것이다. α-시누클레인병증은 다계통위축(MSA), 파킨슨병(PD), 또는 루이 소체 치매(DLB)로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 다계통위축(MSA)이다. 약제학적 조성물 또는 약제는 경구로 투여될 수 있으며, 음식 섭취와 관계없이 대상체에 투여되어야 한다.

[0032] 또한 다음의 조항 중 어느 하나에 따라, 약제학적 조성물, 단위 제형 및 방법이 제공된다:

[0033] 1. 식 (A), (A^{*})의 화합물 또는 그들의 혼합물 및 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드를 포함하는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물로서, 여기서 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드는 모노-, 디- 및 트리-글리세리드의 혼합물, PEG 지방산 모노에스테르 및/또는 디에스테르 및 유리 PEG을 포함하는, 약제학적 조성물.

[0034] 2. 조항 1에 있어서, 식 (B), (B^{*})의 화합물 또는 그들의 혼합물 및 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드를 포함하는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물로서, 여기서 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드는 모노-, 디- 및 트리-글리세리드의 혼합물, PEG 지방산 모노에스테르 및/또는 디에스테르 및 유리 PEG을 포함하는, 약제학적 조성물.

- [0035] 3. 조항 2에 있어서, 약 50 mg 내지 약 300 mg의 식 (B), (B^{*})의 화합물 또는 그들의 혼합물을 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0036] 4. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나, 특히 조항 2 또는 조항 3에 따른 약제학적 조성물을 포함하는 경구 제형.
- [0037] 5. 조항 4에 있어서, 여기서 공복의 건강한 대상체에게 단일 투여량을 투여할 때, 50mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 약 54.3 ng/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 C_{max}를 제공하거나, 100mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 약 156 ng/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 C_{max}를 제공하거나, 200mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 약 458 ng/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 C_{max}를 제공하거나, 300mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 약 704 ng/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 C_{max}를 제공하는, 경구 제형.
- [0038] 6. 조항 4 또는 조항 5에 있어서, 여기서 공복의 건강한 대상체에게 단일 투여량을 투여할 때, 50mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 약 113 ng*h/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 AUC(0-24)을 제공하거나, 100mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 약 366 ng*h/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 AUC(0-24)을 제공하거나, 200 mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 약 1090 ng*h/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 AUC(0-24)을 제공하거나, 300mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 약 1650 ng*h/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 AUC(0-24)을 제공하는, 경구 제형.
- [0039] 7. 조항 4 내지 조항 6 중 어느 하나에 있어서, 여기서 공복의 건강한 대상체에게 단일 투여량을 투여할 때, 50mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 약 3.94 시간의 anle138b의 기하 평균 혈장 T_{1/2}을 제공하거나, 100mg 경구 제형을 포함하는 조성물은 약 10.79 시간의 anle138b의 기하 평균 혈장 T_{1/2}을 제공하거나, 200mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 약 12.76 시간의 anle138b의 기하 평균 혈장 T_{1/2}을 제공하거나, 300 mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 약 16.22 시간의 anle138b의 기하 평균 혈장 T_{1/2}을 제공하는, 경구 제형.
- [0040] 8. 조항 4에 있어서, 적어도 7 일 동안 금식한 건강한 대상체에게 1일 1회로 투여할 때, 100 mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 1일차에 약 135 ng/mL 및 7일차에 약 70.9ng/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 C_{max}를 제공하거나, 200mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 1일차에 약 447 ng/mL 및 7일차에 약 128 ng/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 C_{max}를 제공하거나, 300mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 1일차에 약 910 ng/mL 및 7일차에 약 307ng/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 C_{max}를 제공하는, 경구 제형.
- [0041] 9. 조항 4 또는 조항 8에 있어서, 적어도 7 일 동안 금식한 건강한 대상체에게 1일 1회로 투여할 때, 100mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 1일차에 약 261ng*h/mL 및 7일차에 약 141ng*h/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 AUC(0-tau)를 제공하거나, 200mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 1일차에 약 905ng*h/mL 및 7일차에 약 308ng*h/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 AUC(0-tau)를 제공하거나, 300mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 1일차에 약 2210ng*h/mL 및 7일차에 약 633ng*h/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 AUC(0-tau)를 제공하는, 경구 제형.
- [0042] 10. 조항 4 또는 조항 8 내지 조항 9 중 어느 하나에 있어서, 적어도 7 일 동안 금식한 건강한 대상체에게 1일 1회로 투여할 때, 100mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 7일차에 약 4.23 시간의 anle138b의 기하 평균 혈장 T_{1/2}을 제공하거나, 200mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 7일차에 약 9.48 시간의 anle138b의 기하 평균 혈장 T_{1/2}을 제공하거나, 300mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 7일차에 약 6.07 시간의 anle138b의 기하 평균 혈장 T_{1/2}을 제공하는, 경구 제형.
- [0043] 11. 조항 4에 있어서, 여기서 금식 조건 하에서 건강한 대상체에게 단일 투여량을 투여할 때, 150mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 약 442ng/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 C_{max} 및/또는 약 896 ng*h/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 AUC(0-24) 및/또는 약 11.3시간의 anle138b의 기하 평균 혈장 T_{1/2}을 제공하는, 경구 제형.
- [0044] 12. 조항 4에 있어서, 여기서 섭취 조건 하에서 건강한 대상체에게 단일 투여량을 투여할 때, 150mg 화합물을 포함하는 경구 제형은 약 196 ng/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 C_{max} 및/또는 약 641 ng*h/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 AUC(0-24) 및/또는 약 15.22 시간의 anle138b의 기하 평균 혈장 T_{1/2}을 제공하는, 경구 제형.
- [0045] 13. 조항 4에 있어서, 150mg의 화합물을 포함하는 조성물을 섭취 조건 하의 환자에게 7일 연속으로 1일 1회로 투여할 때, 1일 차에 약 462 ng/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 C_{max}, 및/또는 약 1040 ng*h/mL의 anle138b의 AUC(0-24)를 제공하는, 경구 제형.
- [0046] 14. 조항 4에 있어서, 150mg의 화합물을 포함하는 경구 제형을 섭취 조건 하의 환자에게 7일 연속으로 1일 1회로 투여할 때, 7일 차에 약 160 ng/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 C_{max}, 및/또는 약 388 ng*h/mL의 anle138b

의 AUC(0-24), 및/또는 약 11.7 시간의 anle138b의 $T_{1/2}$ 를 제공하는, 경구 제형.

- [0047] 15. 조항 4에 있어서, 300 mg 화합물을 포함하는 조성물을 섭취 조건 하의 환자에게 7일 연속으로 1일 1회로 투여할 때, 1일 차에 약 933 ng/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 C_{max} , 및/또는 약 2500 ng*h/mL의 anle138b의 AUC(0-24)를 제공하는, 경구 제형.
- [0048] 16. 조항 4에 있어서, 300 mg 화합물을 포함하는 조성물을 섭취 조건 하의 환자에게 7일 연속으로 1일 1회로 투여할 때, 7일 차에 약 365 ng/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 C_{max} , 및/또는 약 722 ng*h/mL의 anle138b의 AUC(0-24), 및/또는 약 12.1 시간의 anle138b의 $T_{1/2}$ 를 제공하는, 경구 제형.
- [0049] 17. 조항 4에 있어서, 150mg의 화합물을 포함하는 조성물을 공복 조건 하의 환자에게 7일 연속으로 1일 2회로 투여할 때, 1일 차에 약 546 ng/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 C_{max} , 및/또는 약 993 ng*h/mL의 anle138b의 AUC(0-24)를 제공하는, 경구 제형.
- [0050] 18. 조항 4에 있어서, 150mg의 화합물을 포함하는 조성물을 공복 조건 하의 환자에게 7일 연속으로 1일 2회로 투여할 때, 7일 차에 약 182 ng/mL의 anle138b의 기하 평균 혈장 C_{max} , 및/또는 약 297 ng*h/mL의 anle138b의 AUC(0-24), 및/또는 약 14.2 시간의 anle138b의 $T_{1/2}$ 를 제공하는, 경구 제형.
- [0051] 19. 단백질 응집 및/또는 신경변성 질환과 관련된 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 따른 약제학적 조성물 또는 조항 4 내지 조항 18 중 어느 하나에 따른 경구 제형.
- [0052] 20. 조항 19에 있어서, 여기서 질병이 α -시누클레인병증이고, 예를 들어, 여기서 시누클레인병증이 다계통위축(MSA), 파킨슨병(PD), 또는 루이 소체 치매(DLB)이고, 바람직하게는 다계통위축(MSA)인, 약제학적 조성물 또는 경구 제형.
- [0053] 21. 단백질 응집 및/또는 신경변성 질환과 관련된 질병을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 따른 약제학적 조성물의 치료학적 유효량 또는 조항 4 내지 조항 18 중 어느 하나에 따른 경구 제형을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0054] 22. 조항 21에 있어서, 여기서 질병이 α -시누클레인병증이고, 예를 들어, 여기서 시누클레인병증이 다계통위축(MSA), 파킨슨병(PD), 또는 루이 소체 치매(DLB)이고, 바람직하게는 다계통위축(MSA)인, 방법.
- [0055] 경구 제형은 하나 이상의 단위로 투여될 수 있으며, 여기서 각 단위는 약 10mg 내지 약 50mg, 또는 약 10mg 또는 30mg의 식 (B), (B^{*})의 화합물 또는 그들의 혼합물을 포함한다.

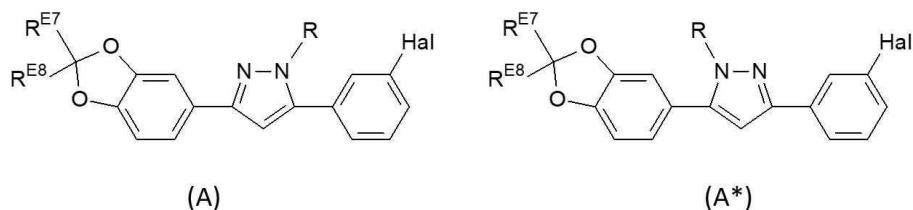
도면의 간단한 설명

- [0056] 도 1은 나노밀링된 anle138b의 입자 크기 분포를 나타내는 그래프이다. Y축은 부피(%)이고, x축은 로그 스케일의 입자 크기(μm)이다.
- 도 2a-도 2d는 실시예 1.2에 기재된, 래트 제제 연구에서 각 그룹에서의 래트 3마리 각각의 PK C_{max} 프로파일을 나타내는 그래프이다.
- 도 3은 건강한 자원자에게 DP를 단일 투여한 후, anle138b의 혈장 농도에 대한 로그 플롯이다.
- 도 4a 및 도 4b는 건강한 자원자에게 1일차(4a) 및 7일차(4b)에 anle138b DP의 다중 투여 혈장 농도에 대한 로그 플롯이다.
- 도 5는 anle138b DP의 단일 투여 혈장 농도에 대한 음식 효과(food effect)의 로그 플롯이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0057] 본 개시는 하기 일반식 (A) 또는 (A^{*})를 갖는 적어도 하나의 화합물과,
- [0058] 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 여기서 부형제는 지방산과 폴리에틸렌 글리콜의 적어도 하나의 모노에스테르 및/또는 지방산과 폴리에틸렌 글리콜의 적어도 하나의 디에스테르를 포함한다.
- [0059] 본 개시에 따른 조성물은, 특히 AUC로 측정된 경우, 안전성, 우수한 생체이용률 및/또는 생체이용률에 대한 음식 섭취의 영향이 거의 없거나 전혀 없는 것을 포함하는 유리한 특성을 가진다.

[0060] 본원에서 개시된 약제학적 조성물에는 활성 약제학적 성분(API)으로서 PCT/EP2009/004144호에서 공개된 일반식 (A) 또는 (A^{*})를 갖는 비시클릭 화합물:



[0061]

[0062] 또는 그들의 입체이성질체, 라세미체, 수화물 또는 용매화물을 포함하고,

[0063] 여기서

[0064] R은 수소, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₄ 알킬렌-할로젠으로부터 선택되고;

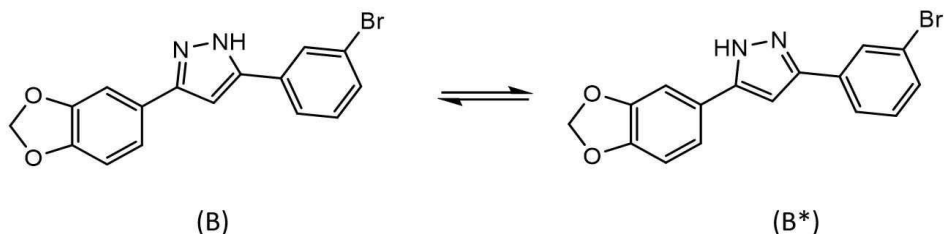
[0065] Hal은 F, Cl, I 또는 Br로부터 선택되고;

[0066] R^{E7} 및 R^{E8}은 각각 독립적으로 H 또는 F이다.

[0067] 일부 실시 형태에서, R^{E7}, R^{E8} 및 R은 각각 수소(H)이다.

[0068] 일부 실시예에서, Hal은 Br이다.

[0069] 일부 실시예에서, API는 anle138b이다. 본원에서 사용되는 "anle138b"는 일반식 (A) 및 (A^{*})의 디페닐-피라졸의 아종(subspecies)이다. 화학명은 3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-5-(3-브로모페닐)-1H-피라졸이고, 하기의 식 (B) 및 (B^{*})를 갖는 호변이성질체로서 존재한다.



[0070]

[0071] Anle138b는 아밀로이드 생성 경로를 따라 미스폴딩과 관련된 구조적 에피토프에 대한 높은 친화도 결합을 기반으로 독성 올리고머를 조절하는 혁신 신약(first-in-class) 화합물을 나타낸다. 결합은 독성 올리고머를 불안정하게 만들고, 막에서 올리고머 구멍 형성을 방지하며, 프리온과 같은 α-시누클레인 응집의 증식을 차단하는 것으로 나타났다(Wagner, 2013; Martinez Hernandez, 2018; Camilleri, 2020; Ghio, 2019). Anle138b는 병적 응집체에 대해 구조-의존적인 결합을 나타내었고, α-시누클레인 뿐만 아니라 프리온 단백질, Abeta(아밀로이드 베타, Aβ), 및 tau와 같은, 기타 질병-관련 아밀로이드 생성 단백질에 대해서도 시험관 내 및 생체 내에서 병적 올리고머의 형성을 강력하게 억제하였다(Wagner, 2013; Martinez Hernandez, 2018; Camilleri, 2020; Ghio, 2019; Deeg, 2015; Reiner, 2018; Wagner, 2015). anle138b의 분자적 작용 모드는 또한 수 마이크로초 시간 스케일에서 모든-원자 분자 동역학 시뮬레이션을 통해 연구되었다. 이 연구는 anle138b의 결합 메커니즘에 대한 통찰을 제공하였다. anle138b는 작은 올리고머에 결합하였고, 펩티드 응집체 형성 과정에서 이러한 구조를 직접 조절할 수 있는 능력을 나타내었다. 중요한 것은, anle138b가 모노머에 결합하지 않으므로, 이에 따라 그들의 생리학적 작용을 방해하지 않는다는 것이다. 이론에 얽매이고 싶지 않지만, anle138b는 올리고머에서의 분자 간 수소 결합의 전체 수를 감소시키고, 응집 상태의 샘플링을 선호하지 않으며, 작은 올리고머 펩티드 응집체 내에서 구조적 분포를 재구성하는 것으로 나타났다(Matthes, 2017).

[0072] 원칙적으로, 일반식 (A) 또는 (A^{*})를 갖는 적어도 하나의 화합물 또는 그들의 모든 입체이성질체, 라세미체, 수화물 또는 용매화물은 본원에 개시된 약제학적 조성물의 제조에 사용될 수 있다.

- [0073] 일반식 (A) 또는 (A^{*})를 갖는 적어도 하나의 화합물의 모든 호변이성질체, 결정질 형태 또는 비정질 형태는 본원에 개시된 약제학적 조성물의 제조에 사용될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0074] 바람직한 실시 형태에서, anle138b(식 (B), (B^{*}) 또는 혼합물)는 본원에 개시된 약제학적 조성물의 제조에 활용된다.
- [0075] 본 발명에 따르면, 용어 "제제(formulation)" 및 "약제학적 조성물"은 상호 교환 가능하게 사용될 수 있으며, 대상체, 바람직하게는 인간 환자에게 투여하기 위한 조성물과 관련된다. "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 무독성 고체, 반고체 또는 액체 담체 또는 희석제를 의미한다. 일부 실시 형태에서 부형제는 제제화되지 않은 화합물에 비해 향상된 생체이용률을 조성물에 부여한다. 본원에 개시된 약제학적 조성물은 일반식 (A), (A^{*}) 또는 그들의 혼합물을 갖는 적어도 하나의 화합물과 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하며, 여기서 부형제는 지방산과 폴리에틸렌 글리콜(PEG)의 적어도 하나의 모노에스테르 및/또는 지방산과 폴리에틸렌 글리콜(PEG)의 적어도 하나의 디에스테르를 포함한다. 또한, 부형제는 지방산의 모노글리세리드, 지방산의 디글리세리드, 지방산의 트리글리세리드 또는 그들의 혼합물과 같은 글리세리드를 더 포함할 수 있다. 더욱이, 부형제는 지방산과 반응하지 않는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)(즉, "유리(free) 폴리에틸렌 글리콜" 또는 "유리 PEG")을 더 포함할 수 있다.
- [0076] 일 실시 형태에서, 부형제는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 지방산 에스테르(특히 지방산과 폴리에틸렌 글리콜의 적어도 하나의 모노에스테르 및 지방산과 폴리에틸렌 글리콜의 적어도 하나의 디에스테르), 글리세리드(특히 지방산의 모노글리세리드, 지방산의 디글리세리드 및 지방산의 트리글리세리드) 및 유리 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0077] 지방산과 폴리에틸렌 글리콜의 모노에스테르 및/또는 디에스테르에 존재하는 폴리에틸렌 글리콜 및 지방산, 글리세리드 및 유리 폴리에틸렌 글리콜은 각각 동일하거나 상이할 수 있다. 제조의 용이성을 위해, PEG 지방산 에스테르, 글리세리드 및 유리 폴리에틸렌 글리콜에 존재하는 폴리에틸렌 글리콜과 지방산은 각각 동일하다.
- [0078] 부형제에서 지방산과 PEG의 적어도 하나의 모노에스테르 및/또는 디에스테르의 양은 특별히 제한되지 않으며, 바람직하게는 약 50 중량% 내지 약 80 중량%, 더 바람직하게는 약 60 중량% 내지 약 75 중량%, 더욱 더 바람직하게는 약 72 중량%의 범위이다. 바람직한 실시 형태에서, 부형제는 약 10 중량% 내지 약 30 중량%, 더 바람직하게는 약 15 중량% 내지 약 25 중량%, 더욱 더 바람직하게는 약 20 중량%의 글리세리드를 포함한다. 바람직하게는, 부형제는 약 5 중량% 내지 약 20 중량%, 더 바람직하게는 약 5 중량% 내지 약 10 중량%, 더욱 더 바람직하게는 약 8 중량%의 유리 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 PEG 1500을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 부형제는 약 72 중량%의 지방산과 PEG의 적어도 하나의 모노에스테르 및/또는 디에스테르, 약 20 중량%의 글리세리드 및 약 8 중량%의 유리 PEG를 포함한다.
- [0079] 본 발명의 약제학적 조성물 중의 지방산과 PEG의 적어도 하나의 모노에스테르 및/또는 디에스테르, 글리세리드 및 유리 폴리에틸렌 글리콜 모두는 부형제의 일부로 간주되며, 상기의 양을 결정할 때 고려된다.
- [0080] 지방산은 지방족 사슬을 갖는 모노카르복실산이다. 지방족 사슬은 분지형 또는 선형일 수 있으며 일반적으로 선형이다. 일 실시 형태에서, 지방족 사슬은 히드록시기 치환기를 포함할 수 있다. 지방산의 단일 종류 또는 혼합물이 본 발명의 지방산으로서 사용될 수 있다. 쉽게 이용 가능하기 때문에, 지방산의 혼합물을 선택할 수 있다.
- [0081] 지방산은 불포화(즉, 탄소-탄소 이중 결합을 포함)될 수 있거나 또는 포화될 수 있고, 일반적으로 포화될 수 있다. 지방산의 혼합물을 사용하는 경우, 지방산은 바람직하게는 주로 포화될 것이고, 예를 들어, 혼합물은 적어도 75 중량%의 포화 지방산, 더 바람직하게는 적어도 80 중량%의 포화 지방산을 함유할 것이다.
- [0082] 지방산의 조성은 그 중에서도 그들의 지방족 사슬의 길이에 의해 확인된다. 지방산은 일반적으로 길이가 8 내지 22개의 탄소(C₈-C₂₂)인 지방족 사슬을 갖고, 특정 실시 형태에서는 길이가 8 내지 18개의 탄소(C₈-C₁₈)이다. 적합한 지방산의 예로는 카프릴산 (C8:0), 카프르산 (C10:0), 라우르산 (C12:0), 미리스트산 (C14:0), 팔미트산 (C16:0), 스테아르산 (C18:0), 올레산 (C18:1), 리놀레산 (C18:2), γ-리놀레산 (C18:3), 리시놀레산 (C18:1, (OH)), 아라키드산 (C20:0), 및/또는 베헨산 (C22:0)을 포함한다. 바람직하게는 지방산은 라우르산 (C12:0)을 포함한다. 더 바람직하게는 지방산은 라우르산 (C12:0)을 미리스트산 (C14:0), 팔미트산 (C16:0), 및/또는 스테아르산 (C18:0)과 조합하고, 선택적으로 카프릴산 (C8:0) 및/또는 카프르산 (C10:0)과 조합한다. 더욱 더 바람직하게는 지방산은 라우르산 (C12:0), 미리스트산 (C14:0), 팔미트산 (C16:0), 및 스테아르산 (C18:0)을 포함하고, 선택적으로 카프릴산 (C8:0) 및/또는 카프르산 (C10:0)을 포함한다. 더욱 바람직하게는 지방산은 카프릴산

(C8:0), 카프르산 (C10:0), 라우르산 (C12:0), 미리스트산 (C14:0), 팔미트산 (C16:0), 및 스테아르산 (C18:0)을 포함한다. (Cx:y)는 지방산에 사용되는 표기법으로, 여기서 x는 지방산 사슬의 탄소 원자 수를 나타내고, y는 지방산 사슬의 불포화 탄소 결합 수를 나타낸다.

[0083] 이하에서, 중량 백분율은 지방산의 총 중량을 기준으로 한다.

[0084] 카프릴산은 존재하지 않을 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 지방산은 카프릴산을 포함하며, 바람직하게는 적어도 0.5 중량%, 더 바람직하게는 적어도 1 중량%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 3 중량%의 양으로 포함한다. 바람직하게는 지방산은 최대 20 중량%, 더 바람직하게는 최대 15 중량%, 더욱 더 바람직하게는 최대 10 중량%의 카프릴산을 포함한다. 지방산은 바람직하게는 최대 15 중량%의 카프릴산을 포함한다.

[0085] 카프르산은 존재하지 않을 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 지방산은 카프르산을 포함하며, 바람직하게는 적어도 0.5 중량%, 더 바람직하게는 적어도 1 중량%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 3 중량%의 양으로 포함한다. 바람직하게는 지방산은 최대 20 중량%, 더 바람직하게는 최대 15 중량%, 더욱 더 바람직하게는 최대 10 중량%의 카프르산을 포함한다. 지방산은 바람직하게는 최대 12 중량%의 카프르산을 포함한다.

[0086] 바람직한 실시 형태에서, 지방산은 라우르산을 포함하며, 바람직하게는 적어도 20 중량%, 더 바람직하게는 적어도 30 중량%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 40 중량%의 양으로 포함한다. 바람직하게는 지방산은 최대 60 중량%의 라우르산, 더 바람직하게는 최대 50 중량%의 라우르산을 포함한다. 지방산은 바람직하게는 30 내지 50 중량%의 라우르산을 포함한다.

[0087] 바람직한 실시 형태에서, 지방산은 미리스트산을 포함하며, 바람직하게는 적어도 1 중량%, 더 바람직하게는 적어도 5 중량%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 10 중량%의 양으로 포함한다. 바람직하게는 지방산은 최대 40 중량%, 더 바람직하게는 최대 30 중량%, 더욱 더 바람직하게는 최대 25 중량%의 미리스트산을 포함한다. 지방산은 바람직하게는 5 내지 25 중량%의 미리스트산을 포함한다.

[0088] 바람직한 실시 형태에서, 지방산은 팔미트산을 포함하며, 바람직하게는 적어도 1 중량%, 더 바람직하게는 적어도 4 중량%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 5 중량%, 더 바람직하게는 적어도 10 중량%의 양으로 포함한다. 바람직하게는 지방산은 최대 40 중량%, 더 바람직하게는 최대 30 중량%, 더욱 더 바람직하게는 최대 25 중량%의 팔미트산을 포함한다. 지방산은 바람직하게는 4 내지 25 중량%의 팔미트산을 포함한다.

[0089] 바람직한 실시 형태에서, 지방산은 스테아르산을 포함하며, 바람직하게는 적어도 1 중량%, 더 바람직하게는 적어도 5 중량%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 10 중량%의 양으로 포함한다. 바람직하게는 지방산은 최대 40 중량%, 더 바람직하게는 최대 35 중량%, 더욱 더 바람직하게는 최대 30 중량%, 더 바람직하게는 최대 25 중량%의 스테아르산을 포함한다. 지방산은 바람직하게는 5 내지 35 중량%의 스테아르산을 포함한다.

[0090] 상기에서 언급된 지방산 중 하나 이상의 혼합물도 또한 구상된다.

[0091] 전형적인 조성물에서의 지방산 혼합물은 하기와 같이 예시될 수 있다(지방산의 총 중량을 기준으로 중량 백분율로, 중량%):

[0092] 최대 15 중량%의 카프릴산,

[0093] 최대 12 중량%의 카프르산,

[0094] 30 내지 50 중량%의 라우르산,

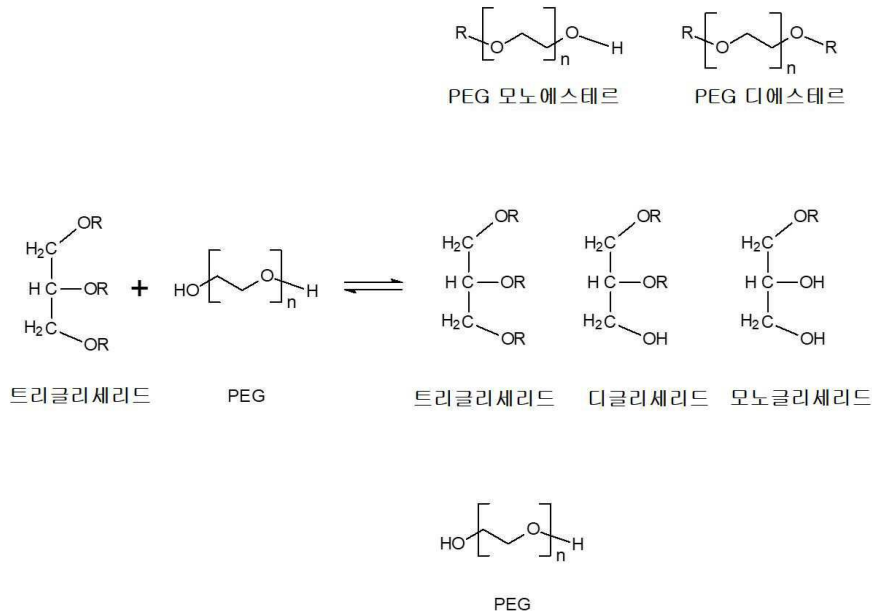
[0095] 5 내지 25 중량%의 미리스트산,

[0096] 4 내지 25 중량%의 팔미트산, 및

[0097] 5 내지 35 중량%의 스테아르산.

[0098] 지방산은 천연 또는 합성 유래일 수 있으며, 바람직하게는 천연 유래이다. 일부 지방산은 식물성 및 동물성 지방이 풍부하다. 비-제한적인 예로는 코코넛 오일, 팜핵 오일, 해바라기 오일, 미강유(rice bran oil), 홍화유, 참기름, 땅콩 오일, 팜 오일, 올리브 오일, 대두 오일, 포도씨 오일, 린시드 오일, 대두 오일, 텔로(tallow), 톨유(tall oil), 콩과 식물 오일(legume oils), 코코아 버터, 시어 버터 및 그들의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는 지방산은 코코넛 오일, 팜핵 오일 또는 그들의 혼합물이며, 더 바람직하게는 코코넛 오일이다. 또한 수소화 코코넛 오일 또는 수소화 팜핵 오일과 같은 수소화 지방산을 사용할 수 있으며, 바람직한 것은 수소화 코코넛 오일이다.

- [0099] 폴리에틸렌 글리콜(PEG)은 화학식 $H-(O-CH_2CH_2)_n-OH$ 를 갖는 화합물이다. 폴리에틸렌 옥시드 또는 마크로골(Macrogol)로도 또한 알려져 있다. 에틸렌 옥시드 반복 단위의 평균 개수(n)는 다양할 수 있으며, 예를 들어 약 6개 내지 약 200개, 바람직하게는 약 6개 내지 약 100개, 더 바람직하게는 약 6개 내지 약 40개, 더욱 더 바람직하게는 약 20개 내지 40개의 범위일 수 있다. 일부 실시 형태에서, PEG는 평균적으로 약 32개의 에틸렌 글리콜 단위(즉, PEG-32)를 갖는다. 지방산 및 PEG의 모노에스테르 및/또는 디에스테르에서의 PEG는 서로 다른 길이의 PEG 사슬, 즉 서로 다른 양의 에틸렌 글리콜(에틸렌 옥시드, EO) 단위를 포함할 수 있다. 본원에서 개시된 지방산 및 PEG의 모노에스테르 및/또는 디에스테르는 약 300 내지 약 2000 g/mol(Da)의 분자량을 갖는 PEG를 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, PEG는 약 260 내지 약 10,000 g/mol, 바람직하게는 약 260 내지 약 4,400 g/mol, 더 바람직하게는 약 260 내지 약 1,800g/mol, 더욱 더 바람직하게는 약 880 내지 1,800 g/mol의 분자량을 갖는다. 일부 실시 형태에서, PEG는 약 1500 g/mol의 분자량을 갖는다.
- [0100] 일부 실시 형태에서, 부형제는 지방산과 PEG의 모노에스테르 및 디에스테르를 포함하며, 각각 약 32개의 에틸렌 글리콜 단위를 갖는 PEG와 상이에서 정의된 지방산을 갖는다. 지방산은 카프릴산 (C_8), 카프르산 (C_{10}), 라우르산 (C_{12}), 미리스트산 (C_{14}), 팔미트산 (C_{16}), 및/또는 스테아르산 (C_{18})일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 바람직한 지방산은 라우르산 (C_{12})을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 모노-, 디- 및 트리글리세리드는 글리세롤 및, 카프릴산 (C_8), 카프르산 (C_{10}), 라우르산 (C_{12}), 미리스트산 (C_{14}), 팔미트산 (C_{16}), 및/또는 스테아르산 (C_{18})을 함유하고, 바람직하게는 라우르산 (C_{12})을 함유하는 지방산 성분을 포함한다.
- [0101] 부형제는 일반적으로 비-수성(non-aqueous)이다. 그것은 본질적으로 양친매성인 반고체 왁스 물질 형태일 수 있다. 그의 구조로 인하여 부형제는 표면 활성이 있다.
- [0102] 부형제는 일반적으로 혼합물이므로, 특정 용융점이 아니라 용융 범위가 있다. 부형제의 용융 범위는 약 33°C 내지 약 64°C, 바람직하게는 약 35°C 내지 약 55°C, 더 바람직하게는 약 42.5°C 내지 약 47.5°C, 더욱 더 바람직하게는 약 44°C의 범위일 수 있다. 부형제가 화합물의 혼합물을 함유하는 경우, 일반적으로 정해진 용융점이 아니라 용융 범위를 나타낸다. 일부 실시 형태에서, 본원에 개시된 부형제는 혼합물, 예를 들어 모노-, 디- 및 트리글리세리드 및 PEG 지방산 에스테르를 함유하고, 약 38°C의 개시 용융 온도와 약 43°C의 최대 용융 온도를 갖는 용융 범위를 나타낸다.
- [0103] 부형제는 또한 HLB 값(친수성-친유성 균형)을 특징으로 할 수 있다. HLB 값은 예를 들어, 약 1 내지 약 16, 바람직하게는 약 7 내지 약 14, 더 바람직하게는 약 11 내지 약 14, 또는 11 또는 14의 범위일 수 있다.
- [0104] 전달 특성(예를 들어, 즉시 방출, 지속 방출)은 당업자가 적절한 용융점과 HLB를 선택함으로써 변경할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 부형제 및 API는 체온에서 에멀션으로 존재한다.
- [0105] 바람직한 유형의 부형제는 폴리옥실글리세리드이다. 예를 들어, 폴리옥실글리세리드는 상표명 Gelucire[®], 예컨대 Gelucire[®] 43/01(지방산의 모노-, 디- 및 트리글리세리드 에스테르(C_8 내지 C_{18} USP "경질 지방")), Gelucire[®] 44/14(라우로일 폴리옥실-32 글리세리드), Gelucire[®] 48/16(폴리에틸렌 글리콜 모노스테아레이트), Gelucire[®] 50/13(스테아로일 폴리옥실-32 글리세리드) 및 Gelucire[®] 59/14(라우로일 폴리옥실-32 글리세리드 및 PEG 6000의 혼합물)로 입수할 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 부형제는 Gelucire[®] 44/14이다.
- [0106] 라우로일 폴리옥실글리세리드 및 기타 관련된 폴리머에 대한 정보는, 예를 들어, 『Panigrahi, 2017, Jannin, 2009 및 Strickley, 2004』에서 확인할 수 있다.
- [0107] 부형제는 임의의 적합한 방법으로 합성할 수 있다. 일 실시 형태에서, 부형제는 지방산의 글리세리드와 폴리에틸렌 글리콜 사이의 부분적 알코올 분해, 예를 들어, 선택적으로 수소화 코코넛 오일 및/또는 선택적으로 수소화 팜핵유와 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG-32 사이의 부분적 알코올 분해에 의해 제조될 수 있다. 가능한 반응은 하기의 스킴에 나타내었다:



[0108]

[0109] "PEG 모노에스테르" 지방산과 폴리에틸렌 글리콜의 모노에스테르

[0110] "PEG 디에스테르" 지방산과 폴리에틸렌 글리콜의 디에스테르

[0111] "트리글리세리드" 지방산의 트리글리세리드

[0112] "디글리세리드" 지방산의 디글리세리드

[0113] "모노글리세리드" 지방산의 모노글리세리드

[0114] "PEG" 폴리에틸렌 글리콜

[0115] 상기 스킴에서, **R**은 적어도 하나의 지방산의 잔기(residue)(즉, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^*$, 여기서 R^* 이 지방산의 지방족 사슬이며, 선택적으로 히드록시기로 치환됨)를 나타내고, **n**은 PEG에서 반복되는 에틸렌 옥시드 단위의 수를 나타낸다. 지방산 $\text{HO}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^*$ 는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0116] 특정 실시 형태에서, 부형제는 PEG와 함께 수소화 식물성 오일의 폴리글리콜 분해, 예를 들어 선택적으로 수소화 코코넛 오일 또는 선택적으로 수소화 팜핵 오일을 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG-32와 함께 사용하여 수득된다. 다른 실시 형태에서, 부형제는 지방산과 함께 폴리올의 에스테르화에 의해 수득될 수 있다. 예를 들어, 지방산과 함께 글리세롤의 에스테르화, 지방산과 함께 폴리에틸렌 글리콜(PEG)의 에스테르화 및 혼합이다. 유리 PEG는 부형제에 존재할 수 있다. 원하는 경우, 추가로 유리 폴리에틸렌 글리콜을 첨가할 수 있다.

[0117] 약제학적 조성물 중의 일반식 (A) 및/또는 (A^{*})를 갖는 화합물과 부형제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 약제학적 조성물은, 예를 들어, 약 2 중량% 내지 약 10 중량%, 바람직하게는 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 일반식 (A) 및/또는 (A^{*})를 갖는 화합물을 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은 총 약제학적 조성물의 100 중량%를 기준으로, 약 90 중량% 내지 약 98 중량%(바람직하게는 약 95 중량% 내지 약 97 중량%)의 부형제를 포함할 수 있다.

[0118] 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 약 90 중량% 내지 약 98 중량%, 바람직하게는 약 95 중량% 내지 약 97 중량%의 부형제, 즉 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드와 약 2 중량% 내지 약 10 중량%, 바람직하게는 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 일반식 (A) 및/또는 (A^{*})를 갖는 화합물을 포함한다. 특정 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 약 90 중량% 내지 약 98 중량%, 바람직하게는 약 95 중량% 내지 약 97 중량%의 부형제, 즉 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드와 약 2 중량% 내지 약 10 중량%, 바람직하게는 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 일반식 (B) 및/또는 (B^{*})를 갖는 화합물을 포함한다.

[0119] 약제학적 조성물은 개별 환자의 임상 상태, 약제학적 조성물의 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정 및 의사에게 알려진 기타 요인을 고려하여, 우수한 의료 관행과 일치하는 방식으로 제제화되고 투여된다. 따라서, 본원에서 의 목적을 위한 약제학적 조성물의 "유효량"은 이러한 고려 사항에 따라 결정된다.

- [0120] 본원에 개시된 약제학적 조성물은 바람직하게는 경구 투여를 위해 제제화되며, 정제, 캡슐, 당의정(caplet) 등의 형태, 바람직하게는 캡슐의 형태로 단위 투여될 수 있다.
- [0121] 일 실시 형태에서, 단위 제형은 5mg 내지 100mg, 또는 10mg 내지 75mg, 또는 10mg 내지 50mg, 또는 10mg 또는 30mg의 일반식 (A), (A^{*}) 또는 그들의 혼합물을 갖는 화합물을 포함한다. 특정 실시 형태에서, 단위 제형은 5mg 내지 100mg, 또는 10mg 내지 75mg, 또는 10mg 내지 50mg, 또는 10mg 또는 30mg의 일반식 (B), (B^{*}) 또는 그들의 혼합물을 갖는 화합물을 포함한다.
- [0122] 본 발명의 약제학적 조성물은 의학(medicine)에서 사용하기 위한 것이다. 특히, 본 발명의 약제학적 조성물은 단백질 응집 및/또는 신경변성 질환과 관련된 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이다.
- [0123] 일반식 (A) 및/또는 (A^{*})를 갖는 화합물은 본 발명의 약제학적 조성물의 제조에서 사용될 수 있으며, 여기서 약제학적 조성물은 단백질 응집 및/또는 신경변성 질환과 관련된 질병을 치료 또는 예방하기 위한 것이다. 특정 실시 형태에서, 일반식 (B) 및/또는 (B^{*})를 갖는 화합물은 본 발명의 약제학적 조성물의 제조에 사용된다.
- [0124] 추가의 실시 형태에서, 본 발명은 단백질 응집 및/또는 신경변성 질환과 관련된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로서, 이것은 본 발명의 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시 형태에서, 본 방법은 일반식 (B) 및/또는 (B^{*})를 갖는 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0125] 단백질 응집과 관련된 질병은 적어도 하나의 단백질 또는 그의 단편 또는 유도체의 응집된 형태의 존재를 특징으로 하며, 여기서 단백질은 α -시누클레인, 프리온 단백질, Abeta(아밀로이드 베타, A β), tau, 아밀로이드 전구체 단백질(APP), 슈퍼옥사이드 디스뮤타아제, 면역글로불린, 아밀로이드-A, 트랜스타이레틴(transthyretin), 베타 2-마이크로글로불린, 시스타틴 C, 아포지방단백질(apolipoprotein) A1, TDP-43, 체도 아밀로이드 폴리펩티드(islet amyloid polypeptide), ANF, 겔솔린(gelsolin), 인슐린, 리소자임, 피브리노겐, 헌팅틴(huntingtin) 및 아탁신과, Poly-Q 연신(Poly-Q stretch)을 갖는 기타 단백질로 구성되는 군으로부터 선택된다. 바람직하게는 α -시누클레인, 프리온 단백질, Abeta(아밀로이드 베타, A β), 및 tau, 더 바람직하게는 α -시누클레인이다.
- [0126] 질병의 예로는 파킨슨병, 다계통위축, 루이 소체 치매(DLB), 프리온병, 알츠하이머병, 전두측두엽 치매, 근위축성측삭경화증, 헌팅턴병, 척수 소뇌성 운동 실조증(spino cerebellar ataxias) 및 기타 Poly-Q 질환, 유전성 뇌 아밀로이드 혈관병증, 가족성 아밀로이드 다발신경병증, 원발성 전신 아밀로이드증(AL 아밀로이드증), 반응성 전신 아밀로이드증(AA 아밀로이드증), 제II형 당뇨병, 주사-국소화 아밀로이드증, 베타-2 마이크로글로불린 아밀로이드증, 유전성 비-신경병 아밀로이드증 및 핀란드 유전성 전신 아밀로이드증이 포함되지만 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는, 질병은 파킨슨병, 다계통위축(MSA) 또는 루이소체 치매(DLB)이다.
- [0127] 본원에서 사용되는, 용어 "치료" 및 "치료 방법" 뿐만 아니라 그의 다른 형태에는 예방적(preventative)(예를 들어, 예방을 위한(prophylactic)), 치유력이 있는(curative) 또는 완화적(palliative) 치료가 포함된다. 본원에서 사용되는, 용어 "치료"에는 상태, 질병 또는 장애의 적어도 하나의 부작용 또는 부정적 효과 또는 증상을 완화시키거나 감소시키는 것을 포함한다. 이러한 상태, 질병 또는 장애는 α -시누클레인병증, 예를 들어 MSA, PD, DLB 등을 포함하는 신경변성 질환일 수 있다.
- [0128] "투여"라는 용어는, 환자에게 본 발명의 약제학적 조성물 또는 단위 복용량을 제공하는 것을 의미한다.
- [0129] "치료학적 유효량"이라는 용어는, 투여할 때 임상이가 찾고 있는 세포, 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하기에 충분한 화합물, 예를 들어 일반식 (A) 및/또는 (A^{*}) 또는 일반식 (B) 및/또는 (B^{*})를 갖는 화합물의 양을 의미한다.
- [0130] "대상체" 및 "환자"라는 용어는, 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 예를 들어, 포유류 대상체, 바람직하게는 인간 또는 인간 환자에 대해 사용된다.
- [0131] 단수형 "a," "an," 및 "the"는 특별히 달리 명시되지 않는 한 복수형 관사를 나타낼 수 있다.
- [0132] "중량%"라는 용어는, 예를 들어 약제학적 조성물의 총 중량과 같은 총 중량의 중량 백분율을 의미한다. 일부 실시 형태에서, 단위 투여량은 단위 투여량의 총 약제학적 조성물의 100 중량%를 기준으로, 본원에 개시된 화합물의 약 2 중량% 내지 약 10 중량%를 포함한다. 구체적인 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 총 약제학적 조성물

의 100 중량%를 기준으로, 약 3 중량% 내지 약 5 중량%의 본원에 개시된 화합물과 약 95 중량% 내지 약 97 중량%의 부형제를 포함한다.

- [0133] 본원에서 사용되는, 캡슐의 경우 제형의 총 중량에 대한 언급은 캡슐 자체의 중량을 제외한, 캡슐 내용물의 총 중량을 의미한다. 캡슐의 종류는 제한적이지 않으며, 젤라틴 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)를 포함하는, 천연 또는 합성 재료로 제조될 수 있다.
- [0134] 본원에서 사용되는, 용어 "1일 1회(once daily)" 및 "QD"는 1일 1회의 복용량 투여, 약 매 24시간마다 1회 복용량 투여하는 것을 의미한다. 본원에서 사용되는, 용어 "1일 2회(twice daily)" 및 "BID"는 1일 2회의 복용량 투여, 일반적으로 오전 1회, 저녁 1회로 복용량 투여하는 것을 의미한다.
- [0135] 본원에서 사용되는, 용어 "약"은 수정하는 수치 값을 한정하기 위한 것이며, 그러한 값을 오차 범위 내의 변수로 표시한다. 차트나 데이터 표에 주어진 평균값에 대한 표준 편차와 같은 특정 오차 범위가 언급되지 않은 경우, 용어 "약"은 언급된 값을 포함하는 범위와 유효 숫자를 고려하여 그 수치까지 반올림하거나 내림하여 포함되어지는 범위를 의미하는 것으로 이해해야 한다.
- [0136] "병용 요법(combination therapy)"이라는 용어는 본원에 기재된 치료학적 장애를 치료하기 위해 두 가지 이상의 치료제를 투여하는 것을 의미한다. 이러한 투여는 이들 치료제를 실질적으로 동시에 투여하는 것을 포함하며, 예를 들어 활성 성분의 고정 비율을 갖는 단일 제형 또는 각 활성 성분별 여러 개의 별도 제형으로 투여하는 것을 포함한다. 또한, 이러한 투여는 각각의 종류의 치료제를 순차적인 방식으로 사용하는 것도 또한 포함한다. 어느 경우든, 치료 요법은 본원에 기재된 장애를 치료하는데 있어 약물 조합의 유의한 효과를 제공할 것이다. 비제한적인 예로는 파킨슨병의 치료에 있어서, 일반식 (A) 및/또는 (A^{*}) 또는 일반식 (B) 및/또는 (B^{*})를 갖는 화합물은, 예를 들어, 도파민 작용성 활성 약제 성분(API) 또는 항파킨슨병 API와 함께 투여될 수 있으며, 이것은 뇌에서 도파민 관련 활동을 증가시킨다. 이러한 API는 예를 들어, 도파민 전구체, 도파민 작용제, 도파민 및/또는 도파민 작용제의 분해 억제제, 도파 탈탄산효소 억제제(dopa decarboxylase inhibitors) 및 기타 API로부터 선택될 수 있다(Cacabelos, 2017). 일반식 (A) 또는 (A^{*})를 갖는 화합물과 함께 투여될 수 있는 치료용 화합물에는 레보-도파(levo-DOPA), 카르비도파(carbidopa), 오피카폰(opicapone), 라사길린(rasagiline) 등이 포함된다.
- [0137] 약동학(PK) 용어 "Tmax", "Cmax", "T_{1/2}", "AUC_{0-t}", "AUC₀₋₂₄", 및 "AUC_{0-inf}"는 해당 기술 분야에 공지된 용어이다. Tmax는 최대 관찰 농도의 시간을 나타내고, Cmax는 최대 관찰 농도를 나타내고, T_{1/2}는 Cmax가 절반으로 떨어지는데 걸리는 시간을 나타내고, AUC_{0-t}는 시간 0에서 설정 시간 t까지의 혈장 농도 대(versus) 시간 곡선 아래의 면적이고, AUC₀₋₂₄는 시간 0에서 24시간까지의 혈장 농도 대 시간 곡선 아래의 면적이고, AUC_{0-inf}는 시간 0에서 무한대까지의 농도-시간 곡선 아래의 면적이다. 특정 실시 형태에서, 일반식 (B) 및/또는 (B^{*})의 화합물(즉, anle138b)은 혈장에서 측정되고, 본원에 개시된 PK 파라미터는 anle138b의 측정을 나타낸다.
- [0138] 용어 "생체이용률" 또는 약칭으로서 "BA"는 약물, 즉, 일반식 (A) 또는 (A^{*})를 갖는 화합물이 신체에 흡수되어 약제학적 효과를 갖는 양을 의미한다. 예를 들어, 생체이용률은 섭취 또는 공복 상태의 대상체나 환자에게 투여한 후 전신 순환계에서 약물의 분율을 나타낼 수 있다.
- [0139] 약제학적 제제 분야에서 일부 조성물의 약동학(PK) 성능은 위장(GI)계에 음식이 존재 또는 부재 여부에 따라 영향을 받는다는 것이 잘 알려져 있다. "음식 효과 연구"는 섭취와 공복 치료 사이의 약물 생체이용률(BA)에 대한 음식의 효과를 관찰하기 위해 일반적으로 수행된다. 따라서, 음식 효과를 나타내는 경구 제형의 투여는 바람직하게는 "공복" 조건, 예를 들어 식사 1시간 전 또는 식사 2시간 후에 이루어질 수 있다. 본원에서 사용되는, 용어 "음식과 관계없이(without regard to food)" 또는 "식사와 관계없이"는 약물에 대한 인간의 노출이 음식에 의해 실질적으로 영향을 받지 않으며, 본 발명의 약물 제제, 즉 약제학적 조성물이 인간 대상체의 섭취 상태와 관계없이 투여될 수 있음을 의미한다. 일부 실시 형태에서, 건강한 대상체에게 식 (B), (B^{*}) 또는 그들의 혼합물의 단일 복용량을 투여하는 경우, anle138b의 공복 AUC(0-24) 대 섭취 AUC(0-24)의 비율은 1.5 미만, 바람직하게는 1.4 미만이다.
- [0140] 음식 효과 연구에 대한 미국 FDA 요구 사항, 공복 상태 및 "섭취 상태"의 정의는 <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2001-D-0040-0003> (2020년 7월 22일)에서 확인할 수 있으며, 이 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0141] 전술한 실시 형태에 대해, 본원에 개시된 각 실시 형태는 다른 개시된 실시 형태에 각각 적용 가능한 것으로 간주된다. 예를 들어, 조성물의 실시 형태에서 언급된 특징은 본원에 개시된 사용의 실시 형태에서 사용될 수 있으며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다.

[0142] 특정의 바람직한 실시 형태를 참조하여 본원을 개시하였으므로, 다른 실시 형태는 본 명세서를 고려하면 당업자에게 명백해질 것이다. 본원은 조성물의 제조 및 본원의 사용 방법을 상세하게 설명하는 이하의 실시예들을 참조하여 추가로 설명된다. 당업자에게는 본원의 범위를 벗어나지 않고도 재료와 방법 양자 모두에 대한 다수의 수정이 실행될 수 있다는 것이 명백할 것이다.

[0143] 실시예

[0144] 실시예 1.1: anle138b 제제 연구

[0145] Anle138b는 친유성 화합물이다. 제제 개발을 위해 anle138b의 용해도를 높이는 방법을 평가하기 위한 연구가 수행되었다.

[0146] 제제는 젤라틴 캡슐로 제조되었으며, 약물 로딩, 생물학적 관련 용해 배지인 0.1N HCl, 모의 위액(SGF) 및 공복 상태의 모의 장액(Fasted State Simulated Intestinal Fluid: FaSSIF)에서의 시험관 내 용해, 생체 내(랫트에서의 PK)에 대하여 테스트되었다.

[0147] 초기의 부형제 스크린에서, anle138b가 용해성을 나타내는 3개의 제제로 제조되었다. 제제의 조성과 0.1N HCl 용액으로부터의 용해 데이터는 표 1에 제공되었다.

[0148] 표 1: anle138b 테스트 제제

비히클 #	제제 (각 성분 %)	로딩 (mg)	0h* %	2h* %	4h* %
1	PEG400 + Kolliphor® RH40 + TPGS + 에탄올 (42:42:7:9)	25	94.7	92.5	84.1
1	PEG400 + Kolliphor® RH40 + TPGS + 에탄올 (42:42:7:9)	50	91.0	43.8	12.3
2	Transcutol + Solutol HS + TPGS (20:60:20)	25	93.2	90.2	87.9
2	Transcutol + Solutol HS + TPGS (20:60:20)	50	91.0	76.6	41.4
3	PEG400 + Caprylol® 90 + Kolliphor® RH40 (35:20:45)	50	94.5	94.2	47.5

[0149]

[0150] * 0.1N HCl 용해 용액 중의 제제로부터 anle138b의 방출 백분율, h=시간(들)

[0151] Caprylol® 90 = 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트 (유형 II);

[0152] Kolliphor® RH40 = PEG-40 수소화 피마자 오일;

[0153] Solutol = 폴리에틸렌 글리콜 (15)-히드록시스테아레이트;

[0154] TPGS = 비타민 E, D-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 석시네이트;

[0155] Transcutol = 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르.

[0156] 비히클 1, 2, 3은 우수한 용해도를 갖는 것이 선택되었고, 0.1N HCl 배지에서 용해에 대해 추가로 테스트되었다. 용해 데이터는 비히클 1이 25 mg 용량에서 느리게 용해되었고, 50mg 용량에서 너무 빨리 용해되었음을 나타낸다. 비히클 2는 25mg 용량에서 느리게 용해되었고, 50mg 용량에서 너무 빨리 용해되었다. 비히클 3은 50mg 용량에서 우수한 용해 프로파일을 나타내었고 모의 위액(SGF) 및 공복 상태 모의 장액(FaSSIF)에서 추가로 테스트되었다. 두 배지 모두에서, 샘플은 시간이 지남에 따라 증가하는 큰 플레이트를 나타내기 시작했으며, 60분 후에 관찰된 빠른 방출 프로파일을 설명할 수 있었다.

[0157] 표 2A 및 표 2B는, 각각 SGF 및 FaSSIF 중의 3개의 샘플의 평균으로서 비히클 3을 사용한 제제의 용해 속도를

제공하였다.

표 2A: SGF 중의 anle138b 비히클 3 제제의 용해

SGF 중의 비히클 3 에서의 50 mg/mL anle138b 방출 %					
시간 (분)	베셀 1	베셀 2	베셀 3	평균	RSD%
5	29.293	43.893	66.454	46.547	40.222
15	59.634	59.182	70.950	63.255	10.541
30	84.425	79.404	84.882	82.904	3.666
45	72.357	93.465	41.047	68.956	38.247
60	72.765	86.934	58.712	72.804	19.382
90	47.701	50.821	49.848	49.457	3.228
120	51.712	49.143	39.873	46.909	13.276
무한대	45.141	49.329	35.425	40.238	12.298

표 2B: FaSSIF 중의 anle138b 비히클 3 제제의 용해

FaSSIF 중의 비히클 3 에서의 50 mg/mL anle138b 방출 %					
시간 (분)	베셀 1	베셀 2	베셀 3	평균	RSD%
5	94.030	114.596	108.047	105.557	9.954
15	106.864	111.794	101.109	106.589	5.017
30	107.077	112.012	95.475	104.855	8.096
45	73.405	91.249	56.471	73.708	23.594
60	51.508	87.395	47.848	62.250	35.105
90	66.738	76.173	41.934	61.615	28.703
120	40.946	44.224	31.375	38.848	17.185
무한대	37.827	40.422	31.784	36.677	12.084

두 배지(SGF 및 FaSSIF)에서의 시각적 관찰: 샘플은 미세 현탁액에서 큰 플레이크/덩어리로 외관이 변하기 시작했으며, 용해 실행의 45-60분 후 시간이 경과함에 따라 증가하였다. 이것은 이 시점 이후에 나타난 %claim 감소와 일치한다.

두번째 접근법에서는, API를 나노밀링함으로써 용해도를 증가시키는 방법을 테스트하였다. 비히클은 순수 중에 1% w/v의 HPMC Pharmacoat 603(Shin-Etsu) 및 0.25% w/v의 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 용해하여 제조하였고; anle138b를 첨가하고 현탁액을 Retsch Mill MM200으로 0.6mm 직경의 이트륨 지르코늄 비드를 사용하여, 3회의 연속적인 사이클(각각 99분)로 밀링한 후, 생성된 현탁액을 회수하여 복용량을 투여할 때까지 일정한 자기 교반 하에 두었다. 나노밀링된 샘플의 평균 입자 크기 분포(PSD)는 다음과 같다: D(10) 0.07 μm , D(50) 0.156 μm , 및 D(90) 1.57 μm . 도 1은 나노밀링된 제제의 2개의 배치에 대한 입자 크기 분포 그래프를 나타내었다.

표 3A 및 표 3B는, 각각 SGF 및 FaSSIF 중의 3개의 샘플의 평균으로서 나노밀링된 제제의 용해 속도를 제공하였다.

[0165] 표 3A: SGF 중의 anle138b 나노밀링된 제제의 용해

SGF 중의 50 mg/mL anle138b 나노밀링된 제제의 방출					
시간 (분)	베셀 1	베셀 2	베셀 3	평균	RSD%
5	1.195	1.950	1.928	1.931	0.916
15	1.1663	1.581	1.650	1.631	2.702
30	1.226	1.288	1.284	1.631	2.702
45	1.105	0.925	0.955	0.955	9.692
60	0.907	0.319	0.928	0.718	48.148
90	0.705	0.514	0.610	0.610	15.664
120	0.637	0.599	0.516	0.584	10.596
무한대	0.884	0.469	0.431	0.595	42.257

[0166]

[0167] 표 3B: FaSSIF 중의 anle138b 나노밀링된 제제의 용해

FaSSIF 중의 비히클 3 에서의 50 mg/mL anle138b 방출 %					
시간 (분)	베셀 1	베셀 2	베셀 3	평균	RSD%
5	8.656	8.607	8.843	8.702	1.433
15	8.826	8.848	8.665	8.779	1.138
30	8.972	9.240	9.031	9.081	1.550
45	9.027	8.980	8.911	8.973	0.653
60	9.040	8.818	9.000	8.953	1.321
90	9.593	9.371	9.388	9.451	1.308
120	9.201	9.334	9.370	9.302	0.957
무한대	9.287	9.242	9.399	9.310	0.868

[0168]

[0169] 나노밀링된 제제는 2시간 후 10% 미만의 API를 방출하는 느리고 안정적인 방출 프로파일을 나타내었다. 이것은 허용할 수 없는 방출 프로파일로서 간주되었다. 약물 제품은 용해 과정 내내 미세 현탁액으로서 나타났다.

[0170] 세번째 접근법에서는, anle138b가 단일 용해화제인, 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드, 즉, 그의 상표명 Gelucire[®] 44/14로도 알려진 지방산의 모노에스테르 및/또는 디에스테르, 지방산의 모노-, 디-, 트리-글리세리드 및 유리 PEG의 혼합물로 제제화되었다.

[0171] 표 4A 및 표 4B는, 각각 SGF 및 FaSSIF 중의 3개의 샘플의 평균으로서 캡슐 중의 anle138b 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드 제제의 용해 속도를 제공하였다.

[0172] 표 4A: SGF 중의 anle138b 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드의 용해

SGF 중의 50 mg/mL anle138b 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드					
시간 (분)	베셀 1	베셀 2	베셀 3	평균	RSD%
5	6.335	6.987	11.501	8.274	34.001
15	35.601	54.012	46.824	45.479	20.401
30	71.137	93.224	72.555	78.972	15.655
45	91.814	109.075	71.892	90.927	20.464
60	98.409	111.684	81.575	97.223	15.521
90	99.598	108.475	85.179	97.751	12.028
120	93.646	99.305	80.709	92.422	12.065
무한대	88.403	99.305	79.128	88.945	11.355

[0173]

[0174] 표 4B: FaSSiF 중의 anle138b 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드의 용해

FaSSiF 중의 50 mg/mL anle138b 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드					
시간 (분)	베셀 1	베셀 2	베셀 3	평균	RSD%
5	8.853	8.059	9.341	8.751	7.392
15	58.037	63.880	60.453	60.790	4.830
30	96.011	104.515	102.318	100.948	4.373
45	107.572	113.679	113.458	111.570	3.105
60	111.606	113.454	113.458	112.872	0.973
90	112.110	113.409	113.194	112.904	0.617
120	111.288	112.338	111.845	111.823	0.470
무한대	112.159	110.403	111.572	111.378	0.803

[0175]

[0176] 표 4A 및 표 4B는 캡슐이 용해 실험 후 대략 15 내지 30분 후에 용해되었고, 생물학적으로 관련성이 있는 모의 유체(모의 위액(SGF) 및 공복 상태 장액(FaSSiF))에서 지속적인 방출 프로파일을 제공하며 임상적 사용에 적합한 것으로 간주되었음을 나타내었다.

[0177] 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드("Gelucire[®] 44/14")를 포함하는 제제가 추가적인 전-임상 및 임상 개발을 위해 선택되었다. 연구 결과, 사이즈가 00인 캡슐 셀에서 캡슐 제제(각각 캡슐 당 10mg 및 30mg anle138b의 2개의 용량 강도 및 1개의 플라시보)에서의 반고체와 부형제로서 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드(Gelucire[®] 44/14)로 구성된 제제가 확인되었다.

[0178] 실시예 1.2 래트에서의 제제 연구

[0179] 수컷 스프라그-도리(Sprague-Dawley) 래트(n=3/arm)에서의 하기 표 5에서와 같이, anle138b의 다양한 제제를 단일 경구 투여한 후 anle138b의 약동학을 평가하기 위해 래트 연구가 실시되었다.

[0180] 표 5: 래트 연구에서 사용된 anle138b 제제

제제	Anle138 (10 mg/kg; 2 mL/kg)	조성
A		PEG400 (35%) (Sigma) Capryol [®] 90 (20%) (Gattefosse) Kolliphor [®] RH40 (45%) (Sigma)
B	나노밀링됨	HPMC Pharmacoat 603 중의 현탁액(1% w/v) (Shin-Etsu)
C		PEG400 (Sigma)
D		라우로일 폴리옥실-32 글리세리드 (Gattefosse)

[0181]

[0182] Capryol[®] 90 = 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트(유형 II);

[0183] Kolliphor[®] RH40 = PEG-40 수소화 피마자 오일.

[0184] 제제 A의 제조: 비히클은 Kolliphor[®] RH40(Sigma Aldrich; 최종 부피의 45%), PEG400(Sigma Aldrich; 최종 부피의 35%) 및 Capryol 90(Gattefosse; 최종 부피의 20%)을 칭량함으로써 제조하였다. 혼합물을 교반하였고 약 50℃(자동 온도 조절 장치로 조절된 수조 사용)로 약 15분 동안, 투명한 액체를 획득할 때까지 가열하였다. Anle138b를 비히클에 첨가하여 50℃에서 계속적으로 교반하였다. 혼합물을 15분 동안 더 교반하였고, 10분 동안 초음파 처리하여 시각적으로 투명한 용액을 얻었다.

[0185] 투여 제제 B의 제조: 비히클은 순수 중에 1% w/v의 HPMC Pharmacoat 603(Shin-Etsu) 및 0.25% w/v의 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 용해하여 제조하였고; anle138b를 첨가하였고, 현탁액을 Retsch Mill MM200으로 0.6mm 직경의 이트럼 지르코늄 비드를 사용하여, 3회의 연속적인 사이클(각각 99분)로 밀링한 후, 생성된 현탁액을 회수하여 복용량을 투여할 때까지 일정한 자기 교반 하에 두었다. 나노밀링된 샘플의 평균 입자 크기 분포(PSD)는

다음과 같다: D(10) 0.07 μm , D(50) 0.156 μm , 및 D(90) 1.57 μm .

[0186] 투여 제제 C의 제조: anle138b를 PEG400(Sigma Aldrich)에 첨가하였고, 테스트 물질이 완전히 용해될 때까지 일정한 자기 교반 하에 두었다.

[0187] 투여 제제 D의 제조: 비히클(Gattefosse; 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드)을 그것의 용융점보다 적어도 20℃ 높게 가열하였고, anle138b를 일정한 자기 교반 하에서 첨가하였다. 제제는 자동 온도 조절 장치로 조절된 수조에서 40℃로 유지되었고, 처치실의 주사기와 캐놀라도 투여 전에 미리 조립하여 가열하였다.

[0188] Anle138b는 투여 당일에 제제화되었지만, 단, 제제 C는 하루 전에 미리 제조되었다.

[0189] Charles River Italia로부터 공급된 수컷 스프라그-도리(SD) 래트(n=3/제제)는 5일 동안 순응(acclimatization)을 위해 준비되었다. 식사 요법은, 먹이를 전날 저녁에 치웠고, 투약 당일에 투여하고 4시간 후에 먹이를 공급한 것을 제외하고는 자유롭게(ad libitum) 하였다. 동물에게 상기와 같이 제제화된 anle138b(10 mg/kg)를 경구 투여하였다. 투여 후 24시간에 걸쳐 각 동물의 개별적인 연속 혈장 프로파일을 도출하였다.

[0190] 실제 체중은 복용량 투여 당일에 기록되었다. 복용량은 복용량 투여 시 동물의 체중을 고려하여 조정되었다.

[0191] 투여 제제는 위관영양(gastric gavage)(2mL/kg)을 통해 경구로 투여되었고; 투여 후 남은 제제는 폐기되었다.

[0192] 경구 투여 후, 각 래트의 꼬리 정맥으로부터 혈액 샘플을 다음과 같은 상세한 시점에서 수집하였다: 투여 전, 투여 후 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간 및 24시간.

[0193] 약 150 μL 의 혈액을 항응고제(K3 EDTA)를 함유하는 튜브로 수집하였고, 분쇄된 습식-얼음 위에 놓은 다음, 가능한 한 빨리, 어떤 경우든 1시간 이내에 원심분리하였다(+4℃에서 2000 g, 10분 간). 얻어진 혈장은 적혈구 펠렛으로부터 분리한 다음, 고유하게(uniquely) 표지된 투명 폴리프로필렌 튜브로 옮겼고, 고체 이산화탄소로 즉시 냉동시키거나 또는 명목상의 -20℃의 냉동고에서 냉동시켰다.

[0194] PK 프로파일링은 Phoenix™ WinNonlin을 사용한 비구획 분석으로 수행하였다. 모든 계산은 명목 샘플링 타임(nominal sampling times)을 활용하였다. 가능한 경우, anle138b에 대한 전신 노출은 선형-대수 사다리꼴 규칙(linear-logarithmic trapezoidal rule)을 사용하여 투여 개시로부터 최종 정량화 가능한 시간-지점(AUC0-t, t=8h)까지의 혈장 농도 시간 곡선 아래의 면적(AUC)을 계산함으로써 측정하였다. 관찰된 최대 피크 혈장 농도(Cmax)와 관찰 시간(Tmax)은 관찰된 데이터를 검사하여 측정하였다.

[0195] 투여 제제들 사이의 anle138b의 상대적 생체이용률(유리%)은 전신 노출(AUC0-t)을 비교하여 계산되었으며, 적어도 2자리의 유효 숫자로 반올림하여 보고하였다. 모든 용량 수준, 혈장 농도 및 약동학적 파라미터는 모(parent) 화합물 anle138b에 따라 주어졌다.

[0196] **결과:** 수컷 래트에게 anle138b 10 mg/kg을 단일 경구 투여한 후, anle138b는 투여 후 최대 8시간까지 모든 동물의 혈장에서 정량화할 수 있었다. Tmax는 투여 후 2 내지 8시간 사이에 발생하였다. 평가된 4개의 제제 사이에서 anle138b에 대한 전신 노출의 평균 Cmax 및 AUC0-t와 같은 눈에 띄는 차이가 관찰되었다. PK 값(평균 및 범위)은 표 6에 나타내었다.

[0197] **표 6:** 래트 제제 연구로부터의 PK 일자

제제	AUC0-t (ng*h/mL) 평균/ 범위	Cmax (ng/mL) 평균/ 범위	Tmax (h) 평균/ 범위
A	3440	673	4.00
	2820-3810	567-751	2.00-4.00
B	861	244	2.00
	791-947	224-279	2.00-2.00
C	1700	417	6.00
	476-2770	221-647	4.00-8.00
D	4800	1050	4.00
	3850-5390	902-1160	4.00-4.00

[0198]

[0199] AUC0-t = 투여 개시(0)로부터 최종 정량화 가능한 시간-지점(t)인 8시간까지의 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적(AUC)

[0200] 4가지 제제 사이에서 anle138b에 대한 전신 노출의 차이, 즉 평균 Cmax 및 AUC0-8h가 관찰되었다. 제제 A 및 제제 D는 AUC와 Cmax 측면에서 가장 좋은 성과를 보였으며, 제제 D를 투여한 결과, anle138 평균 AUC0-8h가 제제 B, 제제 C, 제제 A를 투여한 후 얻은 값보다 각각 약 5.6배, 3배, 1.4배 더 높았다.

[0201] 제제 A를 기준으로 사용하는 경우, B 대 A(ref)로 제제화된 anle138b의 상대 생체이용률(Frel%)은 약 25%, C 대 A(ref)는 약 49%, 그리고 D 대 A(ref)는 약 140%이었다. PK 래트 데이터는 단일 투여 후, 제제 A 및 제제 D가 나노밀링된 anle138b 또는 PEG400 중의 anle138b 현탁액보다 더 우수한 AUC와 더 높은 Cmax를 나타냈음을 보여준다. 제제 D(Gelucire 44/14)는 전반적으로 더 유리한 AUC와 Tmax를 나타냈으며, 추가 개발 및 테스트를 위해 선택되었다.

[0202] 도 2a-도 2d는 각 그룹의 3마리 동물 각각의 PK Cmax 프로파일을 나타내는 그래프이다. 도 2a는 제제 A에 대한 PK 결과를 나타내고, 도 2b는 제제 B에 대한 PK 결과를 나타내고, 도 2c는 제제 C에 대한 PK 결과를 나타내고, 도 2d는 제제 D에 대한 PK 결과를 나타낸다.

[0203] 실시예 1.3 1상 약물 제품 (DP)

[0204] 표 7은 anle138b 1상 DP 성분을 제공한다.

[0205] 표 7: 10mg 및 30mg 약물 제품 성분.

성분		10 mg	30 mg
Anle138b	API	10.0 mg	30.0 mg
라우로일 폴리옥실-32 글리세리드	Ph. Eur.	250.0 mg	750.0 mg
합계		260.0 mg	780.0 mg
경질 젤라틴 캡슐, size 00	Ph. Eur.	1 개	1 개
젤라틴	Ph. Eur.	q.s.	q.s.
정제수*	Ph. Eur.	N/A	N/A

[0206]

[0207] * 캡슐 밴드 건조 동안에 물이 증발하였다.

[0208] DP는 개봉 방지 캡(tamper evident caps)으로 닫은 흰색 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 병에 채웠다.

[0209] 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드에서의 용해도 평가: 용융된 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드 중의 API의 시각적 용해도는 55℃에서 평가되었다. 다른 농도(포화까지)에서의 6가지 용액을 제조한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 라우로일 폴리옥실-32-글리세리드의 50 mg (API)/g 농도는 기준 시작점으로서 간주되었다.

[0210] 캡슐 제조 및 스트레스 안정성 연구: 두 가지 API 용량(10mg 및 30mg)을 선택하였고, 용융된 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드에 해당하는 API 용액을 제조하여 캡슐 내에 채웠다. 이들 캡슐 프로토타입을 밴딩한 다음, 40℃/75% RH 및 50℃/주변 RH 조건에서 보관하였고, 15일 및 30일 후에 분석물 및 불순물을 테스트하여 모든 부적합성을 확인하였다(RH: 상대 습도).

[0211] 기술적 배치 제조를 통한 스케일-업(Scale-up): 캡슐 제제(2가지 용량 강도)에서의 반고체 제조는 임상 제조를 대표하는 배치 크기(1000 - 3000 단위)까지 스케일-업되었다. 플라시보 배치도 또한 제조되었다.

[0212] 용액 제조: 비히클은 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드를 55℃에서 용융시킴으로써 제조하였다. 그런 다음 API를 첨가하였고, 완전히 가용화될 때까지 혼합하였다.

[0213] 캡슐 제조: 용액(플라시보의 경우 순수 용융 비히클)을 적절한 충전 중량으로 HIBAR-P0450 기계로 캡슐을 채운 다음, 물에 적절한 젤라틴 용액을 사용하여 BONAPACE - BD3000 밴딩 기계를 사용하여 캡슐을 밴딩하였다. 밴딩 후, 시각적으로 손상되었고/거나 적절하게 밀봉되지 않은 캡슐은 폐기하였다.

[0214] 캡슐을 적어도 24시간 동안 건조시킨 다음, 셀과 밴딩의 무결성과 진공 하에서의 누출 가능성을 확인하였다(T= 55℃ 및 P < 100 mbar; Heraeus VT6130M). 재료 누출을 나타내는 캡슐은 폐기하였다.

[0215] 기술적 배치에 대한 공식 안정성 연구: 일반적인 1차 포장(즉, 건조제가 들어 있는 HDPE 병 포장)에 포장된, 2개의 활성 배치와 1개의 플라시보 배치의 안정성 테스트는 하기의 표 8에 나타난 일정에 따라 상세하게 수행되었다.

[0216] 표 8: DP의 안정성 테스트

보관 조건	시간 (월)								
	0	1	3	6	9	12	18	24	36
5 °C	T*	-	-	(T)	-	(T)	-	(T)	
25 °C/60 %RH		T	T	T	(T)	(T)	(T)	(T)	T
30 °C/65 %RH		(T)	(T)	(T)	(T)	(T)	-	(T)	
40 °C/75 %RH		T	T	T	-	-	-	-	

[0217]

[0218] 주요(Key): T = 외관, 및 약물-관련 불순물(단일 HPLC 방법), 용해, KF 적정에 의한 수분 함량에 대한 테스트.

[0219] (T) = 선택적 테스트(즉, 보관만). T* = QC 방출 테스트 결과가 초기에 사용된다고 가정함(즉, 안정성 연구는 QC 방출 테스트 후 30일 이내에 설정됨).

[0220] anle138b 캡슐(DP 테스트 및 플라시보)은 장기간 조건(25°C/60% RH에서) 하에서 36개월 동안의 긴 ICH 준수 안정성 연구에서 연구되었고, 가속 조건(40°C/75% RH) 하에서 6개월 동안 연구되었다. 약물 제품 안정성은 함량 균일성, 불순물, 외관, 수분 함량, 용해를 포함한 표준 분석을 사용하여 테스트되었다.

[0221] 본원에 기재된 anle138b DP는 25°C/60% RH에서 적어도 18개월 동안, 바람직하게는 적어도 24개월 동안, 더 바람직하게는 적어도 36개월 동안 안정하였다.

[0222] 이후의 임상 시험을 위해, 젤라틴 캡슐을 HPMC 캡슐로 대체하여 상기에서 설명한 대로 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC) 캡슐을 사용하는 약물 제품을 제조하였다.

[0223] 실시예 2: 인체 연구

[0224] 실시예 2.1 1상: anle138b의 안전성, 내약성 및 약동학: 초기 임상 1상 시험(first-in-human: FIH), 무작위, 이중 맹검, 플라시보-대조 1상 시험.

[0225] Anle138b는 건강한 대상체를 대상으로 단일-센터, 이중 맹검, 무작위, 플라시보-대조 단일 용량 상승 시험(single ascending dose: SAD) 및 다중 용량 상승 시험(multiple ascending dose: MAD) 연구에서 연구되었다. 적격한 참가자는 플라시보 또는 anle138b(1일 당 50mg 내지 300mg 범위의 용량)에 각각 무작위로 배정되었다(감시(sentinel) 대상체의 경우 1:1, 메인 그룹(main group)의 경우 1:5). 또한, 건강한 대상체에서 anle138b의 약동학(PK)에 대한 음식의 효과를 1일 당 150mg의 용량에서 조사하였다(FES, 음식 효과 연구). 참가자는 치료 순서(섭취→공복) 또는 (공복→섭취)에 무작위로 배정되었다. 이 연구의 SAD, MAD 및 FES arm에 대한 치료는 부형제(즉, 라우로일 폴리옥실-32 글리세리드)를 함유하는 10mg 또는 30mg의 anle138b 또는 부형제 단독 중 어느 하나를 함유하는 경질 젤라틴 캡슐을 경구로 투여하였다. 1차 종말점은 안전성과 내약성이었고, 2차 종말점은 약동학이었다. 무작위로 배정된 모든 개인의 데이터가 평가되었다.[Clinicaltrials.gov-identifier: NCT04208152. EudraCT-number: 2019-004218-33]

[0226] 진찰 소견(Findings): 건강한 자원자 196명을 선별하였고, 68명의 참가자를 등록하였다. 이들 중, 모두 프로토콜에 따라 연구를 완료하였다. 이 건강한 자원자 시험에서 발생한 부작용은 대부분 경미하였으며, 모두 완전히 회복되었거나 해결되었다. 어떠한 기관계 종류에서도 비정상적인 경향은 보이지 않았다. 연구 약물은 모든 용량 수준에서 안전하고 잘 견디며, 최근에 확립된 α-시누클레인병증 설치류 모델인, MI2 마우스에서 완전한 치료학적 효능에 필요한 것보다 인간에서의 혈장 수준이 상당히 높았다(Wegrzynowicz, 2019; Levin 2022).

[0227] 방법

[0228] 연구 설계: 건강한 대상체를 대상으로 1일 당 최대 300mg의 anle138b를 투여한 단일-센터, 이중 맹검, 무작위, 플라시보-대조 단일 용량 상승 시험(SAD) 및 다중 용량 상승 시험(MAD)의 연구. 건강한 대상체에서 anle138b의 PK에 대한 음식의 효과(FES)를 150mg의 복용량을 사용하여 조사하였다. 참가자는 Quotient Sciences(UK, 노팅엄

(Nottingham)의 "CRO") 자원자 데이터베이스에서 모집하였다. 윤리 검토 위원회(ethical review board)와 의약품 및 의료 제품 규제 기관(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)(UK)의 승인을 받았다. 이 연구는 프로토콜과 다음 법률에 따라 수행되었다: 통합 부록 E6(integrated Addendum E6)을 포함하는 국제 임상 시험 조화위원회(GCP)의 업데이트된 버전, 인체 사용 의약품(임상시험) 규정(개정안 No. 1928, 2984 및 941 포함). 또한, 이 연구는 헬싱키의 세계 의학 협회 선언과 그 개정안에 명시된 윤리 원칙에 따라 수행되었다. 연구 데이터는 모니터링되었다. 독립적인 연구 모니터가 임명되었고, 연구가 현재 GCP, 규제 요구 사항, 프로토콜에 따라 수행되었고 그 데이터가 진짜이고 정확하며 완전한지 확인되었다.

[0229] 참가자는 18세에서 55세 사이의 건강한 자원자였으며, 연구의 특성과 참여에 따른 어떠한 위험을 이해할 수 있었다. 그들은 프로토콜 제한 및 요구 사항에 협조하고 준수할 의향이 있어야 했으며, 서면으로 정보에 입각한 동의를 할 수 있고 할 의향이 있어야 했다. 이 연구에는 건강한 남성 자원자와 출산 가능성이 없는 건강한 여성 자원자가 포함되었다. 적격 참가자는 스크리닝 시 체질량지수(BMI)가 18.5 내지 30.0 kg/m^2 이어야 했다. 음식 효과 연구에 참여하기 위해, 대상체는 베이컨을 포함하여 미국 식품의약국(FDA)에서 승인한 고지방 아침 식사에 90%를 먹을 수 있어야 했다.

[0230] 무작위화 및 가리기(masking): 연구의 SAD 및 MAD 파트에서 투여 코호트 당 8명의 참가자가 등록되었다. 참가자는 플라시보(N=2) 또는 anle138b(N=6)에 무작위로 배정되었다. 플라시보 또는 anle138b에 대해 각각 감시 대상체는 1:1로, 메인 그룹은 1:5로 무작위로 배정되었다. 컴퓨터로 생성된 무작위화 일정이 사용되었다. 모든 참가자와 참가자와 직접 상호 작용하는 연구 인력은 치료 배정에 대해 알지 못했다. 약물 키트는 연속적인 방식으로 번호가 매겨졌다.

[0231] FES에서, 참가자(N=12)는 이 코호트에 플라시보가 포함되지 않았기 때문에 치료에 대한 맹검이 해제되었지만, 2-방향 교차 디자인(2-way crossover design)에서 치료의 순서에 대해 1:1 비율로 무작위로 배정되었다. 따라서, 6명의 자원자는 식사 상태에서 먼저 섭취를 한 다음, 금식하는 치료 순서로 무작위로 배정되었고, 나머지 6명의 자원자는 먼저 공복 상태에서 그 다음 식사하는 순서로 무작위로 배정되었다.

[0232] 안전한 개시 복용량 및 노출 한계 정당화: 이 시험은 최초로 인체 대상 연구에서 복용량을 결정하기 위한, EMA(유럽 의약품 기관)(EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1; 2017년 7월 20일)와 FDA(식품의약국)(산업 지침: 건강한 성인 자원자를 대상으로 한 치료제를 위한 초기 임상 시험에서의 최대 안전 개시 복용량의 추정법. 미국 보건복지부 식품의약국 약물평가연구센터(CDER) 2005년 7월)의 권장 사항을 따랐다. 안전한 개시 용량은 동물에서의 독성 연구를 기초로 하여 설정되었다. 래트를 대상으로 한 28일 독성 연구에서, 무영향 관찰 용량(no-observed-adverse-effect-level: NOAEL)은 50mg/kg/일(인간의 등가 용량 8.1mg/kg)로 결정되었다. 현재 시험의 용량 범위는 50mg에서 시작하도록 설계되었다. 용량 사이의 증량은 새로운 결과에 따라 유연하게 계획되었지만, 2배의 증가를 초과하지 않도록 계획되었다.

[0233] 절차: 시험 약물은 이탈리아의 Aptuit사로부터 생산되었다. 캡슐 내의 anle138b는 전술한 실시예 1.3에 기재된 대로 제조하였다.

[0234] 대상체는 투약 최대 28일 전까지 연구 등록을 위한 선별을 거쳤고, 투약 전날(-1일) 아침에 임상 현장에 입원했으며, 마지막 투약 후 48시간까지 그 현장에 머물렀다. 연구 후 추적 방문은 안전 및 웰빙 모니터링을 위해 마지막 투약 후 5 내지 7일에 이루어졌다. 자원자 선별에는 전신 신체 검사, 병력 수집 및 의료 보고서 검토, 체중 및 신장을 확인하여 체질량 지수(BMI) 계산, 안전 절차 예컨대, 안전한 혈액(혈액학, 임상 화학 및 바이러스학, 혈청 임신 검사), 12 리드 ECG(12 lead ECGs), 활력 징후(혈압, 심박수 및 구강 온도), 일산화탄소 호흡 테스트, 약물 남용에 대한 약물 스크린, 알코올 호흡 테스트 및 소변검사를 포함한다.

[0235] SAD에서, 대상체는 투여 전 최소 8시간 동안 모든 음식과 음료(물 제외)를 금식한 후, anle138b 또는 플라시보의 1회량을 투여받았다. 4개의 SAD-코호트에서의 투여량은 각각 코호트 A, B, C 및 D에 대해, 50mg, 100mg, 200mg 및 300mg의 유리 anle138b 등가물, QD이었다. MAD 파트에서는, 참가자가 투여 전 최소 8시간 동안 모든 음식과 음료(물 제외)를 금식한 후, 7일 동안 anle138b 또는 플라시보를 하루에 한 번(QD) 투여받았다. 3개의 MAD 코호트에서의 투여량은 각각 코호트 A_M, B_M 및 C_M인 100mg, 200mg 및 300mg의 유리 anle138b 등가물이었다. 투여 후, 입과 손을 검사하여 캡슐을 삼켰는지 확인했다. 연구 내 결정은 연구 책임자, 후원자의 의료 모니터 및 PK 전문가로 구성된 안전 자문 위원회(SAC)에서 내렸다. 용량 증량을 진행하려면, 코호트 당 최소 6명의 대상체의 데이터가 필요하고, 투여 후 최대 48시간까지 프로토콜에 따른 안전성 및 PK 평가를 완료하여, 적어도 4명의 대상체가 활성 IMP를 받았는지 확인해야 한다. 다음에 더 높은 용량 수준으로 진행하기로 한 결정은 투여

후 48시간까지의 안전성, 내약성 및 이용 가능한 PK 데이터에 근거한다. 다음의 데이터들을 분석하였다: 부작용, 활력 징후, 안전 실험실, ECG, 신체 검사, 임시 PK 파라미터 평가값(해당되는 경우, Tmax, Cmax, AUC₀₋₂₄, AUC_{0-tau}, AUC_{0-last} 및 T_{1/2})를 갖는 anle138b의 혈장 농도. 데이터는 임시 용량 의사-결정 및 용량 증가에 대한 CRO 표준 운영 절차(SOP)에 따라 SAC에 제공되었다.

[0236] 음식 효과 연구(FES)에서는, 150mg의 anle138b를 1회량 사용하여 음식이 anle138b의 PK에 미치는 영향을 조사하였는데, 이 복용량은 이전에 SAD 및 MAD 코호트에서 안전하고 잘 견디는 것으로 여겨졌던 용량 수준이다. 이 용량은 i) FDA에서 승인한 표준 고지방 아침 식사 후 또는 ii) 공복 상태에서 투여되었는데, 즉, 투여 전 최소 8 시간 동안 모든 음식과 음료(물 제외)를 금식한 상태였다. 총 12명의 대상체로 구성되는 하나의 코호트는 1:1 비율로 2가지 치료 순서(섭취→공복) 또는 (공복→섭취)로 무작위로 배정되었다. 각 복용량 사이에 anle138b의 적어도 5번의 반감기의 최소 배출(washout)이 보장되었다.

[0237] 결과 측정: 주요 목적은 공복 상태의 건강한 대상체에게 단일(SAD) 및 다중(MAD) 상승 용량의 anle138b의 안전성 및 내약성을 평가하고, 공복 및 섭취 상태(FES) 양자 모두에서 anle138b의 1회량의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다. 이것을 위하여, 부작용(AE), 임상 검사실 테스트, 활력 징후, 심전도(ECG), 프리데리시아 공식(Fridericia's formula)을 사용하여 심박수에 맞게 보정된 QT 간격(QTcF), 및 신체 검사 소견을 기록하였다. 참가자는 모든 잠재적 AE를 즉시 현장 인력에게 보고하도록 지시받았으며, 연구 약물의 각 복용량을 투여하기 전에 의사의 평가를 받았다. 또한, 대상체가 새로운 증상이나 AE를 보고하는 경우, 관련 신체 체계에 대한 신체 검사를 실시했다. AE는 프로토콜에 기재된, 하기의 표준 기준에 따라 정의되었다. 상세한 PK 파라미터는 하기의 표 9 - 표 10에 나타내었다. 기준선으로부터의 변화를 포함하는, 이러한 평가에서 임상적으로 유의미한 이상은 AE로서 보고해야 한다.

[0238] 2차 결과 측정은 공복 상태에서 anle138b의 단일(SAD) 및 다중(MAD) 상승 용량의 경구 PK 뿐만 아니라 음식과 함께 공동-투여했을 때 anle138b의 PK에 미치는 영향이었다. 이를 위해 PK 혈액 샘플은 투여 전 1일차(MAD의 경우 7일차)와 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20시간, 투여 전 2 내지 6일차(MAD)와 최종 투여 후 24, 30, 36, 48시간에 채취되었다. Aptuit사에서 혈장 중의 anle138b의 분석을 수행하였다. 마지막으로 정량화된 데이터의 시점은 다음과 같이 용량이 증가함에 따라 증가하는 것으로 나타났다: SAD: 50mg 용량(대상체는 8-24 시간 사이의 범위에 있다)으로부터 300mg 용량(대상체는 36-48시간 사이의 범위에 있다)까지. MAD: 100mg 용량(대상체는 8-36시간 사이의 범위에 있다)으로부터 300mg 용량(대상체는 20-48시간 사이의 범위에 있다)까지. FES에서, 대상체는 24-48시간 사이의 범위에 있다.

[0239] 데이터 관리가 CRO에 의해 검증된 전자증례기록지(electronic case report form: eCRF) 데이터베이스 시스템을 사용하여 수행되었으며, 데이터 일관성 및 검증 검사를 거쳤다. 데이터 관리 스태프에 의해 연구 eCRF 데이터베이스 내에서 데이터 질문을 제기하였고, 임상 스태프의 도움으로 해결하였다.

[0240] AE와 약물은 국제의약용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA)(v22.1)를 사용하여 코딩되었다. 독립적인 코딩 검토는 데이터 사이언스 부서 내에서 수행되었다. 임상 화학 및 혈액학 데이터(그리고 기타 안전 실험실 데이터)는 중심 연구실(The Doctors Laboratory)에서 수집되었고, CRO로 전자적으로 전송되었다. 모든 인구 통계적 세부 정보와 샘플 일자는 연구 데이터베이스의 해당 데이터와 교차 참조되었다. 데이터는 외부 기관(Wirral Clinical Consultancy Ltd, Heswall, UK)에서 모니터링하였다. 모니터링에는 현장 개시 방문(site initiation visit), 중간 모니터링 방문 및 종료 방문이 포함되었다. 모든 질문들이 해결된 후 데이터베이스가 닫혔다.

[0241] 통계 분석: 이 연구는 탐색적이었고, 공식적인 샘플 크기 계산은 이루어지지 않았다. 유사한 디자인의 이전 연구로부터의 경험에 근거하여, 코호트 당 8명의 대상체가 파트 1(SAD)과 파트 2(MAD)에 등록되었고, 파트 3(FES)에는 총 12명의 대상체가 등록되었다. 보고 및 분석 계획에서의 정의된 기준을 사용하여 데이터베이스 잠금(database lock) 후의 안전성 및 PK 데이터에 대한 모집단과 분석 세트가 결정되었다. SAD 및 MAD에 대한 안전 모집단 및 안전 분석 세트는 데이터베이스 잠금 후, 연구 매검 해제(study unblinding) 전에 정의되었다. 이 연구에서 요구되는 것으로 기준선으로부터의 변화를 포함하는 모든 안전 데이터(AE, 활력 징후, ECG 및 안전 실험실 평가)에 대한 통계 분석 및 요약 표, 도면 및 목록의 생성은 통계 패키지 SAS(v9.4)를 사용하여 수행되었다. 변동 계수(CV%), 기하 평균, 기하 CV% 및 기하 n(즉, 자연 로그 변환에 포함된 관찰이 있는 대상체의 명수)을 포함한 PK 관련 데이터에 대한 추가적인 통계가 제공되었다. SAD 및 MAD에서, 용량 비례성(dose proportionality)이 평가되었다. SAD(1일차)의 로그-변환된 PK 파라미터 AUC_{0-last}, AUC_{0-inf}, 및 Cmax와 MAD(1일

차 및 7일차)의 $AUC_{0-\tau}$ 및 C_{max} 에 대한 공식 통계 분석을 수행하여, 다음의 거듭제곱 모델(power model)을 사용하여 용량 비례성을 평가하였다:

$$\log_e (AUC \text{ 또는 } C_{max}) = \mu + \beta \times \log_e (\text{용량})$$

PK 파라미터(y)와 용량 사이의 관계는 다음과 같이 정의된다:

$$y = \alpha * \text{용량}^\beta \quad \text{여기서 } y \text{는 } AUC \text{ 또는 } C_{max} \text{이다.}$$

용량 비례성은 용량 의존적 파라미터에 대하여 $\beta=1$ 을 요구한다. 이것은 로그 변환 후 선형 관계가 된다.

$$\log(y) = \mu + \beta * \log(\text{용량})$$

여기서 $\mu = \log(\alpha)$ 는 절편이고, β 는 선형 모델의 기울기이다. 이 모델을 사용하면, β (용량 비례성 측정)를 추정하고, β 에 대한 90% 신뢰 구간(CI)을 얻을 수 있다(Gough, 1995; Smith, 2000). β 추정치와 함께 90% CI(β_l , β_u)는 불-비례성 정도를 정량화하는데 사용되었다. MAD에서, 용량 축적을 평가하기 위해 PK 파라미터 $AUC_{0-\tau}$ 및 C_{max} 에 대한 공식 통계 분석을 수행하였다. 로그-변환된 $AUC_{0-\tau}$ 및 C_{max} 는 치료(용량 수준), 일수(1일차 또는 7일차) 및 일별 치료 상호작용을 고정 효과(fixed effects)로 하고, 대상체를 임의 효과(random effect)로 하는 혼합-효과 모델에 적용되었다. 관심 있는 각 비교에 대한 차이와 관련 90% CI를 포함하는 모델로부터 얻은 조정된 평균은 로그 스케일에서 역-변환되어, 조정된 기하 평균, 조정된 기하 평균 비율(GMR) 및 비율의 90% CI를 얻었다. 각각의 치료와 전체, 즉 7일차/1일차에 대해 GMR과 90% CI가 제공되었다. FES에서, PK 파라미터 C_{max} , AUC_{0-1st} 및 AUC_{0-24} 에 대한 공식 통계 분석을 수행하였고, 음식이 anle138b에 미치는 영향을 평가했다. PK 파라미터는 자연 로그 변환을 거쳤으며, 치료(즉, 식사 상태), 기간 및 순서를 고정 효과로, 순서 내에 내포된 대상체를 임의 효과로 하는 혼합 효과 모델을 사용하여 분석하였다. 섭취 상태와 공복 상태를 비교하기 위해 조정된 GMR과 조정된 GMR에 대한 90% CI가 제공되었으며, 여기서 비율은 섭취/공복으로 정의되었다.

결과 적격성을 평가한 196명의 개인 중, 89명이 스크리닝에 실패하였고, 39명이 예비 대상체로 활동했으며, 68명이 연구에 포함되었다. 포함된 참가자 중, 32명의 대상체(8명씩 4개의 투여군)가 SAD 파트에 포함되었고, 24명의 대상체(8명씩 3개 투여군)가 MAD 파트에 포함되었으며, 12명의 대상체가 FES 파트에 포함되었다. SAD 파트에서, 8명의 참가자가 플라시보를 받았다. MAD 파트에서, 6명의 참가자가 플라시보를 받았다. 모든 참가자가 프로토콜에 따라 계획대로 연구를 완료하였다. 중도 탈락(dropout)이나 조기 중단은 없었다. 기준선에서 연구 모집단의 인구학적 특성은 모든 코호트와 군에서 유사하였다. SAD 파트의 32명의 참가자 중, 3명(9%)이 여성이었고, MAD 파트와 FES를 포함한 다른 모든 참가자는 남성이었다. 모든 군에서 연구 약물의 100%가 예정대로 복용되었다.

이 시험의 주요 관독 결과는 안전성과 내약성이었다. 연구의 어느 파트에서도 심각한 부작용(SAE)이 없었고 연구 약물 중단으로 이어지는 AE도 없었다. 치료로 인한 AE는 치료군과 플라시보군에서 유사한 숫자로 보고되었다. AE 보고와 관련하여 용량 의존성은 없었다. 모든 AE는 완전히 회복되었다. 요약하자면, anle138b의 매일 경구 투여는 최대 7일 연속으로 투여되는 대상체 당 최고 일일 용량인 300mg까지 안전하고 잘 견디는 것으로 나타났다. 2차 관독 결과는 PK이었다.

연구 anle138b-P1-01 파트 1 (SAD)

표 9는 anle138b DP를 단일 경구 투여한 건강한 자원자에서 anle138b의 주요 약동학적 파라미터인 기하 평균(CV%)을 나타내었다. T_{max} 의 경우 중간값(범위)이 표시되었다. 약어: T_{max} : 최대 피크까지의 시간; C_{max} : 최대 농도; AUC: 곡선 아래의 면적 (= 노출); $T_{1/2}$: 혈장 반감기; h: 시간; ng: 나노그램; ml: 밀리리터; NA: 해당 없음. 최대 농도는 투여 후 0.5 내지 2시간(투여 후 중간값 T_{max} 는 1 내지 1.5시간)에 도달하였다.

표 9: 공복, 그 다음 anle138b DP의 단일 경구 투여 후, 건강한 자원자 중의 anle138b의 기하 평균(CV%) 주요 약동학적 파라미터

치료	T _{max} * (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng.h/mL)	AUC _(0-last) (ng.h/mL)	T _½ (h)
코호트 A 50 mg	1.00 (0.50–2.00)	54.3 (58.5)	113 (66.0)	109 (68.4)	3.942 (201.3)
코호트 B 100 mg	1.50 (0.50–2.00)	156 (30.5)	366 (23.4)	372 (26.6)	10.799 (57.6)
코호트 C 200 mg	1.50 (1.00–2.00)	458 (56.3)	1090 (55.8)	1130 (57.2)	12.761 (30.9)
코호트 D 300 mg	1.50 (1.50–2.00)	704 (49.5)	1650 (48.6)	1720 (47.1)	16.221 (32.3)

[0253]

[0254]

* 중간값(범위)

[0255]

전반적으로, PK 데이터는 약물이 경구 투여 후 빠른 흡수와 2상 제거로 전신적으로 이용 가능함을 나타내었다. 실제의 최종 제거 반감기는 ~12시간이었다. 잠재적인 치료적 노출(비임상적 생체 내 모델 기반)은 이미 anle138b의 단일 100mg 투여 후 달성되었다. 200mg 또는 300mg의 증가된 용량으로 한 치료적 노출은 관련된 안전 문제 없이, 상응하게 증가하였다.

[0256]

DP를 경구 투여한 후, 모든 대상체에서 anle138b의 혈장 농도는 투여 후 0.5시간에 정량화가 가능해졌고, 가장 낮은 용량의 군에서는 투여 후 최대 24시간까지, 가장 높은 용량의 군에서는 투여 후 최대 48시간까지 정량화가 가능하였다. anle138b의 단일 투여 혈장 농도(도 3, 로그 플롯).

[0257]

C_{max} 값은 50 내지 200mg 용량 범위에서 초-비례적으로(supra-proportionally) 증가했고, 200 내지 300mg에서는 비례적으로 증가했다. 50mg에서 100mg으로 용량을 2배 증가시키는 경우, C_{max}가 약 2.9배로 증가하고, AUC가 3.3배 증가했다. 100mg에서 200mg으로 용량을 2배 더 증가시키는 경우, C_{max}가 약 2.9배 증가하고, AUC가 3.0배 증가했다. 200mg에서 300mg으로 용량을 1.5배 증가시키는 경우, C_{max}가 약 1.5배 증가하고, AUC가 1.5배 증가했다.

[0258]

anle138b의 제거 반감기는 가변적이었다. T_{1/2}는 50mg 코호트에서 3.9시간이었고, 100mg 및 200mg 코호트에서는 각각 10.8시간 및 12.8시간이었다. T_{1/2}는 300mg 군에서 16.2시간으로 증가했다. T_{1/2}의 가변성은 대상체 사이의 최종 정량화 가능한 농도의 시간의 차이로 인한 것으로 의심되며, 특히 50mg 코호트에서 진정한 최종 제거 단계를 부정확하게 특성화하는 결과를 초래한다. 용량에 따른 변화는 약물의 대사 경로의 약물의 자동-억제, 예컨대 CYP1A2로부터도 또한 기인할 수 있다.

[0259]

연구 anle138b-P1-01 파트 2(MAD)

[0260]

캡슐 형태로 anle138b를 경구 투여한 후, 모든 대상체에서 anle138b의 혈장 농도는 투여 후 0.5시간에서 정량화할 수 있었고, 모든 용량군에서 투여 후 최대 24시간까지 정량화할 수 있었다. 이것은 1일차와 7일차에 모두에서 나타났다(각각 도 4a 및 도 4b).

[0261]

T_{max}는 다중 투여에 비교적 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 최대 농도는 투여 후 1.0 내지 2.0 시간 사이에 도달하였다(투여 후 중간 T_{max}는 1 내지 1.5시간). 1일차에, C_{max} 값은 100 내지 300 mg 용량 범위에 걸쳐 초-비례적으로 증가했다. 100mg에서 200mg으로 용량을 2배 증가시키면 C_{max}가 3.3배 증가하고, AUC가 3.5배 증가했다. 200mg에서 300mg으로 용량을 1.5배 증가시키면 C_{max}가 2.0배 증가하고, AUC가 2.4배 증가했다(표 10). 공복 상태에서 anle138b 캡슐을 반복 투여하면, C_{max} 및 AUC 노출이 감소했다. 따라서, 1일차와 비교했을 때, 100mg 군의 C_{max} 및 AUC는 약 53% 감소했고, 200mg 군의 C_{max} 및 AUC는 약 70% 감소했고, 300mg 군의 C_{max} 및 AUC는 각각 66%와 71% 감소했다. 따라서, 누적 비율은 코호트 당 0.54 미만이었다. 7일차의 개별 C_{max} 및 AUC 값은 복용량이 증가함에 따라 복용량에 비례하여 증가했다.

[0262]

또한, 다중 용량은 연구 파트 1의 단일 상승 용량에 비해, 200mg 군의 T_{1/2}이 약 10시간인 것을 제외하고는, 반감기가 감소하는 결과를 나타내는 경향이 있으며, 따라서 MAD와 SAD에서 대체로 유사했다. 이러한 설명은 약물의 대사 경로의 약물의 자가 유도과 관련이 있을 수 있다.

[0263] **표 10:** 공복, 그 다음 캡슐 형태의 anle138b를 다중 경구 투여 후, 건강한 자원자 중의 anle138b의 기하 평균 (CV%) 주요 약동학적 파라미터

치료		T _{max} * (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-tau) (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)
코호트 A _M 100 mg	1 일차	1.00 (1.00–1.50)	135 (38.9)	261 (42.5)	NA
	7 일차	1.25 (1.00–1.50)	70.9 (55.4)	141 (40.7)	4.231 (119.6)
코호트 B _M 200 mg	1 일차	1.50 (1.00–2.02)	447 (58.0)	905 (60.7)	NA
	7 일차	1.00 (1.00–1.50)	128 (55.5)	308 (34.1)	9.484 (78.8)
코호트 C _M 300 mg	1 일차	1.50 (1.50–2.00)	910 (94.9)	2210 (81.1)	NA
	7 일차	1.50 (1.00–1.50)	307 (55.9)	633 (37.3)	6.068 (0.1)

[0264]

[0265] * 중간값(범위); NA = 해당 없음

[0266] 전반적으로, 반복적인 매일 투여는 anle138b의 C_{max} 및 AUC에서 ~50 내지 ~70%의 감소를 초래했다. 다중 투여에 따른 이러한 감소는 반복 투여 동물 연구에서 확인된 결과와 일치한다. 감소된 노출은 대사 효소, 예컨대 CYP1A2(산화 대사)의 유도의 결과일 가능성이 크다. anle138b 수준의 감소는 최저(즉, 투여 전) 수준에서도 또한 관찰되었다. 주목할 점은, 최저 수준을 기준으로 5일차에 정상 상태 노출에 도달한 것으로 나타났다.

[0267] 요약하면, PK 데이터는 연구 약물이 모든 용량 수준에서 안전하고 잘 견디는 것을 나타내었다. 실제 제거 반감기는 ~12시간이었다. anle138b를 단일 투여한 후의 C_{max} 및 AUC는 용량에 따라 증가했다. 잠재적인 치료학적 노출 수준(AUC₍₀₋₂₄₎ >300 ng*h/ml)은 100mg 용량으로 얻었다. 최대 농도는 투여 후 0.5 내지 2시간 사이에서 달성되었다(투여 후 중간 T_{max}는 1 내지 1.5 시간). 최종 제거 반감기는 ~12시간이었다. 연구의 MAD 파트는 일반적으로 T_{max}를 확인했다. 7일간 매일 투여한 후의 C_{max} 및 AUC 값은 대략 50% 내지 ~70%로 감소했는데, 이것은 CYP 효소, 특히 CYP1A2의 대사 유도로 인한 가능성이 높다.

[0268] 전반적으로, 비임상적 생체 내 모델을 기반으로 한 잠재적 치료학적 노출은 단일 100mg 투여 후 달성되었다. 200mg 또는 300mg의 증가된 투여량으로, 노출 수준은 안전에 대한 우려 없이 상응하게 증가했다.

[0269] 연구 파트 3: 음식 효과

[0270] 공복 및 섭취 상태 양자 모두에서 anle138b를 경구 투여한 후, anle138b의 혈장 농도는 투여 후 0.5 내지 1.0시간 사이에 정량화할 수 있었고, 투여 후 최대 24 내지 48시간 동안 정량화할 수 있었다(도 5).

[0271] 공복 상태에서는 투여 후 1 내지 2시간(투여 후 중간 T_{max} 1.25시간)에, 섭취 상태에서는 투여 후 1.5~3시간(투여 후 중간 T_{max} 3.00시간)에 최대 농도에 도달했다(표 10). 식사 상태를 공복에서 섭취로 바꾸면, 공복 상태와 비교하여 섭취 상태에서 대략 74%(90% CI: 61%, 84%)의 용량이 생물학적으로 이용 가능했다. C_{max}는 음식과 함께 약 절반으로 감소했으며(섭취 시 평균 C_{max} 196ng/ml(범위 110-479), 공복 시 442ng/ml(범위 225-1420)), 이것은 T_{max}의 지연과 일치한다. 음식과 함께 투여한 후 총 노출에 미치는 영향이 적었다(공복 시 평균 AUC₀₋₂₄ 896 ng*h/mL(범위 433-2720), 섭취 시 641 ng*h/mL(범위 378-1920)). 노출과 관련된 대상체 사이의 변동성(C_{max} 및 AUC)은 두 요법 모두에서 중간이었다. 전반적으로, 관찰된 노출 범위는 섭취 및 공복 투여에 따라 겹쳤다.

[0272] 공복 및 섭취 요법으로 각각 투여한 경우, anle138b의 제거 반감기는 식사 상태에서 단지 약간 더 높았으며, 기하 평균 값은 각각 11.3시간과 15.2시간이었다.

[0273] **표 11:** 공복 및 섭취 상태에서 anle138b를 단일 경구 투여한 후, 건강한 자원자에서의 anle138b의 기하 평균 (CV%) 주요 약동학적 파라미터

치료	T _{max} * (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng.h/mL)	AUC _(0-last) (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)
코호트 A 150 mg 공복	1.25 (1.00-2.00)	442 (58.7)	896 (54.7)	888 (55.8)	11.341 (17.4)
코호트 B 150 mg 섭취	3.00 (1.50-3.08)	196 (48.6)	641 (49.0)	668 (50.0)	15.218 (28.3)

[0274]

[0275]

전반적으로, PK 데이터는 연구 약물이 공복 및 섭취 조건 양자 모두에서 안전하고 잘 견디는 것으로 나타났다. 섭취 조건 하에서 치료하는 경우, 최대 농도에 도달하는 시간이 지연되었는데, 이것은 공복에 비해 배부른 상태에서 IMP 흡수의 변경된 동역학을 기반으로 예상할 수 있다. C_{max}는 음식과 함께 약 절반으로 감소하였으며, 이것은 T_{max}의 지연과 일치한다.

[0276]

음식과 함께 anle138b를 투여하는 경우, 총 노출이 약간 감소했지만, 섭취 후와 공복 후 투여 시 노출 수준의 범위가 크게 겹치는 것으로서 관찰되었기 때문에, 이러한 감소는 투여량에 임상적으로 관련이 없는 것으로 간주된다.

[0277]

실시에 2.2 PD 환자를 대상으로 한 1상 임상 연구

[0278]

연구 제목: 경증에서 중등도의 파킨슨병 환자를 대상으로 anle138b의 다중 상승 경구 투여의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한, 그리고 음식이 anle138b의 약동학에 미치는 영향을 특성화하기 위한 단일 파트 연구.

[0279]

이것은 2개의 센터, 이중 맹검, 무작위, 플라시보 대조 연구로서, 코호트(즉, 요법) A-C에 22명(22)의 참가자가 등록했다. 모두 프로토콜에 따라 연구를 완료했다. 코호트 A 내지 C를 완료한 후, 24명의 대상체로 구성된 코호트 D와 E를 추가하기로 결정했다. 코호트 D는 이전 투여 요법 150mg 및 300mg QD의 샘플 크기를 확대했고, 코호트 E는 금식하지 않은 상태 하에서, 28일 동안 anle138b 300mg을 투여했다.

[0280]

사용된 약물 제품은 상기의 섹션 1.3에 설명되어 있으며, 플라시보는 캡슐에 들어있는 비히클이었다. 대상체는 이상 운동질환 협회의 기준에 따라 특발성 PD 진단을 받은 50세 내지 80세이었다("임상적으로 확립된 PD" 또는 "임상적으로 가능성 있는 PD"에 대한 기준을 충족함). 그들은 호엔야 척도 I-III(Hoehn and Yahr stage I-III)(즉, 도움 없이 걸을 수 있음)를 가지고 있어야 하며, 포함되기 1개월 전부터 PD에 대한 안정적인 약물을 복용하였고, 연구 기간에 걸쳐 예상되어야 했다. 대상체는 다음과 같이 3가지 약물 요법 A, B 또는 C 중 하나를 받도록 무작위로 배정되었다:

[0281]

요법 A - 150 mg(5 x 30mg) anle138b 경구 캡슐 또는 매칭하는 플라시보를 공복 상태에서 7일 연속 QD로 투여한 다음, 9일째에 150mg anle138b 경구 캡슐 또는 매칭하는 플라시보를 공복 상태에서 단일 투여하였다.

[0282]

요법 B - 300 mg(10 x 30 mg) anle138b 경구 캡슐 또는 매칭하는 플라시보를 공복 상태에서 7일 연속 QD로 투여한 다음, 9일째에 300 mg anle138b 경구 캡슐(10 x 30 mg 캡슐) 또는 매칭하는 플라시보를 공복 상태에서 단일 투여하였다.

[0283]

요법 C - 150 mg(5 x 30mg) anle138b 경구 캡슐 또는 매칭하는 플라시보를 공복 상태에서 7일 연속 BID(총 300mg 매일)로 투여했다.

[0284]

요법 E에서의 대상체는 무작위로 배정되어 300 mg(10 x 30 mg) anle138b 경구 캡슐 또는 매칭하는 플라시보를 비-공복 상태에서 28일 연속 QD 용량을 투여했다.

[0285]

표준 사이즈의 아침 식사로, 24% 지방을 포함하여 570kcal로, 섭취 상태의 조건은 중등도로 간주되었다.

[0286]

1차 종료점은 AE, 활력 징후, ECG, 신체 검사 및 실험실 안전 테스트를 평가함으로써 테스트 제품에 대한 안전성 및 내약성 정보를 제공하였고, 섭취 상태에서도 또한 테스트 제품에 대한 추가적인 안전성 및 내약성 정보를 제공하기 위해 AE, 활력 징후, ECG, 신체 검사 및 실험실 안전 테스트를 평가하였다.

[0287]

2차 종료점은 공복 및 섭취 상태 하에서 혈장 노출을 평가하기 위하여 PD 환자에서의 테스트 제품에 대한 PK 정보를 제공하였다.

[0288]

약력학적 평가에는 이상 운동질환 협회가 후원하는 통합 PD 평가 척도(Unified PD Rating Scale: MDS-UPDRS) 개정이 포함되었다. 각 코호트에 따른 중간 데이터 검토를 수행하여 진행 상황과 다음 코호트에 대한 용량 수준

을 합의하였다.

[0289] 초기 임상 1상 시험(FIH) 연구에서 테스트한 최고 용량(즉, 300 mg)과 비교하여 2가지의 추가적인 안전 계수를 허용하기 위해, 연구의 첫번째 투여 코호트에 대해 150 mg의 anle138b 용량이 선택되었다(상기의 실시예 2.1 참조).

[0290] **결과:** 데이터에 따르면 최대 300 mg의 anle138b 용량은 테스트된 조건 하에서 안전하고 잘 견디는 것으로 나타났다. 또한, PK 데이터는 FIH, 건강한 자원자 연구로부터 수득한 PK 데이터와 유사했다. 표 12는 캡슐 형태의 anle138b를 다중 경구 투여한 후, 공복 상태에서 1일차와 7일차에 환자에서의 anle138b의 기하 평균(CV%) 주요 약동학적 파라미터를 제공하였다.

[0291] 300 mg의 anle138b를 28일 동안 투여한 것은 7일 동안 투여한 후 관찰된 것과 유사한 PK 추세를 나타냈다. 농도는 유사한 범위에 있을 것으로 예상된다. 따라서, 효능 반응은 위협받지 않을 것으로 예상되며, 일반적으로 잘 견디는 안전 프로파일을 나타내었다.

[0292] **표 12:** 캡슐 형태의 anle138b를 다중 경구 투여한 후 공복 상태에서 1일차 및 7일차 환자에서의 anle138b의 기하 평균(CV%) 주요 PK 파라미터.

	일	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Ctau (ng/mL) ^{ab}	AUC(0-tau) ^{ab} (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)	AR Cmax	AR AUC ^{ab}
요법 A [n=6 active] 150 mg, 섭취, QD	1	1.25 (1.00-1.50)	462 (66.4)	3.76 (44.3)	1040 (54.6)	N/A	N/A	N/A
	7	1.00 (1.00-2.00)	160 (43.5)	1.86 (53.0)	388 (40.7)	16.25, 17.10 ^c [n = 2]	0.346 (62.8)	0.371 (39.8)
요법 B [n=6 active] 300mg, 섭취, QD	1	1.50 (1.00-4.00)	933 (70.3)	6.81 (29.6%) [n = 5]	2080 (29.4%) [n = 5]	N/A	N/A	N/A
	7	1.6 (1.00-2.00) [n = 5]	323 (46.2%) [n = 5]	3.19 (21.3%) [n = 5]	729 (22.9%) [n = 5]	11.815 (26.6%) [n = 4]	0.428 (80.7) [n = 5]	0.351 (50.7%) [n = 5]
요법 C [n=5 active] 150mg, 공복, BID	1	1.00 (1.00-2.00)	546 (47.5)	7.41 (88.6%)	993 (56.0)	N/A	N/A	N/A
	7	1.00 (1.00-1.50)	182 (56.0)	4.05 (55.2)	297 (31.7)	14.1 (45.7)	0.333 (53.9)	0.299 (37.4)

[0293]

[0294] *중간값(범위); a: QD 투여 시 24시간의 타우 기반, b: BID 투여 시 12시간의 타우 기반, N/A - 해당 없음; ^c 개별 대상체의 값

[0295] 표 13은 섭취 상태에서 9일차에 캡슐 형태의 anle138b를 단일 경구 투여한 후 환자에서 anle138b의 기하 평균(CV%) 주요 약동학적 파라미터를 나타내었다.

[0296] **표 13:** 섭취 상태에서 9일차에 캡슐 형태의 anle138b를 단일 경구 투여한 후 환자에서의 anle138b의 기하 평균(CV%) 주요 PK 파라미터.

	Tmax* (h)	Cmax (ng/mL)	C24 (ng/mL)	AUC(0-24) (ng.h/mL)	AUC(0-last) (ng.h/mL)	AUC(0-inf) (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)	^a Frel Cmax (%)	^a Frel AUC(0-24) (%)
요법 A 150 mg [n=6 active]	3.00 (1.50 - 4.00)	167 (43.2)	1.87 (41.6)	513 (30.9)	542 (31.8)	599 (15.7%) [n = 3]	15.9 (26.8%) [n = 3]	104 (38.9)	132 (16.8)
요법 B 300 mg [n=6 active]	3.00 (3.00-4.00) [n = 5]	231 (26.1%) [n = 5]	2.88 (40.5%) [n = 5]	795 (30.3%) [n = 5]	831 (30.9%) [n = 5]	826 (33.1%) [n = 4]	13.0 (14.4%) [n = 4]	71.4 (34.3) [n = 5]	109 (12.9) [n = 5]

[0297]

[0298] *중간값(범위); ^a Frel: 9일차 섭취 대 7일차 QD 공복 비교. 참고: 9일차의 섭취 용량은 요법 A 및 요법 B에서

만 단지 조사되었다.

- [0299] 1일차에 공복 상태에서 캡슐 형태의 anle138b 150mg(요법 A [QD] 및 C [BID]) 및 300mg(요법 B (QD))을 단일 경구 투여한 후, anle138b의 최고 혈장 농도(Cmax)는 각각 투여 후 1.00-1.50시간, 투여 후 1.00-4.00시간 및 투여 후 1.00-2.00시간 사이에 나타났고, 중간값 Tmax는 요법 A, B 및 C의 경우, 각각 투여 후 1.25 시간, 1.50 시간 및 1.00 시간에서 나타났다.
- [0300] 캡슐 형태의 anle138b를 150 mg(요법 A [QD] 및 C [BID]) 및 300 mg(요법 B [QD])으로 7일 동안 1일 1회 경구 투여한 후, anle138b의 최고 혈장 농도는 각각 투여 후 1.00-2.00 시간, 투여 후 1.00-2.00시간 및 투여 후 1.00-1.50시간에 나타났고, 중간값 Tmax는 요법 A, B 및 C의 경우, 각각 투여 후 1.00시간, 1.50시간 및 1.00 시간에 나타났다.
- [0301] 7일 동안, 1일 1회 및 1일 2회 경구 투여한 후, 3가지 요법 모두에서 전신 노출이 감소하는 것으로 나타났으며, 요법 A, B 및 C의 7일차의 기하 평균 측정 비율은 Cmax의 경우 0.346, 0.428 및 0.333이었고, AUC(0-tau)의 경우 각각 0.371, 0.351 및 0.299이었다. 기하 평균 $T_{1/2}$ 값은 요법 B 및 C의 경우 각각 11.8시간 및 14.1시간이었다. 7일 동안 150 mg의 anle138b를 QD로 투여한 후(요법 A) 개별 최종 반감기는 16.25시간 및 17.10시간이었다.
- [0302] 9일차에 섭취 상태에서 150 mg 및 300 mg을 DP로 단일 경구 투여한 후, anle138b의 최고 혈장 농도(Cmax)는 각각 투여 후 1.50-4.00 시간과, 투여 후 3.00-4.00 시간 사이에 나타났다. 두가지 요법 모두 투여한 후 중간 Tmax는 투여 후 3.00 시간에 나타났다. 기하 평균 최종 $T_{1/2}$ 은 150 mg 및 300 mg 투여 수준에서 각각 15.9 시간 및 13.0 시간이었다.
- [0303] 9일차에 단일 복용 후 음식과 함께 투여했을 때 anle138b의 기하 평균 상대 생체이용률은 7일차에 공복 상태와 비교하여, 150 mg 및 300 mg의 용량 수준에서 각각, Cmax를 기준으로 104%와 71.4%이었고, AUC(0-24)를 기준으로 132%와 109%이었다.
- [0304] 공복 상태에서 1일차에 캡슐 형태의 anle138b 150 mg(요법 A-QD 및 C-BID) 및 300 mg(요법 B-QD)을 단일 경구 투여한 후, 최대 개별 Cmax 및 AUC(0-24) 값은 각각 요법 A, B 및 C의 프로토콜에 명시된 anle138b 노출 한계의 대략 24.9% 및 6.19%, 75.8% 및 8.4%, 그리고 26.4% 및 4.94%이었다.(요법 C의 경우, 이 투여 기회에 대한 AUC(0-tau)는 AUC(0-12)와 동일했으며, 노출 한계는 AUC(0-24)를 기준으로 했다.)
- [0305] 경증에서 중등도의 PD를 앓고 있는 남성 및 여성 환자에게 공복 상태에서 300mg의 anle138b를 다중 QD 경구 복용시킨 후, 5일차에서 투여 3시간 후 기하 평균(기하학적 CV%) CSF anle138b 농도는 0.3186 ng/mL(108.1%), 기하 평균(기하학적 CV%) 혈장 anle138b 농도는 132.593 ng/mL (58.5%)이었다. 기하 평균(기하학적 CV%) CSF/혈장 anle138b 농도 비율은 0.00240 (45.0%)이었다.

[0306] 참고 문헌

Berg D, et al. Movement disorder society criteria for clinically established early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33(10): 1643-6.

Brendel M, et al. Late-stage Anle138b treatment ameliorates tau pathology and metabolic decline in a mouse model of human Alzheimer's disease tau. *Alzheimers Res Ther* 2019; 11(1): 67.

Cacabelos R., Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int J Mol Sci*. 2017, 18(3):551

[0307]

Camilleri A, et al. Tau-induced mitochondrial membrane perturbation is dependent upon cardiolipin. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2020; 1862(2): 183064.

Deeg AA, et al. Anle138b and related compounds are aggregation specific fluorescence markers and reveal high affinity binding to alpha-synuclein aggregates. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1850(9): 1884-90.

Ghio S, et al. Cardiolipin Promotes Pore-Forming Activity of Alpha-Synuclein Oligomers in Mitochondrial Membranes. *ACS Chem Neurosci* 2019; 10(8): 3815-29.

Gilman S, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71(9): 670-6.

Gough et al., "Assessment of Dose Proportionality: Report from the Statisticians in the Pharmaceutical Industry/Pharmacokinetics UK Joint Working Party", *Drug Information Journal*, 1995, 29: 1039-1048.

[0308]

Heras-Garvin A, et al. Anle138b modulates alpha-synuclein oligomerization and prevents motor decline and neurodegeneration in a mouse model of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2019; 34(2): 255-63.

Jannin, V. Lauroyl polyoxylglycerides, functionalized coconut oil, enhancing the bioavailability of poorly soluble active substances. *OCL J.* 2009. 16:4, 267-272.

Levin J, et al. The oligomer modulator anle138b inhibits disease progression in a Parkinson mouse model even with treatment started after disease onset. *Acta Neuropathol* 2014; 127(5): 779-80.

Levin J, et al. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(5): 61-9.

Levin J, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of the oligomer modulator anle138b with exposure levels sufficient for therapeutic efficacy in a murine Parkinson model: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1a trial. *EBioMedicine*. 2022; 80: 104021; doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104021.

[0309]

Martinez Hernandez A, et al. The diphenylpyrazole compound anle138b blocks Abeta channels and rescues disease phenotypes in a mouse model for amyloid pathology. *EMBO Mol Med* 2018; 10(1): 32-47.

Matthes D, et al. Resolving the Atomistic Modes of Anle138b Inhibitory Action on Peptide Oligomer Formation. *ACS Chem Neurosci* 2017; 8(12): 2791-808.

McKeith IG, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017; 89(1): 88-100.

Meissner WG, et al. Multiple System Atrophy: Recent Developments and Future Perspectives. *Mov Disord* 2019; 34(11): 1629-42.

Panigrahi KC et al. Gelucire: a versatile polymer for modified release drug delivery system. *Future J Pharma Sci* 2018. 4:102-108.

Reiner AM, et al. Photophysics of diphenyl-pyrazole compounds in solutions and alpha-synuclein aggregates. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2018; 1862(4): 800-7.

[0310]

Smith, B. et al., "Confidence Interval Criteria for Assessment of Dose Proportionality", Pharmaceutical Research, 2000 17(10): 1278-1283.

Strickley, RG. Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations. Pharma Res, 2004. 21(2):201-230.

Wagner J, et al. Reducing tau aggregates with anle138b delays disease progression in a mouse model of tauopathies. Acta Neuropathol 2015; 130(5): 619-31.

Wagner J, et al. Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. Acta Neuropathol 2013; 125(6): 795-813.

Wegrzynowicz M, et al. Depopulation of dense alpha-synuclein aggregates is associated with rescue of dopamine neuron dysfunction and death in a new Parkinson's disease model. Acta Neuropathol 2019; 138(4): 575-95.

Wong YC, and D. Krainc. alpha-Synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. Nat Med 2017; 23(2): 1-13.

[0311]

[0312]

본원에 개시된 모든 특허 문서 및 공개 문헌은 각 개별 공개 문헌이 구체적으로 개별적으로 참조로 포함된 것과 동일한 범위로 본원에 참조로서 포함된다.

[0313]

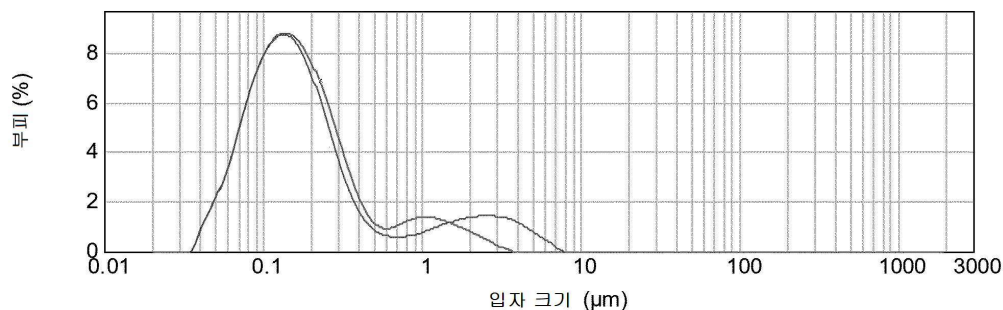
본원에 개시된 예시적으로 설명된 발명은 본원에 구체적으로 개시되지 않은 요소(들)가 없는 경우에도 적절하게 실시될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원에 각 경우에서 용어 "포함하는" 및 "~로 구성되는"은 다른 두 용어 중 어느 하나로 대체될 수 있다.

[0314]

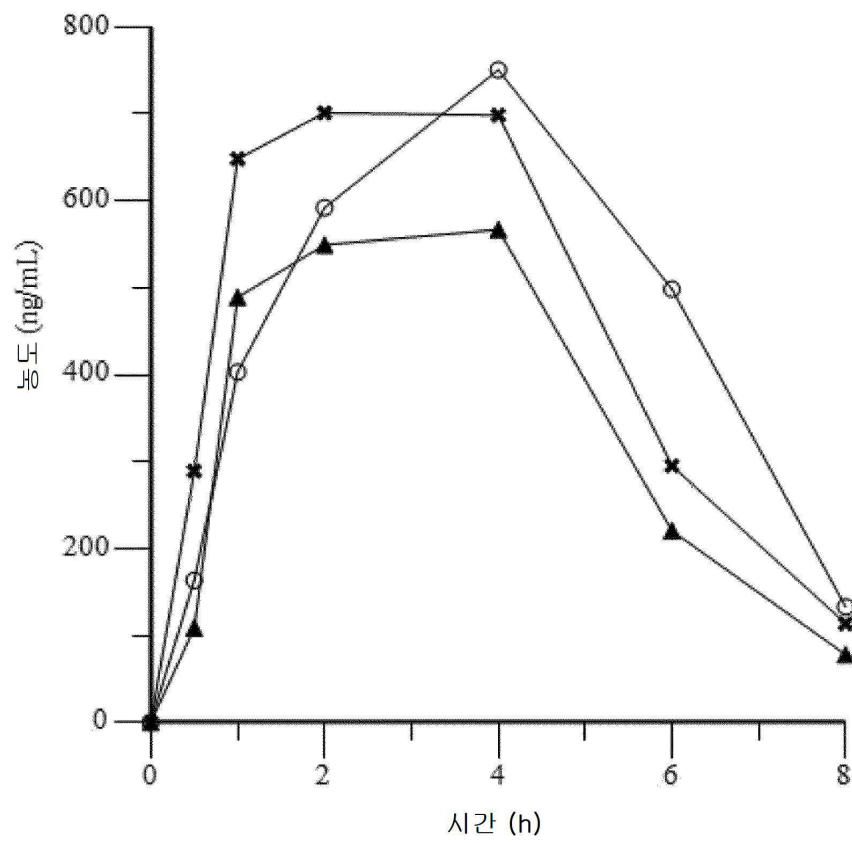
전술한 실시 형태에 대해, 본원에 개시된 각 실시 형태는 다른 개시된 실시 형태 각각에 적용 가능한 것으로 간주된다. 예를 들어, 조성물 실시 형태에 언급된 요소는 본원에 개시된 사용 실시 형태에서 사용될 수 있으며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 사용된 용어 및 표현은 설명의 용어로서 사용되었으며, 제한의 용어가 아니며, 이러한 용어와 표현을 사용함으로써 표시되고 설명된 특징 또는 그 일부의 등가물을 배제하려는 의도는 없지만, 청구된 발명의 범위 내에서 다양한 수정이 가능하다는 것이 인정된다. 따라서, 본 발명은 바람직한 실시 형태 및 선택적인 특징에 의해 구체적으로 개시되었지만, 본원에서 개시된 개념의 수정 및 변형은 당업자에 의해 구상될 수 있으며, 이러한 수정 및 변형은 첨부된 청구항에 의해 정의된 것으로서 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다.

도면

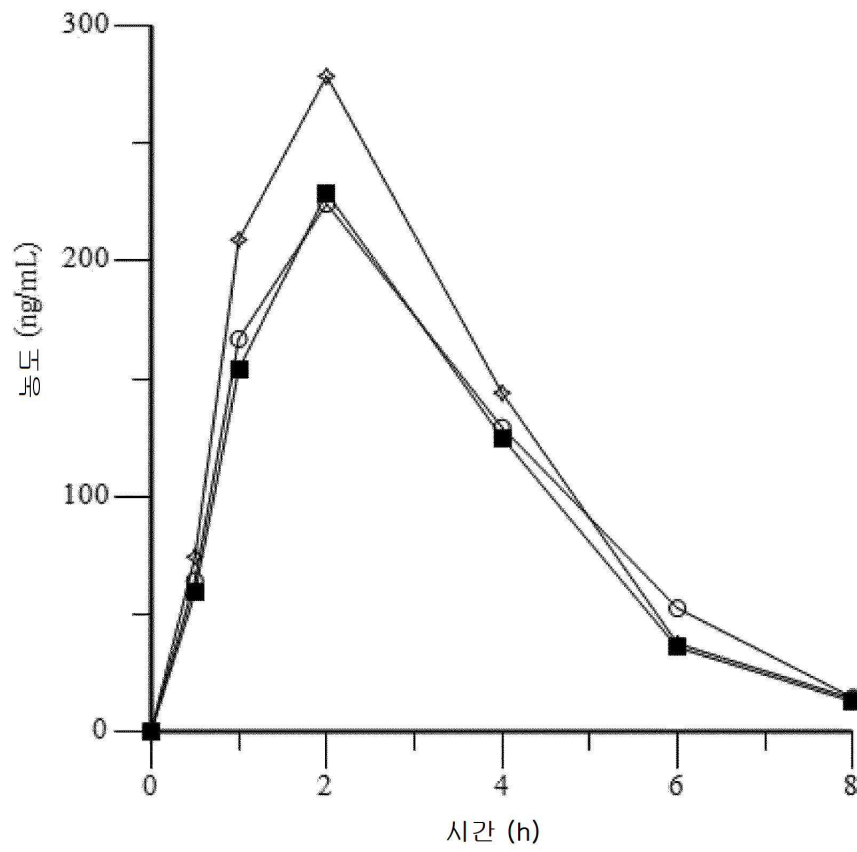
도면1



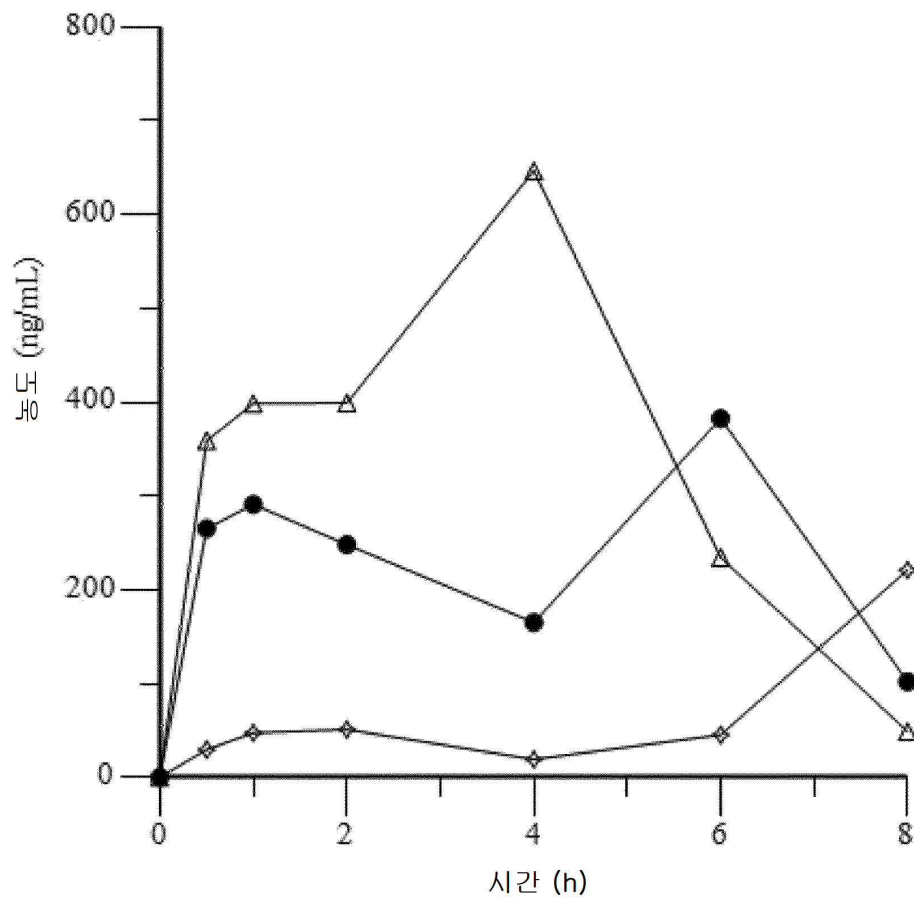
도면2a



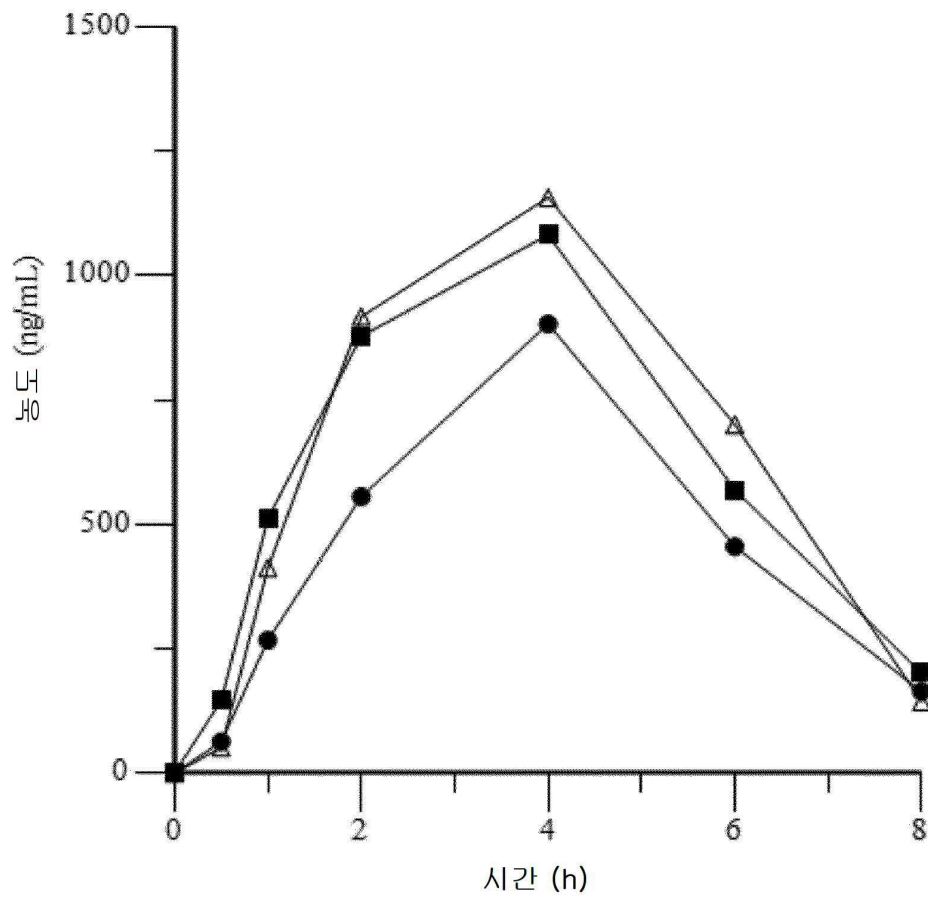
도면2b



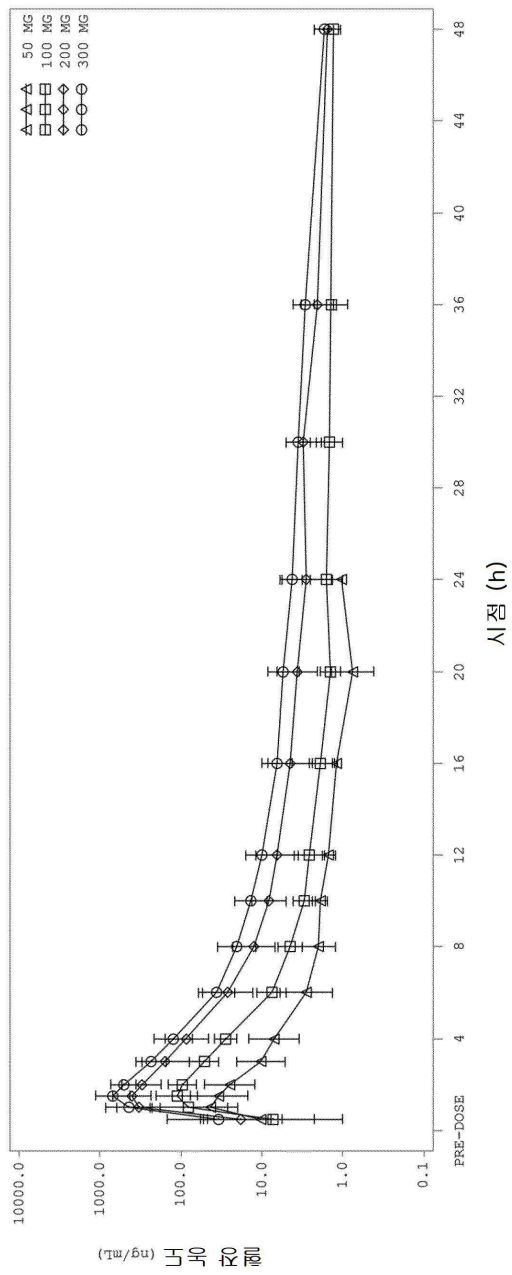
도면2c



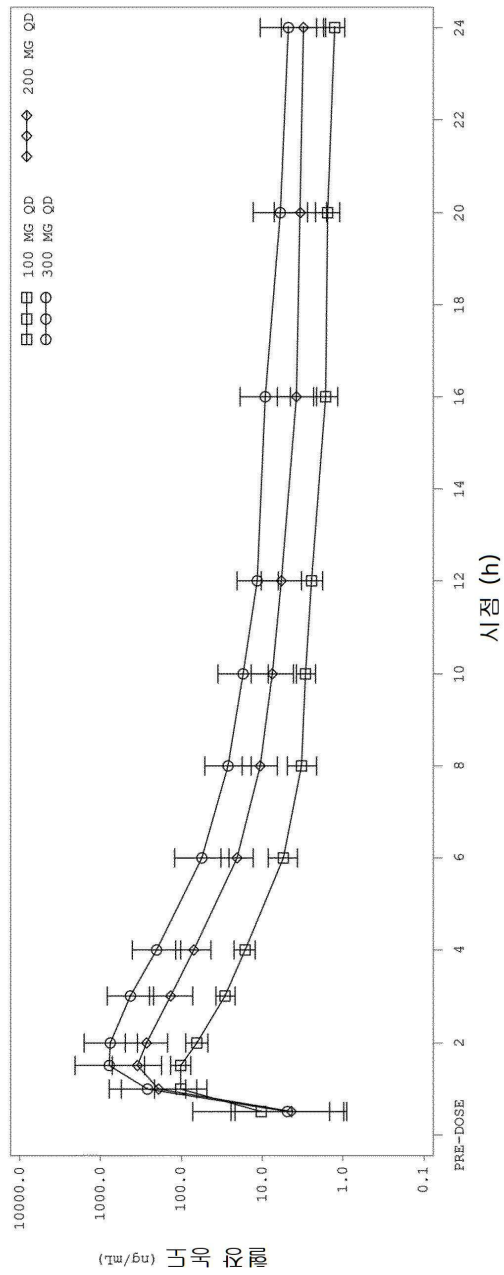
도면2d



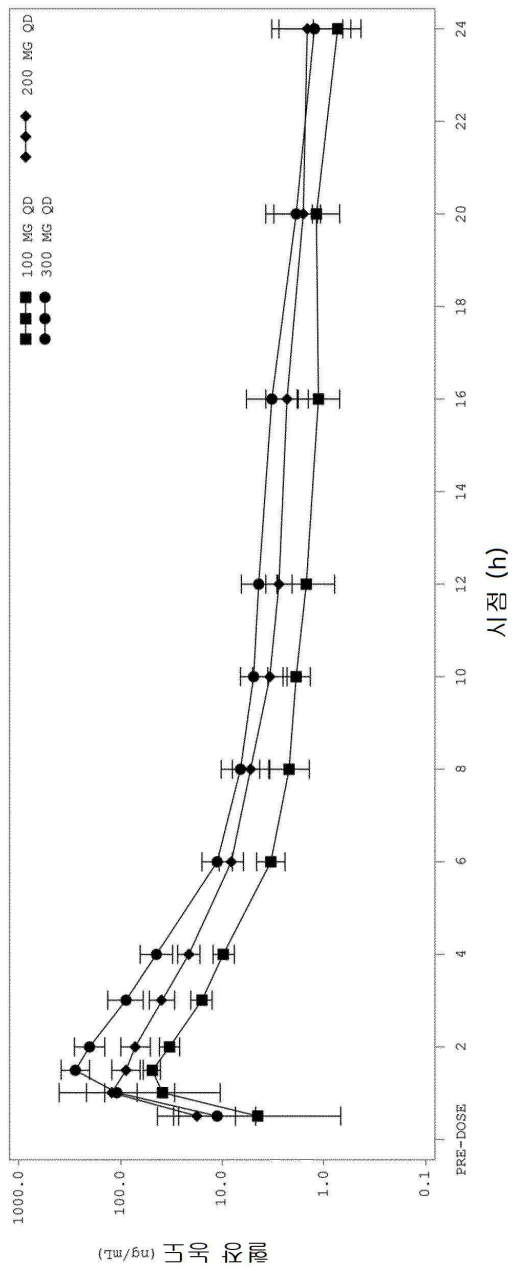
도면3



도면4a



도면4b



도면5

