



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0131543
(43) 공개일자 2017년11월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4188 (2006.01) **A61K 31/197** (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) **A61K 31/5513** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4188 (2013.01)
A61K 31/197 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7030427
- (22) 출원일자(국제) 2016년03월25일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년10월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/056696
- (87) 국제공개번호 WO 2016/151132
 국제공개일자 2016년09월29일
- (30) 우선권주장
 15305437.4 2015년03월26일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
메드데이 파마슈티컬스
 프랑스 75008 파리 뤼 드 라 페페니에르 24/26
- (72) 발명자
세렐, 프레데릭
 프랑스 75020 파리 뤼 데 리꼴레스 17
- (74) 대리인
양영준, 서정애

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **근위축성 측삭 경화증을 치료하기 위한 비오텐**

(57) 요 약

본 발명은 근위축성 측삭 경화증 뿐만 아니라 틸수초성 말초 신경병증 및 시신경척수염 (NMO)을 치료하기 위한 비오텐의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/428 (2013.01)

A61K 31/5513 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

근위축성 측삭 경화증의 치료에 사용하기 위한 비오틴.

청구항 2

탈수초성 신경병증의 치료에 사용하기 위한 비오틴이며, 여기서 상기 탈수초성 신경병증은 이뮤노글로불린 M (IgM) 모노클로날 감마글로불린병증 및 미엘린-연관 당단백질 (MAG)에 대한 항체와 연관된 탈수초성 신경병증, 정형적 만성 염증성 탈수초성 다발신경근신경병증, 비정형적 만성 염증성 탈수초성 다발신경근신경병증, 샤르코 마리 투스 Ia 질환 및 길랑-바례 증후군으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 비오틴.

청구항 3

시신경척수염의 치료에 사용하기 위한 비오틴.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 투여되는 비오틴의 1일 양이 50 내지 700 mg에 포함되는 것인 비오틴.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 투여되는 비오틴의 1일 양이 적어도 100 mg인 비오틴.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 투여되는 비오틴의 1일 양이 적어도 150 mg인 비오틴.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 투여되는 비오틴의 1일 양이 100 mg 내지 300 mg에 포함되는 것인 비오틴.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 투여에 적합한 형태인 것을 특징으로 하는 비오틴.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 젤 캡슐, 정제 (임의로 필름-코팅됨), 로젠지 또는 환제의 형태인 것을 특징으로 하는 비오틴.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 임의의 다른 활성 성분 없이 비오틴 및 부형제를 함유하는 조성물의 형태인 것을 특징으로 하는 비오틴.

청구항 11

제10항에 있어서, 부형제가 활석, 미세결정성 셀룰로스, 락토스 및 만노스로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 비오틴.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 주사가능한 투여에 적합한 형태인 것을 특징으로 하는 비오틴.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 느린 방출 조성물의 형태인 것을 특징으로 하는 비오틴.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비오틴을 이용한 치료가 적어도 3개월의 지속기간을 갖는 것인 비오틴.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비오틴을 이용한 치료가 적어도 6개월의 지속기간을 갖는 것인 비오틴.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비오틴을 이용한 치료가 적어도 1년의 지속기간을 갖는 것인 비오틴.

청구항 17

근위축성 측삭 경화증의 치료에서의 동시, 개별 또는 순차적 (시간에 걸쳐 분할) 사용을 위한, 비오틴 및 근위축성 측삭 경화증에 대한 또 다른 약물을 함유하는 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 다른 약물이 텔루졸, 바클로펜, 디아제팜, 트리헥시페니딜 및 아미트립틸린으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 조성물.

청구항 19

시신경척수염의 치료에서의 동시, 개별 또는 순차적 (시간에 걸쳐 분할) 사용을 위한, 비오틴 및 시신경척수염에 대한 또 다른 약물을 함유하는 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 다른 약물이 코르티코스테로이드, 혈장분리반출술, 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 리툭시맙, 미톡산트론, 글라티라며 아세테이트, 정맥내 이뮤노글로불린 (IVIG), 및 시클로포스파미드로 이루어진 군에서 선택되는 것인 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 근위축성 측삭 경화증 (ALS)의 치료, 및 또한 탈수초성 신경병증 및 시신경척수염 (NMO)의 치료에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

운동 뉴런 질환 (MND)은 운동 뉴런의 선택적 퇴행으로 인한 난치성 신경학적 장애의 한 군이다. 근위축성 측삭 경화증 (ALS) 또는 루게릭병은 성인의 가장 대표적인 MND로 연간 발생 빈도는 100,000명당 2-3명이다 (Schmitt et al., 2014). 이는 진행성 근력 약화 및 위축, 상부 및 하부 운동 뉴런의 상실, 및 진단 후 3-5년 후의 사망을 특징으로 한다.

[0003]

대다수의 ALS 환자는 병의 원인이 불분명한 산발적인 기원을 갖고 있다. 특히 슈퍼옥시드 디스무타제 1 (SOD-1), 43-kDa의 TAR DNA 결합 단백질 (TDP-43), 육종에서 융합된 단백질 (FUS) 및 염색체 9 오픈 리딩 프레임 72 (C9ORF72)를 코딩하는 유전자에서의 몇 가지 돌연변이가 ALS와 연관이 있다. 따라서, 다양한 돌연변이체 유전자를 과발현하는 몇 가지 트랜스제닉 마우스 모델이 개발되었고, 돌연변이된 형태의 SOD1 유전자를 과발현하는 SOD1 모델이 ALS에서 가장 많이 연구되고 있다.

[0004]

현재, ALS에 대하여 실제로 만족스러운 치료법이 없다. ALS에 걸린 환자에 대한 현재의 임상 진료는 예방적, 보조적 및 증상적 요법의 조합을 포함한다. 지금까지, 평균 2-3개월 정도의 생존 연장과 관련이 있는 추정상의

글루타메이트 방출 차단제인 럴루졸을 훨씬 능가하여, ALS의 질환 과정을 근본적으로 변경시키는 데에 유효한 치료법은 발견되지 않았다 (Mitsumoto et al., 2014, Lancet Neurol. Nov;13(11):1127-38).

[0005] 위키피디아(Wikipedia)에서 밝힌 바와 같이, 럴루졸은 연수 발병 환자의 생존율을 더 증가시킬 수 있다. 이는 또한 인공호흡이 필요할 때까지의 시간을 연장시켜 준다. 이를 복용하는 사람을 대상으로 하여 간 손상 (약물 복용자의 약 10%에서 발생함)에 관하여 모니터링해야만 한다. 이는 식품 의약국의 승인을 얻었으며 국립 임상 우수 연구소 (National Institute for Clinical Excellence)에서 권장하고 있다. 럴루졸은 이미 운동 뉴런에 가해진 손상을 되돌리지 못한다. 참조 (http://en.wikipedia.org/wiki/Amyotrophic_lateral_sclerosis#Management)

[0006] 피로를 줄이고, 근육 경련을 완화하며, 경련을 제어하고, 과도한 타액과 가래를 줄이는데 도움을 주는 다른 의약을 사용할 수 있다. 약물은 또한, 통증, 우울증, 수면 장애, 연하 곤란 및 변비 환자를 돋기 위해 사용할 수 있다. 바클로펜 및 디아제팜은 종종, ALS로 인한 경련을 제어하기 위해 처방되며, ALS 환자가 타액을 삼키는데 어려움을 겪기 시작하면 트리헥시페니딜 또는 아미트립틸린을 처방할 수 있다.

[0007] 그러나, 위에서 언급한 바와 같이, 이를 약물이 ALS의 일부 증상을 치료하는 데에 유용하긴 하지만, 상기 질환의 진행을 중지시키거나 되돌리는 데에 도움을 주지 못할 것이다.

[0008] 비오틴 (또는 비타민 H)은 동물의 내장, 계란 및 특정 채소와 같은 많은 식품에서 자연적으로 발견되는 아주 흔한 수용성 비타민이다. 포유류에서는, 비오틴이 피루베이트 카르복실라제 (글루코스 신합성), 3-메틸크로토닐 CoA 및 프로피오닐 CoA 카르복실라제 (크렙스 회로에 중간 대사물을 공급하는 특정 아미노산의 이화 작용), 및 아세틸 CoA 카르복실라제 (지방산 합성)를 포함한, 에너지 대사의 몇 가지 주요 단계에 관여하는 4가지 대사 카르복실라제에 대한 보조 인자로서 작용한다.

[0009] 결과적으로, 비오틴의 작용 기전은 뇌 에너지 (ATP) 생성의 증강인자로서 볼 수 있다.

[0010] WO 2011/124571에는 특히 시신경 위축과 관련된 시각 장애를 치료하기 위하여 비오틴을 고용량 (100 내지 600 mg/일 정도)으로 사용하는 것이 기재되어 있다. 상기 출원에 실제로 기재된 시각 장애는 특정한 백질뇌병증, 즉 뇌의 백색 물질의 병변과 관련된 증상이라는 것을 인지해야 한다. 상기 문헌에는 비오틴이 ALS의 치료를 위해 사용될 수 있다는 것이 기재되지 않았거나 제안되지 않았다.

[0011] WO 2014/016003에는 다발성 경화증 (MS), 뇌졸증 및 X-연관 부신 백질 형성 장애증 (X-ALD), 특히 부신 척수 신경병증 (AMN)을 치료하기 위하여 비오틴을 고용량 (100 내지 600 mg/일 정도)으로 사용하는 것이 기재되어 있다.

[0012] WO 2014/177286은 비오틴이 AMN의 치료에 유용하다는 증거를 제공한다.

[0013] 본 발명의 맥락에서, ALS를 앓고 있는 환자의 병태를 개선시키기 위하여, 비오틴을 특히 고용량을 사용하는 것이 제안된다.

[0014] 비오틴이 ALS 치료에 유용할 수 있고, 궁극적으로 이러한 질환의 진화를 제한할 수 있으며, 심지어 일부 증상을 되돌릴 수 있다는 사실은, MS 환자가 비오틴으로 치료받는 경우에 수득된 결과를 고려하더라도 특히 신규하고 놀라운 것이다. 실제로, ALS와 MS는 많은 특징을 공유하는 신경학적 질환이지만, 그들의 원인, 증상 및 예후는 매우 상이하다.

[0015] <http://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/ms-vs-als>에 표시된 바와 같이, 상기 두 질환 간의 차이 중 일부는 다음과 같다:

[0016] - MS는 자가면역 질환으로서 분류될 수 있다. 자가면역 질환은 면역 체계가 정상적이고 건강한 신체 부위를 마치 외래의 위험한 것으로서 잘못 공격할 때 발생한다. MS의 경우에, 신체는 미엘린 (신경 외벽을 코팅하는 보호 덮개)을 침입자로 잘못 인식하고 이를 파괴하려고 한다. ALS는 자가면역 질환이 아니고, 그의 원인은 공지되어 있지 않다.

[0017] - MS는 틸수초로 불리우는 과정에서 미엘린을 표적으로 삼고 공격하여, 신경이 일단 형성되는 것 뿐만 아니라 신경이 작동되어 돌아가는 것을 방해한다. 다른 한편으로는, ALS는 신경을 먼저 공격한다. ALS에서는, 틸수초 과정이 나중에 시작되는데, 신경이 사멸하기 시작한 후에 진행된다. 자기 공명 영상화 (MRI) 스캔은 틸수초를 검출할 수 있다. 의사는 MRI 결과를 이용하여 두 병태 간을 구별할 수 있다.

[0018] - 국립 신경 장애 및 뇌졸증 연구소에 따르면, 결국 ALS에 걸린 모든 개체는 도움없이 걸거나, 서 있거나 움직

일 수 없게 될 것이다. 또한 삼기는 일과 씹는 일에 큰 어려움을 느낄 수도 있다. 궁극적으로 ALS는 치명적이다. MS의 경우에도 그 전망은 분명하지 않다. MS의 증상은 MS의 유형에 따라 변동될 수 있다. 환자는 증상의 급격한 도침을 경험한 다음, 며칠, 몇 주, 심지어 몇 년 동안 그 증상이 사라질 수 있다. MS의 진행은 사람마다 다르다. 그러나, 그것은 ALS보다 훨씬 더 장기간 동안 진행되며 거의 치명적이지 않다.

[0019] 요약하면, ALS와 MS의 진행, 치료 및 예후는 매우 상이하다.

발명의 내용

[0020] 따라서 본 발명은 근위축성 측삭 경화증의 치료에 사용하기 위한 비오틴에 관한 것이다.

[0021] 또한 본 발명의 대상은 근위축성 측삭 경화증의 치료에 사용하기 위한 비오틴을 함유하는 조성물, 및 또한 근위축성 측삭 경화증의 치료를 목적으로 하는 약물의 생성 또는 제작을 위한 비오틴의 용도이다. 따라서, 본 발명의 교시는 근위축성 측삭 경화증을 앓고 있는 환자에게 비오틴을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 구현하는 것을 가능하게 한다. 따라서 본 발명은 또한, 근위축성 측삭 경화증을 앓고 있는 환자에게 비오틴을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자의 치료 방법에 관한 것이다. 비오틴의 투여량, 및 치료 요법의 예가 다음에 개시된다.

[0022] 비오틴은 단독으로 사용될 수 있거나 또는 근위축성 측삭 경화증 (또는 환자 병태의 개선을 초래하는 치료법이 현재 없다고 상기에서 지적한 바와 같은 그의 증상)을 치료하기 위해 사용되고 있는 또 다른 화합물과 조합하여 사용될 수 있는데, 이러한 화합물, 예컨대 릴루졸, 바클로펜, 디아제팜, 트리헥시페니딜 또는 아미트립틸린은 근위축성 측삭 경화증 환자의 증상을 경감시키기 위해 투여된다.

[0023] 따라서 본 발명은 근위축성 측삭 경화증의 치료에서의 동시, 개별 또는 순차적 (시간에 걸쳐 분할) 사용을 위한, 비오틴 및 또한 근위축성 측삭 경화증에 대한 또 다른 의약을 함유하는 조성물을 포괄한다.

[0024] 본 발명은 또한, 근위축성 측삭 경화증을 앓고 있는 환자에게 비오틴을 제공하는 단계, 및 임의로 (그러나 바람직하게), 근위축성 측삭 경화증의 증상과 관련하여 상기 환자에게 증상 경감을 제공하는데 유용한 또 다른 약물을 제공하는 단계를 포함하는, 상기 근위축성 측삭 경화증을 앓고 있는 환자의 치료 방법을 기재하고 이에 관한 것이다.

[0025] 비오틴은 특히, 사지의 쇠약 및/또는 삼킴을 안정화시키고/시키거나 하지의 근육 위축에 대한 일부 교정을 제공하기 위해 사용될 수 있는데, 이는 특히 물리 요법 동안 더 나은 운동 내성으로써 평가될 수 있다.

[0026] 비오틴을 이용한 치료로 인해 또한, 환자의 체중 증가가 초래될 수 있고/있거나 이러한 치료를 이용하여 환자의 호흡 용량을 개선시킬 수 있다.

[0027] 비오틴은 또한, 다른 질환, 특히 탈수초성 신경병증, 특히 말초 신경병증의 치료를 위하여 고용량으로 사용될 수 있다.

[0028] 따라서 본 발명은 또한, 탈수초성 신경병증, 특히 말초 신경병증의 치료에 사용하기 위한 비오틴에 관한 것이다.

[0029] 또한 본 발명의 대상은 탈수초성 신경병증, 특히 말초 신경병증의 치료에 사용하기 위한 비오틴을 함유하는 조성물, 및 또한 탈수초성 신경병증, 특히 말초 신경병증의 치료를 목적으로 하는 약물의 생성 (제작)을 위한 비오틴의 용도이다. 따라서, 본 발명의 교시는 탈수초성 신경병증, 특히 말초 신경병증을 앓고 있는 환자에게 비오틴을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 구현하는 것을 가능하게 한다. 따라서 본 발명은 또한, 탈수초성 신경병증, 특히 말초 신경병증을 앓고 있는 환자에게 비오틴을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자의 치료 방법에 관한 것이다. 비오틴의 투여량, 및 치료 요법의 예가 다음에 개시된다.

[0030] 비오틴은 단독으로 사용될 수 있거나 또는 탈수초성 신경병증 (또는 그의 증상)을 치료하기 위해 사용되고 있는 또 다른 화합물과 조합하여 사용될 수 있는데, 이러한 화합물 또는 치료는 탈수초성 신경병증 환자의 증상을 경감시키기 위해 투여된다.

[0031] 따라서 본 발명은 탈수초성 신경병증의 치료에서의 동시, 개별 또는 순차적 (시간에 걸쳐 분할) 사용을 위한, 비오틴 및 또한 탈수초성 신경병증에 대한 또 다른 의약을 함유하는 조성물을 포괄한다.

[0032] 본 발명은 또한, 탈수초성 신경병증을 앓고 있는 환자에게 비오틴을 제공하는 단계, 및 임의로 (바람직하게), 탈수초성 신경병증의 증상과 관련하여 상기 환자에게 증상 경감을 제공하는데 유용한 또 다른 약물을 제공하는

단계를 포함하는, 상기 탈수초성 신경병증을 앓고 있는 환자의 치료 방법을 기재하고 이에 관한 것이다.

[0033] 이러한 다른 화합물, 의약 또는 약물은 다음에 보다 정확하게 기재된다.

[0034] 상기 탈수초성 신경병증은 만성 염증성 탈수초성 다발신경근신경병증일 수 있다.

[0035] 특히, 상기 탈수초성 신경병증은 정형적 만성 염증성 탈수초성 다발신경근신경병증일 수 있다.

[0036] 또 다른 한편으로는, 상기 탈수초성 신경병증은 비정형적 만성 염증성 탈수초성 다발신경근신경병증일 수 있다.

[0037] 상기 탈수초성 신경병증은 이뮤노글로불린 M 모노클로날 감마글로불린병증 및 미엘린-연관 당단백질 (MAG)에 대한 항체와 연관된 탈수초성 신경병증일 수 있다.

[0038] 상기 탈수초성 신경병증은 샤르코 마리 투스 Ia (CMT Ia) 질환일 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 만성 염증성 탈수초성 다발신경근신경병증 (CIDP)

[0040] 만성 염증성 탈수초성 다발신경근신경병증 (CIDP)은 말초 신경에 영향을 미치고 탈수초 과정에 의해 유발되는 후천성 마비 질병이다.

[0041] CIDP는 희귀 질환이다. 각종 역학 연구에 따르면 유병률이 1.24명/100,000명 내지 8.9명/100,000명으로 다양할 수 있는 것으로 나타났다. CIDP를 진단하는데 있어서의 모호성 때문에, 이러한 질환의 진정한 유병률은 과소 평가되거나 과대 평가될 수 있다. 비록 희귀 증례가 당뇨병, 샤르코이드증, 파종성 홍반성 루푸스, 특발성 모노클로날 감마글로불린병증과 같은 상이한 병태와 연관될 수 있을지라도, CIDP의 병인은 공지되어 있지 않다.

[0042] 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증 (CIDP)은 면역 신경병증이다. 현재의 진단 기준은 주로, CIDP를 만성 특발성 축삭 다발신경병증, 당뇨병성 다발신경병증 및 근위축성 축삭 경화증을 포함한 다른 신경병증과 구별하는데 도움이 될 수 있는 임상적 및 신경 생리학적 파라미터를 근거로 한다. 유럽 연방 신경 학회가 최근에 권장한 바에 따르면 정형적 CIDP 및 비정형적 CIDP의 임상 진단 기준에 근거하여, 확실한 CIDP 진단, 개연성 있는 CIDP 진단, 및 가능한 CIDP 진단의 뚜렷한 차이를 구별할 수 있다 (J Peripher Nerv Syst. 2010 Mar;15(1):1-9). 정형적 CIDP는 만성적으로 점진적, 단계적 또는 재발성 대칭 근위 및 원위부 쇠약 및 모든 사지의 감각 기능 장애를 특징으로 하는데, 이는 적어도 2개월 이상 발생하고; 두개 신경이 영향을 받을 수 있으며; 모든 사지에서 힘줄 반사가 결여되거나 감소될 수 있다.

[0043] 비정형적 CIDP는 손상되지 않은 사지에서 정상적인 힘줄 반사 작용을 나타낼 수 있다: 주로 원위부 (원위부 후 천성 탈수초성 대칭성, DADS) 또는 비대칭성 [다병소 후천성 탈수초성 감각 및 운동 신경병증 (MADSAM), 루이스-섬네 증후군] 또는 병소 (예를 들어, 상완 또는 요천추 신경총의 병변, 또는 하나의 상지 또는 하지에서의 하나 이상의 말초 신경의 병변); 또는 순수 운동; 또는 순수 감각 (1차 감각 뉴런의 중앙 과정에 영향을 미치는 만성 면역 감각 다발신경근병증 포함) 신경학적 결손.

[0044] 축두 과정은 아급성 발병 또는 급성 발병, 재발-완화 과정 또는 점진적 과정을 특징으로 할 수 있다. CIDP 환자의 장기 예후는 5년 후에도 그리 좋지 않은데, 환자의 39%가 여전히 면역 치료를 필요로 하고 13%가 중증 장애를 동반한다 (Kuwabara 2006, J Neurol Neurosurg Psychiatry. Jan;77(1):66-70). CIDP의 예후는 염증성 탈수초에 부차적인 축삭 손실과 관련이 있다 (Hughes et al., 2006, J Peripher Nerv Syst. Mar;11(1):30-46).

[0045] 자기 항체, 염증성 매개 인자 (종양 괴사 인자 알파, 인터류킨 1, 매트릭스 메탈로프로테이나제 2 및 9, 보체 분획, 케모카인)의 존재, 럼프구 증식, 대식세포 상에서의 Fc_γ RII / Fc_γ RIII 비율의 조정을 포함한 각종 기전이 CIDP에 도움이 될 수 있다. 관련 기전이 무엇이든지 간에, 그 결과는 탈수초로 인한 신경 흥분성의 변경, Na⁺/K⁺ ATPase 펌프 기능의 저하, 에너지 장애와 연관된 축삭내 Na⁺ 축적, 염증성 탈수초성 과정에서 축삭 퇴행으로의 진행 과정을 포함한다 (Stys and Waxman, 1994, Muscle Nerve. Sep;17(9):969-74; Bechtold and Smith, 2005, J Neurol Sci. Jun 15;233(1-2):27-35).

[0046] 코르티코스테로이드, 혈장 교환 및 정맥내 (IV) 이뮤노글로불린 (IVIg)은 대조 시험에서 효능을 보였다. 따라서, 이들 화합물은 비오틴과 조합하여 사용될 수 있다. 치료법의 선택은 질환 중증도, 수반되는 질병, 부작용 프로파일, 잠재적 약물 상호 작용, 정맥 접근, 연령 관련 위험 및 치료 비용을 포함한 여러 요인에 좌우된다. 코르티코스테로이드는 1차 또는 2차 치료 옵션으로서 간주되어 오랫동안 CIDP를 치료하는데 사용되어 왔다. 이는 통상적으로 1 mg/kg의 용량으로 시작하고, 임상 반응에 따라서 수개월 후에 그 용량을 점점 감소시킨다.

IVIg가 CIDP의 치료에 광범위하게 사용된다. 정맥내 이뮤노글로불린 (IVIg)에 의한 치료는 CIDP 환자의 60% 초파에서 상당한 임상적 혜택을 제공할 수 있다 (Vermeulen et al., 1993, J Neurol Neurosurg Psychiatry. Jan;56(1):36-9; Hahn et al., 1996, Brain. Aug;119 (Pt 4):1067-77; Mendell et al., 2001, Neurology. Feb 27;56(4):445-9). 임상적 개선은 종종 IVIg 주입 후 며칠 내에 발생한다. 그러나, 이러한 개선은 대개 몇 주간 지속되며 치료 혜택을 유지하려면 IVIg를 주기적으로 주입해야 한다. 최종적으로, IVIG의 장기적인 효과는 6개월을 초과하여 조사되지 않았다 (ICE 임상 시험 (Merkies et al., Neurology. Apr 14;72(15):1337-44)). 더욱이, 이러한 치료 옵션으로 축삭 퇴행을 예방하는 것에 관한 데이터는 없다.

[0047] 이뮤노글로불린 M (IgM) 모노글로불린병증 및 미엘린-연관 당단백질 (MAG)에 대한 항체와 연관된 탈수초성 신경병증

[0048] IgM 모노글로불린병증 및 미엘린-연관 당단백질 (MAG)에 대한 항체와 연관된 다발신경병증은 만성 탈수초성 다발신경병증 군에 속한다. 이는 다양한 정도의 기능 손상 및 장애를 유발하는 만성 진행성 장애이다.

[0049] 대부분의 환자는 대청성 감각 운동 다발신경병증, 감각 운동 실조증, 고통스러운 감각 이상 및 상지 떨림을 갖고 있다. 이 질환은 일부 환자에서 수년 동안 서서히 진행될 수 있는 반면, 다른 환자에게는 대부분 감각 장애 및 운동 실조로 인해 심각한 장애가 발생하므로; 효과적인 치료법을 개발할 필요가 있다.

[0050] 다발신경병증에서 IgM M 단백질의 원인 역할은 순환성 항-MAG 항체 또는 미엘린 수초의 확대를 유도하는 말초 신경의 미엘린 수초를 향해 행해진 다른 항체의 존재에 의해 예시된다. 자가면역 기전의 가능성은 시사하는 놀라운 면역 화학적 프로파일을 가진 환자: 모노글로불 IgM은 미엘린의 Po 당단백질, 말초 미엘린 단백질, 술레이트화 스팽고지질, 및 다른 관련 당지질을 포함한, 세포 부착에 관여한 다른 수많은 당접합체와 공유되는 탄수화물 MAG 에피토프를 인식한다. 신경 검사는 미엘린 박편의 확대를 보여준다.

[0051] 치료 개시 시기가 항-MAG 신경병증에 대해 결정되지 않았다는 것 외에도, 최고의 치료 전략에 관한 합의가 없다. 면역요법 및 화학요법은 B 세포 클론의 직접적인 억제 또는 제거를 통해 작용할 수 있거나, 또는 염증성 캐스케이드의 억제에 의해 작용할 수 있다. (article endoxan et cortisone). 임의의 특정한 면역요법을 권장하기 위해 IgM 항-MAG 탈수초성 신경병증에 대한 대부분의 시범 연구 또는 무작위 대조 시험 (RCT)으로부터의 증거는 충분하지 않다. 리툭시맙은 유망한 것으로 간주되어 왔지만, 대조 시험에서 환자의 병태를 실제로 개선시키지 못한 것으로 보인다 (Broglio, and Lauria (2005). Muscle & Nerve, 32(3), 378-379; Leger et al., Neurology. 2013 Jun 11; 80(24): 2217-2225). 그러나, 이는 본 발명과 관련하여 비오텐과 함께 사용될 수 있었다.

[0052] 샤르코 마리 투스 Ia (CMT Ia) 신경병증

[0053] 샤르코-마리-투스 질환 유형 1A (CMT1A)는 샤르코-마리-투스 (CMT) 질환 또는 "유전성 운동 및 감각 신경병증" (HMSN)으로서 지칭된 유전성, 진행성, 만성 감각 및 운동 말초 신경병증 군에 속한다. CMT1A는 CMT 환자의 50%를 차지하며, 5,000명 중 1명에게서 발병하는 것으로 추정된다. CMT1A는 상염색체 우성 장애로서, 대부분의 경우에, PMP22 유전자를 포함하는 1.4 메가염기 길이의 염색체 17p11.2의 복제로 인해 유발된다.

[0054] CMT1A의 정형적 임상 특징은 발과 하부 다리의 쇠약 및 발 기형 (가장 빈번하게는 요족)을 포함하는데, 이는 발의 작은 내인성 근육의 약화에 기인한 것으로 여겨진다. 이러한 질환의 후반부에는, 손에서도 근육 위축과 쇠약이 발생하여, 미세한 운동 능력에 어려움을 겪을 수 있다. 증상의 중증도는 환자마다 매우 다양하고, 심지어 동일한 가족의 병에 걸린 구성원들 간에도 매우 다양하다.

[0055] PMP22는 막횡단 말초 미엘린 단백질을 코딩한다. PMP22 유전자의 복제는 그의 과발현과 비정상적인 슈반 세포 분화를 초래한다. 그 결과는 균질한 확산 신경 전도 감속 및 탈수초인증, 이는 결국 축삭 손실과 근육 낭비로 이어진다.

[0056] 현재 CMT1A에 대하여 승인된 치료법은 없다. 지지 요법은 주로, 신경병증성 통증, 쇠약 및 사지 기형과 같은 질환 증상에 역점을 둔다. 이러한 요법은 통증의 치료 (신경병증성 통증 완화용 항염증제/진통제, 항우울제 또는 항경련제), 물리 요법 (근력 강화 훈련), 작업 요법, 정형외과 장치 (교정기 및 하이 톱 슈즈 포함) 및 정형 외과 수술을 포함한다. 그러나, 이들 치료는 운동 기능의 손상 및 장애의 악화를 제한하기에 충분하지 않다. 아스코르브산 (AA)은 시험관 내에서 수초화를 증진시키고, 가능하게는 PMP22 발현을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 이에 따라, 1년 또는 2년간 AA 치료의 효능 및 내약성을 평가하는 6건의 임상 시험이 공개되었지만, 이러한 임상 시험 중 어느 것에서도 임상적 혜택은 관찰되지 않았다. 또한, PXT3003 (이미 승인된 3가지 화합물,

즉 (RS)-바클로펜, 날트렉손 히드로클로라이드 및 D-소르비톨의 저용량 조합물)에 대한 이중 맹검, 무작위, 위약 대조 용량 범위 2상 연구 결과가 공개되었다 (Attarian et al., Orphanet J Rare Dis. 2014 Dec 18;9:199). 이 시험은 PXT3003의 잠재적으로 우수한 안전성과 내약성을 확증시켜 주었다. 가장 높은 용량에서는, 성인 환자에게 예비적이긴 하지만 일관성있는 효능의 증거가 나타났으며, 약간의 임상적 혜택이 동반되었다.

[0057] 특히, 비오틴을 사용하여 상기 환자의 보행 능력을 개선시킬 수 있다.

[0058] 비오틴에 의해 치료될 수 있는 또 다른 탈수초성 신경병증은 운동, 감각 및 자율 신경 섬유에 손상을 줄 수 있는 길랑 바레 증후군으로서 널리 공지된 "급성 염증성 탈수초성 신경병증"이다.

[0059] 이러한 질환에 대한 치료는 혈장분리반출술을 수행하거나, 항체를 혈류 밖으로 필터링하거나, 또는 정맥내 이뮤노글로불린 (IVIg)을 투여하여, 유해한 항체 및 질환 유발 염증을 중화시킬 뿐만 아니라 길랑 바레 증후군 환자에게 흔히 나타나는 통증에 대한 진통제의 잠재적인 사용을 포함한다. 비오틴은 일상 생활의 활동 (ADL)을 개선하기 위해 환자에게 재활이 수행되는 급성기 이후에 특히 중요하다. 특히 비오틴은 일부 기능적 능력을 회복시키거나 또는 그러한 기능적 회복을 촉진시키는데 도움을 줄 수 있다. 따라서 비오틴은 급성기 이후에 관찰된 장애를 회복시키는데 도움을 줄 수 있다.

[0060] 따라서 본 발명은 또한, 시신경척수염의 치료에 사용하기 위한 비오틴에 관한 것이다.

[0061] 데빅병 또는 데빅 증후군으로서 공지되기도 한 시신경척수염 (NMO)은 시신경 (시신경염)과 척수 (척수염)의 재발성 및 동시 염증 및 탈수초로 이루어진 이질적 병태이다. (출처: http://en.wikipedia.org/wiki/Neuromyelitis_optica).

[0062] AQP4에 대한 자가 항체의 존재를 근거로 하여, 현재 적어도 두 가지 상이한 원인이 제안된다. AQP4+ NMO는 현재, 자신의 면역 체계가 시신경과 척수의 성상 세포를 공격하는 자가면역 질환 (자가면역성 성상세포증 또는 자가면역성 성상세포 채널병증)으로 간주된다. AQP4- 변종의 원인은 공지되어 있지 않다.

[0063] 염증이 뇌에 영향을 줄 수도 있지만, 그 병변은 관련 병태인 다발성 경화증에서 관찰되는 것과 상이하다. 척수 병변은 다리 또는 팔에 있어서 다양한 정도의 쇠약 또는 마비, 감각 상실 (실명 포함), 및/또는 방광 및 장 기능 장애를 초래한다.

[0064] 데빅병은 몇 가지 방식에 있어서 다발성 경화증 (MS)과 유사하지만 다발성 경화증 변종이 아닌 희귀 장애이며 (Barnett and Sutton, 2012, Curr Opin Neurol. Jun;25(3):215-20), 최적의 결과를 얻기 위해서는 상이한 치료 과정이 필요하다.

[0065] 데빅병의 주요 증상은 시력 상실과 척수 기능 상실이다. 시신경염은 시력 감소와 함께 시각 장애로서 나타날 수 있지만, 시야 결손 또는 색각 상실이 별개로 발생하거나 또는 공식적인 시력 상실 이전에 발생할 수 있다. 척수 기능 장애는 근력 약화, 감각 감소, 또는 방광 및 장 제어 상실을 초래할 수 있다. 정형적 환자에게는 감각 정후가 있는 다리 (하반신 부전마비) 또는 4개의 모든 사지 (사지 부전마비)의 급성 및 중증의 경련성 약화가 있으며, 종종 방광 제어 상실이 동반된다.

[0066] 메이요 클리닉은 2006년에 데빅병의 개정된 진단 기준을 제안하였다. 새로운 지침에는 2가지 절대 기준과 3가지 지지 기준 중 적어도 2가지가 필요하다.

[0067] 절대 기준: 시신경염 및 급성 척수염

[0068] 지지 기준: 질환 발병시 MS에 대한 기준을 충족시키지 못하는 뇌 MRI, 척수에서 비교적 큰 병변을 나타내는 3개 이상의 척추 분절에 걸친 연속 T2 강조 시그널 비정상을 가진 척수 MRI, NMO-IgG 혈청양성 상태 (NMO-IgG 시험은 아쿠아포린 4 항원에 대한 항체의 존재를 검사한다).

[0069] 현재, 데빅병에 대한 치료법은 없지만 증상은 치료할 수 있다. 일부 환자는 회복되지만, 많은 환자는 시력과 사지가 심하게 손상된 채로 있을 수 있다. 증상의 급격한 도침은 메틸프레드니솔론 IV와 같은 고용량 정맥내 코르티코스테로이드를 단기간 과정으로 이용하여 치료한다. 혈장분리반출술은 증상의 급격한 도침이 진행되거나 또는 코르티코스테로이드 치료에 반응하지 않는 경우에 효과적인 치료법이 될 수 있다.

[0070] 대조 시험은 증상의 급격한 도침을 방지하기 위한 치료의 유효성을 확립하지 못하였다. 많은 임상의는 증상의 급격한 도침의 빈도와 중증도를 줄이기 위해서는 장기간의 면역 억제가 필요하다는데 동의하지만, 다른 사람들은 정반대를 주장한다. 흔히 사용되고 있는 면역억제제 치료는 아자티오프린 (이뮤란) + 프레드니손, 미코페놀레이트 모페틸 + 프레드니손, 리툭시맙, 미톡산트론, 정맥내 이뮤노글로불린 (IVIG), 및 시클로포스파미드를 포

함한다. 모노클로날 항체 리툭시맙이 연구중에 있다. 2007년에는, 테빅병이 글라티라미 아세테이트 및 저용량 코르티코스테로이드에 반응하는 것으로 보고되었다. 이들 치료제를 비오틴과 조합하여 사용할 수 있다. 비오틴은 특히, 환자의 시력 및/또는 환자의 사지의 힘을 개선시키는데 사용될 수 있다. 따라서 비오틴을 사용하여 환자의 보행 능력을 개선시킬 수 있다.

[0071] 또한 본 발명의 대상은 시신경척수염의 치료에 사용하기 위한 비오틴을 함유하는 조성물, 및 또한 시신경척수염의 치료를 목적으로 하는 약물의 생성을 위한 비오틴의 용도이다. 따라서, 본 발명의 교시는 시신경척수염을 앓고 있는 환자에게 비오틴을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 구현하는 것을 가능하게 한다. 따라서 본 발명은 또한, 시신경척수염을 앓고 있는 환자에게 비오틴을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자의 치료 방법에 관한 것이다. 비오틴의 투여량, 및 치료 요법의 예가 다음에 개시된다.

[0072] 비오틴은 단독으로 사용될 수 있거나 또는 시신경척수염 (또는 그의 증상)을 치료하기 위해 사용되고 있는 또 다른 화합물과 조합하여 사용될 수 있는데, 이러한 화합물 또는 치료는 시신경척수염 환자의 증상을 경감시키기 위해 투여된다.

[0073] 따라서 본 발명은 시신경척수염의 치료에서의 동시, 개별 또는 순차적 (시간에 걸쳐 분할) 사용을 위한, 비오틴 및 또한 시신경척수염에 대한 또 다른 의약을 함유하는 조성물을 포함한다.

[0074] 본 발명은 또한, 시신경척수염을 앓고 있는 환자에게 비오틴을 제공하는 단계, 및 임의로, 상기 시신경척수염의 증상과 관련하여 상기 환자에게 증상 경감을 제공하는데 유용한 또 다른 약물을 제공하는 단계를 포함하는, 상기 시신경척수염을 앓고 있는 환자의 치료 방법을 기재하고 이에 관한 것이다.

[0075] 이러한 다른 화합물, 의약 또는 약물은 위 또는 아래에 보다 정확하게 기재된다.

[0076] 상기 질환을 치료하기 위하여, 비오틴을 다음과 같이 사용할 수 있다.

[0077] 비오틴은 일반적으로 고용량인 치료상 유효량, 즉 적어도 또는 약 또는 정확히 1일에 50 mg의 용량으로 우선적으로 투여된다. 최대 용량이 실제로 구상되지 않더라도, 후자는 일반적으로 1일에 500 mg, 600 mg 또는 700 mg을 초과해서는 안된다. 이것은 환자의 병태 개선을 관찰하고/하거나 환자의 병태 악화를 중지 또는 감소시키는 것을 가능하게 한다.

[0078] 그러한 방식으로, 실무자는 환자의 체중에 따라서 그 용량을 결정할 수 있다. 특히, 적어도 1 mg/kg/일, 바람직하게 3 mg/kg/일, 바람직하게 5 mg/kg/일, 또는 적어도 7.5 mg/kg/일, 또는 심지어 대략 10 mg/kg/일의 용량이 환자에게 투여된다.

[0079] 따라서, 1일에 50 내지 700 mg의 비오틴, 일반적으로 1일에 50 내지 500 mg, 또는 1일에 50 내지 600 mg, 보다 바람직하게 1일에 100 내지 300 mg, 일반적으로 1일에 대략 300 mg이 환자에게 투여된다. 따라서, 1일에 적어도 또는 약 또는 정확히 50 mg, 보다 바람직하게 1일에 적어도 또는 약 또는 정확히 100 mg, 또는 1일에 적어도 또는 약 또는 정확히 150 mg, 또는 심지어 1일에 적어도 또는 약 또는 정확히 200 mg 또는 적어도 또는 약 또는 정확히 250 mg, 또는 1일에 적어도 또는 약 또는 정확히 300 mg을 투여할 수 있다.

[0080] (특히 환자에 의한 사용 용이성 문제에 대해서) 바람직한 하나의 특정한 실시양태에서, 비오틴은 경구 투여에 적합한 형태로 존재한다. 따라서 이는 적어도 또는 약 또는 정확히 20 mg, 바람직하게 적어도 또는 약 또는 정확히 40 mg의 비오틴, 또는 심지어 적어도 또는 약 또는 정확히 50 mg, 적어도 7 또는 약 또는 정확히 5 mg, 적어도 또는 약 또는 정확히 100 mg, 적어도 또는 약 또는 정확히 150 mg 또는 적어도 또는 약 또는 정확히 250 mg의 비오틴을 함유하게 될, 경구 투여용 조성물을 포함한다. 이러한 조성물은 제약 용도로 우선적으로 사용되며, 따라서 의약이다. 이 조성물의 각각의 단위 용량은 활성 성분으로서, 적어도 또는 약 또는 정확히 20 mg, 바람직하게 적어도 또는 약 또는 정확히 40 mg, 또는 심지어 적어도 또는 약 또는 정확히 50 mg, 적어도 또는 약 또는 정확히 100 mg, 적어도 또는 약 또는 정확히 150 mg 또는 적어도 또는 약 또는 정확히 250 mg의 비오틴을 함유하는 것으로 이해된다.

[0081] 비오틴의 총 용량은 1일 1회 복용하거나 다수회에 걸쳐 복용할 수 있다. 특히, 비오틴은 1일 2회 또는 3회 복용할 수 있다. 비오틴을 대략 식사 시간에 복용하는 경우에, 및 비오틴의 양이 각각의 복용에 대하여 실질적으로 동일한 경우가 바람직하다.

[0082] 본원에 기재된 질환은 만성 질환이며, 시간 경과에 따라 악화된다는 것에 주목해야 한다. 따라서, 비오틴을 이용한 치료가 가장 효과적인 것으로 만들고 이러한 치료가 가져다 줄 임의의 개선을 안정화시키기 위해서는, 상기 치료를 장기간에 걸쳐 수행하는 것이 바람직하다. 결과적으로, 상기 비오틴을 이용한 치료가 적어도 3개월

의 지속기간을 갖는 것이 바람직하다. 상기 비오틴을 이용한 치료가 적어도 6개월의 지속기간을 갖는 것이 훨씬 바람직하다. 지적된 바와 같이, 상기 치료는 비오틴에 의해 초래된 개선을 증가시키고 치료 효과를 안정화시키기 위해 가능한 한 장기간 연장될 수 있다. 특히, 상기 비오틴을 이용한 치료가 적어도 1년의 지속기간을 갖는다. 치료에 예상되는 기간은 없으며, 환자가 필요할 때까지 비오틴을 복용하고 환자의 병태를 개선하거나 또는 안정시킬 것으로 기대된다.

- [0083] 하나의 특정한 실시양태에서, 이러한 경구 투여용 조성물은 임의의 다른 활성 성분 없이 단독 활성 성분으로서의 비오틴, 및 또한 부형제를 함유한다.
- [0084] 부형제는 단순한 지지체로서 작용하도록 의도된, 즉 생물학적 활성을 갖도록 의도되지 않은, 제제의 일부를 형성하는 임의의 화합물을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0085] 이러한 조성물은 관련 기술분야에 공지된 임의의 형태일 수 있다. 특히, 이는 젤 캡슐, 정제 (임의로 필름-코팅됨), 환제 또는 로젠지의 형태이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 시럽의 형태이다. 이러한 시럽은 단위 용량당 적어도 또는 약 또는 정확히 20 mg, 바람직하게 적어도 또는 약 또는 정확히 40 mg, 또는 심지어 적어도 또는 약 또는 정확히 50 mg, 적어도 또는 약 또는 정확히 75 mg 또는 적어도 또는 약 또는 정확히 100 mg의 비오틴을 함유하도록 하는 양을 함유한다. 이러한 시럽 중의 비오틴의 농도는 환자에게 투여하기를 원하는 단위 용량에 좌우된다.
- [0086] 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 사용될 수 있는 부형제는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 따라서 활석 (E553b), 미세결정성 셀룰로스, 락토스, 만노스, 전분 (특히 옥수수 전분), 마그네슘 스테아레이트 (E572) 및 스테아르산 (E570)이 선택될 수 있다. 이 목록은 완전한 것이 아니다.
- [0087] 상기 조성물이 젤 캡슐의 형태로 제조되는 경우에, 바람직한 부형제는 미세결정성 셀룰로스이다.
- [0088] 상기 조성물이 필름-코팅된 정제의 형태인 경우에, 이러한 필름-코팅은 관련 기술분야에 공지된 임의의 물질, 예컨대 히프로멜로스 (E464), 에틸셀룰로스, 매크로졸, 활석 (E553b), 이산화티타늄 (E171) 또는 산화철 (E172)로부터 형성될 수 있다.
- [0089] 활성 성분은 또한 (코치닐과 같은 임의의 허용되는 착색제에 의해) 착색될 수 있음으로써, 비오틴이 부형제에 잘 분산되어 있는지를 검증할 수 있게 해준다.
- [0090] 비오틴의 혈장 반감기가 짧다는 사실 (약 2시간)을 고려해 볼 때, 느린 방출 (또는 느린 지속) 형태가 또한 고려될 수 있다.
- [0091] 상기 느린 방출 조성물은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 특히 WO 2011/077239에 기재되어 있다. 특히, 상기 느린 방출 조성물은 비오틴을 단독으로 포함하거나 또는 하나 이상의 활성 성분(들)과 함께 포함하는 느린 방출 매트릭스를 포함할 수 있다.
- [0092] 구체적 실시양태에서, 느린 방출 조성물은 즉시 방출을 허용하는 매트릭스를 포함하는데, 여기서 이러한 매트릭스는 비오틴을 단독으로 포함하거나 또는 하나 이상의 다른 활성 성분(들)과 함께 포함하고, 느린 방출은 방출 조절 매트릭스 또는 코팅에 의해 달성된다.
- [0093] 따라서, 느린 방출 조성물은 비오틴의 즉시 방출 및 지연된 (느린) 방출을 제공할 수 있다.
- [0094] 구체적 실시양태에서, 느린 방출은 삼투압에 의해 구동된 방출 시스템을 통하여 달성될 수 있다.
- [0095] 또 다른 실시양태에서, 느린 방출 조성물은 비오틴, 임의로 하나 이상의 활성 성분(들) 및 임의로 제약 부형제 (들)를 포함하는 코어, 및 하나 이상의 외층을 포함하는데, 여기서 이러한 외층은 하나 이상의 느린 방출 작용제(들)를 포함한다.
- [0096] 또 다른 측면에서, 비오틴은 주사에 의한 투여를 허용하는 형태일 수 있는데: 이는 단위 용량당 적어도 또는 약 또는 정확히 20 mg, 바람직하게 적어도 또는 약 또는 정확히 40 mg, 또는 심지어 적어도 또는 약 또는 정확히 50 mg, 적어도 또는 약 또는 정확히 75 mg, 적어도 또는 약 또는 정확히 100 mg, 적어도 또는 약 또는 정확히 150 mg 또는 적어도 또는 약 또는 정확히 250 mg의 비오틴을 함유하는 주사가능한 조성물을 포함한다.
- [0097] 이러한 주사가능한 조성물은 상기 비오틴, 및 또한 허용되는 부형제를 함유하는 바이알의 형태일 수 있다. 비오틴의 농도는 이러한 바이알의 예상 용적에 따라서 조정된다. 비오틴 용해도를 개선시켜 주는 특정의 부형제를 사용할 수 있다.

[0098] 주사 가능한 조성물의 생성을 위하여 사용될 수 있는 부형제는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 특히 인산 이수소나트륨, 중탄산나트륨 (E550i), 메틸 파라-히드록시벤조에이트 (E218) 및 프로필 파라-히드록시벤조에이트 (E216)가 언급될 수 있는데, 이들은 관련 기술분야의 통상의 기술자가 결정할 수 있는 비율로 함께 사용될 수 있다. 사용된 물은 주사용 수이다. 주사는 바람직하게, 근육내로 수행된다. 이는 또한, 정맥내로 수행될 수 있다.

[0099] **실시예**

[0100] 실시예 1 - ALS의 치료

[0101] ALS를 앓고 있는 환자는 고용량의 비오틴으로 치료받았으며 (100 mg 1일 3회), 그의 장애가 일부 안정화된 것으로 나타났다.

[0102] 본 47세 남성은 말하기 어려움 - 느리고 불분명 발음으로 2013년 2월에 ALS 증상을 나타내기 시작하였다. 말하기 어려움은 수개월 동안 악화되었고, 이어서 환자는 때때로 다리로 발산되는 일부 요통과 함께 2013년 여름에 하지의 쇠약을 나타내기 시작하였다. EMG 연구는 세동 전위를 수반한 확산성 신경원성 변화를 개시하였다. 근섬유다발수축이 기록되었다. 우측 대퇴 사두근 생검 (2013년 11월)은 보고서마다 "신경원성 위축"으로 결론지었다. CK (크레아틴 키나제)는 간헐적으로 약 350 내지 500 상승되었다. 다른 외부 검사 결과는 음성이었다 : 라임(Lyme) 혈청학, HIV 항체 (abs), ENA, AChR abs, MuSK abs, GM1 abs, 근긴장성 디스트로피 유형 2의 유전자 검사: 음성. 아시알로강글리오시드 GM1: 정상 상한치 바로 위. PET CT: 보고서마다 음성. 조영제가 수반된 뇌 MRI: 보고서마다 음성. MRI L-스핀: 보고서마다 음성. 케네디병에 대한 유전자 검사는 음성이었다.

[0103] 환자는 계속 악화되었고 2015년에 기관 절개와 인공 호흡기를 필요로 하는 호흡 곤란이 발생하였다. 그는 쇠약해지는 것 말고도, 이 단계에서는 보이지 않았던 자신의 모든 사지에 많은 근섬유다발수축이 생겼다. 2015년 9월에 검사했을 때, 팔에 2/5의 운동 힘 (우측에서 더 약함)을 가졌고 팔뚝과 손에 3+/5의 운동 힘을 가졌다. 그의 하지에서: 대퇴 사두근 2/5, 장요근 0/5, 전경골근 및 비복근 2/5 내지 1/5 (양측으로). 그의 반사는 그의 상지에서는 과다 활동성이었으나, 하지에서는 존재하지 않았고, 음성 바빈스키 징후를 동반하였다.

[0104] 2015년 9월 11일에 1일 3회 비오틴 100 mg을 이용한 치료를 시작하였다. 그 당시에는 다른 의약이 포함되었다: 글루타치온, 아지트로마이신, 라로스코르빈, 에우티록스, 무코솔반, 프로바이오틱스, 트립티졸 (아미트립틸린) 40 mg, 콜로프트 50 mg, 독시시클린 200 mg, 지프렉사 7.5 mg, 오메가 3, 비타민 E 500 mg 및 릴루졸 50 mg. 이들 의약 모두는 적어도 6개월 전에 도입되었다.

[0105] 신경과 의사, 가족 및 환자는 3개월 및 6개월 후에 약간의 미묘한 긍정적 개선을 동반한 사지 쇠약 및 삼킴의 안정화를 발견하였다: 하지에서의 근육 위축이 약간 개선되었고, 이는 물리 요법 동안 더 나은 운동 내성을 동반하였다. 환자의 체중이 약간 증가하였다. 호흡 용량도 약간 개선된 것으로 보였다: 환자는 치료 3개월 후에 1일 1시간 동안 인공호흡기의 스위치를 끌 수 있었고, 치료 6개월 후에는 1일 4시간 동안 인공호흡기의 스위치를 끌 수 있었다. 주목할 만하게, 환자는 치료 시작시 1일 24시간 인공호흡기에 의존하고 있었으므로 인공호흡기에 대한 필요성이 점진적으로 감소하는 것이, 호흡기 근육 강도의 상당한 개선으로서 간주될 수 있다.

[0106] 실시예 2: ALS에 대한 동물 연구

[0107] 트랜스제닉 SOD1 (G93A) 마우스는 다음과 같은 실험적 연구를 수행하기 위하여 선택된 모델이다:

[0108] - 마우스에게 ALS와 유사한 질환이 발생한다 (체중 감소, 진행성 마비).

[0109] - 이 질환은 다른 SOD 모델에서보다 더 빨리 시작하고 (110일 대 8.5/9개월), 더 신속하게 진행된다 (5.5개월 사망 대 14개월 사망).

[0110] - 코호트는 질환 진행 측면에서 매우 동질적이다.

[0111] 제안된 개념 증명 실험:

[0112] 비오틴의 효과는 SOD1 (G93A) 마우스에서 개선된 근력 및 체중 증가 측면에서의 임상 효능에 관하여 평가된다.

[0113] "임상" 평가:

[0114] - 10마리의 트랜스제닉 SOD (G93A) 마우스

[0115] - 5마리 마우스 2개 군: 비치료된 및 비오틴-치료된 군 (맞춤 식이)

- [0116] - 사용된 용량은 대략 30 mg/kg/일인데, 이는 5 내지 10 mg/kg/일의 인간 용량에 상응한다
- [0117] - 비오틴은 건조 식품에서 혼합될 것이다
- [0118] - "임상" 검사: 처음에는 1주 1회 또는 2회, 그 다음에는 1일 1회
- [0119] o 체중
- [0120] o 그립 시험 (근력)
- [0121] - 치료 시작 : 체중 피크시 (마우스가 생후 약 110일일 때)
- [0122] - 약 150일에, 비치료된 마우스는 일반적으로 10%의 체중 감소와 35%의 근력 상실을 나타낸다
- [0123] - 치료는 생존에 미치는 영향을 평가하기 위해 동물이 사망할 때까지 (비치료된 마우스의 경우에 약 170일) 계속된다
- [0124] - 조직 병리학적 분석을 수행하였다 (운동뉴런, 성상교세포증, 소교세포증, 요추 척추의 수를 평가하기 위한 니슬 염색).
- [0125] 결과적으로, 본 실시예는 임상 점수 개선과 운동 뉴런 사멸 감소의 측면에서 고용량 비오틴 치료의 효과를 평가 할 수 있게 해준다.
- [0126] 이러한 트랜스제닉 마우스는 시판되고 있다 (특히, 잭슨 라보라토리즈(Jackson Laboratories) <http://jaxmice.jax.org/strain/002726.html>로부터 입수가능함).
- [0127] 실시예 3: 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증의 치료를 위한 비오틴의 용도
- [0128] 임상 시험은 다음을 동반한 환자에 대하여 탈수초성 다발신경병증을 앓고 있는 환자에게서, 고용량 하의 비오틴의 운동 및 감각 전도에 대한 효능 및 안전성을 결정하기 위해 설정될 수 있다:
- [0129] - 임상적 근거와 신경 생리학적 근거 둘 다에서 나타난 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증
- [0130] - 샤르코-마리-투스 1A의 입증된 유전적 진단
- [0131] - 항-미엘린-연관 당단백질 다발신경병증.
- [0132] 시험 대상 파라미터는 지난 3년간 악화된 전기 생리학적 파라미터를 포함한다.
- [0133] 1차 종말점은 탈수초의 4가지 기준 중 적어도 2가지에서 기준선부터 48주까지의 변화이다:
- [0134] • 운동 신경 전도 속도,
 - [0135] • 월위 대기 시간,
 - [0136] • F 과 지연,
 - [0137] • 운동 신경 전위의 길이.
- [0138] 이들 4가지 파라미터를 알아보기 위하여 8개 신경을 평가한다. 조사된 8개의 신경 중 적어도 3개의 신경에서 4 가지 파라미터 중 2가지에 대하여 기준선 값과 비교해서 마지막 값이 10% 개선된 경우에, 그 변화는 유의적인 것으로 간주된다.
- [0139] 2차 종말점은 ONLS (전체 신경병증 한계 척도), MRC 점수, INCAT 척도, 자세측정, 10-미터 보행 시간, 6-분 보행 시험, 최소 최대 절대 불응 기간, 무반응성, 초월성, 강도-지속기간 시간 상수, 기전류에서 기준선부터 48주까지의 변화이다 (표 1 참조).
- [0140] 2차 종말점은 기준선부터 48주까지의 변화에 대하여 평가될 것이다.
- [0141] 비오틴 캡슐
- [0142] 임상 시험 약물은 캡슐 내에 100 mg 비오틴 및 부형제 (락토스, 마그네슘 스테아레이트, 크로스카르멜로스 소듐, 실리카)로 이루어진다.
- [0143] 용량 요법

- [0144] 용량 요법은 1개의 캡슐을 1일 3회 (아침에 1회, 정오에 1회 및 저녁에 1회) (300 mg/일) 복용한다.
- [0145] 실시예 4: 샤르코 마리 투스 질환을 치료하기 위한 비오틴의 용도
- [0146] 탈수초성 샤르코 마리 투스 (CMT) 질환이 있는 2명의 환자를 비오틴 300 mg/일로 치료하였다.
- [0147] • 36세 CMT1a 환자를 고용량의 비오틴으로 치료하였다 (100 mg 1일 3회). 다른 치료는 도입하지 않았다. 6분의 보행 시험을 이용하여 환자를 임상적으로 추적 관찰하였다. 치료 9개월 후, 최대 보행 거리는 100미터 정도 개선되었다.
- [0148] • CMT1E (청각 상실을 동반한 탈수초성 CMT의 희귀 형태)을 수반한 31세 남성을 고용량의 비오틴으로 치료하였다 (100 mg 1일 3회). 다른 약물은 도입하지 않았다. 6분 보행 시험은 치료가 시작될 때 396미터였다.
- [0149] o 3개월 후, 6분 보행 시험은 515미터로 개선되었다.
- [0150] o 9개월 후, 6분 보행 시험은 여전히 490미터로 개선되었다.
- [0151] o 12개월 후, 6분 보행 시험은 여전히 480미터로 개선되었다.
- [0152] o 18개월 후, 6분 보행 시험은 여전히 483미터로 개선되었다.
- [0153] o 24개월 후, 6분 보행 시험은 580미터로 추가로 개선되었다.
- [0154] 상기 환자에게서 6분 보행 시험의 결과는 치료 이전 값과 비교해서 일부 개선을 명백하게 입증해 주었다.
- [0155] 실시예 5: 다른 질환의 치료를 위한 비오틴의 용도
- [0156] 실시예 1 및 4에 개시된 바와 동일한 종류의 요법을 이용하여, 비오틴을 시신경척수염의 치료를 위해 사용할 수 있다.
- [0157] 종말점은 부분 회복 및 시력 개선 또는 운동 강도 개선일 것이다. 3명의 환자를 치료하고, 시력 (VA) 측정 및 운동 강도 시험을 포함한 임상 검사를 이용하여 6개월 마다 평가할 것이다. 그 결과는 운동 강도의 임의의 개선과 연관된 적어도 5 문자의 VA 개선의 경우에 긍정적인 것으로 간주될 것이다.
- [0158] 결과:
- [0159] • 환자 1: 이 46세 남성은 시신경척수염 진단을 받았다. 2006년에 우측 시신경염의 첫 번째 에피소드가 발생하였다. 이어서, 양성 항-NMO 항체를 이용한 2009년에는 사지 마비 증상의 급격한 도짐이 발생하였다. 비오틴 치료가 시작되었을 때, 신경학적 검사는 다음과 같이 나타났다: 시력은 좌측이 7/10이고 우측은 "손가락을 세어라"였으며; 우측 상지 상에서의 근육 쇠약은 1/5이고; 하지의 쇠약은 3/5 내지 4/5였다. 환자는 걸을 수 없었다. 비오틴을 이용한 치료를 시작하였다 (100 mg 1일 3회). 3개월 후, 환자는 오른손 움직임의 일부 개선을 인식하였는데; 이러한 개선은 9개월 후에 확증되었으며 환자와 신경과 의사의 우측 하지에서 더 나은 강도를 발견하였다. 치료 24개월 후, 환자는 2개의 보조 기구와 물리 치료사의 도움을 받아 걷을 수 있는 것으로 보고되었다. 우측 시력은 0.25/10으로 약간 개선되었다. 치료를 매우 잘 견뎌냈다.
- [0160] • 환자 2: 이 41세 여성은 1994년부터 시신경염의 여러 차례 에피소드가 발생하였고, 2013년 3월에 시신경척수염 진단을 받았다. 비오틴을 이용한 치료를 도입하였다 (100 mg 1일 3회). 그 당시에, 환자는 시클로포스파미드를 매월 관류함으로써 치료받았다. 시력은 우측이 0/10이었고 좌측이 9/10이었다. 비오틴으로 치료한지 4개월 후, 시력은 우측이 1/10이었고 좌측이 6/10이었다. 치료 18개월 후, 시력은 우측이 2/10이었고 좌측이 8/10이었다. 비오틴을 이용한 치료가 우측 시력을 개선시켰다고 결론지었다.