



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0116529
(43) 공개일자 2024년07월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/185 (2017.01) *A61P 25/28* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/185 (2023.05)
A61P 25/28 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7022383
(22) 출원일자(국제) 2022년12월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/052331
(87) 국제공개번호 WO 2023/107658
국제공개일자 2023년06월15일
(30) 우선권주장
63/287,552 2021년12월09일 미국(US)
- (71) 출원인
알제온, 인크.
미국 매사추세츠 (우편번호 01701) 프레이밍햄 스핀 스트리트 111 스위트 306
- (72) 발명자
아부샤크라, 수잔
미국 01701 매사추세츠 프레이밍햄 스핀 스트리트 111 스위트 306
플란즈라이취, 닐, 윌리엄
미국 33143 플로리다 코랄 게블스 타히티 비치 아일랜드 로드 10
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

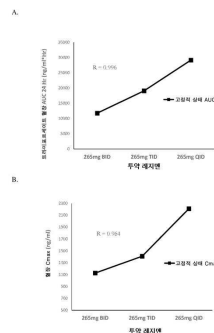
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 알츠하이머병 치료에 사용하기 위한 ALZ-801

(57) 요약

증가된 투여량 총량의 ALZ-801을 사용하여 알츠하이머병을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다.

대표도



(72) 발명자

헤이, 존

미국 01701 메사추세츠 프레임햄 스펀 스트리트
111 스위트 306

톨라르, 마틴

미국 01701 메사추세츠 프레임햄 스펀 스트리트
111 스위트 306

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에게 적어도 약 700mg/일의 ALZ-801을 투여하는 단계를 포함하는 21 이하의 MMSE 점수를 갖는 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상체는 약 700mg/일 내지 약 1.0g/일을 투여받는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체는 약 795mg/일의 ALZ-801을 투여받는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 약 265mg의 ALZ-801 TID를 투여받는, 방법.

청구항 5

대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법으로서, 다음의 단계를 포함하는, 방법:

- a. 약 400mg/일 내지 약 600mg/일의 ALZ-801을 50주 이상의 제1 기간 동안 대상체에게 투여하는 단계; 및
- b. 그 후 적어도 약 700mg/일의 ALZ-801을 투여하는 단계.

청구항 6

제5항에 있어서, 제1 기간은 약 52주 내지 약 65주 사이인, 방법.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 대상체는 제1 기간 동안 약 530mg/일의 ALZ-801을 투여받는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 대상체는 제1 기간 동안 약 265mg의 ALZ-801 BID를 투여받는, 방법.

청구항 9

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 그 후 약 795mg/일의 ALZ-801을 투여받는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 대상체는 그 후 약 265mg의 ALZ-801 TID를 투여받는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 21 이하의 MMSE 점수를 갖는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 대상체는 16 이하의 MMSE 점수를 갖는, 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 대상체는 16 내지 21의 MMSE 점수를 갖는, 방법.

청구항 14

제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 그 후 적어도 약 700mg/일의 ALZ-801을 투여하기 전 16 이하의 MMSE 점수를 갖는, 방법.

청구항 15

대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법으로서, 다음을 포함하는, 방법:

- a. 약 400mg/일 내지 약 600mg/일의 ALZ-801의 제1 투여량을 대상체가 제1 투여량에 대해 감소된 치료적 반응을 나타낼 때까지 제1 시간의 기간 동안 대상체에게 투여하는 단계; 및
- b. 제2 시간의 기간 동안 제1 투여량의 적어도 1.5배 초과와 제2 투여량을 투여하는 단계.

청구항 16

제15항에 있어서, 제2 투여량은 제1 투여량의 1.5배 내지 2배 미만 초과인, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 제2 시간의 기간은 대상체가 제2 투여량에 대해 감소된 치료적 반응을 나타낼 때까지이고; 방법은 제3 시간의 기간 동안 제1 투여량의 적어도 2배 초과인 제3 투여량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 제3 투여량은 제1 투여량의 2배 내지 2.5배 미만 초과인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 제3 시간의 기간은 대상체가 제3 투여량에 대해 감소된 치료적 반응을 나타낼 때까지이고; 방법은 제1 투여량의 2.5배 이상인 제4 투여량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 제4 투여량은 제1 투여량의 2.5배 내지 3배 미만 초과인, 방법.

청구항 21

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, ALZ-801의 제2 투여량 총량(amount)은 적어도 약 700mg/일인, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, ALZ-801의 제2 투여량 총량은 약 795mg/일인, 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, ALZ-801의 제2 투여량 총량은 TID로 투여되는, 방법.

청구항 24

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, ALZ-801의 제3 투여량 총량은 적어도 약 1000mg/일인, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, ALZ-801의 제3 투여량 총량은 약 1060mg/일인, 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, ALZ-801의 제3 투여량 총량은 TID 또는 QID로 투여되는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, ALZ-801의 제3 투여량 총량은 QID로 투여되는, 방법.

청구항 28

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 제4 투여량 총량은 적어도 약 1300mg/일인, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 제4 투여량 총량은 약 1325mg/일 내지 약 1590mg/일인, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 제7 구현예에 설명된 ALZ-801의 제4 투여량 총량은 TID, QID, 1일 5회, 또는 1일 6회로 투여되는, 방법.

청구항 31

제15항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 감소된 치료적 반응은 적어도 약 2주, 약 2 내지 약 3주, 적어도 약 6개월 또는 약 6개월 내지 약 1년의 기간에 걸쳐 나타나는, 방법.

청구항 32

제15항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 감소된 치료적 반응은 저감된 운동 능력, 저감된 언어화, 저감된 대화, 저감된 이해력, 저감된 자가 식이 능력, 저감된 음식 섭취, 저감된 이동성, 저감된 보호자와의 협력, 증가된 우울증, 증가된 초조, 증가된 비정상적인 운동 행동 또는 증가된 반복적 움직임 중 하나 이상으로 나타나는, 방법.

청구항 33

제15항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 감소된 치료적 반응은 하나 이상의 인지 테스트에 의해 나타나는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 하나 이상의 인지 테스트는 간이 정신 상태 검사(MMSE), 간이 Cog 테스트 및 임상적 치매 등급 척도-상자 합계(CDR-SB) 또는 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 감소된 치료적 반응은 다음 중 하나 이상에 의해 나타나는, 방법:

- a. 약 6개월 내지 약 1년의 기간에 걸친 4 내지 5의 MMSE 점수 감소; 또는
- b. 약 6개월 내지 약 1년의 기간에 걸친 0.5 내지 1의 CDR-SB 증가.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 APOE4⁺인, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 대상체는 APOE4 동형접합인, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, ALZ-801은 정제, 캡슐, 액체, 경구 용해 정제, 사세 또는 스프링클로 제형화되는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, ALZ-801은 캡슐로 제형화되는, 방법.

청구항 40

서로 분리된 ALZ-801의 개별 투여량을 포함하는 약학적 키트로서, 키트 내 ALZ-801의 투여량은 3의 배수 또는 4의 배수로 존재하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 12월 9일자 미국 가출원 번호 63/287,552에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 알츠하이머병(AD)은 현재 미국에서 사망의 6번째 주된 원인으로 꼽힌다. 질병이 진행되는 속도는 다양할 수 있지만 AD의 증상은 시간 경과에 따라 악화된다. AD의 병기는 다음의 세 가지 범주로 구분된다: 초기, 중기, 후기 AD(일반적으로 경증, 중등증, 중증 AD라고도 지칭됨). 알츠하이머가 사람들에게 상이한 방식으로 영향을 미치기 때문에 각 개인은 병기 내내 상이하게 증상을 경험하거나 진행될 수 있다.

[0004] AD에 대한 유망한 새로운 치료인 ALZ-801은 현재 초기 AD(MMSE > 22) 대상체에 대한 임상적 시험에서 조사되고 있다. 265mg의 ALZ-801 1일 2회(BID) 경구 용량을 사용한 초반 데이터는 위약과 비교하여 인지(ADAS-cog)에서 약 125%의 이점과 기능(CDR-SB)에서 81%의 이점을 보여주었다. 예를 들어, Tolar, 외, Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 6355를 참조한다. ALZ-801은 양호한 혈액 뇌 장벽 침투와 독성 용해성 아밀로이드 올리고머를 표적으로 하는 능력을 가지고 있다.

[0005] 이러한 이점에도 불구하고, 중등증 내지 중증 AD(MMSE <22) 환자를 치료하기 위한 필요가 여전히 남아 있다.

발명의 내용

[0006] 요약

[0007] 530mg/일을 초과하는 ALZ-801의 투여량 총량(amount)(예를 들어, 265mg BID)은 중등증 내지 더 중증 AD 대상체에서 질병 변형 효과를 끌어낼 수 있다는 것이 현재 발견되었다. 새로 발견된 이 효과에 대한 증거는 최근 동정적 사용(Expanded Access) IND에 따라 수행된 동정적 사용(compassionate use) 연구에서 관찰되었다. 예를 들어, 알츠하이머 유형의 주요 신경인지 장애(즉, 증상에 기반하여 MMSE는 <22로 여겨짐)로 진단된 73세 여성 대상체가 초반에 265mg의 ALZ-801 BID로 치료 후 증상 개선 및 안정화를 보였으나 14개월의 치료 기간 이후 또는 종료 시점에 인지 개선 및/또는 관련 증상의 퇴행을 보인 동정적 사용 연구를 참조한다. 놀랍게도, 대상체의 ALZ-801 용량을 265mg BID에서 265mg TID로 증가시, 대상체의 동기부여, 언어 출력, 신체 활동, 일상 생활의 활동(즉, 보호자와의 협력적 상호 작용, 사소한 작업 수행 능력 등), 기분 및 보행에서 빠르고 명확한 개선이 있었다. 더 높은 용량도 내약성이 좋았다. 임상적 개선의 초반 기간은 대략 1년 동안 지속되었으며, 그 시간 이후 대상체는 인지 악화, 무관심 및 일반적인 활동 감소를 특징으로 하는 저하를 보이기 시작하였다. 265mg의 ALZ-801 TID에 대한 전체 약 15개월 후, 대상체 투여량은 265mg의 QID(일일 4회)로 증가되었다. 대상체는 지난 6개월 동안 이 QID 투약을 받아왔다. TID 투약과 마찬가지로, QID 투약은 내약성이 좋았고, 대상체는 TID 투약 레지멘의 후기 병기에 걸쳐 증가된 각성도, 더 큰 반응성 및 더 긍정적인 성향과 함께 개선되었다.

[0008] 따라서, 일 양태에서, 대상체에게 적어도 약 700mg/일의 ALZ-801을 투여하는 단계에 의해 중등증 내지 더 중증의 AD(예를 들어, 22 미만의 MMSE 점수) 대상체에서 알츠하이머병을 치료하기 위한 방법이 제공된다.

[0009] 다른 양태에서, a) 약 400mg/일 내지 약 600mg/일(예를 들어, 약 530mg/일)의 ALZ-801 제1 투여량을 대상체에게 약 50주 이상의 기간 동안 또는 대상체가 제1 투여량에 대해 감소된 치료적 반응을 나타낼 때까지 투여하는 단계; 및 b) 그 후 제1 투여량의 적어도 1.5배 초과(예를 들어, 적어도 약 700mg/일)의 ALZ-801 제2 투여량을 투여하는 단계에 의한 알츠하이머병을 치료하기 위한 방법이 제공된다.

[0010] 특정 양태에서, 대상체가 제2 투여량에 대해 감소된 치료적 반응을 나타내는 경우, 대상체에게 제1 투여량의 적어도 2배 초과(예를 들어, 적어도 약 1000mg/일)의 제3 투여량이 투여된다.

[0011] 적어도 약 700mg/일의 ALZ-801, 예컨대 약 265mg TID 또는 적어도 약 1000mg/일의 ALZ-801, 예컨대 약 265mg QID를 사용하는 대상체인 알츠하이머병을 치료하기 위한 방법이 추가로 제공된다.

[0012] 특정 양태에서, 본 방법에 의해 치료될 대상체는 특정 역치 미만 또는 특정 범위 사이의 MMSE 점수를 갖는다.

[0013] 특정 양태에서, 본 방법에 의해 치료될 대상체는 중등증 내지 중증 AD를 앓는다. 다른 양태에서, 본 방법에 의해 치료될 대상체는 경증 AD를 앓았고, 악화된 정도의 경증 AD, 또는 중등증 또는 중증 AD(예를 들어, 하나 이상의 인지 테스트 또는 다른 방법에 의해 결정됨)로 진행되었다. 다른 양태에서, 본 방법에 의해 치료될 대상체는 중등증 AD를 앓고 중증 AD로 진행되었다.

[0014] 특정 양태에서, 본 방법에 의해 치료될 대상체는 APOE4 양성이다.

도면의 간단한 설명

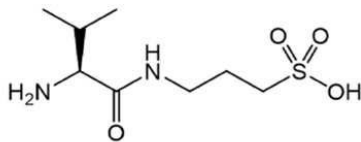
[0015] 도 1a는 상이한 빈도의 ALZ-801 투약에 대한 고정적 상태 트라미프로세이트 혈장 AUC를 보여주는 그래프이다.

도 1b는 상이한 빈도의 ALZ-801 투약에 대한 그 및 C_{max} 를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 제1 구현예의 일부로서, 대상체에게 적어도 약 700mg/일(예를 들어, 약 795mg/일)의 ALZ-801을 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0017] ALZ-801은 하기 구조로 표시되는 발릴-3-아미노-1-프로판설폰산을 지칭한다:



[0018]

[0019] 용어 "대상체"와 "환자"는 상호교환적으로 사용된다. 일 양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 양태에서, 대상체는 100세 이하, 95세 이하, 90세 이하 또는 85세 이하의 인간이다. 다른 양태에서, 대상체는 65-100세, 65-95세, 65-90세 또는 65-85세의 인간이다. 또 다른 양태에서, 대상체는 58세 이상의 인간이다. 또 다른 양태에서 인간은 치료가 필요하다.

[0020] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 인지 저하 또는 이와 연관된 하나 이상의 증상을 포함하는 알츠하이머병(AD)의 진행을 역전시키거나, 완화시키거나, 저해하거나, 지연시키는 것을 의미한다.

[0021] 제2 구현예의 일부로서, 다음의 단계를 포함하는 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:

a) 약 400mg/일 내지 약 600mg/일(예를 들어, 약 530mg/일)의 ALZ-801을 약 50주 이상의 기간 동안 대상체에게 투여하는 단계; 및 b) 그 후 적어도 약 700mg/일(예를 들어, 약 795mg/일)의 ALZ-801을 투여하는 단계. 대안적으로, 제2 구현예의 일부 a)로서, 대상체는 약 52주 이상의 기간 동안 대상체에게 약 400mg/일 내지 약 600mg/일(예를 들어, 약 530mg/일)의 ALZ-801을 투여받는다. 또 다른 대안에서, 제2 구현예의 일부 a)로서, 대상체는 약 55주 이상, 약 60주 이상, 약 65주 이상, 약 70 주 이상, 약 75주 이상 또는 약 80주 이상의 기간 동안 대상체에게 약 400mg/일 내지 약 600mg/일(예를 들어, 약 530mg/일)의 ALZ-801을 투여받는다. 또 다른 대안에서, 제2 구현예의 일부 a)로서, 대상체는 약 50주 내지 약 80주, 약 50주 내지 약 75주, 약 50주 내지 약 70주, 약 50주 내지 약 65주, 약 52주 내지 약 80주, 약 52주 내지 약 75주, 약 52주 내지 약 70주 또는 약 52주 내지 약 65주의 기간 동안 대상체에게 약 400mg/일 내지 약 600mg/일(예를 들어, 약 530mg/일)의 ALZ-801을 투여받는다.

[0022] 제3 구현예의 일부로서, 다음의 단계를 포함하는 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:

a) 약 400mg/일 내지 약 600mg/일(예를 들어, 약 530mg/일)의 ALZ-801을 대상체가 그러한 투여에 대해 감소된 치료적 반응을 나타낼 때까지 대상체에게 투여하는 단계; 및 b) 그 후 적어도 약 700mg/일(예를 들어, 약 795mg/일)의 ALZ-801을 투여하는 단계.

[0023] 제1, 제2 및 제3 구현예 중 일부 양태에서, 대상체에게 투여된 적어도 약 700mg/일의 ALZ-801은 적어도 약 750mg/일의 ALZ-801, 약 750mg/일의 ALZ-801, 약 700mg/일 내지 약 1.0g/일, 약 795mg/일의 ALZ-801 또는 약 265mg의 ALZ-801 TID의 총량을 지칭한다.

[0024] 제4 구현예의 일부로서, 다음의 단계를 포함하는 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:

a) 약 50주 이상의 제1 기간 동안 약 400mg/일 내지 약 600mg/일(예를 들어, 약 530mg/일)의 ALZ-801을 대상체에게 투여하는 단계; b) 35주 이상의 제2 기간 동안 적어도 약 700mg/일(예를 들어, 약 795mg/일)의 ALZ-801을 투여하는 단계; 및 c) 그 후 적어도 약 1.0g/일(예를 들어, 약 1.06g/일)의 ALZ-801을 투여하는 단계.

[0025] 제4 구현예의 일부 양태에서, 제1 기간은 약 52주 이상, 약 55주 이상, 약 60주 이상, 약 65주 이상, 약 70주 이상, 약 75주 이상, 약 80주 이상, 50주 내지 약 80주, 50주 내지 약 75주, 50주 내지 약 70주, 50주 내지 약 65주, 약 52주 내지 약 80주, 약 52주 내지 약 75주, 약 52주 내지 약 70주 또는 약 52주 내지 약 65주이다.

[0026] 제4 구현예의 일부 양태에서, 제2 기간은 약 40주 이상, 약 50주 이상, 약 52주 이상, 약 55주 이상, 약 60주 이상, 약 65주 이상, 약 70주 이상, 약 75주 이상, 약 80주 이상, 35주 내지 약 40주, 35주 내지 약 50주, 35주 내지 약 52주, 35주 내지 약 55주, 35주 내지 약 60주, 약 40주 내지 약 50주, 약 40주 내지 약 52주, 약 40주 내지 약 55주, 약 40주 내지 약 50주, 약 45주 내지 약 50주, 약 45주 내지 약 52주, 약 45주 내지 약 55주, 약 45주 내지 약 60주, 또는 약 50주 내지 약 55주, 또는 약 50주 내지 약 60주이다.

[0027] 제5 구현예의 일부로서, 다음의 단계를 포함하는 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법이 본원에 제공된다: a) 약 400mg/일 내지 약 600mg/일의 ALZ-801의 제1 투여량을 대상체가 제1 투여량에 대해 감소된 치료적 반응을 나타낼 때까지 제1 시간의 기간 동안 대상체에게 투여하는 단계; 및 b) 제2 시간의 기간 동안 제1 투여량의 적어도 1.5배 초과와 제2 투여량을 투여하는 단계. 제5 구현예의 일부 양태에서, 제2 투여량은 제1 투여량의 1.5배 내지 2배 미만 초과이다.

[0028] 제6 구현예의 일부로서, 다음의 단계를 포함하는 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법이 본원에 제공된다: a) 약 400mg/일 내지 약 600mg/일의 ALZ-801의 제1 투여량을 대상체가 제1 투여량에 대해 감소된 치료적 반응을 나타낼 때까지 제1 시간의 기간 동안 대상체에게 투여하는 단계; b) 대상체가 제2 투여량에 대해 감소된 치료적 반응을 나타낼 때까지 제2 시간의 기간 동안 제1 투여량의 1.5배 내지 2배 미만 초과와 제2 투여량을 투여하는 단계; 및 c) 제3 시간의 기간 동안 제1 투여량의 적어도 2배 초과와 제3 투여량을 투여하는 단계. 제6 구현예의 일부 양태에서, 제3 투여량은 제1 투여량의 2배 내지 2.5배 미만 초과이다.

[0029] 제7 구현예의 일부로서, 다음의 단계를 포함하는 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법이 본원에 제공된다: a) 약 400mg/일 내지 약 600mg/일의 ALZ-801의 제1 투여량을 대상체가 제1 투여량에 대해 감소된 치료적 반응을 나타낼 때까지 제1 시간의 기간 동안 대상체에게 투여하는 단계; b) 대상체가 제2 투여량에 대해 감소된 치료적 반응을 나타낼 때까지 제2 시간의 기간 동안 제1 투여량의 1.5배 내지 2배 미만 초과와 제2 투여량을 투여하는 단계; c) 대상체가 제3 투여량에 대해 감소된 치료적 반응을 나타낼 때까지 제3 시간의 기간 동안 제1 투여량의 2배 내지 2.5배 미만 초과와 제3 투여량을 투여하는 단계; 및 d) 제1 투여량의 2.5배 초과와 제4 투여량을 투여하는 단계. 제7 구현예의 일부 양태에서, 제4 투여량은 제1 투여량의 2.5배 내지 3배 미만 초과이다.

[0030] 본원에 사용된 바와 같이, "감소된 치료적 반응은" 시간의 기간에 걸쳐 ALZ-801에 대한 대상체의 이전에 관찰되거나 측정된 치료적 반응의 관찰되거나 측정된 감소를 지칭한다. 예를 들어, 400mg/일 내지 약 600mg/일(예를 들어, 약 530mg/일)의 ALZ-801로 치료하는 동안, 대상체가 인지 저하의 역전 또는 중단을 나타내는 경우(이러한 치료 전과 비교하여), 감소된 치료적 반응은 이러한 역전되거나 중단된 수준에서 인지 저하의 관찰되거나 측정된 증가일 것이다. 400mg/일 내지 약 600mg/일(예를 들어, 약 530mg/일)의 ALZ-801로 치료하는 동안, 대상체가 인지 저하의 지연을 나타내는 경우(이러한 치료 전과 비교하여), 인지 저하 속도에서의 증가는 감소된 치료적 반응을 가리킬 것이다.

[0031] 제8 구현예의 일부로서, 본원에 언급된 감소된 치료적 반응(제4 내지 제6 구현예 중 임의의 하나 포함)은 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주, 적어도 약 6주, 적어도 약 7주, 적어도 약 8주, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 12개월 또는 적어도 약 1년의 기간에 걸쳐 나타난다. 대안적으로, 제4 구현예의 일부로서, 본원에 언급된 감소된 치료적 반응(제4 구현예 포함)은 약 1주 내지 약 1년, 약 1개월 내지 약 1년, 약 3개월 내지 약 1년, 약 6개월 내지 약 1년, 약 1주 내지 약 6주, 약 1주 내지 약 5주, 약 1주 내지 약 4주, 약 1주 내지 약 3주, 약 2주 내지 약 6주, 약 2주 내지 약 4주 또는 약 2주 내지 약 3주의 기간에 걸쳐 나타난다.

[0032] 제9 구현예의 일부로서, 본원에 언급된 감소된 치료적 반응(제3 내지 제8 구현예 중 임의의 하나 포함)은 일상 생활 중 하나 이상의 활동의 관찰 가능한 저하, 예컨대 저감된 운동 능력, 저감된 언어화, 저감된 대화, 저감된 이해력, 저감된 자가 식이 능력, 저감된 음식 섭취, 저감된 이동성, 저감된 보호자와의 협력, 증가된 우울증,

증가된 초조, 증가된 비정상적인 운동 행동 또는 증가된 반복적 움직임으로 나타난다. 전형적으로, 일상 생활 중 하나 이상의 활동에서 관찰 가능한 저하는 대상체와의 상호 작용이 충분히 빈번하고 대상체의 일상 활동에 대한 지식이 충분히 상세하여 이들이 저하의 합리적인 평가를 내릴 수 있는 한 명 이상의 사람에 의해 이루어질 것이다. 그러한 사람은 전형적으로 대상체의 간병인 또는 가족 구성원(예를 들어, 부모, 배우자, 자녀, 간호사 또는 기타 전문 간병인)이다. 그러한 사람은 대상체의 일상 활동(예를 들어, 간병인이나 가족 구성원에 의해 보고된 것)을 잘 알고 있는 의사일 수도 있다.

[0033] 제10 구현예의 일부로서, 본원에 언급된 감소된 치료적 반응(제3 내지 제8 구현예 중 임의의 하나 포함)은 하나 이상의 인지 테스트(예를 들어, 간이 정신 상태 검사(MMSE), 간이 Cog 테스트 또는 임상적 치매 등급 척도-상자 합계(CDR-SB), 상기 중 임의의 것에 대한 임의의 개선 또는 변형, 새로 개발된 인지 테스트 또는 상기 중 임의의 것의 조합)에 의해 나타난다.

[0034] 제10 구현예의 일 양태에서, 본원에 언급된 감소된 치료적 반응은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 또는 적어도 1년의 기간에 걸쳐 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점 또는 적어도 5점의 MMSE 감소로 나타난다. 대안적으로, 제10 구현예의 또 다른 양태에서, 대상체의 인지 저하 속도는 약 3개월 내지 약 1년 또는 약 6개월 내지 약 1년의 기간에 걸쳐 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점 또는 적어도 5점의 MMSE 감소로 나타난다. 제10 구현예의 또 다른 대안적인 양태에서, 대상체의 인지 저하 속도는 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 또는 적어도 1년의 기간에 걸쳐 2점 내지 5점, 2점 내지 4점, 2점 내지 3점, 3점 내지 5점, 3점 내지 4점 또는 4점 내지 5점 범위의 MMSE 감소로 나타난다. 제10 구현예의 또 다른 대안적인 양태에서, 대상체의 인지 저하 속도는 약 3개월 내지 약 1년 또는 약 6개월 내지 약 1년의 기간에 걸쳐 2점 내지 5점, 2점 내지 4점, 2점 내지 3점, 3점 내지 5점, 3점 내지 4점 또는 4점 내지 5점 범위의 MMSE 감소로 나타난다.

[0035] 제10 구현예의 또 다른 양태에서, 본원에 언급된 감소된 치료적 반응은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 또는 적어도 1년의 기간에 걸쳐 0.5 내지 1의 CDR-SB 증가로 나타난다. 제10 구현예의 또 다른 양태에서, 대상체의 인지 저하 속도는 약 3개월 내지 약 1년 또는 약 6개월 내지 약 1년의 기간에 걸쳐 0.5 내지 1의 CDR-SB 증가로 나타난다.

[0036] 제9 및 제10 구현예의 특정 양태에서, 일상 생활 중 하나 이상의 활동에서의 저하 관찰은 인지 테스트와 조합되어 대상체가 감소된 치료적 반응을 경험하고 있음을 결정하고 확인할 수 있다. 특정 상황에서는 하나 이상의 인지 테스트 결과와 일상 생활 중 하나 이상의 활동의 관찰과의 비교에서 상충되는 결과가 얻어질 수 있다는 점을 이해해야 한다. 즉, 인지 테스트에서는 저하가 증가하는 것으로 보이지 않을 수 있지만 일상 생활의 관찰은 그러한 저하가 유발되고 있음을 가리킬 수 있다. 유사하게, 인지 테스트는 저하가 증가하는 것을 제시할 수 있지만, 일상 생활의 관찰은 임의의 종류의 저하를 가리킬 수 있다. 이러한 상황에서, ALZ-801의 투여량을 증가시키는 결단은 대상체의 치료 의사가 선택적으로 대상체의 간병인 및 가족과 함께 내릴 수 있다.

[0037] 제11 구현예의 일부로서, 제5, 제6 및 제7 구현예에 설명된 ALZ-801의 제2 투여량 총량은 적어도 약 700mg/일, 적어도 약 750mg/일, 적어도 약 795mg/일, 약 700mg/일 내지 약 1000mg/일, 약 750mg/일 내지 약 1000mg/일, 약 750mg/일 내지 약 800mg/일 또는 약 795mg/일이다. 제11 구현예의 일부 양태에서, 제5, 제6 및 제7 구현예에 설명된 ALZ-801의 제2 투여량 총량은 TID로 투여된다. 제11 구현예의 일부 양태에서, 제5, 제6 및 제7 구현예에 설명된 ALZ-801의 제2 투여량 총량은 TID 투여된 약 265mg의 ALZ-801이다.

[0038] 제11 구현예의 일부 양태에서, 제6 및 제7 구현예에 설명된 ALZ-801의 제3 투여량 총량은 적어도 약 1000mg/일, 적어도 약 1050mg/일, 약 1000mg/일 내지 약 1300mg/일 미만, 약 1000mg/일 내지 약 1100mg/일, 약 1050mg/일 내지 약 1300mg/일 미만, 약 1050mg/일 내지 약 1100mg/일 또는 약 1060mg/일이다. 제11 구현예의 일부 양태에서, 제6 및 제7 구현예에 설명된 ALZ-801의 제3 투여량 총량은 TID로 투여된다. 제11 구현예의 다른 양태에서, 제6 및 제7 구현예에 설명된 ALZ-801의 제3 투여량 총량은 QID로 투여된다. 제11 구현예의 다른 양태에서, 제6 및 제7 구현예에 설명된 ALZ-801의 제3 투여량 총량은 QID 투여된 265mg의 ALZ-801이다.

[0039] 제11 구현예의 일부 양태에서, 제7 구현예에 설명된 ALZ-801의 제4 투여량 총량은 적어도 약 1300mg/일, 적어도 약 1325mg/일, 적어도 약 1400mg/일, 적어도 약 1450mg/일, 적어도 약 1500mg/일, 적어도 약 1550mg/일, 적어도 약 1590mg/일, 약 1300mg/일 내지 약 1600mg/일, 약 1325mg/일 내지 약 1600mg/일, 약 1325mg/일 내지 1590mg/일, 약 1325mg/일 또는 약 1590mg/일이다. 제11 구현예의 일부 양태에서, 제7 구현예에 설명된 ALZ-801의 제4 투여량 총량은 TID로 투여된다. 제11 구현예의 다른 양태에서, 제7 구현예에 설명된 ALZ-801의 제4 투여량 총량은 QID로 투여된다. 제11 구현예의 또 다른 양태에서, 제7 구현예에 설명된 ALZ-801의 제4 투여량

총량은 1일 5회 또는 6회 투여된다. 제11 구현예의 또 다른 양태에서, 제7 구현예에 설명된 ALZ-801의 제4 투여량 총량은 1일 5회 투여되는 265mg의 ALZ-801이다. 제11 구현예의 또 다른 양태에서, 제7 구현예에 설명된 ALZ-801의 제4 투여량 총량은 1일 6회 투여되는 265mg의 ALZ-801이다.

[0040] 제12 구현예의 일부로서, 본 방법(제1 내지 제11 구현예 중 임의의 하나 포함)에 의해 치료되는 대상체는 경증 내지 중등증 AD를 앓고 있다. 대안적으로, 제12 구현예의 일부로서, 본 방법(제1 내지 제11 구현예 중 임의의 하나 포함)에 의해 치료되는 대상체는 중등증 내지 중증 AD를 앓고 있다. 또 다른 대안에서, 제12 구현예의 일부로서, 본 방법(제1 내지 제11 구현예 중 임의의 하나 포함)에 의해 치료되는 대상체는 21 이하, 20 이하, 19 이하, 18 이하, 17 이하, 16 이하 또는 15 이하의 MMSE 점수를 갖는다.

[0041] 제12 구현예의 일부 양태에서, 본 방법(제1 내지 제11 구현예 중 임의의 하나 포함)에 의해 치료되는 대상체는 15 내지 21, 16 내지 21, 17 내지 21, 18 내지 21, 19 내지 21, 15 내지 20, 16 내지 20, 17 내지 20, 18 내지 20, 15 내지 19, 16 내지 19, 17 내지 19, 15 내지 18 또는 16 내지 18 범위의 MMSE 점수를 갖는다. 제12 구현예의 또 다른 양태에서, 본 방법(제1 내지 제11 구현예 중 임의의 하나 포함)에 의해 치료되는 대상체는 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21의 MMSE 점수를 갖는다.

[0042] 제13 구현예의 일부로서, 본 방법(제1 내지 제12 구현예 중 임의의 하나 포함)에 의해 치료되는 대상체는 적어도 하나의 APOE4 대립유전자를 갖는 대상체, 즉 APOE4 양성 또는 APOE4⁺ 대상체이다. 제12 구현예의 일부 양태에서, 본 방법(제1 내지 제11 구현예 중 임의의 하나 포함)에 의해 치료되는 대상체는 APOE4 동형접합성, 즉 APOE4/4 대상체이다.

[0043] 제14 구현예의 일부로서, 본원에 정의된 ALZ-801(제1 내지 제13 구현예 중 임의의 하나 포함)은 대상체에게 경구로 투여된다.

[0044] 제15 구현예의 일부로서, 본원에 정의된 바와 같이 ALZ-801(제1 내지 제14 구현예 중 임의의 하나 포함)은 정제, 캡슐, 액체, 경구 용해 정제, 사세 또는 스프링클로 제형화된다. 제15 구현예의 일부 양태에서, ALZ-801은 캡슐로 제형화된다. 제15 구현예의 일부 양태에서, ALZ-801은 즉시 방출 캡슐로 제형화된다. 제15 구현예의 다른 양태에서, ALZ-801은 지속 방출 캡슐로 제형화된다. 제15 구현예의 또 다른 양태에서, 각각의 캡슐은 약 265mg의 ALZ-801을 포함한다.

[0045] 제16 구현예의 일부로서, 적어도 약 700mg/일의 증가된 용량의 ALZ-801(제1 내지 제15 구현예 중 임의의 하나 포함)을 투여받은 대상체가 원치 않는 부작용, 예컨대 위통 또는 구역을 나타내는 경우, 용량은 그러한 부작용을 초래하지 않는 용량, 예를 들어 대상체에게 투여되었던 이전 투여량 수준을 초과하고 원치 않는 부작용을 야기한 투여량 미만의 총량, 예를 들어 약 530mg/일 초과이고 약 795mg/일 미만의 일정 시간의 기간 동안 저장될 수 있다. 일단 대상체가 저장된 ALZ-801 용량에 대해 내약성이 좋다면, 그 용량은 다시 적어도 약 700mg/일로 증가될 수 있다. 이러한 제23 구현예의 일부 양태에서, 다시 적어도 약 700mg/일로의 용량 증가는 몇 주, 예를 들어 원하는 용량에 도달할 때까지 약 50, 약 75, 약 100, 약 150, 약 200 또는 약 250mg씩 매주, 2주 또는 3주마다 일일 용량을 증가시키는 단계적 방식으로 이루어질 수 있다. 이러한 방식으로, 대상체는 증가된 투여량에 대한 내약성을 더 잘 증가시킨다.

[0046] 제17 구현예(제1 및 제12 내지 제15 구현예 중 임의의 하나 포함)의 일부로서, 적어도 약 700mg/일(예를 들어, 적어도 약 795mg/일)의 ALZ-801 용량을 받거나 해당 용량까지 늘릴 ALZ-801 치료 미경험 대상체. 즉, 현재 임의의 ALZ-801을 받고 있지 않은 대상체는 초반에 더 낮은 일일 용량의 ALZ-801, 예를 들어 약 200-300mg/일을 대상체가 원치 않는 부작용을 경험하는지를 결정하기 위한 일정 시간의 기간 동안 투여된다. 일단 더 낮은 용량의 내약성이 좋은 것이 확실시되면, 원하는 일일 용량에 도달할 때까지 증가된 용량에 대한 내약성이 좋고 증가 프로세스가 반복될 때까지 일정 시간의 기간(예를 들어, 1주, 2주 또는 3주) 동안 일일 용량을 증가시킨다(예를 들어, 약 50, 약 75, 약 100, 약 125, 약 150, 약 175, 약 200, 약 250, 또는 약 265mg).

[0047] 제18 구현예의 일부로서, 전술한 방법 중 임의의 방법에 사용하기 위한 약학적 키트가 본원에 제공된다. 키트는 상기 언급한 구현예 중 임의의 것에 따라 대상체가 한 번에 복용할 ALZ-801의 개별 투여량을 서로 분리하여, 예를 들어 개별 구획, 예컨대 호일 포장 또는 블리스터 포장 단위 용량을 포함한다. 예를 들어, 265mg의 ALZ-801을 하루 3회 복용하는 투여량의 경우, 각 265mg 용량은 별도의 구획에 존재한다. 별도의 구획은 용량을 복용할 일 중 시간(예를 들어, 대상체가 ALZ-801을 하루 3회 복용하는 경우 오전, 오후, 밤) 및/또는 용량을 복용하기 위한 주 중 일을 가리키기 위해 표지 될 수 있다. 키트에는 용량을 복용하기 위한 지침이 추가로 포함될 수 있다. 키트는 전체적으로 1주, 2주, 3주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 9개월, 1년 이상 동안 충분한 투여

량을 함유할 수 있다.

[0048] 제18 구현예의 일부 양태에서, 키트 내 ALZ-801의 투여량은 3의 배수로 존재한다. 이러한 키트는 ALZ-801의 투여가 TID인 대상체에게 유용하다. 제18 구현예의 일부 양태에서, 키트 내 ALZ-801의 투여량은 4의 배수로 존재한다. 이러한 키트는 ALZ-801의 투여가 QID인 대상체에게 유용하다.

[0049] 실시예

[0050] 동정적 사용 연구

[0051] 알츠하이머 유형의 주요 신경인지 장애 진단을 받은 72세 여성 대상체는 동정적 사용 연구의 일부로 ALZ-801로 치료를 받았다. 대상체는 APOE4 동형접합이었으며 표준 인지 강화 약제를 받았고 아밀로이드 면역요법제 시험에 등록했으나 이점이 없었고 치료 옵션도 없었다.

[0052] 대상체는 ALZ-801을 265mg BID 용량으로 대략 14개월(61주, 2일) 동안 경구 투여받았다. 최대 약 치료 첫 13개월의 후반부(약 58주)까지 대상체 증상의 유의미한 개선과 안정화가 있었다. 예를 들어, 스스로 양치를 하고, 옷을 입고, 목욕을 하려고 노력하면서 운동 능력이 개선되었다. 대상체는 또한 전화기를 귀에 대고 잡을 수 있었고, 걷고 더 잘 먹었다. 대상체는 265mg의 BID ALZ-801로 치료 전에 상기를 수행할 수 없거나 수행할 의지가 없었다. 더욱이, 대상체의 기분은 눈에 띄게 더 명랑해지고 만족스러웠으며 언어적 의사소통도 향상되었다. 그러나 첫 12개월의 후반부 무렵, 대상체의 증상 개선은 정체되었고 인지 상태에 있어 저하가 있었다. 대상체는 냉담해졌고 말이 적어졌으며 더 이상 지시를 따를 수 없었다. 대상체는 또한 약화된 신체 활동과 보행이 악화되는 모습을 보였다.

[0053] 62주차, 치료 6일차에 ALZ-801의 투여량을 265mg의 BID에서 265mg의 TID로 증가시켰다. 놀랍게도, 대상체의 인지 정체와 저하는 265mg의 TID 투여량 레지멘 시행 시 끝이 났다. 대상체는 더 말이 많고 더 행복했으며 265mg의 BID ALZ-801을 사용하는 동안 완수한 작업을 완료했을뿐만 아니라 그것을 초월하여 개선되었다. 대상체는 대화의 맥락을 이해하고 보다 "정상적"이거나 "자연스러운" 방식으로 행동한다. 전반적으로, 동기부여, 언어 출력, 일상 생활의 활동(즉, 보호자와의 협력적 상호 작용, 사소한 작업 수행 능력 등), 신체 활동, 기분 및 보행에서 분명한 개선이 있었다. 대상체는 눈에 띄는 부작용 없이 적어도 9개월 동안 265mg의 TID ALZ-801을 복용해 왔다. 265mg BID의 ALZ-801 투여량으로 관찰된 바와 같이 인지 상태에 있어 유사한 정체 또는 저하가 265mg TID ALZ-801 투약을 시작한 후 대략 12개월 후에 나타나기 시작했다. 대상체는 투여량이 265mg의 QID(1일 4 회) ALZ-801로 증가할 때까지 대략 추가 3개월(전체 15개월) 동안 265mg의 TID ALZ-801을 지속하였으며, 대상체는 지난 7개월 동안 이를 유지했다. 대상체의 보호자는 새로운(QID) 투약 레지멘이 연관된 구역이나 눈에 띄는 부작용 없이 내약성이 좋았다고 보고한다. 더 중요한 것은, 대상체의 인지 상태와 다른 삶의 질 측정치가 QID로의 7개월에 걸쳐 개선되고 안정적으로 지속되는 것으로 나타났다. 보호자들은 환자의 성향과 각성도가 개선되었고, 반응이 더 좋아지고, 더 협조적이었으며, 보호자들과의 상호 작용이 개선되었다고 언급하였다.

[0054] 환자의 TID 및 QID 투약 레지멘의 고정적 상태 약동학은 혈장 트라미프로세이트(ALZ-801의 활성 형태)의 곡선하면적(AUC) 및 최대 농도(C_{max})에 대해 검정되었으며 ALZ-801의 인간 임상 2상 시험 환자 집단에서 BID 투약 값과 비교되었다. 환자가 특정 투약 레지멘에서 고정적 상태에 도달하면(특정 투약 레지멘의 7일 후 임의의 시간), ALZ-801 용량 투여 직전에 혈액 샘플을 수집한 다음 해당 용량의 투여 후 1, 2 및 4 시간 후에 다시 수집하였다. 원심분리에 의해 샘플로부터 혈장을 분리하고 혈장 샘플을 냉동하여 트라미프로세이트 농도(ALZ-801의 활성 모이어티)의 결정 및 AUC 및 C_{max} 계산을 위해 생체분석 실험실로 배송하였다. 그런 다음 혈장에서 얻은 값을 사용하여 예상되는 C_{max} AUC를 계산하였다. 결과는 하기 표 1 및 도 1에 제시되어 있다. 결과는 투약 빈도에 기반한 혈장 AUC 및 C_{max} 의 용량 비례 증가를 보여준다.

[0055] 표 1. 다양한 일일 투약 빈도에 대한 혈장 트라미프로세이트 AUC 및 C_{max}

고정적 상태 혈장 및 예상된 뇌 트라미프로세이트 노출	2 상 연구 BID (n=23)	동정적 사용 대상체, TID (n=1)	동정적 사용 대상체, QID (n=1)
투약 일정	265mg BID	265mg TID	265mg QID
일일 용량(mg)	530	795	1060
혈장 C _{max} (ng/ml)	1126	1410	2210
혈장 AUC _{24h} (ng/ml*h)	11747	19079	29154
혈장 AUC _{24h} (μM*h)	84	137	209
예상된 뇌 AUC _{24h} (μM*h)	34	55	83

[0056]

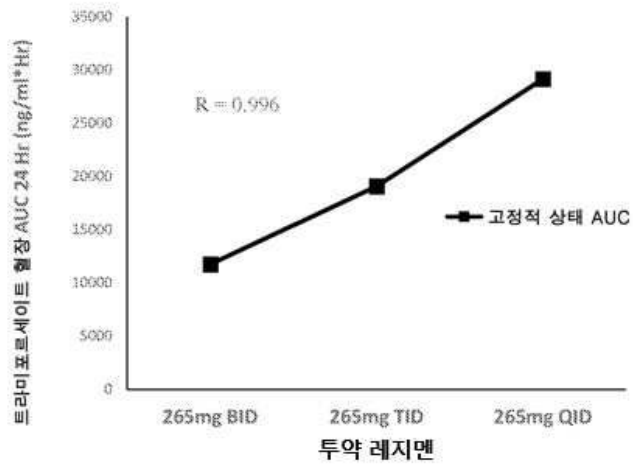
[0057] 본 발명의 다수의 구현예를 설명하였으나, 본 발명의 화합물 및 방법을 활용하는 다른 구현예를 제공하기 위해 기본 예시가 변경될 수 있다는 것이 명백하다. 그러므로, 본 발명의 범위는 예시로서 제시된 특정 구현예보다는 첨부된 청구범위에 의해 정의되어야 한다는 것이 이해될 것이다.

[0058] 본 출원 전반에 걸쳐 인용될 수 있는 모든 참조(문헌 참조, 등록된 특허, 공개된 특허 출원 및 공동 계류 중 특허 출원 포함)의 내용은 그 전체가 참조로 본원에 명시적으로 포함된다. 다르게 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에게 일반적으로 알려진 의미에 따른다.

도면

도면1

A.



B.

