



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0093852
(43) 공개일자 2024년06월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/658 (2023.05)
A61P 25/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7016925
- (22) 출원일자(국제) 2022년10월20일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년05월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/078449
- (87) 국제공개번호 WO 2023/070045
국제공개일자 2023년04월27일
- (30) 우선권주장
63/271,015 2021년10월22일 미국(US)

- (71) 출원인
지네르바 파마슈티컬스, 인코포레이티드
미국 19333 펜실베이니아주 데번 웨스트 랭커스터
에비뉴 80 스위트 300
- (72) 발명자
팔롬보 조셉
미국 19087-4826 펜실베이니아 세인트 데이비즈
브룩사이드 에비뉴 616
오킨 스티븐 브이
미국 27587 노스캐롤라이나 웨이크 포레스트 웨이
크폴스 드라이브 6577
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

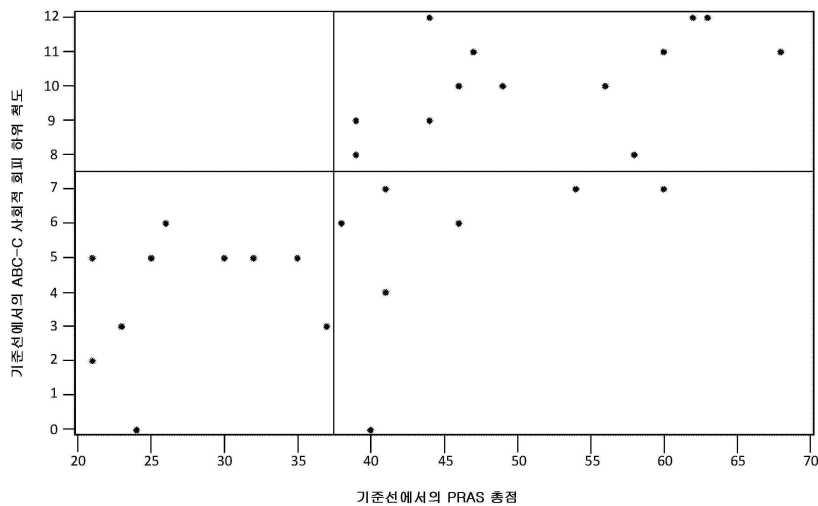
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **중등도 내지 중증의 불안 및/또는 사회적 회피를 갖는 자폐 스펙트럼 장애가 있는 대상체에서의 과민성 치료**

(57) 요약

본 기술은 유효량의 칸나비디올(CBD)을 투여하여 대상체에서 자폐 스펙트럼 장애(ASD)의 하나 이상의 행동 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 중등도 내지 중증 ASD 및 상대적으로 높은 사회적 회피 및/또는 불안을 갖는 대상체는 CBD로 치료받을 때 과민성의 감소를 보일 가능성이 더 높다.

대표도



명세서

청구범위

청구항 1

자폐 스펙트럼 장애(ASD)로 진단된 대상체에 유효량의 칸나비디올(CBD)을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 과민성을 치료하는 방법으로서,

대상체는 높은 기준선 ABC-C 과민성 점수를 갖고, 대상체는 또한 높은 기준선 ABC-C_{FXS} 사회적 회피 점수 및/또는 높은 기준선 ASD 부모 평가 불안 척도(PRAS-ASD)를 가지며,

대상체에서 과민성이 치료되는 것인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상체는 12 초과의 기준선 ABC-C 과민성 점수를 갖는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체는 5 초과의 기준선 ABC-C_{FXS} 사회적 회피 점수를 갖는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 25 초과의 기준선 ASD 부모 평가 불안 척도(PRAS-ASD) 점수를 갖는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 중등도 내지 중증 ASD로 진단되는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 3 이상의 자폐증 진단 관찰 스케줄, 제2판(ADOS-2) 비교 점수를 갖는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, CBD는 경피 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, CBD는 합성 CBD인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, CBD는 식물 유래 CBD인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 CBD는 250 mg의 총 1일 투여량인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 CBD는 500 mg의 총 1일 투여량인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 CBD는 750 mg의 총 1일 투여량인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 CBD는 1000 mg의 총 1일 투여량인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량은 2회의 1일 투여량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, CBD는 THC를 함유하지 않는 약학적으로 허용되는 제제로 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 취약 X 증후군(FXS)으로도 진단되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 자폐 스펙트럼 장애(ASD)로 진단된 대상체에 유효량의 칸나비디올(CBD)을 투여하여 상기 대상체에서 과민성을 치료하는 방법으로서, 대상체에서 ASD의 과민성 증상이 치료되는 것인 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 자폐 스펙트럼 장애(ASD)는 일반적으로 의사소통 및 사회화의 어려움(예를 들어, 사회적 회피/위축), 및 경직되고 반복적인 행동과 같은 다수의 신경발달 장애를 특징으로 한다. "문제 행동"도 ASD에서 매우 흔하며 전형적 발달에 비해 ASD에서 신경발달 장애보다 더 심각할 수 있다. 문제 행동은 자해, 도망, 공격성, 재산 피해, 부적절한 행동/언어 및 과민성을 포함한다. 또한, ASD로 진단된 많은 아동은 불안 장애에 대한 기준을 충족한다. ASD로 진단된 아동의 경우, 문제 행동을 관리하는 것이 성인 간병인에게 어려울 수 있다. (문헌 [O'Nions et al. "How do Parents Manage Irritability, Challenging Behaviour, Non-Compliance, and Anxiety in Children with Autism Spectrum Disorders? A meta-Synthesis" J. of Autism and Developmental Disorders (2018) 48:1272-1286] 참조).

[0003] ASD로 진단된 아동의 간병인은 일반적으로, 문제 행동을 야기할 수 있는 상황을 피하기 위해 아동의 환경을 조정하려고 노력함으로써 문제 행동을 다룬다. 문제 행동을 다루는 또 다른 방법은 문제 행동을 예상하고 이를 다루기 위한 전략을 준비하는 것이다. 그러나, 이러한 양보 전략은 문제 행동의 발생률을 감소시키는 데 거의 도움이 되지 않는다. 따라서, ASD로 진단된 아동에서 문제 행동을 감소시키기 위한, 안전하고 효과적인 치료법에 대한 필요성이 있다.

발명의 내용

[0004] 중등도 내지 중증 ASD로 진단된 대상체에서 문제 행동을 다루는 것이 간병인에게 어려울 수 있다. 이러한 문제 행동 중 하나는 높은 과민성이다. 높은 과민성은 분노, 좌절, 피로움, 및 멜트다운으로 나타날 수 있다. 빈번한 높은 과민성 에피소드는 간병인에게 상당한 어려움을 초래할 수 있다.

[0005] 예기치 않게, 중등도 내지 중증 ASD로 진단된 환자에서 과민성의 CBD 치료에 대한 반응은, ASD 대상체 및 ASD 증상을 갖는 취약 X 증후군(FSX) 대상체의 일반 모집단에 비해 높은 사회적 회피 점수 및/또는 높은 불안 점수를 또한 나타내는 대상체에서 향상된다는 것이 발견되었다. 구체적으로, ASD 대상체의 일반 모집단에 비해 높은 사회적 회피 점수, 높은 불안 점수, 또는 둘 다를 나타내는 약 2배 더 많은 대상체가, 더 낮은 회피 및 불안 점수를 가진 대상체와 비교하여 과민성에서 개선을 보였다. 이러한 결과는 ASD 대상체에서 과민성의 치료를 위해 CBD를 사용하는 것이, 높은 불안 및/또는 높은 사회적 회피를 또한 나타내는 이들 대상체의 하위 집합에서 특히 효과적이라는 것을 보여준다.

[0006] 한 실시양태에서, 자폐 스펙트럼 장애(ASD)로 진단된 대상체에서 과민성은 대상체에 유효량의 칸나비디올(CBD)을 투여함으로써 치료될 수 있다. CBD의 투여는 ABC-C 과민성 점수를 기준으로 대상체의 과민성을 개선한다. 한 실시양태에서, 대상체는 치료 전에 12 이상의 ABC-C 과민성 점수를 갖는다.

[0007] 다른 실시양태에서, ASD로 진단된 대상체는, 상대적으로 높은 과민성과 함께 상대적으로 높은 사회적 회피 및/

또는 상대적으로 높은 불안을 나타낼 수 있다. 중등도 내지 중증 ASD로 진단된 대상체는, 일부 실시양태에서, 3 이상의 자폐증 진단 관찰 스케줄®, 제2판(ADOS-2) 비교 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 상대적으로 높은 사회적 회피를 갖는 대상체는 5 초과 ABC-C 사회적 회피 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 비교적 높은 불안을 갖는 대상체는 25 초과 ASD 부모 평가 불안 척도(PRAS-ASD) 점수를 갖는다.

[0008] 한 실시양태에서, CBD는 합성 CBD이다. 대안적으로, CBD는 미정제되거나 또는 정제된 식물 유래 CBD일 수 있다. CBD는 경구 또는 경피 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 식물학적으로 획득된 CBD는 THC를 함유하지 않는다. 유효량의 CBD는 250 mg/일; 500 mg/일; 또는 750 mg/일일 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효량의 CBD는 1일 1회 또는 1일 2회 투여될 수 있다.

[0009] 일부 실시양태에서, 대상체는 ASD와 동반이환된 취약 X 증후군(FXS)으로 진단된다.

도면의 간단한 설명

[0010] 본 발명의 이점은, 실시양태에 대한 하기 상세한 설명의 도움으로, 그리고 첨부 도면을 참조함으로써 당업자에게 명백해질 것이다:

도 1은 PRAS 총점(기준선) 대 ABC-C 사회적 회피 하위 척도(기준선)의 플롯이다.

본 발명은 다양한 변경 및 대안적인 형태가 가능하지만, 이의 특정 실시양태는 도면에 예로서 도시되어 있으며, 본원에 상세하게 설명될 것이다. 도면의 축척이 맞지 않을 수도 있다. 그러나, 도면 및 이에 대한 상세한 설명은 개시된 특정 형태로 본 발명을 제한하려는 의도가 아니며, 반대로, 첨부된 청구범위에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 사상 및 범위 내에 속하는 모든 변경, 균등 내용, 및 대안을 포괄하려는 의도인 것으로 이해되어야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 인간과 같은 대상체의 병태, 질병 또는 장애의 (행동 증상과 같은) 적어도 하나의 증상을 경감, 개선, 감소, 또는 완화시키는 것, 또는 병태, 질병 또는 장애와 연관된 확인 가능한 측정의 개선을 지칭한다.

[0012] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "임상 효능"은 인간 임상 연구 또는 시험을 통해 나타난 바와 같이 인간에서 원하는 효과를 생성하는 능력을 지칭한다.

[0013] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "칸나비디올" 또는 "CBD"는 칸나비디올(2-[3-메틸-6-(1-메틸에테닐)-2-사이클로헥센-1-일]-5-헵틸-1,3-벤젠디올); 칸나비디올 프로드러그; 및 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사 산물, 및 대사 전구체를 지칭한다. CBD는 식물 물질로부터 획득되고 정제되거나 또는 합성될 수 있다. CBD의 합성은, 예를 들어 본원에 둘 다 참조로 포함된 문헌 [Petilka et al., *Helv. Chim. Acta*, 52:1102 (1969)] 및 문헌 [Mechoulam et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 87:3273 (1965)]에서 설명된다. 바람직한 실시양태에서, 광학 활성 (-)-CBD는 본원에 설명된 치료학적 치료에 사용된다.

[0014] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "경피 투여"는 활성제가 피부를 침투하기에 효과적인 조건 하에, 활성제를 포함하는 조성물과 환자의 또는 대상체의 피부를 접촉시키는 것을 지칭한다.

[0015] 자폐 스펙트럼 장애(ASD)는 미국에서 5 내지 17 세의, 대략 백만 명의 소아 및 청소년 환자에서 의사소통 및 행동에 영향을 미치는 발달 장애이다. ASD는 불안, 반복적 행동 패턴, 언어적 및 비언어적 의사소통을 포함하는 사회적 의사소통에서의 장애, 및 관계 발전 및 유지에서의 결함을 특징으로 하는 다양한 병태를 지칭한다. 자폐 증은 임의의 연령에서 진단될 수 있지만, 일반적으로 생후 2년 내에 증상이 나타나기 때문에 이를 '발달 장애'라고 한다. 연구는 유전자가 환경으로부터의 영향과 함께 작용하여 ASD로 이어지는 방식으로 발달에 영향을 미칠 수 있다는 것을 시사한다. 더 새로운 연구는 ASD가 체내칸나비노이드 시스템에서의 파괴와 연관되어 있다는 것을 시사한다.

[0016] 대상체에서 ASD의 증상의 중증도는 일반적으로 사람의 행동 및 발달을 살펴봄으로써 수행된다. 임상가가 ASD의 행동 증상의 중증도를 측정하는 것을 돕기 위해 다수의 행동 테스트가 개발되었다. 임상가가 ASD 증상의 중증도를 결정하는 것을 돕기 위한 예시적인 테스트는, 불안, 우울, 및 기분 척도(ADAMS), 이상 행동 체크리스트(ABC); 이상 행동 체크리스트 - 커뮤니티(ABC-C); 정신질환의 진단 및 통계 편람, 제5판(DSM-5), 정신질환의 진단 및 통계 편람, 개정판(DSM-5-TR); 및 자폐증 진단 관찰 스케줄-제2판(ADOS-2)을 포함하지만, 이에 제

한되지 않는다.

- [0017] 불안, 우울, 및 기분 척도(ADAMS)는 ASD를 포함하는 지적 장애가 있는 환자의 불안, 우울 및 기분의 수준을 평가하기 위해 임상적, 의사, 및 연구자에 의해 사용되는 행동 테스트이다. ADAMS 테스트는 (i) 일반적인 불안, (ii) 사회적 회피, (iii) 강박 행동, (iv) 조증/과잉 행동, 및 (v) 우울한 기분을 포함하는 5개의 하위 척도로 분류된 질문으로 이루어진다. 각각의 질문은 0("문제되지 않음") 내지 3("심각한 문제") 범위의 4점 척도에 대해 임상적/의사에 의해 답변된다. 하위 척도 점수 외에도, ADAMS는 총점을 산출한다.
- [0018] ASD의 증상의 중증도를 측정하기 위해 임상적에 의해 사용될 수 있는 또 다른 테스트는 이상 행동 체크리스트 - 커뮤니티 테스트(ABC-C)이다. 원래의 이상 행동 체크리스트(ABC)는 시설 환경 내에서 성인의 행동 염려를 평가하기 위해 고안되었다. 원래의 ABC는 시설에 수용되지 않은 환자를 다루기 위해, 그리고 특히 ASD로 진단된 대상체를 다루기 위해 나중에 적합화되었다. 이상 행동 체크리스트 - 커뮤니티(ABC-C)는, 시설에 수용되지 않은, ASD가 있는 환자의 특정 행동을 평가하기 위해 임상적, 의사, 및 연구자에 의해 사용된다. 원래의 ABC-C 테스트는, (i) 과민성, (ii) 과잉행동, (iii) 사회적 위축, (iv) 상동 행동, 및 (v) 부적절한 언어를 포함하는 5개의 하위 척도를 갖는다. ADAMS와 유사하게, ABC-C 척도는 0(문제되지 않음) 내지 3(문제가 심각함) 범위의 4점 리커트 유형 척도이다. ABC-C 과민성 하위 척도는 ASD에 대해 표시된 2개의 비정형 항정신병 약물에 대한 승인 근거로 사용되었다. FXS(ABC-C_{FXS})로 진단된 대상체에서 행동을 더 잘 평가하기 위해, 동일한 질문을 사용하지만, 사회적 회피에 대한 하위 척도의 추가로 점수를 6개의 하위 척도로 나누는 ABC-C의 변경된 점수가 만들어졌다.
- [0019] 본 개시내용은 또한 대상체에 유효량의 칸나비디올(CBD)을 투여함으로써 대상체에서 자폐 스펙트럼 장애(ASD)의 과민성 증상을 치료하는 방법으로서, 대상체에서 ASD의 과민성 증상이 치료되는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 대상체에 유효량의 칸나비디올(CBD)을 경피 투여하는 것을 포함한다.
- [0020] 한 실시양태에서, 이 방법은 중등도 내지 중증 ASD를 갖는 대상체에서 과민성을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 중등도 내지 중증 ASD를 갖는 대상체는 3 이상의 자폐증 진단 관찰 스케줄®, 제2판(ADOS-2) 비교 점수를 갖는다.
- [0021] 일반적으로, "높은 과민성"을 경험하는 대상체는 관련 일반 모집단의 평균 과민성보다 더 큰 과민성을 경험할 것이다. 과민성은 ABC-C 과민성 하위 척도와 같은 척도를 사용하여 결정될 수 있다. 높은 과민성에 대한 치료가 필요한 대상체는 높은 ABC-C 과민성 점수를 갖는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "높은 ABC-C 과민성 점수"는 12 초과, 13 초과, 14 초과, 15 초과, 16 초과, 17 초과, 18 초과, 19 초과 또는 20 초과의 ABC-C 과민성 점수를 지칭한다.
- [0022] 일반적으로, "높은 사회적 회피"를 경험하는 대상체는 관련 일반 모집단의 평균 사회적 회피보다 더 큰 사회적 회피를 경험할 것이다. 사회적 회피는 ABC-C_{FXS} 사회적 회피 하위 척도와 같은 척도를 사용하여 결정될 수 있다. "높은" 사회적 회피를 갖는 대상체는 5 초과, 6 초과, 7 초과, 8 초과, 또는 9 초과의 ABC-C_{FXS} 사회적 회피 점수를 갖는다.
- [0023] 일반적으로, "높은 불안"을 경험하는 대상체는 관련 일반 모집단의 평균 불안보다 더 큰 불안을 경험할 것이다. 불안은 ASD 부모 평가 불안 척도(PRAS-ASD)와 같은 척도를 사용하여 결정될 수 있다. "높은" 불안을 갖는 대상체는 25 초과, 30 초과, 35 초과, 37 초과, 40 초과, 또는 45 초과의 PRAS-ASD 점수를 갖는다.
- [0024] 높은 과민성, 높은 불안, 및 높은 사회적 회피를 결정하는 데 사용되는 점수는 통계 데이터 및 의사에 의한 임상 평가와의 연관성을 보여주기 위해 사용된다는 것을 이해해야 한다. 평소보다 높은 행동(예를 들어, 높은 과민성, 높은 사회적 회피, 및 높은 불안)과 연관된 명시된 점수는, 이러한 행동에 대한 임상 평가가 이들 점수와 연관되어 있음을 보여주는 연구로부터의 모집단 추정치이지만, 이는 반드시 절대식역인 것은 아니다. 따라서, 의사는 환자가 약물 치료로부터 이익을 얻을 것이라고 결정하기 위해 과민성, 사회적 회피, 및 불안과 관련된 특정 점수에 반드시 의존하지는 않는다는 것이 이해되어야 한다. 오히려, 행동과 연관된 특정 점수를 결정하거나 또는 결정하지 않고 임상 평가를 사용하는 것은, 의사로 하여금 대상체가 높은 과민성, 높은 사회적 회피, 및 높은 불안을 경험하고 있다는 결론을 내리도록 할 수 있다.
- [0025] CBD의 치료적 수준의 지속된 및 제어된 전달을 가능하게 하기 위한 혁신적인 경피 기술을 사용하는 치료약이 개발되었다. 경피 칸나비디올 전달 시스템은 미국 특허 제8,449,908호 및 미국 특허 제8,435,556호에 교시되어 있으며, 둘 다 본원에 참조로 포함되어 있다.
- [0026] 칸나비노이드(예를 들어, CBD)의 경피 전달은 약물이 피부를 통해 혈류로 직접 흡수될 수 있도록 하기 때문에

이는 경구 투여에 비해 이점을 갖는다. 이는 간 초회 통과 대사를 방지하여, 잠재적으로 더 높은 생체이용률 및 개선된 안전성 프로파일을 가지면서 원료 의약품의 더 낮은 투여량 수준을 가능하게 할 수 있다. 경피 전달은 또한 위장관을 피하여, GI 관련 이상 사례에 대한 기회 및 위산에 의한, CBD의 원치 않는 정신작용 효과와 연관될 수 있는 THC로의 잠재적인 분해를 감소시킨다. 더욱이, CBD의 경피 전달은 CBD의 경구 투여 시 일반적으로 존재하는 이상 사례로서의 졸음의 강도 및 빈도를 감소시킨다. CBD의 경피 전달은 CBD의 경구 투여 시 일반적으로 존재하는 간 기능 이상 사례를 방지할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효량의 CBD를 경피 투여하는 것은 CBD를 경구 투여하는 것에 비해 적어도 하나의 이상 사례의 강도를 약 15% 내지 약 95% 감소시킨다.

- [0027] 유효량의 CBD는 1일 약 50 mg 내지 약 1000 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효량의 CBD는 1일 약 50 mg에서 시작되고 1일 약 750 mg까지 적정된다. 유효량의 CBD는 1일 약 50 mg에서 시작되고 1일 약 250 mg, 1일 500 mg, 1일 750 mg, 또는 1일 1000 mg까지 적정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효량의 CBD는 1일 250 mg에서 시작된다. 유효량의 CBD는 1일 500 mg에서 시작될 수 있다. 유효량의 CBD는 1일 750 mg에서 시작될 수 있다. 유효량의 CBD는 1일 1000 mg에서 시작될 수 있다. 일부 실시양태에서, 체중이 35 kg 이하인 환자에 약 250 mg의 1일 투여량이 투여된다. 일부 실시양태에서, 체중이 30 kg 초과 및 50 kg 이하인 환자에 약 500 mg의 1일 투여량이 투여된다. 일부 실시양태에서, 체중이 50 kg 초과인 환자에 약 750 mg의 1일 투여량이 투여된다. CBD는 단일의 1일 투여량 또는 2회의 1일 투여량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효량의 CBD는 분할된 1일 투여량으로 390 mg일 수 있다.
- [0028] CBD는 겔 형태일 수 있으며, 1일 1회 또는 2회 투여되는 제어된 경피 약물 전달을 제공하도록 설계된 투명하고 투과-강화된 겔로서 약학적으로 제조될 수 있다. CBD 겔은 1% (wt/wt) CBD 내지 7.5%(wt/wt) CBD일 수 있다. CBD 겔은, 예를 들어 4.2% (wt/wt) CBD 또는 7.5% (wt/wt) CBD를 가질 수 있다. CBD 겔은 환자 또는 간병인에 의해 환자의 상완 및 어깨, 등, 허벅지, 또는 이들의 임의의 조합에 국소적으로 도포될 수 있다.
- [0029] CBD 겔은 희석제 및 담체뿐만 아니라 습윤제, 보존제, 및 현탁제 및 분산제와 같은 기타 기존 부형제도 포함할 수 있다.
- [0030] CBD 겔은 가용화제, 침투 증강제, 솔루빌라이저, 항산화제, 증량제, 증점제 및/또는 pH 조절제를 포함할 수 있다. CBD 겔의 조성은, 예를 들어 a. 조성물의 약 0.1% 내지 약 20% (wt/wt)의 양으로 존재하는 칸나비디올; b. 조성물의 약 15% 내지 약 95% (wt/wt)의 양으로 존재하는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알코올; c. 조성물의 약 0.1% 내지 약 20% (wt/wt)의 양으로 존재하는 제1 침투 증강제; 및 d. 조성물이 총 100% (wt/wt)가 되도록 하기에 충분한 양의 물일 수 있다. CBD 겔의 기타 제제는 국제 공개 번호 WO 2010/127033에서 발견할 수 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함되어 있다.
- [0031] 일부 실시양태에서, 경피 제제는 크림, 고약 또는 연고일 수 있다. CBD는 붕대, 패드 또는 패치에 의해 전달될 수 있다. CBD는 대상체의 상완 및 어깨에 경피 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, CBD는 대상체의 허벅지 또는 등에 경피 투여된다. CBD는 합성 CBD일 수 있다. CBD는 정제된 CBD일 수 있다. CBD는 식물 유래될 수 있다.
- [0032] 일부 실시양태에서, CBD는 THC를 함유하지 않는 약학적으로 허용되는 제제로 투여된다. 일부 실시양태에서, CBD는 THC 또는 임의의 기타 대마초 추출물 없이 투여된다. 일부 실시양태에서, CBD는 합성 CBD이다. 일부 실시양태에서, 이는 추출물이다. 일부 실시양태에서, 이는 정제된다.
- [0033] 자폐 스펙트럼 장애(ASD)로 진단된 대상체에서 과민성을 완화시키는 것은 ABC-C 과민성 점수의 개선을 포함할 수 있다. 과민성은 ABC-C 과민성 하위 집합 점수를 사용하여 측정될 수 있다. ABC-C 과민성 점수가 18 이상인 경우 대상체에서 높은 과민성이 나타날 수 있다. 한 실시양태에서, ABC-C 과민성 점수의 개선은 대상체를 CBD로 치료한 후 대상체의 ABC-C 과민성 점수가 18 미만, 또는 17 미만, 또는 16 미만, 또는 15 미만, 또는 14 미만, 또는 13 미만, 또는 12 미만, 또는 11 미만, 또는 10 미만, 또는 9 미만, 또는 8 미만, 또는 7 미만, 또는 6 미만, 또는 5 미만, 또는 4 미만, 또는 3 미만, 또는 2 미만, 또는 1 미만, 또는 0과 동일할 때 나타난다. 한 실시양태에서, ABC-C 과민성 점수의 개선은 CBD로 치료한 후 대상체의 ABC-C 과민성 점수가 적어도 3 감소하거나, 또는 적어도 4 감소하거나, 또는 적어도 5 감소하거나, 또는 적어도 6 감소하거나, 또는 적어도 7 감소하거나, 또는 적어도 8 감소하거나, 또는 적어도 9 감소하거나, 또는 적어도 10 감소하거나, 또는 적어도 11 감소하거나, 또는 적어도 12 감소하거나, 또는 적어도 13 감소하거나, 또는 적어도 14 감소하거나, 또는 적어도 15 감소하거나, 또는 적어도 16 감소하거나, 또는 적어도 17 감소하거나, 또는 적어도 18 감소할 때 나타난다. 한 실시양태에서, ABC-C 과민성 점수의 개선은 CBD로 치료한 후 대상체의 ABC-C 과민성 점수가 적어도 5% 감소하거나, 또는 적어도 10% 감소하거나, 또는 적어도 15% 감소하거나, 또는 적어도 20% 감소하거나, 또는 적어도 25% 감소하거나, 또는 적어도 30% 감소하거나, 또는 적어도 35% 감소하거나, 또는 적어도 40% 감소하거나, 또는

적어도 45% 감소하거나, 또는 적어도 50% 감소하거나, 또는 적어도 55% 감소하거나, 또는 적어도 60% 감소할 때 나타난다.

- [0034] 중등도 내지 중증 ASD로 진단된 대상체에서 과민성을 완화시키는 것은 또한 불안, 우울 및 기분 척도(ADAMS)의 총점의 개선을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, ASD의 하나 이상의 행동 증상을 완화시키는 것은 ADAMS의 하나 이상의 하위 척도의 개선을 포함할 수 있다.
- [0035] 일부 실시양태에서, 대상체는 또한 하나 이상의 추가 약물을 투여받고 있다. 하나 이상의 추가 약물은, 일부 실시양태에서, 항우울제, 항불안제, 알파-2-아드레날린 효능제, 정신자극제, 항정신병 약물, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0036] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 약물은 항정신병 약물을 포함한다. 일부 실시양태에서, ASD로 진단된 대상체에 일반적으로 투여되는 항정신병 약물의 예는 리스페리돈, 아리피프라졸, 할로페리돌, 올란자핀, 지프라시돈, 및 쿠테티아핀푸마르산염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0037] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 약물은 알파-2-아드레날린 작용제를 포함한다. ASD로 진단된 대상체에 일반적으로 투여되는 알파-2-아드레날린 작용제의 예는 클로니딘 및 구안파신을 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0038] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 약물은 항우울제를 포함한다. 예를 들어, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 항우울제도 추가 약물로서 대상체에 투여될 수 있다. ASD가 있는 대상체에 사용되는 SSRI의 예는 플루옥세틴, 시탈로프람, 및 에스시탈로프람을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0039] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 항정신성 약물은 정신자극제 약물을 포함한다. ASD로 진단된 대상체에 일반적으로 투여되는 정신자극제 약물의 예는 메틸페니데이트염산염, 아토목세틴염산염, 텍삼페타민, 및 리스텍삼페타민 메실레이트를 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0040] 예기치 않게, ASD로 진단된 대상체에서 과민성의 치료는 환자가 높은 사회적 회피 점수 및/또는 높은 불안 점수를 갖는 경우 향상되는 것으로 밝혀졌다. 일반적으로, ASD가 있는 환자에서 증상의 중증도는 ABC-C 테스트를 사용하여 결정된다. 앞서 논의한 바와 같이, ABC-C 테스트는 (i) 과민성, (ii) 과잉행동, (iii) 사회적 위축, (iv) 상동 행동, 및 (v) 부적절한 언어를 포함하는 5개의 하위 척도를 갖는다. ABC-C_{FXS} 테스트는 FXS로 진단된 대상체의 행동을 더 잘 평가하기 위해 만들어졌다. ABC-C_{FXS} 테스트는 ABC-C 테스트와 동일한 질문을 사용하지만, 사회적 회피에 대한 하위 척도의 추가로 점수를 6개의 하위 척도로 나눈다. ABC-C_{FXS} 테스트가 ASD가 있는 (그러나 FXS 진단을 받지 않은) 대상체에 적용될 때, ABC-C_{FXS} 테스트의 이 독특한 적용은 이전에 ASD가 있는 대상체를 연구하는 데 사용되지 않았던 기준(즉, 사회적 회피)에 기초하여 대상체의 신규한 분리를 제공한다. ASD 대상체에 ABC-C_{FXS} 테스트를 적용할 때, 7 초과 ABC-C_{FXS} 사회적 회피 점수를 갖는 대상체는 7 이하의 ABC-C_{FXS} 사회적 회피 점수를 갖는 대상체에 비해, 과민성에서 2배 더 많은 개선을 보인 것으로 밝혀졌다. ASD로 진단된 환자의 증상의 중증도에 대한 기존 테스트 표준(ABC-C)을 FXS로 진단된 환자를 위해 개발된 표준(ABC-C_{FXS})으로 변경함으로써, 높은 ABC-C_{FXS} 사회적 회피 점수를 갖는 대상체에서의 과민성에 대해, CBD를 사용하는 치료에 대한 우선적 및 긍정적 반응이 발견되었다.
- [0041] 또한 37 초과 부모 평가 불안 척도(PRAS) 점수를 갖는 대상체는 37 이하의 PRAS 점수를 갖는 대상체에 비해 과민성에서 2배 더 많은 개선을 보였다.
- [0042] 일부 실시양태에서, 대상체는 중등도 내지 중증 ASD와 동반이환된 취약 X 증후군(FXS)으로 진단될 수 있다. ASD 진단을 받은 대상체와 유사하게, FXS 및 ASD로 진단된 환자는 CBD, 특히 경피 CBD로 치료받을 때 개선된 과민성을 보인다. 또한 높은 사회적 회피 점수 및/또는 높은 불안 점수를 갖는 FXS 대상체는 FXS가 없는 ASD 환자에서 볼 수 있는 것과 동일한, 과민성의 향상된 감소를 보이는 것으로 밝혀졌다.
- [0043] **실시예**
- [0044] **실시예 1: ASD의 치료 - BRIGHT 연구**
- [0045] 자폐 스펙트럼 장애가 있는 37명의 아동 및 청소년에 대하여 Zysel™ ZYN002 경피 겔의 탐색적 개방 표지 안전성, 내약성, 및 효능 연구가 수행되었다. 환자 모집단(4 내지 17 세의 연령)은 대부분 중등도 내지 중증

ASD 환자였다. 다양한 효능 평가에 의해 측정될 때 ASD 관련 행동 치료에서 ZYN002의 안전성 및 효능을 평가하기 위해 ASD는 정신질환의 진단 및 통계 편람, 제5판(DSM-5) 진단 기준에 의해 확인되었다. 이는 이상 행동 체크리스트 - 커뮤니티(ABC-C); 자폐증 진단 관찰 스케줄®, 제2판(ADOS-2); 및 부모 평가 불안 척도-자폐 스펙트럼 장애(PRAS-ASD)를 포함하였다. ZYN002는 ASD의 중등도 내지 중증 증상이 있는 환자에게 그들의 표준치료법에 대한 추가 요법으로 투여되었다.

[0046] 환자 인구 통계

[0047] 환자의 대다수는 남성(92%)이었고 평균 연령은 9.2세였다. 환자의 체중은 15 내지 108 킬로그램(평균=41.6; 중앙값=30.2)이었다. 이 모집단에서 진단까지의 평균 시간은 5.4년이었다. ADOS®-2 비교 점수(94%) 및 정신질환의 진단 및 통계 편람, 제5판(DSM-5) 중증도 수준(92%)에 의해 측정될 때 대다수의 환자는 기준선에서 중등도 또는 중증 ASD를 가졌다. 평균 ABC-C 과민성 점수는 30.3이었으며, 9명의 환자(24.3%)는 임상적 불안 가능성을 나타내는 PRAS-ASD 점수를 가졌고, 이는 등록된 환자 모집단에서 증상의 중증도를 더욱 강조하였다.

[0048] 환자의 대다수(92%)는 적어도 하나의 기존 약물을 사용하면서 시험에 참여하였다. 환자의 65%는 적어도 하나의 항정신성 약물, 예를 들어 항우울제, 항불안제, 및 항정신병 약물을 복용하고 있었다. 37명의 대상체 중 14명은 항정신병 약물, 11명은 리스페리돈, 1명은 할로페리돌, 1명은 울란자핀, 그리고 1명은 쿠에티아핀푸마르산염을 복용하고 있었다. 16명은 클로니딘(6), 구안파신(5), 메틸페니데이트염산염(7), 아토목세틴염산염(2), 텍삼페타민(1), 및 리스텍삼페타민 메실레이트(2)를 포함하는, ADHD 및 누트로픽에 사용되는 정신자극제를 복용하고 있었다.

[0049] 프로토콜

[0050] 대상체에 14주 동안 ZYN002 CBD 경피 겔 형태의 CBD를 1일 2회 투여하였고, 250 mg 또는 500 mg의 총 1일 투여량으로 투여하였다. 14주의 기간에 투여를 완료한 후, 자격을 갖춘 참여자에게는 6개월 연장 시험에 등록할 수 있는 옵션이 제공되었다. 이 시험은 ABC-C, PRAS-ASD, 자폐증 양육 스트레스 지수, 자폐증 영향 측정(AIM), 및 전반적 임상 인상 - 중증도(CGI-S) 및 개선(CGI-I)을 포함하는 다수의 효능 평가를 평가하였다. ABC-C 과민성 하위 척도는 ASD에 대해 지시된 2개의 비정형 항정신병 약물(리스페리돈 및 아리피프라졸)에 대한 승인 근거로 사용되었다.

[0051] 결과

[0052] 부모 평가 불안 척도 - 자폐 스펙트럼 장애(PRAS-ASD)뿐만 아니라 ABC-C의 5개 하위 척도 모두 기준선에 비해 치료 14주차에 통계적으로 중요하고 임상적으로도 유의미한 개선을 보였다.

[0053] 표 1은 ABC-C의 각각의 하위 척도로부터의 14주 개선을 요약한다. 모든 결과는 통계적으로 중요했고; 모든 하위 척도에 대해 $p < 0.001$ 였다.

표 1

표 1: 14주차에서의 ABC-C 개선

	기준선 (n=36)	14주차 (n=28)	평균 % 개선
ABC: 과민성	30.3	18.2	39.1%
ABC: 부적절한 언어	7.4	5.2	42.5%
ABC: 상동증	12.3	7.9	39.1%
ABC: 사회적 위축	25.1	16.5	36.4%
ABC: 과잉행동	37.0	23.9	35.6%

[0054]

[0055] ABC 척도에서 상동 행동의 40% 개선, 부모 평가 불안 척도에서 반복 행동의 33% 개선, 그리고 이러한 중증도의 ASD가 있고 항정신병 약물도 복용하고 있었던 아동에서 예상치 못한 전반적인 개선이 있었다. 결과는 통계적으로 중요하고 임상적으로도 유의미하다.

[0056] 다른 효능 평가의 결과는 ABC-C에서 입증된 결과를 강화한다. 예를 들어, ZYN002를 복용한 환자는 PRAS-ASD에 의해 측정될 때 14주차에 40.8점의 기준선 점수로부터 46%의 평균 개선을 경험하였고($p < 0.001$), 환자의 57%는 14주차에 전반적 임상 인상 - 개선 척도(CGI-I)에 의해 측정될 때 매우 많이 또는 많이 개선된 것으로 평가되었다.

[0057] ZYN002는 중대한 이상 사례(SAE)의 보고 없이 이 시험에서 내약성이 우수하였다. 28명의 환자가 14주 시험을 완료하였고; 이 중단율은 ASD의 다른 시험과 일치한다. 단 1명의 환자만이 치료 후 효능 평가 없이 추적 소실되었다. 환자의 절반 미만(49%)이 (연구 약물과 관련이 없거나 또는 관련된) 임의의 이상 사례를 경험하였으며, 이는 모두 경증(75%) 또는 중등도(25%)였다. 환자의 14%만이 치료와 관련된 것으로 간주되는 이상 사례를 경험하였으며, 이는 모두 적용 부위와 관련이 있었고 대부분은 경미하고 일시적이었다. 연구 중 보고된 심각한 이상 사례는 없었다. BRIGHT 시험을 완료한 열여덟(18)명의 환자가 개방 표지 연장에 등록하였다.

[0058] **결과**

[0059] ABC-C의 하위 척도 5개 모두 뿐만 아니라 부모 평가 불안 척도 - 자폐 스펙트럼 장애(PRAS-ASD)는 치료 14주차에 기준선에 비해 통계적으로 중요하고 임상적으로도 유의미한 개선을 보였다. 표 1은 6주차 및 14주차 ABC-C 결과를 요약한다.

[0060] **실시예 4: 대상체에서 과민성의 치료**

[0061] 전술된 시험으로부터 얻은 데이터에서, 경피 CBD를 투여하는 것이 중등도 내지 중증 ASD로 진단된 대상체의 과민성 점수에 상당한 개선을 가져온 것이 알려졌다. Zygel™ ZYN002 경피 겔(실시예 1 참조)의 개방 표지 안전성, 내약성 및 효능 연구에 대한 연구에서의 완료자(N=28)에 대한 결과의 요약이 표 1에 제시되어 있다.

[0062] 본원에 제시된 연구, 및 기타 유사한 연구로부터 수집된 데이터를 함께 통합하여 분석하였다. 표 2는 156명의 대상체로부터 수집된 통합 데이터의 요약을 제시한다. 대상체는 18 이상의 기준선 ABC-C 과민성 점수를 가졌다. 대상체는 ASD의 중등도 내지 중증 증상을 가졌다(5 이상의 ADOS-2, 비교 점수). 표 2에 제시된 데이터는 모든 환자의 ABC-C 과민성의 12주차 변화이다. (에컨대 실시예 1, 표 1에 제시된 것과 같은) 이전 연구에서, 분석으로부터 비완료자를 제거하고 완료자의 데이터만 제시함으로써 데이터를 보강하였다. 표 2의 현재 분석은 데이터 보강 없이, Zygel™ ZYN002 경피 겔이 FXS 및 동반이환 ASD가 있는 환자에서 위약에 비해 ABC-C 과민성의 최소한의 개선을 제공하였음을 보여준다.

표 2

표 2

파라미터 시점 통계	위약 (N=73)	ZYN002 (N=83)	합계 (N=156)
N	73	80	153
평균	-2.89	-4.80	-3.89
SD (SE)	7.17 (0.84)	7.09 (0.79)	7.17 (0.58)
중앙값	-2.0	-5.0	-3.0
최소값, 최대값	-23, 17	-31, 10	-31, 17

[0063]

[0064] 표 2에 제시된 데이터는 18 이상의 기준선 ABC-C 과민성 점수를 갖고 7 초과의 ABC-C_{FXS} 사회적 회피 점수를 갖

는 대상체로 데이터를 제한하여 추가로 분석되었다. 이들 결과는 18 이상의 기준선 ABC-C 과민성 점수를 갖고 7 이하의 ABC-C_{FYS} 사회적 회피 점수를 갖는 특허와 비교되었다. 이 분석의 결과는 표 3에 제시되어 있다. 이 데이터는 7 초과와 ABC-C_{FYS} 사회적 회피 점수를 갖는 대상체가 7 이하의 ABC-C_{FYS} 사회적 회피 점수를 갖는 대상체보다 경피 CBD 투여에 대해 훨씬 더 우수한 반응을 가졌다는 것을 보여준다.

표 3

표 3

	파라미터 시점 통계	위약	ZYN002
SA > 7	N	29	27
	평균	-3.34	-7.96
	SD (SE)	7.66 (1.42)	9.46 (1.82)
	중앙값	0.0	-6.0
	최소값, 최대값	-25, 4	-31, 10
SA ≤ 7	N	23	35
	평균	-5.57	-4.74
	SD (SE)	6.8 (1.42)	6.03 (1.02)
	중앙값	-5.0	-4.0
	최소값, 최대값	-23, 6	-17, 6

[0065]

[0066]

또한, ASD의 BRIGHT 연구로부터의 데이터는, ASD 부모 평가 불안 척도(PRAS-ASD) 상의 기준선 불안 점수가 ABC-C_{FYS} 사회적 회피와 상관관계가 있다고 밝혀졌다는 것을 보여주었다. 도. 1은 PRAS 총점(기준선) 대 ABC-C_{FYS} 사회적 회피 하위 척도(기준선)의 플롯을 도시한다. 이 데이터는 사회적 회피와 불안 사이의, 0.45526(P 값 = 0.005)의 상관계수를 갖는 상관관계를 보여준다.

[0067]

이는 (37 초과와) 높은 PRAS-ASD 불안 점수를 갖는 대상체에서 ABC-C 과민성 점수에 대한 Zygel의 효과를 확인하기 위해 Zygel™ ZYN002 경피 겔 데이터의 추가 분석으로 이어졌다. 표 4에 제시된 이 분석은, 18 이상의 기준선 ABC-C 과민성 점수를 갖고 37 초과와 PRAS-ASD 점수를 갖는 대상체가, 37 이하의 PRAS-ASD 점수를 갖는 대상체에 비해 과민성의 더 우수한 개선을 보였다는 것을 나타낸다. 높은 PRAS-ASD 점수를 갖는 대상체에서의 과민성의 개선은 표 4에 요약되어 있다. 제2 기간에서의 대상체는 (제1 기간에서 기준선으로부터 14주차까지의 ABC-C 과민성 점수의 ≥ 35% 개선으로 정의되는) 제1 기간으로부터의 반응자였고, 따라서 결과적으로 제1 기간에서의 모든 대상체보다 더욱 더 큰 변화를 가질 수 있다는 점에 주목해야 한다.

표 4

표 4

기준선 PRAS 점수에 따른 ABC-C 과민성에 따른 기준선(BL)에서 14주차까지의 평균 변화 요약	
기준선 PRAS 점수	N, 변화 (SD)
> 37	18, -14.7 (8.3)
≤ 37	10, -7.6 (9.4)

[0068]

[0069]

종합적으로, 이 데이터는 중등도 내지 중증 ASD 및 상대적으로 높은 사회적 회피 및/또는 불안을 갖는 대상체가 CBD로 치료받을 때 과민성의 감소를 보일 가능성이 더 높다는 것을 보여준다.

[0070]

본 설명을 고려하면 본 발명의 다양한 양태의 추가적인 변형 및 대안적인 실시양태가 당업자에게 명백해질 것이다. 따라서, 이 설명은 단지 예시적인 것으로 해석되어야 하고, 본 발명을 수행하는 일반적인 방식을 당업자에게 교시하고자 하는 목적을 위한 것이다. 본원에 보여지고 설명된 본 발명의 형태는 실시양태의 예로서 받아들여져야 한다는 것이 이해되어야 한다. 본원에 예시되고 설명된 요소 및 물질의 경우 대체될 수 있고, 부분 및 공정은 반대가 될 수 있으며, 본 발명의 특정 특징은 독립적으로 활용될 수 있고, 이는 모두 본 설명의 이익을 가진 후 당업자에게 명백할 것이다. 하기 청구범위에 설명된 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 본원에 설명된 요소에 변경이 이루어질 수 있다.

도면

도면1

