



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0021760
(43) 공개일자 2024년02월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/13 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/437 (2013.01)
A61K 31/13 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7039101
- (22) 출원일자(국제) 2022년05월19일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년11월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/030020
- (87) 국제공개번호 WO 2022/246059
국제공개일자 2022년11월24일
- (30) 우선권주장
63/190,299 2021년05월19일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
아미리어드 파마 아이엔씨.
미국 90071 캘리포니아 로스앤젤레스 스위트 1300
에스.플라워 에스티. 444
- (72) 발명자
로저스 샤론 엘.
미국 90071 캘리포니아 로스앤젤레스 스위트 1300
에스.플라워 에스티. 444 아미리어드 파마 아이엔
씨. 내
- (74) 대리인
김태현

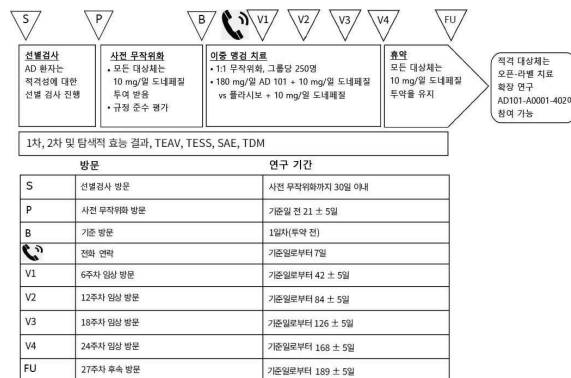
전체 청구항 수 : 총 66 항

(54) 발명의 명칭 알츠하이머병의 치료 방법

(57) 요약

본 발명은, 1',3'-다이하이드로-2H-스파이로[이미다조[1,2 α]피리딘-3,2'-인덴]-2-온을, 180 mg의 일일 용량으로, 단일 활성제로서 경구 투여하거나, 또는 도네페질 염산염 및/또는 메만틴 염산염과 함께 병용 투여함으로써 알츠하이머병을 치료하는 것에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/445 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

A61P 25/28 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(30) 우선권주장

63/192,398 2021년05월24일 미국(US)

63/331,011 2022년04월14일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

인간 대상체에게 일일 용량 180 mg의 AD101을 경구 투여하는 것을 포함하는 알츠하이머형 치매의 치료 방법.

청구항 2

인간 대상체에게 일일 용량 180 mg의 AD101 및 일정 용량의 도네페질 염산염을 경구 투여하는 것을 포함하는 알츠하이머형 치매의 치료 방법.

청구항 3

인간 대상체에게 일일 용량 180 mg의 AD101을 경구 투여하는 것을 포함하는 알츠하이머 병의 치료 방법.

청구항 4

인간 대상체에게 일일 용량 180 mg의 AD101 및 일정 용량의 도네페질 염산염을 경구 투여하는 것을 포함하는 알츠하이머 병의 치료 방법.

청구항 5

AD101 치료 시작 시 MMSE 점수가 10 내지 24점인 인간 대상체에서의 알츠하이머형 치매의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 일일 용량 180 mg의 AD101을 경구 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 6

AD101 치료 시작 시 MMSE 점수가 10 내지 24점인 인간 대상체에서의 알츠하이머형 치매의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 일일 용량 180 mg의 AD101 및 일정 용량의 도네페질 염산염을 경구 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 7

AD101 치료 시작 시 MMSE 점수가 10 내지 24점인 인간 대상체에서의 알츠하이머병의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 일일 용량 180 mg의 AD101을 경구 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 8

AD101 치료 시작 시 MMSE 점수가 10 내지 24점인 인간 대상체에서의 알츠하이머병의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 일일 용량 180 mg의 AD101 및 일정 용량의 도네페질 염산염을 경구 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 AD101의 제1 투여 용량 이전에 이미 도네페질 염산염으로 치료받은, 치료 방법.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 AD101의 제1 투여 용량 이전에 이미 안정한 용량의 도네페질 염산염으로 치료받은, 치료 방법.

청구항 11

제2항, 제4항, 제6항, 제8항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 도네페질 염산염이 상기 대상체에게 5 mg, 10 mg 또는 23 mg의 일일 용량으로 투여되는, 치료 방법.

청구항 12

제2항, 제4항, 제6항, 제8항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 도네페질 염산염이 상기 대상체에게 5 mg의 일일 용량으로 (예를 들어, 필름-코팅 정제, 또는 경구 봉해 정제로서) 경구 투여되는, 치료 방법.

청구항 13

제2항, 제4항, 제6항, 제8항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 도네페질 염산염이 주 1회 경피 패치를 통해 투여되고, 이로써 상기 대상체는 일일 용량 5 mg의 도네페질 염산염을 투여받는, 치료 방법.

청구항 14

제2항, 제4항, 제6항, 제8항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 도네페질 염산염이 상기 대상체에게 10 mg의 일일 용량으로 (예를 들어, 필름-코팅 정제, 또는 경구 봉해 정제로서) 경구 투여되는, 치료 방법.

청구항 15

제2항, 제4항, 제6항, 제8항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 도네페질 염산염이 주 1회 경피 패치를 통해 투여되고, 이로써 상기 대상체는 일일 용량 10 mg의 도네페질 염산염을 투여받는, 치료 방법.

청구항 16

제2항, 제4항, 제6항, 제8항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 도네페질 염산염이 상기 대상체에게 23 mg의 일일 용량으로 (예를 들어, 필름-코팅 정제로서) 경구 투여되는, 치료 방법.

청구항 17

제2항, 제4항, 제6항, 제8항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 도네페질 염산염이 상기 대상체에게 10 mg의 일일 용량으로 (예를 들어, 필름-코팅 정제, 또는 경구 봉해 정제로서) 적어도 30일 동안 경구 투여되는, 치료 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 도네페질 염산염의 초기 일일 용량 10 mg이 도네페질 염산염의 유지 일일 용량 23 mg으로 증가되는, 치료 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, AD101이 하나 이상의 정제로서 1일 1회(QD) 투여되는, 치료 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, AD101이 3 x 60 mg, 2 x 90 mg 또는 1 x 180 mg 정제로서 투여되는, 치료 방법.

청구항 21

제2항, 제4항, 제6항 및 제8항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 도네페질 염산염이 1일 1회(QD) 투여되는, 치료 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 하나 이상의 추가 치료제로 치료되는, 치료 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 치료제가 알츠하이머병을 갖는 대상체의 치료에 유용한, 치료 방법.

청구항 24

제2항, 제4항, 제6항 및 제8항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, AD101, 도네페질 염산염 및, 존재하는 경우, 하나 이상의 추가 치료제가 각각 별개의 조성물로서 투여되는, 치료 방법.

청구항 25

제2항, 제4항, 제6항 및 제8항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, AD101 및 도네페질 염산염의 병용 투여가, AD101 또는 도네페질 염산염 단독 투여에 비해 상기 치료되는 대상체의 병태에 추가적인 유익한 효과를 갖는, 치료 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 후 상기 대상체가 인지 또는 전반적인 기능의 개선을 나타내는, 치료 방법.

청구항 27

인간 대상체에게 치료적 유효량의 AD101 및 치료적 유효량의 메만틴 염산염을 경구 투여하는 것을 포함하는 알츠하이머병의 치료 방법.

청구항 28

인간 대상체에게 치료적 유효량의 AD101 및 치료적 유효량의 메만틴 염산염을 경구 투여하는 것을 포함하는 알츠하이머형 치매의 치료 방법.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 대상체가 AD101의 제1 투여 용량 이전에 이미 메만틴 염산염으로 치료받은, 치료 방법.

청구항 30

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 대상체가 AD101의 제1 투여 용량 이전에 이미 안정한 용량의 메만틴 염산염으로 치료받은, 치료 방법.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, AD101이 1일 1회 투여되는, 치료 방법.

청구항 32

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, AD101이 180 mg의 일일 용량으로 투여되는, 치료 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, AD101이 하나 이상의 정제로서 1일 1회(QD) 투여되는, 치료 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, AD101이 3 x 60 mg, 2 x 90 mg 또는 1 x 180 mg 정제로서 투여되는, 치료 방법.

청구항 35

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 메만틴 염산염이 상기 대상체에게 약 5 mg 내지 약 30 mg의 일일 용량으로 경구 투여되는, 치료 방법.

청구항 36

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 메만틴 염산염이 상기 대상체에게 5 mg의 일일 용량으로 경구 투여되는, 치료 방법.

청구항 37

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 메만틴 염산염이 상기 대상체에게 20 mg의 일일 용량으로 경구 투여되는, 치료 방법.

청구항 38

제36항에 있어서, 메만틴 염산염의 초기 일일 용량 5 mg이 메만틴 염산염의 유지 일일 용량 20 mg으로 증가되는, 치료 방법.

청구항 39

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 메만틴 염산염이 대상체에게 서방형 캡슐로서 7 mg, 14 mg 또는 28 mg의 일일 용량으로 경구 투여되는, 치료 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 메만틴 염산염의 초기 일일 용량 7 mg이 메만틴 염산염의 유지 일일 용량 14 mg 또는 28 mg으로 증가되는, 치료 방법.

청구항 41

제27항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 하나 이상의 추가 치료제로 치료되는, 치료 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 치료제가 알츠하이머병을 갖는 대상체의 치료에 유용한, 치료 방법.

청구항 43

제27항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, AD101, 메만틴 염산염 및, 존재하는 경우, 하나 이상의 추가 치료제가 각각 별개의 조성물로서 투여되는, 치료 방법.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 치료제가 도네페질 염산염인, 치료 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 도네페질 염산염이 상기 대상체에게 10 mg의 일일 용량으로 경구 투여되는, 치료 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, 도네페질 염산염이 상기 대상체에게 23 mg의 일일 용량으로 경구 투여되는, 치료 방법.

청구항 47

제44항에 있어서, 도네페질 염산염이 상기 대상체에게 10 mg의 일일 용량으로 적어도 3개월 동안 경구 투여되는, 치료 방법.

청구항 48

제45항에 있어서, 도네페질 염산염의 초기 일일 용량 10 mg이 도네페질 염산염의 유지 일일 용량 23 mg으로 증가되는, 치료 방법.

청구항 49

제41항에 있어서, 추가 치료제가 도네페질 염산염이고, 이때 메만틴 염산염 및 도네페질 염산염이 단일 조성물로서 함께 투여되는, 치료 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 메만틴 염산염 및 도네페질 염산염이 서방형 메만틴 염산염(14 mg 또는 28 mg) 및 10 mg 도네페질 염산염을 포함하는 캡슐로서 함께 투여되는, 치료 방법.

청구항 51

제27항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, AD101 및 메만틴 염산염의 병용 투여가 상기 치료되는 대상체의 병태에 상승적인 효과를 갖는, 치료 방법.

청구항 52

제27항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, AD101 및 메만틴 염산염 및 도네페질 염산염의 병용 투여가 상기 치료되는 대상체의 병태에 상승적인 효과를 갖는, 치료 방법.

청구항 53

제27항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 후 상기 대상체가 인지 또는 전반적인 기능의 개선을 나타내는, 치료 방법.

청구항 54

AD101 치료 시작 시 MMSE 점수가 10 내지 24점인 인간 대상체의 알츠하이머병 치료 방법으로서, 인간 대상체에 게 치료적 유효량의 AD101 및 치료적 유효량의 메만틴 염산염을 경구 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, AD101이 1일 1회 투여되는, 치료 방법.

청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서, AD101이 180 mg의 일일 용량으로 투여되는, 치료 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, AD101이 하나 이상의 정제로서 1일 1회(QD) 투여되는, 치료 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, AD101이 3 x 60 mg, 2 x 90 mg 또는 1 x 180 mg 정제로서 투여되는, 치료 방법.

청구항 59

AD101 치료 시작 시 MMSE 점수가 10 내지 24점인 인간 대상체의 알츠하이머병 치료 방법으로서, 인간 대상체에 게 치료적 유효량의 AD101 및 치료적 유효량의 메만틴 염산염, 치료적 유효량의 도네페질 염산염을 경구 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, AD101이 1일 1회 투여되는, 치료 방법.

청구항 61

제59항 또는 제60항에 있어서, AD101이 180 mg의 일일 용량으로 투여되는, 치료 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, AD101이 하나 이상의 정제로서 1일 1회(QD) 투여되는, 치료 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, AD101이 3 x 60 mg, 2 x 90 mg 또는 1 x 180 mg 정제로서 투여되는, 치료 방법.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 경증 알츠하이머형 치매를 나타내는, 치료 방법.

청구항 65

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 중등도 알츠하이머형 치매를 나타내는, 치료 방법.

청구항 66

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 중증 알츠하이머형 치매를 나타내는, 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 5월 19일자 미국 가특허출원 제63/190,299호, 2021년 5월 24일자 미국 가특허출원 제 63/192,398호, 및 2022년 4월 14일자 미국 가특허출원 제63/331,011호에 대한 우선권 이익을 주장하며, 상기 특허의 내용은 전체 내용이 본원에 참조로 인용된다.

[0003] 본 발명은 알츠하이머병 환자를 치료하기 위해 1',3'-다이하이드로-2H-스파이로[이미다조-[1,2a]피리딘-3,2'-인텐]-2-온("AD101")을 투여하는 것을 기재한다. 하나의 양태에서, AD101은 개선된 투여 요법으로 투여된다. 하나의 양태에서, AD101은 메만틴 염산염 요법을 받고 있는 환자에게 투여된다.

배경 기술

[0004] 알츠하이머병(Alzheimer's Disease; "AD")은 증상에 따른 치료법만 존재하며 효능은 제한적인 신경퇴행성 장애이다. 2050년에는 전 세계적으로 AD의 유병률이 4배 증가하여 1억 명 이상으로 증가할 것으로 예상되며, 전 세계적으로 85명 중 1명이 이러한 질병을 앓고 있게 된다. 이러한 사례 중 40% 이상이 영양원 치료와 동등한 높은 수준의 주의가 필요한 말기 AD에 해당된다. AD는 기억 상실과 같은 경미한 인지 문제로 시작되어, 궁극적으로 독립적인 생활이 불가능한 단계로 진행된다. AD 발병의 주요 위험 요소는 연령이며, 65세 이후에는 알츠하이머 발병 가능성이 약 5년마다 두 배로 증가하고, 85세 이후에는 위험이 거의 50%에 이른다. 또한, 가족력이 유전적 요인이나 환경적 요인으로 인해 질병이 발생할 위험을 증가시킨다.

[0005] AD는 치매의 가장 흔한 원인이다. 치매라는 용어는 기억상실증, 지적 저하, 성격 변화 및 행동 이상을 특징으로 하는 증후군을 의미한다. 이러한 증상은 사회적, 직업적 쇠퇴를 초래한다. 치매에는 다양한 병인과 병태생리학이 있을 수 있으며, 이러한 병태를 치료하기 위해 다양한 약물이 개발되고 있다. 알츠하이머형 치매(Dementia of the Alzheimer type; "DAT")는 인지 및 기억력 저하, 일상 생활 활동 수행 능력의 점진적인 손상, 다양한 신경정신병적 및 행동적 증상을 특징으로 하는 진행성, 치명적인 신경퇴행성 질환으로 정의된다. DAT는 노인들 사이에서 가장 흔한 형태의 치매이며, 인구가 노령화됨에 따라 증가할 것으로 예상된다.

[0006] 현재 AD의 인지 증상 치료용으로 4가지 약물이 승인되어 있으며, 다음의 두 그룹으로 분류된다:

[0007] 1. 콜린에스테라제 억제제(ChEI): 도네페질(donepezil), 리바스티그민(rivastigmine) 및 갈란타민(galantamine). 이러한 약물은 콜린을 가수분해하는 콜린에스테라제를 억제하여 콜린성 전달을 증가시킨다. 갈란타민은 경증 내지 중등도 AD 치료에 사용되고, ARICEPT®(도네페질 염산염 정제) 및 리바스티그민도 또한 AD 치료에 사용되며, 경증, 중등도 또는 중증 질환 환자에게 사용될 수 있다.

[0008] 2. NMDA(N-메틸-D-아스파르트산) 수용체 길항제: 메만틴 염산염. 이러한 약물은 신경 기능 장애를 유발할 수 있는 병리학적으로 증가된 글루타메이트 강장제 수준의 효과를 조절한다. NAMENDA®(메만틴 염산염 정제)는 중등도 내지 중증 DAT 환자의 치료에만 사용된다.

[0009] 이러한 승인된 약물 중 질병을 치료할 수 있는 약물은 없다. 또한, 비선택적 ChEI는 구토, 설사 등 눈에 띄게 바람직하지 않은 부작용을 나타낸다. 그러므로, AD 환자의 인지 장애 및 전반적인 기능(즉, 일상 활동에서 기능하는 환자의 전반적인 능력)의 저하를 완화하기 위한 다른 치료 옵션이 필요하다. 더욱이, 메만틴 염산염은, 일반적으로는 AD 환자에게 투여 시 내약성이 우수하지만, 다른 AD 약물과 병용 투여 시 악화되거나 치료 합병증을 유발할 수 있는 특정 부작용을 나타낸다.

[0010] AD101(앞서 AD101, ST101 또는 ZTET1446로 보고됨)은 화학명 1',3'-다이하이드로-2H-스파이로[이미다조[1,2a]피리딘-3,2'-인텐]-2-온을 갖는 소분자이다. AD101 및 이의 제조는 WO 2001/09131A1에 처음 기재되었으며, 상기 특허의 내용은 본원에 참조로 인용된다. 본 개시내용은 현재 도네페질 염산염의 안정한 요법을 받고 있는 대상체를 포함하여, 알츠하이머병(AD)을 갖는 대상체를 치료하는데 특히 효과적일 수 있는 AD101의 일일 용량을 제공한다. 따라서, 1일 1회(QD) 180 mg으로 경구 투여된 AD101은, AD의 개시 또는 발병을 보이는 환자의 인지

장애 및 전반적인 기능의 완화 및/또는 치료 대상체의 인지 및 전반적인 기능의 개선을 포함하여 AD 대상체에게 증상 완화를 제공한다.

[0011] 본 개시내용은 또한 AD 대상체를 치료하는데 특히 효과적일 수 있는 새로운 병용 요법을 제공한다. 따라서, 본 개시내용은 AD101이 메만틴 염산염과 함께 안전하게 병용 투여(co-administer)될 수 있음을 기재한다. 놀랍게도, AD101은 심각한 부작용 없이 안정적인 용량의 메만틴 염산염을 복용하고 있는 AD 환자에게 적어도 180 mg까지의 일일 용량으로 투여될 수 있다. 또한, 이러한 유리한 부작용이, 안정적인 용량의 메만틴 염산염 및 안정적인 용량의 도네페질 염산염을 복용하고 있는 AD 대상체에게 AD101가 일일 용량 적어도 180 mg까지 주어지는 경우에도 유지되는 것도 놀라운 것이다.

[0012] AD101 및 메만틴 염산염을 병용 투여하면 AD 대상체(현재 도네페질 염산염의 안전한 요법을 받고 있는 대상체 포함)에게 구체적인 증상 완화, 예컨대 알츠하이머병의 개시 또는 발병을 나타내는 환자의 인지 장애 및 전반적인 기능 완화 및/또는 치료되는 대상체의 인지 및 전반적인 기능 개선을 제공할 수 있다. 병용 요법은 수반되는 심각한 안전성 문제 없이 효과적일 수 있다. 그러므로, 메만틴 염산염 및/또는 도네페질 염산염으로 현재 치료되는 AD 대상체에게 AD101을 투여하면(예를 들어, 180 mg AD101 QD), 심각한 약물 관련 안전성 문제를 야기하지 않으면서 특히 효과적인 증상 완화를 제공할 수 있다.

발명의 내용

[0013] 본 발명은, 하나의 양태에서, AD101이 180 mg의 일일 용량(QD)으로 알츠하이머병을 갖는 대상체에게 안전하게 투여될 수 있음을 기재한다.

[0014] 본 발명은, 하나의 양태에서, AD101이 180 mg의 일일 용량(QD)으로 알츠하이머형 치매를 갖는 대상체에게 안전하게 투여될 수 있음을 기재한다.

[0015] 본 발명은, 하나의 양태에서, AD101이 메만틴 염산염과 함께 알츠하이머병을 갖는 대상체에게 안전하게 병용 투여될 수 있음을 기재한다. 상기 양태의 하나의 실시양태에서, AD101은 적어도 180 mg까지의 일일 용량(QD)으로 투여될 수 있다. 상기 양태의 추가 실시양태에서, 대상체는 또한 도네페질 염산염을 투여받는다(예를 들어, AD101이 적어도 180 mg까지의 일일 용량(QD)으로 투여되는 경우 포함함).

[0016] 본 발명은, 하나의 양태에서, AD101이 메만틴 염산염과 함께 알츠하이머형 치매를 갖는 대상체에게 안전하게 병용 투여될 수 있음을 기재한다. 상기 양태의 하나의 실시양태에서, AD101은 적어도 180 mg까지의 일일 용량(QD)으로 투여될 수 있다. 상기 양태의 추가 실시양태에서, 대상체는 또한 도네페질 염산염을 투여받는다(예를 들어, AD101이 적어도 180 mg까지의 일일 용량(QD)으로 투여되는 경우 포함).

[0017] 본 개시내용은 또한 AD101이 알츠하이머병을 갖는 대상체에게 적어도 180 mg까지의 QD의 용량으로 12주보다 긴 기간, 예를 들어, 24주 또는 36주 또는 이상에 걸쳐, 대상체에게 심각한 안전성 문제를 유발하지 않고(AD101이 메만틴 염산염 및/또는 도네페질 염산염과 함께 병용 투여되는 경우를 포함) 경구 투여될 수 있음을 기재한다.

[0018] 본 개시내용은 추가로 메만틴 염산염 및/또는 도네페질 염산염(예를 들어, Aricept[®])으로 치료를 받고 있는 알츠하이머병을 갖는 대상체에게, 적어도 180 mg까지 QD의 용량으로 투여되는 AD101이, 인지 및 전반적인 기능을 개선하고/하거나, 치료되는 대상체의 이러한 결과 둘 모두 저하되는 것을 지연시키는 데 특히 효과적일 수 있음을 기재한다.

[0019] 따라서, 하나의 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 일일 용량 180 mg의 AD101을 경구 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머를 앓고 있는 인간 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0020] 하나의 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 일일 용량 180 mg의 AD101을 경구 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 인간 대상체에서 알츠하이머형 치매를 치료하는 방법을 제공한다.

[0021] 하나의 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 일일 용량 180 mg의 AD101 및 일정 용량의 도네페질 염산염을 경구 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머를 앓고 있는 인간 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0022] 하나의 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 일일 용량 180 mg의 AD101 및 일정 용량의 도네페질 염산염을 경구 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 인간 대상체에서 알츠하이머형 치매를 치료하는 방법을 제공한다.

[0023] 전술한 임의의 양태 중 하나의 실시양태에서, 대상체는 AD101의 제1 투여 용량 이전에 이미 도네페질 염산염으

로 치료를 받았다.

- [0024] 전술한 임의의 양태 중 하나의 실시양태에서, 대상체는 AD101의 제1 투여 용량 이전에 이미 안정적인 용량의 도네페질 염산염으로 치료를 받았다.
- [0025] 하나의 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 치료적 유효량의 AD101 및 치료적 유효량의 메만틴 염산염을 경구 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머를 앓고 있는 인간 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0026] 하나의 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 일일 용량 180 mg의 AD101 및 치료적 유효량의 메만틴 염산염을 경구 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머를 앓고 있는 인간 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0027] 하나의 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 치료적 유효량의 AD101 및 치료적 유효량의 메만틴 염산염을 경구 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 인간 대상체에서 알츠하이머형 치매를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0028] 하나의 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 일일 용량 180 mg의 AD101 및 치료적 유효량의 메만틴 염산염을 경구 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 인간 대상체에서 알츠하이머형 치매를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0029] 전술한 임의의 양태 중 하나의 실시양태에서, 대상체는 AD101의 제1 투여 용량 이전에 이미 메만틴 염산염으로 치료를 받았다.
- [0030] 전술한 임의의 양태 중 하나의 실시양태에서, 대상체는 AD101의 제1 투여 용량 이전에 이미 안정적인 용량의 메만틴 염산염으로 치료를 받았다.
- [0031] 전술한 임의의 양태 중 하나의 실시양태에서, 대상체는 AD101의 제1 투여 용량 이전에 이미 메만틴 염산염 및 도네페질 염산염으로 치료를 받았다.
- [0032] 전술한 임의의 양태 중 하나의 실시양태에서, 대상체는 AD101의 제1 투여 용량 이전에 이미 안정적인 용량의 메만틴 염산염 및 도네페질 염산염으로 치료를 받았다.
- [0033] 도네페질 염산염(예를 들어, Aricept[®])은 대상체에게 경구로 약 5 mg 내지 약 50 mg, 예컨대 5 mg, 10 mg 또는 23 mg의 일일 용량으로, 또는 주 1회 경피 패치를 통해 5 mg 또는 10 mg의 일일 용량으로 편리하게 투여될 수 있다. 도네페질 염산염의 투여 과정은 1개월 이상, 예를 들어, 적어도 30일 일 수 있다. 대상체는 저용량(예를 들어, 5 mg 또는 10 mg QD)으로 도네페질 염산염 투여를 시작한 후, 유지 용량(예를 들어, 23 mg QD)으로 증가될 수 있다.
- [0034] 메만틴 염산염은 대상체에게 약 5 mg 내지 약 30 mg의 일일 용량으로 편리하게 경구 투여될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 메만틴 염산염은 5 mg의 일일 용량으로 투여된다. 하나의 실시양태에서, 메만틴 염산염은 20 mg의 일일 용량으로 투여된다. 하나의 실시양태에서, 메만틴 염산염은 5 mg의 초기 일일 용량으로 투여된 후 20 mg의 유지 일일 용량으로 증가될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 메만틴 염산염은 대상체에게 서방형 캡슐로서 7 mg, 14 mg 또는 28 mg의 일일 용량으로 경구 투여될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 메만틴 염산염은 서방형 캡슐로서 초기 7 mg의 일일 용량으로 투여된 후, 14 mg 또는 28 mg의 유지 일일 용량으로 증가된다.

도면의 간단한 설명

- [0035] 도 1은 도네페질 염산염으로 안정적인 치료를 받는 대상체의 AD 치료에서 AD101의 효능, 안전성 및 내약성에 대한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 3상 임상 연구에 대한 흐름도이다. 치료 응급 징후 및 증상(treatment emergent signs and symptoms; TESS), 치료 응급 비정상 실험실 수치(treatment emergent abnormal laboratory values; TEAV), 심각한 부작용(serious adverse events; SAE) 및 치료 약물 모니터링(therapeutic drug monitoring; TDM)을 비롯한 안전성 및 내약성 변수와 함께 1차, 2차 및 탐색적 효능 결과가 모니터링 된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0036] AD101은 급성 및 만성 투여 후, AD와 관련된 학습 및 기억의 설치류 모델에서 약리학적 활성을 보여주었다. AD101은 또한 설치류 뇌의 아세틸콜린(ACh) 수준을 증가시키고, 동물을 대상으로 한 여러 행동 테스트에서 학습 및 기억력을 향상시키는 것으로 나타났다(문헌[Yamaguchi Y., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 577: 1079-

1087 (2006)]; 및 [Ito Y., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 520: 819-827 (2007)]). 이러한 기능적인 개선은, 기억 형성의 전기생리학적 상관관계인 장기 강화현상(Long-term potentiation; LTP)의 향상, 뿐만 아니라 LTP 향상과 관련된 생화학적 변화, 예컨대 단백질 키나아제 C 및 Ca^{2+} /칼모둘린-의존성 단백질 키나아제 II(CaMK II)의 활성 증가와도 상관관계가 있다(문헌[Han, F., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 326: 127-134 (2008)]).

[0037] 추가의 실험에 따르면, AD101이 니코틴에 의해 자극된 ACh 방출을 강화하며, 대뇌 피질의 세포의 ACh 농도를 증가시키고, 해마에서 ACh와 도파민의 세포의 농도를 증가시키는 것으로 나타났다. AD101이 효과를 발휘하는 모델의 범위는 이러한 과정과 관련된 신호 전달 경로(들)의 상류 표적에 관여할 가능성을 시사한다.

[0038] AD101은 또한 Aβ-유사 침전물의 축적을 감소시키고, 학습 및 기억 기능의 개선을 생성하는데, 이는 AD101의 거동 효과가 Aβ 생성 및/또는 축적의 감소와 연관될 수 있음을 시사한다(미국 특허 출원 공개번호 2008/103158 참조). AD101은 또한 아밀로이드 전구체 단백질의 절단을 유도하고, 미성숙-ADAM10 및/또는 BACE 단백질의 수준을 감소시키며, 유비퀴틴-프로테아좀 시스템 경로의 활성을 향상시키는 것으로 나타났다(미국 특허 출원 공개번호 2010/0168135, 2010/0267763, 및 2010/0298348 참조). 미국 특허 출원 공개번호 2008/103158, 2010/0168135, 2010/0267763, 및 2010/0298348의 각각의 내용은 본원에 참조로 인용된다.

[0039] 그러므로, AD101은 동물 연구 테스트에서 이러한 두 가지 작용을 입증한다는 점에서 시판된 치료법과는 다르다. 이는 인지력을 향상시키고, 뇌에 비정상적 단백질 침전물이 축적되는 것을 감소시킨다. 이러한 두 가지 특성은 AD101이 AD 치료를 위한 유망한 제제임을 시사한다.

[0040] 인간을 대상으로 한 개념 증명 임상시험에서, 다양한 용량에 대한 AD101의 안전성 및 내약성, 그리고 12주 투여 동안 인지 및 전반적인 기능을 개선하는 능력을 조사하였다. 하나의 이러한 임상시험에서, 잠정적(probable) AD [정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼(DSM-IV) 제4판 및 미국 국립보건원 신경, 의사소통 질환 및 뇌졸중 연구소/알츠하이머 및 연관 질환 협회 기준에 의해 정의됨], MMSE 점수가 10 내지 20점이고, CT 또는 MRI 스캔 결과가 등록 18개월 이내의 AD와 일치하는 50세 이상의 대상체에게 12주에 걸쳐 AD101를 1일 10 mg, 60 mg 및 120 mg의 용량으로 투여하였다. 환자는 AD101 치료 전 적어도 90일 동안 도네페질 염산염 QD 10 mg의 안정적인 요법을 받아야 했으며, AD101 임상시험 기간 동안 도네페질 염산염 QD 10 mg으로 치료를 지속해야 했다.

[0041] 상기 임상시험의 주요 결과는 문헌[S. Gauthier et al. J Alzheimer's Dis. 2015; 48(2): 473-481]에 보고되어 있다. 최대 120 mg QD의 용량까지 시험하는 동안 AD101 관련 안전성 문제는 확인되지 않았으며, 효능 결과는 도네페질 염산염의 안정적인 용량을 투여받은 환자의 AD101이 중등도 AD에 추가적인 증상적 이점을 제공할 수 있는 가능성을 뒷받침하였다. 중요한 것은, 3가지 용량을 개별적으로 분석한 결과, 1차 결과 측정에서 치료군 전반에 걸쳐 식별 가능한 용량 반응이 없었으며, AD101의 용량을 추가로 늘리면 치료군의 치료 결과가 추가로 개선되거나 또는 안전성 문제가 발생하지 않을 것이라는 징후가 없었다는 것이다. 그러나, 놀랍게도 AD101은 AD 대상체에게 적어도 180 mg까지의 일일 용량으로 안전하게 투여될 수 있으며, DAT를 가지며 Aricept® (도네페질 염산염)으로도 치료받는 대상체에게 일일 용량 180 mg의 AD101을 투여한 경우, 심각한 AD101-관련 안전성 문제를 야기하지 않으면서도 AD의 특히 효과적인 증상 완화를 제공할 수 있다는 것이 확인되었다.

[0042] 본 발명의 발명자들은 현재 도네페질 염산염의 안정한 요법을 받고 있는 대상체를 포함하여, 알츠하이머병(AD)을 갖는 대상체를 치료하는데 특히 효과적일 수 있는 AD101의 일일 용량을 확인하였다. QD 180 mg으로 경구 투여된 AD101은, 알츠하이머병의 개시 또는 발병을 보이는 환자의 인지 장애 및 전반적인 기능의 완화 및/또는 치료 대상체의 인지 및 전반적인 기능의 개선을 포함하여, 이러한 대상체에게 구체적인 증상 완화를 제공할 수 있다.

[0043] 본 발명의 발명자들은 또한 AD 대상체를 치료하는데 특히 효과적일 수 있는 새로운 병용 요법을 확인하였다. 따라서, AD101 및 메만틴 염산염을 병용 투여하면 이러한 대상체(현재 도네페질 염산염의 안정한 요법을 받고 있는 대상체 포함)에게 구체적인 증상 완화, 예컨대 알츠하이머병의 개시 또는 발병을 나타내는 환자의 인지 장애 및 전반적인 기능 완화 및/또는 치료되는 대상체의 인지 및 전반적인 기능 개선을 제공할 수 있다. 병용 요법은 수반되는 심각한 안전성 문제 없이 효과적일 수 있다. 상기 양태의 하나의 실시양태에서, AD101은 약 50 mg 내지 약 250 mg, 예를 들어, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg 또는 250 mg의 일일 용량으로 대상체에게 편리하게 경구 투여될 수 있다. 하나의 특정 실시양태에서, AD101은 약 120 mg의 일일 용량으로 경구 투여된다. 하나의 특정 실시양태에서, AD101은 약 180 mg의 일일 용량으로 경구 투여된다.

- [0044] 본원에서 도네페질 염산염 및/또는 메만틴 염산염의 안정한 요법은 대상체가 AD101의 제1 용량을 투여받기 전 알츠하이머병을 갖는 대상체를 치료하기 위해 장기간, 보통 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개월 이상(예를 들어, 적어도 약 30일)에 걸쳐 투여된 도네페질 염산염 및/또는 메만틴 염산염의 일일 용량을 의미한다. 일상적으로, 대상체는 AD101 요법 동안 도네페질 염산염 및/또는 메만틴 염산염 투여를 지속한다.
- [0045] 일반적으로, 대상체는 치료 기간 동안 단일 정제로서 투여되는 도네페질 염산염 5 mg, 또는 1 또는 2개의 정제로서 투여되는 도네페질 염산염 10 mg의 일일 용량으로(예를 들어, 5 mg 또는 10 mg 도네페질 염산염을 QD 투여) 치료될 수 있거나, 또는 적어도 30일 동안 1 또는 2개의 정제로서 투여되는 도네페질 염산염 10 mg(예를 들어, 10 mg 도네페질 염산염을 QD 투여) 및 이후 더 높은 일일 용량으로 전환하여 단일 정제로서 투여되는 도네페질 염산염 23 mg으로 치료될 수 있다. 그러므로, AD101의 제1 용량 180 mg이 투여된 대상체는 또한 5 mg QD 도네페질 염산염, 10 mg QD 도네페질 염산염 또는 23 mg QD 도네페질 염산염을 투여받을 수 있다. 보다 중증의 AD를 갖는 대상체는 장기간 동안 도네페질 염산염을 투여받았을 수 있으므로, AD101의 제1 용량 180 mg을 투여할 때 도네페질 염산염 23 mg QD를 투여받을 가능성이 더 높을 수 있다.
- [0046] 대안적으로, 도네페질 염산염은 경피 패치를 통해 투여될 수 있으며, 이는 예를 들어 매주 교체될 수 있다. 이러한 패치는 일일 용량 5 mg 또는 10 mg의 도네페질 염산염을 편리하게 전달할 수 있다. 본원에 사용하기 위한 경피 패치의 예로는, ADLARITY[®]를 포함하며, 이는 도네페질이 포함되지 않은 황갈색의 오버레이 지지체/접착제 층, 분리층, 약물 매트릭스, 막, 접착 접착제, 및 이형 라이너를 포함하는 직사각형의 6층 라미네이트이며, CORPLEX 기술을 사용한다.
- [0047] 대상체가 AD101 및 메만틴 염산염으로 치료되는 경우, 대상체는 병용 요법 기간 동안 5 mg 메만틴 염산염을 편리하게 투여받을 수 있다. 대안적으로, 대상체가 초기에 5 mg 메만틴 염산염으로 치료 받은 후(예를 들어, 3개월 이상 경과 후), 일반적으로 AD101의 제1 투여 이전에 20 mg의 유지 일일 용량으로 증가된다. 하나의 실시양태에서, 메만틴 염산염은 병용 요법 기간 동안 대상체에게 서방형 캡슐로서 7 mg의 일일 용량으로 경구 투여될 수 있다. 추가의 실시양태에서, 메만틴 염산염은 병용 요법 기간 동안 대상체에게 서방형 캡슐로서 14 mg의 일일 용량으로 경구 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 메만틴 염산염은 서방형 캡슐로서 초기 7 mg의 일일 용량으로 투여된 후, 일반적으로 AD101의 제1 투여 이전에 14 mg 또는 28 mg의 유지 일일 용량으로 증가된다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 또한 편리하게 병용 요법 기간 동안 1 또는 2개의 정제로서 투여되는 도네페질 염산염 10 mg의 일일 용량으로 치료받을 수 있거나, 또는 3개월 이상 동안 10 mg QD 도네페질 염산염으로 치료 받은 후, 일반적으로 AD101의 제1 투여 이전에 더 높은 일일 용량으로 전환되어 단일 정제로서 투여되는 23 mg 도네페질 염산염으로 치료받을 수 있다.
- [0048] AD101을 처음 투여받은 대상체는 이미 더 낮은 용량 또는 더 높은 유지 용량의 메만틴 염산염을 복용하고 있을 수 있다. 유사하게, 처음 AD101을 투여받은 대상체는 이미 더 낮은 용량 또는 더 높은 유지 용량의 도네페질 염산염을 복용하고 있을 수 있다. 보다 중증의 AD를 갖는 대상체는 장기간 동안 메만틴 염산염 및/또는 도네페질 염산염을 투여받았을 수 있으므로, AD101을 처음 투여받은 경우 메만틴 염산염의 유지 용량 및/또는 도네페질 염산염의 유지 용량을 투여받을 가능성이 높을 수 있다.
- [0049] 메만틴 염산염 및 도네페질 염산염 둘 모두가 AD 대상체에게 투여되는 경우, 별개의 경구 조성물로서 또는 단일 경구 조성물로 주어질 수 있다. 하나의 양태에서, 메만틴 염산염 및 도네페질 염산염은 서방형 메만틴 염산염 (14 mg 또는 28 mg) 및 10 mg 도네페질 염산염을 포함하는 캡슐로서 함께 투여된다.
- [0050] Namenda[®] (메만틴 염산염)는 상업적으로 입수 가능하며, 5 mg 또는 10 mg 메만틴 염산염을 함유하는 캡슐형, 필름-코팅 정제로서, 또는 2 mg/mL 경구 용액으로서 공급된다. Namenda[®] XR(메만틴 염산염)은 상업적으로 입수 가능하며, 7 mg, 14 mg, 21 mg 또는 28 mg 메만틴 염산염을 함유하는 서방형 캡슐로서 공급된다.
- [0051] Aricept[®] (도네페질 염산염)는 상업적으로 입수 가능하며, 5 mg, 10 mg 또는 23 mg 도네페질 염산염을 함유하는 필름-코팅 원형 정제로서 공급된다.
- [0052] AD101은 약 0.01% 내지 약 99%, 또는 약 0.25% 내지 약 75%의 활성 성분과 함께, 하나 이상의 부형제 또는 담체를 포함할 수 있는 정제 또는 캡슐로서 경구 투여될 수 있다.
- [0053] AD101가 메만틴 염산염 및/또는 도네페질 염산염과 함께 조합될 수 있으며 단일 경구 투여 형태로 사용될 수 있음에도 불구하고, AD101, 메만틴 염산염 및 도네페질 염산염은 별개의 경구 투여 형태로 편리하게 투여된다.

- [0054] 대상체의 AD 또는 관련 치매의 중증도를 평가하기 위한 일반적인 테스트는 간이 정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination; MMSE)이다. MMSE는 사고 능력(또는 "인지 장애")를 측정하는데 사용된다. 이는 오리엔테이션, 학습, 주의력, 단어 회상, 언어 사용 및 이해, 구성 실습의 6개 항목을 평가한다. 점수가 높을수록 인지 기능이 우수함을 나타낸다 MMSE의 최대 점수는 30점이다 점수는 일반적으로 하기와 같이 그룹화된다:
- [0055] • 25-30점: 정상 인지
- [0056] • 21-24점: 경증 치매
- [0057] • 10-20점: 중등도 치매
- [0058] • 9점 이하: 중증 치매
- [0059] 본 개시내용에서, 알츠하이머병을 갖는 대상체는 MMSE 점수가 최대 24점인 대상, 예를 들어 AD101 치료 개시 시 MMSE 점수가 10 내지 24점일 수 있는 대상이다.
- [0060] AD101을 포함하는 약학 조성물은 AD101을 고체 부형제/담체와 조합하고, 임의적으로 혼합물을 분쇄하고, 당업자에게 널리 공지된 표준 절차를 사용하여 추가 가공하여 정제 또는 캡슐을 제조함으로써 편리하게 수득될 수 있다. 적합한 부형제로는, 예를 들어 충전제, 예컨대 당류(예: 락토스 또는 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨); 셀룰로오스 제제(예: 미정질 셀룰로스) 및/또는 인산칼슘(예: 인산삼칼슘 또는 인산수소칼슘); 뿐만 아니라 결합제, 예컨대 전분 페이스트(예: 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분 사용), 젤라틴, 트래거캔스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 소듐 카복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐 피롤리돈을 포함한다. 원하는 경우, 붕해제, 예컨대 상기 언급한 전분 및 셀룰로오스(LH-31과 같은 저급 치환된 HPC 포함) 및 카복시메틸-전분, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대 소듐 알지네이트가 첨가될 수 있다. 흐름 조절제 및 윤활제, 예를 들어, 실리카, 탈크, 스테아르산 또는 이들의 염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트 및 또는 폴리에틸렌 글리콜이 또한 사용될 수 있다. 정제는, 예를 들어, 적합한 셀룰로스 제제, 예컨대 아세틸셀룰로스 프탈레이트 또는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트를 사용하여 코팅될 수 있다. 염료 물질 또는 안료가 정제에 첨가될 수 있다.
- [0061] 경구로 사용할 수 있는 기타 의약품 제제로는 젤라틴으로 만든 압입형(push-fit) 캡슐, 뿐만 아니라 젤라틴과 글리세롤이나 소르비톨과 같은 가소제로 제조된 부드러운 밀봉된 캡슐을 포함한다. 압입형 캡슐은 과립 형태의 활성 성분을 포함할 수 있고, 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 임의적으로 안정화제와 함께 혼합될 수 있다. 연질 캡슐의 경우, 활성 성분은 지방유나 유동 파라핀과 같은 적합한 액체에 용해되거나 또는 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다.
- [0062] AD101의 투여 형태도 또한 본원에 포함되며, 경구용 약학 제제가 장용성 코팅을 포함한다. 본원에서 용어 "장용성 코팅"은, 산성 매질에서 화합물의 용해를 억제하지만 중성 내지 알칼리성 매질에서는 신속하게 용해되며, 장기간 보관에 대해 양호한 안정성을 갖는 경구용 약학 투여 형태에 대한 임의의 코팅을 지칭하도록 사용된다. 대안적으로, 장용성 코팅을 갖는 투여 형태는 또한 장용성 코팅과 코어 사이에 수용성 분리층을 포함할 수 있다. 장용성 코팅된 제형의 코어는 AD101을 포함한다. 임의적으로, 코어는 또한 약학 첨가제 및/또는 부형제를 포함한다. 분리층은 필름 코팅 용도를 위한 수용성의 불활성 활성 성분 또는 중합체일 수 있다. 분리층은 당업자에게 공지된 임의의 통상적인 코팅 기법에 의해 코어 위에 도포된다. 분리층의 예는, 당, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 하이드록시프로필 셀룰로스, 폴리비닐아세탈 다이에틸아미노아세테이트 및 하이드록시프로필메틸 셀룰로스를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 장용성 코팅은 임의의 통상적인 코팅 기법에 의해 분리층 위에 도포된다. 장용성 코팅의 예는, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 카복시메틸 에틸 셀룰로스, 메타크릴산과 메타크릴산 메틸 에스터의 공중합체, 예컨대 Eudragit[®]L 12,5 또는 Eudragit[®]L 100(Rohm Pharma), 수성 분산액, 예컨대 Aquateric[®] (FMC Corporation), Eudragit[®]L 100-55(Rohm Pharma) 및 Coating CE 5142(BASF), 및 수용성 가소화제, 예컨대 Citroflex[®] (Pfizer)를 함유하는 코팅을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 최종 투여 형태는 장용 코팅된 정제, 캡슐 또는 펠릿이다. AD101은 180 mg의 AD101을 함유하는 타원형 필름 코팅 정제로서 사용하기 위해 편리하게 공급될 수 있다.
- [0063] AD101은 적합한 투여 단위(예를 들어, 개별 정제), 예컨대 10 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg 또는 180 mg 단위/정제로 투여될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어 약 200 mg 내지 약 360 mg의 단위와 그 사이의 모든 mg 용량 단위를 포함하는 더 큰 용량 단위가 제공될 수 있으며, 적절한 경우, 이는 단위가 투여를 위해 더 작은 단위로 쉽게 분

할될 수 있도록 자극을 낼 수 있다. 하나 이상의 상기 단위는 180 mg의 원하는 일일 용량을 달성하도록, 예를 들어 6x30 mg, 3x60 mg, 2x90 mg 또는 1x180 mg으로 대상체에게 투여될 수 있다. 정제로서 주어지는 경우, 정제 모양은 편리하게 원형, 직사각형 또는 타원형일 수 있다.

[0064] 소형 정제와 같은 개별적인 작은 단위의 약물은 조합되어 180 mg의 일일 용량으로 투여하기에 적합한 단위를 제공할 수 있음이 이해될 것이다. 이러한 작은 단위(예를 들어, 소형 정제)는 조합되어, 예를 들어, 10 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg 또는 180 mg 단위(예를 들어, 캡슐)를 생성할 수 있다.

[0065] 10 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg 및 180 mg 정제의 예시가 하기 표 1에 제시된다:

표 1

성분	용량(mg)	용량(mg)	용량(mg)	용량(mg)	용량(mg)	기능
AD101	10.0	30.0	60.0	90.0	180.0	API
만니톨*	148.8	128.8	98.8	68.8	N/A	충전제
미정질 셀룰로스**	29.0	29.0	29.0	29.0	29.0	충전제
저급 치환된 HPC***	10.5	10.5	10.5	10.5	10.5	붕해제
HPC****	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	결합제
마그네슘 스테아레이트	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	윤활제
정제수*****	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
총량	210.0	210.0	210.0	210.0	231.2	-

* D-Pearlitol 160C; ** Avicel PH101; *** LH-31; **** HPC-SL; ***** 가공 중 건조로 제거

[0067] 하나의 양태에서, 180 mg AD101은 매일 아침 QD 투여된다. 하나의 양태에서, 5 mg, 10 mg 또는 23 mg 도네페질 염산염이 또한 매일 투여된다 (예를 들어, 5 mg QD, 10 mg QD 또는 23 mg QD). 180 mg QD AD101 및 5 mg, 10 mg 또는 23 mg 도네페질 염산염(예를 들어, 5 mg QD, 10 mg QD 또는 23 mg QD)의 병용 투여는, 허용될 수 없는 안전성 문제가 나타나거나 또는 대상체가 더 이상 약물 병용으로 인한 이점을 받지 못할 때까지 지속될 수 있다. 실제로, AD101과 도네페질 염산염은 대상체가 이점을 받는 한, 중단 없이 매일 투여되어야 한다. 상기 기재된 바와 같이 AD101 및 도네페질 염산염을 투여받는 특정 대상체는 또한 적합한 용량의 메만틴 염산염을 투여받을 수도 있다.

[0068] 하나의 양태에서, 180 mg QD AD101를 사용한 치료로부터 특히 이익을 얻을 수 있는 대상체는 잠정적 AD(예를 들어, 미국 국립보건원 신경, 의사소통 질환 및 뇌졸중 연구소/알츠하이머 및 연관 질환 협회에 의해 정의됨)로 진단된 개인을 포함한다.

[0069] 하나의 양태에서, 180 mg QD AD101를 사용한 치료로부터 특히 이익을 얻을 수 있는 대상체는 알츠하이머병으로 인한 치매(예를 들어, NIA/AA 기준과 일치) 및 혈관 인지 장애가 없는(예를 들어, 2014 VASCOG 기준에 정의되거나 또는 개정된 Hachinski 점수가 4 초과) 것으로 진단된 개인을 포함한다.

[0070] 하나 이상의 추가적인 치료제가 본 개시내용에 따라 AD101, 메만틴 염산염 및/또는 도네페질 염산염과 함께 투여될 수 있다. 이러한 제제는 알츠하이머병을 갖는 대상체를 치료하는데 유용한 치료제를 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 각각의 활성 성분은 별개의 조성물로서 편리하게 투여된다.

[0071] 요법 동안, 180 mg QD AD101을 사용한 치료 효과는, 예를 들어, 전반적인 기능에 대한 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도(ADAS-Cog) 및 알츠하이머병 협력 연구 - 임상적 전반적 인상 플러스 버전(ADCS-CGI), 또는 대상체의 의료 서비스 제공자의 재량에 따른 대상체 기능에 대한 기타 임의의 측정(비제한적으로 인지에 대한 MMSE, 전반적인 기능에 대한 CDR-SB(Clinical Dementia Rating Sum of Boxes), 및 행동 증상에 대한 신경정신병 목록(NPI) 포함)을 사용하여 상이한 시점에 측정될 수 있다. 포스포-타우217, 베타 아밀로이드 42 및 4의 혈장 농도의 중단적 변화와 같은 특정 바이오마커의 출현 및 존재의 변화도 측정될 수 있다.

[0072] 하기 실시예 1은 안전성 연장 연구로서, 이전의 AD101 단독요법 AD 임상시험 또는 이전의 AD101 + Aricept® AD 임상시험을 완료한 대상체는 AD101 용량을 60 mg QD에서 180 mg QD으로 증량시키는 3개월 용량 증가 임상시험을 거쳤다. AD101 + Aricept® AD 임상시험에서 메만틴 염산염을 투여받고 있던 5명의 대상체도 또한 연장 연구에

등록하였다.

[0073] 실시예 1

[0074] 안정성 연장 연구

[0075] 12주간의 오픈-라벨(open-label) 다기관 안전성 연장 연구는, AD에서 AD101에 대한 이전의 예비 효능 및 안정성 연구(Clinicaltrials.gov 식별자: NCT00842673; ST101-A001-201)를 완료한 AD 대상체 및 AD에서 AD101 + Aricept®에 대한 이전의 예비 효능 및 안정성 연구(Clinicaltrials.gov 식별자: NCT00842816; ST101-A001-202)를 완료한 AD 대상체를 대상으로 수행하였다. 대상체는 하기와 같이 처리하였다: 모든 대상체는 1개월 차에 60 mg을 1일 1회, 2개월 차에 120 mg을 1일 1회, 3개월 차에는 180 mg을 1일 1회 투여받았다. 용량 증가는 대상체의 이전 용량 내약성에 따라 달라졌다. 이러한 연구의 목적은 AD101에 대한 추가 노출이 있는 상기 모집단의 안전성과 내약성을 평가하는 것이었다.

[0076] 결과

[0077] 표 2에는 대상체의 성향이 요약되어 있다. 총 293명의 AD 대상체가 등록되었다(ST101-A001-201 연구에서 126명의 대상체[89% 적격 대상체] 및 ST101-A001-202 연구에서 167명의 대상체[90% 적격 대상체]). 257명(87.7%)의 대상체가 연장 연구를 완료하였다. 180 mg까지 용량을 늘릴 수 있는 대상체의 95% 이상은 8주차 방문 시 증량하였다. 중단 사례는 각 용량 수준에서 유사하여, 60 mg, 120 mg 및 180 mg 용량 수준에서, 각각 5.5%(대상체 16명), 4.8%(대상체 14명), 2.0%(대상체 6명)가 연구를 중단하였다.

표 2

[0078]

	60 mg (N=293) n (%)	120 mg (N=276) n (%)	180 mg (N=243) n (%)	전체 (N=293) n (%)
연구 완료	257 (87.7)	256 (87.4)	237 (80.9)	257 (87.7)
초기 중단	16 (5.5)	14 (4.8)	6 (2.0)	36 (12.3)
대상체의 요청	5 (1.7)	6 (2.0)	1 (0.3)	12 (4.1)
프로토콜 위반	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)
부작용	8 (2.7)	4 (1.4)	5 (1.7)	17 (5.8)
기타	2 (0.7)	3 (1.0)	0	5 (1.7)

참조: 대상체는 하나 이상의 AD101 치료 그룹에 속할 수 있다. 60 mg (4주) → 120 mg (4주) → 180 mg (4주); 총 3개월 동안 QD 투여하였고 대상체와 조사자가 동의한 경우에 용량 증량하였고; 세로줄의 총계는 고유 대상체의 수이고; 모든 백분율의 분모는 293(총 등록자)이다.

[0079] 전반적인 안전성 및 내약성

[0080] 본 연구의 안전성 모집단은 293명의 대상체로 구성된다.

[0081] 17명의 대상체에서 17건의 심각한 부작용(SAE)이 발생하였으며(각각, 4주 동안 대상체가 60 mg, 120 mg, 및 180 mg AD101를 투여받은 뒤 연구 경과 후 10일에 발생한, 다발성 뇌혈관 사고(관련 없는 것으로 간주)로 인한 사망자 1명; 60 mg AD101에서 7명, 120 mg AD101에서 5명, 및 180 mg AD101에서 4명), 하기 표 3에 요약되어 있다. 17명의 대상체 중 11명이 중단되었고, 6명의 대상체가 본 연구를 완료하였다. 모든 SAE는 SAE #00036(180 mg ST101을 투여한 86세 여성의 실신)을 제외하고 연구자는 연구 약물과 관련이 없는 것으로 간주하였다.

표 3

[0082]

SAE #	연령	성별	용량*	중증도 기준	대상체 상태	사례
00012	59	M	N/A	입원/사망	대상체 201 및 401 연구 완료. 401 연구 종료 후 10일 만에 불안증(agitation)으로 인해 입원. 4일 후 사망 발생.	다발성 CVA
00014	81	F	60 mg	입원	대상체 201 연구에서 SAE 발생 (대상체 401 연구 약 4주차). 대상체 중단.	천식 악화

00017	78	M	60 mg	입원	대상체 401 연구 약 3주차에 눈을 치운 후 가슴 통증 발생. 대상체 401 연구 완료.	가슴 통증
00023	76	F	60 mg	입원	대상체 401 연구 약 3주차에 발이 걸려 낙상으로 손목 골절. 대상체 401 연구 완료.	우발적 낙상으로 인한 손목 골절
00025	81	F	60 mg	입원	대상체 401 연구 약 4주차. 탈수로 인한 저혈압 발병 가능성. 대상체 중단.	발작
00027	79	F	60 mg	입원	대상체 401 연구 약 2주차. 대상체 401 연구 완료.	실신(미주신경성)
00028	83	M	60 mg	입원	대상체 중단.	전정 신경염
00043	78	M	60 mg	입원	대상체 연구 3주차에 사건 발생; 중단.	GI 출혈 2에서 게실병
00013	74	M	120 mg	입원	대상체 201 연구 완료, 401 연구 약 8주차에 사례 발생. 대상체 중단.	현기증 (동기능 부전 증후군)
00019	77	F	120 mg	입원	대상체 401 연구 5주차에 고양이를 쫓다가 넘어져 낙상. 대상체 중단(요양원 배치).	오른쪽 엉덩이 골절
00020	69	F	120 mg	입원	대상체 401 연구 약 8주차. 대상체 중단.	게실염 악화
00035	88	M	120 mg	입원	대상체 중단.	복부 대동맥류 악화
00044 00045	83	F	120 mg	입원	5주차에 사례 발생; 대상체 401 연구 완료.	Fx 왼쪽 상완골/ 수술 후 저산소증 2에서 CHF
00036	86	F	180 mg	입원	대상체 과거 여러 차례 실신 여부 평가. 대상체 중단. 대상체 201 연구에서 또한 SAE 발생(UTI).	실신
00011	88	M	180 mg	입원	대상체 신발에 걸려 낙상; 중단.	척추뼈 골절
00021	72	M	180 mg	입원	대상체 401 연구 약 9주차에 불안으로 인해 입원 2일 전 중단.	가슴 통증
00039 00040	71	M	180 mg	입원	401 연구 완료; 1일 뒤 사례 발생.	폐렴/폐선암증
* = 사례 발생 당시						

[0083]

표 4는 2% 이상의 대상체에서 발생하는 선호 용어별 부작용(AE)을 겪은 대상체의 수와 백분율이 요약되어 있다. 본 연구에 등록된 293명의 대상체 중 51.2%가 부작용을 경험하였다. AE는 사례 발생 당시 대상체가 복용한 용량에 따라 용량 그룹에 할당되었다. 모든 대상체가 AD101을 투여받았기 때문에, 본 연구에서 보고된 AE를 본 연구의 대상체가 기여한 201 및 202 연구에서 일반적으로 보고된 것으로 간주된 AE와 비교하는 것이 합리적이다. 본 연구에서 2% 컷(cut)을 수행한 10개의 AE 중 3/10은 201 또는 202(불안증, 피로 및 타박상)에서 5% 컷을 달성하지 못했다. 특정 AE의 특징 또는 빈도에 대하여 AD101 용량과 관련된 패턴은 없는 것으로 보인다.

표 4

[0084]

기관계 대분류/ 선호 용어	ST101			
	전체 (N=293) n (%)	60 mg (N=293) n (%)	120 mg (N=276) n (%)	180 mg (N=243) n (%)
임의의 AE를 갖는 대상체	150 (51.2)	89 (30.4)	64 (23.2)	53 (21.8)
감염 & 체내 침입	40 (13.7)	20 (6.8)	11 (4.0)	10 (4.1)
요로 감염	12 (7.6)	3 (1.0)	6 (2.2)	4 (1.6)
상기도 감염	7 (2.4)	3 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.8)
신경계 장애	33 (11.3)	15 (5.1)	11 (4.0)	8 (3.3)
현기증	8 (2.7)	4 (1.4)	4 (1.4)	1 (0.4)
졸림	7 (2.4)	5 (1.7)	2 (0.7)	0
정신 장애	26 (8.9)	12 (4.1)	8 (2.9)	7 (2.9)

불안증	9 (3.1)	5 (1.7)	2 (0.7)	3 (1.2)
일반 장애 및 투여 부위 상태	25 (8.5)	12 (4.1)	10 (3.6)	3 (1.2)
말초 부종	9 (3.1)	5 (1.7)	2 (0.7)	2 (0.8)
피로	6 (2.0)	3 (1.0)	3 (1.1)	0
위장 장애	22 (7.5)	10 (3.4)	5 (1.8)	8 (3.3)
설사	8 (2.7)	6 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.4)
부상, 중독 및 절차상의 합병증	21 (7.2)	12 (4.1)	8 (2.9)	5 (2.1)
낙상	12 (4.1)	8 (2.7)	5 (1.8)	1 (0.4)
타박상	6 (2.0)	3 (1.0)	3 (1.1)	1 (0.4)
참조: 대상체는 하나 이상의 AD101 치료 그룹에 속할 수 있다. 세로줄의 총계는 고유 대상체이다. 모든 AE는 치료로 인해 발생했으며, MedDRA 12.1을 사용하여 코딩하였다.				

[0085] **메만틴 염산염을 시작한 안전성 연장 연구의 대상체**

[0086] 오픈-라벨 연장 연구(401 연구)에 등록했을 때 메만틴 염산염을 시작한 ST101-A001-202 연구의 대상체 5명이 있었다. 모든 경우에, 대상체는 401 연구를 완료했으며 프로토콜에 따라 최대 180 mg의 AD101을 투여하였다. 부작용을 비롯한 이러한 5개 대상체에 대한 정보가 표 5에 요약되어 있다. 임상적으로 유의미한 실험실 또는 생체징후 이상은 관찰되지 않았다.

표 5

대상체 #	성별	연령	연구 약물 용량 (mg)	메만틴 용량	메만틴 공동-투여 동안의 부작용
03-2003	F	81	202:PBO 401:180	5 mg BID 진행중	새로운 AE 없음
18-2018	F	55	202: 10 401: 180	10 mg QD	<ul style="list-style-type: none"> • URI(14일), 메만틴 시작 후 30일에 시작, 중등도, 관련 없음. • 식욕 감소(9일), 메만틴 시작 후 36일에 시작, 중등도, 관련 가능성 있음. • UTI(7일), 메만틴 시작 후 30일에 시작, 중등도, 관련 없음. • 혼란(8일), 메만틴 시작 후 38일에 시작, 중등도, 관련 가능성 있음. • 불안(완료시 진행중), 메만틴 시작 후 50일에 시작, 보통, 관련 없음.
14-2108	F	79	202: 10 401: 180	4주에 걸쳐 5 mg QD → >5 mg BID → >15 mg QD → >10 mg BID	새로운 AE 없음
18-2122	M	76	202: 60 401: 180	10 mg QD	새로운 AE 없음
14-2178	M	62	202: PBO 401: 180	4주에 걸쳐 5 mg QD → > 5 mg BID → > 15 mg QD → > 10 mg BID	<ul style="list-style-type: none"> • 부비동 두통(1일), 메만틴 첫날 발생, 경증, 관련 없음. • 어지러움/현기증(18일), 메만틴 적정 10 mg QD 완료 후 6일에 시작, 경증, 관련 가능성 있음. • 구토(1일), 메만틴 용량 적정 10 mg BID 완료 후 2주에 발생, 중등도, 관련 없음.

[0088] **결론**

[0089] 연구 401은 연구 201 또는 202를 완료한 대상체를 등록한 오픈-라벨의 연장 연구였다. 3개월 간의 오픈-라벨 안전성 연장 연구에서는 새로운 안전성 또는 내약성 문제가 확인되지 않았다. 180 mg QD 용량으로 AD101을 투여하는 것은 적어도 60 mg QD 및 120 mg QD의 저용량으로 약물을 투여하는 것만큼 안전한 것으로 밝혀졌다. 또한, 메만틴 염산염을 복용한 5명의 대상체에서는 임상적으로 유의미한 실험실적 또는 생체징후 이상이 관찰되지 않았다.

[0090]

본원에 인용된 모든 참고문헌, 논문, 간행물, 특허, 특허 간행물 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 전체 내용이 참조로 인용된다. 그러나, 본원에 언급된 참고문헌, 논문, 간행물, 특허, 특허 간행물 및 특허 출원은 해당 내용이 유효한 선행 기술을 구성하거나 세계 어느 나라에서나 공통의 일반 지식의 일부를 구성한다는 것을 인정하거나 암시하는 것으로 받아지는 것이 아니며, 받아들여져서도 안된다.

도면

도면1

