



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0066647
(43) 공개일자 2017년06월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/50 (2006.01) (52) CPC특허분류 A61K 31/50 (2013.01) (21) 출원번호 10-2017-7012960 (22) 출원일자(국제) 2015년10월14일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2017년05월12일 (86) 국제출원번호 PCT/FI2015/000039 (87) 국제공개번호 WO 2016/059287 국제공개일자 2016년04월21일 (30) 우선권주장 20140278 2014년10월15일 핀란드(FI)	(71) 출원인 오리온 코포레이션 핀란드, 핀-02200 에스푸, 오리온티에 1 (72) 발명자 린스테드 켄 핀란드 에프아이-00140 헬싱키 세타앵카투 12 썬 34 (74) 대리인 장훈
---	---

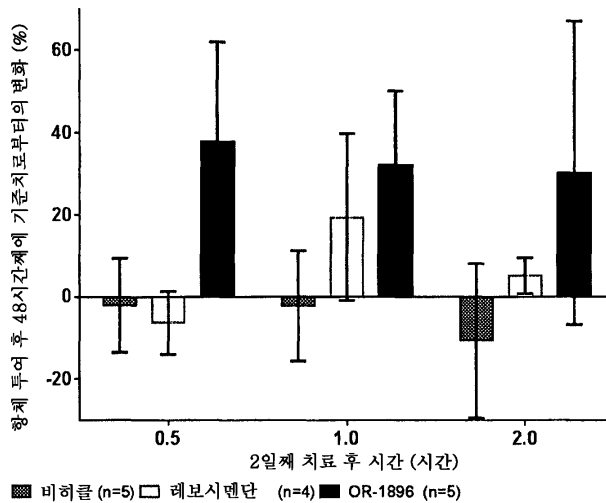
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **운동 뉴런 질환(예를 들면 근위축성 측삭경화증)의 치료에 사용되는 레보시멘단**

(57) 요약

본 발명은 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II)을 활성 성분으로서 사용하여 근위축성 측삭경화증(ALS)과 같은 운동 뉴런 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II)은 운동 뉴런 질환과 관련된 골격근력 또는 골격근기능의 상실을 완화시킬 수 있다.

대표도 - 도1



명세서

청구범위

청구항 1

운동 뉴런 질환(motor neuron disease)의 치료에 사용하기 위한, 레보시멘단(levosimendan) 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것인 화합물.

청구항 2

운동 뉴런 질환과 관련된 근력 또는 근기능의 상실을 완화시키는데 사용하기 위한, 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것인 화합물.

청구항 3

운동 뉴런 질환과 관련된 골격근력 또는 골격근기능의 상실을 완화시키는데 사용하기 위한, 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 운동 뉴런 질환이 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis)(ALS), 중증 근무력증(myasthenia gravis)(MG), 척수 근위축증(spinal muscular atrophy)(SMA) 또는 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease)(CMT)인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 운동 뉴런 질환이 근위축성 측삭경화증(ALS)인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것이 경구 투여되는, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 레보시멘단 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 레보시멘단의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 9

운동 뉴런 질환의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것의 용도.

청구항 10

운동 뉴런 질환과 관련된 근력 또는 근기능의 상실을 완화시키는데 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것의 용도.

청구항 11

운동 뉴런 질환과 관련된 골격근력 또는 골격근기능의 상실을 완화시키는데 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것의 용도.

청구항 12

운동 뉴런 질환의 치료 방법으로서, 운동 뉴런 질환의 치료를 요하는 환자에게 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것을 투여함을 포함하는, 방법.

청구항 13

환자의 운동 뉴런 질환과 관련된 근력 또는 근기능의 상실의 완화 방법으로서, 상기 환자 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것을 투여함을 포함하는, 방법.

청구항 14

환자의 운동 뉴런 질환과 관련된 골격근력 또는 골격근기능의 상실의 완화 방법으로서, 상기 환자 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것을 투여함을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 운동 뉴런 질환(motor neuron disease)을 치료하는 방법, 및 레보시멘단(levosimendan) 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것을 약제로서 사용하여 운동 뉴런 질환과 관련된 골격근력 또는 골격근기능의 상실을 완화시키는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 신경근 접합부에서의 제한된 신경근 입력(neuromuscular input) 또는 신호 전달 실패로 인한 근육 약화는, 심각한 기능 장애 및 운동 뉴런 질환으로 불리는 여러 질환에서의 사망률 증가를 초래할 수 있다. 이러한 운동 뉴런 질환은, 예를 들면, 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis)(ALS), 척수 근위축증(spinal muscular atrophy)(SMA), 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease)(CMT), 및 중증 근무력증(myasthenia gravis)(MG)을 포함한다. 근위축성 측삭경화증(ALS)은 초기에는 근기능 장애를 진행시키고 궁극적으로 근육 마비를 초래하는 상위 및 하위 운동 뉴런의 퇴행성 질환이다. 질환 진행은 통상적으로 상당히 선형이며, 호흡 부전으로 인한 사망은 발병한지 3 내지 5년 후에 발생한다. 그러나, 개별 환자들 내의 진행 속도 및 환자들 간의 생존율의 차이가 존재할 수 있다(Caroscio JT et al., Neurol Clin 5(1), 1987, 1-8).

[0003] 불행하게도, ALS의 영향을 받는 환자의 질병 진행을 늦추거나 삶의 질을 향상시키는 근거 기반 옵션(evidence-based option)은 거의 없다(Miller RG et al., Neurology 73(15), 2009, 1218-1226). 질병 진행을 늦추는 것은 매우 중요하지만, 기능적 성능(functional performance)을 개선시키는 치료요법이, 상기 질환의 근원적인 병태생리학적 기반(underlying pathophysiologic basis)을 직접적으로 바꾸지 않더라도 ALS 환자에게 도움이 될 것이다. 상당한 노력에도 불구하고, 시장에는 신경근 기능을 개선시키는 치료요법이 아직 없다. 따라서, 신경 입력(neural input)에 대한 근육의 반응 또는 근육 수축의 힘과 지구력이 치료적으로 향상될 수 있다면, ALS 환자의 기능 상태는, 근본적인 질병 과정이 지속 되더라도 직접 유지되거나 개선될 수 있다.

[0004] [[4-(1,4,5,6-테트라하이드로-4-메틸-6-옥소-3-피리다지닐)페닐]하이드라조노]프로판디니트릴의 (-)-거울상이성체(enantiomer)인 레보시멘단은 중증의 급성 대상부전 심부전(acute decompensated severe heart failure)을 앓는 환자의 단기 치료에 현재 사용되고 있다. 레보시멘단은 칼슘에 대한 심장 미세근섬유(cardiac myofilaments)의 감도를 강화하여 심장의 수축성을 증가시킨다. 레보시멘단은 사람에게 존재하며 레보시멘단의 투여를 뒤따르는 활성 대사산물 (R)-N-[4-(1,4,5,6-테트라하이드로-4-메틸-6-옥소-3-피리다지닐)페닐]-아세트아미드 (II)를 갖는다. 레보시멘단의 지속되는 혈류역학적 효과(hemodynamic effect)는 상기 활성 대사산물 (I I)로 인한 것이다. 문헌[Szilagyi S, et al., Eur J Pharmacol. 2004, 486(1):67-74; Kivikko M, et al., Circulation, 2003, 107(1):81-6]을 참조한다.

[0005] ALS와 같은 운동 뉴런 질환을 앓는 환자의 기능 상태를 개선시킬 수 있는 약제가 절실히 필요하다.

발명의 내용

[0006] 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II)의 경구 투여는 중증 근무력증의 실험 모델에서 골격근 기능을 개선시

킬 수 있는 것으로 이제 밝혀졌다. 당해 모델에서 신경근 접합부의 기능은, 근육 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 대해 작용하여 동물의 근력 약화를 일으키는 항체에 의해 억제된다. 당해 결과는 레보시멘단 및 이의 활성 대사산물 (II)이 신경근 입력 감소로 인한 질환, 예를 들면 운동 뉴런 질환의 치료에 유용함을 보여준다.

- [0007] 하나의 측면에서, 본 발명은 운동 뉴런 질환의 치료를 요하는 환자에게 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것을 투여함을 포함하는, 운동 뉴런 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0008] 또 다른 측면에서, 본 발명은 운동 뉴런 질환을 앓는 환자의 근력 또는 근기능의 상실의 완화 방법으로서, 근력 또는 근기능의 상실의 완화를 요하는 환자에게 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것을 투여함을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0009] 또 다른 측면에서, 본 발명은 환자의 운동 뉴런 질환과 관련된 골격근력 또는 골격근기능의 상실의 완화 방법으로서, 상기 환자에게 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것을 투여함을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0010] 또 다른 측면에서, 본 발명은 운동 뉴런 질환의 치료에 사용하기 위한 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것인 화합물을 제공한다.
- [0011] 또 다른 측면에서, 본 발명은 운동 뉴런 질환과 관련된 근력 또는 근기능의 상실을 완화시키는데 사용하기 위한 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것인 화합물을 제공한다.
- [0012] 또 다른 측면에서, 본 발명은 운동 뉴런 질환과 관련된 골격근력 또는 골격근기능의 상실을 완화시키는데 사용하기 위한 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것인 화합물을 제공한다.
- [0013] 또 다른 측면에서, 본 발명은 운동 뉴런 질환의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것의 용도를 제공한다.
- [0014] 또 다른 측면에서, 본 발명은 운동 뉴런 질환과 관련된 근력 또는 근기능의 상실을 완화시키는데 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것의 용도를 제공한다.
- [0015] 또 다른 측면에서, 본 발명은 운동 뉴런 질환과 관련된 골격근력 또는 골격근기능의 상실을 완화시키는데 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것의 용도를 제공한다.
- [0016] 상기 언급한 운동 뉴런 질환은 근위축성 측삭경화증(ALS), 중증 근무력증(MG), 척수 근위축증(SMA) 또는 샤르코-마리-투스병(CMT)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

도면의 간단한 설명

- [0017] 도 1. 중증 근무력증 모델에서의 약물 치료의 효과. 동물이 회전 막대(로타로드(Rotarod))에 머무를 수 있는 시간의 길이의 기준치로부터의 퍼센트 변화를 보여준다. 측정은 2일째에 경구 약물 치료한 후 0.5시간, 1시간, 및 2시간에 실행하였다. 치료 그룹은 비히클, 레보시멘단 및 활성 대사산물 (II)이었다. OR-1896은 레보시멘단의 활성 대사산물 (II)을 지칭한다.
- 도 2. 중증 근무력증 모델에서의 약물 치료의 효과. 트레드밀에서의 동물 달리기(running)의 운동 기간의 변화를 보여준다. 측정은 3일째에 경구 약물 치료 후 2시간에 실행되었다. OR-1896은 레보시멘단의 활성 대사산물 (II)을 지칭한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 본 발명은 운동 뉴런 질환의 치료 방법 및 운동 뉴런 질환에서 근육, 특히 골격근의 근력 또는 근기능의 상실의 완화에 관한 것이다. 본원에 사용된 용어 "운동 뉴런 질환"은 주로(그러나 반드시 독점적인 것은 아니다) 신경근 접합부에서 운동 뉴런, 신경근 입력 또는 신호 전달에 영향을 끼치는 질병을 의미한다. 상기 언급한 운동 뉴런 질환은 근위축성 측삭경화증(ALS), 중증 근무력증(MG), 척수 근위축증(SMA) 또는 샤르코-마리-투스병(CMT)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에 사용된 용어 "골격근(skeletal muscle)"은 뼈나 다른 결합 조

직에 붙어있으며 통상적으로 적어도 하나의 관절을 교차하는 횡문근(striated muscle) 의미한다. 본원에 사용된 용어 "완화"는 감소 또는 억제를 의미한다.

- [0019] 본 발명의 하나의 양태에 따르면, 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것은 운동 뉴런 질환과 관련된 골격근력 또는 골격근기능의 상실을 완화시키는데 사용된다. 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 상기 골격근은 뼈나 다른 결합 조직에 붙어있으며 적어도 하나의 관절을 교차하는 횡문근이다. 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 상기 관절은 윤활 관절(synovial joint)이다.
- [0020] 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것의 투여는 장관(enteral), 예를 들면 경구 또는 직장; 비장관(parenteral), 예를 들면 정맥내; 또는 경피 또는 점막 투여일 수 있다. 경구 투여가 바람직한 경로이다.
- [0021] 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것은 환자의 필요에 따라 매일 또는 하루에 여러 번 또는 주기적으로, 예를 들면 매주 또는 격주로 투여될 수 있다.
- [0022] 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II)은, 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라, 1일 1회 또는 1일에 여러 번 나누어 제공하여, 약 0.1 내지 10mg, 바람직하게는 약 0.2 내지 5mg 범위의 1일 용량으로 사람에게 적절하게 경구 투여될 수 있다. 사람의 운동 뉴런 질환의 장기 치료를 위해서는, 비교적 낮은 경구 용량, 예를 들면 약 0.1 내지 약 5mg, 바람직하게는 약 0.2 내지 약 4mg, 더욱 바람직하게는 약 0.25 내지 약 3mg, 예를 들면 약 0.5mg 내지 2mg의 경구 1일 용량이 일반적으로 바람직하다.
- [0023] 레보시멘단은 정맥내 주입에 의해 약 0.01 내지 5 μ g/kg/min, 통상적으로 약 0.02 내지 3 μ g/kg/min, 예를 들면 약 0.05 내지 0.4 μ g/kg/min의 주입 속도로 투여될 수 있다. 활성 대사산물 (II)은 약 0.001 내지 약 1 μ g/kg/min, 바람직하게는 약 0.005 내지 약 0.5 μ g/kg/min의 주입 속도로 정맥내 투여될 수 있다.
- [0024] 본 발명의 하나의 양태에 따르면, 본 발명의 활성 성분은 운동 뉴런 질환의 치료에 유용한 하나 이상의 기타 활성 성분들과 함께, 예를 들면 릴루졸(riluzole)과 함께 운동 뉴런 질환을 앓는 환자에게 제공될 수 있다.
- [0025] 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것은 당해 기술 분야에 공지된 원리를 사용하여 본 발명에 따르는 치료에 적합한 약제학적 투여형으로 제형화될 수 있다. 본 발명의 활성 성분은 그 자체로 또는 바람직하게는 적합한 약제학적 부형제와 함께 정제, 과립제, 캡슐제, 좌제, 에멀전제, 현탁제 또는 용액제의 형태로 환자에게 제공할 수 있으며 상기 제형 중의 활성 화합물의 함량은 약 0.5 내지 100중량%이다. 상기 조성물에 적합한 성분을 선택하는 것은 당업자에게 일상적이다. 적합한 담체, 용매, 겔 형성 성분, 분산 형성 성분, 산화방지제, 착색제, 감미제, 습윤 화합물, 방출 제어 성분, 및 당해 기술분야에서 통상적으로 사용되는 기타 성분들을 또한 사용할 수 있음이 명백하다.
- [0026] 정제 또는 캡슐제 형태의 활성 성분을 경구 투여하기 위해, 적합한 담체 및 부형제는 예를 들면 미세결정질 셀룰로스, 알긴산, 옥수수 전분, 스테아르산, 락토스, 스테아르산마그네슘, 인산칼슘, 및 탈크(talc)를 포함한다. 경구 조성물을 제어 방출하기 위해 방출 제어 성분을 사용할 수 있다. 통상의 방출 제어 성분은 친수성 겔 형성 중합체, 예를 들면 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 또는 이들의 혼합물; 식물성 고체유(vegetable solid oils)를 포함하는 식물성 유지(vegetable fats and oils), 예를 들면 수소첨가 대두유(hydrogenated soybean oil), 경화 피마자유(hardened castor oil) 또는 피마자씨유(castor seed oil)(상표명 Cutina HR로 시판중임), 면실유(cotton seed oil)(상표명 Sterotex 또는 Lubritab으로 시판중임) 또는 이들의 혼합물; 지방산 에스테르, 예를 들면 포화지방산의 트리글리세라이드 또는 이들의 혼합물, 예를 들면 글리세릴 트리스테아레이트, 글리세릴 트리팔미테이트, 글리세릴 트리미리스테이트, 글리세릴 트리베헤네이트(상표명 Compritol로 시판중임) 및 글리세릴 팔미토스테아르산 에스테르를 포함한다.
- [0027] 활성 성분 또는 활성 성분들을 담체 및 부형제와 혼합하고 상기 분말형 혼합물을 정제로 압착하여, 정제를 제조할 수 있다. 활성 성분을 담체 및 부형제와 혼합하고 상기 분말형 혼합물을 캡슐, 예를 들면 경질 젤라틴 또는 HPMC 캡슐에 넣어, 캡슐을 제조할 수 있다. 통상적으로 정제 또는 캡슐은 약 0.1 내지 5mg, 더욱 통상적으로는 약 0.2 내지 3mg, 예를 들면 0.25 내지 2mg, 또는 0.25 내지 1mg의 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것을 포함한다.
- [0028] 주사 또는 주입 제형과 같은 정맥 투여에 적합한 제형은 활성 성분 및 비히클의 멸균 등장액, 바람직하게는 수용액을 포함한다. 통상적으로 정맥내 주입액은 약 0.01 내지 0.1mg/ml의 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 중의 임의의 것을 포함한다. 또한 약제학적 제형은 사용 전에 수성 비히클로 희석되어야 하는 정맥내 주입 농축물의 형태일 수 있다. 이러한 농축물은 약제학적으로 허용되는

유기 용매, 예를 들면 무수 에탄올을 비히클로서 포함할 수 있다.

- [0029] 레보시멘단 또는 이의 활성 대사산물 (II)의 염은 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 활성 약제로서 유용하지만, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속을 갖는 염이 바람직한 염이다.
- [0030] 실시예
- [0031] 약제학적 실시예
- [0032] 실시예 1. 경구용 캡슐:
- [0033] 레보시멘단 1.0mg
- [0034] 미세결정질 셀룰로스 96.4mg
- [0035] 알긴산 30.0mg
- [0036] 스테아르산 5.3mg
- [0037] 경질 젤라틴 캡슐 사이즈 3
- [0038] 상기 성분들을 블렌드하고 상기 분말형 혼합물을 경질 젤라틴 캡슐에 넣어, 캡슐제 형태의 약제학적 제제를 제조하였다.
- [0039] 실시예 2. 정맥내 주입용 농축액
- [0040] (a) 레보시멘단 2.5mg/ml
- [0041] (b) Kollidon PF12 10mg/ml
- [0042] (c) 시트르산 2mg/ml
- [0043] (d) 무수 에탄올 대략 1ml (785mg)
- [0044] 멸균 제조 용기 내에서 교반하에 시트르산, Kollidon PF121 및 레보시멘단을 무수 에탄올(dehydrated ethanol)에 용해시켜, 상기 농축액을 제조하였다. 생성된 벌크 용액(bulk solution)을 멸균 필터(sterile filter)(0.22 μ m)로 여과하였다. 이어서 상기 멸균 여과된 벌크 용액을 (충전 용적 5ml 및 10ml의) 8ml 및 10ml 주사 바이알 내에 무균 충전하고 고무 마개로 닫았다.
- [0045] 정맥내 주입을 위한 상기 농축액을 사용 전에 수성 비히클로 희석한다. 통상적으로 상기 농축액을 수성 등장성 비히클, 예를 들면 5% 글루코스 용액 또는 0.9% NaCl 용액으로 희석하여 정맥내 수용액을 수득하며, 이때 레보시멘단의 양은 일반적으로 약 0.001 내지 1.0mg/ml, 바람직하게는 약 0.01 내지 0.1mg/ml의 범위이다.
- [0046] 실험 1.
- [0047] 항체에서의 레보시멘단 및 이의 활성 대사산물 (II)의 효과는 암컷 루이스 래트에서 중증 근무력증 모델을 유발시켰다.
- [0048] 방법
- [0049] 골격근 쇠약에 있어서의 레보시멘단 및 이의 활성 대사산물 (II)의 효과를 중증 근무력증 실험 모델에서 연구하였다(Russell AJ et al., Nat Med 18 (3), 2012, 452-5). 0일째에 500 μ g/kg의 nAChR α 1/3/5 항체(SC-58604, 산타 크루즈 바이오테크놀로지(Santa Cruz Biotechnology))를 복강내 주사함으로써 암컷 루이스 래트(Lewis rat)에서 중증 근무력증을 유발시켰다. 항체 투여 후 48시간째에 기준치로부터 40 내지 70% 근력이 하락한 동물을 처리 그룹들로 무작위화하였다: 1) 비히클 대조군 (n=6) (0.5% Methocel 5ml/kg 경구), 2) 레보시멘단 (n=6) (0.25mg/kg 경구), 3) 활성 대사산물 (II) (n=6) (0.025mg/kg 경구).
- [0050] 가속된 회전 막대 테스트(accelerated rotating rod test)(로타로드(Rotarod), 우고 바질(Ugo Basile), 이탈리아 코메리오(Comerio))를 사용하여 조정(coordination), 균형(balance) 및 운동 스킬(motor skill) 습득을 시험하였다. 5분의 기간에 걸쳐, 래트를 4rpm으로부터 40rpm까지 부드럽게 가속되는 막대 위에 두었다. 각각의 동물이 상기 막대 위에 머무를 수 있었던 시간이 기록되었다. 세 번의 연속 측정이 수행되었다. 래트는 항체 주사 하루 전에 4회 그리고 항체 주사일에 2회 상기 시험을 위해 훈련을 받았다. 로타로드 반응시 상이한 약물 치료의 효과를, 2일째에, 즉, 중증 근무력증 유발 후 48시간에 경구 치료 후 0.5시간, 1시간, 및 2시간에 측정

되었다.

[0051] 운동 능력(exercise capacity) 측정을, 호흡 가스 분석 시스템에 연결된 기밀 트레드밀(airtight treadmill) (어쿠페이스어 트레드밀(Accupacer treadmill), 어쿠스캔 인스트루먼트즈(Accuscan Instruments), 미국)을 사용하여 수행하였다. 예행연습(rehearsal) 및 운동 능력 측정을, 래트를 15분 동안 트레드밀 챔버에 익숙하게 함으로써 시작하였다(레스트밀(restmill)). 운동 프로그램은, 래트가 전기 충격 동기부여에도 불구하고 속도를 유지할 수 없을 때까지 10m/min으로 15분 동안 달리는 것으로 구성되었다. 래트는 항체 주사의 하루 전에 1일 3회 및 주사일에 2회의 시험을 위해 훈련되었다. 트레드밀 반응에 대한 다른 약물 치료의 효과는 3일째 경구 치료 후 1시간과 2시간 후에 측정되었다(중증 근무력증 유발 후 72시간).

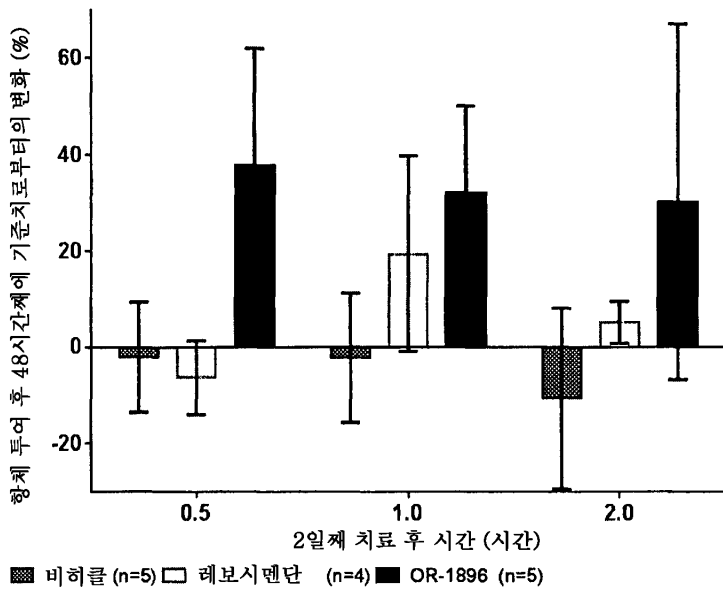
[0052] 결과

[0053] 로타로드 시험에서의 상이한 약물 치료들의 효과를 도 1에 나타낸다. 레보시멘단 및 이의 활성 대사산물 (II)은 단일 경구 투여량 후 0.5 내지 1시간에 최고치를 보인 근육 기능의 급성 및 일시적 개선을 나타내었다. 약물 반응의 기간은 레보시멘단($t_{1/2}$ 0.7시간) 및 활성 대사산물 (II)(래트에서 $t_{1/2}$ 5시간)의 약물동력학과 관련되었다.

[0054] 트레드밀 시험에서의 상이한 약물 치료들의 효과를 도 2에 나타낸다. 골격근 기능에 있어서의 레보시멘단 및 이의 활성 대사산물 (II)의 긍정적 효과는 3일째에 반복 투여량의 투약후(post-dosing) 2시간에 발견되었다.

도면

도면1



도면2

