



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년05월14일
(11) 등록번호 10-0896971
(24) 등록일자 2009년05월04일

(51) Int. Cl.
A61K 38/22 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2003-7010232
(22) 출원일자 2003년08월01일
심사청구일자 2007년01월24일
번역문제출일자 2003년08월01일
(65) 공개번호 10-2004-0011458
(43) 공개일자 2004년02월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2002/003096
국제출원일자 2002년01월24일
(87) 국제공개번호 WO 2002/64085
국제공개일자 2002년08월22일
(30) 우선권주장
60/266,194 2001년02월02일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W0200061138 A1*
W0200061164 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
오르토-맥네일 파마슈티칼, 인코퍼레이티드
미합중국 뉴저지 08869-0602 라리탄 피.오. 박스
300 유. 에스. 루트 #202
(72) 발명자
플라타살라만카를로스
미합중국 펜실베이니아19002
앰블러스콰이어드라이브1313
스미스-스윈토스키버지니아
미합중국 펜실베이니아19440
해트필드라인렉싱턴로드3163
(74) 대리인
이은선, 최규팔

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 이선화

(54) 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴을포함하는 신경계 기능장애 치료법

(57) 요약

하나 이상의 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴을 투여하는 것을 포함하는 신경계 기능장애를 치료하기 위한 동시요법.

특허청구의 범위

청구항 1

프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴의 치료학적 유효량을 포함하며, 여기에서 에리트로포이에틴:프락토피라노오스 설파메이트의 몰비는 1:100 내지 1:10000인,

그를 필요로 하는 대상자에서 뇌혈관 기능부전, 국소 뇌손상, 산재성 뇌손상, 척수 손상, 뇌허혈, 뇌경색증, 색전 폐색, 혈전 폐색, 급성허혈후의 재관류, 출생전 저산소성-허혈손상, 심장마비, 두개내출혈, 편타성 흔들린아이증후군, 알츠하이머병, 피크병, 미만성 루이 소체병, 진행성 핵상마비(Steel-Richardson syndrome), 다중 시스템 퇴행 (Shy-Drager syndrome), 신경퇴행과 관련되는 만성 간질이상, 운동신경원병, 근위축성 측삭경화증, 퇴행성 운동실조증, 피질기저 퇴행, 팔의 ALS-파킨슨-치매 복합증, 아급성 경화 범뇌염, 헌팅톤병, 파킨슨병, 신뉴클레오페티(synucleinopathies), 원발성 진행성 언어상실증, 선조체축질 변성, Machado-Joseph 병/3형 척수소뇌성 실조증 및 올리브다리소뇌 퇴행, Gilles De La Tourette's 병, 연수마비, 위(pseudo)연수마비, 척수 근육위축, 척수연수 근육위축 (Kennedy's disease), 다발성 경화증, 원발성 측삭경화(증) (primary lateral sclerosis), 가족성 연축성 대마비, 베르드니히호프만병, Kugelberg-Welander 병, 테이-삭스병, Sandhoff 병, 가족성 연축성 병, Wohlfart-Kugelberg-Welander 병, 경직성 하반신마비, 진행성 다초점 백색질뇌증, 가족성 자율신경기능이상(Riley-Day syndrome), 프리온병, 크로이즈펠트야콥병, Gerstmann-Straussler-Scheinker 병, 쿠루 불면증, 치명성 가계불면증, 기억력 감퇴, 기억상실, 신경총병증 및 신경병증으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질병을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 프락토피라노오스 설파메이트가 토피라메이트인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 프락토피라노오스 설파메이트의 치료학적 유효량이 10 내지 1000 mg인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 에리트로포이에틴이 에포에틴 알파인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 에리트로포이에틴의 치료학적 유효량이 1 내지 15000 I. U./kg인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 질병이 알츠하이머병 및 파킨슨병으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서, 질병이 치매인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 질병이 기억상실인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서, 질병이 신경총병증 및 신경병증으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제 1항에 있어서, 프락토피라노오스 설파메이트는 토피라메이트이고, 에리트로포이에틴이 에포에틴 알파인 것을

특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 11

제 1항에 있어서, 추가로 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

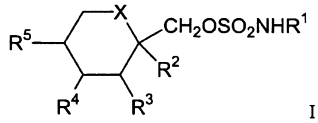
명세서

기술분야

<1> 본 출원은 본 명세서의 참조로 삽입된 2001년 2월 2일에 출원된 미국 가출원 번호60/226,194 호의 이익을 주장한다.

배경 기술

<2> 화학식(I)의 화합물인 프락토피라노오스 설파메이트



<3>

<4> 는 동물 시험에서 고도로 유효한 항경련제인 구조적으로 신규한 항-간질 화합물이다(Marvanoff et al., J. Med. Chem. (1987) 30: 880-887; Maryanoff et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1993) 3: 2653-2656; Shank et al., Epilepsia (1994) 35: 450-460; and Maryanoff et al., J. Med. Chem. (1998) 41: 1315-1343). 이들 화합물은 3개의 미국 특허 제 4,513,006 호, 제 5,242,942 호, 및 제 5,384,327 호에 의해 보호된다. 이들 화합물중 하나이며 토피라메이트로 공지되어 있는 2,3: 4,5-비스-O-(1-메틸에틸리덴)-β-D-프락토피라노오스 설파메이트는 인간 간질의 임상 시험에서 단순 및 복합부분발작 및 이차성 전신 발작의 치료에서 보조 요법 또는 단일 요법으로서 유효한 것으로 입증되었고(Faugh et al., Epilepsia (1995) 36 (S4): 33; Sachdeo et al., Epilepsia (1995) 36 (S4): 33; T. A. Glauser, Epilepsia (1999) 40 (S5): S71-80; and R. C. Sachdeo, Clin. Pharmacokinet. (1998) 34: 335-346), 현재 미국, 유럽 및 전세계의 대부분의 다른 시장에서 일차 또는 이차성 전신 발작 환자 및 단순 및 복합부분발작 환자에서 발작 치료를 위해 상용화되고 있다.

<5> 화학식(I)의 화합물인 프락토피라노오스 설파메이트는 최초로 마우스의 통상적인 최대전격경련시험(maximal electroshock seizure(MES)에서 항경련 활성을 갖는다고 밝혀졌다(Shank et al., Epilepsia (1994) 35 : 450-460). 이후 연구를 통해 화학식(I)의 화합물은 또한 래트의 MES 시험에서 고도로 유효하다고 밝혀졌다. 토피라메이트 또한 수개의 설치류 간질 모델(Nakamura et al., Eur. J. Pharmacol. (1994) 254: 83-89), 및 점화성 간질 동물 모델(A. Wauquier and S. Zhou, Epilepsy Res. (1996) 24: 73-77)에서 유효하게 발작을 차단한다고 밝혀졌다.

<6> Shank 등[WIPO 공개공보 WO 98/00124]은 허혈후의 신경퇴행의 치료를 위한 화학식(I)의 화합물인 프락토피라노오스 설파메이트의 용도를 기술하였다 추가로, 토피라메이트를 국소 허혈성 래트 모델에서 MCA 색전형성 후 2시간째 사용하는 경우 투여량- 및 사용 의존적인 신경 보호 효능을 갖는다고 보고되었다(Yang et al., Brain Res. (1998) 804 (2): 169-76). 게르빌루스쥐에서 양쪽 목동맥 폐색증에 의한 전(global) 허혈 후의 신경 세포 손상에 대한 토피라메이트 신경 보호 효능이 기술되어 있다(Lee et al., Neuroscience Let. (2000) 281 (2-3): 183-186; Edmonds et al., Life Sciences (2001) 69: 22652277).

<7> 더욱 최근에는, 토피라메이트를 소량의 유로키나아제에 첨가하는 것이 신경 수복을 개선하고, 경색증 크기를 약독화하고, 대뇌 손상의 위험율을 감소시켜 허혈성 발작 치료를 이롭게 한다고 제안되었다(Yang et al., Neuropharm. (2000) 39 (5): 881888 ; Yang et al., J. Neurosurg. (2000) 92 (5): 841-847).

<8> WIPO 공개공보 WO 00/61138에 R. P. Shank는 만성 신경퇴행성 장애의 치료를 위해 화학식(I)의 화합물인 프락토피라노오스 설파메이트를 사용하는 것을 기술하였다. U. S. Patent No. 5,753,694에서 R. P. Shank는 근위축성 측삭 경화증 (ALS)의 치료를 위해 화학식(I)의 화합물인 프락토피라노오스 설파메이트를 사용하는 것을 기술하였다.

<9> 최근 연구에서는 토피라메이트가 래트의 신경 세포 배양액에서 신경 돌기 증식을 증진시키고 래트에서 안면 신경 압축 손상 후 기능을 수복시킨다고 밝혀졌다 이 연구에서, 토피라메이트의 항신경성 효능은 투여량-의존적이었다(Smith-Swintoskv et al., NeuroReport (2001) 17: 1031-1034).

<10> 항-간질제의 부작용으로서 자주 언급되는 바 토피라메이트는 일부 개체에서 집중력을 손상시킬 수 있다고 일부에서 제안되었다(L. A. Burton and C. Harden, Epilepsy Res.(1997) 27: 29-32). 또한 특정 환경하에서 토피라메이트는 일부 환자의 본질적인 불만과 일치하는 인지예 대한 부작용을 가질 수 있다고 보고되었다(Thompson et al., J. Neuro. Neurosurg. Psych. (2000) 69 (5): 636-641). 그러나, 일반적으로 토피라메이트의 중추 신경계에 대한 효능은 경중도에 있어서 경(mild) 내지 중간이고, 통상 치료시 초기에 발생하고(주로 적정시), 연속된 치료로 해결되고 가역성이다(Reife et al., Epilepsia (2000) 41 (Supp 1): S66-S71). 또한, 토피라메이트를 점차적으로 도입하는 것이 인지 손상의 한도를 감소시킨다(Aldenkamp et al., Epilepsia (2000) 41 (9): 1167-1178).

- <11> 에리트로포이에틴 (EPO)은 골수에서의 적혈구 생산을 자극하는 조직 저산소증 반응에서 신장에 의해 생산되는 글리코단백질 호르몬이다. United States Patent No. 4,703,008에 기술된 바와 같이 에리트로포이에틴 유전자를 클로닝하고 Chinese 햄스터 난소 (CHO) 세포에서 발현시켰다. 재조합 인간 에리트로포이에틴 (r-HuEPO, rhEPO, 에포에틴 알파)은 인간 비뇨기의 에리트로포이에틴의 것과 일치하는 아미노산 서열을 갖고, 상기 두개는 화학적, 물리적 및 면역학적 시험으로는 식별할 수 없다. 재조합 인간 에리트로포이에틴은 성숙한 적혈구로 분화할 수 있는 세포의 수를 증가시키고, 그러한 분화를 유발하고 적혈구모 발생시 헤모글로빈 합성을 증대시켜 작용한다(S. B. Krantz, Blood (1991) 77: 419-434; B. S. Beckman and M. Mason-Garcia, Faseb Journal (1991) 5: 2958-2964).
- <12> 에포에틴 알파는 다수 국가에서 빈혈 치료를 위해 상용이 허용되고 있다. 에포에틴 알파는 다른 잠재적 용도로, 제한하는 것은 아니지만, 만성 신부전증의 빈혈(투석 및 투석전), 지도부딘으로 치료받는 HIV 양성 환자에서의 빈혈, 백금-기초 화학요법을 받고 있는 암 환자에서의 빈혈에서 자가혈액 전-헌혈의 촉진제로서, 정형외과 수술을 받은 환자에서 동종 혈액 수혈을 요할 가능성을 감소시키기 위한 수술전 보조제로서의 용도를 갖는다.
- <13> EPO는 실현 가능하게는 배발생 동안 및 가능하게는 시험관내에서 분화 시험동안 신경세포 줄기 세포에 작용한다 (Juul et al., Pediatr. Dev. Pathol. (1999) 2 (2): 148-158; Juul et al., Pediatr. Res. (1998) 43 (1) : 40-49). 추가로, 저산소증에 의해 CNS 손상, 수막염, 및 뇌실내출혈에 의해 고생하는 신생아 및 태아에서는 EPO가 신경보호 효과를 유도한다고 밝혀졌다(et al., Ped. Res. (1999) 46 (5): 543-547).
- <14> EPO는 저산소증을 일으키는 상해의 경우 신경 조직의 세포고사의 방해를 돕는다. 이는 정상세포 및 다른 뇌세포에 의한 EPO의 국소적인 생성에 기인할 수 있다(Morishita et al., Neuroscience (1996) 76 (1) : 105-116). 또한, EPO는 혈액-뇌막의 파괴, 분해, 또는 조절관과 관련된 임상적인 이상에서 혈액-뇌막을 크로스할 수 있다. 신경보호는 게르빌루스쥐 해마 및 래트 대뇌피질 조직에서 입증되었다(Sakanaka et al., P. N. A. S. USA (1998) 95 (8): 4635-4640; Sadamoto et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. (1998) 253 (1) : 26-32).
- <15> EPO 투여는 뇌경색되기 쉬운 마우스에서 뇌경색의 용적을 감소시키고(Bernaudin et al., J. Cereb. Blood Floz Metab. (1999) 19 (6): 643-51), 중간대뇌동맥 폐색 후 래트에서 뇌경색의 용적을 감소시키고(Brines et al., P. N. A. S. U S A (2000) 97 (19): 10526-31), 영구적인 중간대뇌 폐색을 갖는 래트에서 공간 네비게이션 장애 및 피질 경색증을 예방하고(Sadamoto et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. (1998) 9/253 (1) : 26-32), 거미막밑 출혈후의 뇌경색을 갖는 래트 모델에서 피질의 괴사 신경세포 카운트를 저하시키고(Alafaci et al., Eur. J. Pharmacol. (2000) 13/406 (2): 219-25), 저산소증 및 AMPA 독성으로부터 피질 신경세포를 보호한다(A. D. Sinor and D. A. Greenberg, Neurosci. Lett. (2000) 290 (3): 213-5). EPO는 또한 만성 혈액투석 환자에서 인지 기능을 향상시킨다(L. Kambova, Nephrol. Dial. Transplant. (1998) 13 (1) : 229-30; Temple et al., Nephrol. Dial. Transplant. (1995) 10 (9): 17331738; and A. R. Nissenson, Am. J. Kidney Dis. (1992) 20 (1 Supp. 1): 21-24).
- <16> EPO 또한 PC12 세포에 대한 생물학적 효과, 예로서 Ca^{+2} 의 변화, 막 전위 변화 및 글루타메이트 독성 및 NGF 급단후의 생존 증진을 유도한다. 이는 EPO 자극성 신경세포 기능 및 생육성으로서 해석된다(Koshimura et al., J. Neurochem. (1999) 72 (6): 2565-2572; Tabira et al., Int. J. Dev. Neurosci.(1995) 13 (3/4): 241-252).
- <17> EPO는 또한 정상세포 또는 올리고덴드라이트와 반대로 신경세포의 분화를 유발하기 위해 수반되는 신경 줄기 세포에 작용할 수 있다. 이는 적혈구세포(RBCs)를 생산하기 위하여 조혈 줄기세포의 수반을 유발하는 기능을 하는 EPO의 작용과 유사하다. 정상세포로부터 EPO 생성시 유발되는 CNS 저산소증 손상은 신경 줄기 세포를 신경세포로 분화시키고 신경세포를 존재하도록 하기 위하여 신경보호 작용을 나타낸다(WIPO 공개공보 번호 WO 99/21966, published on May 6,1999 by Weiss et al.).
- <18> 더욱 최근에 WIPO 공개공보 WO 00/35475에서 Ehrenreich 등은, 뇌경색, 예를 들면, 발작 환자의 치료를 위한 에리트로포이에틴의 용도를 기술하였다.
- <19> WIPO 공개공보 WO 00/61164에서 Brines 등은 에리트로포이에틴을 주변에 투여하여 흥분조직의 기능을 변화시킨다고 기술하였다.
- <20> 1997년 12월 23일(Seq. ID. No. 11) 발행된 U. S Patent No. 5,700,909에서 O'Brien 등은 발아, 분화, 신경보호, 및 신경세포 사멸의 보호를 포함하는 NS20Y, SK-N-MC, 및 PC12 세포에서의 생물학적 활성을 유도하기 위하여 EPO-R을 통해 작용하는 EPO의 17개의 아미노산 펩티드 서열을 개시하였다. 이 펩티드(에포펩티드 AB로 명명됨)는 혈액 세포의 증식을 촉진시키지 않음으로써, 적혈구 세포주에서 그의 EPO 반응에 대하여 불활성인 것으로

나타났다. 에포펩티드 AB를 마우스의 근육내 투여한 경우, 인접한 근육에서 운동종말판의 발아 빈도는 섬모 향 신경성 인자에 의해 유도된 것과 유사한 방식으로 증가하였다. 이 데이터는 신경(혈액 제외) 세포가 EPO내 펩티드 서열에 반응하고 EPO는 향신경성 및 항혈액성 활성화에 대한 분리된 영역을 가질 수 있다는 개념내에서 해석된다(Campana et al., Int. J. Mol. Med. (1998) 1 (1) : 235-241; J. S. O'Brien in U. S. Patent No. 5,700,909, issued December 23,1997; J. S. O'Brien in U. S. Patent No.5,571,787, issued November 5,1996; J. S. O'Brien in U. S. Patent No. 5,714,459, issued February 3,1998; and J. S. O'Brien and Y. Kashimoto in U. S. Patent No. 5,696,080, issued December 9,1997).

<21> WIPO 공개공보 WO 96/40772에서 Zivin 등은 이합체 형태의 세포 표면 수용체 작용제로서 작용하는 펩티드 이합체, 예를 들면 에리트로포이에틴 수용체에 결합하고 그의 작용을 자극하는 펩티드 이합체를 개시하였다.

<22> 그러나, 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴을 사용하는 동시법은 본 분야에서 주시된 바 없다

<23> 발명의 요약

<24> 하나 이상의 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴의 공동 치료요법이 신경계 기능장애 치료에 유용하다고 밝혀졌다.

<25> 본 발명의 일면은 신경계 기능장애를 치료하기 위하여 그를 필요로 하는 대상에 프락토피라노오스 설파메이트(들) 및 에리트로포이에틴을 적절한 어느 방법에 의해 동시, 순차적으로, 별개로, 또는 단일 약제학적 조성물의 형태로 투여할 수 있는 하나 이상의 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴의 동시요법이다.

<26> 본 발명의 일면은 약제학적으로 허용가능한 담체, 하나 이상의 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴을 포함하는 약제학적 조성물이다. 본 발명의 일면은 약제학적으로 허용가능한 담체, 하나 이상의 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴을 혼합하여 제조된 약제학적 조성물이다. 본 발명의 일면은 약제학적으로 허용가능한 담체, 하나 이상의 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법이다.

<27> 그를 필요로하는 대상자에서 (a) 급성 신경퇴행성 장애, (b) 만성 신경퇴행성 장애, (c) 치매, (d) 기억상실, (e) 정신력 감퇴, (f) 정신황폐, (g) 생리 시스템(physiological system) 질환 또는 손상으로부터 유발된 신경소견, (h) 생리 시스템 질환 또는 손상으로부터 유발된 정신과 소견, (i) 말초질환의 신경소견 (j) 말초질환의 정신과 소견, (k) 간질 이상으로부터 유발된 신경소견, (l) 간질 이상으로부터 유발된 정신과 소견, (m) 발작후(post-ictal), 발작후(post-seizure) 또는 발작간(inter-ictal) 상태의 신경소견 및 (n) 발작후, 발작후 또는 발작간 상태의 정신과 소견을 치료하기 위한 약제의 제조에서 하나 이상의 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴의 용도가 본 발명에 포함된다.

<28> 그를 필요로하는 대상자에서 (a) 급성 신경퇴행성 장애, (b) 만성 신경퇴행성 장애, (c) 치매, (d) 기억상실, (e) 정신력 감퇴, (f) 정신황폐, (g) 생리 시스템(physiological system) 질환 또는 손상으로부터 유발된 신경소견, (h) 생리 시스템 질환 또는 손상으로부터 유발된 정신과 소견, (i) 말초질환의 신경소견 (j) 말초질환의 정신과 소견, (k) 간질 이상으로부터 유발된 신경소견, (l) 간질 이상으로부터 유발된 정신과 소견, (m) 발작후(post-ictal), 발작후(post-seizure) 또는 발작간(inter-ictal) 상태의 신경소견 및 (n) 발작후, 발작후 또는 발작간 상태의 정신과 소견을 치료하기 위한 약제의 제조에서 토피라메이트 및 에리트로포이에틴의 용도가 본 발명에 포함된다.

발명의 상세한 설명

<29> 본 발명은 프락토피라노오스 설파메이트(들)의 양 및 에리트로포이에틴의 양이 상승효과를 나타내도록 선택되는, 하나 이상의 프락토피라노오스 설파메이트를 투여하고 에리트로포이에틴 (EPO)을 투여하는 것을 포함하는 신경계 기능장애를 치료하는 방법을 제공한다.

<30> 본 발명의 일면에서, 프락토피라노오스 설파메이트는 토피라메이트이다. 본 발명의 또다른 일면에서, 에리트로포이에틴은 에포에틴 알파이다. 본 발명의 또다른 일면에서, 프락토피라노오스 설파메이트는 토피라메이트이고 에리트로포이에틴은 에포에틴 알파이다.

<31> 하나 이상의 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴을 포함하는 약제학적 조성물 또한 본 발명에 포함된다. 토피라메이트 및 에리트로포이에틴을 포함하는 약제학적 조성물 또한 본 발명에 포함된다.

<32> 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "동시요법"은 적절한 어느 방법에 의해, 동시, 순차적으로, 별개로 또는 단일

약제학적 제제로 하나 이상의 프락토피라노오스 설파메이트를 투여하고 에리트로포이에틴을 투여하는, 그를 필요로 하는 대상자의 치료를 의미하여야 한다. 프락토피라노오스 설파메이트(들) 및 에리트로포이에틴이 별개의 투여 형태로 투여되는 경우, 각 화합물에 대하여 투여되는 제제의 갯수는 동일하거나 상이할 수 있다. 프락토피라노오스 설파메이트(들) 및 에리트로포이에틴은 동일하거나 상이한 투여 방식으로 투여될 수 있다. 프락토피라노오스 설파메이트(들) 및 에리트로포이에틴은 동시 또는 교대 용법에 따라, 치료하는 동안 동일하거나 상이한 횟수로 분리된 또는 단일 제형으로 동시에 투여될 수 있다.

<33> 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 '신경계 기능장애'는 근본적인 병인과는 상관없이 급성 신경퇴행성 장애; 만성 신경퇴행성 장애; 치매; 생리 시스템 질환 또는 손상으로부터 유발된 신경소견 및 정신과 소견; 말초질환의 신경소견 및 정신과 소견; 간질 이상으로부터 유발된 신경소견 및 정신과 소견; 발작후, 발작후 또는 발작간 상태의 신경소견 및 정신과 소견; 기억 상실; 정신력 감퇴 및 정신황폐를 포함하여야 한다.

<34> 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "정신과 소견"은 모든 질환 또는 병의 신경소견 및 신경정신과 소견을 포함하여야 한다. 제한하는 것은 아니지만, 적절한 예는 우울증, 불안, 과민성, 다행증, 공격성, 무감동, 정신병, 망상, 환각, 불쾌감, 초조, 이상행동 및 낮 또는 밤시간동안의 장애, 섭식 이상, 식욕부진을 포함한다.

<35> 본 발명의 방법에 포함되는 급성 신경퇴행성 장애는 제한하는 것은 아니지만 신경세포 사멸 또는 절충(compromise), 예를 들면, 뇌혈관 기능부전, 국소 뇌손상, 산재성 뇌손상, 및 척수 손상, 즉, 뇌허혈 또는 뇌경색 예로서 색전 폐색 및 혈전 폐색, 급성 허혈후의 재관류, 출생전 저산소성-허혈 손상, 심장정지, 및 모든 형태의 두개내출혈(제한하는 것은 아니지만, 예로서 경막외, 경막하, 거미막밑 및 뇌내), 및 두개내 및 척추내 병변 (제한하는 것은 아니지만, 예로서 타박상, 관통, 전단, 압박 및 열창), 및 편타성 흔들린아이증후군을 포함한다.

<36> 본 발명의 방법에 포함되는 만성 신경퇴행성 장애는 제한하는 것은 아니지만, 알츠하이머병, 피크병, 산재성 뇌손상, 루이 소체병, 진행성 핵상마비 (Steel-Richardson 증후군), 다중 시스템 퇴행 (Shy-Drager 증후군), 신경퇴행과 관련된 만성 간질 이상 관련, 운동신경세포병 예로서 근위축성 측삭 경화증, 퇴행성 운동 실조증, 피질 기저 퇴행, 파킨슨-ALS-파킨슨-치매 복합증, 아급성경화병뇌염, 헌팅턴병, 파킨슨병, 신뉴클레오페티(synucleinopathies)(예로서 다중 시스템 위축), 원발성 진행성 언어상실증, 선조체흑질 변성, Machado-Joseph 병/3형 척수소뇌성 실조증 및 올리브다리소뇌 퇴행, Gilles De La Tourette's 병, 연수 및 위(pseudo)연수 마비, 척추 및 척수연수 근육위축 (Kennedy's 병), 다발경화증, 원발(성) 측삭경화(증), 가족성 연속성 대마비, 베르드니히호프만 병, Kugelberg-Welander 병, 데이-삭스병, Sandhoff 병, 가족성 연속성 병, Wohlfart-Kugelberg-Welander 병, 경직성 하반신마비, 진행성 다초점백색질뇌증, 가족자율신경기능이상 (Riley-Day 증후군), 및 프리온 병 (제한하는 것은 아니지만, 예로서 크로이츠펠트야콥병, Gerstmann-Straussler-Scheinker 병, 쿠루 및 치명성 가계 불면증)을 포함한다.

<37> 근본적인 병인과 상관없이 본 발명의 방법에 포함되는 치매는 제한하는 것은 아니지만, 예로서 연령-관련성 치매 및 기억 상실을 포함하는 다른 치매 및 이상, 예로서 알츠하이머병과 관련된 치매, 혈관 치매, 산재성 뇌손상 백색질 병 (Binswanger's 병), 내분비성 또는 대사 기원성 치매, 두부 손상 및 산재성 뇌손상 치매, 권투 선수치매 및 전두엽 치매를 포함한다.

<38> 제한하는 것은 아니지만 기억장애, 예로서 기억력 손실, 정신력 감퇴 및 정신 황폐의 치료 및/또는 예방이 본 발명에 포함된다.

<39> 또한 본 발명은 신경계의 화학적, 독성, 감염성 및 방사선 손상으로 유발 및 조속의 결과로서의 신경과 및 정신과 소견의 치료 및/또는 예방; 뇌병증의 신경과 및 정신과적 예후의 치료 및/또는 예방 제한하는 것은 아니지만, 예로서 무산소성-허혈, 간, 당뇨병, 요독성, 전해질성 및 내분비성 기원의 치료 및/또는 예방; 신경과 (제한하는 것은 아니지만, 예로서 인지) 및 정신과 (제한하는 것은 아니지만, 예로서 정신병리학, 우울증, 또는 불안증), 말초성 질환과 관련된 소견의 치료 및/또는 예방; 및 신경총병증 (예: 얼기마비), 다초점 신경병증, 감각성 신경병증, 운동성 신경병증, 감각성운동성 신경병증, 감염성 신경병증, 자율 신경병증, 감각성자율 신경병증, 탈수초성 신경병증 (제한하는 것은 아니지만, 예로서 Guillain-Barre 증후군 및 만성 염증성 탈수초성 다발신경근병증), 다른 염증성 및 면역성 신경병증, 약물물에 의해 유도된 신경병증, 약물 치료에 의해 유도된 신경병증, 독소에 의해 유도된 신경병증, 외상 신경병증 (제한하는 것은 아니지만, 예로서 압박, 압착, 열창 및 분할 신경병증), 대사성 신경병증, 내분비성 및 신생물결 신경병증, 및 다른 신경병증 예로서 Charcot-Marie-Tooth 병 (1a, 1b, 2, 4a, 1-X 링크), 프리이드리히 운동실조, 이염색백색질장애, 레프섬병, 부신신경병증, 모세혈관확장성운동실조, Dejerine-Sottas 신경병증 (A형 및 B형), Lambert-Eaton 증후군, 및 뇌신경 질환

의 치료 및/또는 예방을 포함한다.

- <40> 또한 본 발명은 생리 시스템 질환 또는 손상으로부터 유발된 신경과 및 정신과 소견의 치료 및/또는 예방을 포함한다.
- <41> 또한 본 발명은 치료 및/또는 급성 신경퇴행성 장애 (제한하는 것은 아니지만, 예로서 뇌혈관 기능부전, 국소 뇌손상, 산재성 뇌손상, 및 척수 손상)으로부터 유발된 신경과 및 정신과 소견, 예로서 우울증, 불안증 장애, 정신병리학, 인지 부족, 기억상실 및 정신력 감퇴의 치료 및/또는 예방을 포함한다.
- <42> 또한 본 발명은 간질 이상으로부터 유발된 신경과 및 정신과 소견, 예로서 발작후 또는 발작후 상태에서부터 유발된 신경과 및 정신과 소견, 예로서 정신병, 우울증, 불안증, 인지 부족, 기억상실, 또는 발작중 발생할 수 있는 신경과 및 정신과 소견, 예로서 정신병의 치료 및/또는 예방을 포함한다.
- <43> 본 발명의 방법에 포함되는 다른 이상은 말초 질환과 관련되는 신경과 (제한하는 것은 아니지만, 예로서 인지) 및 정신과 (제한하는 것은 아니지만, 예로서 정신병리학, 우울증, 또는 불안증) 소견, 제한하는 것은 아니지만, 예로서 EPO 결핍 (예: 신장병), 모든 종류의 혈액 손실(제한하는 것은 아니지만, 예로서 혈액투석, 복막투석, 진단샘플링, 잠재위장관출혈), 신부전 및 말기 신장병, 신장 이식, 및 빈혈과 관련된 이상, 및 신경과 및 정신과 소견, 제한하는 것은 아니지만, 예로서 혈액학적 및 비혈액학적 악성종양/암, 화학요법(제한하는 것은 아니지만, 예로서 시스플라틴) 및 다른 약물(제한하는 것은 아니지만, 예로서 지도부딘)을 받는 환자, 다른 혈액학적 질환(제한하는 것은 아니지만, 예로서 겸상적혈구성 빈혈 및 지중해빈혈증), 염증성 및 감염성 질환 (제한하는 것은 아니지만, 예로서 인간 면역결핍증 감염), 만성 전신성 자가 질환 (제한하는 것은 아니지만, 예로서 전신성홍반성루프스), Henoch Schonlein 자색반, 및 용혈성 요독성 증후군의 의 치료 및/또는 예방을 포함한다.
- <44> 본 발명은 제한하는 것은 아니지만, 상승효과를 나타내도록 선택되는 치료학적 유효량의 프락토피라노오스 설과 메이트 및 에리트로포이에틴을 사용하여 그를 필요로 하는 대상자에 대한 동시요법을 포함하는 급성 신경퇴행성 장애 제한하는 것은 아니지만, 뇌혈관 기능부전, 국소 뇌손상, 산재성 뇌손상, 및 척수 손상, 즉, 뇌허혈 또는 뇌경색 예로서 색전 폐색 및 혈전 폐색, 급성 허혈후의 재관류, 출생전 저산소성-허혈 손상, 심장정지, 및 모든 형태의 두개내출혈(제한하는 것은 아니지만, 예로서 경막외, 경막하, 거미막밑 및 뇌내)를 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다.
- <45> 본 발명은 제한하는 것은 아니지만, 상승효과를 나타내도록 선택되는 치료학적 유효량의 프락토피라노오스 설과 메이트 및 에리트로포이에틴을 사용하여 그를 필요로 하는 대상자에 대한 동시요법을 포함하는 만성 신경퇴행성 장애 제한하는 것은 아니지만, 알츠하이머병, 피크병, 산재성 뇌손상, 루이 소체병, 진행성 핵상마비 (Steel-Richardson 증후군), 다중 시스템 퇴행 (Shy-Drager 증후군), 신경퇴행과 관련되는 만성 간질 이상 관련, 운동 신경세포병 예로서 근위축성 측삭 경화증, 퇴행성 운동 실조증, 피질 기저 퇴행, 파킨슨-ALS-치매 복합증, 아급성경화범뇌염, 헌팅턴병, 파킨슨병, 신뉴클레오페티(synucleinopathies)(예로서 다중 시스템 위축), 원발성 진행성 언어상실증, 선조체흑질 변성, Machado-Joseph 병/3형 척수소뇌성 실조증 및 올리브다리소뇌 퇴행, Gilles De La Tourette's 병, 연수 및 위(pseudo)연수 마비, 척추 및 척수연수 근육위축 (Kennedy's 병), 다발 경화증, 원발(성) 측삭경화(증), 가족성 연축성 대마비, 베르드니히호프만 병, Kugelberg-Welander 병, 테이-삭스병, Sandhoff 병, 가족성 연축성 병, Wohlfart-Kugelberg-Welander 병, 경직성 하반신마비, 진행성 다초점백색질뇌증, 가족자율신경기능이상 (Riley-Day 증후군), 및 프리온 병 (제한하는 것은 아니지만, 예로서 크로이츠펠트야콥병, Gerstmann-Straussler-Scheinker 병, 쿠루 및 치명성 가계 불면증)을 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다.
- <46> 본 발명은 제한하는 것은 아니지만, 상승효과를 나타내도록 선택되는 치료학적 유효량의 프락토피라노오스 설과 메이트 및 에리트로포이에틴을 사용하여 그를 필요로 하는 대상자에 대한 동시요법을 포함하는 인지 및 언어 부족, 행위상실증, 우울증, 망상 및 다른 정신과적 증상 및 징후를 포함하는 알츠하이머병, 및 운동 및 비정상적인 보행을 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다.
- <47> 본 발명은 제한하는 것은 아니지만, 상승효과를 나타내도록 선택되는 치료학적 유효량의 프락토피라노오스 설과 메이트 및 에리트로포이에틴을 사용하여 그를 필요로 하는 대상자에 대한 동시요법을 포함하는 치매, 예를 들면, 알츠하이머병중 치매를 치료 및/또는 예방하는 방법(및 제한하는 것은 아니지만, 인지 및 언어 부족, 행위상실증, 우울증, 망상 및 다른 정신과적 증상 및 징후를 포함하는 알츠하이머병, 및 운동 및 비정상적인 보행을 치료 및/또는 예방하는 방법의 신경과 및 정신과 소견을 치료 및/또는 예방하는 방법)을 포함한다.
- <48> 본 발명은 추가로 상승효과를 나타내도록 선택되는 치료학적 유효량의 프락토피라노오스 설과메이트 및 에리트

로포이에틴을 사용하여 그를 필요로 하는 대상자에 대한 동시요법을 포함하는 기억 및/또는 정신력 증진 방법 및/또는 정신향폐 진행의 정지 방법을 포함한다.

<49> 본 발명은 추가로 상승효과를 나타내도록 선택되는 치료학적 유효량의 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴을 사용하여 그를 필요로 하는 대상자에 대한 동시요법을 포함하는, 제한하는 것은 아니지만 알츠하이머병 환자에서의 것을 포함하는 기억 및/또는 정신력 증진 방법 및/또는 정신향폐 진행의 정지 방법을 포함한다.

<50> 본 발명은 또한 상승효과를 나타내도록 선택되는 치료학적 유효량의 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴을 사용하여 그를 필요로 하는 대상자에 대한 동시요법을 포함하는, 급성 신경퇴행성 장애 (제한하는 것은 아니지만, 예로서 우울증, 불안증, 정신병리학, 인지 부족, 기억상실 정신력 감퇴)으로부터 유발되는 신경과 및 정신과 소견을 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다.

<51> 본 발명은 또한 상승효과를 나타내도록 선택되는 치료학적 유효량의 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴을 사용하여 그를 필요로 하는 대상자에 대한 동시요법을 포함하는, 만성 신경퇴행성 장애와 관련되는 신경과 (제한하는 것은 아니지만, 예로서 인지) 및 정신과 (제한하는 것은 아니지만, 예로서 정신병리학, 우울증, 또는 불안증) 소견을 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다.

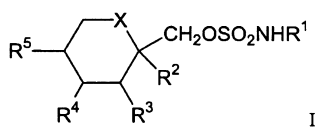
<52> 본 발명은 또한 상승효과를 나타내도록 선택되는 치료학적 유효량의 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴을 사용하여 그를 필요로 하는 대상자에 대한 동시요법을 포함하는, 생리 시스템(physiological system) 질환 또는 손상으로부터 유발된 신경과 및 정신과 소견을 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다.

<53> 본 발명은 또한 상승효과를 나타내도록 선택되는 치료학적 유효량의 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴을 사용하여 그를 필요로 하는 대상자에 대한 동시요법을 포함하는, 말초 질환의 신경과 및 정신과 소견을 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다.

<54> 본 발명은 또한 상승효과를 나타내도록 선택되는 치료학적 유효량의 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴을 사용하여 그를 필요로 하는 대상자에 대한 동시요법을 포함하는, 간질 이상으로부터 유발된 신경과 및 정신과 소견, 예로서 발작후 또는 발작후 상태으로부터 유발된 신경과 및 정신과 소견, 예로서 정신병, 우울증, 불안증, 인지 부족, 기억상실, 또는 발작중 발생할 수 있는 신경과 및 정신과 소견, 예로서 정신병을 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다.

<55> 본 발명의 이들 및 다른 일면은 본 분야의 당업자에게 자명할 것이고, 본 발명의 방법 및 조성내 포함된다.

<56> 본 명세서에서 사용되는 바, 달리 언급하지 않는 한, 용어 "프락토피라노오스 설파메이트"는 하기 화학식(I)의 화합물을 의미하여야 한다:



<57>

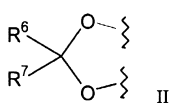
<58> 상기 식에서,

<59> X는 CH₂ 또는 산소이고;

<60> R₁은 수소 또는 알킬이며;

<61> R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고,

<62> X가 CH₂인 경우, R₄ 및 R₅는 벤젠 환을 형성하기 위하여 결합된 알켄 그룹일 수 있고, X가 산소인 경우, R₂ 및 R₃ 및/또는 R₄ 및 R₅는 함께 하기 화학식(II)의 메틸렌디옥시 그룹일 수 있고,



<63>

<64> 여기에서,

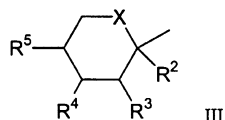
<65> R_6 및 R_7 은 동일하거나 상이하고 수소, 저급 알킬 또는 알킬이고 결합하여 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 환을 형성한다.

<66> R_1 은 특히 약 1 내지 4개의 탄소의 수소 또는 알킬, 예로서 메틸, 에틸 및 이소프로필이다. 본 명세서를 통해 알킬은 직쇄 및 분지쇄 알킬을 포함한다. R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 의 알킬은 약 1 내지 3개의 탄소이고 메틸, 에틸, 이소프로필 및 n-프로필을 포함한다. X가 CH_2 인 경우, R_4 및 R_5 는 결합하여 6-원 X-포함 환에 융합된 벤젠 환을 형성할 수 있고, 즉, R_4 및 R_5 는 알카트리에닐 그룹 $=C-CH=CH-CH=$ 으로 정의된다.

<67> 화학식(I)의 특정 그룹은 X가 산소이고 R_2 및 R_3 , 및 R_4 및 R_5 는 함께 화학식(II)의 메틸렌디옥시 그룹(여기에서, R_6 및 R_7 은 모두 수소이고, 모두 알킬이거나, 결합하여 스피로 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 환을 형성하고, 특히 R_6 및 R_7 은 모두 알킬 예로서 메틸이다)이다. 화합물의 두번째 그룹은 X는 CH_2 이고 R_4 및 R_5 는 결합하여 벤젠 환을 형성한다. 화학식(I)의 화합물의 세번째 그룹은 R_2 및 R_3 은 모두 수소이다.

<68> 화학식(I)의 화합물인 프락토피라노오스 설페이트는 하기 방법에 의해 합성될 수 있다:

<69> (a) 용매, 예로서 톨루엔, THF, 또는 디메틸포름아미드중 약 $-20^\circ C$ 내지 $25^\circ C$ 의 온도에서 염기, 예를 들면, 포타슘 t-부톡사이드 또는 소듐 하이드라이드의 존재하에 식 RCH_2OH (여기에서, R은 하기 화학식(III)의 부위이다)의 알코올과 식 $ClSO_2NH_2$ 또는 $ClSO_2NHR_1$ 의 클로로설페이트의 반응:



<70>

<71> (b) 용매, 예로서 디에틸 에테르 또는 메틸렌 클로라이드중 $-40^\circ C$ 내지 $25^\circ C$ 의 온도에서 염기 예로서 트리에틸 아민 또는 피리딘의 존재하에 식 RCH_2OH 의 알코올을 식 SO_2Cl_2 의 설푼릴클로라이드와 반응시켜 식 RCH_2OSO_2Cl 을 수득한다.

<72> 식 RCH_2OSO_2Cl 의 클로로설페이트를 용매 예로서 메틸렌 클로라이드 또는 아세토니트릴중 약 $40^\circ C$ 내지 $25^\circ C$ 의 온도에서 히 R_1NH_2 의 아민과 반응시켜 화학식(I)의 화합물을 수득할 수 있다. (b)에 대한 반응 조건 또한 [T. Tsuchiya et al., Tetrahedron Letters (1978) vol. 3365]에 기술되어 있다.

<73> (c) [M. Hedayatullah, Tetrahedron Letters (1975), vol. 2455]에 기술된 바와 같이 용매, 예로서 메틸렌 클로라이드 또는 아세토니트릴중 메탈 아지드 예로서 소듐 아지드와 클로로설페이트 RCH_2OSO_2Cl 를 반응시켜 식 $RCH_2OSO_2N_3$ 의 아지도설페이트를 수득한다. 이어서 아지도설페이트는 예를 들면 귀금속 및 H_2 로 촉매적 수소화하거나 예로서 구리 금속 용매 메탄올과 함께 가열하여 화학식(I)의 화합물(여기에서 R_1 은 수소이다)로 환원된다.

<74> 식 RCH_2OH 의 출발물질은 상용화된 것으로 또는 본 분야에 기술된 방법에 따라 수득할 수 있다. 예를 들면, 식 RCH_2OH 의 출발물질(여기에서, R_2 및 R_3 , 및 R_4 및 R_5 은 모두 동일하고 화학식(II)의 것이다)은 [R. F. Brady, Carbohydr. Res. (1970) 14: 35]의 방법 또는 양성자성 산 예를들면, 염산 또는 루이스 산 예를 들면, 아연클로라이드의 존재하에 용매 예를들면, 할로카본, 예로서 메틸렌 클로라이드중 약 $25^\circ C$ 의 온도에서 프락토오스와 R_6COR_7 케톤 또는 알데히드의 트리메틸실릴 에놀 에테르를 반응시켜 수득할 수 있다. 트리메틸실릴 에놀 에테르 반응은 [Larson et al., J. Org. Chem. (1973) 38: 3935]에 기술되어 있다.

<75> 추가로, 식 $RCOOH$ 및 $RCHO$ 의 카복실산 및 알데히드는 표준 환원 기술, 예로서 [H. O. House in Modern Synthetic Reactions (2nd Ed.) pages 45 to 144 (1972)]에 기술된 바와 같이 약 $0^\circ C$ 내지 $100^\circ C$ 의 온도에서 불활성 용매, 디글리메, THF 또는 톨루엔중 리튬 알루미늄 하이드라이드, 소듐 보로하이드라이드 또는 보란-THF 콤플렉스와 반응시켜 식 RCH_2OH 의 화합물로 환원될 수 있다.

<76> 화학식(I)의 화합물인 프락토피라노오스 설페이트는 [U. S. Patents: No. 4,513,006, No. 5,242,942, and

No. 5,384,327](본 명세서에서 인용된다)에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다.

- <77> 화학식(I)의 화합물인 프락토피라노오스 설파메이트는 다양한 각각의 이성체 및 그의 라세미체, 예로서 6-원 환 중 R₂, R₃, R₄ 및 R₅의 다양한 알파 및 베타 부착물, 즉, 도의 상하면을 포함한다. 바람직하게, 화학식(II)의 메틸렌디옥시 그룹의 산소가 6-원 환의 동일한 측면에 결합되어 있다.
- <78> 본 명세서에서 사용되는 바, 달리 언급하지 않는 한, 용어 "에리트로포이에틴 또는 EPO"는 인간 에리트로포이에틴의 생물학적 활성을 갖는 폴리펩티드 및 단백질, 및 에리트로포이에틴 유사체, 에리트로포이에틴 이성체, 에리트로포이에틴 모사체(mimetics), 에리트로포이에틴 단편, 에리트로포이에틴 수용체 또는 신호전달 활성화 펩티드 서열(제한하는 것은 아니지만 미국 특허 제 5,700,909 호중 O'Brien등에 의해 기술된 EPO중 17개의 아미노산 펩티드 서열 및 WIPO 공개공보 WO 96/40772중 Zivin에 의해 기술된 바와 에리트로포이에틴 수용체에 결합하고 그의 작용을 자극하는 펩티드 다이머), 미국특허 5,885,574, 및 6,319,499호에 기술된 것과 같은 하이브리드 에리트로포이에틴 단백질, 에리트로포이에틴 수용체 활성화 항체 및 그의 단편, 상기의 융합 단백질 올리고머 및 중합체, 상기의 동족체, 상기의 글라이코실화 패턴 변이체(상기의 탈-글라이코실화 및 과글라이코실화 변이체 포함), 및 상기의 뮤테인(mutein), 상기의 생물학적 활성과 상관없이 및 추가로 그의 합성 또는 제조법과 상관없이 제한하는 것은 아니지만, 예로서 cDNA 또는 게놈 DNA, 합성, 트랜스제닉법, 및 유전자 활성화 방법으로 부터 제조된 재조합체를 포함하여야 한다. 에리트로포이에틴의 특정 예는 에포에틴 알파 (PREX^R; ERYPO^R, PROSCRIT^R), 신규한 적혈구생성 자극 단백질(NESP, ARANESPO^R) (유럽 특허 출원 EP 640619에 기술된 재조합 인간 에리트로포이에틴의 과글라이코실화 유사체), 다르베포에틴-알파, (ARANESPO), WIPO 공개공보 WO 99/66054에 기술된 인간 에리트로포이에틴 유사체-인간 혈청 알부민 융합 단백질, WIPO 공개공보 WO 99/38890에 기술된 에리트로포이에틴튜턴트, U. S. 특허 No. 5,688,679에 기술된 인간 에리트로포이에틴 유전자의 Apa I 제한 단편으로부터 제조될 수 있는 에리트로포이에틴 오메가, WIPO 공개공보 WO 99/11781에 기술된 변형된 글라이코실화 인간 에리트로포이에틴, PEG 컨쥬게이트된 에리트로포이에틴 유사체, 제한하는 것은 아니지만, 예로서 WIPO 공개공보 WO 98/05363 또는 U. S. 특허 No. 5,643,575에 기술된 것을 포함한다. 내인성 인간 에리트로포이에틴의 발현을 위해 변형된 세포주의 특정예가 WIPO 공개공보 WO 99/05268 및 WO 94/12650에 기술되어 있다. 통상 바람직한 형태의 EPO는 상표명 EPREX^R; ERYPO^R, 또는 PROSCRIT^R으로 유통되는 정제된 재조합 인간 EPO (rhEPO)이다. 또다른 바람직한 형태의 EPO는 상표명 ARANESPO^R으로 유통되는 다르베포에틴-알파이다.
- <79> 본 명세서에서 사용되는 용어 "대상자"는 치료, 관찰 또는 시험의 목적이 되는 동물, 바람직하게 포유동물, 가장 바람직하게 인간을 언급한다.
- <80> 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "조성물"은 특정량의 특정 성분을 포함하는 산물, 및 특정량의 특정 성분들을 직접 또는 간접적으로 배합하여 얻은 산물을 포함하고자 한다.
- <81> 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료학적 유효량"은 연구원, 수의사, 의사, 또는 다른 의료원에 의해 조사된 조직계, 동물 또는 인간에서 치료하고자 하는 질환 또는 질병의 증상을 경감시키는 것을 포함하는 생물학적 또는 의료학적 반응을 유도해내는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.
- <82> 본 발명이 하나 이상의 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴을 투여하는 것을 포함하는 동시요법에 관한 것인 경우, "치료학적 유효량"은 함께 투여되는 약제의 배합량으로 배합 효능이 바람직한 생물학적 또는 의료학적 반응을 유도해내어야 하는 것을 의미한다. 예를 들면, 프락토피라노오스 설파메이트 및 에리트로포이에틴을 투여하는 것을 포함하는 동시요법의 치료학적 유효량은 함께 또는 순차적으로 투여될 때 치료학적으로 유효한 배합 효능을 갖는 프락토피라노오스 설파메이트의 양 및 에리트로포이에틴의 양일 것이다. 추가로, 상기 실험과 같이 치료학적 유효량을 사용하는 동시요법의 경우 각개의 프락토피라노오스 설파메이트의 양 및/또는 에리트로포이에틴의 양은 치료학적으로 유효할 수 있거나 없다.
- <83> 본 발명이 동시요법의 투여인 경우, 화합물은 동시, 순차적으로, 별개로 또는 단일 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 화합물을 별개로 투여하는 경우, 1일당 투여되는 각 화합물의 투여 수는 반드시 동일할 필요는 없고 예를 들면, 한 화합물의 활성 지속시간이 우수한 경우, 덜 빈번하게 투여될 것이다. 추가로, 화합물을 별개로 투여하는 경우, 각 화합물의 투여용 제형은 반드시 동일할 필요는 없고, 예를 들면, 한 화합물이 고체 형태의 경구용 제형으로 투여되는 경우 또다른 하나는 정맥내 또는 피하내로 투여될 수 있다.
- <84> 투여되는 최적의 용량 및 용량 요법은 본 분야의 기술자에 의해 용이하게 결정할 수 있으며, 투여 형태, 제제의 강도 및 질병 증상의 향상도에 따라 달라질 것이다. 또한, 환자의 성별, 연령, 체중, 식이, 신체활동, 투여 시

간 및 수반질환을 포함하는, 치료하고자 하는 특정 환자와 연관된 인자가 용량 및/또는 요법을 적합한 치료 수준으로 조절하는데 요구될 것이다.

<85> 약제 투여를 위해 EPO는 본 분야의 기술자에게 자명할 수 있는 적절한 방법에 의해 투여될 수 있다. EPO의 투여를 위해 사용되는 바, 용어 "치료학적으로 유효"는 치료학적 효능을 제공하는 모든 투여 요법을 사용하여, 약 1 내지 15000 I. U./kg 또는 1 to 10000 I. U./kg, 또는 1 내지 5000 I. U./kg(체중)이다. EPO는 제한하는 것은 아니지만 비경구적 방법, 펌프 장치를 사용하거나 사용하지 않고 두개내(intracranial) 또는 척추내(intravertebral) 니들 및/또는 카테터에 의한 전달하는 예로서 경구, 폐, 복강내(ip), 정맥내(iv), 근육내(im), 피하(sc), 진피, 협측, 비강, 설하, 눈, 직장 및 질내로 투여될 수 있다. EPO는 또한 제한하는 것은 아니지만 예를 들면, 뇌내, 심실내, 뇌심실내, 경막내, 수조내, 척수내 및/또는 주변-척수 경로를 통해 신경계로 직접 투여될 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적절한 본 발명의 치료적 효능을 제공하는 EPO 투여 횟수 및 EPO의 용량은 본 분야의 기술자에게 자명할 것이다.

<86> 약제 투여를 위해 토피라메이트는 적절한 어느 방법에 의해 투여될 수 있고, 본 분야의 기술자에게는 자명할 것이다. 토피라메이트의 투여를 위해 사용되는 바, 용어 "치료학적으로 유효"는 치료학적 효능을 제공하는 모든 투여 요법을 사용하여, 약 10 내지 1000 mg 총량 (70 kg 개체에 대하여), 바람직하게 약 10 내지 640 mg 총량, 더욱 바람직하게 약 25 내지 400 mg 총량 또는 약 50 내지 300 mg 총량이다. 토피라메이트는 제한하는 것은 아니지만 비경구적 방법, 펌프 장치를 사용하거나 사용하지 않고 두개내(두개내) 또는 척추내(척추내) 니들 및/또는 카테터에 의한 전달하는 예로서 경구, 폐, 복강내(ip), 정맥내(iv), 근육내(im), 피하(sc), 진피, 협측, 비강, 설하, 눈, 직장 및 질내로 투여될 수 있다. 토피라메이트는 또한 제한하는 것은 아니지만 예를 들면, 뇌내, 심실내, 뇌심실내, 경막내, 수조내, 척수내 및/또는 주변-척수 경로를 통해 신경계로 직접 투여될 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적절한 본 발명의 치료적 효능을 제공하는 토피라메이트 투여 횟수 및 토피라메이트의 용량은 본 분야의 기술자에게 자명할 것이다.

<87> 본 명세서에 기술된 바 신경돌기 증식물 분석은 시냅스 접촉 및 연결의 수복을 증진시키고, 신경 세포 및 신경 흐름을 안정화시켜 신경 세포 및 신경세포 기능을 유지시키고 수복시키는 것을 증진한다는 예측치로서 기술되어 있고, 따라서 급성 또는 만성 신경퇴행성 장애에 작용하는 시험 화합물의 능력을 예측한다(C. S. von Bartheld, Histol.Histopathol. (1998) 13: 437-459; H. Rauvala and H. B. Peng, Prog. Neurobiol. (1997) 52: 127144; Ronn et al., Int. J. Dev. Neurosci. (2000) 18: 193-199; M. E. Schwab, Curr. Opin. Neurol.Neurosurg. (1993) 6: 549-553; I. Mocchetti and J. R. Wrathall, J. Neurotrauma. (1995) 12: 853870; A. M. Davies, Curr. Biol. (2000) 10: R198-200 ; Verderio et al., Cell. Mol. Life Sci.(1999) 55: 1448-1462; I. Semkova and J. Krieglstein J, Brain Res. Brain Res. Rev. (1999) 30: 176-188). 신경퇴행성 장애에서 효능의 예측치로서 공지된 추가의 모델은 제한하는 것은 아니지만, 발작, 뇌 및 척수 손상/상해 모델을 포함한다(Zhang et al., Brain Res. (1999) 842: 211-214; Sadamoto et al.,Biochem. Biophys. Res. Commun, (1998) 253: 26-32; W. M. Armstead, Microcirculation (2000) 7: 225-235; B. H. Han and D. M. Holtzman, J. Neurosci. (2000) 20: 5775-5781; Di Giulio et al., Int. J. Dev. Neurosci. (2000) 18: 339-346; Y. Taoka and K. Okajima, Prog.Neurobiol. (1998) 56: 341-358; D. M. Basso, Phys. Ther. (2000) 80: 808-817; Brines et al., P.N. A. S. U S A (2000) 97: 10526-10531; Raghupathi et al., J. Neurotrauma. (2000) 17: 927938; and H. L. Laurer and T. K. McIntosh, Curr. Opin. Neurol. (1999) 12: 715-721).

<88> 현재 본 발명자는 해마 및 피질 세포상의 신경돌기 증식물에 대한 토피라메이트, rhEPO 및 그의 배합물에 대한 효능의 결과를 기술한다. 각 세트의 분석 결과는 별개의 데이터 세트로 나타내고, 데이터는 내부 대조군에 상대적인 변화량(%)으로 나타낸다. 음성 값을 유해한 효능으로 해석하지 않고, -1 내지 -2의 값은 내부 대조군과 상이하지 않다. -14의 측정값의 예는 단리된 경우 단지 1회 발생하였다.

<89> 본 명세서에서 사용되는 바, 배합제의 효능의 기술과 관련하여 용어 "시너지" 또는 "상승 효과"는 각개 약제 효능의 합으로부터 예측되는 값보다 더욱 우수한 배합물의 측정된 효능을 의미하여야 한다(Greco et al., Pharmacol. Rev. (1995) 47: 331-385).

<90> 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위해 기술되고, 이하 기술되는 청구범위에서 설명되는 본 발명을 어느 방식으로든 제한하거나 제한하여서는 안된다.

실시예

<91> 실시예 1

<92> **해마 및 피질 세포상에 대한 신경돌기 증식물의 효능**

<93> 세포 배양물

<94> 해리된 해마 및 피질 세포 배양물을 앞서 기술된 바와 같이(Mattson et al., 1994) 18일째의 배아 래트 태아로부터 구축하였다. 간단하게, 태아를 제왕절개에 의해 임신한 래트(Sprague-Dawley)로부터 제거하고 AVMA Panel on Euthanasia에 따라 할로탄으로 마취시켰다. 태아의 목을 베고 뇌를 제거하고 HEPES-완충된 Hank's Balanced Salt 용액(HBSS; Gibco)에 놓았다. 해마 및 피질을 해부하고 조직 타입에 따라 울혈시켰다. 조직을 15분동안 트립신화하고(1mg/ml 트립신-HBSS; Worthington), 신선한 HBSS로 세정하고, 트립신 저해제(1mg/ml ; Sigma)중에서 52분동안 인큐베이션하고 다시 신선한 HBSS로 세정하고 1 ml 신선한 HBSS중에서 파이어-광택 글래스 피펫팅을 사용하여 가루로 뺐었다. 폴리-D-리신 코팅된 96-웰 플레이트 (Collaborative BioScience)상에 해리된 세포를 20,000 세포 (Array Scan Assay) 및 30,000 세포 (MAP2-FITC assay)/웰로 시딩하였다. 각 웰은 26 mM NaHCO₃ (Sigma), 56mM 글루코오스 (Sigma), 15 mM KCl (Sigma), 1 mM 소듐 피루베이트 (Sigma), 1.1 mM L-글루타민 (Sigma), 10% (v/v) 열-불활성 우태아 혈청(Hyclone), 및 0.001% 겐타마이신 설페이트(Sigma) (pH 7.4)로 보충된 100ml의 Eagle's 최소기본배지(Minimal Essential Media)(MEM; Gibco)를 포함하였다. 시험 처리에 앞서 세포를 습윤화된 37°C 5% CO₂에서 24시간동안 부착시켰다. 배양 배지를 흡출하고 매 3일마다 신선한 배지로 교체하였다.

<95> 신경돌기 증식물 어레이 스캔 측정

<96> 평판 배양을 하여 24시간 후, 상기 기술된 바와 같이 제조된 래트의 뇌 피질 세포 배양액을 비히클(인산 완충처리된 염수 + 0.1% 우혈청 알부민; Sigma), 토피라메이트, EPO (rhEPO; 0.2 M 시트레이트중 50μM 저장액, 인산 완충처리된 염수중 적절한 농축액으로 희석된 0.585 g/L NaCl + 0.1% 우혈청 알부민(BSA; Sigma)) 또는 토피라메이트 및 EPO의 배합물로 처리하였다. 배양 3일째, 배지를 흡출하고 신선한 배지 및 시험 화합물로 교체하였다.

<97> 배양 배지 (상기 기술된 바와 같이 제조)를 흡출하고 포름알데히드/Hoechst 용액(세포를 고정시키고 핵을 염색 시킴). 배양액을 20분동안 이 용액중에 인큐베이션시킨 후 삼투/세척/항체 (PWA) 완충액으로 세척하였다. 완충액을 흡출시키고 100μl의 1차 항체(래빗 폴리클로날 IgG; 오직 신경 세포 및 신경돌기에만 존재하는 에피토프에 대하여 특이성임)를 각 웰에 가하였다. 배양액을 60분동안 인큐베이션시킨 후, PWA 완충액으로 세척하였다. 완충액을 다시 흡출하고 100μl의 2차 항원 (Alexa Fluor 488 컨쥬게이트된 염소 항-래빗 IgG)을 각 웰에 가하였다. 배양액을 60분동안 인큐베이션시키고 PWA 완충액 이어서 인산 완충처리된 염수 (PBS)로 세척하였다. 100μl의 PBS-CM을 각 웰에 가하고 플레이트를 실링하고 형광을 Array Scan II System상에서 판독하였다. (이 측정에 대한 모든 시약은 신경돌기 증식물 히트 키트 # K07-0001-1, Cellomics Inc.로부터 제공받았다). 신경돌기 증식물에 대한 Array Scan 알고리즘으로 웰당 각 필드에 대한 신경돌기 증식물 인덱스를 계산하였다. 이 수는 필드에서 신경돌기를 포함하는 신경세포의 수를 전체 신경 세포의 수로 나눈 갯수를 나타낸다.

<98> 래트의 피질 세포 배양액에서 신경돌기 증식물을 증식시키는 rhEPO, 토피라메이트 (TPM) 및 rhEPO 및 토피라메이트의 능력을 상기 기술된 방법에 따라 측정하고 표 1에 결과를 나타낸다. 표 1에서 각 투여 농도에 대한 측정값은 (비히클 대조군으로부터의) 8개의 시험 관측값의 평균 변화율(%)을 나타낸다. 하기 표에서 사용되는 바 약어 NT는 시험하지 않은 농도를 나타낸다.

<99> **표 1**

래트 피질 배양액에서의 어레이 스캔 에세이, 신경돌기 증식물(신경세포-특이성)

농도	rhEPO	토피라메이트
1fM	29	NT
10fM	-1	NT
100fM	28	4
1pM	9	0
10pM	11	20
100pM		12

농도	rhEPO + 1pM TPM (예측치)	rhEPO + 1pM TPM (측정치)	rhEPO + 100pM TPM (예측치)	rhEPO + 100pM TPM (측정치)
1fM	29	40 *	41	13
10fM	-1	21 *	11	15 *
100fM	28	16	40	15
1pM	9	27 *	21	21
10pM	11	23 *	23	14

측정 결과는 토피라메이트 및 rhEPO 둘 모두로 처리된 세포 배양액에 대한 추가의 신경돌기 증식물의 증진보다 우수함을 나타낸다. 즉, 이 농도는 피질 신경세포의 신경돌기 증식물에 대한 각 효능의 예측된 합보다 더욱 우수한 상승 효과(*)를 유도하였다.

실시예 2

래트 해마 세포에 대한 신경돌기 증식물 MAP2-FITC 에세이

평판 배양을 하여 24시간 후, 상기 기술된 바와 같이 제조된 래트의 해마 세포 배양액을 비히클(인산 완충처리된 염수 + 0.1% 우혈청 알부민; Sigma), 토피라메이트, EPO (rhEPO; 0.2 M 시트레이트중 50 μM 저장액, 인산 완충처리된 염수중 적절한 농축액으로 희석된 0.585 g/L NaCl + 0.1% 우혈청 알부민(BSA; Sigma)) 또는 토피라메이트 및 EPO의 배합물로 처리하였다. 배양 3일째, 배지를 흡출하고 신선한 배지 및 시험 화합물로 교체하였다. 배양 1주째, 세포를 15분동안 10% 인산-완충처리된 포르말린으로 고정시킨 후 인산 완충처리된 염수로 세정하고 30분동안 차단 혈청(말 혈청; 인산 완충처리된 염수중 1: 50 희석액; Vector Labs)에 놓았다. 배양액을 인산 완충처리된 염수로 다시 세정하고 일차 항체중에서 2시간동안 인큐베이션시켰다(미소관-관련 단백질-2 (MAP-2)는 가지돌기에 대한 특이성 마커이다; 항-마우스 모노클로날(Chemicon); 항체 희석액중 MAP-2의 1: 1000 희석액(Zymed)). 음성 대조군 웰을 오직 항체 희석액중에서만 인큐베이션시켰다. 항체와 함께 또는 항체없이 인큐베이션된 블랭크 웰(무세포)에 의해 배경 시그널을 측정하였다. 배양액을 인산 완충처리된 염수로 다시 세정하고 1시간동안 형광-표지된 이차 항체(FITC; 항-마우스 IgG; 흡착된 래트; DPBS중 1: 50 희석액; Vector Labs)에 놓았다. 배양액을 최종적으로 인산 완충처리된 염수로 세정하였다. 플레이트를 Cytofluor 4000 형광 플레이트 판독기상에서 판독하였다. 신경돌기 증식물을 대조군으로부터의 변화율(%)로서 나타내었다(비히클; 평균 형광 ± SEM).

래트의 해마 배양액에서 신경돌기 증식물을 증식시키는 rhEPO, 토피라메이트 및 rhEPO 및 토피라메이트의 능력을 상기 기술된 방법에 따라 측정하고 표 2에 결과를 나타낸다. 표 2에서 각 케이스 또는 치료법에 대한 측정값은 (비히클 대조군으로부터의) 8개의 시험 관측값의 평균 변화율(%)을 나타낸다. 표 2에서 사용되는 바 약어 NT는 시험하지 않은 농도를 나타낸다.

표 2

래트 해마 배양액에서의 신경돌기 증식물

농도	rhEPO	토피라메이트
1fM	21	NT
10fM	15	NT
100fM	12	33
1pM	20	14
10pM	21	5
100pM		-9

농도	rhEPO + 1pM TPM (예측치)	rhEPO + 1pM TPM (측정치)	rhEPO + 100pM TPM (예측치)	rhEPO + 100pM TPM (측정치)
1fM	35	37 *	12	30 *
10fM	29	40 *	6	29 *
100fM	26	38 *	3	31 *
1pM	34	32	11	20 *
10pM	35	12	12	13

<110> 상기 열거한 결과는 다양한 농도로 토피라메이트 및 rhEPO 둘 모두로 처리된 해마 신경 세포에서 신경돌기 증식물이 현저하게 증가되었음을 보여준다. 이 데이터는 수개의 특정 농도로 토피라메이트 및 rhEPO 둘 모두 투여된 경우의 신경돌기 증식물 증식 효과가 따로따로 시험된 토피라메이트 및 rhEPO의 신경돌기 증식물 증식 효과와 비교하여 더욱 강하다는 것을 나타낸다. 즉, 세포 배양액을 토피라메이트 및 rhEPO 둘 모두로 처리하였을 때 해마 신경 세포에서 상승적 증식 반응(*)을 획득하였다. 상승 반응은 각 치료법에 대한 반응의 합으로부터 예측되었던 효능보다 더욱 우수하였다.

<111> 실시예 3

<112> 래트 피질 세포에 대한 신경돌기 증식물 MAP2-FITC 에세이

<113> 평판 배양을 하여 24시간 후, 상기 기술된 바와 같이 제조된 래트의 피질 세포 배양액을 비히클(인산 완충처리된 염수 + 0.1% 우혈청 알부민; Sigma), 토피라메이트, EPO (rhEPO; 0.2 M 시트레이트중 50 μM 저장액, 인산 완충처리된 염수중 적절한 농축액으로 희석된 0.585 g/L NaCl + 0.1% 우혈청 알부민(BSA; Sigma)) 또는 토피라메이트 및 EPO의 배합물로 처리하였다. 배양 3일째, 배지를 흡출하고 신선한 배지 및 시험 화합물로 교체하였다. 배양 1주째, 세포를 15분동안 10% 인산-완충처리된 포르말린으로 고정시킨 후 인산 완충처리된 염수로 세정하고 30분동안 차단 혈청(말 혈청; 인산 완충처리된 염수중 1: 50 희석액; Vector Labs)에 놓았다. 배양액을 인산 완충처리된 염수로 다시 세정하고 일차 항체중에서 2시간동안 인큐베이션시켰다(미소관-관련 단백질-2 (MAP-2)는 가지돌기에 대한 특이성 마커이다; 항-마우스 모노클로날(Chemicon); 항체 희석액중 MAP-2의 1: 1000 희석액(Zymed)). 음성 대조군 웰을 오직 항체 희석액중에서만 인큐베이션시켰다. 항체와 함께 또는 항체없이 인큐베이션된 블랭크 웰(무세포)에 의해 배경 시그널을 측정하였다. 배양액을 인산 완충처리된 염수로 다시 세정하고 1시간동안 형광-표지된 이차 항체(FITC; 항-마우스 IgG; 흡착된 래트; DPBS중 1: 50 희석액; Vector Labs)에 놓았다. 배양액을 최종적으로 인산 완충처리된 염수로 세정하였다. 플레이트를 Cytofluor 4000 형광 플레이트 판독기상에서 판독하였다. 신경돌기 증식물을 대조군으로부터의 변화율(%)로서 나타내었다(비히클; 평균 형광 ± SEM).

<114> 래트의 피질 배양액에서 신경돌기 증식물을 증식시키는 rhEPO, 토피라메이트 및 rhEPO 및 토피라메이트의 능력을 상기 기술된 방법에 따라 측정하고 표 3에 결과를 나타낸다. 표 2에서 각 케이스 또는 치료법에 대한 측정값은 (비히클 대조군으로부터의) 8개의 시험 관측값의 평균 변화율(%)을 나타낸다. 표 2에서 사용되는 바 약어 NT는 시험하지 않은 농도를 나타낸다.

<115> 표 3

<116> 래트 피질 배양액에서의 신경돌기 증식물

농도	rhEPO	토피라메이트
1fM	-14	NT
10fM	-2	NT
100fM	10	24
1pM	19	23
10pM	24	30
100pM		37

농도	rhEPO + 1pM TPM (예측치)	rhEPO + 1pM TPM (측정치)	rhEPO + 100pM TPM (예측치)	rhEPO + 100pM TPM (측정치)
1fM	9	20 *	23	34 *
10fM	21	33 *	35	47 *
100fM	33	21	47	34
1pM	42	23	56	20
10pM	47	29	61	17

<117>

<118> 상기 열거한 결과는 다양한 농도로 토피라메이트 및 rhEPO 둘 모두로 처리된 피질 신경 세포에서 신경돌기 증식물이 현저하게 증가되었음을 보여준다. 이 데이터는 수개의 특정 농도로 토피라메이트 및 rhEPO 둘 모두 투여된 경우의 신경돌기 증식물 증식 효과가 따로따로 시험된 토피라메이트 및 rhEPO의 신경돌기 증식물 증식 효과와 비교하여 더욱 강하다는 것을 나타낸다. 즉, 세포 배양액을 토피라메이트 및 rhEPO 둘 모두로 처리하였을 때 피질 신경 세포에서 상승적 증식 반응(*)을 획득하였다. 상승 반응은 각 치료법에 대한 반응의 합으로부터 예측되었던 효능보다 더욱 우수하였다.

<119> 각각의 상기 에세이에서 관찰된 바와 같이 토피라메이트 및 rhEPO 둘 모두를 동일한 세포 배양액에 투여하였을 때 상승 신경돌기 증식 효과에 의해 시냅스 접촉 및 연결을 다시 정착(re-establish)시키고, 신경 세포 및 신경 흐름을 안정화시켜 세포세포를 유지시키고 수복시키는 이로인 잇점을 예측할 수 있다. 이는 시냅스 접촉 및 연

결의 손실 및 신경 세포 및 신경호름의 뚜렷한 파괴와 관련되는 신경성 기능장애에 대한 내재된 병태생리학상 예측되는 잇점이라고 해석된다.

- <120> 따라서, 신경계 기능장애를 치료하기 위하여, 하나 이상의 프락토피라노오스 설파메이트를 동시요법으로서 에리트로포이에틴과 함께 투여할 수 있고, 여기에서 프락토피라노오스 설파메이트(들)의 양 및 에리트로포이에틴의 양은 상승효과를 얻기 위하여 선택된다. 더욱 특히, 프락토피라노오스 설파메이트는 약 10 내지 1000 mg 범위의 투여량으로 투여되고 에리트로포이에틴은 약 1 내지 15000 I. U./kg, 또는 약 1 내지 10000 I. U./kg 또는 약 1 내지 15000 I. U./kg(체중) 범위의 투여량으로 투여된다.
- <121> 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위하여 하나 이상의 프락토피라노오스 설파메이트, EPO 또는 그의 배합물을 통상의 약제학적 배합 기술에 따라 약제학으로 허용가능한 담체와 밀접하게 혼합하고, 여기에서, 담체는 투여에 바람직한 제형에 따라 매우 다양한 형태를 선택할 것이고, 예를 들면, i.v. 멸균 주사용 제형은 적절한 가용화제를 사용하여 제조될 수 있다.
- <122> 바람직하게는 약제학적 조성물(들)은 경구, 비경구, 비강, 설하 또는 직장 투여를 위해, 또는 흡입 또는 주입에 의한 투여를 위해 정제, 환제, 캡슐, 캡슐(각각은 즉효성, 지효성 및 서방성 제형을 포함함), 분말, 과립, 멸균 비경구용 용액 또는 현탁액, 계량된 에어로졸 또는 액체 스프레이, 드롭, 앰플, 자동주사 기구 또는 좌제와 같은 단위 투여형이다. 또한, 상기 조성물은 주 1회, 월 1회 투여에 적합한 형태로 존재할 수 있다; 예컨대, 데카노에이트 염과 같은 활성 화합물의 불용성 염은 근육내 주사를 위한 데포(depot) 제제로 제공된다.
- <123> 정제와 같은 고형 조성물을 제조하는 경우, 본 주요 활성 성분(들)을 약제학적 담체, 예를 들어 옥수수 전분, 락토오스, 수크로오스, 솔비톨, 활석, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 디칼슘 포스페이트 또는 검과 같은 통상의 정제화 성분, 및 다른 약제학적 희석제(예, 물)와 혼합하여 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 균일한 혼합물을 함유하는 고형의 전제제(pre-formulation) 조성물을 형성한다. 상기 전제제 조성물이 균질하다는 경우, 이는 조성물이 정제, 환제 및 캡슐과 같이 동일한 유효 투여 형태로 쉽게 분할될 수 있도록 활성 성분이 조성물 전체에 균일하게 분산되어 있음을 의미한다. 그 후, 이런 고형 전제제 조성물은 적합한 양의 본 발명의 활성 성분을 함유하는 상술한 형태의 단위 투여형으로 분할된다. 신규한 조성물의 정제 또는 환제는 코팅될 수 있거나 그렇지 않으면 지속 작용의 이점을 제공하는 투여형을 나타내도록 혼합될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있고, 후자는 전자를 싸는 형태로 할 수 있다. 두 성분은 위장에서의 분해를 방지하고, 방출의 지연 또는 십이지장내로 내부 성분을 통과시키기 위해 장용피에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 장용층 또는 코팅에 사용할 수 있고, 상기 물질은 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 다수의 중합체 산을 포함한다.
- <124> 정제 또는 캡슐의 형태로 경구 투여하는 경우, 활성 약물 성분(들)은 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 경구의 비독성인 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체와 배합될 수 있다. 또한, 원하거나 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 현탁제, 봉해제, 착색제, 착향제, 감미제, 방부제, 염료, 코팅 및 다른 불활성의 약제학적 부형제가 또한 혼합물내로 혼입될 수 있다. 적합한 결합제로는 전분, 젤라틴, 글루코스 또는 베타-락토오스와 같은 천연 당, 옥수수 감미제, 아카시아, 트라가칸트 또는 소듐 올리에이트, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드 등과 같은 천연 및 합성 검이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 봉해제로는 전분, 메틸 셀룰로스, 아가, 벤토나이트, 크산탄 검 등이 포함되나 이들에 한정되지 않는다.
- <125> 경구 또는 주사에 의한 투여를 위해 액체 제제를 제조하는 경우, 본 주요 활성 성분(들)을 약제학적 담체, 예를 들어 수용액, 적절히 착향된 시럽, 수성 또는 유성 현탁액, 및 면실유, 참깨유, 코코넛유 또는 낙화생유와 같은 식용유를 갖는 착향된 유제, 및 에릭시르제 및 유사한 약제학적 부형제와 혼합한다. 수성 현탁액을 위한 적합한 분산제 또는 현탁제로는 트라가칸트, 아카시아, 알지네이트, 텍스트란, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐-피롤리돈 또는 젤라틴과 같은 합성 및 천연 검이 포함된다. 비경구 투여에 유용한 형태로는 멸균용액, 유제 및 현탁액이 포함된다. 정맥내 투여가 필요한 경우, 일반적으로 적합한 방부제를 함유하는 등장제제가 사용된다.
- <126> 또한, 활성 약물 성분(들)은 다르게는 적합한 비강 부형제의 국소 사용 또는 당업자들에게 잘 알려진 경피 피부 패취를 통해 비강 형태로 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여하기 위해, 약물 투여는 물론 투여요법 전체에 걸쳐 간헐적이라기 보다는 연속적일 것이다.
- <127> 활성 약물 성분(들)은 예를 들어 미국특허 제 5,354,934호(WIPO 공개 W095/03034)에 콜린(Colin) 등에 의해 개

시된 바와 같이 폐 투여를 위해 안정한 제형을 통해 투여될 수 있다. 활성 약물 성분(들)은 또한 예를 들어 1999년 12월 14일 특허허여된 미국특허 제 6,001,800호에 메타(Mehta) 등에 의해 개시된 바와 같이 분무 건조 제형의 형태로 투여될 수 있다.

<128> 본 활성 약물 성분(들)은 작은 단일라멜라 소포, 큰 단일라멜라 소포 및 다중라멜라 소포와 같은 리포솜 운반 시스템의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포파티딜콜린과 같은 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다.

<129> 본 활성 약물 성분(들)은 또한 화합물 분자가 커플링되는 개별적 담체로서 모노클로날 항체의 사용에 의해 또한 운반될 수 있다. 본 활성 약물 성분(들)은 또한 표적가능한 약물 담체로서 용해가능한 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록시프로필메트 아크릴아미드페놀, 폴리하이드록시에틸아스파르트아미드페놀, 또는 폴리에틸-에네옥사이드폴리신을 포함할 수 있다. 또한, 본 활성 약물 성분(들)은 약물의 조절된 방출에 유용한 일군의 생분해성 중합체, 예를 들어 폴리락트산, 폴리엠폰 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리스시아노아크릴레이트 및 교차결합되거나 양친성의 하이드로젤의 블록공중합체와 커플링될 수 있다.

<130> 전술한 명세서는 설명의 목적을 위해 제공된 예와 함께 본 발명의 원리를 교시하나, 본 발명의 실시는 다음의 청구 범위 및 그에 상응하는 범위내에서 통상의 변경, 개작 및/또는 변형 모두를 포괄하는 것으로 이해될 것이다.