



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0056731  
(43) 공개일자 2008년06월23일

- (51) Int. Cl.  
A61K 31/427 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2008-7009295  
(22) 출원일자 2008년04월18일  
심사청구일자 없음  
번역문제출일자 2008년04월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2006/036597  
국제출원일자 2006년09월20일  
(87) 국제공개번호 WO 2007/038112  
국제공개일자 2007년04월05일
- (30) 우선권주장  
60/719,353 2005년09월22일 미국(US)  
60/727,377 2005년10월17일 미국(US)

- (71) 출원인  
에스비 팜코 푸에르토 리코 인크.  
푸에르토 리코 산 주안 무노즈 리베라 애버뉴 254  
비비브이 타워 에잇쓰 플로어 씨/오 에프지알 코  
포레이트 서비스즈 인 더 프렌티스 홀 코프. 시스  
템 (우편번호 00918)
- (72) 발명자  
로지즈, 알렌, 디.  
미국 27709 노쓰 캐롤라이나주 더럼 피. 오. 박  
스 13398 파이프무어 드라이브 글락소스미스클라  
인 내  
히필드, 조안  
영국 씨엠19 5에이더블유 에섹스 할로우 씨드 애  
비뉴 뉴프론티어즈 사이언스 파크 사우쓰 글락소  
스미스 클라인 내  
사운더스, 앤, 엠.  
미국 27709 캐롤라이나주 더럼 피. 오. 박스  
13398 파이프 무어드라이브 글락소스미스클라인  
내
- (74) 대리인  
김영, 양영준

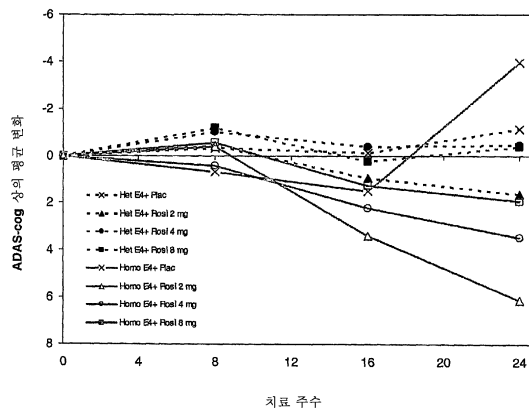
전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 인지 기능의 개선을 위한 로시글리타존 및 도네페질의조합물

(57) 요약

본 발명은 특히, 알츠하이머병 또는 기타 치매 및 경도 인식 장애를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 경구 투여 형태에 관한 것이다.

대표도 - 도3



**특허청구의 범위**

**청구항 1**

로시글리타존 (rosiglitazone) 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 (donepezil) 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 제약상 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 조성물.

**청구항 2**

경도 인식 장애, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게서 인지 기능을 개선시키는데 사용하기 위한, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 제약상 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 조성물.

**청구항 3**

경도 인식 장애, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 안전한 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에게서 인지 기능을 개선시키는 방법.

**청구항 4**

경도 인식 장애, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게서 인지 기능을 개선시키기 위한 작용제를 제조하는데 있어서의, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 용도.

**청구항 5**

경도 인식 장애, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게서 인지 기능을 개선시키는데 있어서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 조합물.

**청구항 6**

제2항, 제3항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성이 아닌 것인 조성물, 방법, 용도 또는 조합물.

**청구항 7**

제2항, 제3항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 APOE4 대립 유전자를 보유하고 있지 않은 것인 조성물, 방법, 용도 또는 조합물.

**청구항 8**

i) 대상체가 APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성이 아니라는 것을 결정하기 위해 대상체를 스크리닝하는 단계; 및

ii) 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 안전한 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계

를 포함하는, APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성이 아니고 경도 인식 장애(MCI), 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게서 인지 기능을 개선시키는 방법.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 스크리닝 단계 (i)이, 대상체가 APOE4 대립 유전자의 단일 카피를 보유하고 있는지를 결정하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 10**

제8항에 있어서, 스크리닝 단계 (i)이, 대상체가 APOE4-인지를 결정하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 11**

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 MCI (특히 기억상실성 MCI)로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 것인 방법.

**청구항 12**

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 알츠하이머병으로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 것인 방법.

**청구항 13**

대상체가 APOE4 대립 유전자의 0개 또는 1개의 카피를 보유하고 있는지를 결정하기 위해 스크리닝하는 것을 포함하는, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 것에 대한 대상체의 반응을 예측하기 위한 보조로서 MCI, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체를 스크리닝하는 방법.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 대상체가 APOE4-인지를 결정하기 위해 스크리닝하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 15**

(i) 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물; 및 (ii) APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성이 아닌 대상체에게 PPAR-감마 작용제(agonist) (전형적으로, 제약 조성물의 형태임)를 투여하는 것에 관해 지시한 지시 사항을 포함하는 키트.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 로시글리타존이 로시글리타존 말레에이트의 형태인 조성물, 방법, 용도, 조합물 또는 키트.

**청구항 17**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 도네페질이 도네페질 히드로클로라이드의 형태인 조성물, 방법, 용도, 조합물 또는 키트.

**청구항 18**

제1항, 제2항, 제16항 또는 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 경구, 비경구 (피하, 피내, 근육내, 정맥내 및 동맥내 포함), 흡입 (각종 유형의 계량식 가압 에어로솔, 분무기 또는 흡입기를 통하여 생성될 수 있는 미립 분진 및 미스트 포함), 경피 (예를 들어, 피부 패치에 의한 것 포함), 직장 및 국소 (피부, 볼내, 설하 및 안내 포함) 투여용으로 제형화되는 조성물.

**청구항 19**

수성 매질과의 접촉시 즉시 방출되도록 제형화된, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물; 및

수성 매질과의 접촉시 변형 방출되도록 제형화된, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물

을 포함하는 경구 투여 형태.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 제1 조성물과 제2 조성물이 다중-입자인 경구 투여 형태.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 다중-입자가 약물 피복되거나 약물 함유 락토스 구인 경구 투여 형태.

**청구항 22**

제20항 또는 제21항에 있어서, 제1 조성물을 포함하는 다중-입자가 피복되지 않고, 제2 조성물을 포함하는 다중-입자가 장용 피복된 것인 경구 투여 형태.

**청구항 23**

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 다중-입자가 캡슐 내로 충전된 것인 경구 투여 형태.

**청구항 24**

제19항에 있어서, 제1 조성물과 제2 조성물이 2개 이상의 별개 층에 배열되는 정제 형태를 취하는 경구 투여 형태.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 제1 조성물과 제2 조성물이 2개의 별개 층에 배열된 것인 경구 투여 형태.

**청구항 26**

제24항에 있어서, 즉시 방출형 조성물이 사카로스를 포함하는 것인 경구 투여 형태.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 즉시 방출형 조성물이 락토스를 포함하고, 임의로 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 것인 경구 투여 형태.

**청구항 28**

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 변형 방출이 지연 및/또는 지속 방출을 포함하는 것인 경구 투여 형태.

**청구항 29**

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 조성물이 정제 제형 중에 지속 방출형 조성물을 포함하는 것인 경구 투여 형태.

**청구항 30**

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 조성물이 반투과성 막으로 피복된 다중-입자 형태의 지속 방출형 조성물을 포함하는 것인 경구 투여 형태.

**청구항 31**

제19항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 피복재로 피복된 경구 투여 제형.

**청구항 32**

제19항 내지 제30항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 경구 투여 형태를 포함하는 침식가능한 코어와, 이러한 코어를 둘러싸고 있는 침식가능한 피복재를 포함하며, 침식가능한 피복재가 이러한 피복재를 통하여 실질적으로 완전하게 연장되지만 코어를 관통하고 사용 환경으로부터 코어로 소통되지 않는 하나 이상의 개구를 포함하며, 여기서 코어로부터의 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 방출이 실질적으로 상기 개구(들)를 통하여 일어나고 예정된 pH 조건 하에 상기 피복재의 침식을 통하여 일어나는 경구 투여 제형.

**청구항 33**

제32항에 있어서, 피복재의 침식이 pH 의존적인 경구 투여 제형.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 침식가능한 피복재가 장용 피복재인 경구 투여 형태.

**청구항 35**

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 피복재 내의 개구가 약 0.19 내지 약 50.3 mm의 범위이며, 이것이 직경이 0.5 mm 내지 8 mm인 환상 개구에 상응하는 것인 경구 투여 형태.

**청구항 36**

제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 코어가 제1 조성물과 제2 조성물의 별개의 층을 포함하고, 제1 개구가 제1 조성물에 대한 접근을 제공하고 제2 개구가 제2 조성물에 대한 접근을 제공하도록 배열된 2개의 개구를 피복재가 포함하는 것인 경구 투여 형태.

**청구항 37**

제19항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 경도 인식 장애, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게서 인지 기능을 개선시키는데 사용하기 위한 경구 투여 형태.

**청구항 38**

제19항 내지 제36항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 경구 투여 형태를, 경도 인식 장애, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에게서 인지 기능을 개선시키는 방법.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 대상체가 APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성이 아닌 것인 방법.

**청구항 40**

제38항에 있어서, 대상체가 APOE4 대립 유전자를 보유하고 있지 않는 것인 방법.

**청구항 41**

- i) 대상체가 APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성이 아니라는 것을 결정하기 위해 대상체를 스크리닝하는 단계; 및
- ii) 제19항 내지 제36항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 경구 투여 형태를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성이 아니고 MCI, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게서 인지 기능을 개선시키는 방법.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 스크리닝 단계 (i)이, 대상체가 APOE4 대립 유전자의 단일 카피를 보유하고 있는지를 결정하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 43**

제41항에 있어서, 스크리닝 단계 (i)이, 대상체가 APOE4-인지를 결정하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 44**

제38항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 MCI (특히 기억상실성 MCI)로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 것인 방법.

**청구항 45**

제38항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 알츠하이머병으로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 것인 방법.

**청구항 46**

제19항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 로시글리타존이 로시글리타존 말레에이트의 형태인 경구 투여 형태.

**청구항 47**

제19항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 도네페질이 도네페질 히드로클로라이드의 형태인 경구 투여 형태.

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 특히, 특정 조성물; 경도 인식 장애, 알츠하이머병 또는 기타 치매를 치료 또는 예방하는데 있어서의 그의 용도; 및 상기 조성물을 사용하는 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 특히 본 발명은 콜린에스테라제 억제제, 특히 도네페질 (donepezil)을 PPAR- $\gamma$  작용제(agonist), 특히 로시글리타존 (rosiglitazone)과 함께 포함하는 조성물에 관한 것이다.

**배경기술**

<2> 알츠하이머병 (AD)은 바이에른인 정신과 의사 알로이스 알츠하이머 (Alois Alzheimer)가 1907년에 최초로 보고 하였다. 이는 점진적으로 쇠약해지는 질병이고 치매의 가장 흔한 원인이다. 전형적인 증상으로는 기억 장애, 인지 기능 장애, 행동 변화 (편집증, 망상, 억제 상실 포함) 및 언어 기능 감퇴가 있다. 병리학적으로는 AD가 전통적으로, 2가지 별개 유형의 뇌 병변 - 신경염성 플라크 (종종 노인성 플라크로서 지칭되기도 함) 및 신경섬유 매듭이 존재하는 것을 특징으로 하였다.

<3> 신경염성 플라크는 단면적이 대략 10 내지 150  $\mu\text{m}$ 이고 축삭 손상 및 수지상 손상과 연관되는, 전형적으로 섬유상 형태의 세포외 아밀로이드  $\beta$ -단백질 ( $A\beta$ ) 침전물이다.  $A\beta$ 는 일련의 세크레타제에 의한 아밀로이드 전구체 단백질 (APP)의 절단에 의해 형성된다. 40개 잔기 펩티드인  $A\beta_{40}$ 은 통상적으로 세포에 의해 가장 많은 양으로 생성되는  $A\beta$  형태이지만, 신경염성 플라크 내에서 발견되는  $A\beta$ 의 상당량은 42개 아미노산을 함유하고 있다 ( $A\beta_{42}$ ).  $A\beta_{42}$ 는  $A\beta_{40}$  보다 상당히 더 소수성이므로, 응집되기가 더 쉽지만,  $A\beta_{40}$ 이 상기 플라크 내에 국제하기도 한다. 신경염성 플라크는 상당 기간에 걸쳐 발생하는 것으로 여겨진다 (수 개월 내지 수 년). 플라크 형태의 아밀로이드 침전은 임상적 증상이 발현되기 전에 일어나는 것으로 공지되어 있지만, 아밀로이드 침전 정도와 인식 장애 간의 상관 관계는 여전히 쟁점이 되고 있다.

<4> 신경섬유 매듭은 AD 환자로부터의 신경세포의 핵주위 세포질 내에서 통상 발견된다. 이러한 매듭은 나선으로 감긴 필라멘트 쌍으로부터 형성된다. 이들 고도의 불용성 필라멘트는 비정상적 과인산화 상태의 미소관 관련 단백질 tau로 구성되는 것으로 밝혀졌다. 매듭 형성은  $A\beta$ 가 점차적으로 축적됨에 따른 신경세포에 의한 반응이라는 몇몇 증거가 있다.

<5> 임상적으로 전형적인 AD는 상염색체 우성 방식으로 유전될 수 있지만, 대부분의 질병 증례 (대략 90%)는 산발성인 것으로 간주된다. 보다 드문 가족성 AD가 일반적으로 산발성 AD (그 자체로는, 후기-발병 AD 또는 LOAD로서 종종 공지되기도 함) 보다 훨씬 더 초기에 나타난다는 것을 제외하고는, 이들 두 가지 형태의 질병은 표현형별로 매우 유사하다. 이러한 일반적 표현형별 유사성은 상염색체 우성 형태의 근간이 되는 기전에 있어서 특징적인 정보 [예를 들어, APP에서의 돌연변이 및 프레세닐린 (presenilin) 1 및 2 유전자]가 후기 발병 산발성 형태의 AD와 관련이 있다고 제안하고 있다. 일반적으로, 가족성 AD는  $A\beta$  생성 증가와 연관이 있는 반면, 산발성 AD는 정기적인  $A\beta$  생성물의 제거율 상의 결함 때문일 수 있다.

<6> 산발성 AD에 대한 수 많은 원인이 확인되었는데, 이에는 연령, 저 콜레스테롤 농도, 고 수축기 혈압, 고 글루코스 농도, 고 인슐린 농도, 비정상적인 내당능 및 아포지단백질 E의 e4 대립 유전자의 존재가 포함된다 [참고: Kuusisto J et al. BMJ 1997 315:1045-1049].

<7> AD에 대한 추가의 정보에 관해서는 일반적으로 다음 문헌을 참고할 수 있다 [참고: Selkoe D Physiol. Rev. 2001 81(2):741-766; Watson G et al. CNS Drugs 2003 17(1):27-45].

<8> 경도 인식 장애는 병적 상태 이전의 기준선으로부터는 검출가능하지만, AD에 대한 진단 기준을 충족시키지 못하는 충분히 중증이 아닌 약한 수준의 인지 기능 장애를 대상체에게 나타내게 하는 질환이다. 이와 같이, MCI는 정

상적인 노령 대상체의 정상적인 인지 기능과 치매에 있어서의 비정상적인 인지 기능 사이의 전이 상태로서 간주될 수도 있다. MCI는 검출되는 인지 결핍 유형을 기준으로 하여 여러 범주로 세분될 수 있다. 단순한 기억 결핍은 기억상실성 MCI의 특징을 나타내는 반면, 기타 유형의 MCI는 기억을 포함한 다중 인지 도메인 상의 결핍, 또는 단일 비-기억 도메인 상의 결핍을 포함한다. 기억상실성 MCI가 AD로 진행되는 속도는 코호트 (cohort) 연구에서 측정된 결과 매년 10 내지 20% 범위였다. 보다 많은 정보는 다음 문헌을 참고할 수 있다 [참고: Petersen et al. Arch Neurol 2001 58: 1985-1992].

- <9> 유사하게 인지 결핍을 유발시키는 기타 치매에는 혈관성 치매, 레비소체 (Lewy body) 치매, 전측두엽 치매 및 파킨슨병과 연관된 치매가 포함된다.
- <10> 아포지단백질은 뇌 발생, 시냅스 형성 (synaptogenesis) 및 신경세포 손상에 대한 반응과 연관이 있는 당단백질이다. 아포지단백질 E (ApoE)는 혈장 지단백질의 한 가지 단백질 성분이다. 단일 유전자 자리에서 3가지 대립 유전자 생성물인 3가지 주요 ApoE 이소형 (즉, ApoE2, ApoE3 및 ApoE4)이 있다. 따라서, 개개인은 동형 접합성 (APOE2/2, APOE3/3 또는 APOE4/4)이거나 이형 접합성 (APOE2/3, APOE2/4 또는 APOE3/4)일 수 있다. 가장 흔한 대립 유전자는 백인 (Caucasian) 집단에서 대략 0.78의 대립 유전자 빈도를 갖는 APOE3이고 [참고: Bales KR et al. Mol. Interventions 2002 2: 363-375], 가장 흔한 유전자형은 APOE3/3이다.
- <11> 상기 3가지 이소형의 아미노산 서열은 단지 약간의 변동만을 나타내는데, 이는 다음 표 1에 요약되어 있다.

**표 1**

- <12> 아포지단백질 이소형 상의 아미노산 서열 변동

	ApoE2	ApoE3	ApoE4
잔기 112	시스테인	시스테인	아르기닌
잔기 158	시스테인	아르기닌	아르기닌

- <13> APOE4 대립 유전자 보유와 AD 발생 위험 간의 연관성은 이전에 공지되었고 당해 분야의 문헌에 잘 보고되었다 [참고: Strittmatter WJ et al. PNAS 1993 90: 1977-1981; Roses AD Ann Rev Med 1996 47: 387-400]. 그러나, APOE 유전자형별 검사 만으로는 AD에 대한 충분한 진단 검사가 아닌데, 이는 e4 대립 유전자의 존재 여부가 감수성 인자이지만 질병을 유발시키지는 않기 때문이다 [참고: Mayeux R et al. New Engl. J. Med. 1998 338:506-511].
- <14> 2개의 APOE4 대립 유전자를 갖는 개개인에게서 연령 조정된 AD 위험률은 단지 1개의 APOE4 대립 유전자를 갖는 개개인에게서의 AD 위험률의 3배 이상인 것으로 밝혀졌는데, 이는 결국 APOE4 대립 유전자를 갖지 않는 개개인에게서의 AD 위험률의 약 3배이다 [참고: Corder et al. Science 1993 261(5123):921-3; Kuusisto J et al. BMJ 1994 309:636-638]. 기타 AD 환자와 비교해서, APOE4에 대해 동형 접합성인 환자는 발병 연령이 보다 어리고, 아밀로이드 부하량이 증가하며 아세틸콜린 수준이 감소하였다. APOE4 대립 유전자 빈도는 인종 집단에 따라 다양한데, 백인 집단에서는 대략 0.15이지만, AD 환자에게서는 0.4 이하인 것으로 밝혀졌다 [참고: Saunders et al. Neurology 1993 43(8): 1467-72].
- <15> 3가지 공통의 대립 유전자 중에서 가장 희귀한 APOE2는 가장 흔한 APOE3 대립 유전자와 비교해서 보호 효과를 나타내는 것으로 제안되었는데, APOE2 대립 유전자를 갖는 개개인은 일반적으로, 이를 갖지 않는 개개인 보다 더 나중에 발병하는 것으로 나타났다 [참고: Corder et al. Nature Genetics 1994 7(2):180-4; Bales KR et al. Mol Interventions 2002 2: 363-375]. APOE2 대립 유전자 빈도는 백인 집단에서 대략 0.07인 것으로 밝혀졌다. 보다 최근의 데이터에 따르면, 가능한 AD 증상이 일단 나타나면 APOE4 상태는 전혀 진행되지 않았다.
- <16> 글루코스 대사는 중추 신경계 내의 세포 기능에 있어 결정적으로 중요하다. 국소적으로 특이적인 뇌 글루코스 대사 저하가 AD 환자에서 입증되었고 [참고: Reiman EM et al. New Eng J Med 1996 334: 752-758; Alexander, GE et al. Am J Psychiatry 2002 159:738-745], LOAD 및 가족성 AD 둘 다에서 입증되었다 [참고: Small GW et al., PNAS 2000 97: 6037-6042].
- <17> AD 발생 위험이 있는 환자에게서의 뇌 글루코스 대사 저하는 APOE 상태와 연관이 있는데, 이는 국소적으로 특이적인 패턴의 뇌 글루코스 대사 저하가 1개 또는 2개의 APOE4 대립 유전자를 보유하고 있는 개개인에게서 임상 증상이 발병할 것으로 예상되는 연령 이전 수 년 동안 검출될 수 있기 때문이다 [참고: Reiman EM et al. New Eng J Med 1996 334: 752-758; Rossor M et al., Annals NY Acad Sci 1996 772:49-56; Small GW et al., PNAS

2000 97: 6037-6042].

- <18> 인슐린은 또한 말초 및 중추 에너지 대사에 있어 상당히 중요하다. 췌장 β-세포에 의해 분비되는 경우, 혈장 인슐린은 급식과 단식 주기를 통하여 혈당치를 조절하는 작용을 하고, 인슐린 민감성 조직에서의 글루코스 흡수율은 인슐린-민감성 글루코스 수송인자에 의해 제어된다. 혈당이 상승하면 인슐린이 방출되지만, 혈당이 저하되면 역-조절성 호르몬이 방출되어 간에 의한 글루코스 배출이 증가된다. 유형 II 당뇨병은 글루코스 흡수를 자극할 수 있는 인슐린의 능력 저하, 간내 글루코스 배출을 억제시킬 수 있는 인슐린의 능력 저하 (인슐린 저항성으로서 공지됨), 및 인슐린 저항성을 보상하기 위한 불충분한 인슐린 분비 반응으로부터 비롯된다.
- <19> 인슐린은 인슐린 수용체-매개된 수송 공정에 의해 혈액/뇌 장벽을 가로질러 수송된다. 말초 수준의 인슐린은 중추 신경계 (CNS)의 수준과 상관이 있는 경향이 있는데, 즉 말초 인슐린이 증가하면 CNS 인슐린 증가한다. 명백한 증거는 인슐린이 정상적인 기억 기능에 일부 관여하고 있고, 말초 인슐린 대사 장애, 예를 들어 인슐린 저항성 및 고인슐린혈증은 기억에 불리한 영향을 미칠 수도 있다고 제안한다. 인슐린-증진된 글루코스 활용 증가로 인해, 신경전달물질 아세틸콜린 합성에 있어 주요 기질인 아세틸-CoA가 당분해적 생성될 수 있다. 아세틸콜린 수준 저하가 AD의 주요 특징이다.
- <20> 페록시솜 증식인자-활성화 수용체 감마 (PPAR-감마)는 리간드 활성화 전사 인자의 스테로이드/갑상선/레티놀 수용체 초분자군의 오르판 (orphan) 구성원이다. PPAR-감마는 독립적 유전자에 의해 암호화된 밀접하게 관련된 PPAR 아계열 중의 하나이다 [참고: Dreyer C et al. Cell 1992 68:879-887; Schmidt A et al. Mol. Endocrinol. 1992 6:1634-1641; Zhu et al. J. Biol. Chem. 1993 268:26817-26820; Kliewer SA et al. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1994 91:7355-7359]. 3가지 포유류 PPAR을 분리하였고, 이는 PPAR-알파, PPAR-감마 및 PPAR-델타 (NUC-1로서 공지되기도 함)로 명명되었다. 이들 PPAR은 PPAR 반응 요소 (PPRE)로서 명명된 DNA 서열 요소와 결합함으로써 표적 유전자의 발현을 조절한다. 현재까지, PPRE는 지질 대사를 조절하는 단백질을 암호화하는 수 많은 유전자의 증강인자로서 확인되었는데, 이는 PPAR이 지질생성 신호 전달 캐스케이드 및 지질 생체 항상성에 있어 중요한 역할을 한다는 것을 제안하고 있다 [참고: Keller H et al. Trends Endocrin. Met. 1993 4:291-296].
- <21> 유럽 특허 제306228호에는 유형 II 당뇨병을 치료하는데 있어서 인슐린 감작제로서 사용하기 위한 티아졸리딘디온 유도체인 특정 부류의 PPAR-감마 작동제가 기재되어 있다. 이들 화합물은 항-고혈당 활성을 지니고 있다. 상기 특허에 기재된 한 가지 바람직한 화합물은 화학명 5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온이고, 일반명 로시글리타존으로 제공되었다. 이러한 화합물의 염 (말레에이트 염 포함)이 WO 94/05659에 기재되어 있다. 유럽 공개특허공보 제0008203호, 제0139421호, 제0032128호, 제0428312호, 제0489663호, 제0155845호, 제0257781호, 제0208420호, 제0177353호, 제0319189호, 제0332331호, 제0332332호, 제0528734호, 제0508740호; 국제 공개특허공보 92/18501, 93/02079, 93/22445 및 미국 특허 제5104888호 및 제5478852호에는 또한, 특정의 티아졸리딘디온 PPAR-감마 작동제가 기재되어 있다. 언급될 수 있는 구체적 화합물에는 5-[4-[2-(5-에틸-2-피리딜)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 [피오글리타존 (pioglitazone)으로서 공지되기도 함], 5-[4-[(1-메틸시클로헥실)메톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 [시글리타존 (ciglitazone)으로서 공지되기도 함], 5-[[4-[(3,4-디히드로-6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸-2H-1-벤조피란-2-일)메톡시]페닐]메틸]-2,4-티아졸리딘디온 [트로글리타존 (troglitazone)으로서 공지되기도 함] 및 5-[(2-벤질-2,3-디히드로벤조피란)-5-일메틸]티아졸리딘-2,4-디온 [엔글리타존 (englitazone)으로서 공지되기도 함]이 포함된다.
- <22> 미국 특허 제6,294,580호 (그의 전문이 본원에 참고로 도입된다)에는 티아졸리딘디온 부류가 아님에도 불구하고, 대신 유형 II 당뇨병을 치료하는데 있어서 인슐린 감작제로서 유효한 티로신의 O- 및 N-치환된 유도체인 일련의 PPAR 감마 작동제 화합물이 기재되어 있다. 한 가지 화합물은 화학명 N-(2-벤조일페닐)-O-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)에틸]-L-티로신 [2(S)-(2-벤조일-페닐아미노)-3-(4-[2-5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에톡시]-페닐]-프로피온산, 또는 일반명 파르글리타자르 (farglitazar)를 갖는다.
- <23> 임상적 증거에 관한 본문 내용은 뇌 글루코스 대사 장애가 AD 동안에 존재하고, AD의 임상적 증상 발병 전에는 APOE4-보인자 (carrier)에 존재한다는 것을 제안하고 있다 [참고: Reiman EM et al. New Eng J Med 1996 334: 752-758; Rossor M et al., Annals NY Acad Sci 1996 772:49-56; Small GW et al., PNAS 2000 97: 6037-6042].
- <24> 임상적 증거와 역학적 증거를 수렴해 보면, AD 발생 위험은 인슐린 저항성에 의해 영향을 받을 수 있다고 제안하고 있다. 그러나, 인슐린 저항성과 AD 간의 상관 관계의 정확한 특성은 복잡하고 완전히 이해되지 않고 있다.

- <25> 고인슐린혈증이 AD에 대한 위험 인자인 것으로 밝혀졌다. 한 연구에서는, 이것이 APOE 유전자형과 독립적이라고 결론지었는데 [참고: Kuusisto J et al. *BMJ* 1997 315:1045-1049], APOE4 대립 유전자를 갖지 않는 고인슐린혈증 노령 대상체 (APOE4-)는 AD 발병률이 정상 인슐린혈증 대상체에게서의 1.4%와 비교해서 7.5%였지만, APOE4 대립 유전자를 갖는 고인슐린혈증 노령 대상체 (APOE4+)는 AD 발병률이 정상 인슐린혈증 대상체에게서의 7.1%와 비교해서 7.0%였다. 기타 연구는 APOE 유전자형과 인슐린 저항성 간의 연계성을 나타내었다 [참고: Watson G et al. *CNS Drugs* 2003 17(1):27-45].
- <26> 예를 들어, APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성이 아닌 환자는 인슐린 대사에 이상이 있는데 (구체적으로 언급하면, 혈장 인슐린 수준이 증가한다), 이는 이들 환자에서 AD가 발생할 수도 있다는 것을 제안하고 있으며, 반면 APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성인 환자는 정상적인 인슐린 말초 수준인 것으로 입증되었다. 양 군은 비-AD 대상체와 비교해서 뇌척수액 인슐린 수준이 감소되는 것으로 입증되었다 [참고: Craft S et al. *Neurology* 1998 50:164-168]. 더우기, APOE4 대립 유전자를 갖지 않는 환자는 APOE4+ 대상체와 비교해서 인슐린-매개된 글루코스 처리 속도가 저하되었다 [참고: Craft S et al. *Neuroendocrinology* 1999 70:146-152].
- <27> 정신적인 프로세스, 예를 들어 기억력의 적당한 기능을 위해서는 정상적인 콜린 작동성 신호 전달이 필수적인 것으로 널리 인식되고 있다. 일련의 많은 증거들은 AD 환자가 콜린 작동성 신호 전달에 이상이 있고, 그 정도는 인식 장애 수준과 상관이 있다는 것을 나타낸다. AD 조사에 관한 많은 국면에서와 같이, 질병 진행 수준과 관찰된 콜린 작동성 기능이상 간의 연계성은 완전히 밝혀지지 않고 있다. 지금까지, 무스카린성 또는 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 대한 작동제를 사용하는 것이 임상적으로 가치가 있는 것으로 입증되지는 않았지만, 수 많은 콜린에스테라제 억제제는 허용가능한 정도의 부작용을 수반하면서 충분한 수준의 효능을 나타내는 것으로 입증되었기 때문에, AD 치료에 사용하도록 승인받았고, 이러한 억제제에는 타크린 [tacrine (Cognex™)], 갈란타민 [galantamine (Reminyl/Radazyn™)], 리바스티가민 [rivastigamine (Exelon™)] 및 도네페질 [donepezil (Aricept™)]이 포함된다. 추가의 정보에 관해서는, 예를 들어 다음 문헌을 참고할 수 있다 [참고: Terry AV et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003 306(3):821-827].
- <28> 경도 인식 장애 (정상적인 노화와 초기 AD 사이의 전이 상태)가 있는 개개인에게 도네페질을 사용하여 조사한 최근에 공개된 연구에서는, 도네페질이 처음 12개월 투여 기간 동안에 환자에게서 AD 발생 속도를 저하시키는 것으로 밝혀졌지만, 3년 후에는 양 군 간에 구별이 없어졌다. 부가적으로, 처음 12개월 동안에는 유의한 효과가 관찰되었지만, 그 다음 24개월 동안에는 보다 급속도로 증상이 악화되었다. 3년 후에는 플라시보와 비교해서 일반적 치료목적(intent to treat) 집단 상의 상당한 차이가 전혀 없는 것으로 관찰되었지만, APOE4 대립 유전자의 1개 또는 2개의 카피 보유자인 환자는 플라시보와 비교해서 AD로 진행될 위험이 감소하였다 [참고: Petersen R et al. *New Engl. J. Med.* 2005 352:2379-2387].
- <29> AD를 치료하는데 있어서 인슐린 감각제를 사용하는 것은 기존에 제안된 바 있다. 국제 공개특허공보 WO 98/39967에는 혈청 인슐린 수준을 저하시키는 작용제, 예를 들어 티아졸리딘디온을 투여함으로써 AD를 치료 또는 예방하는 방법이 기재되어 있다. 국제 공개특허공보 WO 99/25346에는 세포소멸 억제제, 예를 들어 인슐린 감각제 (예: 로시글리타존)를 투여함으로써, 세포소멸에 의해 매개된 질병, 예를 들어 신경변성 장애 (AD 및 파킨슨병 포함)를 치료 또는 예방하는 방법이 기재되어 있다. 국제 공개특허공보 WO 00/32190에는 PPAR-감마 작동제, 예를 들어 티아졸리딘디온 피오글리타존 및 로시글리타존을 투여함으로써 AD를 치료 또는 예방하는 방법이 기재되어 있다. 국제 공개특허공보 WO 00/35437에는 인슐린 감각제, 예를 들어 티아졸리딘디온 피오글리타존 및 로시글리타존을 투여함으로써, 정신 능력 저하로 인해 고통받고 있는 대상체에게서 정신 능력을 개선시키는 방법이 기재되어 있다.
- <30> 파킨슨병 모델에서는, 티아졸리딘디온 (로시글리타존 및 피오글리타존 포함)이 각종 독성 상해, 예를 들어 아세트알데히드 [참고: Jun et al (2006) *Biochem Biophys Res Comm* 340, 221-227], MPTP [참고: Dehmer et al (2004) *J Neurochem* 88, 494-501] 및 8-OHDA [참고: Chen et al (2004) *FASEB* 18, 1162-1164]로부터 도파민 작동성 세포를 보호할 수 있다는 명백한 증거가 있다.
- <31> PPAR- $\gamma$  작동제, 예를 들어 로시글리타존 및 콜린에스테라제 억제제, 예를 들어 도네페질 둘 다가 경도 인식 장애 및 AD를 치료하는데 사용된다고 제안되긴 하였지만, 선행 기술 분야 어디에서도 이들을 병용해서 사용할 수 있다는 개시가 없었다.

**발명의 상세한 설명**

- <32> 따라서, 본 발명의 제1 국면에서는, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약

상 허용가능한 염을 제약상 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 조성물이 제공된다.

- <33> 제약상 허용가능한 희석제 또는 담체는 물질 혼합물, 즉 하나 이상의 제약상 허용가능한 희석제 또는 담체의 조합물일 수 있는 것으로 여겨진다.
- <34> WO 03/061648은 인슐린 저항성을 저하시키고 유형 II 당뇨병을 치료하기 위한 아세틸콜린에스테라제 억제제, 예를 들어 도네페질 용도에 관한 것이다. 상기 공보에는 당뇨병을 치료하는데 사용되고 있는 기타 약물을 아세틸콜린에스테라제 억제제와 병용할 수 있고, 이들 기타 약물에는 인슐린 및 인슐린 유사체; 유형 II 당뇨병 약물, 예를 들어 설프닐우레아, 비구아니드, 알파-글루코시다제 억제제, 티아졸리딘 및 메글리티니드; 포스포디에스테라제 억제제; 콜린 작동성 작동제; 산화질소 공여자; 항산화제; 및 글루타치온 증가성 화합물이 포함된다 고 교시되어 있다. 로시글리타존이 상기 목록에서 확인된 약물 중의 하나이긴 하지만, 아세틸콜린에스테라제 억제제를 로시글리타존과 병용하는 것이 상기 제공된 목록 상의 기타 수 많은 약물 중의 하나와 병용하는 것 보다 더 바람직할 수 있다고 제안되지는 않았다. 어떠한 아세틸콜린에스테라제 억제제도 또 다른 약물과 병용한다는 예가 없었다.
- <35> WO 2005/074917은 펜세린-유사 화합물, 예를 들어 도네페질, 갈란타민 또는 타크린을 사용하여, 당뇨병 또는 당뇨병과 연관된 질환, 예를 들어 인식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 공보에는 펜세린 유사 화합물을 혈당강하제, 예를 들어 설프닐우레아, 메글리티니드, 비구아니드, 티아졸리딘디온 또는  $\alpha$ -글루코시다제 억제제와 병용해서 사용할 수 있다고 교시되어 있다. 다시 한번 언급하면, 펜세린 유사 화합물을 또 다른 약물과 병용해서 사용한다는 예가 전혀 없고, 로시글리타존이 제안된 기타 혈당강하제 보다 더 많이 사용될 수 있다는 언급도 전혀 없었다.
- <36> 선행 기술과는 달리, 본 발명의 조성물은 당뇨병을 치료하고자 하는 것이 아니라, 경도 인식 장애, 알츠하이머 병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게서 인지 기능을 개선시키고자 한다.
- <37> 따라서, 본 발명은 추가로, 경도 인식 장애, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게서 인지 기능을 개선시키기 위한, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 제약상 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 조성물을 제공한다.
- <38> 더욱이, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 안전한 유효량을, 경도 인식 장애, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 인지 기능을 개선시키는 방법이 제공된다.
- <39> 또 다른 국면에서, 본 발명은 추가로, 경도 인식 장애, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게서 인지 기능을 개선시키기 위한 작용제를 제조하는데 있어서의, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.
- <40> 본 발명의 추가의 국면은 경도 인식 장애, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게서 인지 기능을 개선시키는데 있어서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 조합물을 제공한다. 관련 국면은 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 병용해서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위하여, 경도 인식 장애, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 인지 기능을 개선시키는 방법을 제공한다. 관련 국면은 경도 인식 장애, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게서 인지 기능을 개선시키기 위해 병용해서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한 약물을 제조하는데 있어서의, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다.
- <41> 콜린에스테라제 억제제를 사용하여 경도 인식 장애, 알츠하이머병 또는 기타 치매를 치료하는 데에 대한 APOE4 대립 유전자의 효과에 관한 상반된 보고서가 있다. 문헌 [참고: Poirier et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* (1995), 92, 12260-12264]에는 AD 환자를 타크린으로 치료하는 경우에 비-APOE4 보인자의 83%가 인지 기능 상의 개선을 나타낸 반면, APOE4 보인자의 60%는 변하지 않았거나 30주 후에 더 악화되었다고 교시되어

있다.

- <42> 그러나 문헌 [참고: Greenberg et al., *Arch. Neurol.*, (2000), 57, 94-99]에는 APOE4 대립 유전자와 도네페질 요법에 대한 반응 결여 간의 연관성에 관해서는 전혀 확증할 수 없다고 언급되어 있고, 문헌 [참고: Winblad et al., *Neurology* (2001), 57, 489-495]에는 APOE 유전자형이 도네페질 치료에 대한 유익한 반응에 영향을 미치지 않았다고 교시되어 있다.
- <43> 본 특허 출원의 최초 우선일 이전에는, MCI, AD 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게서 인지 기능을 개선시키기 위한 PPAR-감마 작동제, 예를 들어 로시글리타존의 용도가 APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성이 아닌 대상체에게만 이득을 제공하고, APOE4 대립 유전자의 보인자가 아닌 대상체에게 가장 큰 이득을 제공한다는 사실을 나타내는 확정적 증거가 전혀 없었다.
- <44> 그러나, 본 발명자들은 PPAR- $\gamma$  작동제 로시글리타존이 APOE4 대립 유전자에 대한 동형 접합성이 아닌 환자를 치료하는데 상당히 더 유효하고 APOE4 대립 유전자를 보유하고 있지 않은 환자를 치료하는데 가장 유효하다는 사실을 본 발명에 의해 밝혀내었다.
- <45> 따라서, 본 발명의 조성물은 APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성이 아닌 환자에게 가장 큰 이득을 제공할 수 있고, 상기 언급된 본 발명의 국면에서는 해당 대상체가 APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성이 아닌 것으로 예정된 것이 바람직하다. 대상체는, 예를 들어 APOE4-인 것으로 예정될 수 있었다.
- <46> 본 발명의 또 다른 국면에 따르면,
- <47> i) 대상체가 APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성이 아니라는 것을 결정하기 위해 대상체를 스크리닝하는 단계; 및
- <48> ii) 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 안전한 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성이 아니고 MCI, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게서 인지 기능을 개선시키는 방법이 제공된다.
- <49> 스크리닝 단계 (i)는 대상체가 APOE2 대립 유전자 또는 APOE3 대립 유전자를 갖고 있는지를 결정하는 것을 포함할 수 있다.
- <50> 본 발명의 한 양태에서, 스크리닝 단계 (i)는 대상체가 APOE4 대립 유전자의 단일 카피를 보유하고 있는지를 결정하는 것을 포함한다. 예를 들어, 대상체는 APOE3/APOE4인 것으로 결정될 수 있다.
- <51> 본 발명의 보다 바람직한 양태에서, 스크리닝 단계 (i)는 대상체가 APOE4- (즉, APOE4 대립 유전자를 보유하고 있지 않음) 인지를 결정하는 것을 포함한다. 예를 들어, 대상체는 APOE3/APOE3 또는 APOE2/APOE3인 것으로 결정될 수 있다.
- <52> 예를 들어, 대상체는 MCI 또는 AD로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬울 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 대상체는 MCI (특히 기억상실성 MCI)로 인해 고통받고 있다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 대상체는 알츠하이머병으로 인해 고통받고 있다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 대상체는 MCI (특히 기억상실성 MCI)에 걸리기 쉽다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 대상체는 알츠하이머병에 걸리기 쉽다. 추가의 양태에서, 대상체는 기타 치매, 예를 들어 혈관성 치매, 레비소체 치매, 전측두엽 치매 또는 파킨슨병과 연관된 치매로 인해 고통받고 있거나 이에 걸리기 쉽다.
- <53> 또한 본 발명에 따르면, 대상체가 APOE4 대립 유전자의 0개 또는 1개의 카피를 보유하고 있는지를 결정하기 위해 스크리닝하는 것을 포함하는, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 것에 대한 대상체의 반응을 예측하기 위한 보조로서 MCI, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체를 스크리닝하는 방법이 제공된다.
- <54> 이러한 방법은 특히, 대상체가 APOE4-인지를 결정하기 위해 스크리닝하는 것을 포함할 수 있다.
- <55> 또한, (i) 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물; 및 (ii) APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성이 아닌 대상체 (예를 들어, APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성이 아닌 것으로 예정된 바 있는 대상체)에게 PPAR-감마 작동제 (전형적으로, 제약 조성물의 형태

임)를 투여하는 것에 관해 지시한 지시 사항을 포함하는 키트가 제공된다. 예를 들어, 상기 지시 사항은 APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성이 아니고 MCI, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있거나 이러한 질병에 걸리기 쉬운 대상체에게 상기 조성물을 투여하는 것에 관해 지시한다. 본 발명의 특별한 국면에 따르면, 대상체는 APOE4-이다 (예를 들어, 대상체는 APOE4 대립 유전자 카피를 전혀 갖고 있지 않은 것으로 예정되었다).

- <57> 키트는 임의로, 특정 대상체가 0, 1개 또는 2개의 APOE4 대립 유전자를 갖고 있는지를 결정하기 위한 한 가지 이상의 시약을 함유할 수 있다. 이러한 시약은 전형적으로, 탐침, 프라이머, 항체 또는 그의 조합물로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있다.
- <58> 또 다른 한편, 본 발명의 상기 국면에서 대상체는 APOE4 대립 유전자의 단일 카피를 보유할 수 있거나, 또는 보유하는 것으로 결정되거나 예정될 수 있다. 예를 들어, 대상체는 APOE3/APOE4일 수 있거나 또는 APOE3/APOE4인 것으로 결정되거나 예정될 수 있다.
- <59> 다음 실시예에 제시된 바와 같이, 본 발명자들은 예상치 못하게도, PPAR- $\gamma$  작동제 로시글리타존이 APOE4 대립 유전자를 보유하고 있지 않고 경도 내지 중간 수준의 AD를 나타내는 대상체에게서 플라시보와 비교해서, 임상적으로 관련된 인지 기능 상의 개선을 야기시킨다는 사실을 밝혀내었다. 이러한 결과는 APOE4 대립 유전자의 1개의 카피를 보유하고 있는 환자가 로시글리타존을 이용한 치료시 인지 기능 상의 안정화 (즉, 인지 기능 상의 상당한 개선도 없고 감퇴도 없다)를 경험한다는 것을 제안하고 있다. 상기 결과는 APOE4 대립 유전자에 대해 동형 접합성인 환자가 로시글리타존을 이용한 치료시 임상적 감퇴를 경험할 수 있긴 하지만, 이러한 감퇴가 치료에 따른 결과인지 아니면 질병의 자연적인 진행 때문인지는 명확하지 않다.
- <60> 특정 이론에 제한되는 것은 아니지만, 본 발명자들은 본 발명을 이론적으로 설명하고자 하였다. 한 가지 이론에 따르면, 이소형들 간의 아미노산 서열 차이로 인해 그들의 단백질 폴딩 상의 차이가 발생한다. 특히 ApoE2 및 ApoE3은 위치 112에 Cys가 존재하고 위치 61에 Arg이 존재하는 것을 특징으로 한다. ApoE4는 위치 112에 Arg이 존재하고 위치 61에 Arg이 존재하는 것을 특징으로 한다. 잔기 61과 112는 폴딩된 단백질에서 상호 작용하고, Arg이 양전하를 띠며 Cys이 음전하를 띠기 때문에, ApoE2 및 ApoE3 단백질 폴딩은 ApoE4 단백질 폴딩 보다도 상기 영역에서 더 치밀하다. 모든 ApoE 이소형이 세포내 분해를 경험하긴 하지만, 이소형들 간의 입체 형태적 차이의 결과로서 ApoE4는 더 신속한 분해 속도를 경험하는 것으로 여겨진다. 분해시 생성된 단편은 협력하여 미토콘드리아성 독성을 유발시키는 지질 및 수용체 결합 부위를 갖는다. ApoE4 단편의 지질 결합 부위는 ApoE2 또는 ApoE3 단편의 지질 결합 부위 보다 더 강력한 지질 결합체인 것으로 여겨진다. 따라서, ApoE4 단편은 ApoE2 및 ApoE3 단편 보다 더 큰 정도로 미토콘드리아와 결합하여 이를 붕괴시키는데; 이러한 붕괴는 또한, 미토콘드리아를 체세포로부터 시냅스로 수송하는데 영향을 미친다. 이러한 붕괴는 또한, 미토콘드리아가 PPAR- $\gamma$  작동제를 이용한 치료 결과인 글루코스 또는 락테이트 기질 증가에 대해 덜 반응성이 되도록 할 수 있다. 이러한 효과는 APOE4 대립 유전자 1개의 카피를 보유하고 있는 대상체 보다 2개의 카피를 보유하고 있는 대상체의 경우에 보다 클 것으로 예상되고, APOE4 대립 유전자 카피를 전혀 보유하고 있지 않은 대상체 보다는 APOE4 대립 유전자의 1개의 카피를 보유하고 있는 대상체의 경우에 보다 클 것으로 예상된다.
- <61> 대상체가 APOE4 대립 유전자의 0개, 1개 또는 2개의 카피를 보유하고 있는지를 예정하는 것은, 예를 들어 본원에 기재된 APOE4 스크리닝 방법에 의해 수행할 수 있다.
- <62> 본 발명의 한 양태에서, 대상체는 유형 II 당뇨병으로 인해 고통받을 것이다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 대상체는 유형 II 당뇨병으로 인해 고통받지 않을 것이다.
- <63> APOE4 대립 유전자가 존재 또는 부재하는지를 결정하기 위해 대상체를 진단 스크리닝하기 위한 과정은 당해 분야의 문헌에 널리 보고되었고 당업자의 능력 내이다.
- <64> APOE4 대립 유전자의 부재는 이러한 대립 유전자의 존재를 표시하는 시험에서의 음성적 결과에 의해 직접적으로 결정할 수 있거나, 또는 예를 들어, APOE2 및 APOE3 대립 유전자의 존재를 표시하는 시험에서의 양성적 결과에 의해 (이로써, APOE4 대립 유전자가 존재할 가능성은 배제된다) 간접적으로 결정할 수 있다.
- <65> 스크리닝 방법론은 수 많은 접근 방식, 예를 들어 등전점 전기영동 방법, 면역학적 방법, 면역화학적 방법 또는 서열 분석 방법 (APOE4 단백질 그 자체이거나 이를 암호화하는 핵산)에 의거할 수 있다. 구체적인 방법에는 제한 단편 효소 또는 TaqMan 프라이머를 사용하는 PCR에 의거한 방법이 포함된다.
- <66> 면역학적 방법은 이소형 특이적 항체를 사용함으로써 ApoE 이소형을 검출하는 것을 포함한다. 그러나, 면역학적 검출 방법은 결과의 신뢰성에 영향을 미칠 수 있는, 항체 교차 반응성에 따른 문제점에 의해 장애가 될 수

있다.

- <67> 면역화학적 방법에는 국제 공개특허공보 W094/09155 (허여된 특허 EP0625212, JP03265577 및 US5508167와 관련됨)에 기재된 방법이 포함되는데, 이에 AD를 진단하기 위해 ApoE4의 존재 또는 부재를 검출하는 방법이 기재되어 있다. W094/09155에 기재된 ApoE4의 존재 또는 부재를 검출하는 방법이 또한, 본 발명의 실시예에 사용된다. 간략하게 설명하면, 대상체로부터의 특정 샘플 (예를 들어, 혈액 샘플)을, 실프히드릴 기와 특이적으로 반응하도록 설계된 고체 지지체와 접촉시킨다. 이어서, 액상 샘플을 고체 지지체로부터 격리시키고, 이를 대상으로 하여 적당한 항체를 사용함으로써 ApoE4의 존재를 알아보기 위해 시험한다. 격리시킨 샘플에 ApoE4가 존재한다는 것은 대상체가 APOE4 대립 유전자의 보인자라는 지표이다. ApoE2 및 ApoE3과는 달리, ApoE4 단백질은 어떠한 시스테인 잔기도 함유하지 않으므로, 고체 지지체와 반응하지 않고 그 위로 고정화되지 않는다. 고체 지지체 상으로 통과시킨 후 액상 샘플 중에 결합되지 않은 ApoE4가 존재한다는 것은 개개인이 ApoE4+라는 지표이고; 고체 지지체 상으로 통과시킨 후 액상 샘플 중에 ApoE 면역 반응성이 존재하지 않는다는 것은 개개인이 ApoE4-라는 지표이다. 항체 특이성과 관련된 쟁점은 상기 접근 방식에 의해 대부분 없어지는데, 이는 ApoE 이소형을 면역화학적으로 구별할 필요가 없기 때문이다.
- <68> 서열 분석 접근 방식은 대상체로부터 ApoE 단백질이나 ApoE를 암호화하는 DNA를 분리 및 정제하고; 통상적인 수단에 의해 아미노산 또는 DNA 서열을 결정하며; 상기 결과를 상이한 대립 유전자에 대한 공지된 아미노산 또는 DNA 서열과 비교하는 것을 포함한다.
- <69> 바람직한 APOE 유전자형 결정 방법은 PCR에 의거한 방법 - 주로 APOE 유전자의 일부를 PCR한 다음, 대립 유전자들을 구별시켜 주는 DNA 치환을 인식하는 제한 효소를 이용하여 분해시키고 겔 전기영동시키거나, 또는 가장 최근에는 TaqMan 실시간 PCR를 사용하는 것을 포함한다. 구체적으로 언급하면, APOE 유전자형별 검사는 대립 유전자 특이적 형광발생 탐침을 이용한 5'-뉴클레아제 검정에 좌우되는 형광 검출 시스템으로 확립된 Taqman 프로토콜을 사용하여 수행할 수 있다. 이들 탐침은 주형과 결합된 경우에만 형광을 나타낸다. 이 방법은 문헌 [참고: Macleod et al. *Eur J Clinical Investigation* 2001 31(7): 570-3]에 기재되어 있다. APOE 유전자형을 결정하기 위한 시판 제품은 다음 공급처 [LabCorp and Athena Diagnostics]로부터 입수 가능하다.
- <70> 환자의 인지 기능 개선은 한 가지 이상의 확립된 방법, 예를 들어 ADAS-cog 및/또는 CIBIC+ 및/또는 DAD 방법에 의해 결정할 수 있다 (이들 각각의 상세 내역이 본원에 기재되어 있고, 관련 문헌은 그의 전문가 본원에 참고로 도입된다). 바람직한 방법은 ADAS-cog이다. 적합하게는 ADAS-cog 상의 개선이 24주 치료 기간에 걸쳐 1 포인트 이상, 특히 2 포인트 이상이다.
- <71> 또 다른 가능한 방법은 부쉬케 셀렉티브 리마인딩 시험 (Buschke Selective Reminding Test) [참고: Grober E et al. *Neurology* 1988 38:900-903]이다.
- <72> "인지 기능 상의 개선"이란, 치료받지 않은 개개인과 비교해서 약물 치료한 경우에 시간 경과에 따른 인지 기능 상의 개선을 의미한다. 치매 (예: AD) 환자는 전형적으로, 시간이 지남에 따라 인지 기능이 감퇴되기 때문에, "인지 기능 상의 개선"은 절대적인 개선 뿐만 아니라 감퇴를 느리게 하거나 억제시키는 것을 포괄한다. 실시예 2에 제시된 바와 같이, 인지 기능 상의 절대적인 개선은 본 발명을 수행하는 바람직한 방법으로부터 비롯되는 것으로 여겨진다.
- <73> 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염은 제약상 허용가능한 용매화물의 형태로 제시될 수 있다는 것이 당업자에게는 명백할 것이다.
- <74> 적합한 용매화물에는 수화물이 포함된다.
- <75> 로시글리타존과 도네페질의 적합한 제약상 허용가능한 염에는 유기 및 무기 산 또는 염기와 함께 형성된 것이 포함된다.
- <76> 제약상 허용가능한 산 부가 염에는 염산, 브롬화수소산, 황산, 시트르산, 타르타르산, 인산, 락트산, 피루브산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 트리페닐아세트산, 설팜산, 설파닐산, 석신산, 옥살산, 푸마르산, 말레산, 말산, 글루탐산, 아스파르트산, 옥살로아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 아릴설폰산 (예를 들어, p-톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 나프탈렌설폰산 또는 나프탈렌디설폰산), 살리실산, 글루타르산, 글루콘산, 트리카발릴산, 신남산, 치환된 신남산 (예를 들어, 페닐, 메틸, 메톡시 또는 할로 치환된 신남산; 4-메틸 및 4-메톡시신남산 포함), 아스코르브산, 올레산, 나프토산, 히드록시나프토산 (예를 들어, 1- 또는 3-히드록시-2-나프토산), 나프탈렌아크릴산 (예를 들어, 나프탈렌-2-아크릴산), 벤조산, 4-메톡시벤조산, 2- 또는 4-히드록시벤조산, 4-클로로벤조산, 4-페닐벤조산, 벤젠아크릴산 (예를 들어, 1,4-벤젠디아크릴산) 및 이세티온산으로부터 형성된 것이 포

함된다.

- <77> 제약상 허용가능한 염기 염에는 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 및 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 및 마그네슘 염, 및 유기 염기와의 염, 예를 들어 디시클로헥실아민 및 N-메틸-D-글루카민이 포함된다.
- <78> 독립적으로 또는 병용해서, 로시글리타존이 로시글리타존 말레에이트의 형태이고 도네페질이 도네페질 히드로클로라이드의 형태인 것이 특히 바람직하다.
- <79> 도네페질 및 그의 염은 몇 가지 다형성 형태로 존재할 수도 있고, 이들 형태 모두가 본 발명에 사용될 수 있다.
- <80> 적합한 제형에는 경구, 비경구 (피하, 피내, 근육내, 정맥내 및 동맥내 포함), 흡입 (각종 유형의 계량식 가압 에어로솔, 분무기 또는 흡입기를 통하여 생성될 수 있는 미립 분진 및 미스트 포함), 경피 (예를 들어, 피부 패치에 의한 것 포함), 직장 및 국소 (피부, 볼내, 설하 및 안내 포함) 투여용 제형이 포함되지만, 가장 적합한 경로는, 예를 들어 수용자의 상태에 좌우될 수 있다. 제형은 편리하게는, 단위 투여 형태로 제시될 수 있고, 조제학 분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 모든 방법에는 활성 성분을, 한 가지 이상의 보조 성분을 구성하고 있는 담체와 연합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분을 액상 담체 또는 미분된 고형 담체, 또는 둘 다와 균질하고도 친밀하게 연합시킨 다음, 필요한 경우 이 생성물을 목적하는 제형으로 성형시킴으로써 제조한다.
- <81> 경구 투여용으로 적합한 본 발명에 사용하는 제형은 별개의 단위, 예를 들어 각각 예정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐제, 교각 또는 정제로서; 산제 또는 과립제로서; 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용제 또는 현탁제로서; 또는 수중유 액상 에멀션 또는 유중수 에멀션으로서 제시될 수 있다. 활성 성분은 거환, 연질약 또는 페이스트로서 제시될 수도 있다.
- <82> 정제는 임의로 한 가지 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형함으로써 만들 수 있다. 압축 정제는 자유 유동 형태의 활성 성분, 예를 들어 분말 또는 과립을 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 표면 활성제 또는 분산제와 함께, 적합한 기계 내에서 압축시킴으로써 만들 수 있다. 성형 정제는 불활성 액상 희석제로 습윤시킨 분말형 화합물의 혼합물을 적합한 기계 내에서 성형시킴으로써 만들 수 있다. 정제는 임의로 피복하거나 스코어링할 수 있고, 내부의 활성 성분을 서방출 또는 제어 방출 또는 지속 방출시키도록 제형화할 수 있다.
- <83> 비경구 투여용 제형에는 해당 제형이 의도한 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질, 항산화제, 완충제 및 정균제를 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균성 주사 용제; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균성 현탁제가 포함된다. 제형은 단위 용량 또는 다중 용량 용기, 예를 들어 밀봉 앰플 및 바이알에 제시될 수 있고, 사용 직전에 멸균성 액상 담체, 예를 들어 식염수 또는 주사용수의 첨가만을 요구하는 동결 건조 조건 하에 저장할 수 있다. 즉석 주사 용제 및 현탁제는 기존에 보고된 종류의 멸균성 산제, 과립제 및 정제로부터 제조할 수 있다.
- <84> 흡입에 의해 폐에 국소 전달하기 위한 무수 분말 조성물은, 예를 들어 젤라틴의 캡슐제 및 카트릿지로 제시될 수 있거나, 또는 예를 들어 흡입기에 사용하기 위한 적층식 알루미늄 호일의 수포제로 제시될 수 있다. 분말 블렌드 제형은 일반적으로, 본 발명의 화합물을 흡입하기 위한 분말 혼합물 및 적합한 분말 기계 (담체/희석제/부형제 물질), 예를 들어 단당류, 이당류 또는 다당류 (예: 락토스 또는 전분)를 함유한다. 락토스를 사용하는 것이 바람직하다.
- <85> 흡입에 의해 폐에 국소 전달하기 위한 분무 조성물은, 예를 들어 수성 용제 또는 현탁제로서, 또는 가압 펌프 (예: 계량식 흡입기)으로부터 전달된 에어로솔로서 제형화할 수 있는데, 적합한 액화 추진체를 사용한다. 흡입 용으로 적합한 에어로솔 제형은 현탁제 또는 용제일 수 있고, 일반적으로 화학식 I의 화합물을 임의로, 또 다른 치료적 활성 성분과 적합한 추진체, 예를 들어 플루오로카본 또는 수소 함유 클로로플루오로카본 또는 그의 혼합물, 특히 히드로플루오로알칸, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 특히 1,1,2,2-테트라플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로-n-프로판 또는 그의 혼합물과 조합하여 함유한다. 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체를 추진체로서 사용할 수도 있다. 에어로솔 조성물은 당해 분야에 널리 공지된 부가의 제형 부형제, 예를 들어 계면활성제 (예: 올레산 또는 레시틴) 및 조용매 (예: 에탄올)을 임의로 함유하거나 부형제를 함유하지 않을 수도 있다. 가압 제형은 일반적으로, 밸브를 이용하여 폐쇄시키고 마우스피스가 공급된 작동장치가 장착된 소형 용기 (예: 알루미늄 용기)에 유지시킬 것이다.
- <86> 흡입에 의한 투여용 약물은 바람직하게, 제어 입자 크기를 갖는다. 기관지계 내로의 흡입을 위한 최적의 입자 크기는 통상적으로 1 내지 10  $\mu\text{m}$ , 바람직하게 2 내지 5  $\mu\text{m}$ 이다. 크기가 20  $\mu\text{m}$  이상인 입자는 일반적으로, 흡입

하는 경우에 소기도에 도달하기에 너무 크다. 이들 입자 크기를 달성하기 위해서는, 생성되는 바와 같은 활성 성분의 입자가 통상적인 수단, 예를 들어 미분화에 의해 감소된 크기일 수 있다. 목적하는 분획은 공기 분류 또는 시빙에 의해 분리시킬 수 있다. 바람직하게는, 입자가 결정성일 것이다. 희석제/부형제, 예를 들어 락토스를 이용하는 경우, 일반적으로 부형제의 입자 크기는 본 발명 내에서 흡입된 약물 보다 훨씬 더 클 것이다. 부형제가 락토스인 경우, 이는 전형적으로 분쇄형 락토스로서 존재할 것인데, 여기서 락토스 입자의 85% 이하는 MMD가 60 내지 90  $\mu\text{m}$ 이고 15% 이상은 MMD가 15  $\mu\text{m}$  미만일 것이다.

- <87> 비내 분무제는 증점제, pH를 조정하기 위한 완충 염 또는 산 또는 알칼리, 등장성 조정제 또는 항산화제와 같은 작용제를 부가하면서 수성 또는 비-수성 비히클을 이용하여 제형화할 수 있다.
- <88> 분무에 의해 흡입하기 위한 용제는 산 또는 알칼리, 완충 염, 등장성 조정제 또는 항미생물제 등의 작용제를 부가하면서 수성 비히클을 사용하여 제형화할 수 있다. 이들은 오토클레이브에서 가열 또는 여과함으로써 멸균시킬 수 있거나, 또는 비-멸균성 생성물로서 제시될 수 있다.
- <89> 직장 투여용 제형은 코코아 버터 또는 폴리에틸렌 글리콜 등의 통상의 담체를 사용하여 좌제로서 제시될 수 있다.
- <90> 구강 내에서의 국소 투여, 예를 들어 볼내 또는 설하 투여용 제형에는 향미 기초원료, 예를 들어 슈크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 활성 성분을 포함하는 로젠지, 및 글리세린 및 글리세린 또는 슈크로스 및 아카시아 등의 기초원료 중에 활성 성분을 포함하는 향정이 포함된다.
- <91> 상기 특별히 언급된 성분 이외에도, 본 발명의 제형에는 문제의 제형 유형과 관련하여 당해 분야에 통상적인 기타 작용제가 포함될 수 있는데, 예를 들면 경구 투여용으로 적합한 제형은 향미제를 포함할 수 있다.
- <92> 조성물을 경구 투여용으로 제형화하는 것이 바람직하다.
- <93> 로시글리타존과 도네페질 둘 다를 포함하는 조성물을 제형화하는 경우에 발생하는 한 가지 문제점은 두 약물이 광범위하게 상이한 약동학적 특징을 지니고 있다는 것이다. 로시글리타존의 최적의 약동학적 프로파일을 획득하기 위해서는, 즉시 방출형 투여 형태로 제형화된 약물을 종종 1일 2회 대상제에게 투여한다. WO 2005/013935에 기재된 바와 같이 변형된 투여 형태가 제공되는 경우에는, 약물을 단지 1일 1회 투여해야 한다. 상기 공보에는 두 가지 상이한 활성 조성물, 즉 즉시 방출형 제형과 변형 방출형 제형을 함유하는 코어를 포함하는 로시글리타존 제형이 교시되어 있다. 정제는 피복재 (예를 들어, 에틸 셀룰로스)에 의해 둘러싸여 있고, 이를 통하여 구멍이 관통되는데 하나는 즉시 방출형 데포 내로 관통하고 다른 하나는 변형 방출형 데포 내로 관통한다. 이러한 배열로 인해, 최적의 약동학적 프로파일을 획득하는 고도의 제어 방출형 로시글리타존을 확보할 수 있다.
- <94> 또 다른 한편, 도네페질은 로시글리타존과 상이한 약동학적 특징을 지니고 있고, 일반적으로 1일 1회 투여 섭생을 달성하기 위해서는 변형 방출형 제형을 제공하는 것이 필요하지 않다.
- <95> 이는 로시글리타존과 도네페질 둘 다를 함유하는 모든 경구 제형을, 특히 1일 1회 투여 형태가 요구되는 경우에 양 약물에 대해 허용가능한 약동학적 프로파일을 달성하도록 설계해야 한다는 것을 의미한다.
- <96> 놀랍게도, 본 발명자들은 로시글리타존의 방출 프로파일에는 실질적으로 영향을 미치지 않으면서도 도네페질이 즉시 방출형 제형 내에 포함되는, WO 2005/013935의 제형과 유사한 제형을 제조하는 것이 가능하다고 믿고 있다. 이러한 제형이 본 발명의 추가의 국면을 형성한다.
- <97> 따라서, 본 발명의 또 다른 국면에서는,
- <98> 수성 매질과의 접촉시 즉시 방출되도록 제형화된, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물; 및
- <99> 수성 매질과의 접촉시 변형 방출되도록 제형화된, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물
- <100> 을 포함하는 경구 투여 형태가 제공된다.
- <101> 용어 "변형 방출형"은 목적하는 약동학적 프로파일을 가져다 주도록 설계하였고 지연 펄스형 및 지속 방출형 시스템을 단독으로 또는 조합하여 포함하는 조성물을 의미한다. 그러나 일반적으로, 제2 조성물은 지속 방출형으로 제형화되는데, 이는 임의로 지연 방출형과 조합된다.

- <102> 경구 투여 형태는, 예를 들어 제1 조성물과 제2 조성물이 2개 이상의 별개 층, 바람직하게 2개 층에 배열되는 정제 형태를 취할 수 있다.
- <103> 또 다른 한편, 제1 및 제2 조성물은 다중-입자일 수 있다.
- <104> 다중-입자에는 약물-피복 또는 약물 함유 입자 (nonpareil) 기질, 예를 들어 락토스 구를 포함한다.
- <105> 경구 투여 형태가 다중-입자를 포함하는 경우, 제1 조성물의 것은 일반적으로 피복되지 않을 것이거나 비-기능적 피복재를 갖는 반면, 제2 조성물의 것은 통상적으로 장용 피복재와 같은 기능적 피복재를 가질 것이다. 이러한 양태에서, 제1 조성물은 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 함유하거나 이들로 피복된 비드를 포함할 수 있거나, 또 다른 한편으로 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 함유하거나 이것으로 피복된 비드와, 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 함유하거나 이것으로 피복된 비드의 혼합물을 포함할 수 있다. 이러한 양태의 다중-입자를 캡슐 내로 충전시킬 수 있다.
- <106> 즉시 방출형 조성물이 정제 형태인 경우, 적합한 희석제에는 사카로스, 예를 들어 락토스 및 말토스가 포함된다. 보다 적합하게는, 상기 조성물이 주로 락토스이고, 기타 제형 보조제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트를 임의로 부가한다.
- <107> 또 다른 한편, 상기 논의된 바와 같이, 즉시 방출형 조성물은 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 즉시 방출시킬 수 있도록 피복시키지 않은 다중-입자 형태일 수 있다.
- <108> 지연 방출형은 위 내성 중합체로 피복된 다중-입자, 예를 들어 다중-입자 구를 포함할 수 있는 위 내성 제형, 예를 들어 장 제형을 사용함으로써 편리하게 수득한다. 적합한 위 내성 중합체는 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 WO 2005/013935에 열거되어 있다. 이에 메타크릴레이트, 셀룰로스 아세테이트, 카보머, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 등의 중합체가 포함된다.
- <109> 지속 방출형은 활성제를 26시간 이하, 적합하게는 4 내지 24시간, 보다 바람직하게는 12 내지 24 시간에 걸쳐 방출시켜 준다.
- <110> 지속 방출형은 전형적으로, 지속 방출형 매트릭스, 통상적으로 정제 형태, 비-붕해성 또는 침식성 매트릭스를 사용함으로써 제공된다.
- <111> 지속 방출형 매트릭스는 정제 제형일 수 있다. 적합한 비-붕해성 매트릭스 정제 제형은 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 메타크릴레이트, 셀룰로스 아세테이트, 카보머 및 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중의 하나 이상을 정제 내로 혼입함으로써 제공된다.
- <112> 또 다른 한편, 지속 방출은 반투과성 막, 예를 들어 에틸셀룰로스 중합체로 피복된 다중-입자 (상기 정의된 바와 같음)를 제공함으로써 달성할 수 있다.
- <113> 상기 언급된 경구 투여 형태는 장용 피복재로 피복할 수 있으므로, 본 발명의 또 다른 국면에서는 침식가능한 코어와 이러한 코어를 둘러싸고 있는 침식가능한 피복재를 포함하는 경구 투여 형태가 제공되는데, 이러한 코어는
- <114> 수성 매질과의 접촉시 즉시 방출되도록 제형화된, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 도네페질 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 제1 조성물; 및
- <115> 수성 매질과의 접촉시 지속 방출되도록 제형화된, 로시글리타존 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 제2 조성물
- <116> 을 포함한다.
- <117> 침식가능한 피복재는 이러한 피복재를 통하여 실질적으로 완전하게 연장되지만 코어를 관통하고 사용 환경으로부터 코어로 소통되지 않는 하나 이상의 개구를 추가로 포함할 수 있는데, 여기서 코어로부터의 로시글리타존 및 도네페질의 방출이 실질적으로 상기 개구(들)를 통하여 일어나고 예정된 pH 조건 하에 상기 피복재의 침식을 통하여 일어난다.
- <118> 코어는 제1 조성물과 제2 조성물 각각의 단일 층을 포함할 수 있다.

- <119> 피복재의 침식이 pH 의존적이고 완전히 또는 부분적으로 분해될 수 있으며, 다공성이 되거나, 또는 환경상 유체와의 접촉시 용해되어 이러한 유체가 코어와 접촉할 수 있도록 하는 것이 바람직하다. 바람직하게, 침식가능한 피복재는 장용 피복재, 즉 이를 용해시키는 한정되고 예정된 pH 한계치를 갖는데, 이는 바람직하게 pH 4.5 초과, 보다 바람직하게 pH 4.5 내지 8, 가장 바람직하게 pH 5 내지 7의 범위이다. 장용 피복재가 투과성이 아닌 것이 또한 바람직하다.
- <120> pH-의존성 침식가능한 피복 물질로서 사용하기에 적합한 물질 및 그들의 블렌드는 널리 공지되어 있고, 예를 들어 WO 2005/013935에 기재되어 있다. 특히 적합한 장용 피복 물질에는 메타크릴산 중합체 및 공중합체에 기초한 물질, 예를 들어 상표명 유드라지트 (Eudragit) L30으로 시판중인 물질이 포함된다.
- <121> 피복재 내의 전형적인 크기의 개구는 또한 WO 2005/013935에 기재된 바와 같다. 일반적으로, 이들은 약 0.19 내지 약 50.3 mm의 범위이고, 이는 직경이 0.5 mm 내지 8 mm, 바람직하게 2 mm 내지 4 mm인 환상 개구에 상응한다. 개구의 크기는 정제의 전반적인 크기와 목적하는 방출 속도에 좌우될 것이다. 개구는 어떠한 외형을 지닐 수도 있지만, 환상 외형, 예를 들어 실질적으로 환상이거나 타원형이 일반적으로 바람직하다.
- <122> 개구는 WO 2005/013935에 기재된 방법, 예를 들어 기계적 비트 또는 레이저 빔을 사용하여 구멍 뚫기를 하거나 펀칭함으로써 형성시킬 수 있다. 또 다른 한편, 개구는 기공-형성제, 즉 피복재에 기공을 창출시키기 위해 위에서 용해될 물질을 함유하는 피복재를 형성시킴으로써 계내에서 형성시킬 수 있다.
- <123> 개구(들)는 총 표면적의 0.25 내지 70%, 보다 전형적으로 10 내지 70%를 차지할 수 있다.
- <124> 피복재에는 1개, 2개 이상의 개구가 제공될 수 있고, 코어가 제1 조성물과 제2 조성물의 별개 층을 포함하는 경우에는 2개의 개구를 수반하는 양태가 특히 적합하다. 이러한 경우, 코어와 피복재는 제1 개구가 제1 조성물에 대한 접근을 제공하고 제2 개구가 제2 조성물에 대한 접근을 제공하도록 배열될 수 있다.
- <125> 코어 물질에 대한 보호로서, 투여 전에 개구를 통한 오염을 방지하기 위하여, 개구(들) 형성 후 투여 형태나 코어에 통상적인 밀봉 피복을 제공하는 것이 바람직할 수 있다.
- <126> 상기 언급된 투여 형태는 로시글리타존과 도네페질 두 작용제의 혈장 농도가 24시간에 걸쳐 최적의 수준으로 유지되도록 하는 방식으로 상기 두 작용제를 방출시켜, 병용된 1일 1회 투여 형태가 가능하도록 해야 한다.
- <127> 앞서 상기 언급된 바와 같이, 본 발명자들은 로시글리타존이 APOE4에 대해 동형 접합성이 아닌 대상체, 특히 APOE4 대립 유전자를 보유하고 있지 않은 대상체를 치료하는데 가장 유효하다는 사실을 밝혀내었다.
- <128> 따라서, 로시글리타존과 도네페질의 병용에 대해 상기 언급된 용도 및 방법은 본 발명의 상기 국면의 구체적 경우 투여 형태에도 동등하게 적용된다.
- <129> 로시글리타존과 도네페질을 공동으로 제형화하는 것이 바람직하긴 하지만, 이들을 별개의 조성물로 동시에 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 전형적으로 로시글리타존과 도네페질을 동시에 투여하지 않는 경우에는, 이들이 중복 기간 동안 치료적으로 유효한 혈장 수준을 갖도록 하는 시간 내에 투여한다. 적합하게는, 로시글리타존이 도네페질을 함유하지 않는 조성물로 투여하는 경우에는, 1일 1회용으로 제형화한다. 각 활성 성분을 1일 1회 투여용으로 제형화하는 경우에는, 각 활성 성분을 매일 복용하는 것이면 충분하다.
- <130> 로시글리타존 (예를 들어, 로시글리타존 말레에이트로서)에 대한 적합한 1일 투여량은 전형적으로, 0.01 mg 내지 12 mg (예를 들어, 1일 2 mg, 4 mg 또는 8 mg)의 범위일 것이다. 8 mg 이상 (예: 8 mg)의 1일 용량이 특히 적합할 수 있다. APOE4 이형 접합체에 대한 본 발명의 적용 맥락에서는, 보다 고 용량의 로시글리타존 (예: 4 mg 이상, 예를 들어 4 mg 또는 8 mg)이 유리한 것으로 여겨진다.
- <131> 도네페질 (예를 들어, 도네페질 히드로클로라이드로서)에 대한 적합한 1일 투여량은 전형적으로, 2 내지 15 mg의 범위, 예를 들어 5 mg 또는 10 mg일 것이다.
- <132> 따라서, 본 발명에 따르는 적합한 투여 형태는 2 mg, 4 mg 또는 8 mg 로시글리타존 (예를 들어, 로시글리타존 말레에이트로서)과, 5 mg 또는 10 mg 도네페질 (예를 들어, 도네페질 히드로클로라이드로서)을 함유할 수 있다.
- <133> 본 발명의 약물 병용은 경도 인식 장애, 알츠하이머병 또는 기타 치매로 인해 고통받고 있는 대상체를 치료하는데 (보다 적합함) 사용할 수 있을 뿐만 아니라 예방하는데 사용할 수 있는 것으로 이해될 것이다.
- <134> 본 발명은 다음 실시예 및 도면을 참고로 하여 추가로 기재될 것이다.

**실시예**

- <138> 실시예 1 및 2는 로시글리타존 말레에이트를 함유하는 제형에 관한 것이고, 로시글리타존을 이용한 치료가 APOE4 대립 유전자를 보유하고 있지 않은 환자에게서 가장 유효하고 APOE4에 대해 동형 접합성인 환자에게서 적어도 치료 효과를 지닌다는 것을 입증하였다.
- <139> 실시예 3은 로시글리타존을 도네페질과 병용해서 함유하는 각종 제형에 관한 것이다.
- <140> **실시예 1 - 로시글리타존 말레에이트 연장 방출형 정제의 제조**
- <141> PPAR-감마 작동제 로시글리타존 (말레에이트 염 형태) 2 mg, 4 mg 또는 8 mg을 함유하는 연장 방출형 정제를 WO 05/013935에 기재된 방법 (이 문헌 내의 실시예 3에 상응함)에 따라서 제조하였다.
- <142> (a) 2 mg 로시글리타존 연장 방출형 정제
- <143> 다음 조성으로부터 코어를 형성시켰다:

**표 2**

- <144> 2 mg 로시글리타존 정제 제1 조성물 (즉시 방출 층)

성분	비율 (%w/w)
로시글리타존 (말레에이트 염으로서)	1.99
락토스	97.48
황색 산화철	0.03
마그네슘 스테아레이트	0.5

**표 3**

- <145> 2 mg 로시글리타존 정제 제2 조성물 (변형 방출 층)

성분	비율 (%w/w)
로시글리타존 (말레에이트 염으로서)	1.1
HPMC	30.0
락토스	66.9
이산화규소	0.5
마그네슘 스테아레이트	1.5

- <146> 압축함으로써 7 mm 정상 오목 이층의 200 mg 정제 (50 mg은 즉시 방출 층이고 150 mg은 변형 방출 층이다)를 형성시켰다.
- <147> 정제 코어를 pH 5.5에서 가용성인 폴리메타크릴레이트 수지와 HPMC계 서브-코트를 이용하여 피복시켜 총 중량이 217.3 mg이 되도록 하였다.
- <148> 코어 표면을 노출시키기 위해 피복된 코어의 2개의 일차 표면 각각에서의 피복을 통하여 직경 3.0 mm 개구에 구멍을 뚫었다.
- <149> 최종 정제는 2 mg 로시글리타존을 함유하였는데, 즉시 방출 층 내에 0.75 mg 로시글리타존을 함유하였고, 변형 방출 층 내에 1.25 mg 로시글리타존을 함유하였다.
- <150> (b) 4 mg 로시글리타존 연장 방출형 정제
- <151> 다음 조성으로부터 코어를 형성시켰다:

**표 4**

<152> 4 mg 로시글리타존 정제 제1 조성물 (즉시 방출 층)

성분	비율 (%w/w)
로시글리타존 (말레에이트 염으로서)	3.98
락토스	95.49
황색 산화철	0.03
마그네슘 스테아레이트	0.5

**표 5**

<153> 4 mg 로시글리타존 정제 제2 조성물 (변형 방출 층)

성분	비율 (%w/w)
로시글리타존 (말레에이트 염으로서)	2.2
HPMC	30.0
락토스	65.8
이산화규소	0.5
마그네슘 스테아레이트	1.5

<154> 압축함으로써 7 mm 정상 오목 이층의 200 mg 정제 (50 mg은 즉시 방출 층이고 150 mg은 변형 방출 층이다)를 형성시켰다.

<155> 정제 코어를 pH 5.5에서 가용성인 폴리메타크릴레이트 수지와 HPMC계 서브-코트를 이용하여 피복시켜 총 중량이 217.3 mg이 되도록 하였다.

<156> 코어 표면을 노출시키기 위해 피복된 코어의 2개의 일차 표면 각각에서의 피복을 통하여 직경 3.0 mm 개구에 구멍을 뚫었다.

<157> 최종 정제는 4 mg 로시글리타존을 함유하였는데, 즉시 방출 층 내에 1.5 mg 로시글리타존을 함유하였고, 변형 방출 층 내에 2.5 mg 로시글리타존을 함유하였다.

<158> (c) 8 mg 로시글리타존 말레에이트 연장 방출형 정제

<159> 다음 조성으로부터 코어를 형성시켰다:

**표 6**

<160> 8 mg 로시글리타존 정제 제1 조성물 (즉시 방출 층)

성분	비율 (%w/w)
로시글리타존 (말레에이트 염으로서)	7.95
락토스	91.52
황색 산화철	0.03
마그네슘 스테아레이트	0.5

**표 7**

<161> 8 mg 로시글리타존 정제 제2 조성물 (변형 방출 층)

성분	비율 (%w/w)
로시글리타존 (말레에이트 염으로서)	4.4
HPMC	30.0
락토스	63.6
이산화규소	0.5
마그네슘 스테아레이트	1.5

<162> 압축함으로써 7 mm 정상 오목 이층의 200 mg 정제 (50 mg은 즉시 방출 층이고 150 mg은 변형 방출 층이다)를 형성시켰다.

<163> 정제 코어를 pH 5.5에서 가용성인 폴리메타크릴레이트 수지와 HPMC계 서브-코트를 이용하여 피복시켜 총 중량이 217.3 mg이 되도록 하였다.

<164> 코어 표면을 노출시키기 위해 피복된 코어의 2개의 일차 표면 각각에서의 피복을 통하여 직경 3.0 mm 개구에 구멍을 뚫었다.

<165> 최종 정제는 8 mg 로시글리타존을 함유하였는데, 즉시 방출 층 내에 3 mg 로시글리타존을 함유하였고, 변형 방출 층 내에 5 mg 로시글리타존을 함유하였다.

<166> **실시예 2 - 알츠하이머병 환자에게서 ADAS-cog 및 CIBIC+에 대한 PPAR-감마 작동제 (로시글리타존 말레에이트) 치료 효과**

<167> **방법**

<168> 4가지 특이적 치료 섭생 중의 한 가지에 무작위로 할당된 511명 대상체를 대상으로 하여, 완전 치료목적 (ITT) 집단에 대한 분석을 수행하였다. ITT 집단의 63% (323/511)에 대해 유전자형별 분석을 수행하였다.

<169> 환자 집단에는 경도 내지 중간 정도의 AD가 있는 것으로 진단되었거나, 연구에 불리한 편견을 줄 수 있는 약물 (예를 들어, PPAR-감마 작동제 또는 통상적인 AD 약물)이 투여되지 않았거나, 또는 기타 잠재적으로 불리한 질병 (예를 들어, 당뇨병 또는 주요 정신과 장애)이 있는 50세 내지 85세 백인 남성과 여성이 포함되었다.

<170> 환자에게 플라시보를 투여하거나, 또는 3가지 투여량 수준의 연장 방출형 로시글리타존 중의 한 가지를 1일 1회 제공하였다 (실시예 1에 기재된 바와 같은 2 mg, 4 mg 및 8 mg 정제). 인지 알츠하이머병 평가 스케일 [ADAS-cog; 추가의 정보에 관해서는 문헌 (Rosen WG et al. *Am. J. Psychiatry.* 1984 141:1356-1364)을 참고할 수 있다] 및 간호인 정보를 이용하여 임상주의 인터뷰에 의거한 변화에 관한 인상 [CIBIC+; 추가의 정보에 관해서는 문헌 (Knopman DS et al. *Neurology* 1994 44: 2315-2321)을 참고할 수 있다]을 사용하여 환자를 검사하였고; 연구 시작시 (기준선) 및 연구 과정 동안 (치료한지 8, 16 및 24주 후), 치매에 대한 장애 인정 [DAD, 추가의 정보에 관해서는 문헌 (Gelinas L et al. *Am J Occup Ther* 1999 53: 471-81)을 참고할 수 있다] 및 신경정신병학적 상세목록 검사 [NPI, 추가의 정보에 관해서는 문헌 (Cummings et al (1994) *Neurology* 44, 2308-2314)을 참고할 수 있다]를 사용하여 이차 평가를 수행하였다.

<171> TaqMan PCR에 의거한 방법 [참고: McLeod et al 2001, 하기 참고]을 이용하여 APOE 유전자형을 결정하였다.

<172> 모든 통계치는 마지막으로 관찰되고 평가 수행된 전방 (LOCF) 측정치를 반영한다.

<173> 표 8 및 9는 치료 섭생에 의한 유전자형별 및 완전 ITT 집단의 연령 및 성별 상세 내역을 요약한 것이다.

<174> <표 8>

<175> 유전자형별 집단에 관한 요약

		플라시보 N=78	로시글리타존 2mg N=85	로시글리타존 4mg N=80	로시글리타존 8mg N=80	총 N=323
연령	평균 (SD)	71.2 (8.94)	70 (8.58)	68.8 (9.56)	70.5 (8.02)	70.1 (8.79)
성별	여성	51 (65%)	53 (62%)	47 (59%)	54 (68%)	205 (63%)
	남성	27 (35%)	32 (38%)	33 (41%)	26 (33%)	118 (37%)

<176>

<177> <표 9>

<178> 완전 치료목적 집단에 관한 요약

		플라시보 N=122	로시글리타존 2mg N=127	로시글리타존 4mg N=130	로시글리타존 8mg N=132	총 N=511
연령	평균 (SD)	71.8 (8.23)	70.9 (8.46)	69.7 (8.97)	70.5 (8.47)	70.7 (8.55)
성별	여성	77 (63%)	71 (56%)	73 (56%)	87 (66%)	308 (60%)
	남성	45 (37%)	56 (44%)	57 (44%)	45 (34%)	203 (40%)

<179>

<180> 결과

<181> ADAS-cog의 경우에 점수가 보다 높다는 것은 인지 기능이 저하되었다는 지표라는 것을 인지해야 한다. 따라서 연구 과정 동안 기준선으로부터의 음성 변화는 개선을 나타내고 기준선으로부터의 양성 변화는 감퇴를 나타낸다. 유사하게, 음성 치료 차이는 치료로 인해 플라시보와 비교해서 개선되었다는 것을 나타내고, 양성 치료 차이는 치료로 인해 플라시보와 비교해서 감퇴되었다는 것을 나타낸다.

<182> CIBIC+ 점수가 보다 높다는 것은 감퇴 수준이 보다 크다는 지표인데, 4 이하 점수는 임상적 개선을 의미하고 4 이상 점수는 임상적 감퇴를 의미한다. 따라서, 음성 CIBIC+ 치료 차이는 치료로 인해 플라시보와 비교해서 개선되었다는 것을 나타내고, 양성 치료 차이는 치료로 인해 플라시보와 비교해서 감퇴되었다는 것을 나타낸다.

<183> ITT 집단

<184> 표 10에는 ITT 집단에서 4가지 치료 섭생 각각에 대한 24주 시험이 끝날 무렵의 CIBIC+ 결과 및 기준선으로부터의 ADAS-cog 상의 모델 조정된 변화가 요약되어 있다. 도 1은 연구 과정 동안 ITT 집단에서 기준선으로부터의 모델 조정된 ADAS-cog 변화를 도시하고 있다 (분석에는 기준선 점수, 나라, 최소 정신 상태 조사 스크리닝 및 기준선 체중 지수의 효과에 대한 조정이 포함되었다).

<185> 표 10 및 도 1에서의 ADAS-cog 데이터는 PPAR-감마 작동제 로시글리타존을 이용한 치료 결과로서 임상적 개선 경향 (즉, 기준선으로부터의 음성 변화)을 뒷받침해준다. 모든 시점에서는, 분석된 집단이 총괄적으로 최종 개선되었다. 그러나, AD 환자에 대한 로시글리타존 치료 효과를 통계적으로 분석한 결과, 이러한 경향이 통계상 유의적이지 않은 것으로 나타났다. CIBIC+ 결과는 24주째에 치료군과 플라시보 간에 식별가능한 차이가 있는 것으로 나타나지 않았다.

<186> <표 10>

<187> 치료군 (LOCF - ITT 집단)에 의한 24주 후 기준선으로부터의 모델 조정된 ADAS-cog 변화에 관한 요약

변수	치료 섭생	LS평균 (SE)	치료 차이 (95% 신뢰 한계) 로시글리타존- 플라시보	치료 차이에 대한 P-값
ADAS-cog	플라시보 (n=122)	-0.4 (0.55)		
	Rosi 2mg (n=126)	-0.2 (0.54)	0.25 (-1.19, 1.68)	0.74
	Rosi 4mg (n=128)	-0.9 (0.54)	-0.46 (-1.90, 0.97)	0.52
	Rosi 8mg (n=130)	-0.7 (0.53)	-0.27 (-1.70, 1.16)	0.71
CIBIC+	플라시보 (n=122)	4.0 (0.10)		
	Rosi 2mg (n=126)	3.8 (0.10)	-0.16 (-0.44, 0.11)	0.23
	Rosi 4mg (n=128)	3.8 (0.10)	-0.16 (-0.43, 0.11)	0.24
	Rosi 8mg (n=130)	3.8 (0.10)	-0.22 (-0.49, 0.05)	0.11

<188>

<189> 유전자형별 집단

<190> 표 11 및 표 11a (2명의 부가 대상체가 시험 대상에 포함되었다는 것을 반영한다)은 유전자형 집단에서 APOE4 대립 유전자 결정 결과를 나타낸다. 치료 섭생은 APOE4 대립 유전자 결정 이전에 할당되었는데, 그럼에도 불구하고

하고 통계적 평균화에 따른 결과로서 각종 그룹 간에는 표현형이 잘 분포되어 있지만, 덜 우세한 표현형 중의 몇몇이 일부 군집을 형성하는 것으로 나타났다 (예를 들어, APOE4 동형 접합체의 상당 비율은 8 mg 로시글리타존 치료군에 있다).

<191> <표 11>

<192> 치료군에 의한 APOE 대립 유전자 상태에 관한 요약

		플라시보 N=78	Rosiglitazone 2mg N=85	Rosiglitazone 4mg N=80	Rosiglitazone 8mg N=80	총 N=323
<b>APOE</b> 유전자형	<b>N</b>	78 (100%)	85 (100%)	79 (100%)	78 (100%)	320 (100%)
	<b>4,4</b>	5 (6%)	4 (5%)	6 (8%)	12 (15%)	27 (8%)
	<b>3,4</b>	27 (35%)	31 (37%)	27 (34%)	22 (28%)	107 (33%)
	<b>2,4</b>	3 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (3%)	7 (2%)
	<b>3,3</b>	35 (45%)	43 (51%)	37 (47%)	35 (45%)	150 (47%)
	<b>2,3</b>	8 (10%)	6 (7%)	7 (9%)	7 (9%)	28 (9%)
	<b>2,2</b>	0	0	1 (1%)	0	1 (<1%)
<b>APOE4</b> 카피	<b>2</b>	5 (6%)	4 (5%)	6 (8%)	12 (15%)	27 (8%)
	<b>1</b>	30 (38%)	32 (38%)	28 (35%)	24 (31%)	114 (36%)
	<b>0</b>	43 (55%)	49 (58%)	45 (57%)	42 (54%)	179 (56%)
<b>APOE4</b> 보유	예	35 (45%)	36 (42%)	34 (43%)	36 (46%)	141 (44%)
	아니오	43 (55%)	49 (58%)	45 (57%)	42 (54%)	179 (56%)

<193>

<194> <표 11a>

<195> 치료군에 의한 APOE 대립 유전자 상태에 관한 요약

		플라시보 N=78	Rosiglitazone 2mg N=85	Rosiglitazone 4mg N=80	Rosiglitazone 8mg N=80	총 N=323
<b>APOE</b> 유전자형	<b>N</b>	78 (100%)	85 (100%)	80 (100%)	79* (100%)	322 (100%)
	<b>4,4</b>	5 (6%)	4 (5%)	6 (8%)	12 (15%)	27 (8%)
	<b>3,4</b>	27 (35%)	31 (37%)	28 (35%)	22 (28%)	108 (34%)
	<b>2,4</b>	3 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (3%)	7 (2%)
	<b>3,3</b>	35 (45%)	43 (51%)	37 (46%)	36 (46%)	151 (47%)
	<b>2,3</b>	8 (10%)	6 (7%)	7 (9%)	7 (9%)	28 (9%)
	<b>2,2</b>	0	0	1 (1%)	0	1 (<1%)
<b>APOE4</b> 카피	<b>2</b>	5 (6%)	4 (5%)	6 (8%)	12 (15%)	27 (8%)
	<b>1</b>	30 (38%)	32 (38%)	29 (36%)	24 (30%)	115 (36%)
	<b>0</b>	43 (55%)	49 (58%)	45 (56%)	43 (54%)	180 (56%)
<b>APOE4</b> 보유	예	35 (45%)	36 (42%)	35 (44%)	36 (46%)	142 (44%)
	아니오	43 (55%)	49 (58%)	45 (56%)	43 (54%)	180 (56%)

<196>

<197> \*1명 대상체에 대해 입수가능한 유전자형 정보가 없다.

<198> APOE 대립 유전자 상태 및 치료 섭생에 의한 24주 연구 말기에 ADAS-cog 상의 변화 와해가 다음 표 12에 제시되었다.

<199> APOE 카트릿지 상태와 기준선에서부터 24주까지의 ADAS-cog 총점 변화 간의 상호 작용을 알아보기 위해 규정된 가능한 검사는 유의적이었다 (P = 0.0194). 후속 탐구적 검사 결과, APOE4- (APOE4 대립 유전자를 보유하지 않음) 환자는 24주 후에, PPAR-감마 작동제 로시글리타존을 이용한 치료 결과로서 인지 기능이 개선되는 일반적 경향을 나타내었는데, 이러한 개선이 플라시보와 비교해서 가장 높은 8 mg 로시글리타존 투여량 하의 치료에 기인하였다는 명백한 증거가 있다 (P =0.027).

<200> APOE4 이형 접합체 (단일 APOE4 대립 유전자를 보유함)는 인식가능한 어떠한 경향도 나타내지 않았다. 2 mg 로시글리타존을 투여한 군에서는 일부 감퇴가 나타나긴 하였지만, 4 mg 용량 섭생과 8 mg 용량 섭생 둘 다는 거의 변화를 나타내지 않았고, 어느 시점에서든 24주 치료 후에 개별적으로 유의적이지 않았다.

<201> APOE4 동형 접합체 (2개의 APOE4 대립 유전자를 보유함)는 로시글리타존 치료 결과로서 ADAS-cog 점수 상의 비

교적 큰 양성 변화를 나타내었다. 이러한 감퇴는 치료 24주 후 3가지 투여량 수준 모두에서의 치료에 기인하였다는 몇 가지 명백한 증거가 있던 하였지만 (조정되지 않은  $P < 0.05$ ), 샘플 수는 작다. 그러나, 치료 결과로서의 임상적 감퇴 정도는 투여량 수준이 증가함에 따라 감소된다. 치료받은 군에게서의 임상적 감퇴가 로시글리타존 때문인지 아니면 알츠하이머병의 자연적 진행 때문인지는 명확하지 않다.

<202> <표 12>

<203> APOE4 대립 유전자 상태 및 치료군 (PGx ITT 집단)에 의한 24주 후 기준선으로부터의 모델 조정된 ADAS-cog 변화에 관한 요약

APOE4 카피	치료 접생	LS 평균 (SE)	치료 차이 (90% 신뢰 한계) 로시글리타존-플라시보	치료 차이에 대한 P-값
0	플라시보 (n=43)	1.01 (0.95)		
	Rosi 2mg (n=49)	-1.38 (0.90)	-2.39 (-4.43, -0.36)	0.053
	Rosi 4mg (n=45)	-1.25 (0.90)	-2.26 (-4.32, -0.20)	0.071
	Rosi 8mg (n=42)	-1.85 (0.94)	-2.86 (-4.98, -0.74)	0.027
1	플라시보 (n=30)	-0.57 (1.10)		
	Rosi 2mg (n=32)	2.02 (1.10)	2.59 (0.10, 5.08)	0.087
	Rosi 4mg (n=28)	-0.21 (1.15)	0.36 (-2.18, 2.90)	0.82
	Rosi 8mg (n=24)	-0.34 (1.25)	0.23 (-2.42, 2.87)	0.89
2	플라시보 (n=5)	-4.58 (2.70)		
	Rosi 2mg (n=4)	5.67 (2.98)	10.26 (3.64, 16.87)	0.011
	Rosi 4mg (n=6)	3.16 (2.44)	7.75 (1.79, 13.71)	0.033
	Rosi 8mg (n=12)	1.91 (1.73)	6.50 (1.28, 11.71)	0.041

<204> 도 2는 치료 접생 및 APOE 대립 유전자 상태에 의한 분석된 집단에서 기준선으로부터의 모델 조정된 ADAS-cog 변화를 도시한 것이다 (1개 또는 2개의 APOE4 대립 유전자 보인자가 함께 도시되었다). 도 3은 APOE4 이형 접합체 ('Het E4+'로써 표시됨)에 대한 데이터를 APOE4 동형 접합체 ('Homo E4+'로써 표시됨)에 대한 데이터로부터 분리시킨 플롯을 도시한 것이다.

<206> 로시글리타존 치료에 따른 결과로서 인지 기능이 개선되었다는 명백한 경향은 APOE4- 개개인에게서 특히 외견상 두드러졌다. 모든 시점 (8, 16 및 24주)에서 플라시보 군은 인지 기능이 지속적으로 감퇴된 반면, 2 mg, 4 mg 또는 8 mg의 PPAR-감마 작동제를 이용하여 치료한 군은 현저한 개선을 나타내었다.

<207> APOE4+ 개개인에 관한 상황은 덜 명확하였다. 치료한지 8주 후, 플라시보를 투여한 군은 인지 기능이 약간 감퇴된 반면, 로시글리타존 (2 mg, 4 mg 또는 8 mg)을 투여한 군은 약간의 개선을 나타내었다.

<208> 치료한지 16주 후, 플라시보를 투여한 군은 인지 기능이 지속적으로 감퇴되었지만, 4 mg 및 8 mg 로시글리타존을 이용한 치료는 동일하거나 보다 우수한 임상 상태를 나타내었다. 2 mg 로시글리타존을 이용한 치료는 플라시보 보다 더 큰 감퇴를 나타내었다. 최종적으로, 치료한지 24주 후에는 플라시보를 투여한 APOE4 보인자에게서 놀라울 정도의 큰 개선이 관찰되었다. 이러한 명백한 개선은 ADAS-cog 점수 상에서 예상치 못하게 높은 개선을 나타낸 소수의 대상체에 의해 영향을 받을 수도 있었다. 3가지 모든 로시글리타존 치료군은 임상적 감퇴로 마무리 되었고 이러한 시점에서 플라시보 군의 보기 드문 개선에 따른 결과로서, 로시글리타존 치료는 플라시보와 비교해서 임상적 감퇴를 설명하는 것으로 여겨진다. 몇몇 APOE4+ 군에서 관찰된 임상적 감퇴는 AD의 자연적인 임상 과정에 기인할 수 있다.

<209> 도 3은 APOE4 동형 접합체에 대한 결과로부터 분리시킨 APOE4 이형 접합체에 대한 결과를 도시한 것이다. APOE4 동형 접합체의 수가 적긴하지만, 로시글리타존으로 치료받은 모든 APOE4 동형 접합체가 임상적 감퇴를 경험한 반면, 보다 고 용량 (4, 8 mg)의 로시글리타존을 투여한 APOE4 이형 접합체는 연구 과정 동안 여전히 기준선에 근접한 것으로 관찰될 수 있다.

<210> 치매에 대한 장애 인정 검사를 사용하여 유사한 결과를 확인하였다 [참고: Gelinas L et al. *Am J Occup Ther* 1999 53: 471-81]. APOE4 카트릿지 상태와 24주째의 DAD 점수 간의 상호 작용을 알아보기 위해 규정된 가능한

검사는 유의적이었다 (P = 0.006). 후속 시험 결과, ADAS-Cog에 대한 것과 정성적으로 유사한 패턴의 결과가 입증되었는데, 즉 APOE4- 대상체는 DAD 상의 개선을 나타낸 반면, APOE4+ 대상체는 개선을 전혀 나타내지 않았다.

<211> 신경정신병학적 상세목록 검사 (NPI) [참고: Cummings et al (1994) Neurology 44, 2308-2314]를 사용하여 유사한 결과를 확인하였다. APOE4 카트릿지 상태와 24주째의 NPI 점수 간의 상호 작용을 알아보기 위해 규정된 가능한 검사는 유의적이었다 (P = 0.086). 후속 시험 결과, ADAS-Cog에 대한 것과 정성적으로 유사한 패턴의 결과가 입증되었는데, 즉 APOE4- 대상체는 NPI 상의 개선을 나타낸 반면, APOE4+ 대상체는 개선을 전혀 나타내지 않았다.

<212> 표 13 및 표 13a (이는 부가의 대상체를 고려한 업데이트된 분석이다)는 APOE4 대립 유전자 상태와 치료 섭생에 의해 분리시킨, 24주 후의 CIBIC+ 결과를 나타낸다. 치료와 APOE4 카피 간의 상호 작용에 관한 명백한 증거가 없기 때문에, 다음 아군들 간에 기재된 차이는 시차적 효과라기 보다는 무작위 오차에 기인하는 것으로 예상된다.

<213> APOE4- (APOE4 대립 유전자를 보유하지 않음) 환자는 모두 24주에 걸쳐 약간의 개선을 나타냈는데, 가장 큰 개선은 2 mg의 로시글리타존을 이용하여 치료한 군에서 관찰되었다 (조정되지 않은 P=0.052).

<214> APOE4 이형 접합체 (단일 APOE4 대립 유전자를 보유함)는 2 mg의 로시글리타존을 이용하여 치료한 군에서 감퇴를 나타낸다 (P=0.056). 4 mg의 로시글리타존을 투여한 군에서는 덜 감퇴되는 것으로 밝혀졌고, 8 mg의 로시글리타존을 투여한 군에서는 약간의 개선이 관찰되었다 (그렇긴 하지만, 탐구적 분석 상의 유의성에 근접한 비교는 전혀 없었다).

<215> APOE4 동형 접합체 (2개의 APOE4 대립 유전자를 보유함) 모두는 플라시보와 비교해서 24시간 동안의 치료시 CIBIC+ 상의 약간을 개선을 나타내었지만, 개선 정도는 치료 투여량에 따라 저하되었다.

<216> <표 13>

<217> APOE4 대립 유전자 상태 및 치료군 (PGx ITT 집단)에 의한 24주 후 모델 조정된 CIBIC+에 관한 요약

APOE4 카피	치료 섭생	LS평균 (SE)	치료 차이 (90% 신뢰 한계) 로시글리타존-플라시보	치료 차이에 대한 P-값
0	플라시보 (n=41)	3.95 (0.19)		
	Rosi 2mg (n=45)	3.47 (0.18)	-0.49 (-0.89, -0.08)	0.051
	Rosi 4mg (n=43)	3.76 (0.18)	-0.19 (-0.60, 0.22)	0.44
	Rosi 8mg (n=42)	3.76 (0.18)	-0.19 (-0.61, 0.22)	0.44
1	플라시보 (n=28)	3.88 (0.22)		
	Rosi 2mg (n=28)	4.47 (0.23)	0.59 (0.08, 1.11)	0.056
	Rosi 4mg (n=25)	4.11 (0.23)	0.23 (-0.28, 0.74)	0.45
	Rosi 8mg (n=23)	3.68 (0.25)	-0.20 (-0.73, 0.34)	0.54
2	플라시보 (n=5)	4.34 (0.53)		
	Rosi 2mg (n=4)	3.42 (0.58)	-0.92 (-2.20, 0.37)	0.24
	Rosi 4mg (n=6)	3.95 (0.47)	-0.39 (-1.55, 0.77)	0.58
	Rosi 8mg (n=12)	4.27 (0.34)	-0.07 (-1.08, 0.95)	0.91

<218>

<219> <표 13a>

<220> APOE4 대립 유전자 상태 및 치료군 (PGx ITT 집단)에 의한 24주 후 모델 조정된 CIBIC+에 관한 요약

APOE4 카피	치료 협생	LS 평균 (SE)	치료 차이 (90% 신뢰 한계) 로시글리타존-플라시보	치료 차이에 대한 P-값
0	플라시보 (n=43)	3.97 (0.18)		
	Rosi 2mg (n=49)	3.51 (0.17)	-0.46 (-0.85, -0.07)	0.052
	Rosi 4mg (n=44)	3.75 (0.17)	-0.22 (-0.62, 0.18)	0.37
	Rosi 8mg (n=43)	3.75 (0.18)	-0.22 (-0.62, 0.19)	0.38
1	플라시보 (n=30)	3.92 (0.21)		
	Rosi 2mg (n=31)	4.32 (0.21)	0.39 (-0.09, 0.87)	0.18
	Rosi 4mg (n=29)	3.97 (0.22)	0.04 (-0.44, 0.53)	0.88
	Rosi 8mg (n=23)	3.70 (0.24)	-0.22 (-0.74, 0.29)	0.48
2	플라시보 (n=5)	4.38 (0.52)		
	Rosi 2mg (n=4)	3.46 (0.57)	-0.91 (-2.19, 0.36)	0.24
	Rosi 4mg (n=6)	3.93 (0.47)	-0.45 (-1.59, 0.70)	0.52
	Rosi 8mg (n=12)	4.29 (0.33)	-0.09 (-1.09, 0.92)	0.89

<221>

<222> APOE4 카피 \*치료 상호 작용 P-값 = 0.21.

<223> 토의

<224> 실시예 2의 결과는 PPAR-감마 작동제 로시글리타존을 이용하여 AD 환자를 치료하면, 총괄적으로 ITT 집단의 일반적인 개선에 대한 비-통계상 유의적 경향이 유발된다는 사실을 보여준다.

<225> 시험된 집단에서는, 8 mg 로시글리타존 사용시 APOE4 대립 유전자를 보유하고 있지 않은 환자에게서 인지 기능이 개선 (ADAS-cog로 측정된 바와 같음)되었다는 명백한 증거가 있었다. 8 mg 로시글리타존 사용시 APOE4 대립 유전자를 보유하고 있지 않은 환자에게서 24주에 걸친 플라시보로부터의 평균 변화는 -2.86이었다 (P=0.027).

<226> 시험된 집단에서는, 치료시 APOE4 대립 유전자를 보유하고 있는 환자에게서 인지 기능이 개선 (ADAS-cog로 측정된 바와 같음)되었다는 명백한 증거가 없었다. 그러나, APOE4 대립 유전자의 1개의 카피를 보유하고 있는 환자를 APOE4 대립 유전자의 2개의 카피를 보유하고 있는 환자로부터 분리시키면, APOE4 대립 유전자의 2개의 카피를 보유하고 있는 환자에게서 가장 큰 인지 기능 감퇴 (ADAS-cog로 측정된 바와 같음)가 있었다고 (그러나, 이는 로시글리타존에 대한 반응이라기 보다는 자연적인 질병 진행 때문일 수 있다) 제안하고 있는데, APOE4 대립 유전자의 1개의 카피를 보유하고 있는 환자에게서는 인지할 만한 경향 (예를 들어, 인지 기능의 가능한 안정화)이 전혀 없었다.

<227> 실시예 3 - 로시글리타존 (예를 들어, 말레에이트로서)과 도네페질 (예를 들어, 히드로클로라이드로서)을 함유하는 경구 투여 형태

<228> 제형 A

<229> 제형 A는 표 14에 제시된 바와 같이 즉시 방출 층과 변형 방출 층을 포함하는 이중 정제 코어를 갖는다. 이어서, 이 제형을 피복시키고 희석시켜 DiffCORE 정제를 형성한다 (WO 2005/013935에 기재된 바와 유사한 방식으로 수행함).

**표 14**

<230> 도네페질/로시글리타존 DiffCORE 제형의 조성

성분	비율 (%w/w)
즉시 방출 층	
로시글리타존 (pfb)	1 내지 10 <sup>1</sup>
도네페질 (pfb)	1 내지 10 <sup>2</sup>

마그네슘 스테아레이트	0.5
황색 산화철	0.03
락토스 일수화물	100이 되도록 하는 비율
<b>변형 방출 층</b>	
로시글리타존 (pfb)	1 내지 10 <sup>1</sup>
히드로멜로스 2208	30.0
이산화규소	0.5
마그네슘 스테아레이트	1.5
락토스 일수화물	100이 되도록 하는 비율
주 1: 1회분당 로시글리타존 양 2 mg, 4 mg 또는 8 mg (로시글리타존은 로시글리타존 말레에이트로서 사용하는 것이 적합할 수 있다)	
주 2: 1회분당 도네페질 5 mg 또는 10 mg (도네페질은 도네페질 히드로클로라이드로서 사용하는 것이 적합할 수 있다)	

- <231> 정제 코어를 pH 5.5에서 가용성인 폴리메타크릴레이트 수지와 HPMC계 서브코트로 피복시켰다.
- <232> 코어 표면을 노출시키기 위해 피복된 코어의 2개의 일차 표면 각각에서의 피복을 통하여 직경 3.0 mm 개구에 구멍을 뚫었다.
- <233> 최종 정제는 즉시 방출 층 내에 5 mg 또는 10 mg 도네페질과 함께, 2 mg, 4 mg 또는 8 mg 로시글리타존을 함유하였다 (즉시 방출 층 내에 각각 0.75 mg, 1.5 mg 또는 3 mg 로시글리타존을 함유하였고, 변형 방출 층 내에 각각 1.25 mg, 2.5 mg 또는 5 mg 로시글리타존을 함유하였다).
- <234> 제형 B
- <235> 제형 B는 장 매트릭스 제어형 이층 제형이다.
- <236> 다음 표 15에서는 일정 범위의 가능한 세기 조합을 위해 도네페질을 정제의 즉시 방출 층 내로 혼입하였다:

**표 15**

- <237> 도네페질/로시글리타존 장 매트릭스 정제 제형의 조성

성분	비율 (%w/w)
<b>즉시 방출 층</b>	
로시글리타존 (pfb)	1 내지 10 <sup>1</sup>
도네페질 (pfb)	1 내지 10 <sup>2</sup>
마그네슘 스테아레이트	0.5
황색 산화철	0.03
락토스 일수화물	100이 되도록 하는 비율
<b>변형 방출 층</b>	
로시글리타존 (pfb)	1 내지 10 <sup>1</sup>
장 중합체	40.0
폴리에틸렌 글리콜	18.0
마그네슘 스테아레이트	1.0
인산이칼슘	100이 되도록 하는 비율
주 1: 1회분당 로시글리타존 양 2 mg, 4 mg 또는 8 mg (로시글리타존은 로시글리타존 말레에이트로서 사용하는 것이 적합할 수 있다)	
주 2: 1회분당 도네페질 5 mg 또는 10 mg (도네페질은 도네페질 히드로클로라이드로서 사용하는 것이 적합할 수 있다)	

- <238> 최종 정제는 즉시 방출 층 내에 5 mg 또는 10 mg 도네페질과 함께, 2 mg, 4 mg 또는 8 mg 로시글리타존을 함유하였다 (즉시 방출 층 내에 각각 0.75 mg, 1.5 mg 또는 3 mg 로시글리타존을 함유하였고, 변형 방출 층 내에 각

각 1.25 mg, 2.5 mg 또는 5 mg 로시글리타존을 함유하였다).

<239> 제형 C

<240> 제형 C는 캡슐 내로 충전시킨 약물 피복된 환약을 포함한다. 이 캡슐에 즉시 방출형 로시글리타존, 즉시 방출형 도네페질 및 장용 피복된 로시글리타존 환약으로 구성된 혼합물을 충전시켰다. 이러한 환약 제형이 다음 표 16에 제시되었다:

**표 16**

<241> 캡슐용 도네페질/로시글리타존 환약 제형의 조성

성분	비율 (%w/w)	
	로시글리타존 1R	도네페질 1R
즉시 방출형 환약		
로시글리타존 (pfb)	1 내지 10 <sup>1</sup>	-
도네페질 (pfb)	-	1 내지 10 <sup>2</sup>
폴리솔베이트 80	1.0	1.0
청정한 히드로멜로스 기재 피복재 <sup>1</sup>	3.0	3.0
당 구 (25/30 메쉬)	100이 되도록 하는 비율	100이 되도록 하는 비율
주 1: 1회분당 로시글리타존 양 2 mg, 4 mg 또는 8 mg (로시글리타존은 로시글리타존 말레에이트로서 사용하는 것이 적합할 수 있다)		
주 2: 1회분당 도네페질 5 mg 또는 10 mg (도네페질은 도네페질 히드로클로라이드로서 사용하는 것이 적합할 수 있다)		

<242> 로시글리타존과 도네페질 즉시 방출형 환약을 HPMC계 서브코트로 피복시켰다. 이러한 서브코팅된 환약 일부를 pH 5.5에서 가용성인 폴리메타크릴레이트 수지로 장용 피복시켰다.

<243> 최종 캡셀체는 즉시 방출형 환약 내에 5 mg 또는 10 mg 도네페질과 함께, 2 mg, 4 mg 또는 8 mg 로시글리타존을 함유하였다 (즉시 방출형 환약 내에 각각 0.75 mg, 1.5 mg 또는 3 mg 로시글리타존을 함유하였고, 변형 방출형 환약 내에 각각 1.25 mg, 2.5 mg 또는 5 mg 로시글리타존을 함유하였다).

<244> 특허 및 특허 출원을 포함한, 본원에 지칭된 모든 참고 문헌은 가능한 그 전문이 본원에 참고로 도입된다. 달리 요구되지 않는 한, 본 명세서와 다음 청구의 범위 전반에 걸쳐 용어 '포함하는', 및 등가 용어는 언급된 정수, 단계, 정수 군 또는 단계 군의 포함을 의미하지만, 어떠한 정수, 단계, 정수 군 또는 단계 군의 배제를 의미하지 않는 것으로 이해해야 할 것이다.

**도면의 간단한 설명**

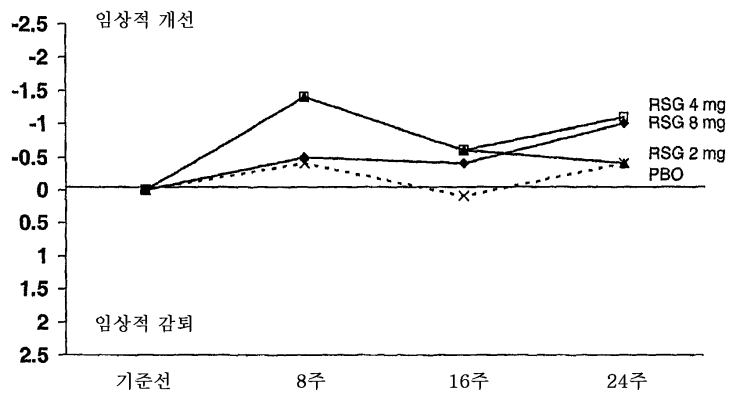
<135> 도 1은 실시예 2의 치료목적 집단에서 기준선으로부터의 모델 조정된 ADAS-cog 변화를 도시한 것이다.

<136> 도 2는 치료 섭생 및 APOE 대립 유전자 상태에 의한 실시예 2의 유전자형별 집단에서 기준선으로부터의 모델 조정된 ADAS-cog 변화를 도시한 것이다.

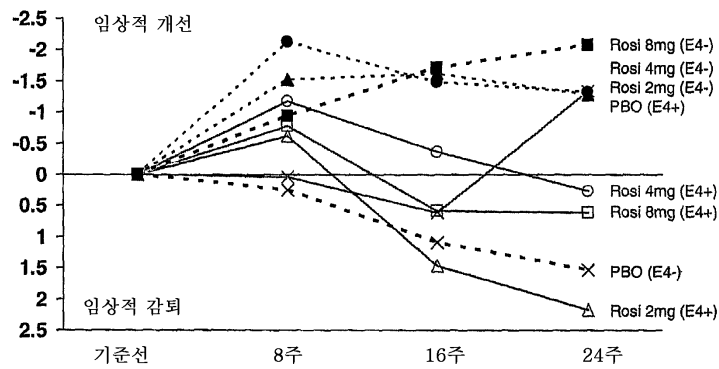
<137> 도 3은 실시예 2의 APOE4 이형 접합체 ("Het") 및 APOE4 동형 접합체 ("Homo") 집단에서 기준선으로부터의 모델 조정된 ADAS-cog 변화 플롯을 도시한 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3

