



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0038586
(43) 공개일자 2021년04월07일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/5415</i> (2006.01) <i>A61K 31/13</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/27</i> (2006.01) <i>A61K 31/445</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/55</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01)
 <i>A61P 25/28</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/5415</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/13</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7005178
 (22) 출원일자(국제) 2019년07월18일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2021년02월22일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2019/069428
 (87) 국제공개번호 WO 2020/020751
 국제공개일자 2020년01월30일
 (30) 우선권주장
 1812193.9 2018년07월26일 영국(GB)
 1909458.0 2019년07월01일 영국(GB)</p> | <p>(71) 출원인
 위스타 레보레이토리스 리미티드
 싱가포르 658066, 부킷 바툼 크레슨트 25, 더 엘
 리티스트 #06-13</p> <p>(72) 발명자
 위스척, 클라우트 미셸
 영국, 에버딘 에버딘셔 에이비24 5알피 395 킹 스
 트리트 타우알엑스 테라퓨틱스 엘티디 내
 셸터, 빅른 올라프
 영국, 에버딘 에버딘셔 에이비24 5알피 395 킹 스
 트리트 타우알엑스 테라퓨틱스 엘티디 내
 쉬엘스, 헬렌 크리스틴
 영국, 에버딘 에버딘셔 에이비24 5알피 395 킹 스
 트리트 타우알엑스 테라퓨틱스 엘티디 내</p> <p>(74) 대리인
 이처영, 장제환</p> |
|---|--|

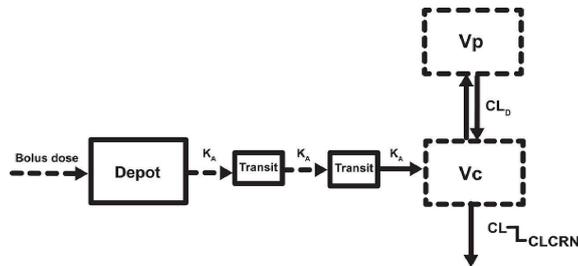
전체 청구항 수 : 총 71 항

(54) 발명의 명칭 **집단에서 디아미노페노티아진(diaminophenothiazines)의 최적 투여량**

(57) 요약

본 발명은 MT 농도가 알츠하이머 병 및 심 측두엽 치매와 같은 신경 퇴행성 장애의 치료와 관련하여 치료 효능이 달성 될 수 있는 농도를 초과하는 대상체의 비율을 최대화하는 류코-메틸티오니늄(LMT) 화합물에 대한 신규 투여 요법을 제공한다. 바람직한 임상 프로필을 유지하면서 또한 LMT 함유 투여 단위 및 기타 조성물이 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/27 (2013.01)

A61K 31/445 (2013.01)

A61K 31/55 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 25/28 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

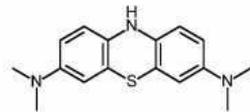
명세서

청구범위

청구항 1

개체에게 메틸티오늄(MT)-함유(methylthioninium(MT)-containing) 화합물을 경구 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 신경퇴행성 질환(neurodegenerative disorder)의 치료학적 처치 방법에 있어서,

상기 투여는 개체에게 MT를 하루에 총 1일 용량(total daily dose) 20.5 ~ 40, 20.5 ~ 60, 20.5 ~ 80, 20.5 ~ 99 또는 100mg을, 선택적으로 2회 또는 그 이상 분할 투여하며,



상기 MT-함유 화합물은 (LMT)의 염화물, 수화물 또는 용매 화합물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 총 1일 용량은 20.5 ~ 60mg인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 총 1일 용량은 약 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24mg 중에서 하나부터 약 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60mg 중에서 하나까지인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 총 1일 용량은 20.5 ~ 40mg인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 총 1일 용량은 약 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24mg 중에서 하나부터 약 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40mg 중 하나까지인 방법.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 총 1일 용량은 21 ~ 40mg; 21 ~ 32mg; 또는 24 ~ 32mg인 방법.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 총 1일 용량은 약 20.5, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40mg인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MT-함유 화합물의 총 1일 용량은 분할 용량으로 1일 2회 또는 1일 3회 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 아세틸콜린(acetylcholine) 또는 글루타메이트 신경전달물질(glutamate neurotransmitters)의 활성 변경제(modifier)인 신경전달 변경 화합물(neurotransmission modifying compound)을 처치 받은 이력이 없는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 아세틸콜린 또는 글루타메이트 신경전달물질 활성 변경제인 신경전달 변경 화합물을 처치 받은 이력은 있으나, 상기 처치를 MT-함유 화합물 치료 개시 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 일, 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 주 이전에 중지한 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 아세틸콜린 또는 글루타메이트 신경 전달 물질 활성 조절제인 신경 전달 조절 화합물을 처치 받은 사람에서 선택되고, 상기 처치가 MT-함유 화합물 처치 이전에 중단된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항에 있어서, 상기 치료학적 처치는 아세틸콜린 또는 글루타메이트 신경전달물질 활성 변경제인 신경전달 변경 화합물과 병용(조합 또는 병행)되지 않는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제1항 내지 제11항에 있어서, 상기 치료학적 처치는 아세틸콜린 또는 글루타메이트 신경전달물질 활성 변경제인 신경전달 변경 화합물과 병용(조합 또는 병행)되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 MT-함유 화합물 및 신경전달 변경 화합물은 서로 12시간 이내에 순차적으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 개체는 MT-함유 화합물 처치 개시 이전에 신경전달 변경 화합물로 전-처치되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 MT-함유 화합물 및 신경전달 변경 화합물은 동시 투여되고, 선택적으로 단일 투여량 단

위(single dosage unit)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제9항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경전달 변경 화합물은 아세틸콜린에스테라제 억제제 (acetylcholinesterase inhibitor)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제9항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경전달 변경 화합물은 도네페질(donepezil); 리바스티그민 (rivastigmine); 및 갈란타민(galantamine)에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제9항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경전달 변경 화합물은 N-메틸-D-아스파테이트(NMDA) 수용체 길항제(N-methyl-D-aspartate(NMDA) receptor antagonist)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제9항 내지 제16항 및 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 신경전달 변경 화합물은 메만틴(memantine)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 타우병증(tauopathy)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 다음으로 구성된 목록에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법 : 알츠하이머병(Alzheimer's disease); 픽병(Pick's disease), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy), 전두측두 치매(frontotemporal dementia), 17번 염색체 연관 파킨슨병증이 있는 FTD, 전두측두엽 퇴행 증후군(frontotemporal lobar degeneration syndromes); 탈억제-치매-파킨슨병증-근위축성 복합 (disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex), 팔리도-폰토-나이그랄 퇴행(pallido-ponto-nigral degeneration), 괄-ALS 증후군(Guam-ALS syndrome), 팔리도 니그로 루이시안 퇴행(pallido nigro luisian degeneration), 코르티코-베이잘 퇴행(cortico-basal degeneration), 은친화 과립성 치매(dementia with argyrophilic grains), 권투 선수 치매(dementia pugilistica) 또는 만성 외상성 뇌병증(chronic traumatic encephalopathy), 다운 증후군(Down's syndrome), 아급성 뇌염증(subacute sclerosing panencephalitis), 경도 인지 장애(mild cognitive impairment), 니만-픽 질환(Niemann-Pick disease), 산필리포 증후군(Sanfilippo syndrome type B) B형 또는 C형, 또는 근긴장성 이영양증(myotonic dystrophy) DM1 또는 DM2.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 FTLD 증후군인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 질환은 TAR DNA-결합 단백질 43(TDP-43) 단백질병증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 FTLD 증후군은 타우 병리(tau pathology)를 갖는 FTLD 또는 TDP-43 병리를 갖는 FTLD인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FTLD 증후군은 행동-변이 전두측두 치매(behavioral-variant frontotemporal dementia (bvFTD)), 원발진행 실어증(primary progressive aphasia) 및 의미 치매(semantic dementia)에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 폴리글루타민 질환이고, 선택적으로 헌팅턴병(Huntington's disease), 척수구근 위축(spinal bulbar muscular atrophy), 덴테이토루브로팔리도루이시안 위축(dentatorubropallidoluyisian atrophy) 또는 척수소뇌 실조(spinocerebellar ataxias)에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 시누클레인병증(synucleinopathy)이고, 선택적으로 파킨슨병(Parkinson's disease), 루이체를 동반한 치매(dementia with Lewy bodies) 및 다계통 위축(multiple system atrophy)에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 유전성 뇌혈관병증(hereditary cerebral angiopathy), 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 신경 봉입체가 있는 가족성 뇌병증(familial encephalopathy) 또는 라포라 질환(Lafora disease)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제22항에 있어서, 상기 질환은 알츠하이머병이고, 선택적으로 상기 총 1일 투여용량은 개체에게 20.5 ~ 60mg/day의 MT인, 선택적으로 2회 또는 그 이상 분할투여인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 처치는 특정 투여량의 MT-함유 화합물인 제1 의약을 아밀로이드 전구체 단백질이 베타-아밀로이드로 되는 과정에 대한 억제제인 제2 의약과 병용 처치하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 상기 처치는 개체에서 인지 저하(cognitive decline)감소를 달성하거나 달성하기

위한 것으로, 65-주 이상 알츠하이머병 평가 척도-인지 보조 척도 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscal (ADAS-cog)) 11-항목에서 적어도 1, 2, 2.5, 3, 4, 5 또는 6-점 인지 저하의 감소인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 처치는 다음을 포함하는 치료법의 일부인 방법:

- (i) 제1 기간 동안 개체에게 MT-함유 화합물을 경구 투여하는 단계로, 상기 투여는 개체에게 MT를 하루에 총 1일 용량 1 ~ 10mg, 선택적으로 하루에 총 1일 용량 8mg, 선택적으로 2회 또는 그 이상 분할 제공;
- (ii) 추가 기간 동안 개체에게 MT-함유 화합물을 경구 투여하는 단계로, 상기 투여는 개체에게 MT를 하루에 총 1일 용량 20.5 ~ 40, 20.5 ~ 60, 20.5 ~ 80 또는 20.5 ~ 100mg, 선택적으로 2회 또는 그 이상 분할 제공.

청구항 34

제26항에 있어서, 상기 FTLD 증후군은 행동-변이 전두측두 치매 (bvFTD)이며, 선택적으로 상기 총 1일 용량은 개체에게 하루에 20.5 ~ 40mg의 MT를, 선택적으로 2 회 또는 그 이상 분할투여하는 것을 특징으로 하는 방법

청구항 35

제30항 또는 제31항에 있어서, 상기 처치는 다음을 달성하거나 달성하기 위한 것인 방법:

- (i) 개체에서 인지 저하의 감소로, 52-주 이상 애든브룩 인지 문진-개정(Addenbrooke's Cognitive Examination-revised(ACE-R) scale)에서 선택적으로 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8-점 인지 저하의 감소; 또는
- (ii) 개체에서 기능 저하의 감소로, 52-주 이상 기능적 활동 설문(Functional Activitis Questionnaire(FAQ))에서 선택적으로 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6-점 기능 저하의 감소.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 처치는 다음을 포함하는 치료법의 일부인 방법.

- (i) 제1 기간 동안 개체에게 MT-함유 화합물을 경구 투여하는 단계로, 상기 투여는 개체에게 MT를 하루에 총 1일 용량 1 ~ 10mg, 선택적으로 하루에 총 1일 용량 8mg, 선택적으로 2 회 또는 그 이상 분할 제공;
- (ii) 추가 기간 동안 개체에게 MT-함유 화합물을 경구 투여하는 단계로, 상기 투여는 개체에게 MT를 하루에 총 1일 용량 20.5 ~ 40mg, 선택적으로 하루에 총 1일 용량 약 21 ~ 30mg, 선택적으로 2회 또는 그 이상 분할 제공;
- (iii) 추가 기간 동안 (ii)에서의 처치를 아세틸콜린 또는 글루타메이트 신경전달물질 활성 변경제인 신경전달 변경 화합물(neurotransmission modifying compound)과 병용 투여하는 단계.

청구항 37

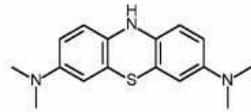
제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 신경퇴행성 질환을 가진 것으로 진단된 사람이거나, 또는 상기 방법이 상기 진단을 수행하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 38

개체에게 MT-함유 화합물을 경구 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 신경퇴행성 질환의 예방적 처치 방법에 있

어서,

상기 투여는 개체에 MT를 총 1일 용량 20.5 ~ 40mg, 20.5 ~ 60, 20.5 ~ 80, 또는 20.5 ~ 99 또는 100mg 제공하고, 선택적으로 2회 또는 그 이상 분할투여하며,



상기 MT-함유 화합물은 (LMT)의 염화물, 수화물 또는 용매 화합물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 용량은 제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 상기 예방적 처치는 제13항 내지 제20항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 신경 전달 변경 화합물과 병용하거나 또는 병용하지 않는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 41

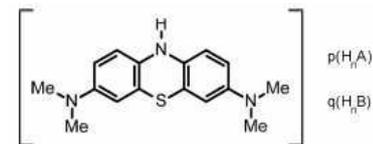
제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 제21항 내지 제29항 중 어느 한 항에 정의된 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 42

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 상기 질환에 민감하거나 위험성이 있는 것으로 평가된 사람인, 선택적으로 가계상 또는 유전적 또는 여타 데이터에 기초하여, 것을 특징으로 하는 방법

청구항 43

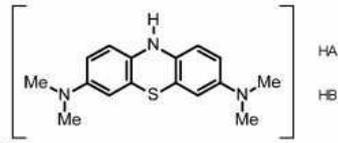
제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MT-함유 화합물은 하기 화학식의 LMTX 화합물이며:



여기서 HnA 및 HnB 각각은 (존재하는 경우) 동일하거나 상이한 양성질성산(protic acid)이고, $p = 1$ 또는 2 ; $q = 0$ 또는 1 ; $n = 1$ 또는 2 ; $(p + q) \times n = 2$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

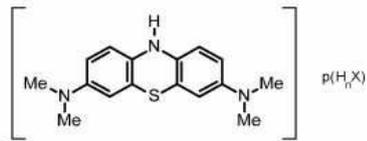
청구항 44

제43항에 있어서, 상기 MT-함유 화합물은 하기 화학식을 가지며, 여기서 HA 및 HB는 상이한 모노-양성질성산(mono-protic acid)인 것을 특징으로 하는 방법:



청구항 45

제43항에 있어서, 상기 MT-함유 화합물은 하기 화학식을 가지며, :

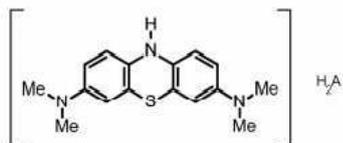


여기서 HnX 각각은 양성질성산인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 46

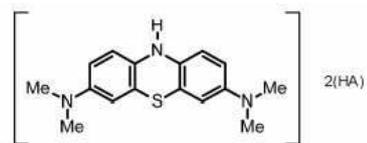
제43항에 있어서, 상기 MT-함유 화합물은 하기 화학식을 가지며, 여기서

H2A는 이중-양성질성산(di-protic acid)인 방법:



청구항 47

제45항에 있어서, 상기 MT-함유 화합물은 하기 화학식을 가지며, 여기서 비스-모노양성질성산(bis-monoprotic acid)인 방법:



청구항 48

제43항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양성질성산 또는 각각의 양성질성산은 무기산인 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 각각의 양성질성산은 하이드로할라이드산(hydrohalide acid)인 방법.

청구항 50

제48항에 있어서, 상기 또는 각각의 양성질성산은 HCl; HBr; HNO₃; H₂SO₄에서 선택되는 방법.

청구항 51

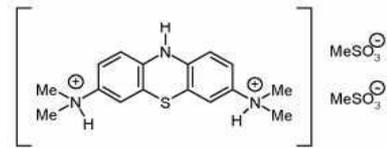
제43항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 양성자산은 유기산인 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 또는 각각의 양성질성산은 H₂CO₃; CH₃COOH; 메탄술폰산(methanesulfonic acid), 1,2-에탄디술폰산(1,2-ethanedisulfonic acid), 에탄술폰산(ethansulfonic acid), 나프탈렌디술폰산(naphthalenedisulfonic acid), p-톨루엔술폰산(p-toluenesulfonic acid)에서 선택되는 방법.

청구항 53

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항, 또는 제52항에 있어서, 상기 MT-함유 화합물은 LMTM인 방법:



청구항 54

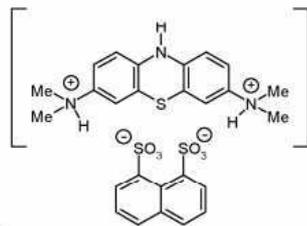
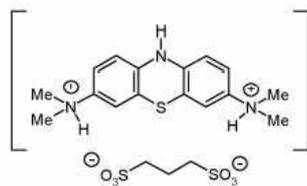
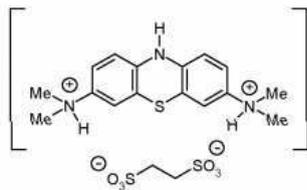
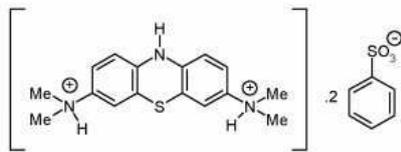
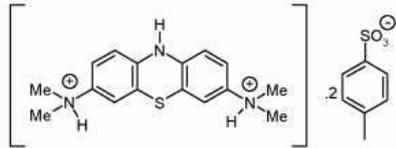
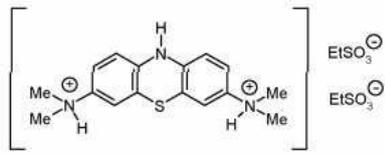
제53항에 있어서, 상기 LMTM의 총 1일 용량은 약 34 ~ 67, 34 ~ 100, 34 ~ 134, 또는 34 ~ 167mg/일인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 LMTM의 용량은 1일 1회 약 34, 38, 67 또는 100 mg인 방법.

청구항 56

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MT-함유 화합물은 다음으로 구성된 목록에서 선택되는 방법:



청구항 57

LTM 약 34, 67 또는 100 mg을 포함하는 투여량 단위(dosage unit) 약학 조성물

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 투여량 단위 제약 조성물은 알약(tablet) 또는 캡슐(capsule)인 것을 특징으로 하는 투여량 단위 약학 조성물.

청구항 59

제32항 내지 제56항 중 어느 한 항에 정의된 MT-함유 화합물, 및

영양소 화합물, 선택적으로 투여량 단위 형태 또는 식품의 한정된 부분(defined portion)이고, 상기 영양소는 비타민, 미량 영양소, 항산화제, 허브, 식물 추출물, 종자 추출물, 식물성 또는 어류성 오일, 미네랄, 미량 원소, 효소 또는 아미노산으로 구성된 목록에서 선택됨; 을 포함하는 기능성 식품 조성물.

청구항 60

제59항에 있어서, 다음으로 구성된 목록에서 선택되는 조성물:

비타민, 선택적으로 비타민 B₉, B₆ 또는 B₁₂, 비타민 C, 비타민 E, 미량 영양소 및/또는 항산화제, 선택적으로 플라바놀, 플라보놀, 플라본, 이소플라본, 플라바논, 안토시아나딘, 비-플라보노이드 폴리페놀, 카로티노이드, 크로신, 디테르펜;

허브 또는 기타 식물 추출물, 선택적으로 은행나무(*Ginkgo biloba*), 히페리쿰 페르포라툼(*Hypericum perforatum*), 파이프 메티시쿰(*Piper methysticum*), 발레리아나

오피시날리스(*Valeriana officinalis*), 바코파 몬니에리(*Bacopa monnieri*), 콘볼루스 플러리컬리스(*Convolvulus Pluricaulis*);

식물성 오일 또는 어류성 오일, 선택적으로 ω -3 폴리포화지방산.

청구항 61

제59항 또는 제60항에 있어서, 식품의 한정된 부분인 것을 특징으로 하는 조성물

청구항 62

제59항 또는 제60항에 있어서, 정제 또는 캡슐인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 63

제59항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 34 ~ 67, 34 ~ 100, 34 ~ 134, 또는 34 ~ 167mg의 LMTM을 포함하는 조성물.

청구항 64

다음을 포함하는 용기 :

- (i) 제57항 내지 제63항 중 어느 한 항의 조성물인 복수 투여량 단위 또는 정의된 할당 식품;
- (ii) 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항의 처치 방법에 따라 이들을 사용하기 위한 라벨 및/또는 지침.

청구항 65

제64 항에 있어서, 상기 용기는 투여량 단위를 포함하며, 상기 투여량 단위는 실질적으로 수분-불투과성인 블리스터팩(blister pack)에 존재하는 것을 특징으로 하는 용기.

청구항 66

제64항 또는 제65항에 있어서, 상기 라벨 또는 지침은 조성물의 대상 질환에 관한 정보를 제공하는 것을 특징으로 하는 용기.

청구항 67

제64항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 라벨 또는 지침은 투여량 단위의 최대 허용 1일 용량에 관한 정보를 제공하는 것을 특징으로 하는 용기.

청구항 68

제64항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 라벨 또는 지침은 치료 권고 기간에 관한 정보를 제공하는 것을 특징으로 하는 용기.

청구항 69

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 정의된 치료 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 정의된 MT-함유 화합물 또는 조성물.

청구항 70

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 정의된 치료 방법에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서, 제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 정의된 MT-함유 화합물 또는 조성물의 용도.

청구항 71

개체에서 신경 퇴행성 질환의 치료학적 또는 예방적 처치 방법으로,
 상기 신경 퇴행성 질환은 선택적으로 알츠하이머병이고,
 상기 방법은 개체에게 제57항 내지 제 63항 중 어느 한 항의 조성물을 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 신경 퇴행성 질환의 치료 또는 예방에서 디아미노페노티아진의 최적화된 투여 요법에 관한 것으로, 특히 상이한 약동학적 반응을 갖는 개체 집단 내에서의 투여 요법에 관한 것이다.

배경 기술

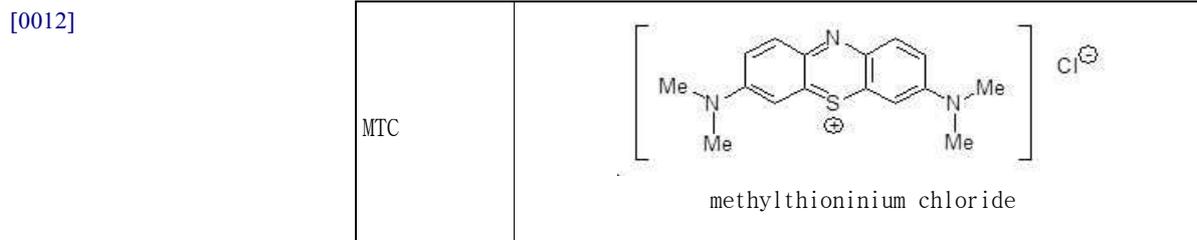
[0002] 비정상적인 단백질 응집은 수많은 질병 상태의 주요 원인으로 생각되며, 이는 신경퇴행, 임상 치매 및 기타 병리학적 증상으로 나타날 수 있다.

[0003] 일반적으로, 비정상적인 단백질 응집은 유도된 구조적 중합 상호작용 즉, 단백질 또는 그 단편의 구조적인 변화가 자가-중식 방식으로 주형 결합 및 추가(전구체) 단백질 분자의 응집을 일으킨다.

[0004] 핵 형성이 시작되면, 추가 단백질 분자의 유도된 구조적 중합을 수반하는 응집 캐스케이드가 이어질 수 있으며, 이는 추가의 단백질 분해에 실질적으로 내성인 응집체에서 독성 물질 단편의 형성을 유도한다.

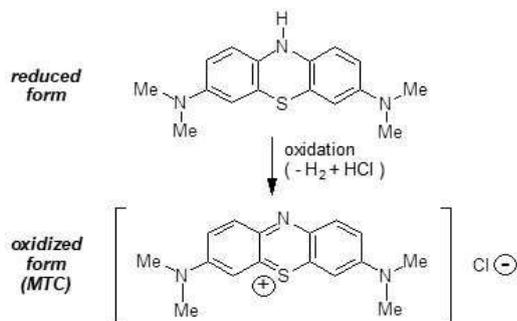
- [0005] 예를 들어, 치매의 특정 상태는 발병한 환자의 뇌에서 베타 아밀로이드 플라크(β -amyloid plaques) 및 신경섬유 엉킴(NFTs)과 같은 단백질 구조의 세포내 및/또는 세포외 침전물의 점진적인 축적을 특징으로 할 수 있다. 이러한 병변의 발생은 병리학적인 신경 섬유성 퇴행 및 뇌 위축뿐만 아니라 인지 손상과 관련이 있다 (Mukaetova-Ladinska, E.B. et al., 2000, Am. J. Pathol., Vol. 157, No. 2, pp. 623-636 참조).
- [0006] 알츠하이머 질환에 대한 현재 승인된 치료에는 아세틸콜린에스테라제 억제제 (AChEIs)와 N-메틸-D-아스파테이트 수용체 길항제인 메만틴이 포함된다. 이들은 증상을 나타내며 근본적인 질병 병리를 언급하지 않는다. 아밀로이드 병리를 대상으로 한 치료법은 후기 임상시험에서 성공적이지 못했다 (Geerts et al., 2013; Mullane and Williams, 2013). 최근의 Lancet Neurology Commission에 따르면, 치매의 세계 경제 비용이 8,180억 달러로 세계 GDP (gross domestic product)의 0.65%로 추정되기 때문에 ((Alzheimer's Disease International, 2015) "AD에 대한 효과적인 치료법은 아마도 현대 의학이 직면한 가장 큰 미충족 의료 수요일 것이다" (Winblad et al., 2016).
- [0007] NFTs (Alois Alzheimer가 발견한 병리 (Alzheimer, 1907))는 주로 미세소관-연관 단백질 타우 (microtubule-associated protein tau)의 12kDa 반복 도메인 단편으로 구성된 PHFs (paired helical filaments)로 이루어져 있다 (Wischik et al., 1985; Wischik et al., 1988a,b). 많은 연구들이 알츠하이머 병에서 임상적 치매 및 기능적 분자 이미징 결핍의 정도와 함께 신경섬유 엉킴 병리 (neurofibrillary tangle pathology)의 확산 및 타우 응집의 양에 대한 양적 연결을 확인했다 (Arriagada et al., 1992; Brier et al., 2016; Giannakopoulos et al., 2003; Josephs et al., 2003; Maruyama et al., 2013). 타우 단백질의 병리학 적 응집이 임상적 증후가 발병하기 적어도 20년 전에 시작되기 때문에 (Braak and del Tredici, 2013), 이 병리를 대상으로 AD 및 관련 타우 응집 질환의 치료 및 예방에 대한 합리적인 접근법을 제공한다 (Huang and Mucke, 2012; Wischik et al., 2014; Wischik et al., 2010).
- [0008] 원래 PHF 코어의 내재적 구조 성분으로 확인된 타우 (tau) 단편은 시험관 내에서 매우 높은 친화도로 정상 타우 단백질을 포획하고 (Lai et al., 2016), 자기 증식 및 자가 촉매 과정에서 단백질 분해가 가능한 안정한 복제물로 전환된다는 (Wischik et al., 1996; Harrington et al., 2015) 점에서 프리온과 유사한 성질을 갖는다. 인산화는 응집을 억제하며 (Lai et al., 2016), 캐스캐이드를 드라이브 할 가능성은 없다 (Mukaetova-Ladinska et al., 2000; Schneider et al., 1999; Wischik et al., 1995). 타우 응집의 직접적인 억제는 치료적 개입을 위한 타당한 포인트를 나타낸다.
- [0009] 메틸티오늄 (MT)은 시험관 내에서 타우 응집 억제제 (TAI)로 작용하며 (Wischik et al., 1996; Harrington et al., 2015), 알츠하이머 병 뇌 조직에서 PHF를 분해하고 (Wischik et al., 1996), 인간 경구 투여양과 일치하는 뇌 농도에서 트랜스제닉 마우스 타우 모델의 타우 병리 및 관련 행동 장애를 감소시킨다 (Melis et al., 2015; Baddeley et al., 2015). MT는 또한 다른 질병 관련 단백질 응집을 억제하는 것으로 나타났다 (예를 들어, W02007 / 110629 참조).
- [0010] MT는 산화 환원 분자이며, 환경 조건 (예: pH, 산소, 환원제)에 따라 환원 된 [류코메틸티오늄 (LMT, leucomethylthioninium)]과 산화된 형태 (MT+) 사이의 평형 상태로 존재한다.
- [0011] W096 / 30766은 AD 및 루이소체 (Lewy Body) 병을 비롯한 다양한 질병의 치료 및 예방에 사용하기 위한 상기 MT 함유 화합물을 기술한다. 하나의 예시적인 화합물은 메틸티오늄 (MT)의 산화된 형태, 즉 MT+의 클로라이드 염인 메틸렌블루로 알려진 메틸티오늄 클로라이드 ("MTC")이다.

표 1



- [0013] W096 / 30766에는 경구 투여의 경우, 약 50 mg 내지 약 700 mg의 1 일 투여 량, 바람직하게는 약 150 mg 내지 약 300 mg, 바람직하게는 1 내지 3 단위 투여량으로 나뉜 투여량이 기재되어 있다.

- [0014] WO2007 / 110630에는 예를 들어 알츠하이머 병 치료에 약물로서 유용한 (소위) ETC, DEMTC, DMETC, DEETC, MTZ, ETZ, MTI, MTILHI, ETI, ETLHI, MTN 및 ETN을 포함하는 MTC 관련된 특정 디아미노페노티아진 (diaminophenothiazines) 화합물이 개시되어 있다.
- [0015] WO2007 / 110630은 3,7- 디아미노페노티아진 (DAPTZ) 화합물 20 내지 300mg을 포함하는, 즉 30 내지 200mg, 예를 들어, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg의 투여 단위를 기술한다. DAPTZ 화합물의 적절한 투여량은 1 일에 환자의 체중 kg 당 약 100 ng 내지 약 25 mg (보다 일반적으로는 약 1 µg 내지 약 10 mg), 예: 100 mg, 1 일 3 회, 150 mg, 1 일 2 회, 200 mg, 1 일 2 회로 제안된다. 하루에 3 회 또는 4 회 50mg의 투여량도 논의된다.
- [0016] DiSanto 및 Wagner는 J Pharm Sci 1972, 61:1086-1090 and 1972, 61:1090-1094 and Moody et al., Biol Psych 1989, 26: 847-858.에서 인간, 개 및 쥐의 비노기 배설 자료를 바탕으로 한 메틸렌블루의 예비 약동학 모델을 제안하였다.
- [0017] Peter et al. (2000) Eur J Clin Pharmacol 56 : 247-250은 혈중 농도를 통합한 모델을 제공하였는데, 이는 터미널 제거 반감기와 관련하여 DiSanto와 Wagner의 초기 데이터와 모순된다.
- [0018] May et al. (Am J Physiol Cell Physiol, 2004, Vol.286, pp. C1390-C1398)는 인간 적혈구가 순차적으로 MTC를 환원시키고 흡수한다는 것, 즉, MTC 자체가 세포에 흡수되지 않고 세포막을 가로지르는 MT로부터 환원된 것임을 보여 주었다. 그들은 또한 흡수율이 효소에 의존함을 보여 주었다; 산화된 MT와 환원된 MT가 모두 세포에 집중되어 있음을 보여 주었다 (환원된 MT는 일단 세포 내에서 산화된 MT를 형성하기 위해 다시 평형을 이룬다).
- [0019] 이들 및 다른 개시에 기초하여, 경구 투여된 MTC 및 유사 약물이 장내에 흡수되고, 흡수되지 않은 약물이 소화관으로 스며들어 장내 말단 혈류로 유입된다고 믿는다. 한 가지 중요한 바람직하지 못한 부작용은 말초 장내에의 비흡수 약물의 효과이며, 예를 들어, 말초 장내에서의 민감성 및/또는 말초 장내에서의 식물에 대한 비흡수 약물의 평균 효과이며, 둘 다 실사로 이어진다.
- [0020] MTC는 임상2상 시험을 받았다 (Wischik et al., 2015). 최소한의 안전하고 효과적인 용량이 138mg/day로 확인되었지만, 218 mg/day의 고용량은 흡수 제한으로 인해 효능이 제한적이었으며, MT+가 류코-MT (LMT) 형태로 환원되어 있어 수동 확산에 의한 효율적인 흡수가 가능하다.
- [0021] WO2009/044127은 MTC가 두 가지의 전신 약리학적 작용: 인지 작용 및 혈액학적 효과를 나타내지만 이러한 작용은 분리 가능하다는 것을 나타내는 임상2상 시험 결과를 개시하였다. 특히, 인지 효과는 단조 (monotonic) 용량-반응의 연관성이 나타나지 않았지만 혈액학적 영향은 나타났다. 두 가지 종류의 약리학적 활성이 두 가지 다른 종에 의해 유발되었다고 제안되었다: MTC는 유익한 인지 활성을 담당하는 전하가 없는 류코-MT 형태로 흡수되며, MTC는 헤모글로빈의 산화를 담당하는 산화된 이량 종으로 흡수된다. WO2009/044127은 산화 형태 또는 류코-DAPTZ 화합물과 함께 투여 여부에 관계없이 투여 형태가 치료적 활성 (인지적 효과) 종의 생체 이용률을 최대화하기 위해 어떻게 사용될 수 있는지를 기술하였다.
- [0022] 그것은 세포에 의해 흡수되는 MT의 환원된 형태이기 때문에 환자에게 환원된 형태를 투여하는 것이 제안되어왔다. 이것은 또한 효소 환원의 속도 제한 단계에 대한 의존도를 감소시킬 수 있다.
- [0023] 페노티아진-5-ium 염인 MTC는 상응하는 10H- 페노티아진 화합물과 관련하여 "산화된 형태"로 간주될 수 있으며, N, N, N', N'- 테트라메틸-10H-페노티아진-3,7-디아민은 "산화된 형태"로 간주될 수 있다:

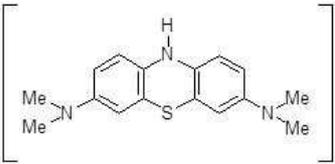
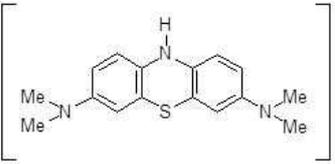
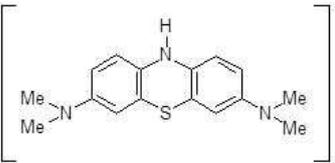


- [0024]
- [0025] "환원된 형태"(또는 "류코 형태")는 불안정한 것으로 알려져 있으며, 쉽고 신속하게 산화되어 상응하는 "산화된" 형태를 나타낼 수 있다.

[0026] WO 02/055720은 단백질 응집 질환, 주로 타우 병증의 치료를 한 특정 디아미노페노티아진의 환원된 형태의 용도를 개시하고 있다. 디아미노페노티아진의 환원된 형태에 대한 시험관 내 활성에 기초하여 제안된 일일 투여량은 3.2-3.5 mg/kg이고, 섭취하기 전에 90% 이상의 환원을 달성하는 방식으로 아스코르빈산의 2x mg 비율과 함께 20 mg t.d.s., 50 mg t.d.s. 또는 100 mg t.d.s.의 투여량이 또한 기재되어 있다.

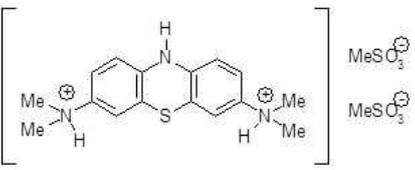
[0027] WO2007/110627은 알츠하이머 병을 포함한 질환의 치료를 위한 약물 또는 전구 약물로서 유효한 특정 3,7 디아미노-10H-페노티아지늄 염을 개시하였다. 이 화합물은 또한 MTC에 대해 고려할 때 "환원된" 또는 "류코" 형태이다. 이러한 류코메틸티오니늄 화합물은 "LMTX" 염이라 칭하며 다음의 염을 포함한다:

표 2

	<p>N,N,N',N'-tetramethyl-10H-phenothiazine-3,7-diaminium di(hydrochloride), (LMT.2HCl)</p>
	<p>N,N,N',N'-tetramethyl-10H-phenothiazine-3,7-diaminium di(hydrobromide), (LMT.2HBr)</p>
	<p>N,N,N',N'-tetramethyl-10H-phenothiazine-3,7-diaminium di(hydroiodide), (LMT.2HI)</p>

[0029] WO2012/107706은 류코-메틸티오니늄 비스 (하이드로메탄술포네이트) (LMTM)를 포함하여 상기 열거된 LMTX 염과 우수한 특성을 갖는 다른 LMTX 염을 기재하고있다:

표 3

	<p>N,N,N',N'-tetramethyl-10H-phenothiazine-3,7-diaminium bis(hydromethanesulfonate). LMT.2MsOH / LMTM</p>
---	---

[0031] 특히 LMTM은 시험관 내 및 생체 내 TAI 활성을 유지하고 (Harrington et al., 2015; Melis et al., 2015) 용해도 및 pKa 측면에서 우수한 약학적 특성을 가지고 있으며, MT + 형태의 흡수 제한에 영향을 받지 않는다. (Baddeley et al., 2015).

[0032] WO2007 / 110627 및 WO2012 / 107706은 여기에 기재된 예. 30 내지 200mg, 예를 들어 30 mg, 60 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, DAPTZ 화합물 20 내지 300mg 을 포함하는 투여 단위를 기술한다. DAPTZ 화합물의 적절한 용량은 하루에 피험자의 체중 킬로그램 당 약 100ng 내지 약 25mg (보다 일반적으로 약 1µg 내지 약 10mg)의 범위, 예. 100 mg, 1 일 3 회, 150 mg, 1 일 2 회, 200 mg, 1 일 2 회, 로 제안된다.

[0033] ***

[0034] WO2018 / 019823은 메틸티오니늄 (MT)-함유 화합물을 사용하는 신경 퇴행성 장애의 치료를 위한 신규 요법을 설

명한다. 간단히 말해서, 이러한 요법은 두 가지 핵심 요소를 확인했다. 첫 번째는 MT 화합물의 투여량과 관련이 있었고 두 번째는 아세틸콜린 에스테라아제 수준의 조절에 기반한 증상 치료와의 상호 작용이었다.

- [0035] W02018 / 019823에 기술된 분석에서, 저용량의 MT 화합물 (예를 들어, 4mg b.i.d)은 단일 요법이 추가 요법과 비교될 때 치료적 이점을 나타냈다. 효능 프로파일은 대부분의 측정된 결과에 대해 경증 및 중등도 대상체에서 유사했다..
- [0036] 또한 AD (시험 기준에 따름)의 치료 혜택은 LMTM을 단일 요법으로 복용하는 환자로 제한되었다. 대조적으로, AD-표지된 치료 (아세틸 콜린에스테라제 억제제 [AChEIs] 및 / 또는 메만틴)와 병용하여 LMTM을 복용하는 환자의 해당 용량에서 나타난 감소는 대부분 대조군에서 보이는 것과 모든 매개 변수에서 구별 할 수 없었다.
- [0037] LMT 화합물이 저용량에서 활성화될 가능성과 용량-반응의 명백한 결여는 W02018 / 019823에서 논의되고 타우 응집 억제제 표적에서 활성화에 대한 임계 역치가 있을 수 있다고 가정하며, 고용량의 효과는 1 μM 이상의 뇌 농도에서 정제되거나 음성이 될 수 있다 (Melis, 2015). 이러한 분석에 기초하고, 낮은 용량 (1 일 2 회 4mg)이 고용량 (1 일 2 회 100mg)보다 더 나은 전체 임상 프로필을 가졌다는 점을 고려하면, W02018 / 019823은 MT- 함유 화합물의 경구 투여를 포함하는 단백질 응집의 신경 퇴행성 장애의 치료 방법을 교시하는데,
- [0038] 여기서 상기 투여는 선택적으로 단일 용량으로서 또는 2 회 이상의 용량으로 분할된, 하루에 대상체에게 총 0.5 내지 20mg의 MT를 제공한다.
- [0039] MT- 함유 화합물과 관련하여 "저용량" 또는 "저복용량"을 사용하는 다른 간행물은 W02018 / 019823에 설명되어 있다. 예를 들면 :
- [0040] Telch, Michael J 에 의하면, " 밀실 공포증이있는 성인의 공포 소멸 및 맥락 기억에 대한 메틸렌 블루의 세션 후 투여의 효과." *American Journal of Psychiatry* 171.10 (2014): 1091-1098: 이 논문은 공포 소멸 훈련 후 공포 소멸 및 상황 기억 유지에 "저용량 메틸렌 블루"의 사용을 언급한다. 이 논문은 "메틸렌 블루는 저용량 (0.5-4mg / kg)에서 신경 대사를 강화하는 특성을 갖는 디아미노 페노티아진 약물이다. 논문에 사용된 용량은 성인 참가자의 경우 하루 260 mg/day 로 4mg / kg 용량에 해당한다.
- [0041] Gonzalez-Lima F 와 Auchter A (2015) "저선량 메틸렌 블루 및 근적외선으로 신경 변성 방지". *Front. Cell. Neurosci.* 9:179. doi: 10.3389/fncel.2015.00179: 이 논문은 저용량의 메틸렌 블루와 근적외선의 신경 보호 효과를 매개하는 세포 메커니즘에 대해 설명한다. 0.5-4 mg / kg의 메틸렌 블루를 안전하고 효과적인 것으로 언급한 초기 연구를 나타낸다.
- [0042] Alda, Martin 에 의하면, " 양극성 장애의 잔류 증상에 대한 메틸렌 블루 치료 : 무작위 교차 연구." *The British Journal of Psychiatry* (2016): doi: 10.1192/bjp.bp.115.173930: 이 논문은 6 개월 임상 시험에서 위약으로서 메틸렌 블루 15mg "저용량"의 사용을 설명했다. "활성 용량"은 195mg이었다. 각각의 경우 복용량은 하루에 세 번 나누어졌다.
- [0043] Rodriguez, Pavel 에 의하면, " 인간 뇌에서 메틸렌 블루의 효과에 대한 다중 모드 무작위 기능 MR 영상." *Radiology* (2016): 152893: 이 논문은 또한 "저용량"(0.5-4.0 mg / kg) 메틸렌 블루의 '알려진' 약동학 및 부작용을 언급하며, 이는 10mg / kg 이상의 용량 효과와 대조된다. 논문에 사용된 복용량은 성인 참가자의 경우 280mg / day이었으며 대략 4mg / kg 복용량에 가깝다.
- [0044] Naylor (1986)의 논문, "조울병 정신병에서 메틸렌 블루의 예방 효과에 대한 2 년 이중 맹검 교차 시험". *Biol. Psychiatry* 21:915-920 및 Naylor (1987)의 논문, 중증 우울 정신병에서 메틸렌 블루의 통제된 시험. *Biol. Psychiatry* 22:657-659: 이 연구는 명목상 플라시보로 *?*하루에 15mg의 메틸렌을 사용했지만 하루에 300mg의 메틸렌 블루를 치료했다. 그러나 후자의 논문에서 저자들은 위약 복용량이 항우울제로 작용할 수 있다고 제안했다.
- [0045] ***
- [0046] 위에서 논의한 바와 같이 타우 응집 및 TDP-43 응집에 대한 활성 때문에 MT 기반 화합물이 FTD 치료에 제안되었다 (W02007 / 110630; W02007 / 110627; W02009 / 044127; W02012 / 107706, 모두 상기 설명).
- [0047] W02018 / 041739는 LMTM을 이용한 전두 측두엽성 치매 (FTD) 질환의 치료를 조사한 임상 3 상 결과를 설명한다.
- [0048] 결과는 상대적으로 낮은 용량의 MT 화합물 (대조군으로 시험에서 사용됨)조차도 과거 대조군에서 볼 수 있는 인지 감소와 비교하여 FTD에서 이점을 나타낼 수 있음을 나타낸다.

[0049] 또한 예기치 않게 결과는 MT가 뇌의 시냅스 신경 전달을 수정하는 AD 치료와 공동 투여되었을 때 강한 상호 작용 효과를 나타낸다. MT 단독에 비해 이러한 AD 치료 (예 : 아세틸 콜린 에스테라제 억제제 및 / 또는 메만틴) 와 함께 MT를 복용하는 FTD 환자에서 상당한 인지 적 이점이 나타났다. W02018 / 041739는 MT 화합물이 명백한 비 호환성없이 아세틸 콜린 에스테라제 억제제 및 / 또는 메만틴과 조합 될 수 있는 방법을 추가로 설명한다.

[0050] ***

[0051] W02018 / 019823 및 W02018 / 041739에 제공된 통찰은 AD 및 FTD와 같은 신경 퇴행성 장애를 앓고 있거나 위험에 처한 대상체에서 인지적 이점을 달성하기 위한 MT 화합물의 최소 투여량과 관련하여 당해 분야에 중요한 기여를 제공한다.

[0052] 그럼에도 불구하고, 약물의 주어진 복용량이 피험자의 체액에서 약물의 농도로 어떻게 변환되는지에 관하여 피험자 사이에 개체 간 차이가 있다는 것은 잘 알려져 있다. 이러한 대상체 집단에 적용될 임의의 투여 요법은 바람직한 임상 프로필을 유지함에도 불구하고 개인화된 요법을 필요로 하지 않고 모든 대상체에 대해 최대의 치료적 이점을 보장하기 위해 가능한 한 이러한 가변성을 고려할 수 있다는 것이 유리하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0053] 본 발명자들은 환자 집단에서 MT 화합물을 투여하기 위한 새로운 약동학 (PK) 모델을 고안했다. 이 다재다능한 모델은 노인 지원자를 대상으로 한 1 상 연구에서 파생되었으며 이후 실시 예에 설명되어 있다.

과제의 해결 수단

[0054] 새로운 집단 PK 모델은 W02018 / 019823 (경증 또는 경증에서 중등도의 AD 환자 치료를 위한 연구 "005" 및 "015") 에 설명된 AD 연구의 2 단계 3 상 시험에서 LTM을 받은 환자에서 모체 MT의 C_{max}를 추정하는 데 사용되었다. 각 피험자에서 C_{max}가 추정되면 각 치료 집단에 대한 C_{max} 추정의 분포를 도출할 수 있다.

[0055] 예상대로, 주어진 낮은 복용량에 대해 모집단 전체에서 MT C_{max} 값에 상당한 변동성이 있었다. 이 분포의 분석은 W02018 / 019823에서 저용량 (4mg MT bid)이 효과적이라는 발견을 확인했다 (예를 들어, 알츠하이머 병 평가 척도 -인지 하위 척도 (ADAS-cog)에서 감소 된 감소로 측정됨). AChEI 및 / 또는 메만틴을 사용한 추가 요법과 비교하여 단일 요법이 이 기준에 의해 상당한 이점을 제공함을 추가로 확인했다 (단일 요법과 추가 요법 간의 평균 이점은 65 주 동안 ~ 4 ADAS-cog 단위임) (그림 3a 참조).

[0056] 인구의 중앙값 C_{max} 임계값 분할을 기반으로, "높은"추정 C_{max}를 가진 개인 그룹은 "낮은"추정 C_{max}를 가진 개인 그룹에 비해 약 2 ~ 3 개의 ADAS-cog 단위 개선을 보였다 (그림 3a 참조).

[0057] 그러나 가장 낮은 값을 가진 환자의 35 %를 포함하는 0.373 ng / ml의 임계 값에 따라 환자를 분할한 경우 8mg / day 용량을 받는 환자의 치료 차이는 -3.4 ADAS-cog 단위이다 (그림 14 참조).

[0058] 이러한 통찰력은 MT 농도가 C_{max} 또는 C_{ave} 임계값을 초과하는 피험자의 비율을 최대화하는 투약 요법을 채택하는 것이 유리하다는 것을 시사하고, 최소한의 부작용으로 잘 견디는 것과 관련하여 바람직한 임상 프로필을 유지하기 위해 상대적으로 낮은 용량을 유지함에도 불구하고, 단독으로 또는 (또는 적어도 선행하는) 증상 치료를 병용하여 LTM의 예상되는 치료 효능을 최대화한다.

[0059] 그림 17에 표시된 LTM에 대한 전반적인 2 상 농도-반응은 이러한 모든 목표를 달성하는 최소 용량이 최소 20mg / day이라는 제안을 뒷받침하고, 20 ~ 40mg / day 또는 20 ~ 60mg / day 범위의 용량은 치료 효과를 극대화 할 것으로 예상되지만, 특히 증상 치료로 전처리 되지 않은 알츠하이머 병 환자에서 좋은 효능은 100mg 이상의 용량에서 여전히 볼 수 있다.

[0060] ***

[0061] W02018 / 041739에 기술된 bvFTD의 치료를 조사하는 3 상 임상 시험에서 상이한 용량의 LTM 입찰을 받은 환자에서 새로운 모집단 PK 모델은 부모 MT의 C_{max}를 추정하는 데 추가로 사용되었다.

[0062] 이 결과는 AD에서 볼 수 있는 것과 유사한 인지 척도 (ACE-R) 및 기능 척도 (FAQ)에서 52 주에 걸친 변화로 측정된 임상적 이점을 위한 저용량 단일 요법의 농도-반응 관계를 확인했다. MRI (전두측두 부피, 측 심실 부피,

뇌 전체 부피)에 의한 뇌 위축의 진행 측정에 대해 유사한 농도-반응 관계가 있다. 이것은 그림 18에 나와 있다.

[0063] AD와 bvFTD의 확장된 Hi11 방정식 플롯을 비교하여 볼 수 있듯이 (그림 17 및 그림 20) 농도-반응 관계의 2 상 특성은 bvFTD에서 더 분명하다. 이는 bvFTD에서 최대 치료 효과를 달성하기 위한 최적의 투여 범위가 bvFTD에서 다소 좁다는 것을 의미하는데 즉, 20 - 40 mg / day, 또는 덜 바람직하게는 20-60 mg / day이다.

[0064] 이전에 WO2018 / 041739에서 볼 수 있듯이, C_{max,ss}에 대한 모집단 평균 미만의 혈장 수준을 갖는 환자에서 특히 볼 수 있는 증상 치료와의 병용으로 인한 추가 이점이 있다.

[0065] ***

[0066] 본원에 기재된 결과에 비추어 볼 때, 혜택 치료 효과를 최대화하는 최소 용량의 MT 화합물을 사용하는 데 적어도 두 가지 별개의 이점이 있음을 알 수 있다. 첫째, MT와 관련된 특정 희귀 부작용 또는 부작용은 용량 관련 방식으로 발생한다. 따라서 최적의 임상 프로필을 유지하기 위해서는 필요한 것보다 더 많은 용량을 피하는 것이 분명히 바람직하다. 둘째, 고용량에서 특정 치료 기준에 대해 역 용량-반응 관계가 있다는 증거가 있다. 따라서 고용량에서는 실제로 혜택이 약화 될 수 있다.

[0067] 전반적으로 이러한 새로운 발견은 이전에 가정했던 것보다 약간 더 높은 "저용량" LMT 치료를 사용하는 것이 이점이 있음을 나타내며, 또한 일부 상황에서 LMT 치료가 증상 치료에 추가로 유리하게 사용될 수 있음을 나타내며, 그것은 MT 기반 치료 요법의 다양성을 증가시킨다.

[0068] ***

[0069] 본 발명자들에 의한 추가 분석은 20mg MT (예를 들어 LMTM으로 투여 됨)를 초과하는 투여가 90 내지 100 %의 피험자 (도 5 참조)에서 중앙값-유도 임계 값 이상의 C_{max}를 달성 할 것이며, 정확한 백분율은 사용되는 분할 복용량의 수에 따라 달라진다.

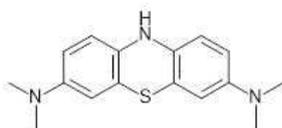
[0070] AD 치료와 관련하여, 그러한 치료는 바람직하게는 단일 요법이거나, 적어도 현재 이용 가능한 AD 치료 AChEI 및 메만틴의 중단 이전 또는 이후에 도입 될 것이다. 그러나, 중요하게 그리고 위에서 설명한 바와 같이, 여기에 설명된 분석은 MT 치료를 추가 요법으로 사용하는 경우에도 낮은 C_{max} 값과 비교하여 위의 임계값을 초과하는 C_{max}를 달성하기 위해 투약 시 이점 (약 2 ADAS-cog 단위 또는 그 이상)이 있을 수 있다.

[0071] ***

[0072] 따라서 한 측면에서, 신경 퇴행성 장애, 예를 들어 신경 퇴행성 장애의 치료적 치료 방법이 개시된다. (예를 들어, 대상체에서 단백질 응집의 경우, 상기 방법은 상기 대상체에게 메틸티오니늄(MT)-함유 화합물을 경구 투여하는 것을 포함하고,

[0073] 여기서 상기 투여는 피험자에게 하루에 20.5 내지 40, 20.5 내지 50, 20.5 내지 60, 20.5 내지 70, 20.5 내지 80, 또는 20.5 내지 99 또는 100 mg의 총 일일 용량을 제공하며, 선택적으로 2 이상의 용량으로 분할,

[0074] 여기서 MT- 함유 화합물은 염



(LMT)

[0075] 또는 이의 수화물 또는 용매화물이다.

[0077] 총 일일 MT 복용량은 20.5 또는 21 ~ 60mg 일 수 있다.

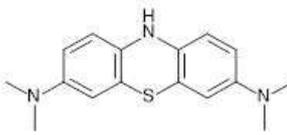
[0078] 총 일일 복용량은 약 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24mg 내지 약 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60 mg 일 수 있다.

[0079] 총 일일 복용량은 약 20.5, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40mg 일 수 있다.

- [0080] 예시적인 복용량은 20.5 또는 21 ~ 40mg이다.
- [0081] 추가 예시 용량은 22 내지 35mg이다.
- [0082] 추가 예시 용량은 23 내지 30mg이다.
- [0083] 본 발명은 감소된 (LMT) 형태로 MT를 투여하는 것에 관한 것이다.
- [0084] 화합물의 총 일일 투여 량은 분할 투여량으로 1 일 2 회 또는 1 일 3 회 투여 될 수 있다.
- [0085] 아래에 설명된 바와 같이, MT 용량 분할을 더 많은 수의 용량 / 일로 투여 할 때, 일일 단일 용량 또는 더 적은 수의 용량에 비해 인용된 범위 내에서 더 적은 총량을 사용하는 것이 바람직 할 수 있다.
- [0086] 본원에 설명된 바와 같이, 일부 실시 양태에서, 특히 AD의 치료와 관련하여, 치료는 단일 요법일 것이고, 적어도 AChEI 및 메만틴과의 공동-투약을 배제 할 것이다. 일부 실시 양태에서, AChEI 또는 메만틴 또는 다른 증상 치료를 받은 최근의 이전 치료를 받지 않은 대상체가 선택되지만, 이러한 치료는 LMT로 치료를 시작한 후에 임의로 시작되거나 다시 시작된다.
- [0087] 따라서, 본원에 설명된 바와 같이, 다른 실시 양태에서 치료는 추가 요법, 예를 들어 AChEI 및 / 또는 메만틴과의 공동-투약 일 것이다. 따라서 이미 AChEI 및 / 또는 메만틴을 투여 받은 환자는 이러한 투여량의 MT 화합물을 투여 받음으로써 이익을 얻을 수 있는 반면, 이러한 투여량의 MT 화합물을 투여 받은 환자는 AChEI 및 / 또는 메만틴으로부터 이익을 얻을 수 있다.
- [0088] 일부 실시 양태에서 치료는 다음을 포함하는 치료 요법의 일부이다 :
- [0089] (i) MT- 함유 화합물을 첫 번째 기간 동안 상기 대상체에게 경구 투여하고, 여기서 상기 투여는 대상체에게 1 일 1 내지 10mg의 MT의 총 1 일 용량을 제공하며, 선택적으로 1 일 8mg, 선택적으로 2회 이상의 용량으로 분할 함;
- [0090] (ii) 즉시 후속 기간 동안 상기 대상체에게 MT- 함유 화합물을 경구 투여하고, 여기서 상기 투여는 20.5 내지 40mg, 20.5 내지 60, 20.5 내지 80 또는 20.5 내지 100mg의 MT의 총 일일 용량을 제공하고, 피험자에게 하루에, 선택적으로 하루에 약 21 내지 40, 50 또는 60mg, 선택적으로 2 회 이상의 용량으로 분할함;
- [0091] (iii) 임의로 (ii)의 치료를 AChEI 및 / 또는 메만틴과 같은 아세틸콜린 또는 글루타메이트 신경 전달 물질의 활성의 변형인 신경 전달 변형 화합물의 투여와 조합.
- [0092] 이러한 다른 단계의 요법은 일반적으로 서로 즉시 이어진다.
- [0093] 또한 단백질 응집의 신경 퇴행성 장애의 예방적 치료 방법이 본원에서 제공된다.
- [0094] 이러한 측면 및 실시 예는 이제 더 상세하게 설명 될 것이다 :

표 4

메틸티오니움 모이어티

구조	
IUPAC	N3,N3,N7,N7-tetramethyl-10H-phenothiazine-3,7-diamine
조성물	화학식량 : 285.41(1) 정확한 질량 : 285.1299683(1) 화학식 : C ₁₆ H ₁₉ N ₃ S 조성 : C 67.33% H 6.71% N 14.72% S 11.23%

동의어	leucomethylthioninium (LMT)
-----	-----------------------------

[0096] 본 발명에서 사용되는 MT- 함유 화합물은 환원된 형태의 활성 성분으로서 MT 모이어티 ("LMT"라고 함)를 함유한다. 위에서 설명한 LMT 모이어티 자체는 안정적이지 않다. 따라서 LMT 화합물 (예 : LMT 염)으로 투여된다.

[0097] LMT- 함유 화합물은 일반적으로 예를 들어 하나 이상의 양성자산의 존재에 의해 안정화된다. 예. 두 개의 양성자산.

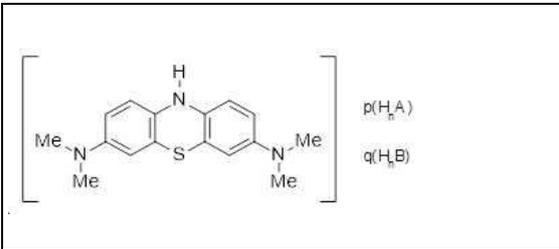
[0098] 이러한 염의 MT 함량은 화합물의 분자량 및 MT 모이어티의 분자량을 기준으로 당업자에 의해 쉽게 계산 될 수 있다. 이러한 계산의 예가 여기에 제공된다.

[0099] LMT 화합물

[0100] 바람직하게는 LMT 화합물은 WO2007 / 110627 또는 WO2012 / 107706에 기재된 유형의 "LMTX" 화합물이다.

[0101] 따라서, 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 수화물 또는 용매화물로부터 선택 될 수 있다 :

표 5

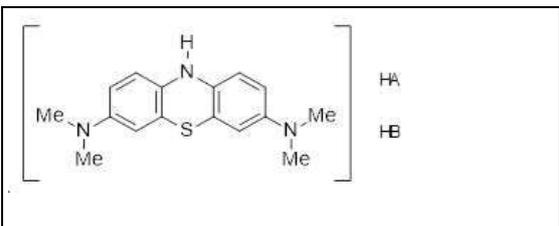
[0102]		옵션: $p = 1, 2$ $q = 0, 1$ $n = 1, 2$ $(p + q) \times n = 2$
--------	--	---

[0103] H_nA 및 H_nB (존재하는 경우) 각각은 동일하거나 다를 수 있는 양성 자산이다.

[0104] "양성자산"은 수용액에서 양성자 (H⁺) 공여자를 의미한다. 따라서 양성 자산 A⁻ 또는 B⁻ 내에는 접합체 염기가 있다. 따라서 양성자산은 물에서 pH가 7 미만이다. (즉, 하이드로늄 이온의 농도는 리터당 10⁻⁷ 몰 이상입니다).

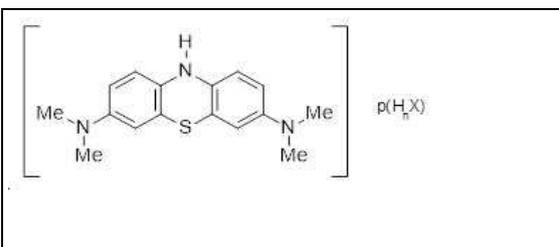
[0105] 한 실시 양태에서 염은 HA 및 HB가 상이한 일 양성자산인 다음 화학식을 갖는 혼합염이다 :

표 6

[0106]		일 때: $p = 1$ $q = 1$ $n = 1$ $(1 + 1) \times 1 = 2$
--------	---	---

[0107] 그러나 바람직하게는 염은 혼합염이 아니며 다음 화학식을 갖는다.

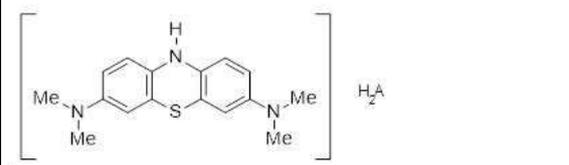
표 7

[0108]		일 때: $p = 1, 2$ $n = 1, 2$ $p \times n = 2$
--------	---	--

[0109] 여기서 각 H_nX 는 이양성자산 또는 일양성자산과 같은 양성자 산이다.

[0110] 한 실시 양태에서 염은 다음 화학식을 가지며, 여기서 H_2A 는 이양성자산이다 :

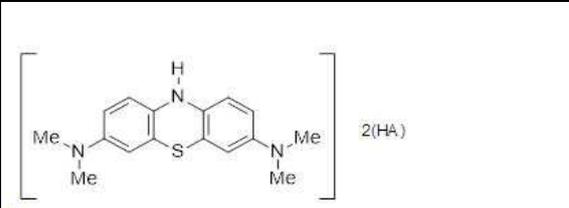
표 8

	일 때: $p = 1$ $q = 0$ $n = 2$ $(1 + 0) \times 2 = 2$
---	---

[0111]

[0112] 바람직하게는 염은 비스-모노-프로틱 산인 하기 화학식을 갖는다 :

표 9

	일 때: $p = 2$ $q = 0$ $n = 1$ $(2 + 0) \times 1 = 2$
---	---

[0113]

[0114] 본원에 사용된 LMTX 화합물에 존재할 수 있는 양성자산의 예는 다음을 포함한다 :

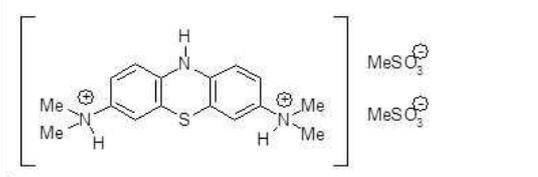
[0115] 무기산 : 할로젠화 수소산 (예 : HCl, HBr), 질산 (HNO_3), 황산 (H_2SO_4)

[0116] 유기산 : 탄산 (H_2CO_3), 아세트산 (CH_3COOH), 메탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 에탄설폰산, 나프탈렌디설폰산, p-톨루엔설폰산,

[0117] 바람직한 산은 모노 프로틱 산이고, 염은 비스(모노 프로틱산) 염이다.

[0118] 바람직한 MT 화합물은 LMTM이다.

표 10

1		$MeSO_3^-$ $MeSO_3^-$ LMTM.2MsOH (LMTM)	477.6 (1.67)
---	---	--	-----------------

[0119]

[0120] 중량 인자

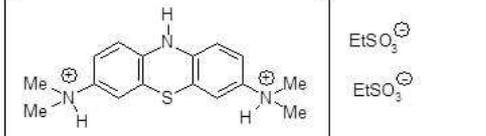
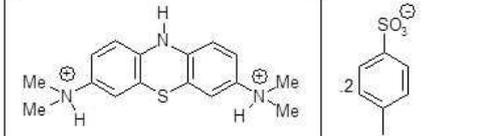
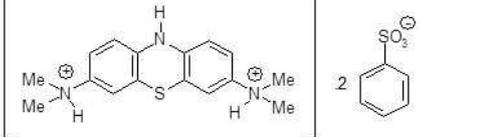
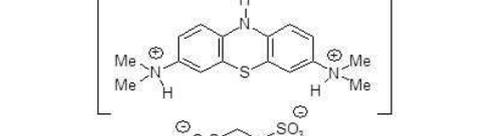
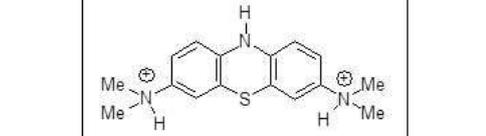
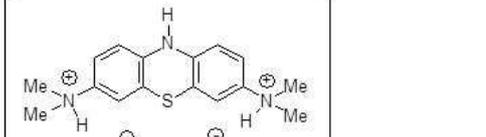
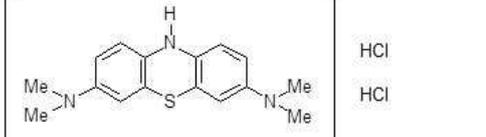
[0121] 무수염의 분자량은 약 477.6입니다. LMT 코어의 분자량 285.1을 기준으로, 본 발명에서 이 MT 화합물을 사용하기 위한 중량 계수는 1.67입니다. "중량 인자"는 순수한 MT- 함유 화합물의 상대적 중량 대 그것이 함유하는 MT의 중량을 의미한다.

[0122] 예를 들어 본원에서 MT 화합물과 같은 다른 중량 인자를 계산할 수 있고, 그로부터 상응하는 투여 량 범위를 계산할 수 있다.

[0123] 따라서, 본 발명은 약 34 내지 67, 34 내지 100, 34 내지 134, 또는 34 내지 167 mg / day의 LMTM의 총 일일 투여량을 포함한다

[0124] 다른 LMTX 화합물의 예는 다음과 같다. 분자량 (무수)과 중량 계수도 표시된다:

표 11

2		LMT.2EsOH	505.7 (1.77)
3		LMT.2TsOH	629.9 (2.20)
4		LMT.2BSA	601.8 (2.11)
5		LMT.EDSA	475.6 (1.66)
6		LMT.PDSA	489.6 (1.72)
7		LMT.NDSA	573.7 (2.01)
8		LMT.2HCl	358.33 (1.25)

[0126] 따라서 MT와 관련하여 본원에 기술된 투여 량은 분자량에 대해 조정된 바와 같이 이러한 MT- 함유 화합물에 대해 준용적으로 적용된다.

[0127] 추적 요인

[0128] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 주어진 일일 투여량에 대해 더 빈번한 투여는 더 많은 약물 추적을 초래할 수 있다.

[0129] 따라서 청구된 발명의 특정 실시 양태에서, MT 화합물의 총 1일 투여 량은보다 빈번하게 투여 할 때 (예를 들어 1일 2회 [bid] 또는 1일 3회 [tid]) 상대적으로 낮을 수 있거나, 1일 1회 [qd] 투여시 더 높을 수 있

다.

- [0130] *치료 및 예방*
- [0131] 질환 치료와 관련하여 본원에 사용된 용어 "치료"는 일반적으로 인간 또는 동물 (예를 들어, 수의학 적용에서)에 관계없이 치료 및 요법에 관한 것으로, 예를 들어 일부 원하는 치료 효과가 달성되고, 상태의 진행을 억제하고, 진행률의 감소, 진행률의 중단, 상태의 회귀, 상태의 개선 및 상태의 치료를 포함한다.
- [0132] 본원에 사용된 용어 "치료적 유효량"은 본 발명의 화합물의 양, 또는 합리적 수준에 상응하는 일부 원하는 치료 효과를 생성하는 데 효과적인 상기 화합물을 포함하는 물질, 조성물 또는 투여량에 관한 것이다. 원하는 치료 요법에 따라 투여 될 때 이익 / 위험 비율. 본 발명자들은 본 발명의 질병과 관련하여 치료적으로 유효한 양의 MT 화합물이 당 업계에서 지금까지 이해된 것보다 훨씬 낮을 수 있음을 입증하였다.
- [0133] 본 발명은 또한 예방적 조치로서 치료를 포함한다. 따라서, 본 발명은 또한 환자에게 MT- 함유 화합물을 경구 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 신경 퇴행성 장애 (예를 들어, 단백질 응집)의 예방 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 환자에게 MT- 함유 화합물을 경구 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 투여는 하루에 대상체에게 총 20 또는 21 내지 40mg, 20.5 내지 60, 20.5 내지 80, 또는 20.5 내지 99 또는 100mg의 MT를 제공하며, 선택적으로 상기 기재된 바와 같이 2 회 이상의 용량으로 분할한다.
- [0134] 본원에 사용된 용어 "예방적 유효량"은 본 발명의 화합물의 양, 또는 상기 화합물을 포함하는 물질, 조성물 또는 투여 량에 관한 것이고, 이는 원하는 치료 요법에 따라 투여 될 때 합리적인 이익 / 위험 비율에 상응하는 원하는 예방 효과를 생성하는 데 효과적이다.
- [0135] 본 명세서의 맥락에서 "예방"은 완전한 성공, 즉 완전한 보호 또는 완전한 예방을 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다. 오히려, 본 맥락에서 예방은 특정 상태를 지연, 완화 또는 회피하는 데 도움을 줌으로써 건강을 보존할 목적으로 증상이있는 상태를 감지하기 전에 관리되는 조치를 의미한다.
- [0136] *병용 치료 및 단일 요법*
- [0137] 용어 "치료"는 "병용"치료 및 요법을 포함하며, 여기서 동일한 신경 퇴행성 장애에 대한 둘 이상의 치료 또는 요법이 예를 들어 순차적으로 또는 동시에 조합된다. 이는 증상이 있거나 질병을 수정하는 치료 일 수 있다.
- [0138] 특정 조합은 의사의 재량에 따른다.
- [0139] 조합 치료에서, 제제 (즉, 본원에 기술된 MT 화합물 및 하나 이상의 다른 제제)는 동시에 또는 순차적으로 투여 될 수 있고, 개별적으로 다양한 투여 스케줄 및 상이한 경로를 통해 투여 될 수 있다.
- [0140] 예를 들어, 순차적으로 투여 될 때, 약제는 밀접한 간격으로 (예를 들어, 5-10 분에 걸쳐) 또는 더 긴 간격 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 시간 이상 간격으로, 또는 필요한 경우 더 긴 간격으로) 투여 될 수 있고, 정확한 투약 요법은 치료제 (들)의 특성에 상응한다.
- [0141] 본 발명의 조합 치료 (AD에 대한)의 예는 아밀로이드 전구체 단백질을 베타-아밀로이드로 처리하는 억제제인 제제와 조합된 특정 투여량의 MT- 함유 화합물인 제제이다. (예., 베타-아밀로이드의 생성을 향상시키는 아밀로이드 전구체 단백질 처리의 억제제).
- [0142] 본 발명은 또한 아세틸콜린 에스테라제 억제제 또는 N-메틸-D-아스파테이트 수용체 길항제 중 하나 또는 둘 모두의 공동-투여를 허용한다.
- [0143] 본원에 기재된 바와 같이, 조합 요법과 관련하여, 본 발명은 대상체에서 신경 퇴행성 장애의 치료를 위해 본원에 기재된 용량으로 MT 화합물인 제 1 화합물의 치료 효과를 향상시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 피험자에게 두 번째 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 이 두 번째 화합물은 피험자의 뇌에서 시냅스 신경 전달을 직접 변형시킨다 (예 : 아세틸콜린 에스테라제 억제제 또는 N- 메틸-D-아스파테이트 수용체 길항제).
- [0144] 본 발명은 추가로 제 2 화합물을 사용한 치료를 추가로 포함하는 치료 요법에서 대상체에서 신경 퇴행성 장애를 치료하는 방법에서 본원에 기재된 용량의 MT 화합물인 제 1 화합물을 제공하며, 제 2 화합물은 피험자의 뇌에서 시냅스 신경 전달을 직접 수정한다.
- [0145] 본 발명은 또한 대상체에서 신경 퇴행성 장애의 치료에서 본원에 기술된 용량으로 MT 화합물의 치료 효과를 향상시키기 위해 대상체의 뇌에서 시냅스 신경 전달을 직접 변형시키는 화합물의 용도를 제공한다.
- [0146] 본 발명은 추가로 본원에 기재된 용량의 MT 화합물 및 본 발명의 조합 방법에 사용하기 위해 뇌에서 시냅스 신

경 전달을 직접 변형시키는 화합물을 제공한다.

- [0147] 본 발명은 또한 대상체에서 신경 퇴행성 장애의 치료에서 본원에 기술된 용량으로 MT 화합물의 치료 효과를 향상시키는 방법에 사용하기 위해 대상체의 뇌에서 시냅스 신경 전달을 직접 변형시키는 화합물을 제공한다.
- [0148] 본 발명은 추가로 본 명세서에 기재된 용량의 MT 화합물인 제 1 화합물을 제 2 화합물과 조합하여 사용하는 것을 제공하며, 신경 퇴행성 질환 치료를 위한 약제의 제조에서, 제 2 화합물은 피험자의 뇌에서 시냅스 신경 전달을 직접 변형한다.
- [0149] 본 발명은 또한 대상체에서 신경 퇴행성 장애 증후군의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서 본원에 기술된 용량으로 MT 화합물의 용도를 제공하며, 이 치료는 제 2 화합물의 사용을 추가로 포함하며, 제 2 화합물은 피험자의 뇌에서 시냅스 신경 전달을 직접 수정한다.
- [0150] 본 발명은 또한 대상체에서 신경 퇴행성 장애의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서 뇌에서 시냅스 신경 전달을 직접 변형시키는 화합물의 용도를 제공하며, 이 치료는 본원에 기술된 용량의 MT 화합물 및 대상체의 뇌에서 시냅스 신경 전달을 직접 변형시키는 화합물의 사용을 추가로 포함한다.
- [0151] ***
- [0152] 다른 구체 예에서, 치료는 "단일 요법"이며, 이는 MT- 함유 화합물이 대상체에서 단백질 응집의 동일한 신경 퇴행성 장애를 치료하기 위한 다른 활성제와 함께 (상기 논의된 의미 내에서) 사용되지 않음을 의미한다.
- [0153] *치료 기간*
- [0154] 본원에 기술된 신경 퇴행성 장애의 치료를 위해, 저용량 MT 화합물에 기초한 치료 요법은 바람직하게는 지속된 기간에 걸쳐 연장될 것이다. 특정 기간은 의사의 재량이다.
- [0155] 예를 들어, 치료 기간은 다음과 같다:
- [0156] 최소 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 개월 이상.
- [0157] 최소 2 년, 3 년, 4 년, 5 년 이상.
- [0158] 6 개월에서 12 개월 사이.
- [0159] 1 년에서 5 년 사이.
- [0160] 예방을 위해 치료가 계속 될 수 있다.
- [0161] 모든 경우에 치료 기간은 일반적으로 의사의 조언과 검토를 받아야 한다.
- [0162] *원하는 종료점*
- [0163] 본원에 기재된 방법 (투여 요법)은 특정 특정 치료 또는 예방 결과를 달성하기 위해 이용 될 수 있다. 특정 결과는 신경 퇴행성 장애와 관련된 척도에 따라 정량화 될 수 있다. 이러한 척도는 예를 들어 장애와 관련된인지적, 기능적 또는 신체적 기준의 변화를 측정 할 수 있다.
- [0164] 본원의 실시 예는 위약 또는 다른 기준점 (예를 들어, 상이한 투여 요법)과 비교하여 투여 요법의 효과가 확인 될 수 있는 적절한 척도를 예시한다.
- [0165] 여기에는 알츠하이머 병 평가 척도 - AD와 관련하여 사용되는 인지 하위 척도 (ADAS-cog)와 bvFTD와 관련하여 사용되는 Addenbrooke의 인지 검사 - 개정 (ACE-R)이 포함된다.
- [0166] 따라서, 비제한적인 예로서, 치료가 AD 치료인 하나의 구현 예에서, 피험체의 인지 저하 감소를 달성하고 (또는 달성하기 위한), 본 발명에 따라 치료되지 않은 상응하는 대조군 또는 대조군 집단과 비교할 때 65 주 동안 11 개 항목의 알츠하이머 질환 평가 척도 - 인지 하위 척도 (ADAS-cog)에서 선택적으로 최소 1, 2, 2.5, 3, 4, 5 또는 6 포인트 감소한다.
- [0167] 한 실시 양태에서 치료는 다음을 달성하는 (또는 달성하기 위한) bvFTD 치료이다 :
- [0168] (i) 피험자의 인지 저하 감소, 선택적으로 애든브록 인지 문진-개정(Addenbrooke's Cognitive Examination-revised(ACE-R) scale)에서 52 주에 걸쳐 최소 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 점 감소 ; 또는 (ii) 각각의 경우에 본 발명에 따라 치료되지 않은 상응하는 대조군 또는 대조군 집단과 비교하여 52 주 동안 기능적 활동 설문

(FAQ)에서 선택적으로 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 점 감소인 피험자의 기능 저하에서의 감소.

- [0169] 약제학적 투여 양식
- [0170] 본 발명의 MT 화합물 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물은 대상체 / 환자에게 경구로 투여된다.
- [0171] 전형적으로 본 발명의 실행에서 화합물은 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물로서 투여 될 것이다.
- [0172] 일부 실시 양태에서, 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 제약 상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물 (예를 들어, 제제, 조제, 약제)이다.
- [0173] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단 범위 내에서 대상의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 성분, 재료, 조성물, 투여 형태 등에 관한 것이다. 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 합병증없이 합리적인 이익 / 위험 비율에 상응하는 질문 (예 : 인간).
- [0174] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제나 합병증없이 합리적인 이익 / 위험 비율에 상응하면서 문제의 해당 대상(예: 인간)의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 성분, 재료, 조성물, 투여 형태 등에 관한 것이다. 각 담체, 희석제, 부형제 등은 또한 제형의 다른 성분과 양립 할 수 있다는 의미에서 "허용"되어야 한다.
- [0175] 일부 실시 양태에서, 조성물은 적어도 하나의 조성물을 포함하는 약제학적 조성물이며, 본원에 기재된 바, 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용되는 성분이며 당업자에게 잘 알려진, 제약상 허용되는 담체, 희석제, 부형제, 보조제, 충전제, 완충제, 방부제, 산화 방지제, 윤활제, 안정제, 가용 화제, 계면 활성제 (예 : 스펀제), 차폐제, 착색제, 향료 및 감미제를 포함하거나 이에 제한되지 않는 약제학적 조성물이다.
- [0176] 일부 실시 양태에서, 조성물은 다른 활성제, 예를 들어 다른 치료제 또는 예방제를 추가로 포함한다.
- [0177] 적합한 담체, 희석제, 부형제 등은 표준 제약 텍스트에서 찾을 수 있다. 예를 들어, Handbook of Pharmaceutical Additives, 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 그리고 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 1994. 참조
- [0178] 본 발명의 한 측면은 본원에 기술된 MT 화합물, (예를 들어, 본원에 기술된 방법에 의해 수득되거나 수득 가능한, 본원에 기술된 순도를 가지며; 등) 및 제약 상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제에 관한 것이다.
- [0179] "MT 화합물"은 상대적으로 적은 양으로 존재하지만, 투여 단위의 활성제이며, 이는 단백질 응집의 신경 퇴행성 장애와 관련하여 치료 또는 예방 효과를 갖는 것으로 의도된다. 오히려, 투여 단위의 다른 성분은 예를 들어 담체, 희석제 또는 부형제는 치료학적으로 비활성일 것이다. 따라서, 바람직하게는 투여 단위에 다른 활성 성분이 없을 것이고, 투여 단위가 사용되도록 의도된 장애와 관련하여 치료 또는 예방 효과를 갖도록 의도된 다른 제제가 없을 것이다.
- [0180] 일부 실시 양태에서, 투여 단위는 정제이다.
- [0181] 일부 실시 양태에서, 투여량 단위는 캡슐이다.
- [0182] 일부 구체 예에서, 상기 캡슐은 젤라틴 캡슐이다.
- [0183] 일부 실시 양태에서, 상기 캡슐은 HPMC (히드록시프로필메틸셀룰로스) 캡슐이다.
- [0184] 구성에서 MT의 적절한 양은 하루에 피험자가 얼마나 자주 복용하는지에 따라 다르다.
- [0185] 예시적인 투여 단위는 8 내지 32mg의 MT를 함유 할 수 있다.
- [0186] 추가 예시적인 투여 단위는 8 내지 16 mg의 MT를 함유 할 수 있다.
- [0187] 일부 실시 양태에서, 양은 약 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60mg의 MT 이다.
- [0188] 본원에 기술되거나 설명 된 중량 인자를 사용하여, 당업자는 경구 제형에 사용하기 위해 적절한 양의 MT- 함유 화합물을 선택할 수있다.

- [0189] 위에서 설명한 것처럼 LMTM의 MT 가중치 계수는 1.67이다. 단일 또는 단순 분획량의 활성 성분을 사용하는 것이 편리하기 때문에, 비 제한적인 예시 LMTM 투여 단위는 13.4, 15, 16.7 mg 등을 포함 할 수 있다.
- [0190] 한 실시 양태에서 약 34, 67 또는 100 mg의 LMTM을 포함하는 투여 단위 제약 조성물이 제공된다.
- [0191] 기능 식품 조성물
- [0192] 본 발명에서 사용되는 MT- 함유 조성물은 식용 형태 (예를 들어, 경구 투여 형태)의 하나 이상의 영양소와 조합하여 본원에 기재된 바와 같은 적절한 용량의 MT 화합물을 함유하는 "기능 식품 조성물"에 존재할 수 있다.
- [0193] 본 발명의 신규 기능 식품 조성물은 식품 및 음료에 대한 보충제 및 제약 조성물로서의 용도를 찾을 수 있다. 본원에 기재된 MT 화합물 용량을 갖는 이러한 기능 식품 조성물은 그 자체로 본 발명의 또 다른 측면을 형성한다
- [0194] 본원에 사용된 "영양소"는 인간 또는 동물 신체에서 생화학적 및 / 또는 생리학적 역할을 하는 기능 식품 조성물의 성분을 지칭한다. "영양소"는 비타민, 미네랄, 미량 원소, 미량 영양소, 항산화제 등과 같은 물질뿐만 아니라 효소 또는 인간 또는 동물 효소에 의해 생합성적으로 생성된 화합물과 같은 기타 생물 활성 물질 뿐만 아니라 허브와 허브 추출물; 지방산, 아미노산 및 이의 유도체를 포함한다.
- [0195] "식용 형태"는 직접 섭취하거나, 예를 들어 물에 용해시킴으로써 섭취 가능한 형태로 전환 될 수 있는 조성물을 의미한다.
- [0196] 대안적으로, 기능 식품 조성물은 정의된 용량의 MT 화합물로 보충된 식품의 정의된 부분 (이 용어는 음식과 음료 모두를 포함함)과 같은 음식 또는 음료의 형태 일 수 있다. 이러한 식품은 일반적으로 지방, 단백질 또는 탄수화물 중 하나 이상을 포함한다.
- [0197] 본원에 사용된 용어 "기능 식품"은 영양학적 및 약제학적 적용 분야 모두에서의 유용성을 나타내며, 약제학적 투여형에 관한 본원의 개시는 기능 식품 조성물에 준용된다.
- [0198] 기능성 식품 조성물에 특히 적합한 경구 투여 형태는 당 업계에 잘 알려져 있고 본원의 다른 곳에서보다 상세하게 설명된다. 여기에는 분말, 캡슐, 알약, 정제, 캡슐, 젤캡 및 식용 식품의 한정된 부분이 포함된다. 액체 형태에는 용액 또는 현탁액이 포함된다. 투여 형태 및 기능 식품 형태의 일반적인 예는 예를 들어 WO2010 / 078659 에 제공된다.
- [0199] 본 발명의 조성물에 유용한 영양소의 일부 예는 다음과 같다. 이러한 영양소의 임의의 조합이 본 발명에 의해 구상된다 :
- [0200] *비타민*
- [0201] B- 비타민 보충제 (엽산 [엽산, 비타민 B9], 비타민 B12, 비타민 B6)는 알츠하이머병 과정의 핵심 요소이며 인지 기능 저하와 관련된 특정 뇌 영역의 위축을 늦출 수 있는 것으로 보고되었다. 이것은 특히 호모시스테인 수치가 높은 노인의 경우이다. (Douaud, Gwenaëlle, et al. "Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110.23 (2013): 9523-9528; 또한 Quadri, Pierluigi, et al. "Homocysteine, folate, and vitamin B₁₂ in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia." *The American journal of clinical nutrition* 80.1 (2004): 114-122 참조; Rosenberg IH, Miller JW. Nutritional factors in physical and cognitive functions of elderly people. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1992 Jun 1;55(6):1237S-1243S.).
- [0202] 비타민 C는 다른 항산화제 (아래 참조)와 함께 신경 조직을 보호할 뿐만 아니라 β- 아밀로이드 생성 및 아세틸콜린 에스테라제 활성을 잠재적으로 감소시키고 산화 질소를 조절하여 내피 기능 장애를 예방하는 데 유용 할 수 있다 (예. Heo JH, Hyon-Lee, Lee KM. The possible role of antioxidant vitamin C in Alzheimer's disease treatment and prevention. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. 2013 Mar;28(2):120-5 참조).
- [0203] 또한 비타민 E 보충제가 알츠하이머 병 치료에 역할을 할 수 있다고 제안되었다 (예. Mangialasche, Francesca, et al. "Serum levels of vitamin E forms and risk of cognitive impairment in a Finnish cohort of older adults." *Experimental Gerontology* 48.12 (2013): 1428-1435 참조).

- [0204] 미량 영양소, 항산화제
- [0205] 폴리페놀과 같은 미량 영양소 또는 항산화제는 신경 퇴행성 질환, 특히 인지 장애 및 알츠하이머 병을 포함한 노화 관련 질환의 보호 또는 치료와 관련하여 이점이 있는 것으로 보고되었다.
- [0206] 본원에 기술된 기능 식품 조성물에 사용될 수 있는 미량 영양소 및 / 또는 항산화제는 아래 표에 표시된 플라보노이드를 포함한다 (Mecocci, Patrizia, et al. "Nutraceuticals in cognitive impairment and Alzheimer's disease." *Frontiers in Pharmacology* 5:147 (2014)로부터 재구성)
- [0207] 플라보노이드 화합물 하위 그룹 및 관련된 식품 공급원 :

표 12

그룹	분자	식품 공급원
플라바놀	카테킨, 에피카테킨, 에피갈로카테킨, 에피갈로카테킨 갈레이트(EGCG)	코코아 및 초콜릿, 녹차, 포도
플라보놀	캄페롤, 케르세틴	양파, 사과, 녹차, 케이퍼, 부추, 브로콜리
플라본	루테올린, 아피게닌	셀러리, 파슬리, 로즈마리
이소플라본	다이제인, 제니스타인	콩
플라바논	헤스페레틴, 나린제닌	시트러스 과일, 토마토
안토시아니딘	펠라고니딘, 시아니딘, 말비딘	베리 과일, 레드 와인

- [0209] 노화 관련 질병의 보호 또는 치료와 관련하여 잠재적으로 유용하며 Mecocci 등이 설명하는 기타 미량 영양소는 다음과 같다:
- [0210] 비-플라보노이드 폴리 페놀 : 레스베라트롤 및 커큐민,
- [0211] 카로티노이드 : 리코펜, 루테인, 제아잔틴, β- 크립토잔틴, α-카로틴 및 가장 두드러진 카로티노이드, β-카로틴,
- [0212] 크로신 (사프란에서 확인된 주요 화합물),
- [0213] 디테르펜 : 예를 들어 카르노산과 로즈마린산은 로즈마리에서 가장 중요한 항산화 화합물 중 두 가지이다.
- [0214] 허브 및 식물 추출물
- [0215] 미량 영양소 및 항산화제와 관련하여 위에서 설명했거나 상호 참조한 식물 외에도 다른 식물 추출물 및 허브가 CNS 장애에 도움이 되는 것으로 보고되었다 - Kumar, Vikas. "Potential medicinal plants for CNS disorders: an overview." *Phytotherapy Research* 20.12 (2006): 1023-1035 참조. 여기에는 강크고 빌로바, 히페리쿰 페르포라툼 (St John ' s wort), 카바카바라 불리는 파이퍼 메티시쿰 포스트(후추과), 발레리아나 오피시달리스 엘.(발레리안), 바코파 몬니에라(인도에서는 현지에서 브라미 또는 잘라님바로 알려짐), 콘볼루스 플러리쿨리스(산크푸시피 또는 산카푸시피로 알려짐)가 포함된다.
- [0216] 기름과 지방
- [0217] 예를 들어 ω-3 폴리불포화지방산 (PUFA)은 노화와 관련된 뇌 악화를 예방하는 유망한 도구가 될 수 있다고 보고되었다. (도코사헥사엔산 (DHA, 22 : 6) 및 에이코사펜테노산 (EPA, 20 : 5))와 같은 PUFA의 공급원에는 어류성 오일이 포함된다 (Denis, I., et al. "Omega-3 fatty acids and brain resistance to ageing and stress: body of evidence and possible mechanisms." *Ageing Research Reviews* 12.2 (2013): 579-594.).
- [0218] 주제, 환자 및 환자 그룹
- [0219] 본 발명의 가르침은 동물, 포유류, 태반 포유류, 설치류 (예 : 기니피그, 햄스터, 쥐, 마우스), 무린 (예 : 마우스), 래거모프 (예 : 토끼), 조류 (예 : 새), 개 (예 : 개), 고양이 (예 : 고양이), 말 (예 : 말), 돼지 (예 : 돼지), 양 (예 : 양), 소 (예 : 소), 영장류, 유인원 (예 : 원숭이 또는 유인원), 원숭이 (예 : 마모셋, 비비), 단공류 (예 : 오리너구리), 유인원 (예 : 고릴라, 침팬지, 오랑우탄, 긴팔 원숭이) 또는 인간인 피험자 / 환자에게 적용될 수 있다.

- [0220] 바람직한 실시 양태에서, 대상체 / 환자는 본원에 기재된 인지 또는 CNS 장애 중 하나를 갖는 것으로 진단되거나 (예방 치료를 위해) 단백질 응집의 신경 퇴행성 장애 (예를 들어 인지 또는 CNS 장애)-예를 들어 가족 또는 유전 데이터 또는 기타 데이터를 기반으로 함.
- [0221] 환자는 성인 인간 일 수 있으며, 본원에 기술된 집단 기반 투여량은 그 기준 (전형적인 체중 50 내지 70kg)을 전제로 한다. 원하는 경우, 대상 체중 계수를 사용하여 대상 체중을 60kg으로 나누어 해당 개별 대상에 대한 곱셈 계수를 제공함으로써 이 범위를 벗어나는 대상에 상응하는 투여 량을 사용할 수 있다.
- [0222] 따라서, 예를 들어, AD 진단 및 중증도 평가를 위해 환자의 초기 선택은 다음 중 하나 이상을 포함 할 수 있다. 경험이 풍부한 임상의로 인한 엄격한 평가; 보충 실험실 및 기타 조사에 의해 가능한 한 비 AD 진단 제외; 신경 병리학적으로 검증된 배터리를 사용하여 인지 기능 수준의 객관적인 평가.
- [0223] 본원에 기재된 AD 및 기타 장애의 진단은 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 수행 될 수 있다.
- [0224] 본원에 설명 된 바와 같이, 적절한 투여량의 MT 화합물은 아세틸콜린 에스 테라제 억제제 또는 N-메틸-D-아스파르테이트 수용체 길항제를 사용하여 AD와 관련하여 치료되는 대상체 또는 환자 집단에서도 이점 (예를 들어 ADAS-Cog에 의해 측정된 더 느린 감소 속도와 관련하여)을 나타낼 수 있다.
- [0225] 아세틸콜린 에스 테라제 억제제의 예로는 도네페질 (아리셉트 TM), 리바스티그민 (엑셀론 TM) 또는 갈란타민 (레미닐 TM)이 있습니다. NMDA 수용체 길항제의 예는 메만틴 (에빅사 TM, 나멘다 TM)이다. 이들 신경전달 조절 화합물의 총 일일 복용량의 예는 다음과 같다 : 도네페질 : 5 ~ 23 mg; 리바스티그민 : 3 ~ 12 mg; 갈란타민 : 4 ~ 24mg; 메만틴 : 5 ~ 20mg.
- [0226] 따라서, 본 발명의 한 실시 양태에서, 대상체에서 AD의 치료 (또는 예방) 방법을 제공하고,
- [0227] 상기 방법은 본원에 기재된 투여량으로 화합물을 함유하는 메틸티오니늄 (MT)을 상기 대상체에게 경구 투여하는 것을 포함하고,
- [0228] 여기서 상기 치료는 아세틸콜린 에스 테라제 억제제 또는 N-메틸-D-아스파르테이트 수용체 길항제 중 하나 또는 둘 모두의 투여를 추가로 포함한다.
- [0229] 다른 구체 예에서, AD 대상체 또는 환자 그룹은 이러한 다른 치료에 완전히 순진할 수 있고, 역사적으로 아세틸콜린 에스 테라제 억제제 또는 N-메틸-D-아스파르테이트 수용체 길항제 중 하나 또는 둘 다를 받지 않았다.
- [0230] 대안적으로 AD 피험자 또는 환자 그룹은 역사적으로 이들 중 하나 또는 둘 다를 받았을 수 있지만 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 일 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 또는 16 주, 또는 더 바람직하게는 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개월 전에 본 발명에 따른 MT 화합물로 치료한다.
- [0231] 본 발명의 임의의 측면은 이들 기준에 따라 AD 대상체 또는 환자 그룹을 선택하는 활성 단계, 또는 아세틸콜린 에스 테라제 억제제 또는 N-메틸-D-아스파르테이트 수용체 길항제 및 본 발명에 따른 MT 화합물로 치료하기 전에 그 치료를 중단 (대상 또는 환자 그룹에게 치료를 중단하도록 지시)
- [0232] 본 발명의 임의의 측면은 이들 기준에 따라 AD 대상체 또는 환자 그룹을 선택하는 활성 단계, 또는 아세틸콜린 에스 테라제 억제제 또는 N-메틸-D-아스파르테이트 수용체 길항제 중 하나 또는 둘 모두로 치료를 받고 있거나 받고있는 AD 대상체 또는 환자 그룹을 선택하는 활성 단계를 포함 할 수 있으며, 본 발명에 따른 MT 화합물로 치료하기 전에 그 치료를 중단하는 것 (피험자 또는 환자 그룹에게 그 치료를 중단하도록 지시)을 포함할 수 있다.
- [0233] 이러한 치료는 선택적으로 MT 화합물로 치료를 시작한 후에 시작하거나 다시 시작할 수 있다.
- [0234] 부품의 라벨, 지침 및 키트
- [0235] 본원에 기재된 단위 투여량 조성물 (예를 들어, 저용량 MT- 함유 화합물 및 선택적으로 다른 성분, 또는 보다 일반적으로 AD 치료를 위한 MT 조성물)은 사용 지침과 함께 표지된 패키지로 제공 될 수 있다.
- [0236] 한 실시 양태에서, 묶음은 제약 분야에서 잘 알려진 바와 같은 병이다. 일반적인 병은 약전 등급의 HDPE (고밀도 폴리에틸렌)로 만들 수 있으며, 어린이를 보호 할 수있는 HDPE 푸시록 클로저가 있으며 주머니나 캐니스터에 들어있는 실리카겔 건조제가 포함되어 있다. 병 자체는 라벨을 포함 할 수 있으며, 우리를 위한 지침 및 선택적으로 라벨의 추가 사본과 함께 판지 용기에 포장 될 수 있다.

- [0237] 일 실시 예에서, 묶음 또는 패킷은 실질적으로 수분 불투과성인 블리스터 팩 (바람직하게는 알루미늄 캐비티 및 알루미늄 호일을 갖는 것)이다. 이 경우 묶음은 우리를 위한 지침과 용기에 라벨을 붙인 판지 용기에 포장 될 수 있다.
- [0238] 상기 라벨 또는 지침은 약물이 의도하는 단백질 응집의 신경 퇴행성 장애 (예 :인지 또는 CNS 장애)에 관한 정보를 제공 할 수 있다.
- [0239] 약물이 AD로 표시되는 경우, 상기 라벨 또는 지침은 사용자에게 조성물이 다음 중 어느 것과도 함께 사용되어서는 안된다는 정보를 제공 할 수 있다 : 아세틸콜린 에스테라제 억제제 또는 N-메틸-D-아스파르테이트 수용체 길항제
- [0240] 상기 라벨 또는 지침은 예를 들어 1 일 1 회, b.i.d., 또는 t.i.d를 기반으로, 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 최대 허용 1 일 투여 량에 관한 정보를 제공 할 수 있다.
- [0241] 상기 라벨 또는 지침은 본원에 기재된 바와 같이 제안된 치료 기간에 관한 정보를 제공 할 수 있다.
- [0242] *단백질 응집의 역전 및 / 또는 억제*
- [0243] 본 발명의 한 측면은 단백질의 응집, 예를 들어 신경 퇴행성 질환 및/또는 임상 치매와 관련된 단백질의 응집을 조절 (예를 들어, 역전 및 / 또는 억제)하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 MT 화합물 또는 조성물의 용도이다. 응집은 아래 논의 된 바와 같이 질병 상태와 연관된다.
- [0244] 유사하게, 본 발명의 한 측면은 포유 동물의 뇌에서 단백질의 응집을 조절 (예를 들어, 역전 및 / 또는 억제)하는 방법에 관한 것으로, 응집은 본원에 기술된 바와 같은 질병 상태와 연관되며, 치료는 상기 치료를 필요로 하는 상기 포유 동물에게 투여하는 단계를 포함하며, 예방적 또는 치료적 유효량의 MT 화합물 또는 본원에 기술된 조성물, 즉 상기 응집의 억제제에 관한 것이다.
- [0245] 본 발명을 통해 치료할 수 있는 질병 상태는 아래에서 더 자세히 논의된다
- [0246] *치료 방법*
- [0247] 전술 한 바와 같이, 본 발명의 또 다른 측면은 치료를 필요로하는 환자에게 예방적 또는 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물, 바람직하게는 약제학적 조성물의 형태로 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0248] *치료 방법에서의 용도*
- [0249] 본 발명의 또 다른 측면은 치료에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료 방법 (예를 들어, 질병 상태)에 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물 또는 조성물에 관한 것이다.
- [0250] *의약품 제조에서의 용도*
- [0251] 본 발명의 또 다른 측면은 (예를 들어, 질병 상태의) 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서 본원에 기재된 MT 화합물 또는 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0252] 일부 실시 양태에서, 약제는 예를 들어, 본원에 기술된 저용량 단위 용량 조성물, 조성물이다.
- [0253] *단백질 응집의 신경 퇴행성 장애*
- [0254] 본원에 기술된 발견은 다른 질병에서 MT 화합물의 투여에 대한 함축적 의미를 갖는다. 특히 바람직한 임상 프로 필을 유지하기 위해 상대적으로 낮은 용량을 유지함에도 불구하고 MT 농도가 Cmax 역치를 초과하는 피험자의 비율을 최대화하는 투약 요법을 채택하는 것이 MT가 효과적이라고 기술된 다양한 단백질 응집 질환의 치료 또는 예방에 적용될 수있다.
- [0255] 따라서, 일부 구체 예에서, 질병 상태는 단백질 응집 질병이고, 예를 들어, 치료는 본원에 기술된 화합물 또는 조성물의 양으로 이루어지며, 질병 상태는 상기 질병 상태와 관련된 단백질의 응집을 억제하기에 충분하다.
- [0256] 다음 표는 다양한 질병 관련 응집 단백질과 해당 단백질 응집의 신경 퇴행성 질환을 나열한다. 이러한 단백질 또는 질병에 대한 본 발명의 투여 요법의 사용은 본 발명에 포함된다.

표 13

단백질	질병	응집 도메인 및/또는 변이	피브릴 소단위 크기(kDa)	참고
프리온 단백질	프리온 질병	유전적이고 산발적 형태	27	Prusiner (1998)
	(CJD, nvCJD, 치명적인 가족성 불면증, Gerstmann-Straussler-Scheinker 증후군, Kuru)	PrP-27-30; 많은 변이	27	Prusiner (1998)
		피브릴 형성 도메인: 113-120, 178-191, 202-218.		Gasset et al. (1992)
타우 단백질	알츠하이머 병, 다운 증후군, FTDP-17, CBD, 뇌염 후 파킨슨증, 픽병, 파파치매 복합체 파킨슨 병	유전적이고 산발적 형태	10-12	Wischik et al. (1988)
		잘린 타우(튜블린-결합 도메인) 297-391	10-12	Wischik et al. (1988)
		FTDP-17에서 타우의 돌연변이.		Hutton et al. (1998)
		프레세닐린 단백질의 많은 돌연변이.		Czech et al. (2000)
아밀로이드 베타-단백질	알츠하이머 병, 다운 증후군	유전적이고 산발적 형태	4	Glenner & Wong, (1984)

[0257]

		아밀로이드 베타-단백질; 1-42(3)	4	Gle nne r & Won g, (19 84)
		희귀 가족의 APP 돌연변이		Goa te et al. (19 91)
헌팅틴	헌팅틴 병	확장된 글루타민 반복을 갖는 단백질의 N-말단.	40	DiF igl ia et al. (19 97)
아탁신	척수 소 뇌성 운동 실조(SCA1, 2, 3, 7)	확장된 글루타민 반복을 갖는 단백질		Pau lso n et al. (19 99)
아트로핀	치아적핵창백핵루이체위축증(DRPLA)	확장된 글루타민 반복을 갖는 단백질		Pau lso n et al. (19 99)
단백질	질병	응집 도메인 및/또는 변이	피브릴 소단위 크기(kDa)	참고
안드로겐 수용체	척추 및 구근 위축	확장된 글루타민 반복을 갖는 단백질		Pau lso n et al. (19 99)
뉴로 세르핀	신경 응집체가 있는 가족성 뇌병증(FENIB)	뉴로 세르핀; S49P, S52R	57	Dav is et al. (19 99)

알파-시누클레인	파킨슨 병, 루이 소체 치매, 다 계통 위축	유전적이고 산발적 형태	19	Spi lla nti ni et al. (19 98) als o PCT /GB 200 7/0 011 05
		드문 상 염색체 우성 PD 패밀리에서의 A53T, A30P.		Pol yme rop oul os et al. (19 97)
TDP-43	FTLD-TDP	여러 TDP-43 돌연변이	10-43	Mac ken zie et al. (20 10)
	근 위축성 측삭 경화증	여러 TDP-43 돌연변이	10-43	Mac ken zie et al. (20 10)
시스타틴 C	유전성 뇌 혈관 병증 (아이슬란드)	10 개 잔기 미만의 시스타틴 C;L68Q	12-13	Abr aha mso n et al. (19 92)
슈퍼옥사이드 디스뮤타제 1	근 위축성 측삭 경화증	SOD1 변이	16	Shi bat a et al. (19 96)

[0258] WO 02/055720, W02007 / 110630 및 W02007 / 110627에 기술된 바와 같이, 디아미노페노티아진은 이러한 단백질 응집 질병의 억제에 유용성을 갖는다.

[0259] 따라서 문맥이 달리 요구하는 경우를 제외하고 tau 단백질 또는 tau- 유사 단백질 (예를 들어, MAP2; 아래 참조)에 대한 실시 양태의 설명은 본원에서 논의된 다른 단백질(예., TDP-43, 베타-아밀로이드, 시누클레인, 프리온, 등) 또는

[0260] 응집 전파에 중요한 도메인의 형태적 변화로 인해 유사한 병리학적 응집을 시작하거나 겪을 수 있거나 이렇게

형성된 응집체에 단백질 분해 안정성을 부여하는 기타 단백질에 동일하게 적용되는 것으로 간주되어야 한다는 것을 이해할 것이다 (예를 들어, Wischik et al. "Neurobiology of Alzheimer's Disease", 2nd Edition, 2000, Eds. Dawbarn, D. and Allen, S.J., The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford 참조). 이러한 모든 단백질은 본원에서 "응집 질병 단백질"로 지칭 될 수 있다.

[0261] 마찬가지로, 본원에서 "타우-타우 응집"등이 언급되는 경우, 이는 베타-아밀로이드 응집, 프리온 응집, 시누 클레인 응집 등과 같은 다른 "응집 단백질 응집"에도 적용 가능한 것으로 간주 될 수 있다. "타우 단백질 분해"등에 대해서도 동일하게 적용된다.

[0262] 선호되는 응집 질병 표적 단백질

[0263] 본 발명의 바람직한 구체 예는 타우 단백질에 기초한다. 본원에 사용된 용어 "타우 단백질"은 일반적으로 타우 단백질 패밀리의 임의의 단백질을 지칭한다. 타우 단백질은 조립 및 분해의 반복된 주기동안 미세 소관과 공동 정제하는 더 많은 수의 단백질 패밀리 중 하나인 것이 특징이며(예. Shelanski et al., 1973, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 70, pp. 765-768 참조), 미세소관 관련 단백질 (MAP)로 알려져 있다.

[0264] 타우 패밀리의 구성원은 특징적인 N- 말단 분절, N- 말단 분절에 삽입된 약 50 개의 아미노산 서열을 갖는 공통 특징을 공유하며, 이는 3 개 또는 4 개로 구성된 특징적인 직렬 반복 영역인 뇌에서 발달적으로 조절되며, 또한 31-32 개 아미노산의 3 개 또는 4 개의 직렬 반복 및 C 말단 꼬리로 구성된 특징적인 직렬 반복 영역을 가진다.

[0265] MAP2는 세포핵-수상돌기 구획에서 우세한 미세소관 관련 단백질이다.(예를 들어, Matus, A., "Microtubules"[Hyams and Lloyd, Eds.] pp. 155-166, John Wiley and Sons, New York, USA 참조).

[0266] MAP2 동형은 탠덤 반복 영역에서 타우 단백질과 거의 동일하지만 N- 말단 도메인의 서열과 정도가 실질적으로 다르다 (예. Kindler and Garner, 1994, Mol. Brain Res., Vol. 26, pp. 218-224 참조). 그럼에도 불구하고, 탠덤-반복 영역에서의 응집은 타우 반복 영역에 대해 선택적이지 않다. 따라서 tau 단백질 또는 tau-tau 응집과 관련하여 본 명세서에서 논의되는 모든 논의는 tau-MAP2 응집, MAP2-MAP2 응집 등과 관련된 것으로 간주되어야 함을 이해할 것이다.

[0267] 일부 구체 예에서, 단백질은 tau 단백질이다.

[0268] 일부 구체 예에서, 단백질은 시누 클레인, 예를 들어 α 또는 β - 시누 클레인이다.

[0269] 일부 구체 예에서, 단백질은 TDP-43이다.

[0270] TAR DNA- 결합 단백질 43 (TDP-43)은 염색체 1p36.2에서 TARDBP에 의해 암호화된 414 아미노산 단백질이다. 단백질은 고도로 보존되고 광범위하게 발현되며 주로 핵에 국한되지만 핵과 세포질 사이를 이동할 수 있다 (Mackenzie et al 2010). 전사 및 스플라이싱 조절에 관여하며 마이크로 RNA 처리, 아포토시스, 세포 분열, 메신저 RNA 안정화, 신경 가소성 조절 및 수치상 완전성 유지와 같은 다른 과정에서 역할을 할 수 있다, 또한 2006년부터 근 위축성 측삭 경화증 (ALS)에서 TDP-43 기능의 독성 증가 가설을 뒷받침하는 상당한 증거가 축적되었다. TDP-43은 본질적으로 응집이 일어나기 쉬운 단백질이며 시험관 내에서 형성된 응집체는 ALS 환자의 퇴화 뉴런에서 볼 수 있는 TDP-43 침착물과 초 구조적으로 유사하다 (Johnson et al 2009). Johnson 등 (2008)은 TDP-43이 효모 모델에서 과발현될 때 응집된 형태만 독성이 있음을 보여주었다. 여러 시험관 내 연구에서 TDP-43의 C- 말단 단편이 전장 TDP-43보다 유비퀴틴화되고 세포에 독성이 되는 불용성 세포질 응집체를 형성할 가능성이 더 높다는 것을 보여주었다 (Arai et al 2010; Igaz et al 2009; Nonaka et al 2009; Zhang et al 2009). Nonaka 등 (2009)은 이러한 세포질 응집체가 내인성 전장 단백질에 결합하여 핵에서 고갈시킨다고 제안했지만 Zhang 등 (2009)은 정상적인 핵 발현이 유지되어 응집체에 대한 순전히 독성 효과를 시사했다. Yang 등 (2010)은 배양중인 NSC34 운동 뉴런에서 TDP-43의 C- 및 N- 말단 단편의 집합체 내에서 전체 길이 TDP-43의 포획을 설명했습니다. 이러한 잘린 단편의 존재로 인해 손상된 신경 돌기 성장은 전장 단백질의 과발현에 의해 구체 될 수 있다. 생체 내 신경 돌기 성장의 역할은 확립되지 않았지만, 이 모델은 ALS 발병 기전에서 TDP-43 응집의 역할에 대한 노나카와 동료들의 제안을 뒷받침 할 것이다.

[0271] 세포 배양에서 돌연변이 TDP-43 발현은 야생형 단백질보다 훨씬 더 큰 세포질 응집 및 독성 효과와 함께 C- 말단 단편의 생성을 증가시키는 것으로 반복적으로 보고되었다 (Kabashi et al 2008; Sreedharan et al 2008; Johnson et al 2009; Nonaka et al 2009; Arai et al 2010; Barmarda et al 2010; Kabashi et al 2010).

[0272] 단백질이 타우 단백질인 경우, 본 발명의 일부 실시 양태에서, 단백질 응집체의 생성을 억제하는 방법이 제공된다. (예. 쌍을 이룬 나선형 필라멘트 (PHF)의 형태, 선택적으로 포유 동물의 뇌에 있는 신경원 섬유 엉킴 (NF

T)에서, 치료는 전술 한 바와 같다).

- [0273] 선호하는 적응증-단백질 응집 질환
- [0274] 일 구현 예에서 본 발명은 알츠하이머 병 (AD)의 치료에 사용된다-예를 들어 경증, 중등도 또는 중증 AD.
- [0275] 특히 타우 단백질 (및 그 이상 기능 또는 처리)이 역할을 할 수 있는 것은 알츠하이머 병 (AD)만이 아니다. 픽 병 및 진행성 핵상 마비 (PSP)와 같은 신경 퇴행성 장애의 병인은 각각 신경피질의 치아 이랑 및 별 모양 피라미드 세포에서 병리학적으로 잘린 타우 응집체의 축적과 관련이 있는 것으로 보인다.
- [0276] 다른 치매에는 전 측두엽 치매 (FTD)를 포함한다; 17 번 염색체에 연결된 파킨슨증이 있는 FTD (FTDP-17); 탈역제-치매-파킨슨증-근 위축 복합물 (DDPAC); 팔리도-폰토-나이 그랄 변성 (PPND); 팜-ALS 증후군; 팔리도-니그로-루이시안 변성 (PNLD); 피질기저핵변성 (CBD) 및 기타 (예. Wischik et al. "Neurobiology of Alzheimer 's Disease", 2nd Edition, 2000, Eds. Dawbarn, D. and Allen, SJ., The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford; 특히 표 5.1 참조). 비정상적인 타우 응집에 의해 주로 또는 부분적으로 특징화되는 이러한 모든 질병은 본원에서 "타우병증"으로 지칭된다.
- [0277] 따라서, 일부 구체 예에서, 질병 상태는 타우병증이다.
- [0278] 일부 실시 양태에서, 질환 상태는 신경 퇴행성 타우병증이다.
- [0279] 일부 실시 양태에서, 질환 상태는 알츠하이머 병 (AD), 픽병, 진행성 핵상 마비 (PSP), 전두 측두엽 치매 (FTD), 17 번 염색체에 연결된 파킨슨증이 있는 FTD (FTDP 17), 전 측두엽 변성 (FTLD) 증후군; 탈역제-치매-파킨슨증-근위축증 복합증
- [0280] (DDPAC); 팔리도-폰토-니그랄 변성(PPND); 팜-ALS 증후군; 팔리도-니그로-루이시안 변성 (PNLD); 코르티코 기저 변성 (CBD), 친수성 곡물을 가진 치매 (AgD), 권투 선수 치매 (DP) 또는 만성 외상성 뇌질환 (CTE), 다운 증후군 (DS), 루이 소체 치매 (DLB), 아급성 경화성 범뇌염(SSPE), MCI, 니만픽 병, 타입 C (NPC), 산필리포 증후군 타입 B(mucopolysaccharidosis III B), 또는 근긴장성 이영양증(DM), DM1 또는 DM2, 또는 만성외상성뇌질환 (CTE)로부터 선택된다.
- [0281] 일부 실시 양태에서, 질병 상태는 타우 병리를 갖는 리소좀 축적 장애이다. NPC는 콜레스테롤 대사에 영향을 미치는 NPC1 유전자의 돌연변이에 의해 발생하고 (Love et al 1995) 산필리포 증후군 B형은 헤파린 설페이트의 리소좀 축적이있는 NAGLU 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다 (Ohmi et al. 2009). 이러한 리소좀 축적 장애에서 타우 병리가 관찰되고 그 치료가 질병의 진행을 감소시킬 수 있다. 다른 리소좀 축적 장애는 또한 타우 축적을 특징으로 할 수 있다.
- [0282] 파킨슨병 및 MCI 치료에 페노티아진 디암모늄염의 사용은 PCT / GB2007 / 001105 및 PCT / GB2008 / 002066에 자세히 설명되어 있다.
- [0283] 일부 구체 예에서, 질병 상태는 파킨슨 병, MCI 또는 알츠하이머 병이다.
- [0284] 일부 실시 양태에서, 질환 상태는 헌팅턴병 또는 척수 구근 위축 (또는 케네디 병), 및 치아 우로 팔리돌 루이시안 위축 및 다양한 척수 소뇌성 운동 실조와 같은 다른 폴리글루타민 장애이다.
- [0285] 일부 실시 양태에서, 질병 상태는 FTLD 증후군 (예를 들어 타우병증 또는 TDP-43 단백질 병증 일 수 있음, 아래 참조)이다.
- [0286] 일부 실시 양태에서, 질병 상태는 PSP 또는 ALS이다.
- [0287] TDP-43 단백질병증에는 근 위축성 측삭 경화증 (ALS; ALS-TDP) 및 전 측두엽 변성 (FTLD-TDP)이 포함된다.
- [0288] ALS 및 기타 신경 퇴행성 장애에서 신경 변성에서 TDP-43의 역할은 여러 최근 간행물에서 검토되었다 (Chen-Plotkin et al 2010; Gendron et al 2010; Geser et al 2010; Mackenzie et al 2010).
- [0289] ALS는 진행성 마비와 근육 소모를 특징으로하는 신경 퇴행성 질환으로 일차 운동 피질, 뇌간 및 척수의 상부 및 하부 운동 뉴런이 모두 퇴화된다. 때때로 운동 뉴런 질환 (MND)이라고도 하지만 ALS 이외의 질환이 상부 또는 하부 운동 뉴런에 영향을 미친다. 확실한 진단을 위해서는 다른 질병 과정으로 설명 할 수 없는 임상 진행의 명확한 증거와 함께 구근, 팔 및 다리 근육계의 상부 및 하부 운동 뉴런 징후가 필요하다 (Wijesekera and Leigh 2009).

[0290] 대부분의 경우는 ALS-TDP이지만 병리학적 단백질이 TDP-43과 다른 경우가 있다. 잘못 접힌 SOD1은 SOD1 돌연변이가 있는 ALS (Seetharaman et al 2009) 및 FUS (육종 단백질에 융합)의 돌연변이로 인해 매우 작은 하위 집합 (약 3-4 %)의 가족 성 ALS에 포함된 유비퀴틴 양성 내포물의 병리학적 단백질이다. 유비퀴틴화된 병리학적 단백질은 FUS이다 (Vance et al 2009; Blair et al 2010). TDP-43과 마찬가지로 FUS는 FUS의 핵 수입 장애가 불분명하지만 핵 세포질 이동에서 중요한 것으로 보인다. Mackenzie et al (2010)에서 채택한 ALS의 새로운 분자 분류는 다양한 하위 유형에서 뚜렷한 근본적인 병리학적 메커니즘을 반영한다(아래 표 참조).

[0291] ALS의 새로운 분자 분류 (Mackenzie et al 2010에서 수정 됨). 대부분의 경우 TDP-43은 ALS에서 발견되는 병리학적 유비퀴틴화된 단백질이다.

표 14

[0292]

ALS에서 유비퀴틴-양성 응집			
유비퀴틴화 질병 단백질	TDP-43	FUS	SOD1
임상-병리학적 아형	ALS-TDP	ALS-FUS	ALS-SOD1
관련 유전자형	TARDBP	FUS	SOD1
ALS 사례의 빈도	보통	드문	드문

[0293] 근 위축성 측삭 경화증은 거의 1 세기 반 동안 코 학적 실체로 인식되어 왔으며 ICD-10에서 인식되고 ICD 10, 코드 G12.2에서 MND의 하위 유형으로 분류된다. Charcot의 원래 설명과 거의 다른 ALS에 대한 신뢰할 수 있는 임상 진단이 가능하며 근본적인 분자 병리를 반영하는 신경 병리학적 기준도 동의했다.

[0294] ALS는 병리 적으로 ALS-TDP, ALS-SOD1 및 ALS-FUS의 세 가지 하위 그룹으로 분류되지만 후자의 조건은 드물다. 현재까지 가장 큰 연구에서는 모든 산발성 ALS 사례가 TDP-43 병리를 갖는 것으로 나타났다 (Mackenzie et al 2007). ALS의 약 5 %만이 가족 성이며 (Byrne et al 2010) FALS에서 발견되는 가장 흔한 돌연변이 인 SOD1의 돌연변이가 사례의 12-23 %를 차지한다 (Andersen et al 2006). SOD1은 또한 SALS의 2-7 %와 관련이 있을 수 있다.

[0295] FUS의 돌연변이는 FALS의 약 3 ~ 4 %만을 차지하면서 훨씬 덜 일반적으로 보인다 (Blair et al 2010). 따라서 SALS의 임상 사례는 TDP-43 기반 병리학을 가질 것이라고 신뢰할 수 있다. 유사하게 이것은 약 4 %의 사례를 차지하는 TDP-43의 돌연변이로 인해 FALS에서 안정적으로 예측할 수 있다 (Mackenzie et al 2010). FALS의 1-2 %를 차지하는 VCP (Johnson et al 2010), ANG (Seilhean et al 2009) 및 CHMP2B (Cox et al 2010)에서 돌연변이가 있는 ALS도 TDP-43 양성병리학과 관련이 있는 것으로 보고되었다. SOD1, FUS 및 ATXN2 돌연변이가 TDP-43 양성 응집체와 관련이 있는 것으로 밝혀지지는 않았지만 TDP-43이 이러한 돌연변이로 인해 발생하는 병리학적 과정에 연루된 것으로 보고되었다 (Higashi et al 2010; Ling et al 2010; Elden et al 2010).

[0296] 따라서 TDP-43은 대부분의 SALS 사례의 발병 기전에서 중요하고 잠재적으로 중심적인 역할을 하며 상당한 비율의 FALS의 발병 기전과 관련 될 수 있다는 것이 입증되었다. ALS는 현재 TDP-43 단백질병증 (Neumann et al 2009) 및 수많은 시험 관내 연구로 널리 간주되며, 생체 내 연구는 TDP-43 응집으로 인한 기능의 독성 획득이 적어도 질병에서의 신경 독성의 일부를 담당한다는 가설을 뒷받침한다.

[0297] FTLD 증후군은 교활한 발병, 극도로 진행되는 신경 퇴행성 상태이며, 중년 말에 최고로 시작된다. 1 급 친척에게는 종종 유사한 장애가 발병하는 가족력이 있다.

[0298] 행동 변이 FTLD는 종종 반복적인 행동과 식습관의 변화를 수반하는 사회적 및 대인 관계 기능의 초기 현저한 변화를 특징으로 한다. 의미적 치매에서는 유창한 말에도 불구하고 대상 지식이 저하되고 인지 평가에 대한 단일 단어 이해력이 손상되어 단어 찾기 문제가 두드러진다. 진행성 비유창성 실어증은 운동 언어 문제와 문법적 결합의 조합으로 나타난다. 이 세 가지 FTLD 증후군의 핵심 임상 진단 기능은 아래 표와 Neary et al (1998)의 전체 기준에 나와 있다.

표 15

[0299]

FTLD 증후군의 임상 프로파일 및 핵심 진단 특징

FTLD 증후군-임상 프로파일	핵심 진단 기능
<p>전측두엽 치매 성격 변화와 무질서한 사회적 행동은 초기 및 질병 과정 전반에 걸쳐 지배적인 특징이다. 지각, 공간 기술, 실행 및 기억의 도구 기능은 온전하거나 비교적 잘 보존된다.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 교활한 발병 및 점진적 진행 2. 사회적 대인 관계의 조기 감소 3. 개인 행동 규제의 조기 장애 4. 초기 감정 둔화 5. 초기 통찰력 상실
<p>의미 치매 의미 장애 (단어 의미 및 / 또는 객체 정체성에 대한 이해 부족)는 초기 및 질병 과정 전반에 걸쳐 지배적인 특징이다. 자전적 기억을 포함한 인지의 다른 측면은 온전하거나 비교적 잘 보존되어 있다.</p>	<p>A) 교활한 발병 및 점진적 진행 B) 다음을 특징으로 하는 언어 장애</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 진보적이고 유창한 공허한 연설 2. 명명 및 이해력 저하로 인한 단어 의미 상실 3. 의미 론적 부조화 및 / 또는 4. 다음을 특징으로 하는 지각 장애 <ol style="list-style-type: none"> 1. 안면인식장애 : 친숙한 얼굴의 정체성 인식 장애 및 / 또는 2. 연관성 실증 : 개체 정체성 인식 장애 <p>C) 보존된 지각 일치 및 그림 재현 D) 보존된 단일 단어 반복 E) 큰 소리로 읽고 받아쓰기 직교 정규 단어에 쓸 수 있는 보존된 능력</p>
<p>진행성 비유창성 실어증 표현 언어 장애는 초기 및 질병 과정 전반에 걸쳐 지배적인 특징이다. 인지의 다른 측면은 온전하거나 비교적 잘 보존되어 있다.</p>	<p>A) 교활한 발병 및 점진적 진행 B) 다음 중 하나 이상이 포함된 유창하지 않은 자연스런 말하기 : 실문법증, 음소 착어증 또는 이름 대기 장애</p>

[0300]

TDP-43- 양성 응집물이 ALS 및 FTLD-TDP를 특징 짓는다는 발견 (Neumann et al 2006)은 ALS의 가족 성 및 산발성 사례 모두에서 TARDBP 유전자의 미스 센스 돌연변이를 신속하게 식별했다 (Gitcho et al 2008; Sreedharan et al., 2008). 지금까지 전 세계적으로 계보적으로 관련이 없는 79 개과에서 38 개의 TARDBP 돌연변이가 보고되었다 (Mackenzie et al 2010). TARDBP 돌연변이는 모든 가족의 약 4 %, 산발성 ALS 사례의 약 1.5 %를 차지한다.

[0301]

2010 년 12 월 현재, 가족성 및 산발성 ALS와 관련된 13 개의 유전자 돌연변이가 확인되었다. 5 개의 다른 염색체 유전자좌에 대한 ALS의 연결이 입증되었지만 지금까지 특정 돌연변이는 확인되지 않았다.

[0302]

TDP-43 단백질병증

[0303]

MT는 세포에서 TDP-43 단백질 응집을 표적으로 하고 감소시킬 수 있는 작용 모드를 가지고 있으며, 이는 대부분의 가족성 및 산발성 ALS의 병리학적 특징이며 FTLD-P의 특징이기도 하다.

[0304]

또한 실험실 데이터에 따르면 메틸티오니늄은 SH-SY5Y 세포에서 TDP-43 응집체의 형성을 억제한다. 0.05 μM MT로 처리 한 후 TDP-43 응집체의 수는 50 % 감소했다. 이러한 발견은 면역 블롯 분석으로 확인되었다 (Yamashita et al 2009).

[0305]

따라서 본 발명의 화합물 및 조성물은 근 위축성 측삭 경화증 (ALS) 및 전 측두엽 변성 (FTLD)의 치료에 유용할 수 있다.

[0306]

헌팅틴병 및 폴리글루타민 장애

[0307]

MT는 헌팅틴병의 병리학적 특징인 세포 내 폴리글루타민 단백질 응집을 감소시킬 수 있다. 헌팅틴병은 헌팅틴의 N- 말단에 위치한 번역된 CAG 반복의 확장으로 인해 발생한다. 야생형 염색체는 6 ~ 34 개의 반복을 포함하는 반면, 헌팅틴병에서 염색체는 36 ~ 121 개의 반복을 포함한다. 질병 발병 연령은 단백질 내에서 반복되는 폴리

글루타민을 코딩하는 CAG 관의 길이와 반비례한다.

- [0308] 실험실 데이터에 따르면 메틸티오니늄은 제브라피쉬에서 102 개 잔기의 폴리 글루타민 스트레치를 포함하는 헌팅틴 유도체의 응집체 형성을 억제한다(van Bebber et al. 2010). MT는 0, 10 및 100 μ M에서 테스트했을 때 용량 의존 방식으로 제브라피쉬에서 이러한 응집체 형성을 방지했다.
- [0309] 따라서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 헌팅틴병 및 기타 폴리글루타민 장애, 예컨대 척수구근 위축 (또는 케네디 병) 및 치아우로 팔리돌 루이시안 위축 및 다양한 척수 소뇌성 실조증의 치료에 유용 할 수 있다 (Orr & Zoghbi, 2007).
- [0310] *미토콘드리아 질병과 라포라 질병*
- [0311] 골격근 외에 미토콘드리아 장애, 특히 호흡기 사슬 질환 (RCD)에서 가장 자주 영향을 받는 기관은 중추 신경계 (CNS)이다. RCD의 CNS 증상은 뇌졸중과 유사한 에피소드, 간질, 편두통, 운동 실조, 경련, 운동 장애, 정신 장애, 인지 저하 또는 치매 (미토콘드리아 치매)를 포함한다. 지금까지 미토콘드리아 치매는 MELAS, MERRF, LHON, CPEO, KSS, MNGIE, NARP, Leigh 증후군 및 Alpers-Huttenlocher 질병에서 보고되었다(Finsterer, 2009). 미토콘드리아 호흡 사슬에는 일련의 전자 전달을 포함하는 4 개의 복합체가 있다. 이러한 복합체의 비정상적인 기능은 비정상적인 전자 수송 사슬과 그에 따른 비정상적인 미토콘드리아 호흡에 이차적인 미토콘드리아 질병을 유발할 수 있다. 미토콘드리아 호흡 사슬의 복합 III는 전자를 사이토크롬 c 로 전달하는 역할을 한다.
- [0312] 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 호흡 사슬의 결핍 및 / 또는 손상된 복합체 III 기능과 관련된 미토콘드리아 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 화합물은 티오니늄 모이어티가 산화된 형태와 환원된 형태 사이에서 전환되는 낮은 산화 환원 전위를 갖기 때문에 효과적인 전자 운반체 및 / 또는 전달로 작용하는 능력을 가지고 있다. 미토콘드리아 질환으로 이어지는 복합 III의 기능 장애 및 / 또는 결핍의 경우, 본 발명의 화합물은 복합 III의 전자 수송 및 전달 역할을 수행 할 수도 있고, 티오니늄 부분이 산화된 형태와 환원된 형태 사이를 왕복하는 능력 때문에, 차선 기능의 복합체 III 대신 전자 운반체로 작용하여 전자를 사이토크롬c로 전달하는 역할을 한다.
- [0313] 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 잘못 접힌 단백질 / 아미노산 단량체 / 올리고머를 Hsp70 ADP- 관련 단백질 축적 및 / 또는 재 접힘 경로로부터 방향을 전환하고 대신 이러한 비정상적인 경로를 재채널화하는 능력을 갖는 활성 티오니늄 모이어티를 생성하는 능력을 가지고 있다. 접힌 단백질 단량체 / 올리고머는 직접 경로를 통해 이러한 잘못 접힌 단백질 / 아미노산 단량체 / 올리고머를 제거하는 경로 인 Hsp70 ATP 의존성 유비퀴틴-프로테아좀 시스템 (UPS)으로 직접 연결되는 경로로 연결된다(Jinwal et al. 2009).
- [0314] 라포라병(LD)은 많은 조직에서 불용성 글리코겐 (폴리 글루코산이라고 함)의 점진적인 축적과 관련된 상 염색체 열성 10 대 발병 치명적인 간질이다. 뇌에서는 폴리 글루코산체 또는 라포라체가 뉴런에서 형성된다. MT에 의한 Hsp70 ATPase의 억제 (Jinwal et al. 2009)는 잘못 접힌 단백질의 제거를 상향 조절할 수 있다. 라 포라 병은 주로 6 번 염색체에 위치한 라포린 또는 말린 유전자의 돌연변이로 인해 리소좀 유비퀴틴-프로테아좀 시스템 (UPS) 결함으로 인해 발생하며, 이는 잘못 접힌 타우 단백질의 응집을 가속화 할 수있는 응집을 초래한다. 손상된 UPS로 인한 2 차 미토콘드리아 손상은 미토콘드리아 활동을 억제하고 전자 수송 사슬을 손상시켜 리포푸신 (lipofuscin)을 추가로 유발하고 라포라병의 특징인 발작을 유발할 수 있다.
- [0315] MT 모이어티는 기존의 타우 응집체를 분해하고, 더 많은 타우 축적을 감소시키고, Hsp70 ATPase를 억제함으로써 리소좀 효율을 향상시킬 수 있다. MT는 Hsp70 ATPase에 대한 억제 작용을 통해 타우 단량체 / 올리고머의 유비퀴틴 프로테아좀 시스템 제거를 강화함으로써 타우 엉킴을 감소시킬 수 있다.
- [0316] 따라서 본 발명의 화합물 및 조성물은 라포라병의 치료에 유용 할 수 있다.
- [0317] *산화 및 환원 MT 화합물의 혼합물*
- [0318] 본 발명에서 사용되는 LMT- 함유 화합물은 합성 동안 '불순물'로서 산화 (MT +) 화합물을 포함 할 수 있으며, 또한 합성 후에 산화 (예를 들어,자가 산화)하여 상응하는 산화 형태를 제공 할 수 있다. 따라서, 불가피하지는 않지만, 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물은 적어도 일부의 상응하는 산화된 화합물을 불순물로서 함유 할 가능성이 있다. 예를 들어 "LMT"염은 15 % 예. MT + 염의 10~15% 까지 포함 할 수 있다.
- [0319] 혼합 MT 화합물을 사용할 때 MT 용량은 존재하는 화합물의 분자량 계수를 사용하여 쉽게 계산할 수 있다.
- [0320] *염 및 용매화물*

- [0321] 본원에 기재된 MT- 함유 화합물은 그 자체가 염이지만, 혼합된 염 (즉, 다른 염과 조합된 본 발명의 화합물)의 형태로 제공 될 수도 있다. 이러한 혼합 염은 용어 "및 그의 제약상 허용되는 염"에 포함되는 것으로 의도된다. 달리 명시되지 않는 한, 특정 화합물에 대한 언급은 또한 그의 염을 포함한다.
- [0322] 본 발명의 화합물은 또한 용매화물 또는 수화물의 형태로 제공 될 수 있다. 용어 "용매화물"은 본원에서 용질 (예를 들어, 화합물, 화합물의 염) 및 용매의 복합체를 지칭하기 위해 통상적인 의미로 사용된다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 편리하게 수화물, 예를 들어 1 수화물, 2 수화물, 3 수화물, 5 수화물 등으로 지칭 될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 화합물에 대한 모든 언급은 또한 용매화물 및 이의 수화물 형태를 포함한다.
- [0323] 당연히, 화합물의 염의 용매화물 또는 수화물도 본 발명에 포함된다.
- [0324] 본 발명 및 본 발명이 속하는 최신 기술을보다 완전하게 설명하고 공개하기 위해 다수의 특허 및 간행물이 여기에 인용된다. 각각의 개별 참조가 구체적으로 그리고 개별적으로 참조에 의해 포함되는 것으로 표시된 것과 동일한 정도로, 이들 참고 문헌 각각은 전체가 본 개시 내용에 참고로 포함된다.
- [0325] 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 뒤 따르는 청구 범위를 포함한 본 명세서 전체에서, "포함하다"라는 단어 및 "포함하다" 및 "포함하는" 과 같은 변형은 언급된 정수 또는 단계 또는 그룹의 포함을 의미하는 것으로 이해 될 것이다. 정수 또는 단계이지만 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계 그룹은 제외되지 않는다.
- [0326] 명세서 및 첨부된 청구 범위에서 사용 된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수 지시 대상을 포함한다는 점에 유의해야 한다. 따라서, 예를 들어, "약학적 담체"에 대한 언급은 둘 이상의 이러한 담체 등의 혼합물을 포함한다.
- [0327] 범위는 본원에서 종종 "약" 하나의 특정 값 및 / 또는 "약" 다른 특정 값으로 표현된다. 이러한 범위가 표현 될 때, 다른 실시 예는 하나의 특정 값으로부터 및 / 또는 다른 특정 값까지 포함한다. 유사하게, 값이 선행 "약"의 사용에 의해 근사치로 표현 될 때, 특정 값이 또 다른 구체 예를 형성함을 이해할 것이다.
- [0328] 본 문서의 모든 부제목은 편의를 위해서만 포함되며 어떤 식으로든 공개를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0329] 본 발명은 이제 하기 비제한적인 도면 및 실시 예를 참조하여 추가로 설명 될 것이다. 본 발명의 다른 실시 예는 이들에 비추어 당업자에게 일어날 것이다.
- [0330] 본 발명을 수행하기 위해 당업자에 의해 사용될 수있는 한, 본 명세서에 인용 된 모든 참고 문헌의 개시는 이에 의해 상호 참조에 의해 본 명세서에 구체적으로 포함된다.

도면의 간단한 설명

- [0331] 도면
 도1. MT에 대한 단순화된 모집단 PK 모델의 개략도.
 도면 2a 및 2b. LMTM 4 mg BID 또는 c. 200 mg/day를 받은 연구 005 및 015의 AD 환자에서 정상 상태 부모 MT Cmax의 베이시안 사후 추정치의 히스토그램.
 도면 3a 및 3b. 추정된 정상 상태 Cmax에 따라 연구 005 및 015의 AD 피험자에서 단일 또는 추가 요법으로 풀링 된 8mg / day용량에 대해 65 주 동안 ADAS-cog 변화. 'strata.Acmem'에서 더 낮은 p- 값은 추가 치료로 LMTM을 받는 더 많은 피험자 때문이다.
 도면4. 단일 요법 및 추가 요법으로 높은 Cmax 그룹에서 감소된 뇌 위축 및 심실 확장을 나타내는 AD 피험자의 분석.
 도면 5. 용량에 따른 높은 Cmax 그룹에서 AD 피험자의 비율 추정. Y 축은 임계값에 대한 %를 보여준다. 4 mg BID는 이 용량에서 높은 Cmax 그룹과 낮은 Cmax 그룹의 원래 중앙 분할을 반영하는 50 % 이다.
 도면6. bvFTD 시험 피험자에서 8 및 200mg / day에 대한 추정 Cmax 값 분포
 도면7. bvFTD 치료를 위한 단일 요법으로 LMTM 8mg / day을 투여받는 bvFTD 환자에서 Cmax 그룹에 따른 ACE-R 척도의 감소 차이
 도면8. bvFTD 치료를 위한 단일 요법으로 LMTM 200 mg / day를 투여받는 bvFTD 환자에서 Cmax 그룹에 따른

ACE-R 척도의 감소 차이

도면9. LMTM 8mg / day를 단독 요법으로 받는 bvFTD 환자의 C_{max} 그룹에 따른 FAQ 척도의 감소 차이

도면 10. LMTM 8mg / day 또는 200mg / day를 단독 요법으로 받는 bvFTD 환자에서 C_{max} 그룹에 따른 FAQ 척도의 감소 차이

도면 11a, b 및 c. 단일 요법으로 LMTM 8mg / day을 투여받는 bvFTD 환자에서 C_{max} 그룹에 따른 WBV, FTV 및 LVV의 차이.

도면 12. ADAS-cog11에 대한 시그모이드 E_{max} 분석은 연구 TRx-237-005 및 TRx-237-015에서 얻은 저용량 AD 환자에 대해 1 일에 C_{max, ss}를 사용하여 모집단 평균 값에서 모델 공변량과 90 % 부트 스트랩 신뢰 구간에서 65 주 차에 감소한다.

도면13. 8mg / day 용량으로 LMTM을 투여 받은 AD 환자의 C_{max, ss} 그룹에 대한 임상 및 MRI 용적 평가 변수에 대한 농도-반응 관계

도면 14. 모든 AD 환자에 대한 1 차 임상 및 MRI 용적 평가 변수 비교 : C_{max, ss} 초과 ("고 노출") 또는 모 MT 역치 0.373ng / mL 미만 ("저 노출")으로 분류.

도면 15. 1 일 1 회 (qd) 및 1 일 2 회 (bid) 투약 요법에 따라 C_{max, ss} (0.393ng / ml) 및 C_{ave, ss} (0.223ng / ml)에 대한 임계 치료 임계 값을 초과하는 AD 환자의 예상 백분율.

도면 16. LMTM을 투여 받은 AD 환자의 1 차 임상 및 MRI 평가 변수 비교, 8mg / day : C_{max, ss} 초과 ("고 노출") 또는 모 MT 역치 0.373ng / ml 미만 ("저 노출")으로 분류 및 AChEI 및 / 또는 메만틴 사용 상태.

도면 17. LMTM을 8mg/ day 의 용량으로 복용하고 AD 표지된 치료와 함께 병용 투여 상태로 분류된 AD 환자에서 65 주 동안 ADAS-cog 척도에 대한 약동학적-약력학적 반응.

도면 18. bvFTD 환자에서 ACE-R, FAQ, FTV, LVV 및 WBV에 대한 농도-반응 관계.

도면 19. C_{max, ss} 역치 0.346 ng / ml보다 높거나 낮은 혈장 수준으로 분류된, 8mg / day을 복용하는 bvFTD 환자의 임상 및 MRI 신경 영상 종점에서 시간에 따른 기준선으로부터의 예상 변화.

도면20. bvFTD 환자에 대해 52 주 동안 전체 뇌 용적의 변화와 함께 확장된 Hi11 방정식의 적합.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0332]

실시 예 1 - MT 함유 화합물의 제공

[0333]

본원에 기재된 MT- 함유 화합물의 화학적 합성 방법은 당 업계에 공지되어 있다. 예를 들면 :

[0334]

화합물 1 내지 7의 합성은 W02012 / 107706에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법에 따라 수행 될 수 있다.

[0335]

화합물 8의 합성은 W02007 / 110627에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법에 따라 수행 될 수 있다.

[0336]

예 2 - 알츠하이머 병 증상 치료 제공

[0337]

AD 증상 치료에는 아세틸콜린 에스테라제 억제제 (AChEIs) 또는 NMDA 수용체 길항제로서 상업적으로 이용 가능한 뇌에서 시냅스 신경 전달을 직접 변형하는 치료가 포함된다.

[0338]

AChEI의 예로는 타크린 (코그넥스™, 퍼스트 호리즌), 도네페질 (아리셉트™, 에이사이 / 화이자), 리바스티그민 (엑셀론™, 노바티스) 및 갈란타민 (라자다인™, 이전의 레미닐™, 오쏘-맥네일)이 있다.

[0339]

메만틴은 에빅사™ 또는 나멘다™로 제공된다. 예. 포레스트에서

[0340]

예 3 - MT를위한 새로운 모집단 PK 모델

[0341]

초기 모델 (미도시)에서 모든 MT 모이어티 (모 MT, 데스메틸 MT 및 LMT- 접합체)의 배치는 다중 구획 모델에 의해 동시에 특성화되었다. PO 투여 후 모 MT의 배치는 혈장 및 조직 구획에서 발생하는 결합 및 2 개의 통과 구획을 통해 발생하는 지연된 흡수를 갖는 2 구획 모델에 의해 적절하게 설명되었다. 이 모델에는 고정 Vc가 있다. 용량 의존 흡수율 상수 (Ka)를 사용하여 모델에 통합된 용량 증가에 따라 흡수율이 느려지는 경향이

있다. 부모 MT의 걸보기 구강 청소 (CL / F)는 모체 CL의 가변성의 작은 부분이 정규화된 크레아티닌 청소 (CLCRN)에 의해 설명되도록 신장 기능과 관련이 있었다. 모 MT의 일부는 데스메틸 MT로 대서되고, 데스메틸 MT의 배치는 선형 제거가 있는 2 구획 모델에 의해 설명되었다. 모 MT도 LMT- 글루쿠로나이드로 변환되었고, 그 배치는 선형 제거가 있는 단일 구획 모델로 설명되었다. 주목할 점은, LMT 접합체의 일부는 박동성 담즙 분비 패턴을 가진 잠복 담낭 구획을 통해 생리학적으로 모방된 장간 재생 (EHR)을 거쳤다.

- [0342] 위에서 설명한 모델은 모 MT의 정상 상태 PK를 예측하는 모델의 능력을 평가하기 위해 노인 피험자를 대상으로 한 단일 및 다중 투여 1 상 연구 (연구 036)의 데이터에 적용되었다. 이 모델은 연구 036에서 4mg BID 또는 10mg QD의 LMTM을 받은 피험자로부터 얻은 데이터에 성공적으로 적합했다.
- [0343] 이것은 PK 모델이 추가로 개발되고 모 MT 농도에만 맞는 두 구획 모델로 단순화되었다. MT에 대한이 단순화된 모집단 PK 모델의 개략도가 도면 1에 제공된다. 이 모델에는 고정된 V_c 가 있지만 용량 의존적 K_a 는 제거된다.
- [0344] 이 모델은 위에서 논의한 연구 036에서 과생되었다. LMTM의 PO 투여 후 모 MT의 처분은 2 개의 통과 구획을 통해 발생하는 지연된 흡수를 갖는 2 개의 구획 모델에 의해 적절하게 설명되었다. 모 MT의 걸보기 구강 청소 (CL / F)는 부모 CL의 가변성의 작은 부분이 정규화된 크레아티닌 청소 (CLCRN)에 의해 설명되도록 신장 기능과 관련이 있었다.
- [0345] 이 모델은 연구 036에서 4mg BID 또는 10mg QD의 LMTM을 받은 피험자로부터 얻은 데이터에 성공적으로 적합했다.
- [0346] 단순화된 모델은 이전의 보다 정교한 모델과 유사하게 적합하지만 Study 036의 모든 데이터를 공동 모델링할 수 있다.
- [0347] 전반적으로, 개별 피험자 데이터에 대한 우수한 적합성이 얻어졌는데, 이는 모델이 LMTM 투여 후 모 MT의 PK에 대한 적절한 설명을 제공했음을 시사한다.
- [0348] 실시 예 4 - 3 상 AD 연구에서 4 mg BID를 받은 환자에서 모 MT의 C_{max} 추정 (연구 "005" 및 "015").
- [0349] 3 상 AD 연구 "005" 및 "015"에 대한 시험 설계는 각각 W02018 / 019823의 실시 예 4 및 3에 기재되어 있으며, 실시 예에서도 이러한 결과를 논의한다. 이들 실시 예의 개시는 구체적으로 본원에 참고로 포함된다. 간단히 말해서, 이러한 3 상 시험은 잠재적인 소변 변색을 위한 마스스로 의도된 저용량 (8mg / day)과 고용량의 LMTM (150 - 250mg / day)을 비교했다 (Gauthier 2016; Wilcock 2018). 이들은 임상 및 뇌 영상 평가 종점에서 질병 진행을 지연시키는 데 특히 단일 요법으로서 LMTM의 잠재적 유용성을 보여 주며, 높은 용량이 8mg / day 용량보다 더 큰 잠재적 이점을 제공하지 않음을 보여주었다.
- [0350] 그런 다음 모집단 PK 모델을 사용하여 이러한 3 상 AD 연구에서 4mg 또는 고용량 (c. 200mg / 일)을 투여 받은 환자에서 모 MT의 C_{max} 를 추정했다. 이 베이저안 프로세스에는 모집단 PK 모델의 적합도에서 연구 036의 정상 상태 데이터에 대한 추정치에 대한 모집단 평균 및 개인 간 변동성 매개 변수를 고정하고 프로그램이 해당 베이저안 사전에 주어진 매개 변수 집합을 선택할 수 있도록 허용하는 것이 포함되었다. 각 개인의 첫 번째 날부터 모 MT 농도를 가장 잘 예측한다.
- [0351] 결과 C_{max} 추정값의 분포는 도면 2a 및 2b에 제공된다. ~ 200mg / day 그룹은 연구 015 (150 및 250mg / day) 및 연구 005 (200mg / day)에서 풀링된 고용량 피험자를 나타낸다.
- [0352] 이 도면에서 검은색 세로선은 각 분포의 중앙값을 나타내며 환자를 낮은 C_{max} 그룹과 높은 C_{max} 그룹으로 나누는 데 사용할 수 있다.
- [0353] 실시 예 5-정상 상태에서 높은 C_{max} 그룹과 낮은 C_{max} 그룹에서 연구 005 및 015의 단일 또는 추가 요법으로서 풀링된 8mg / day 용량의 다양한 효과 평가
- [0354] 혼합 효과 모델 반복 측정 (MMRM) 접근법을 사용하여 연구 005 및 015의 단일 또는 추가 요법으로 풀링된 8mg / day 용량에 대해 65 주 동안 ADAS-cog 변화를 "높은 C_{max} " 및 " 낮은 C_{max} " 그룹은 각 경우에 LMTM을 단일 요법으로 또는 증상 치료 (AChEI 및 / 또는 메만 틴)와 함께 ("추가")받는 그룹으로 나뉜다. 결과는 동일한 데이터를 보여주는 그림 3a 및 3b에 나와 있다. 증상 치료를 사용하는 환자는 "Achmem"으로 표시된다.
- [0355] 도면 3a는 W02018 / 019823에서 Symptomatic 치료가 LMTM 치료 효과를 방해한다는 사실을 강조한다. 단일 요법과 추가 요법의 평균 차이는 ~ 4 ADAS-cog 단위로 볼 수 있다.

- [0356] 그림 3b에서 강조한 바와 같이, 예상치 않게 이 낮은 (8mg / day) 용량의 분석은 ~ 2.4 ADAS-cog 단위의 단일 요법에 대해 Cmax 높음 그룹과 낮은 그룹 사이의 차이와 ~ 2.7 ADAS-cog 단위의 추가 그룹 용 Cmax 높음 그룹과 낮은 그룹 사이의 차이를 나타낸다. 즉 단일 요법 및 추가 치료에 대해 보이는 동일한 농도 의존적 *?차이.
- [0357] 추가 분석에서, 도면 4는 높은 Cmax 그룹이 전체 뇌 및 측두엽 위축이 적고 단일 요법 및 추가 요법으로 심실 확장이 적음을 보여준다. 예상대로 단일 요법에서 추가 그룹보다 뇌 위축이 적었다. 차이는 실질적으로 더 많은 수의 피험자를 가진 추가 그룹에 대해서만 통계적 유의성을 달성한다는 점에 유의해야 한다.
- [0358] 풀링된 고용량 그룹 (평균 200mg / day)의 해당 분석은 단일 요법이든 추가 요법이든 상관없이 Cmax 고용량 그룹과 낮은 그룹간에 상응하는 다른 치료 효과를 나타내지 않았다 (데이터는 표시되지 않음).
- [0359] 실시 예 6 - 안전성 및 부작용 : 최소 유효 용량의 LMT 화합물 사용의 이점
- [0360] LMTM에 대한 3 개의 3 상, 이중 맹검, 대조 연구가 완료되었다 (경증 및 경증 내지 중등도 AD를 가진 대상체에서 각각 1 개, bvFTD 대상체에서 1 개). AD 연구 결과가 발표되었다 (Gauthier et al., 2016; Wilcock et al., 2018).
- [0361] 이 3 건의 연구에서 1897 명의 피험자는 LMTM을 1 회 이상 투여 받았다 (안전 집단 [연구 TRx-237-005의 한 부위에 참여하는 AD를 가진 5 명의 추가 피험자는 연구 약물을 투여 받았지만 GCP 위반 때문에 모든 분석에서 제외되었다], AD 환자 1679 명, bvFTD 환자 218 명). 이 중 860 명의 피험자가 대조군 (LMTM 8mg /day, 750 명은 AD, 110 명은 bvFTD)을 받았으며 1037 명의 피험자는 150 ~ 250mg /day 의 고용량으로 LMTM을 1 회 이상 투여 받았다 (AD는 929 명, 108 명은 bvFTD 사용).
- [0362] 연구 참가자의 평균 연령은 AD 환자의 경우 71 세 (최대 89 세) 였고 bvFTD 환자의 경우 63 세 (최대 79 세) 였다. 전반적으로 성별 (55 % 여성)으로 비슷한 표현이 있었고, 더 많은 AD 피험자가 여성 (58 %)이고 더 많은 bvFTD 피험자가 남성 (63 %)이었다. 대부분의 피험자는 백인이었다 (88 % AD 및 91 % bvFTD). AD 피험자의 약 17 %가 단일 요법으로 LMTM을 받았다 (계층화가 아닌 병용 약물 사례 보고서 양식에 기록된대로 [전체, 87 %의 피험자가 계층화된 무작위화를 기반으로 AChEI 및 / 또는 메만틴을 투여 받았다]), 나머지는 나머지와 함께 수반되는 AChEI 및 / 또는 메만틴을 받음. 반면, bvFTD를 가진 대부분의 피험자는 LMTM을 단일 요법으로 받았다 (79 %). 정신 장애 / 증상은 흔했으며 전체 피험자의 23 %가 우울증이 보고되었고 12 %는 불안이 보고되었다. 항우울제와 항정신병약의 병용은 AD (각각 36 % 및 10 %)에 비해 bvFTD (각각 50 % 및 22 %) 환자에서 더 흔했다.
- [0363] 8mg / day 용량으로 투여되는 LMTM과 적어도 관련이 있다고 간주되는 가장 흔한 치료 응급 이상 반응 (TEAE)은 GI (대부분 설사와 메스꺼움), 비뇨 생식기 (대부분 폴라키 뇨증 및 요실금), 혈액학적 (빈혈, 엽산 감소) 및 엽산 결핍 및 신경계 관련이다(주로 피로, 현기증, 두통, 초조 및 불면증). 다른 일반적인 사건은 12-18 개월 동안 이러한 환자 집단에서 예상되는 사건을 나타내는 것으로 간주된다.
- [0364] 연구된 더 높은 LMTM 용량인 150 ~ 250mg / day에서 빈혈 관련 TEAE (빈혈과 더불어 헤모글로빈 감소, 엽산 감소, 엽산 결핍증), 위장관 문제 (구토 및 설사와 메스꺼움에 더해 체중 감소에 대한 관련 관찰 포함), 및 비뇨 생식기 사건의 발생률이 용량 관련 증가했다
- [0365] (배뇨 장애, 배뇨 절박 및 명백한 요로 감염과 더불어 폴라키우리아 및 요실금 포함). 낙상 및 신경계 / 정신과 적 사건 (동요 제외)에서 용량 반응이 없다는 것은 이것이 치료보다는 피험자의 기저 상태와 관련이 있음을 시사한다.
- [0366] 가장 일반적인 TEAE의 발생률은 다음 표 EX1에 용량 별로 요약되어 있다. 여기에는 LMTM 8mg / day 또는 그 이상의 용량 (150 ~ 250mg / day)으로 무작위 배정된 피험자에서 ≥2.0 %의 발생률로 발생한 TEAE가 포함된다. 강도가 심한 TEAE의 하위 집합도 포함된다. 알 수 있듯이 용량에 관계없이 심한 강도에서 발생한 사건은 거의 없다.
- [0367] 표 EX1 : 투여량에 따른 ≥2.0 %의 피험자에서 치료로 인한 이상 반응의 발생률 : LMTM 8mg / day 대 고용량 (3 상, 이중 블라인드, LMTM 풀링된 안전 집단)

표 16

MedDRA 시스템 장기 클래스 / 선호하는 용어	LMTM 8 mg/day (N=860)		더 높은 복용량 (150-250 mg/day) (N=1037)	
	All n (%)	Severe Intensity n (%)	All n (%)	Severe Intensity n (%)
적어도 하나의 TEAE를 보고하는 피험자의 수 (%)	720 (83.7%)	86 (10.0%)	902 (87.0%)	126 (12.2%)
혈액 및 림프계 장애				
빈혈증	19 (2.2%)	1 (0.1%)	59 (5.7%)	0
심장 질환				
심방 세동	17 (2.0%)	3 (0.3%)	10 (1.0%)	2 (0.2%)
위장 장애				
복통	16 (1.9%)	1 (0.1%)	30 (2.9%)	1 (0.1%)
복부 통증 상부	10 (1.2%)	1 (0.1%)	21 (2.0%)	0
변비	23 (2.7%)	2 (0.2%)	24 (2.3%)	1 (0.1%)
설사	109 (12.7%)	5 (0.6%)	278 (26.8%)	14 (1.4%)
구역질	39 (4.5%)	1 (0.1%)	86 (8.3%)	1 (0.1%)
구토	20 (2.3%)	0	80 (7.7%)	3 (0.3%)
일반 장애 및 투여 부위 상태				
피로	26 (3.0%)	0	38 (3.7%)	1 (0.1%)
말초 부종	19 (2.2%)	0	20 (1.9%)	0
감염 및 인페스테이션				
기관지염	27 (3.1%)	0	19 (1.8%)	0
비인두염	40 (4.7%)	0	43 (4.1%)	0
상기도 감염	35 (4.1%)	0	34 (3.3%)	0
요로 감염	76 (8.8%)	1 (0.1%)	116 (11.2%)	3 (0.3%)
부상, 중독 및 절차적 합병증				
타박상	24 (2.8%)	0	15 (1.4%)	0
낙상	90 (10.5%)	4 (0.5%)	78 (7.5%)	7 (0.7%)
열상	17 (2.0%)	0	14 (1.4%)	1 (0.1%)
조사				
혈액 크레아틴 포스포 키나아제 증가	18 (2.1%)	0	31 (3.0%)	0
혈중 엽산 감소	45 (5.2%)	0	76 (7.3%)	0
크레아티닌 신장 청소 율 감소	20 (2.3%)	0	26 (2.5%)	0
헤모글로빈 감소	6 (0.7%)	0	34 (3.3%)	0
비타민 B ₁₂ 감소	23 (2.7%)	0	21 (2.0%)	0
체중 감소	18 (2.1%)	0	39 (3.8%)	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	13 (1.5%)	0	39 (3.8%)	1 (0.1%)
탈수	17 (2.0%)	4 (0.5%)	18 (1.7%)	2 (0.2%)
엽산 결핍	17 (2.0%)	0	45 (4.3%)	0
근골격계 및 결합 조직 장애				
관절통	28 (3.3%)	0	31 (3.0%)	1 (0.1%)
허리 통증	31 (3.6%)	1 (0.1%)	44 (4.2%)	2 (0.2%)

표 17

[0368]

MedDRA 시스템 장기 클래스 / 선호하는 용어	LMTM 8 mg/day (N=860)		더 높은 복용량 (150-250 mg/day) (N=1037)	
	All n (%)	Severe Intensity n (%)	All n (%)	Severe Intensity n (%)
사지의 통증	19 (2.2%)	1 (0.1%)	17 (1.6%)	0
신경계 장애				
대뇌 미세 출혈	24 (2.8%)	0	16 (1.5%)	0
현기증	49 (5.7%)	3 (0.3%)	64 (6.2%)	2 (0.2%)
두통	55 (6.4%)	1 (0.1%)	61 (5.9%)	3 (0.3%)
졸도	26 (3.0%)	1 (0.1%)	28 (2.7%)	5 (0.5%)
떨림	20 (2.3%)	0	13 (1.3%)	0
정신 장애				
동요	46 (5.3%)	1 (0.1%)	61 (5.9%)	7 (0.7%)
걱정	52 (6.0%)	0	39 (3.8%)	2 (0.2%)
혼란스러운 상태	22 (2.6%)	2 (0.2%)	45 (4.3%)	2 (0.2%)
우울증	41 (4.8%)	0	37 (3.6%)	2 (0.2%)
환각	13 (1.5%)	0	21 (2.0%)	4 (0.4%)
불면증	29 (3.4%)	0	32 (3.1%)	0
자살 관념	27 (3.1%)	2 (0.2%)	30 (2.9%)	0
신장 및 요로 장애				
배뇨 장애	6 (0.7%)	0	75 (7.2%)	1 (0.1%)
요절박	11 (1.3%)	0	35 (3.4%)	0
폴라키우리아	19 (2.2%)	0	71 (6.8%)	2 (0.2%)
요실금	34 (4.0%)	0	63 (6.1%)	1 (0.1%)
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
기침	37 (4.3%)	0	42 (4.1%)	0
피부 및 피하 조직 장애				
발진	21 (2.4%)	0	30 (2.9%)	0
혈관 장애				
고혈압	20 (2.3%)	0	22 (2.1%)	1 (0.1%)

[0369]

TEAE는 관련 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 선호 용어 그룹을 사용하여 추가로 분석하여 잠재적인 치료 관련 부작용 발생률을 더 잘 추정한다. 용량별로 분류된 피험자에 대한 모든 그룹의 발생률 (8mg / day 대 더 높은 용량의 150 ~ 250mg / day)이 다음 표 EX2에 나와 있다.

표 18

[0370]

표 EX2 : 고용량 대비 LMTM 8mg / day로 분류된 치료로 인한 이상 반응 발생률(3 상, 이중 블라인드, LMTM 풀링된 안전 집단)

TauRx 그룹화 용어	LMTM 8 mg/day (N=860) n (%)	더 높은 복용량 (150-250 mg/day) (N=1037) n (%)
정서/불안 증상	60 (7.0%)	55 (5.3%)
빈혈증	111 (12.9%)	219 (21.1%)
행동 증상	114 (13.3%)	118 (11.4%)
낙상 및 관련 사항	188 (21.9%)	202 (19.5%)

간 기능 장애	13 (1.5%)	34 (3.3%)
과민성	42 (4.9%)	63 (6.1%)
심근 경색을 포함한 허혈성 사건	20 (2.3%)	35 (3.4%)
정신병적 증상	28 (3.3%)	34 (3.3%)
신장 기능 장애	29 (3.4%)	42 (4.1%)
신장 및 요로 장애(감염 포함)	135 (15.7%)	326 (31.4%)
수면 장애	41 (4.8%)	48 (4.6%)
표적 위장관 사건	183 (21.3%)	401 (38.7%)

- [0371] LMTM 8mg / day로 치료받은 피험자의 ≥ 10.0 %에서 발생하는 그룹에는 낙상 및 관련 용어 (22 %), GI 사건 (21 %), 감염을 포함한 신장 및 비뇨기 질환 (16 %), 행동 증상 및 빈혈을 나타내는 용어가 포함된다(각 그룹은 13 %).
- [0372] 이들 모두 (낙상 및 행동 증상 제외)에 대한 발생률 증가에 대한 용량 관련 경향이 있다. 덜 일반적인 그룹의 경우 간 기능 손상에 대한 용량 관련 경향의 증거도 있다.
- [0373] 여러 TEAE가 용량과 관련된 것으로 보인다는 사실은 최소 유효 용량의 MT를 사용하는 것이 바람직함을 분명히 나타낸다.
- [0374] 실시 예 7 - 다른 척도를 사용한 치료 효과에 대한 Cmax의 효과
- [0375] 이용 가능한 데이터에서 측두엽 FDG-PET 감소를 평가할 때 Cmax 효과는 보이지 않았다. 이 측정에서 고용량 LMTM (일일 200mg 합산)은 일부 단일 요법 혜택이 남아 있지만 실제로는 LMTM 단독 요법에서 볼 수 있는 혜택을 약화시키는 것으로 나타났다 (결과는 표시되지 않음).
- [0376] 사용 가능한 데이터에서 결과 측정을 평가할 때 Cmax 효과는 나타나지 않았다:
- [0377] 알츠하이머 병 일상 생활 협력 연구 활동 (ADCS-ADL) 감소.
- [0378] 실시 예 8 - AD 피험자 집단에서 최적화된 투여 요법 제공
- [0379] 요약하면, PK 모델은 밀접하게 샘플링된 1 상 연구의 데이터를 기반으로 개발되었다. 이 피험자당 정상 상태 Cmax를 추정하고 8mg / 일 용량을 복용하는 환자를 높은 (중앙값 초과) 및 낮은 (중앙값 미만) Cmax 그룹으로 나누는 데 사용되었다. 예상치 않게 높고 낮은 Cmax 그룹은 인지 감소 (ADAS-cog를 사용하여 평가)에서 ~ 2.5 단위 차이가 있었으며 효과는 단일 요법 및 추가 치료 그룹 모두에서 관찰되었다. 흥미롭게도 고용량에서 FDG-PET에 대한 역 용량-반응 관계의 증거가 있었다.
- [0380] 따라서 치료 반응은 두 가지 요인에 의해 결정된다.
- [0381] 1 단일 요법과 추가 치료 상태
- [0382] 2 혈장 농도, 이는 주어진 용량에 대해서도 피험자 집단에 따라 달라진다.
- [0383] 따라서 두 그룹 (단일 요법 및 추가)에 대해 높은 Cmax 그룹의 피험자의 비율을 최대화하기에 충분한 수준으로 투여하는 것이 유리하다 (또한 덜 바람직한 임상 프로필을 갖는 높은 투여량을 포함). 도 5는 용량에 따라 높은 Cmax 그룹에 속할 것으로 예상되는 피험자의 비율을 추정한다.
- [0384] 예를 들어 :
- [0385] 4 mg bid에서 Cmax 임계값을 초과하는 피험자의 50 %, 65 주 동안 위약 ~ 5 ADAS-cog 단위에 비해 예상되는 치료 효과
- [0386] 예상 비율이 ~ 100 % 인 최소 16mg 입찰 또는 더 바람직하게는 ~ 20mg / day (10mg bid)을 사용하면 더 높은 ADAS-cog 치료 효과를 볼 수 있다.
- [0387] 따라서, 도 5에 기초하여, 4mg bid 이상의 투약 요법이 바람직하다. 그러나 약 20mg bid (총 40mg)를 초과하는 경우에는 거의 이익이 없을 가능성이 있는데, 그 수준에서 치료 대상의 대다수가 용량 분할 여부에 관계없이 높은 Cmax 그룹에 속할 것으로 추정되기 때문이다.
- [0388] 인지 이익 치료 효과를 극대화하는 최소 농도를 사용하고자 하는 이유는 최소한 두 가지이다. 첫째, TEAE, 특히 GI 사건, 감염을 포함한 신장 및 비뇨기 질환, 용혈성 빈혈이 용량 관련 방식으로 발생했다. 따라서 최적의 임

상 프로필을 유지하기 위해서는 필요한 것보다 더 많은 용량을 피하는 것이 분명히 바람직하다. 둘째, 고용량에서 FDG-PET에 대한 역 용량-반응 관계의 증거가 있다. 즉, 그 이점은 실제로 고용량에서 약화 될 수 있다.

- [0389] 전반적으로 이러한 새로운 발견은 이전에 가정했던 것보다 약간 더 높은 "저용량" LMT 치료를 사용하는 것이 이점이 있음을 나타내며, 추가로 LMT 치료가 증상 치료에 추가로 사용될 수 있음을 나타낸다 (단일 요법보다 효과가 적음에도 불구하고).
- [0390] 실시 예 9-bvFTD 피험자 집단에서 최적화된 투여 요법 제공
- [0391] 행동 변이 전두 측두엽 치매 (bvFTD)에서 LMT의 3 상 시험에 대한 시험 설계는 W02018 / 041739의 실시 예 3 내지 10에 설명되어 있으며, 실시 예에서도 이러한 결과를 논의한다. 이들 실시 예의 개시는 구체적으로 본원에 참고로 포함된다.
- [0392] 역사 연구에서 예측 한 것보다 W02018 / 041739에서 4 mg b.i.d 및 100 mg b.i.d
- [0393] 에서 보이는 인지 저하 (ACE-R을 사용하여 평가 된 바와 같이)가 더 적다는 결론을 내렸다. 4 mg b.i.d. ("대조군"팔) 및 100 mg b.i.d. ("활성"팔)이 효능을 입증했다면 이는 설명될 수 있다.
- [0394] 역사 연구에서 예측 한 것보다 W02018 / 041739에서 4 mg b.i.d 및 100 mg b.i.d. 에서 보이는 인지 저하 (ACE-R을 사용하여 평가 된 바와 같이)가 더 적다는 결론을 내렸다. 이는 4 mg b.i.d. ("대조군"팔) 및 100 mg b.i.d. ("활성"팔)가 모두 효과를 보인 경우 설명될 수 있다.
- [0395] 또한 AD-공동 치료 상태 및 심각도는 중요한 공변량인 것으로 밝혀졌다. 이러한 공변량을 고려하면 LMTM 단독에 비해 오프 라벨 AD 치료 (아세틸콜린 에스테라제 억제제 및 / 또는 메만틴)와 함께 LMTM을 복용하는 환자에서 ACE-R에 상당한 이점이 있음을 보여주었다. 또한 FAQ, MMSE 및 임시 불륨에 대한 방향성 지원 혜택이 있는 것으로 나타났다.
- [0396] 위에 설명된 모집단 PK 모델은 bvFTD 연구에서 환자에서 모 MT의 Cmax를 추정하는 데 사용되었다. 위에서 설명한 AD 시험과 마찬가지로 각 용량의 중앙값은 환자를 "High Cmax"및 "Low Cmax"그룹으로 나누기 위한 임계값으로 사용되었다.
- [0397] 도6은 bvFTD의 Cmax 값 분포를 보여준다. 검은색 세로선은 낮은 Cmax 그룹에서 낮은 값을 나눈 중앙값을 나타낸다.
- [0398] 도 7은 단일 요법으로 LMTM 8mg / day을 투여받은 bvFTD 환자의 Cmax 그룹에 따른 Addenbrooke의 인지 검사 - 개정 (ACE-R) 척도에서의 감소 차이를 보여준다. Cmax 낮은 그룹의 감소는 -13.3 ± 1.8 로 밝혀졌다 (Kipps et al., (2008) = -15.3 ± 1.4 와 비슷함). 그러나 Cmax 높은 그룹의 감소는 훨씬 감소했다 (-6.1 ± 1.8). 모든 효능 분석은 MMRM 접근 방식을 기반으로 한다.
- [0399] 32 주에 낮은 Cmax 그룹과 높은 Cmax 그룹 간의 차이는 4.2 ± 2.0 ($p = 0.0389$)과 52 주에 7.3 ± 2.6 ($p = 0.0059$)이었다.
- [0400] 도 8에서 볼 수 있듯이, 8mg / day 동안 Cmax 높은/낮은 그룹간에 매우 유의한 차이가 있다. 200mg / day의 경우 실제로 역 용량 반응이 있는 것으로 나타났다.
- [0401] 도 9는 단일 요법으로 LMTM 8mg / day를 투여받은 bvFTD 환자에서 Cmax 그룹에 따른 기능 활동 설문지 (FAQ) 척도의 감소 차이를 보여준다. 다시 이 척도에서 Cmax가 높은 그룹에서 감소가 더 낮았다 (52 주에 Cmax가 낮은 그룹에서 감소 : 8.3 ± 0.9 ; 52 주에 Cmax가 높은 그룹에서 감소 : 2.9 ± 0.9 ; 32 주에 차이 : -3.6 ± 1.2 ($p = 0.0022$); 52 주 차이 : -5.4 ± 1.3 ($p < 0.0001$).
- [0402] 도 10은 8mg / day에서 높은 Cmax에서 나타나는 FAQ 혜택이 200mg / day에서 크게 감소했음을 보여준다. 또한 역 용량 반응이 있어 전체적인 이익이 200mg / day동안 감소된다.
- [0403] 도 11a, 11b 및 11c는 bvFTD 환자에서 전체 뇌 용적 (WBV), 시간적 위축 및 측 심실 용적 (LVV)의 해당 변화를 보여준다.
- [0404] 도 11a의 WBV의 경우 52 주에서 Cmax 낮은 그룹의 감소는 -24.5 ± 2.6 (cm³)이었다. 52 주에 Cmax 최고 그룹의 감소는 -15.3 ± 2.5 였다. 52 주차에 차이는 9.2 ± 3.5 ($p = 0.0089$)였다.
- [0405] 그림 11b는 LMTM 8 mg / day를 모노로 투여받은 bvFTD 환자에서 Cmax 그룹에 따른 진행 전두엽 위축의 차이를 보여준다 (52 주에 Cmax 낮은 그룹에서 감소 : -2.3 ± 0.2 (cm³), 52 주에 Cmax 높은 그룹에서 감소: $-1.7 \pm$

0.2; 52 주에 차이 : 0.6 ± 0.3 ($p = 0.0247$)).

- [0406] 그림 11c LMTM 8mg / day를 모노로 투여받은 환자에서 Cmax 그룹에 따른 심실 확장의 차이 (52 주에 Cmax 낮은 그룹의 증가 : 8.3 ± 0.8 (cm³); 52 주에 Cmax 높은 그룹의 증가 : 5.0 ± 0.8 ; 52 주 차이 : -3.3 ± 1.1 ($p = 0.0027$)).
- [0407] 흥미롭게도 ACE-R에서는 고용량, 200mg / day 에 대해 역 용량 반응이 다시 나타났다.
- [0408] W02018 / 041739에서 결론이 내려진 바와 같이, 이 추가 분석은 잠재적으로 이점을 제공하는 삼중 요법 (MT, 아세틸콜린 에스테라제 억제제 및 메만틴)과 함께 증상 치료와의 조합으로부터 추가적인 이점을 확인했다. 병용 요법의 경우 (ACE-R 및 FAQ와 관련하여) Cmax를 초과하는 이점을 확인할 수 없었으며, 더 작은 그룹을 고려하여 추정치에서 더 큰 오차 막대를 고려했다 (데이터는 표시되지 않음). 또한 동일한 데이터는 적어도 이러한 척도 (데이터는 표시되지 않음)와 관련하여 증상 치료의 추가가 고용량 손상 (역 용량 반응)을 극복한다는 것을 나타낸다. Cmax에 대한 상당한 MRI 체적 이점은 추가 요법으로 가장 잘 보였다 (데이터는 표시되지 않음).
- [0409] 이러한 결과는 AD에서 보이는 것과 유사한 bvFTD에서 인지 기능에 대한 8mg / day 단일 요법에 대한 농도-반응 관계를 확인했다. 또한 bvFTD의 기능적 FAQ 척도에서 8mg / day 단일 요법에 대한 농도-반응 관계와 고용량 단일 요법에 대한 역 용량-반응 (즉, 200mg / day 은 8mg / day 보다 나쁨)이 있었다.
- [0410] 전반적으로, 높은 Cmax (예 : ~ 20mg / 일 (10mg bid))를 보장하는 요법으로 투여되는 저용량은 bvFTD에 대한 최적의 단일 요법 치료인 것으로 보인다.
- [0411] 그러나 이전에 보았듯이 AD와는 대조적으로 증상 치료와의 병용으로 인한 추가적인 이점이 있으며, 이는 특히 낮은 Cmax 그룹에서 볼 수 있다.
- [0412] 이러한 요인들에 비추어 볼 때, 하나의 요법은 8mg /day의 LMTX 단일 요법으로 시작한 다음 ~ 20mg / day까지 용량을 증가시킬 수 있으며, 질병이 진행됨에 따라 bvFTD에서 AD 증상 치료를 추가할 가능성이 있다.
- [0413] 실시 예 10-AD 피험자 집단에서 최적화된 투여 요법과 관련된 추가 분석
- [0414] 통계 분석을 수행 할 수 있는 보다 유익한 접근 방식은 C_{max, ss}를 기준으로 LMTM을 하루에 8mg의 용량으로 받는 환자를 분류하는 것인데, 이는 환자의 최저 35 %의 상한을 정의하는 임계값을 사용하는 것이며, 1 일째 첫 번째 투여 후 혈장 수치가 검증된 정량 한계 (0.2 - 10 ng / ml; N = 208) 미만인 환자의 35 % 에 해당한다. 그 역치는 <0.373 ng / mL였다.
- [0415] 나머지 65 %는 농도-반응 관계를 더 잘 시각화하기 위해 비슷한 크기 (그룹당 N ~ 128)의 3 개의 C_{max, ss} 그룹으로 분류되었다. 더 높은 용량은 용량에 따라 분류되었다 (그룹당 N = 187-329). 이 그룹의 혈장 노출에 대한 모델 기반 추정치와 더 높은 용량은 아래 표 EX3에 나와 있다.

표 19

- [0416] 표 EX3: 혈장 C_{max, ss} 하위 그룹 (LMTM, 8mg / day) 또는 용량 (LMTM, 150 - 250mg / day)에 따라 연구 TRx-237-015 및 TRx-237-005에서 사용 가능한 혈장 데이터가 있는 모든 환자에 대한 혈장 모델링된 모 MT C_{max, ss}) :

용량 그룹	n (%)	C _{max, ss} (ng/mL)	
		평균 (SD)	범위
8 mg/day - Group 1	208 (35%)	0.334 (0.0251)	0.257-0.373
8 mg/day - Group 2	127 (21%)	0.393 (0.0125)	0.373-0.414
8 mg/day - Group 3	129 (22%)	0.449 (0.0189)	0.415-0.478
8 mg/day - Group 4	128 (22%)	0.565 (0.0810)	0.479-0.812
150 mg/day	188 (100%)	7.820 (1.787)	5.099-18.611
200 mg/day	329 (100%)	10.126 (2.374)	6.557-21.291
250 mg/day	187 (100%)	12.573 (2.460)	8.833-21.188

표 20

[0417]

표 EX4:

	A. C _{max,ss} 0.373 ng/mL로 분할된 모든 환자					B. LMTM, 8 mg/day을 받고 C _{max,ss} 0.373 ng/mL로 분할된 환자				
	차이 ± SEM	CI	p-value	N _{low}	N _{high}	차이 ± SEM	CI	p-value	N _{low}	N _{high}
ADAS-cog	-2.99 ± 0.67	-4.32 -1.67	<0.0001	193	969	-3.41 ± 0.76	-4.89 -1.92	<0.0001	193	373
ADCS-ADL	0.54 ± 0.94	-1.30 2.38	0.5634	192	967	1.22 ± 1.01	-0.77-3.21	0.2283	192	373
LVV (cm ³)	-1.52 ± 0.34	-2.18 -0.83	<0.0001	184	863	-1.78 ± 0.38	-2.53 -1.03	<0.0001	184	335
WBV (cm ³)	3.55 ± 1.06	1.48 5.62	0.0008	180	859	4.39 ± 1.18	2.07 -6.71	0.0002	180	332

[0418] 0.373 ng / mL의 임계값 위 또는 아래의 C_{max, ss} 에 따른 65 주 동안의 해당 증 방향 궤도는 도 14에 나와 있다.

[0419] 8mg / day 을 투여 받은 환자의 65 %만이 상당한 치료 혜택에 필요한 임계값 이상의 혈장 농도를 가지고 있기 때문에, 100 % 환자가 치료 범위 내에서 혈장 수준을 가질 것으로 예상되는 최소 용량을 결정하는 것이 바람직하다. 사용 가능한 대규모 데이터 세트에서 관찰 된 모집단 변동성을 고려하여 1 일1회 (QD) 및 1 일 2 회 (BID) 투여 요법에 따라서 C_{max, ss} (0.393ng / ml) 및 C_{ave, ss} (0.223ng / ml)에 대한 임계 치료 임계 값을 초과하는 환자의 예상 비율을 한 번에 추정 할 수 있었다. 도 15에서 볼 수 있듯이, 기준 및 투여 방식을 사용하여 LMTM은 환자 100 %가 치료 범위의 혈장 수준을 갖도록 하루에 16mg 이상의 투여량으로 투여되어야 한다.

[0420] 실시 예 12 - 단일 요법과 추가 요법 사이의 판별기 통합

[0421] 추가 고려 사항은 환자에게 LMTM을 단독으로 투여하는지 또는 AD에 대해 승인된 치료 (AChEI 및 / 또는 메만틴)와 함께 투여하는지 여부이다. 8mg / day 용량을 투여받은 환자는 이들 약물과의 공동 투약 상태에 따라 추가 검사를 받았다. 아래 표 EX5에서 볼 수 있듯이, 0.373 ng / ml 임계값 이하 또는 초과와 정상 상태 혈장 수준을 가진 환자 간의 차이는 LMTM을 단일 요법으로 사용하든 인지에 대한 추가 요법 (ADAS- cog) 및 뇌 위축 (LVV 및 WBV) 종결점으로 복용하든 통계적 유의성에 도달한다.

표 21

[0422] 표 EX5 : 모 MT 임계값 0.373 ng / mL 보다 높거나 낮은 C_{max,ss} 를 갖고 LMTM, 8 mg / day 를 받는 AD 환자의 비교 : 기준선에서 AChEI 및 / 또는 메만틴 사용 상태에 따라 분류됨.

	LMTM, 8 mg/day, 단독 요법					LMTM, 8 mg/day, 추가 요법				
	차이 ± SEM	CI	p-value	N _{low}	N _{high}	차이 ± SEM	CI	p-value	N _{low}	N _{high}
ADAS-cog ₁₁	-2.60 ± 1.16	-4.88 -0.33	0.0251	33	67	-3.52 ± 0.78	-5.05 -2.00	< 0.0001	160	306
ADCS-ADL ₂₃	0.46 ± 1.47	-2.43 -3.34	0.7552	32	67	1.32 ± 1.04	-0.71 -3.36	0.2016	160	306
LVV (cm ³)	-1.46 ± 0.45	-2.33 -0.58	0.0011	33	61	-1.35 ± 0.37	-2.08 -0.62	0.0003	151	274
WBV (cm ³)	2.76 ± 1.66	-0.49 -6.01	0.0966	32	61	4.69 ± 1.21	2.32 - 7.06	0.0001	148	271

[0423] 65 주 동안 해당하는 증 방향 궤적은 도 16에서 ADAS-cog₁₁, ADCS-ADL₂₃, LVV 및 WBV에 대해 아래에 설명되어 있다.

[0424] 실시 예 13-ADAS-cog₁₁ 감소 대 혈장 농도 분석

[0425] 65 주 동안 예상되는 치료 반응에 대한 최소 및 최대 혈장 농도를 추정하기 위해 수정된 형태의 Hill 방정식

(Wagner, 1968)을 사용하여 65 주 동안 ADAS-cog 감소에 대한 추가 분석이 수행되었다. Hi11 방정식은 비 협조성의 가정하에 적용되었으며, 데이터의 시각적 검사를 기반으로 0.29 ng / ml의 $C_{max, ss}$ 농도에서 11 단위로 무영향 수준이 있는 부과된 전체 0을 사용했다. 다른 제한 값을 사용해도 결과가 의미 있게 바뀌지 않았다. 또한 150 - 250 mg / day 범위의 용량에 대한 데이터를 사용하여 고농도에서 발생하는 추세를 모델에 포함 할 수 있도록 선형 항이 추가되었다. 확장된 Hi11 방정식은 다음 형식의 데이터에 적용되었다:

[0426]
$$\text{매개 변수 변경} = E_{\min} - (E_{\max} * ([C] - 0.29)) / (EC_{50} + ([C] - 0.29)) + (A * ([C] - 0.29))$$

[0427] 여기서 E_{\min} 은 부과된 0 값, E_{\max} 는 표준 Hi11 방정식에서 가정한 최대 처리 효과, EC_{50} 은 $C_{max, ss}$ 에서 처리 효과가 표준 Hi11 방정식에서 가정된 최대 값의 50 %이고 A는 잠재적인 2상 반응을 고려하기 위해 모델에서 추정된 추가 선형항이다. $C_{max, ss}$ 는 또한 선형 모델을 8, 150, 200 및 250mg / day 투여량에서 평균 혈장 농도에 맞춰 얻은 관계를 사용하여 추정된 등가 평균 투여량으로 표현되었다.

[0428]
$$\text{예상 복용량 (mg/day)} = 0.045 * C_{max, ss} + 0.016$$

[0429] 도 17에서 볼 수 있듯이, 단독으로 또는 증상 치료와 함께 복용한 LMTM에 대한 전반적인 2 상 농도 반응이 있다. 치료 반응이 최대로 추정되는 용량 범위는 20 - 60 mg / day 이다.

[0430] 단일 요법과 비교하여, LMTM이 증상 치료와 결합될 때 추정되는 최대 치료는 약 4 ADAS-cog 단위로 감소한다. 추가 효과는 절반 최대 처리 반응에 필요한 $C_{max, ss}$ 농도를 오른쪽으로 0.32 ± 0.01 ng / ml에서 0.40 ± 0.05 ng / ml로 이동하는 것이다.

[0431] 혈장 농도와 병용 투여 상태의 영향은 부가적임이 분명하다. 이는 단일 요법으로 8mg / day 용량을 받고 혈장 수준이 0.373 ng / ml 이상인 환자를 증상 치료와 조합하여 동일한 용량을 받고 이 역치 미만의 혈장 수준을 갖는 환자와 비교하여 치료 이익의 전반적인 추정을 허용한다. 도 17에서 볼 수 있듯이, 후자의 그룹은 측정 가능한 최소 치료 반응에 가장 가깝다.

[0432] 이 분석은 약물의 치료 혈장 수준을 가진 환자에서 단일 요법으로 8mg / day 용량에 대한 치료 효과가 -7.53 (CI -9.93 - -5.13, p <0.0001) ADAS-cog₁₁ 단위이며, ADCS-ADL₂₃, LVV 및 WBV 에 대한 해당 치료 효과와 함께 나타난다. (아래 표 EX6) :

표 22

[0433] 표 EX6 : 추가 요법과 단일 요법 및 낮은 C_{max} 추가 요법과 높은 C_{max} 단일 요법 간의 LMTM 비교.

	LMTM, 8mg / day, 낮은 C_{max} 추가 요법과 높은 C_{max} 단일 요법 비교				
	차이 ± SEM	CI	p-value	$N_{low, add-on}$	$N_{high, no}$
ADAS-cog ₁₁	-7.53 ± 1.22	-9.93 - -5.13	< 0.0001	160	67
ADCS-ADL ₂₃	6.14 ± 1.64	2.93 - 9.34	0.0002	160	67
LVV (cm ³)	-3.15 ± 0.62	-4.37 - -1.93	< 0.0001	151	61
WBV (cm ³)	11.54 ± 1.87	7.88 - 15.21	< 0.0001	148	61

[0434] 실시 예 14-투약 요법과 관련하여 단일 요법 대 추가 요법과 관련된 결과의 의미

[0435] 앞서 말한 바와 같이 LMTM을 증상 치료와 병행하면 최대 효과가 감소한다. 그러나 이는 환자가 증상이 있는 약물을 사용한 만성 전 치료의 배경에 대해 LMTM을 받은 상황과 관련이 있다는 점에 유의해야 한다. 이것의 메커니즘은 잘 특성화된 타우 유전자 변형 마우스 모델의 일련의 실험에서 설명되었다.

- [0436] 이러한 동물을 콜린 에스테라제 억제제 (리바스티그민)로 만성적으로 전 처리하면 LMTM을 단독으로 투여했을 때 나타나는 거의 모든 신경 생물학적 효과가 감소되거나 완전히 제거되어 공간 학습 기억에 대한 LMTM의 유익한 효과가 제거된다. 메만틴을 사용한 전 처리는 마찬가지로 공간 학습 기억에 대한 영향을 제거했다 (결과는 표시되지 않음).
- [0437] 이 메커니즘은 증상이 있는 약물의 활성화 효과를 방해하는 뇌의 많은 시냅스 및 신경 전달 물질 시스템에 영향을 미치는 일반화된 항상성 하향 조절인 것으로 보인다. 따라서, 뇌가 이미 증상 치료에 의해 이전에 만성 자극을 받고 있는 경우 LMTM 유도 효과는 동적 하향 조절의 대상이 된다.
- [0438] 실시 예 15 - FTD 피험자 집단에서 최적화된 투여 요법을 제공하는 것과 관련된 추가 분석
- [0439] 최저 35 % 그룹 (제 1 일에 검증된 정량 한계 미만의 혈장 수준을 가진 환자의 백분율에 해당)의 상한을 정의한 것으로는 bvFTD 모집단에서 0.346 ng / ml였다.
- [0440] AD의 경우 (실시 예 10 참조) 8mg / day 용량에서 검증된 정량 범위 내의 1 일 혈장 수준을 갖는 나머지는 대략 동일한 수 (각각 22 %; 아래 표 EX7 참조)를 갖는 3 개의 그룹으로 분배되었다.

표 23

[0441] 표 EX7 : LMTM 그룹에 대한 플라즈마 모델 모 MT $C_{max, ss}$

복용 그룹	$C_{max, ss}$ (ng/mL)		
	n (%)	평균 (SD)	범위
8 mg/day			
8 mg/day - Group 1	32 (35%)	0.321 (0.0198)	0.281-0.346
8 mg/day - Group 2	20 (22%)	0.355 (0.0082)	0.346-0.372
8 mg/day - Group 3	19 (21%)	0.387 (0.0121)	0.373-0.409
8 mg/day - Group 4	20 (22%)	0.470 (0.0537)	0.413-0.583
200 mg/day	81	9.040 (1.6259)	6.800-14.235

- [0442] MRI (전두 측두 부피, 측 심실 부피, 뇌 전체 부피)에 의한 뇌 위축의 진행 측정에 대해 유사한 농도-반응 관계가 있다. 이것은 도 18에 나와 있다.
- [0443] 약물에 최소한의 전신 노출을 가진 환자 그룹을 위약의 대용물로 사용하는 대체 효능 분석이 수행되었다. 이들은 아래 표 EX8에 나와 있으며 도 19에 나와 있다.
- [0444] 실시 예 16-결과의 기회 대 혈장 농도 분석
- [0445] 위의 도 18에서 볼 수 있듯이, 치료 효과는 모든 결과에서 200mg / day의 고용량에서 더 나뉘었으며, 이는 bvFTD에서 2 상 농도-반응 관계를 의미한다.
- [0446] AD의 경우 확장된 Hi11 방정식을 비 협조성 가정하에 적용하고 데이터의 육안 검사를 기준으로 0.29 ng / ml의 $C_{max, ss}$ 농도에서 무 영향 수준을 -12 ACE-R 단위, 8 FAQ 단위 또는 전체 뇌 용적에 대해 -30 cm^3 로 간주하면서 전체 0 값을 부과했다. 다른 제한 값을 사용해도 결과가 의미 있게 바뀌지 않았다. 또한, 200mg / day 용량에서 발생하는 평균 감소를 사용하여 고농도에서 발생하는 경향이 모델에 포함되도록 선형 항이 추가되었다
- [0447] 확장 된 Hi11 방정식은 52 주 동안 ACE-R, FAQ 및 전체 뇌 용적의 변화에 대한 평균 농도-반응에 강력한 적합을 제공했다. 모든 결과에 대한 모델 적합은 8mg / day 용량을 투여 받은 환자에서 치료 반응에 필요한 하한 혈장 농도가 0.29ng / ml라는 가정과 일치한다. 200mg / day 용량을 받은 환자의 뇌 전체 용적 데이터를 terciles로 분류하면 (도 20) 치료 효과가 손실 된 최대 제한 농도, 즉 13.57ng / ml (301mg / day의 예상 용량에 해당)을 추정할 수 있다.

표 24

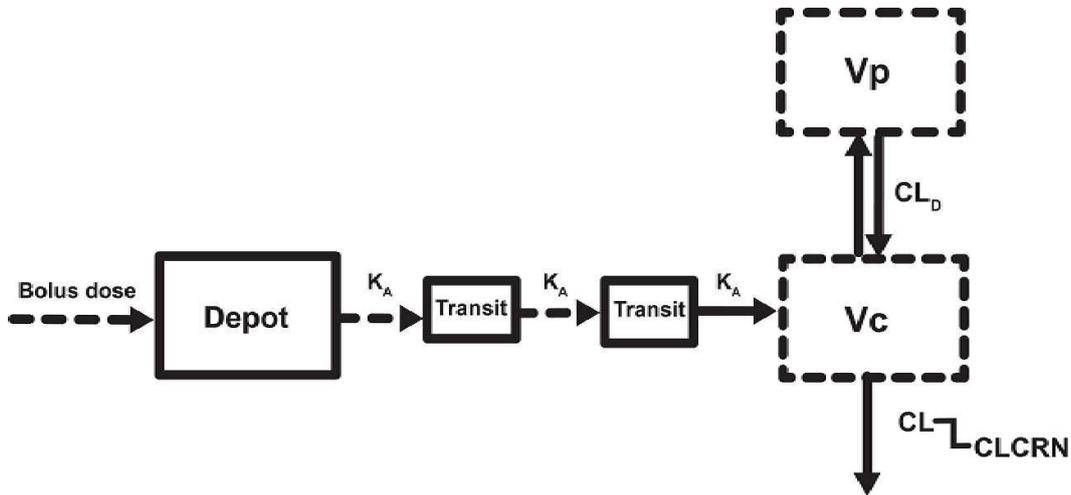
[0448]

표 EX8 : 0.346 ng / mL의 상위 ("높음") 또는 아래 ("낮음") 모 MT 역치로 분류된 환자의 비교

모든 환자					LMTM 8 mg/day 를 받는 환자				
차이 ± SEM for $C_{max,ss} >$ 0.346 ng/ml	CI	p-value	N_{low}	N_{high}	차이 ± SEM for $C_{max,ss} >$ 0.346 ng/ml	CI	p-value	N_{low}	N_{high}
-1.37 ± 2.60	-3.73-6.47	0.5973	31	125	5.06 ± 2.62	-0.08-10.21	0.0536	31	57
-2.98 ± 1.10	-5.15-0.82	0.0069	31	114	-3.27 ± 1.32	-5.85-0.69	0.0131	31	57
9.05 ± 3.06	3.06-15.04	0.0031	28	112	11.67 ± 3.41	5.00-18.36	0.0006	28	51
-3.41 ± -0.95	-5.27-1.55	0.0003	28	104	-4.12 ± 1.06	-6.19-2.05	<0.0001	28	45
0.73 ± 0.24	0.26-1.19	0.0023	28	112	0.72 ± 0.27	0.19-1.26	0.0076	28	51

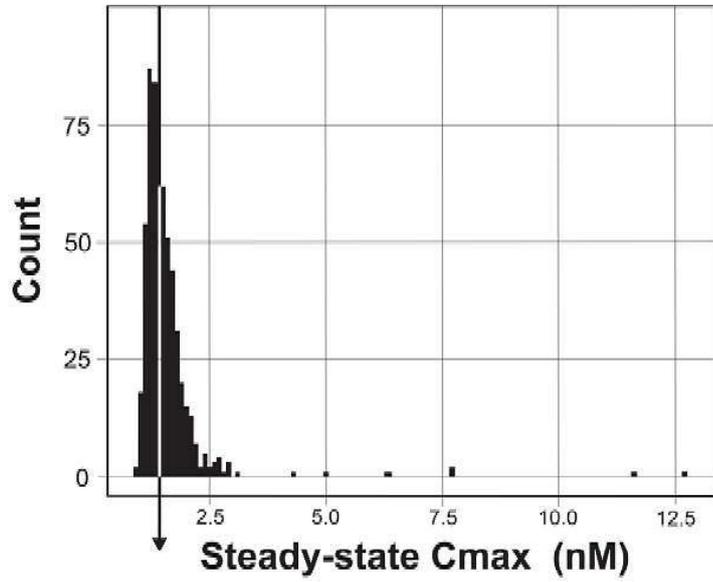
도면

도면1

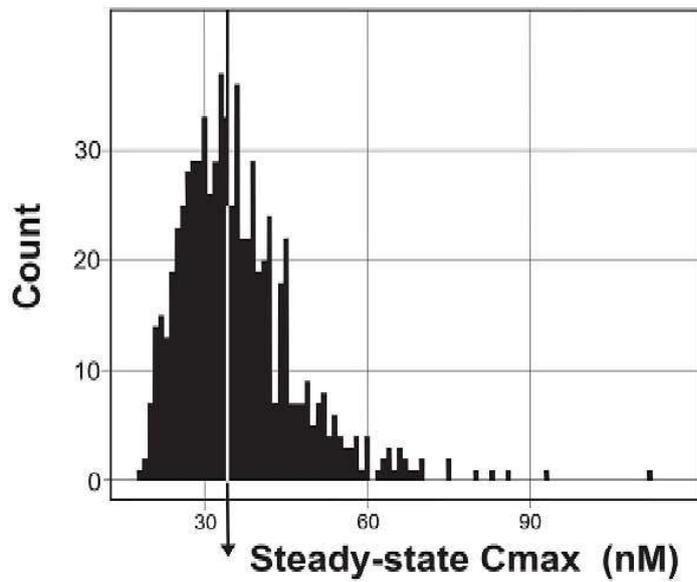


도면2

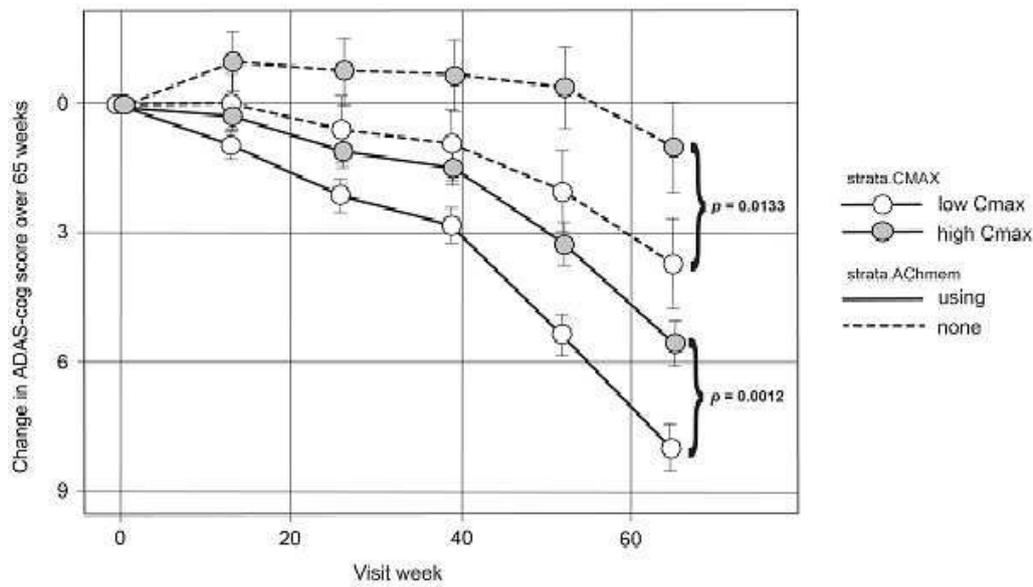
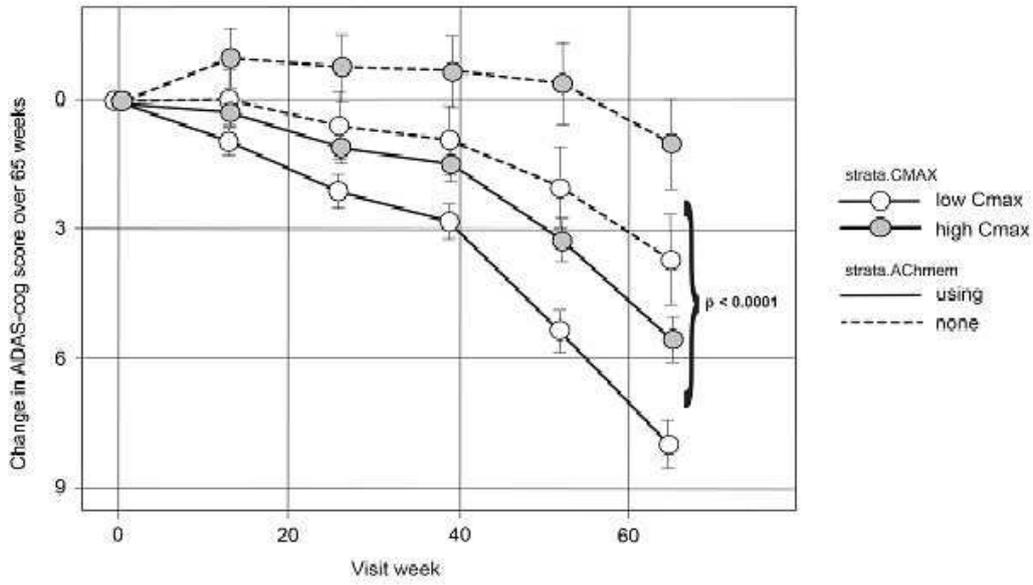
A 8 mg/day



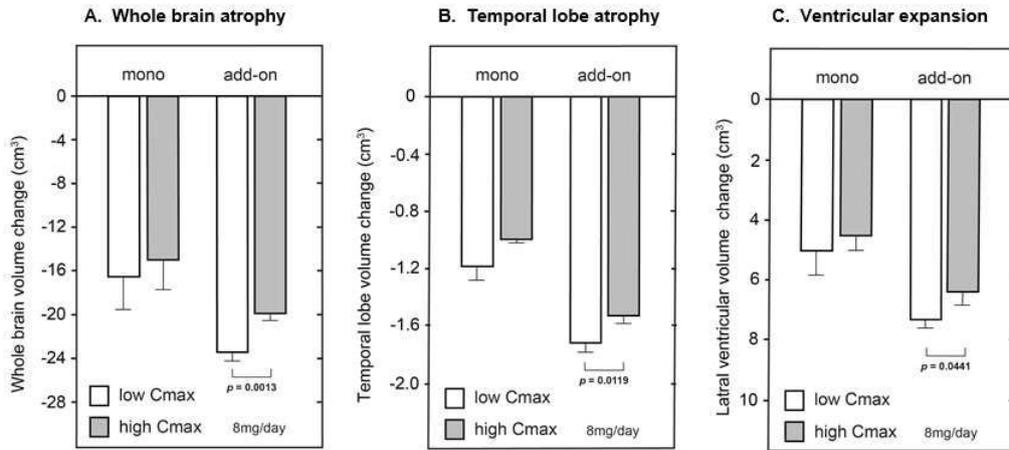
B ca. 200 mg/day



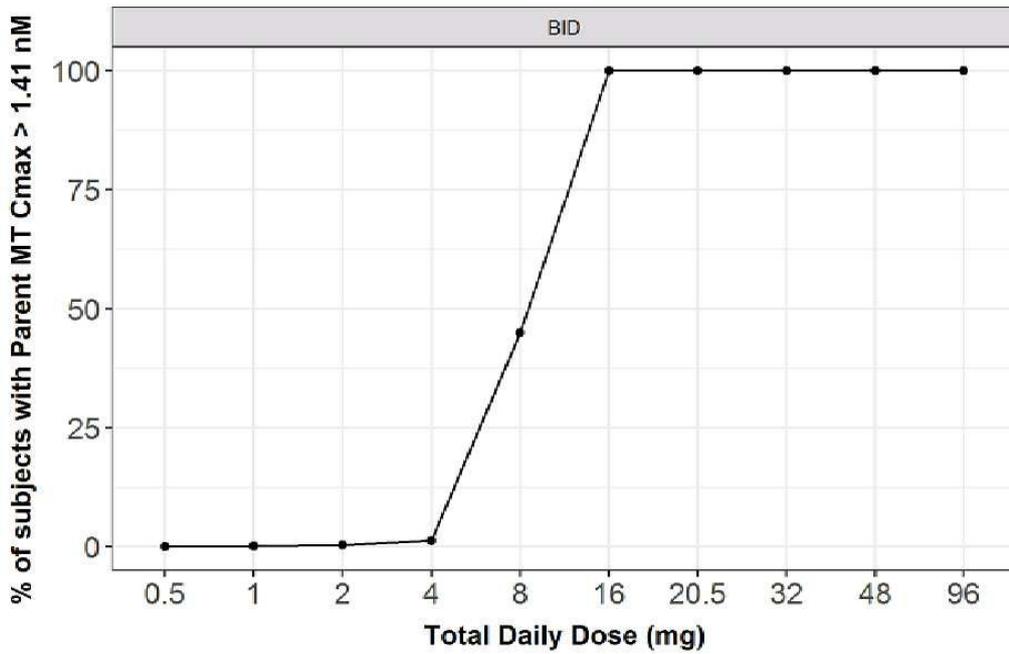
도면3



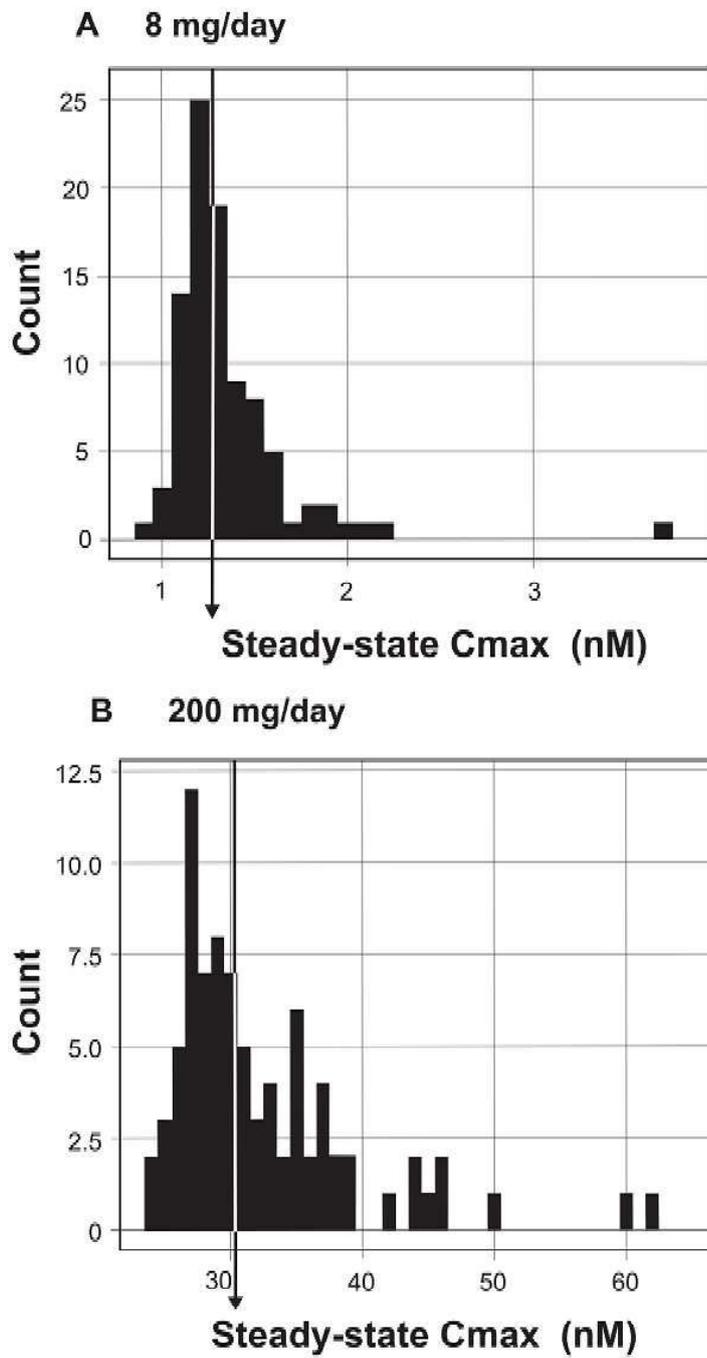
도면4



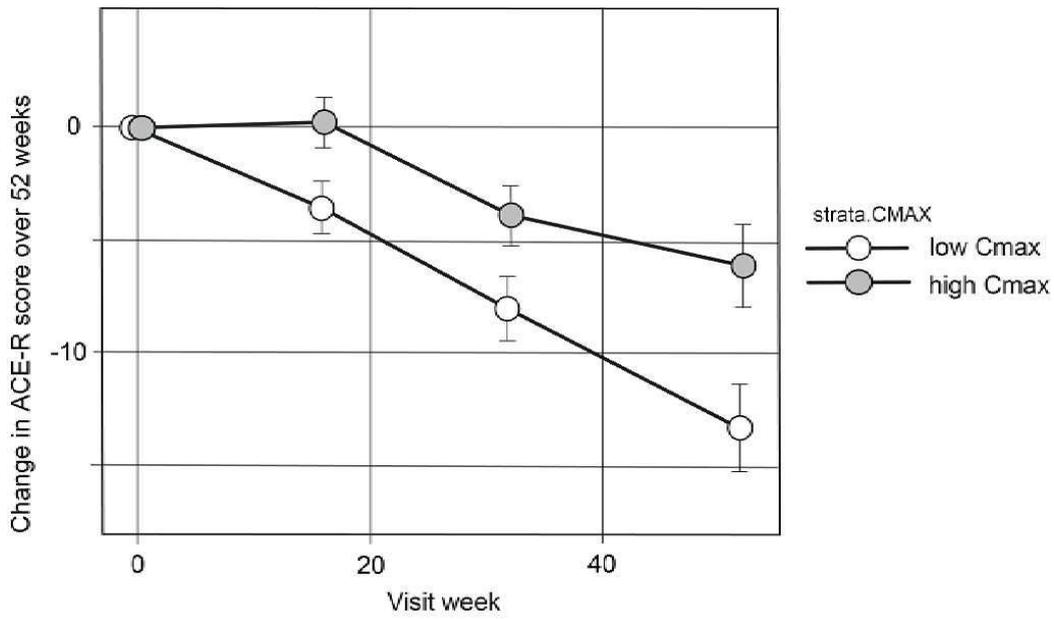
도면5



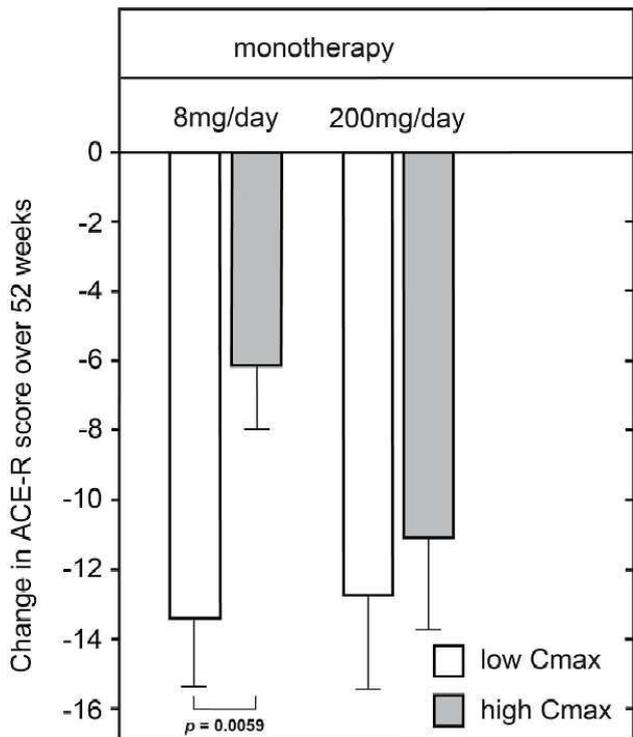
도면6



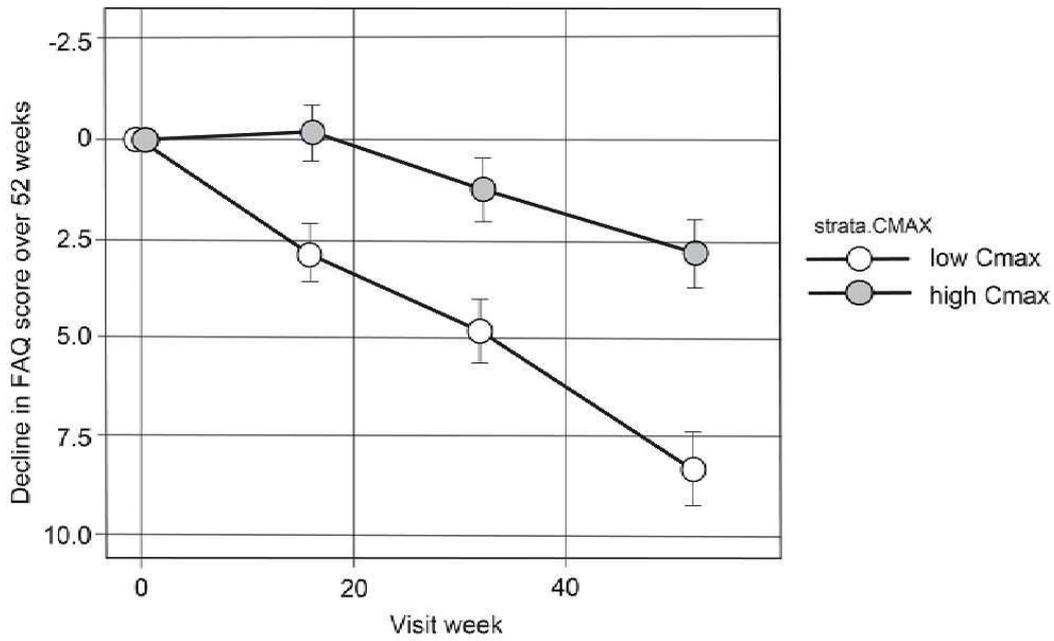
도면7



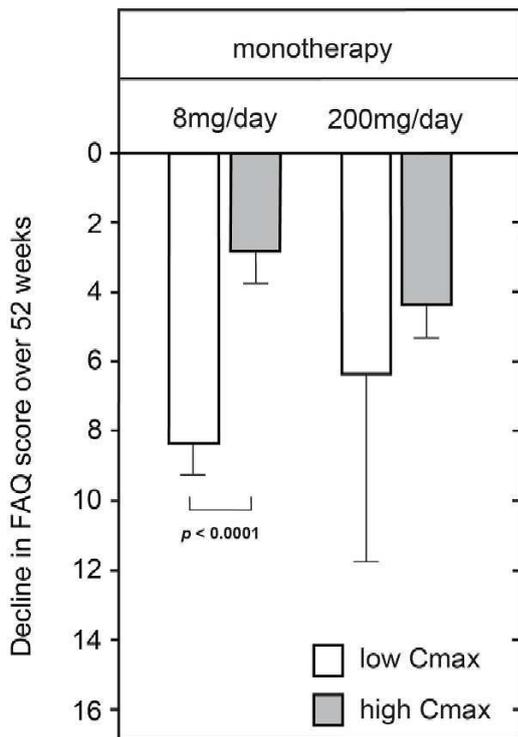
도면8



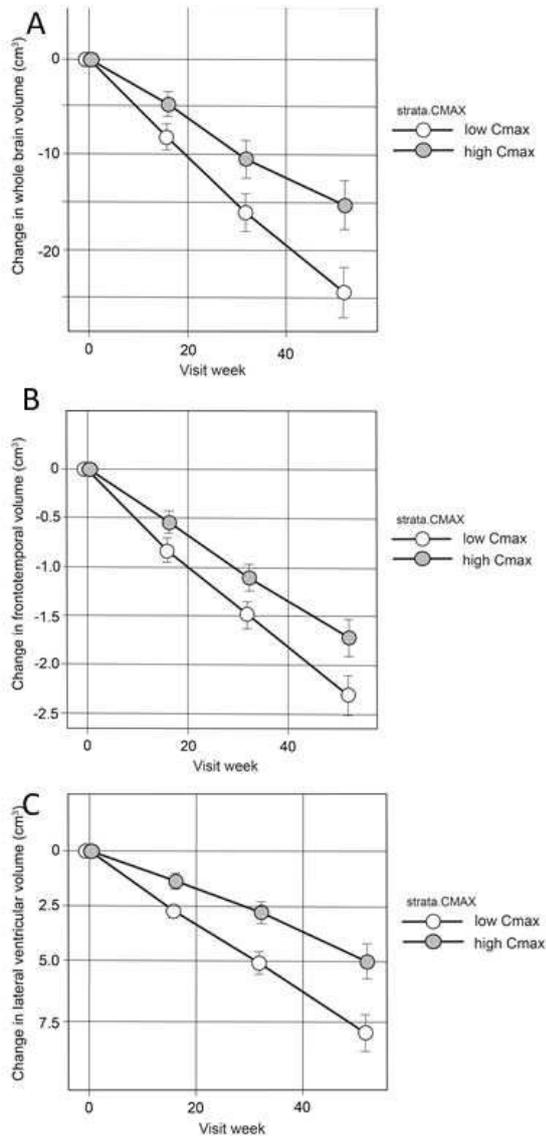
도면9



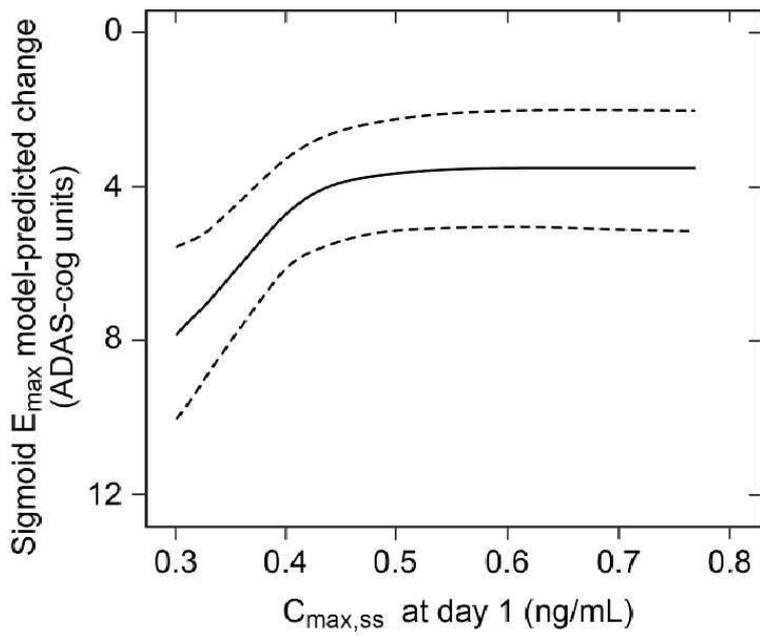
도면10



도면11

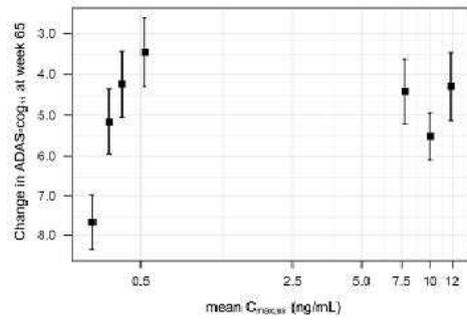


도면12

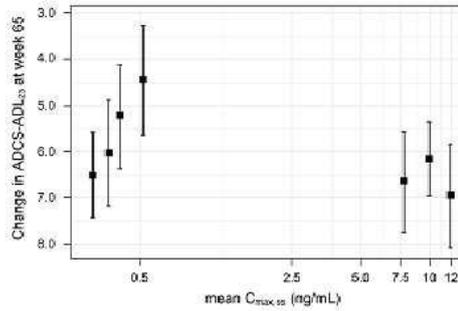


도면13

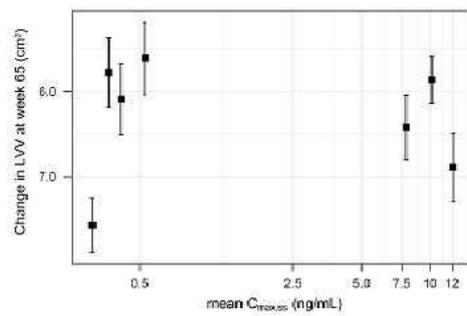
a ADAS-cog₁₁



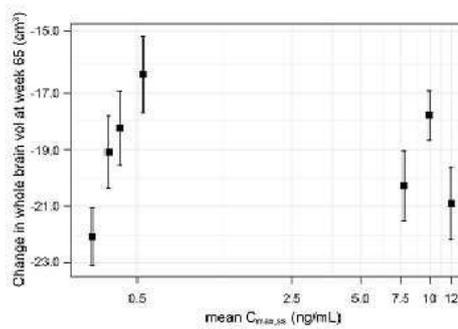
b ADCS-ADL₂₃



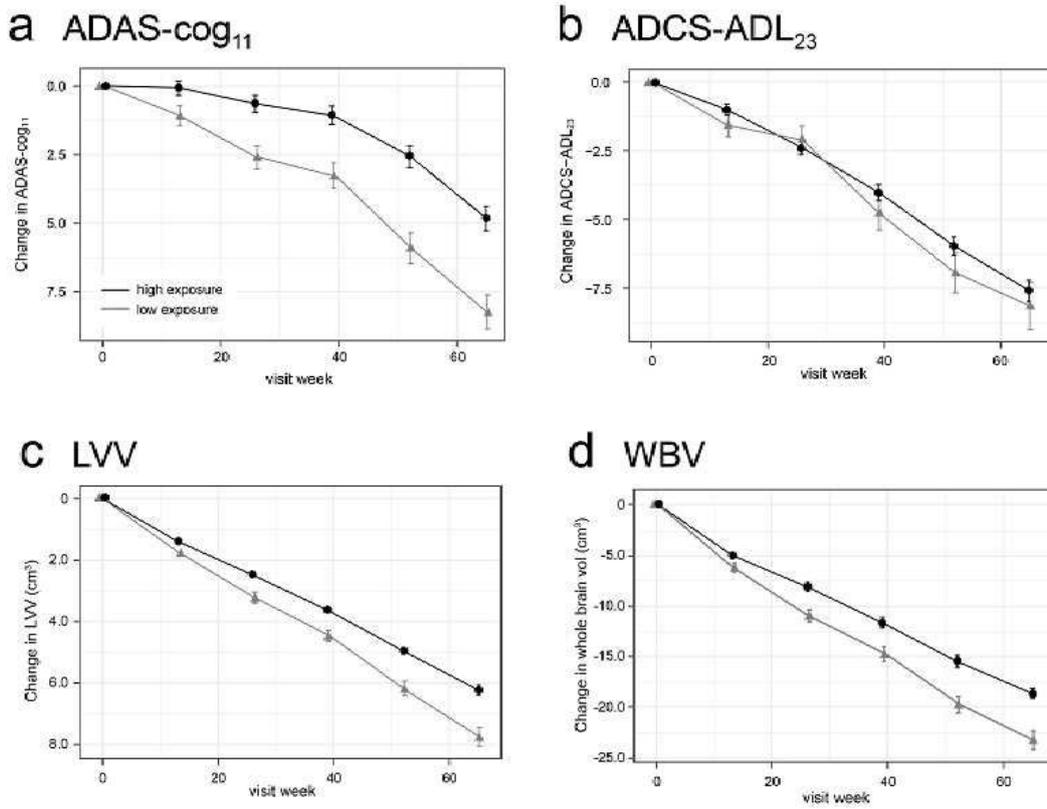
c LVV



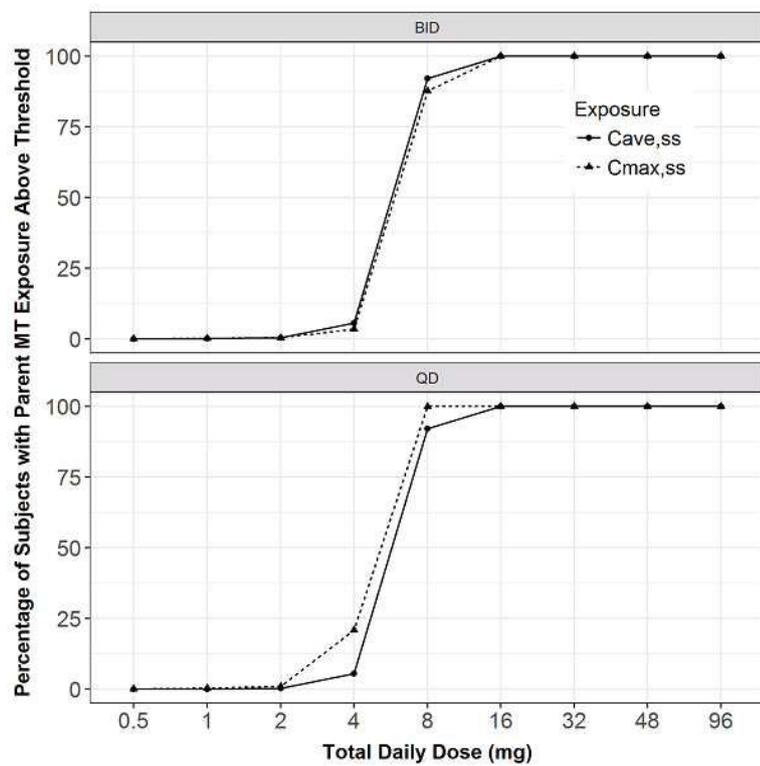
d WBV



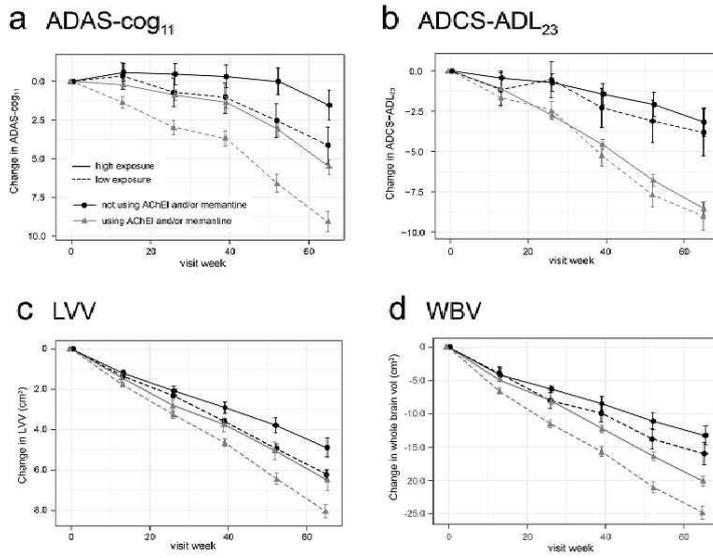
도면14



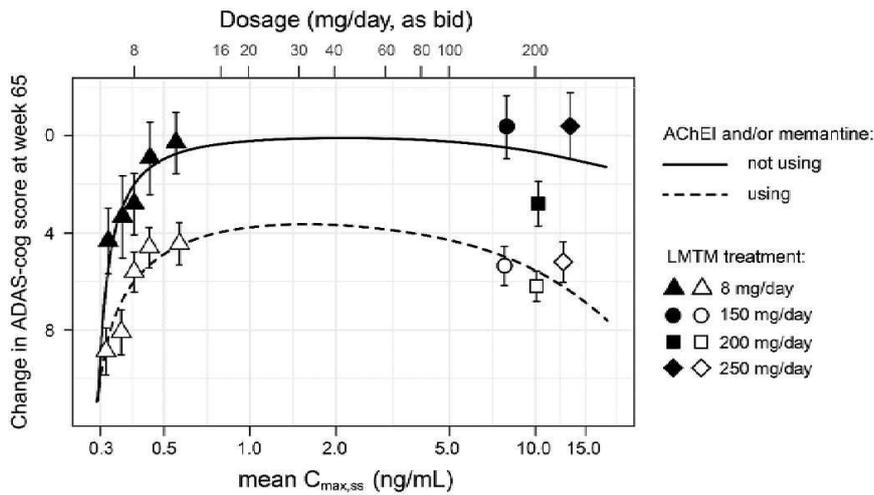
도면15



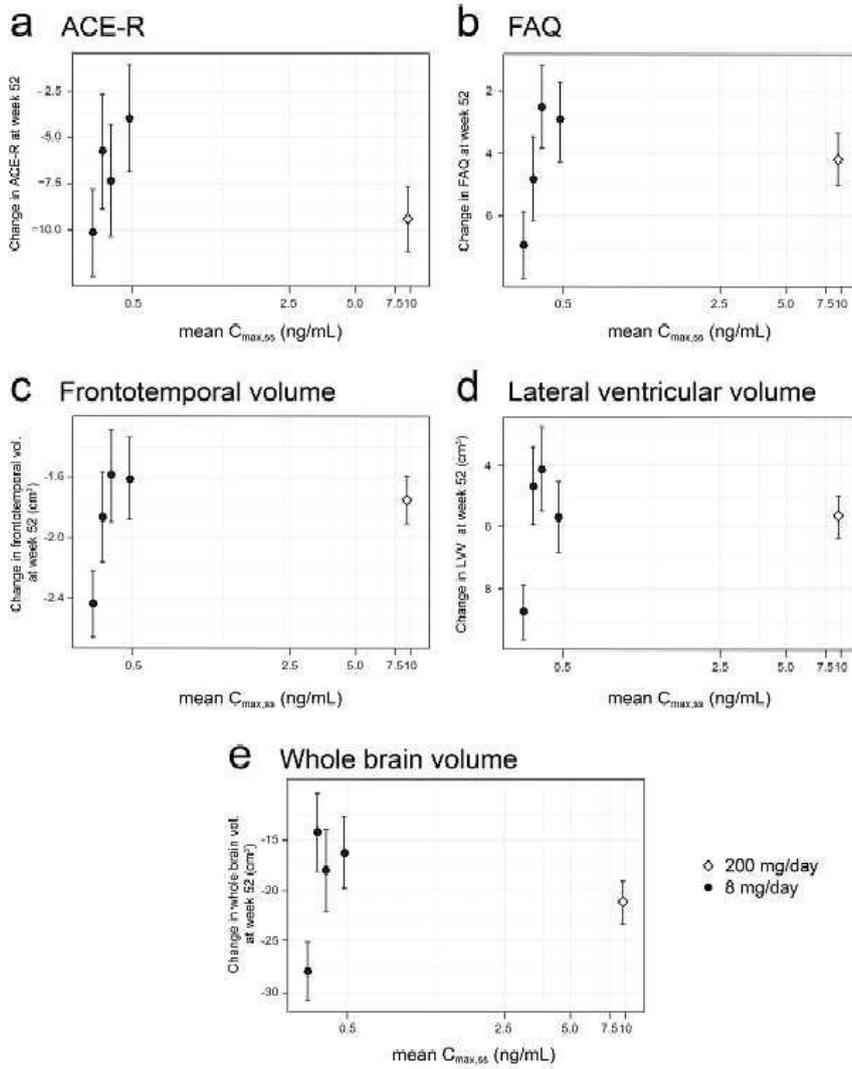
도면16



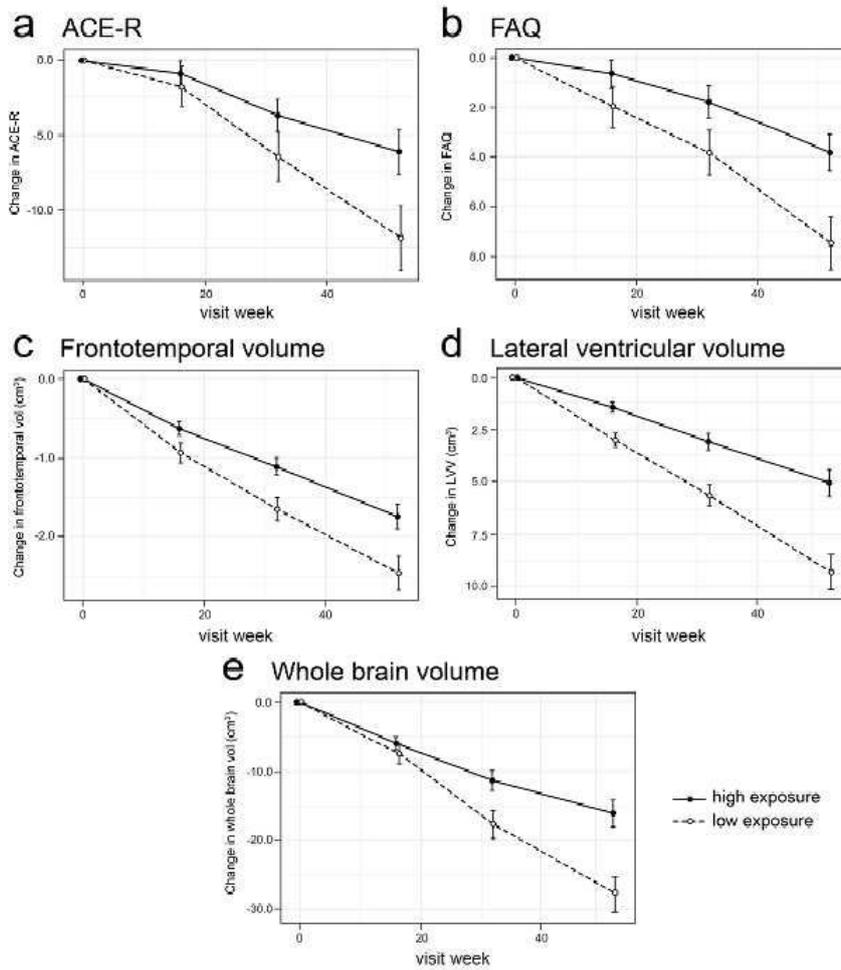
도면17



도면18



도면19



도면20

