(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년12월06일
(11) 등록번호 10-2610870
(24) 등록일자 2023년12월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/19 (2006.01) *A61K 31/198* (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/19 (2013.01)
A61K 31/198 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7021346
(22) 출원일자(국제) 2017년12월20일
심사청구일자 2020년12월15일
(85) 번역문제출일자 2019년07월19일
(65) 공개번호 10-2019-0099486
(43) 공개일자 2019년08월27일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/083880
(87) 국제공개번호 WO 2018/115158
국제공개일자 2018년06월28일
(30) 우선권주장
16206018.0 2016년12월21일
유럽특허청(EPO)(EP)
17154258.2 2017년02월01일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
European Journal of Neurology 2015, 22, 170~177
WO2017011294 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
우니베르지태츠-킨데르슈피탈 바이더 바젤
스위스 4056 바젤 슈피탈스트라쎄 33
(72) 발명자
그로스 엘레나
스위스 쎄하-4057 바젤 슈페르스트라쎄 10
피셔 디르크
스위스 쎄하-4123 알슈빌 쇠넨부호스트라쎄 29
(74) 대리인
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 18 항 심사관 : 이예리

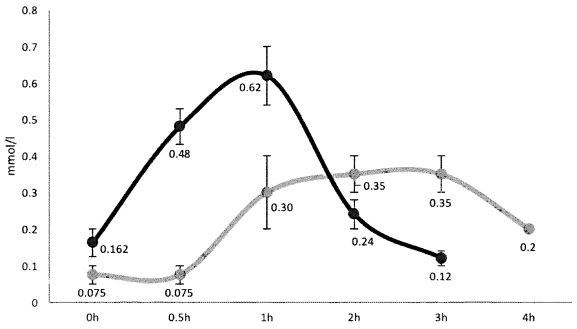
(54) 발명의 명칭 **편두통 예방 및 치료**

(57) 요 약

본 발명은 편두통 및/또는 이의 증상을 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한 화합물에 관한 것이다. 상기 화합물은 베타-히드록시부티르산(βHB)또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 아세토아세테이트(AcAc) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, βHB 또는 AcAc의 대사 전구체인 1,3-부탄디올 및 아세토아세틸- 또는 3-히드록시부티레

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



이트 잔기를 포함하는 화합물로부터 선택된다. 본 발명은 추가적으로 βHB, AcAc 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/22 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 9/0095 (2013.01)
A61P 25/06 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기로부터 선택되는 화합물을 포함하는, 편두통 및/또는 이의 증상의 치료 또는 예방용 약학 조성물:

가. 베타-히드록시부티르산(beta-hydroxybutyric acid: βHB) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

나. 아세토아세테이트(acetoacetate: AcAc) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

다. 하기에서 선택된 βHB 또는 AcAc의 대사 전구체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염

- 1,3-부탄디올(CAS No. 107 88 0), 및

- βHB 또는 AcAc의 1가, 2가 또는 3가 알콜과의 에스테르, 및

라. 아세토아세틸- 또는 3-히드록시부티레이트 모이어티를 포함하는 화합물로서, 상기 화합물은 하기 기재된 화합물중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물

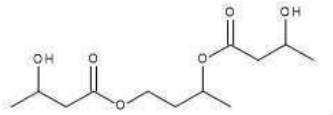
(i) (3R)-히드록시부틸-(3R)-히드록시부티레이트,

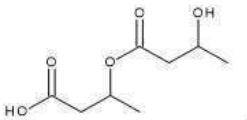
- 아세토아세틸-1,3-부탄디올,

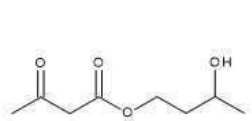
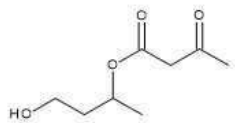
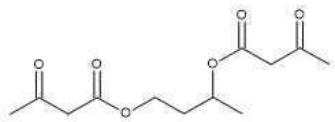
- 아세토아세틸-R-3-히드록시부티레이트, 및

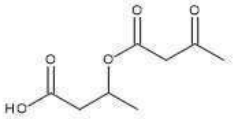
- 아세토아세틸글리세롤,

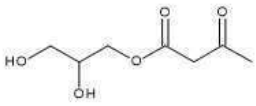
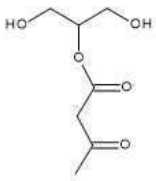
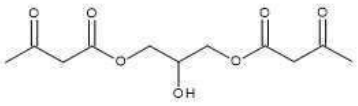
(ii) 하기 화학중 중 어느 하나의 화합물

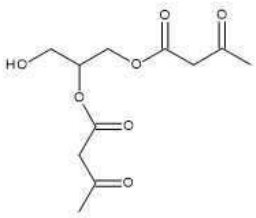
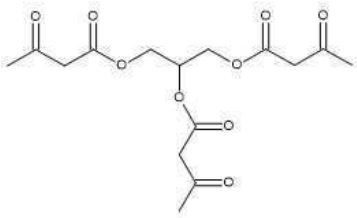

,


,


,

,

,


,


,

,

,



및 .

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 βHB, 3-히드록시부티레이트 모이어티를 포함하는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된 것인, 약학 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 βHB, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인, 약학 조성물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 D-βHB, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인, 약학 조성물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 포타슘 염, 소듐 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 아르기닌(arginine) 염, 리신(lysine) 염, 히스티딘 염, 오르니틴(ornithine) 염, 크레아틴(creatine) 염, 아그마틴(agmatine) 염, 시트룰린(citrulline) 염, 메틸 글루카민(methyl glucamine) 염 및 카르니틴(carnitine) 염, 또는 상기 염의 조합으로부터 선택되는 것인, 약학 조성물.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 염의 조합은 리신 염 및 칼슘, 포타슘, 마그네슘 및/또는 소듐 염의 조합을 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 치료 또는 예방은 편두통 발작 빈도(migraine attack frequency) 감소; 편두통 발작 중증도 감소; 편두통 증상의 중증도 감소; 질환 진행(progression) 예방; 및/또는 질환 만성화(chronification) 예방을 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 편두통의 증상은 중등도 내지 중증(strong)의 우세한 편측 두통(predominantly unilateral headache); 빛, 소음 및/또는 냄새 민감성; 오심 또는 멀미(sickness); 안면 통증; 아픈 눈(sore eyes); 균형 장해(balance disturbance); 단어 찾기 장애(word finding difficulties); 감각 또는 운동 장해; 이질통(allodynia); 피로, 오심, 인지 장애, 피곤함, 게걸스러운 배고픔 및/또는 갈증, 감소된 리비도, 우울증, 조증, 및 기분 변화(mood swings)로부터 선택된 편두통 발작을 동반, 선행, 또는 후행하는 것으로 알려진 적어도 하나의 증상; 및 백질 병변(white matter lesions) 및 기능적 연결성의 장해로부터 선택된 적어도 하나의 뇌 구조 및 기능에서의 변화로 구성된 군에서 선택된 적어도 2개의 증상을 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 청구항 10에 기재된 편두통 발작의 증상의 하나 이상의 발생 전에 투여되는 것인, 약학 조성물.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 상기 투여되는 일일 투여량(daily dose)은 0.05 g/kg 내지 1 g/kg 체중인 것인, 약학 조성물.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 일일 투여량은 1 회 내지 6 회 투여로 나뉘어지는 것인, 약학 조성물.

청구항 14

청구항 12에 있어서, 상기 일일 투여량은 적어도 1 개월의 기간에 걸쳐 투여되는 것인, 약학 조성물.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 개체에게 상기 약학적 조성물의 투여는 혈중 케톤체(ketone body: KB) 수준을 0.3 mM 내지 6mM로 상승을 유발하는 것인, 약학 조성물.

청구항 16

청구항 1에 있어서, 상기 약학적 조성물은 류신, 리신, 이소류신, 트립토판, 티로신 및 페닐알라닌으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 추가로 포함하는 복합 약제(medicament)인 것인 약학적 조성물.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 청구항 1에 따른 화합물의 함량은 적어도 25 %(w/w)인 것인 약학적 조성물.

청구항 18

청구항 1에 있어서, 경구 투여를 위해 제제화된 것인 약학적 조성물.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 경구 투여용 산제로서 제제화된 것인 약학적 조성물.

청구항 20

청구항 18에 있어서, 상기 약학적 조성물은 드링크제(drink)인 것인 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 편두통 또는 편두통의 증상을 예방 또는 치료하기 위한 D 베타-히드록시부티르산(βHB)산 또는 대사 전구체의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 편두통

[0003] 편두통은 세계 인구의 대략 15 %에 효과를 미치는 복잡하고, 유전적으로 이질적이며, 공통적이고, 쇠약해지는 신경학적 장애이다. 삶의 가장 생산적인 시기에 최고치의 발생률을 보이는 편두통은 많은 고통을 야기할 뿐만 아니라, 유럽에서만 연간 대략 185 억 유로만큼의 막대한 사회적 비용을 초래한다. 이는 재발성 중등도 내지 중증으로, 4 내지 72 시간 동안 지속되는 전형적으로 욱신거리는 편측의 두통 발작을 특징으로 하며, 이는 임의의 종류의 신체 활동에 의해 악화되고 빛-, 소리-, 또는 냄새공포증(osmophobia), 오심 또는 이들의 조합을 동반한다. 이는 매우 비균질한 장애로서, 전형적으로 편두통환자의 1/3에서 발작이 일어나기 1 시간 전까지 일어나는 일시적 및 가역적인 시각, 감각 또는 운동 장해(disturbance)의 단계인, 전조증상(aura)의 존재(전조증상이 있는 편두통(migraine with aura: MA)) 또는 부존재(전조증상이 없는 편두통(migraine without aura: MO))에 기초하여, 2 개의 주요한 하위그룹으로 나뉜다. 편두통은 두통(발작) 단계 그 이상인 것으로서, 12 시간 이하로 두통에 선행되는 전구 단계 동안 신경학적 증상이 전형적으로 동반되며, 편두통이 뒤따르는 후구 단계는 몇 시간에서 며칠 간 지속될 수 있다. 현재까지, 원발성 편두통의 병인 메커니즘은 아직 많이 알려지지 않았다.

[0004] 편두통 치료법

[0005] 현재의 편두통 치료 옵션은 제한적이며 그 작용 기전 또한 완전히 이해되지 않았다. 예방적인 편두통 치료의 주요 목표는 두통 빈도 감소 및 기능 회복을 포함하며, 추가적인 중요한 목표는 만성 편두통으로의 진행을 예방하는 것일 수 있다. 현재까지 허가된 예방 약제(예를 들어 베타-차단제, 항경련제 또는 항우울제) 중 어떤 것도 편두통-특이적이지 않으며 대부분 유의한 - 종종 견딜 수 없는 - 부작용과 연관된다. 게다가, 이들의 편두통-예방 특성은 기껏해야 보통(moderate)(평균 편두통 빈도의 감소가 25 % 미만)이다. 따라서, 대안적인 항-편두통 치료법을 개발하는 것이 의학적으로 크게 필요하다. 본 발명의 목표는, 개선된 효율 및 감소된 부작용을 나타내는 편두통의 치료용 신규 치료제를 제공하는 것이다.

[0006] 케톤생성 식이/내인성 KB의 상승 및 포도당의 감소

[0007] 케톤생성 식이(ketogenic diet: KD)는 약 100 년 전에 장기적인 금식이 항경련적 특성을 갖는 것으로 관찰된 후에 개발되었다. 고 지방, 저 탄수화물 및 단백질 내용물로, 그것은 단식(starvation)의 대사 효과를 시뮬레이션한다. KD는 난치성 간질 치료 시 효과적인 대안으로 보여 왔으며 이의 메커니즘은 아직 잘 이해되지 않았지만, 다수의 신경학적 질환 상태, 대사 결함(예: 미토콘드리아 장애), 신경퇴행성 장애(예: 파킨슨병 및 알츠하이머병(AD)), 외상(trauma) 및 허혈, 기면증 및 아마도 심지어 우울증 또는 자폐증에서의 이의 광범위한 신경-보호 메커니즘 및 이의 잠재적 사용에 대한 실험적 증거들이 증가하고 있다. 그럼에도 불구하고, 케톤증(ketosis)의 이점에 대한 임상적 증거는 여전히 난치성 간질에 국한된다. 여기서 KD를 통해 상승된 KB 수준의 증가는 연장된 기간(수 년까지) 동안 높은 내성(tolerance)를 갖는 것으로 나타났다. 그러나, 엄격한 KD는 외래환자 환경에서 시행하기가 어려울 수 있고 환자 순응성이 제한될 수 있기 때문에, 많은 환자 집단에 대해 실현가능한 장기 해결책을 제공할 가능성이 적다.

[0008] 외인성 KB

[0009] 식이 탄수화물 및 단백질 섭취와 관계없이, 경증(mild) 내지 중등도(medium) 영양성 케톤증의 상태를 유도하는 대안적인 수단은, 중간 사슬 트리글리세리드(middle chain triglycerides: MCTs), 케톤생성 아미노산, βHB 또는 AcAc 보충제 및 더 최근에는 케토 에스테르(keto ester)(서로 에스테르화 된 βHB 및/또는 AcAc)와 같은 외인성 케톤생성 물질을 이용한 식이 보충제이다. KB의 식이 보충제 자체는 탄수화물 및 단백질의 제한을 필요로 하지 않으므로, 특히 탄수화물 식이가 대부분의 문화에서 일반적이기 때문에, 순응도가 증가한다.

[0010] KD 자체와 비교하여, KB 보충제의 치료 효능은 현재까지 덜 확립되었다. MCTs를 사용하는 인간에 대한 연구 결과는 이들이 안전하지만 더 높은 치료 투여량에서는 강한 위장 장애로 인해 내성이 좋지 않다는 것을 암시한다. 케톤 에스테르는 심한 악취가 나는 맛의 문제가 있어, 높은 혈중 케톤 농도에 도달할 수 있기는 하지만, 대부분의 연구는 사육한 동물에 대해 수행되었다. 케톤생성 산의 직접 투여는 위장관에서의 급속한 흡수 후의 산증의 가능성으로 인해, 잠재적으로 위험하다.

[0011] 상기 언급된 기술 상태에 기초하여, 본 발명의 목표는 개선된 기호성 및 감소된 위장 장애, 이에 의해 증가된 환자 순응도를 가진 안전한 방법으로 혈액 KB 수준을 외인적으로 상승시킴으로써 편두통에 대한 새로운 치료 옵션을 제공하는 것이다. 본 목표는 본 명세서의 청구 범위에 의해 달성된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 용어 및 정의

[0013] 본 명세서의 문맥에서, "KB"는 케톤체를 의미한다. 케톤체는 내인성 대사체이며, 이는 단식, 금식, 포도당 결핍 또는 칼로리 제한 시 지방 조직에서 방출되는 지방산으로부터 간에서 생산된다. 그들은 인체의 대부분의 조직에서 포도당에 대한 대안적인 에너지 기질로 사용될 수 있으며, 가장 두드러지게는 포도당 및 KB를 제외한 임의의 다른 에너지 기질을 대사할 수 없는 뇌에서 포도당에 대한 대안적인 에너지 기질로 사용될 수 있다. 내인성 KB는 베타-히드록시부티레이트(beta-hydroxybutyrate: βHB; 또한 3 베타히드록시부티레이트로 알려짐) 및 아세토아세테이트(acetoacetate: AcAc)를 포함한다. 중간 사슬 트리글리세리드(MCTs)와 같은, 또한 케톤생성하는 일부 천연 외인성 물질이 있다. 보다 최근에는, 다른 외인성 케톤생성 물질, 예를 들어 βHB 무기염 또는 케토 에스테르가 이용가능하게 되었다.

[0014] 본 명세서의 문맥에서, 용어 "케톤생성 아미노산"은 케톤체의 전구체인, 아세틸-CoA로 분해될 수 있는 아미노산을 의미한다. 류신(Leucine) 및 리신(lysine)은 유일하게 케톤만을 생성하는 케톤생성 아미노산이다. 이소류신(Isoleucine), 페닐알라닌(phenylalanine), 트립토판(tryptophan) 및 티로신(tyrosine)은 케톤생성 아미노산이며 또한 포도당을 생성한다.

[0015] 본 명세서의 문맥에서, "βHB"는 베타-히드록시부티르산(beta-hydroxybutyric acid) 또는 베타-히드록시부티레이트(beta-hydroxybutyrate), CAS No. 300-85-6을 의미한다.

[0016] 본 명세서의 문맥에서, "D-βHB"는 βHB의 D 거울상이성질체를 의미한다.

[0017] 본 명세서의 문맥에서, "AcAc"는 아세토아세테이트, CAS No. 541-50-4를 의미한다.

[0018] 본 명세서에서, "LL"은 L-류신을 의미한다.

[0019] 본 명세서의 문맥에서, "LY"는 L-리신을 의미한다.

[0020] 본 명세서의 문맥에서, 용어 "케톤생성 식이(ketogenic diet: KD)"는 고 지방 함량, 저 탄수화물 및 중간 단백질 함량을 갖는 식이를 의미한다.

[0021] 본 명세서의 문맥에서, 용어 "경증 내지 중등도 영양성 케톤증"은 적절한 영양에 의해 달성되는, 0.4 내지 4 mmol/l의 혈액 케톤체 농도를 의미한다.

[0022] 본 명세서의 문맥에서, 용어 "트리글리세리드"는 글리세롤(CAS No. 56-81-5) 및 3 개의 지방산으로부터 유래된 에스테르를 의미한다.

[0023] 본 명세서의 문맥에서, 용어 "지방산"은 4 내지 28 개의 탄소 원자의 사슬을 포함하는 지방족 모노카복실산을 의미한다. 상기 사슬은 포화되거나 불포화될 수 있다. 용어 "유리 지방산"은 다른 분자, 예를 들어 글리세롤에

결합되지 않은 지방산을 의미한다.

[0024] 본 명세서의 문맥에서, 용어 "중간 사슬 지방산(middle chain fatty acid: MCFA)"은 6 내지 12 개의 탄소 원자의 사슬을 포함하는 지방족 모노카복실산을 의미한다. 상기 사슬은 포화되어 있다.

[0025] 본 명세서의 문맥에서, 용어 "중간 사슬 트리글리세리드(MCT)"는 글리세롤(CAS No. 56-81-5) 및 3 개의 MCFA로부터 유래된 에스테르를 의미한다.

[0026] 본 명세서의 문맥에서, "트리아세틴"은 1,2,3-트리아세톡시프로판, CAS No. 102-76-1을 의미한다.

과제의 해결 수단

[0027] 일 양상에 따르면, 본 발명은 편두통 및/또는 이의 증상의 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한 화합물을 제공한다. 상기 화합물은 하기로부터 선택된다:

[0028] 가. 베타-히드록시부티르산(βHB),

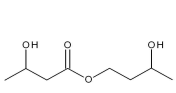
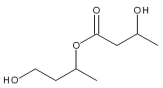
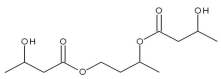
[0029] 나. 아세토아세테이트(AcAc),

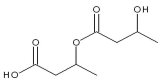
[0030] 다. βHB 또는 AcAc의 대사 전구체,

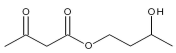
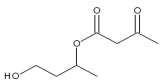
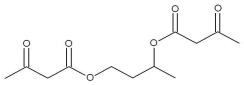
[0031] 라. 아세토아세틸- 또는 3-히드록시부티레이트 잔기를 포함하는 화합물.

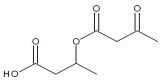
[0032] 상기 대사 전구체는 1,3-부탄디올(CAS No. 107 88 0) 및 트리아세틴(CAS No. 102-76-1)으로부터 선택된다.

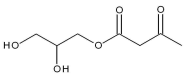
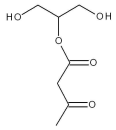
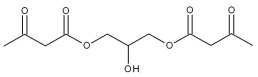
[0033] 아세토아세틸- 또는 3-히드록시부티레이트 잔기를 포함하는 상기 화합물은 하기 화학식(Ia) 내지 (Ve) 중 어느 하나로 기재된다:

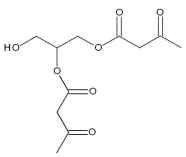
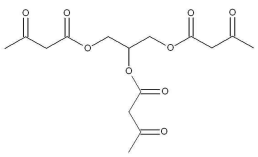
[0034]  (Ia)  (Ib)  (Ic)

[0035]  (Ⅱ)

[0036]  (Ⅲa)  (Ⅲb)  (Ⅲc)

[0037]  (Ⅳ)

[0038]  (Va)  (Vb)  (Vc)

[0039]  (Vd)  (Ve).

[0040] 화학식 (Ia)은 3-히드록시부틸 3-히드록시부타노에이트를 나타낸다.

[0041] 화학식 (Ib)는 (3-히드록시-1-메틸-프로필) 3-히드록시부타노에이트를 나타낸다.

[0042] 화학식 (Ic)는 3-(3-히드록시부타노일옥시)부틸 3-히드록시부타노에이트를 나타낸다.

[0043] 화학식 (Ⅱ)는 3-(3-히드록시부타노일옥시)부탄산을 나타낸다.

[0044] 화학식 (Ⅲa)는 3-히드록시부틸 3-옥소부타노에이트를 나타낸다.

[0045] 화학식 (Ⅲb)는 (3-히드록시-1-메틸-프로필) 3-옥소부타노에이트를 나타낸다.

[0046] 화학식 (Ⅲc)는 3-(3-옥소부타노일옥시)부틸 3-옥소부타노에이트를 나타낸다.

[0047] 화학식 (Ⅳ)는 3-(3-옥소부타노일옥시)부탄산을 나타낸다.

[0048] 화학식 (Va)는 2,3-디히드록시프로필 3-옥소부타노에이트를 나타낸다.

[0049] 화학식 (Vb)는 [2-히드록시-1-(히드록시메틸)에틸] 3-옥소부타노에이트를 나타낸다.

[0050] 화학식 (Vc)는 [2-히드록시-3-(3-옥소부타노일옥시)프로필] 3-옥소부타노에이트를 나타낸다.

[0051] 화학식 (Vd)는 [3-히드록시-2-(3-옥소부타노일옥시)프로필] 3-옥소부타노에이트를 나타낸다.

[0052] 화학식 (Ve)는 2,3-비스(3-옥소부타노일옥시)프로필 3-옥소부타노에이트를 나타낸다.

[0053] βHB, AcAc, βHB 또는 AcAc의 대사 전구체 및 아세토아세틸- 또는 3-히드록시부티레이트 모이어티를 포함하는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태 일 수 있다.

[0054] 특정 구체예에서, 상기 화합물은 βHB의 약학적으로 허용가능한 에스테르이다.

[0055] 특정 구체예에서, 상기 화합물은 AcAc의 약학적으로 허용가능한 에스테르이다.

[0056] 특정 구체예에서, D-βHB의 대사 전구체는 D-βHB를 사용하여 합성된 에스테르화된 분자이다.

[0057] 특정 구체예에서, 상기 화합물은 βHB 또는 AcAc의 1가, 2가 또는 3가 알콜과의 에스테르이다.

[0058] 특정 구체예에서, 상기 화합물은 βHB의 약학적으로 허용가능한 아미드이다.

[0059] 특정 구체예에서, 상기 화합물은 AcAc의 약학적으로 허용가능한 아미드이다.

[0060] 특정 구체예에서, 상기 화합물은 βHB, AcAc 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.

[0061] 특정 구체예에서, 상기 화합물은 βHB, βHB의 대사 전구체 및 3-히드록시부티레이트 모이어티를 포함하는 화합물, 및 상기 화합물들의 약학적으로 허용가능한 염로부터 선택된다.

[0062] 특정 구체예에서, 상기 화합물은 βHB 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0063] 특정 구체예에서, 상기 화합물은 D-βHB 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0064] 특정 구체예에서, 상기 D-βHB는 또한 AcAc를 공급하는 형태로 투여된다. 특정 구체예에서, 상기 D-βHB는 대사 전구체로서 투여되고, 이는 인간 또는 동물 신체에 투여될 때, 예를 들어, 간에서 대사되어 D-βHB 및 AcAc를, 바람직하게는 생리적인 비율로 생산한다.

[0065] 본 발명에 따른 화합물의 생리학적으로 허용가능한 염, 특히 케톤생성 아미노산 및 미네랄 혼합물과의 조합은, 상기 화합물의 기호성을 개선시키는 방법을 제공한다.

[0066] 특정 구체예에서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 포타슘 염, 소듐 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 아르기닌 염, 리신 염, 히스티딘 염, 오르니틴 염, 크레아틴 염, 아그마틴(agmatine) 염, 시트룰린(citrulline)염, 메틸 글루카민(methyl glucamine) 염 및 카르니틴 염으로부터 선택되며, 가능하게는 다른 케톤생성 물질과 함께 선택된다. 상기 염은 또한 보다 복잡한 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다.

[0067] 특정 구체예에서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 앞서 언급한 염의 여러 가지 조합이다. 일부 산물(예를 들어 순수한 소듐 염)의 바람직하지 않은 결과를 피하기 위해, 여러 가지 무기염의 조합 또는 리신 염 및 여러 가지 무기염의 조합을 사용하는 것이 바람직하다. 상이한 무기염의 수를 증가시킴으로써 총 내약 투여량을 증가시킬 수 있다.

[0068] 특정 구체예에서, 염의 조합은 리신 염 및 칼슘, 포타슘, 마그네슘 및 소듐 염의 혼합물을 포함한다. 특정 구체예에서, 염의 조합은 리신 염 및 칼슘, 포타슘, 마그네슘 또는 소듐 염의 혼합물을 포함한다. 특정 구체예에서, 염의 조합은 리신 염, 칼슘 염, 포타슘 염 및/또는 마그네슘 염 및/또는 소듐 염을 포함한다.

[0069] 특정 구체예에서, 염의 조합은 리신 염 및 무기염의 조합이다. 특정 구체예에서, 염의 조합은 리신, 칼슘 및 소듐 염의 조합이다.

[0070] 특정 구체예에서, 염의 조합은 칼슘 및 소듐 염의 조합이다.

[0071] 상기 염은 이성질체 D-βHB 또는 라세미 DL-βHB를 함유할 수 있다.

[0072] 상기 화합물은 단독으로 또는 다른 케톤생성 물질과 함께 제공될 수 있다.

[0073] 특정 구체예에서, 상기 화합물은 하기를 위해 제공된다:

[0074] (i) 편두통 발작 빈도를 감소시키는 것;

[0075] (ii) 편두통 발작의 중증도를 감소시키는 것;

[0076] (iii) 소리-, 빛- 및/또는 냄새공포증, 시각적, 감각적 또는 운동 장해, 이질통(allodynia)과 같은, 편두통과 연관된 임의의 신경학적 증상을 감소시키는 것;

[0077] (iv) 피로, 오심, 인지 장애, 피곤함, 게걸스러운 배고픔 또는 갈증, 근육통(muscle ache), 감소된 리비도, 우울증, 조증, 기분 변화(mood swings)와 같은, 편두통 발작을 동반하거나, 선행하거나 따르는 것으로 알려진 임의의 다른 특징을 감소시키는 것;

[0078] (v) 편두통과 연관된, 백질 병변(white matter lesions) 또는 기능적 연결성 장해와 같은, 구조적 또는 기능적 신경 세포 손상을 역전, 지연 또는 예방하는 것;

[0079] (vi) 급성 편두통의 만성 편두통으로의 전이를 예방, 지연 또는 역전시키는 것.

[0080] 특정 구체예에서, 상기 치료 또는 예방은 편두통 발작 빈도를 감소; 편두통 발작의 중증도 감소; 편두통 증상의 중증도 감소; 질환 진행을 예방 및/또는 질환의 만성화를 예방하는 효과를 가진다.

[0081] 특정 구체예에서, 편두통의 상기 증상은 중등도 내지 중증(strong)의 우세한 편측 두통(predominantly unilateral headache), 빛, 소음 및/또는 냄새 민감성, 오심 또는 멀미(sickness), 안면 통증, 아픈 눈(sore eyes), 균형 장해(balance disturbance), 단어 찾기 장애(word finding difficulties), 기타 신경학적 증상, 예를 들어 편두통 발작을 동반, 선행, 또는 후행하는 것으로 알려진 감각 또는 운동 장해, 이질통(allodynia) 또는 임의의 다른 특징, 예를 들어 피로, 오심, 인지 장애, 피곤함, 게걸스러운 배고픔 또는 갈증, 감소된 리비도, 우울증, 조증, 기분 변화(mood swings), 뿐만 아니라 백질 병변(white matter lesions), 또는 기능적 연결성의 장해와 같은 뇌 구조 및 기능에서의 변화 중 적어도 2 가지를 포함한다.

[0082] 특정 구체예에서, 상기 화합물은 편두통 발작의 증상, 특히 이전 단락에서 언급된 증상이 일어나기 전에 투여되어야 한다.

[0083] 특정 구체예에서, 투여되는 일일 투여량은 0.05 g/kg 내지 1 g/kg 체중(= 3.5 내지 70 g/70 kg)이다. 특정 구체예에서, 투여되는 일일 투여량은 0.1 g/kg 내지 0.7 g/kg 체중(= 7 내지 49 g/70 kg)이다. 특정 구체예에서, 투여되는 일일 투여량은 0.2 g/kg 내지 0.4 g/kg 체중(= 14-28 g/70 kg)이다.

[0084] 특정 구체예에서, 투여되는 일일 투여량은 3.5 g 내지 70 g이다. 특정 구체예에서, 투여되는 일일 투여량은 5 g 내지 50 g이다. 특정 구체예에서, 투여되는 일일 투여량은 10 g 내지 40 g이다. 특정 구체예에서, 투여되는 일일 투여량은 10 g 내지 40 g이다.

[0085] 특정 구체예에서, 투여되는 일일 투여량은 10 g이다. 특정 구체예에서, 투여되는 일일 투여량은 20 g이다.

[0086] 본 발명자들은 LL, LY, 라세미 및 D-βHB와 같은 다양한 케톤생성 물질이 혈중 KB 수준(약물동태학적), 내약성 및 편두통 발작 빈도에 미치는 효과를 조사 하였다. MCT는 내약성 및 기호성과 관련하여 알려진 문제점으로 인해 사용되지 않았다.

[0087] LL은 대략 4 시간 동안 혈중 βHB의 매우 작은 증가(최대 0.35 mmol/l)를 유도하는 것으로 나타났으나, LY는 그렇지 않았다. 케톤생성 아미노산은 내성이 좋지 않았고, 환자가 매일 26 g의 아미노산을 섭취하는 것은 불가능하였다. 쓰라린 맛은 추가적으로 이러한 문제에 기여하였다.

[0088] 이에 비해, βHB는 내성이 좋았고 혈중 KB 수준에 강력한 효과를 미쳤다.

[0089] 놀랍게도, 상기 D-βHB 이성질체는 라세미 버전에 비해 혈중 βHB 수준에서 3 배 이상의 상승(최대 1.94 mmol/l)을 유도했다. 4 시간 이상 동안 수준 상승을 유지하였다. 또한, 라세미 혼합물에서 관찰된 바와 같이, 혈당에 대해 부수적으로 나타나는 저하는 없었다. 참가자들은 심지어 2 달 동안 섭취에도, 맛이 개선되었으며 (악취가 적음)위장 부작용이 적었다고 보고했다. 효능 데이터는 놀랍게도 40 g의 라세미 βHB로 편두통 일수가

72 % 감소한 것과 비교하여 D-βHB의 10 g으로 편두통 일수가 평균 68.5 % 감소하여, 매일 D-βHB의 10 g 정도가 라세미 혼합물의 40 g의 효능에 필적할 수 있다는 것을 제시한다.

[0090] KD 또는 금식(약 150g 대신 20g) 동안 간에서 생산되는 것보다 훨씬 적은 양의 외인성 KB는 편두통 예방 효과가 있는 것으로 밝혀졌다. 라세미 βHB 염은 βHB 혈중 농도가 LL의 약 2 배(최대 0.62 mmol/l)만큼 증가하도록 유도했지만, 반감기는 매우 짧았으며, 2 시간 후에는 기저치로 다시 떨어졌다. 또한, 혈당 수준의 상당한 저하가 관찰되었다. 라세미 βHB의 내약성 및 기호성은, 특히 위장 장애와 오심 같은 문제가 있었다. 일일 20 g으로 평균 편두통 일수 빈도가 51 %까지 줄어든다는 것이 밝혀졌다. 이러한 감소는 25-80 %의 범위였다. 꽤 우수한 효능에도 불구하고 5 명의 환자 중 2 명만이 라세미 βHB 염을 계속 복용하였다. 40 g 라세미 βHB로 투여량을 증가시키면 편두통 일수에서 72 %의 추가적인 감소가 유도된다. 그럼에도 불구하고, 이러한 증가된 투여량은 부작용을 악화시켰다.

[0091] 특정 구체예에서는, 상기 일일 투여량은 1 회 내지 6 회 투여량으로 나누어진다. 특정 구체예에서, 상기 일일 투여량은 2 회 투여량으로 나누어진다. 특정 구체예에서, 상기 일일 투여량은 3 회 투여량으로 나누어진다.

[0092] 특정 구체예에서, 상기 일일 투여량은 1 개월 이상의 기간에 걸쳐 투여되는 것이다. 특정 구체예에서, 상기 일일 투여량은 6 개월 이상의 기간에 걸쳐 투여되는 것이다. 특정 구체예에서, 상기 일일 투여량은 1 년 이상의 기간에 걸쳐 투여되는 것이다. 특정 구체예에서, 상기 일일 투여량은 2 년의 기간에 걸쳐 투여되는 것이다.

[0093] 특정 구체예에서, 개체에게 상기 화합물을 투여하면 혈중 케톤체(KB) 수준이 0.3 mM 내지 6 mM까지 상승하게 된다. 특정 구체예에서, 개체에게 상기 화합물을 투여하면 혈중 케톤체(KB) 수준이 0.4 mM 내지 4 mM까지 상승하게 된다. 특정 구체예에서, 개체에게 상기 화합물을 투여하면 혈중 케톤체(KB) 수준이 1 mM 내지 4 mM까지 상승하게 된다.

[0094] 본 발명의 다른 양상에 따르면, 본 발명의 일 양상에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물이, 편두통 및/또는 이의 증상의 치료 또는 예방에 사용하기 위해 제공된다. 상기 약학적 조성물은 약제(medicament) 또는 영양 보조제(nutritional aid)일 수 있다.

[0095] 본 발명의 상기 양상의 특정 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 제제 또는 투여 형태이다. 특정 구체예에서, 상기 투여 형태는 산제, 정제, 기체 또는 용액이다.

[0096] 리신의 잠재적으로 쓴 맛을 가리기 위해, 상기 약학적 조성물은 스테비아 및/또는 다른 인공 감미료(사카린, 아세설팜(acesulfame), 수크랄로스(suclarose)), 멘톨, 시트러스, 베리 또는 다른 향미료를 포함할 수 있다.

[0097] 본 발명의 상기 양상의 특정 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 류신, 리신, 이소류신, 트립토판, 티로신 및 페닐알라닌을 포함하는 군으로부터 선택된 아미노산을 추가로 포함하는 조합 약제이다. 상기 조합 약제의 성분은 동시에 또는 차례로 투여될 수 있다.

[0098] 본 발명의 상기 양상의 특정 구체예에서, 상기 약학적 조성물 중 본 발명의 일 양상에 따른 화합물의 함량은 25 %(w/w) 이상이다. 본 발명의 상기 양상의 특정 구체예에서, 상기 약학적 조성물 중 본 발명의 일 양상에 따른 화합물의 함량은 35 %(w/w) 이상이다. 본 발명의 상기 양상의 특정 구체예에서, 상기 약학적 조성물 중 본 발명의 일 양상에 따른 화합물의 함량은 50 내지 100 %(w/w)이다.

[0099] 본 발명의 상기 양상의 특정 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 매달 1 내지 31 일의 편두통 일수로 고통 받는 편두통으로 진단받은 개체에게 투여되는 것이다.

[0100] 본 발명의 상기 양상의 특정 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 편두통 발작의 증상이 일어나기 전에 투여될 수 있다.

[0101] 본 발명의 상기 양상의 특정 구체예에서, 상기 약학적 조성물에 포함된 상기 화합물이 투여되는 일일 투여량은 0.05 g/kg 내지 1 g/kg 체중, 바람직하게는 0.1 g/kg 내지 0.7 g/kg 체중, 보다 바람직하게는 0.2 g/kg 내지 0.4 g/kg 체중(질환의 중증도에 의존함)이다.

[0102] 본 발명의 상기 양상의 특정 구체예에서, 상기 일일 투여량은 1 회 내지 6 회 투여량, 특히 2 회 또는 3 회 투여량으로 나누어진다.

[0103] 본 발명의 상기 양상의 특정 구체예에서, 상기 일일 투여량은 1 개월 이상, 바람직하게는 6 개월 이상, 가장 바람직하게는 2 년 이상의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.

[0104] 본 발명의 상기 양상의 특정 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여를 위해 제제화된다. 본 발명의 상기 양상의 특정 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 비경구 투여를 위해 제제화된다. 본 발명의 상기 양상의 특정 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 통상적인 투여의 임의의 다른 형태로 제제화된다.

[0105] 본 발명의 상기 양상의 특정 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여용 산제로 제제화된다. 상기 산제는 섭취되기 전에 물에 용해된다.

[0106] 본 발명의 상기 양상의 특정 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 드링크제(drink)이다.

[0107] 본 발명의 상기 양상의 특정 구체예에서, 개체에게 상기 약학적 조성물을 투여하면 혈중 케톤체(KB) 수준이 0.3 mM 내지 6 mM, 특히 0.4 mM 내지 4 mM, 보다 특히 1 mM 내지 4 mM까지 상승하게 된다.

[0108] 본 발명자들의 결과는 매일 환자당 KB의 5 내지 70 g, 특히 βHB의 5 내지 40 g, 보다 특히 βHB의 10 내지 20 g이 이를 성취하기 위해 필요하다는 것을 제시한다. 편두통으로부터 자유롭기 위해 필요한 상승은 질환 중증도에 의존할 것이다(즉 매달 편두통 일수의 수).

[0109] 본 발명의 또 다른 양상에 따르면, 본 발명의 일 양상에 따른 화합물 또는 본 발명의 다른 양상에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 편두통 및/또는 이의 증상을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0110] 특정 구체예에서, 필요로 하는 상기 개체는 매달 1 내지 31 일의 편두통 일수로 고통 받고 있다.

[0111] 특정 구체예에서, 필요로 하는 상기 개체는 편두통의 증상인 중등도 내지 중증의 우세한 편측 두통, 빛, 소음 및/또는 냄새 민감성, 오심 또는 멀미, 안면 통증, 아픈 눈, 균형 장해, 단어 찾기 장애, 기타 신경학적 증상, 예를 들어 편두통 발작을 동반, 선행, 또는 후행하는 것으로 알려진 감각 또는 운동 장해, 이질통 또는 임의의 다른 특징, 예를 들어 피로, 오심, 인지 장애, 피곤함, 게걸스러운 배고픔 또는 갈증, 감소된 리비도, 우울증, 조증, 기분 변화, 뿐만 아니라 백질 병변, 또는 기능적 연결성의 장해와 같은 뇌 구조 및 기능에서의 변화중 적어도 2 가지의 징후를 나타낸다.

[0112] 단일의 분리가능한 특징에 대한 대안이 본원에서 "구체예"로 제시되는 경우, 그러한 대안은 본원에 개시된 본 발명의 개별적인 구체예를 형성하도록 자유롭게 조합될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0113] 본 발명은 하기 실시예 및 도면에 의해 추가로 설명되며, 이로부터 추가적인 구체예 및 이점이 얻어질 수 있다. 이들 실시예는 본 발명을 설명하도록 의도되는 것이지, 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

[0114] 도 1은 2 명의 편두통 환자(회색)에서 10 g βHB(검정색)와 비교한 식전 13 g L-류신(LL)의 약물동태학을 나타낸다. 2 명의 편두통 환자 각각에서 13 g의 LL(회색) 및 10 g의 βHB 섭취(검정색) 전(기저선=0 시간) 및 후(0.5, 1, 2, 3, 4 시간) mmol/l(y-축)로 βHB 혈중 수준을 도시하였다. 약물은 공복 시 산제를 물에 용해한 형태로 제공되었다. 혈중 βHB 농도는 휴대용 현장 진단(point-of-care) 혈중 케톤 측정기(Precision Xtra®) 및 이에 매칭되는 테스트 스트라이프를 사용하여 측정하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차(standard error of the means: SEM)를 도시한다.

도 2는 5 명의 편두통 환자에 대한 식전 10 g 라세미 베타-히드록시부티레이트(βHB)의 약물동태학 및 이의 포도당 수준에 대한 효과를 나타낸다. (A) 5 명의 편두통 환자에서 10 g의 βHB 섭취 전(기저선=0 시간) 및 후(0.5, 1, 2, 3 시간, 4 시간) mmol/l(y-축)로 βHB의 혈중 수준을 도시한다. βHB는 공복 시 산제를 물에 용해한 소듐-칼슘-염 형태로 주어졌다. 혈중 βHB 농도는 휴대용 현장 진단 혈중 케톤 측정기(Precision Xtra®) 및 이에 매칭되는 테스트 스트라이프를 사용하여 측정하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차(SEM)를 도시한다. (B) 5 명의 편두통 환자에서 식전 10 g의 βHB을 섭취 전(기저치=0 h) 및 후 mmol/l(y-축)로 나타낸 혈중 포도당 수준. 1 시간 이후부터의 혈당 상승은 βHB 섭취 1 시간 후 혼합 음식물 아침식사(화살표로 표시된 음식 섭취)의 섭취에 대응하며, 이는 잠재적인 저혈당을 예방하도록 주어졌다. 혈당 농도는 휴대용 현장 진단 혈중 케톤 측정기(Precision Xtra®) 및 이에 매칭되는 테스트 스트라이프를 사용하여 측정하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차(SEM)를 도시한다.

도 3은 편두통이 있는 날에 매일 20 g βHB의 효과를 나타낸다. 4 명의 중등-고 빈도 편두통환자 군(6-22 편두통 일/월)에서의 기저선에서 평균 편두통의 일수(검정색)(y-축) 및 매일 20 g의 βHB 중재(intervention) 4 주 후 편두통 일수에서의 감소(회색). 평균과 유사하게, 기저선에서의 중앙값은 편두통 일수가 18 일이며 중재 후

편두통 일수가 7 일이다. 혈중 βHB 농도는 휴대용 현장 진단 혈중 케톤 측정기(Precision Xtra®) 및 이에 매칭되는 테스트 스트라이프를 사용하여 측정하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차(SEM)를 도시한다.

도 4a는 편두통이 있는 날에 20 g의 βHB 또는 40 g의 βHB의 투여량 의존적 효과를 나타낸다. 2 명의 만성 편두통환자(20 또는 22 편두통 일/월)의 기저선(검은색)에서 평균 편두통 일 수(y-축) 및 20 g βHB(회색) 및 40 g βHB(흰색 점선) 중재 4 주 후 후 편두통 일수 감소. 혈중 βHB 농도는 휴대용 현장 진단 혈중 케톤 측정기(Precision Xtra®) 및 이에 매칭되는 테스트 스트라이프를 사용하여 측정하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차(SEM)를 도시한다.

도 4b는 매일 βHB 0, 20 및 40 g에 대한 투여량 반응 곡선(기저선으로부터 편두통 일수 퍼센트 감소)을 나타낸다. 2 명의 만성 편두통환자(20 또는 22 편두통 일/월)에서 매일 0 g의 βHB의 4 주 후(0 g), 매일 20 g의 βHB 4 주 후(20 g), 및 매일 40 g의 βHB 4 주 후(40 g) 기저선으로부터 편두통 일수의 감소 퍼센트. 혈중 βHB 농도는 휴대용 현장 진단 혈중 케톤 측정기(Precision Xtra®) 및 이에 매칭되는 테스트 스트라이프를 사용하여 측정하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차(SEM)를 도시한다.

도 5는 5 명의 참가자에 대한 식전 10g D-베타-히드록시부티레이트(βHB)의 약물동태학 및 이의 포도당 수준에 대한 효과를 나타낸다. (A) 10 g의 βHB 섭취 전(기저선=0 시간) 및 후(0.5, 1, 2, 3 시간, 4 시간) mmol/l(y-축)로 βHB 혈중 수준을 도시한다. D-βHB는 공복 시 산제를 물에 용해한 혼합 무기 및 리신-염 형태로 주어졌다. 혈중 βHB 농도는 휴대용 현장 진단 혈중 케톤 측정기(Precision Xtra®) 및 이에 매칭되는 테스트 스트라이프를 사용하여 측정하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차(SEM)를 도시한다. (B) 식전 10 g의 βHB 섭취 전(기저치=0 시간) 및 후 mmol/l(y-축)로 나타낸 혈당 수준. 혈당 농도는 휴대용 현장 진단 혈중 케톤 측정기(Precision Xtra®) 및 이에 매칭되는 테스트 스트라이프를 사용하여 측정하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차(SEM)를 도시한다.

도 6은 10 g의 라세미 βHB(검정색) 또는 D-βHB(회색)의 섭취 전(기저치=0시간) 및 후 혈당 수준(mmol/l; y-축)에 대해 10 g의 라세미 베타-히드록시부티레이트(βHB) 또는 10 g의 D-βHB의 1-회 투여의 효과의 비교를 나타낸다. 라세미 βHB의 경우 1 시간 후부터 혈당 상승은 βHB의 섭취 1 시간 후 혼합 음식물 아침식사(화살표로 표시된 음식 섭취)의 섭취에 대응하며, 상기 혼합 음식물은 잠재적인 저혈당을 예방하도록 제공된 것이다. 혈당 농도는 휴대용 현장 진단 혈중 케톤 측정기(Precision Xtra®) 및 이에 매칭되는 테스트 스트라이프를 사용하여 측정하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차(SEM)를 도시한다.

도 7은 기저선에서 5 명의 참가자에 대한 식전 10 g의 라세미 DL-베타-히드록시부티레이트(βHB)(검정색) 및 10g의 D-βHB(회색)의 약물동태학의 비교를 나타낸다. 10 g의 βHB 섭취 전(기저선=0 시간) 및 후(0.5, 1, 2, 3, 4시간) mmol/l(y-축)로 βHB 혈중 수준을 도시한다. 라세미 βHB는 산제 소듐-칼슘-염 형태로 주어졌고, D-βHB는 산제 혼합 무기 및 리신-염 형태로 주어졌고, 둘 모두 공복 시 물에 용해되어 주어졌다. 혈중 βHB 농도는 휴대용 현장 진단 혈중 케톤 측정기(Precision Xtra®) 및 이에 매칭되는 테스트 스트라이프를 사용하여 측정하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차(SEM)를 도시한다.

도 8은 편두통 빈도에 대한 매일 10 g의 라세미 βHB 대 10 g의 D-βHB의 효과를 나타낸다. 2 명의 고-빈도 편두통환자(17 및 10 편두통 일/월)에서 기저선(흰색)에서 평균 편두통 일의 수(y-축) 및 10 g의 라세미 βHB(회색) 대 10 g의 D-βHB(검정색)으로 중재 8 주 후 평균 매달 편두통 일수에서의 감소. 혈중 βHB 농도는 휴대용 현장 진단 혈중 케톤 측정기(Precision Xtra®) 및 이에 매칭되는 테스트 스트라이프를 사용하여 측정하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0115] 실시예

[0116] 1. 파일럿 실험

[0117] 숙련된 신경학자에 의한 국제 두통 학회 분류 버전 3(International Headache Society Classification version 3)에 따른 중등-고 빈도(medium-high frequency) 또는 만성 편두통으로 진단 받은 환자를 포함하였다. 이들이 임의의 중대한 다른 신경학적, 정신적 또는 의학적 장애를 가지고 있다면 제외하였다. 지난 3 달 동안 최소 평균 6 편두통 일/월을 갖는 것이 요구되었다. 10 명의 편두통 환자(연령 범위: 25-61 세, 1 남성, 발작 빈도 범위: 6-24 편두통 일/월)를 파일럿 실험에 포함시켰으며 임의로 4 가지 조건에 할당하였다: 1) L-류신(LL), 2) L-리신(LY), 3) 라세미 βHB, 4) D-βHB.

[0118] 1.1. 4 명의 편두통 환자에서 13 g L-류신 및 13 g L-리신에 대한 예비 약물동태학

[0119] L-류신(LL)과 L-리신(LY)은 2 개의 완전한 케톤생성 아미노산이다. 다양한 단계를 통해, 사용되지 않은 케톤생성 아미노산(즉, 류신 또는 리신)은 KB로 대사된다. 이것은 일반적으로 알려져 있지만, 우리의 지식에 한해서는 혈중 βHB 수준을 높이기 위한 상기 케톤생성 아미노산의 정도와 시간 프레임에 대한 어떠한 데이터도 존재하지 않는다. 약물동태학을 위해, 4 명의 편두통 환자에게 공복 시에 13 g LL 또는 13 g LY를 섭취하도록 지시하였다. 혈중 βHB 및 포도당 농도를 5 개 시점에서 휴대용 현장 진단 혈중 케톤 측정기(Precision Xtra®) 및 이에 매칭되는 테스트 스트라이프를 사용하여 측정하였다: 1) 기저선(섭취 직전), 2) 섭취 후 0.5 시간 , 3) 섭취 후 1 시간, 4) 섭취 후 2 시간, 5) 섭취 후 3 시간 및 6) 섭취 후 4 시간. 13 g은 대략 10 g의 βHB와 동일한 수의 입자(mmol)에 대응한다. βHB의 최고 평균 농도는 2 및 3 시간 후에 발견되었으며(평균=0.35 mmol/l; SEM=0.05) 4 시간 이상 동안 상승된 상태의 수준을 유지하였다(도 1 참조). LY의 경우 혈중 βHB의 상승을 전혀 측정할 수 없었다.

[0120] *L-류신(3 명의 환자) 및 L-리신(2 명의 환자) 중재의 예비 결과:*

[0121] 매달 편두통 발작 빈도를 지난 3 개월에 걸쳐 요약하였으며 평균을 기저선 비교에 사용하였다. 환자에게 4 주의 기간 동안 26 g의 LL 또는 26 g의 LY를 매일 2 회 투여량(아침 식사 1 시간 전 및 저녁 식사 1 시간 전, 각각)으로 복용하도록 지시하였다. 그 기간 동안 약물 또는 음식 습관에서 임의의 다른 변화를 삼가도록 지시하였다. 일차 결과(primary outcome) 측정은 기저선으로부터 편두통이 있는 일수의 변화였다. 편두통이 있는 일수는 모바일 앱(myheadache.ch) 또는 펜 및 종이 다이어리를 사용하여 기록하였으며 참가자들 사이에 평균화하였다.

[0122] 시험의 초기부터 모든 환자에서 LL 또는 LY의 26 g을 매일 섭취(매일 13 g 두 번)하였을 때 설사 또는 오심과 같은, 이상 반응이 발생하였으며 산제의 쓴맛을 견딜 수 없었다. LL 군의 한 환자는 시험의 약물동태학 파트 동안에 이미 탈락(dropped out)하였다. 상기 투여량을 급격하게 감소하여야 했고 상기 케톤생성 아미노산의 고용량을 장기 사용하는 것은 기호성 및 실현가능성 문제로 인해 실현할 가능성이 낮았다. 또한, 상기 투여량 감소로 데이터를 비교할 수 없게 되었고 혈중 βHB 수준에서 매우 근소한 또는 측정할 수 없는 증가는 작용 기전에 관하여 결과를 해석하게 어렵도록 만들었을 것이다.

[0123] 1.2. 5 명의 편두통 환자에서 10 g 라세미 βHB에 대한 예비 약물동태학

[0124] 약물동태학을 결정하기 위해, 환자들에게 3 가지 상이한 조건에서 경구로 물에 용해된 10 g의 라세미 베타-히드록시부티레이트를 주었다: (1) 식후(식사 후) (2) 식전(식사 전) (3) 식사 1 시간 전. 혈중 βHB 및 포도당 농도는 5 개 시점에서 휴대용 현장 진단 혈중 케톤 측정기(Precision Xtra®) 및 이에 매칭되는 테스트 스트라이프를 사용하여 측정하였다: 1) 기저선(섭취 직전), 2) 섭취 후 0.5 시간 , 3) 섭취 후 1 시간, 4) 섭취 후 2 시간, 5) 섭취 후 3 시간 및 6) 섭취 후 4 시간. βHB가 단식으로 섭취되었을 때 βHB 혈중 수준이 가장 높게 나타났다(도 2에서 도시된 결과). βHB의 최고 평균 농도는 대략 1 시간 후 발견되었으며(평균=0.62 mmol/l; SEM=0.08), 이는 LL의 양의 대략 2 배이다. 상기 수준은 2 시간 후에 기저선에 가깝게 떨어졌다.

[0125] 포도당 수준에 대한 βHB의 효과를 조사하기 위해, βHB와 동시에 포도당 수준을 측정하였다. 도 2b는 0.5 시간 및 1 시간 후의 βHB 혈중 수준의 증가가 혈당 수준에서 부수적으로 나타나는 상당한 저하를 동반한다는 것을 나타낸다. 저혈당을 예방하기 위해, 혼합 식사를 제공하고 측정을 계속하였다.

[0126] 1.3. 5 명의 환자에서 20 g 라세미 βHB의 예비 효능(5 명의 환자에 대한 오픈-라벨 중재)

[0127] 매달 편두통 발작 빈도를 지난 3 개월에 걸쳐 요약하였으며 평균을 기저선 비교에 사용하였다. 환자에게 4 주의 기간 동안 20 g의 βHB, 26 g의 LL 또는 26 g의 LY를 매일 2 회 투여량(아침 식사 1 시간 전 및 저녁 식사 1 시간 전, 각각)으로 복용하도록 지시하였다. 그 기간 동안 약물 또는 음식 습관에서 임의의 다른 변화를 삼가도록 지시하였다. 일차 결과 측정은 기저선으로부터 편두통이 있는 일수의 변화였다. 편두통이 있는 일수는 모바일 앱(myheadache.ch) 또는 펜 및 종이 다이어리를 사용하여 기록하였으며 참가자들 사이에 평균화하였다.

[0128] 한 환자에게서 견딜 수 없는 이상 반응이 일어났으며, 섭취 후 심각한 오심 및 현기증을 기록하였고 중재 개시 8일 후 탈락하였다. 다른 4 명의 환자도 또한 위장 장애를 경험하였으며, 산제를 저녁 식사와 함께 또는 후에 복용한 경우 조금 나아졌다. 기호성은 문제로 남아있었고, 악취가 나는 맛이 보고되었다. 요약하면, 라세미 βHB의 내약성 및 기호성은, 특히 위장 장애와 오심 같은 문제가 있었으며, 이는 섭취 후 혈당 수준에서 동반되는 저하에 의해 더욱 악화될 수 있다.

[0129] 기저선과 비교하여 편두통 일수에서 51 %의 평균적인 감소가 있었다(평균 기저선=16.25일, SEM=3.71; βHB 후 평균=8일, SEM=2.92; 도 3 참조). 상기 감소는 25-80 % 범위였다. 꽤 우수한 효능에도 불구하고 4 주가 완료된

후, 5 명의 환자 중 2 명만이 라세미 βHB 염을 계속 복용하였다.

[0130] *투여량 반응 데이터(βHB의 20 g 대 40 g):*

[0131] 2 명의 만성 편두통환자(20 또는 22 편두통 일/월)에게 4 주 동안 매일 20 g의 라세미 βHB를 복용하도록 지시하였고 1 주일의 휴약(washout) 기간 후에 다음 4 주 동안 40 g의 βHB로 용량을 두 배로 하였다. 중재 기간 동안 편두통 일수를 기록하였고 환자에게 임의의 다른 라이프-스타일 또는 약물 변화를 삼가도록 지시하였다. 평균 기저선 발작 빈도는 편두통 21 일(SEM=1)이었고 매일 20g βHB 4 주 후 11.5일로 떨어졌으며 매일 40 g의 βHB 4 주 후 6일로 떨어졌다(도 4a 참조). 이러한 예방 효과는 복용량의 증가와 대략적으로 비례하며, 20 g의 βHB는 기저선으로부터 편두통 일수에서 46 % 감소를 유도하였고(SEM=18.86) 40 g의 βHB는 72 %의 감소를 유도하였다(SEM=12.95; 도 4b 참조). 이러한 예비 관찰은 βHB의 편두통 예방 효과가 용량에 의존할 가능성이 있음을 암시한다. 그럼에도 불구하고, 상기 증가된 용량은 또한 모든 환자에서 추가적으로 부작용을 증가시켰고 매일 악취가 나는 맛을 갖는 산제 40 g을 장기간 섭취하는 것은 어려워 보였다.

[0132] 1.4. 5 명의 참가자에서 10 g의 D-βHB에 대한 예비 약물동태학

[0133] 참가자들에게 금식 상태에서 경구로 물에 용해된 10 g의 D-베타-히드록시부티레이트(βHB)를 주었다. 혈중 βHB 및 포도당 농도는 5 개 시점에서 휴대용 현장 진단 혈중 케톤 측정기(Precision Xtra®) 및 이에 매칭되는 테스트 스트라이프를 사용하여 측정하였다: 1) 기저선(섭취 직전), 2) 섭취 후 0.5 시간 , 3) 섭취 후 1 시간, 4) 섭취 후 2 시간, 5) 섭취 후 3 시간 및 6) 섭취 후 4 시간(도 5a 참조). 라세미 βHB와 마찬가지로, 대략 1 시간 후에 βHB의 평균 농도가 가장 높았다(평균=1.94 mmol/l; SEM=0.48). 그러나, 발명자에게도 놀랍게도, 피크 수준은 라세미 βHB로 달성된 양의 3 배 이상이었다(도 7 참조). 또한, 상기 βHB 수준은 심지어 4 시간 후에도 증가한 상태였다(도 5a).

[0134] 혈당 수준에 대한 D-βHB의 효과를 조사하기 위해, βHB와 동시에 포도당 수준을 측정하였다. 발명자에게도 놀랍게도, 거의 2 mmol/l까지 βHB 혈중 수준의 높은 평균 상승이 혈당 수준에서의 부수적으로 나타나는 변화를 동반하지 않으며, 이는 4 시간 전체에 걸쳐 완전히 안정하게 유지되는 것으로 보인다(도 5b 참조). 이는 라세미 βHB를 경험한 환자의 혈당의 저하와 대조적이다(도 6 참조); 이는 동일한 양의 D-βHB를 섭취했을 때 일어나는 것으로 보이지 않는다.

[0135] 1.5. 2 명의 환자에서 10 g 라세미 βHB 대 10 g D-βHB의 예비 효능(오픈-라벨 중재)

[0136] 매달 편두통 발작 빈도를 지난 3 개월에 걸쳐 요약하였으며 평균을 기저선 비교에 사용하였다. 환자에게 8 주의 기간 동안 10 g의 라세미 βHB를 복용하도록 지시하였으며, 이어서 1 주일 간 휴약 기간 후에 8 주간 매일 10 g의 D-βHB를 복용하도록 하였다. 그 기간 동안 약물 또는 음식 습관에서 임의의 다른 변화를 삼가도록 지시하였다. 일차 결과 측정은 기저선으로부터 편두통이 있는 일수의 변화였다. 편두통이 있는 일수는 모바일 앱(myheadache.ch) 또는 펜 및 종이 다이어리를 사용하여 기록하였으며 참가자들 사이에 평균화하였다.

[0137] 10 g의 라세미 βHB의 8 주 동안, 기저선과 비교하여 편두통 일수에서 평균 18.5 % 감소(평균 기저선=13.5 일, SEM=2.86; βHB 후 평균=11 일, SEM=1.15; 도 8 참조)를 관찰하였다. 10 g의 D-βHB 8 주 동안, 기저선과 비교하여 편두통 일수에서 평균 68.5 % 감소(평균 기저선=13.5 일, SEM=2.86; βHB 후 평균=4.25 일, SEM=0.43; 도 8 참조)를 관찰하였다. 편두통 일수에서 이러한 감소는 40 g의 라세미 βHB로 관찰된 효과와 유사하다(둘 모두 편두통이 있는 일수에서 대략 70 % 감소).

[0138] 기호성 및 부작용 프로파일은 D-βHB 및 감소된 투여량에서 훨씬 개선되었다. 어떤 부작용도 주어진 투여량에서 기록되지 않았다. 그리고 환자 모두 매일 D-βHB를 계속하여 복용한다.

[0139] 이러한 예비적인 발견은 놀랍게도 D-βHB가 인간의 다른 케톤생성 물질보다 훨씬 높은 혈중 βHB 수준을 높일 수 있을 뿐만 아니라, 인체가 KD 동안 생산한 투여량의 오직 일부(10 g 대 대략 150 g)로 편두통 빈도에서 명백한 감소(최대 70 %)를 유도할 수 있음을 암시한다. 또한, 다른 케톤 생성 물질보다 훨씬 잘 견디고 기호성이 좋아 보이며, 잠재적으로 원치 않는 혈당 저하를 유도하지 않는 것처럼 보인다. 이러한 발견은 D-βHB가 편두통 환자의 대사체로 작용할 수 있을 뿐만 아니라, 신호 분자로 작용할 수 있으며, 이는 편두통에 관계된 병태생리학적 메커니즘에 긍정적인 효과를 미칠 수 있음을 제시한다.

[0140] 2. 임상 시험

[0141] 임상 시험 설명 : 편두통의 예방적 치료를 위한 외인성 케톤체의 안전성, 내약성 및 효능: 크로스-오버 무작위,

위약-대조, 이중-맹검 연구.

[0142] 2.1. 임상 시험 개요

책임/조정 연구원	Dirk Fischer, MD, 신경학 교수 컨설턴트 신경학자 신경정신과 부서 University of Basel Children's Hospital Spitalstrasse 33 CH-4056 Basel, Switzerland 전화: +41 61 704 2918 팩스: +41 61 704 1277 E-mail: Dirk.Fischer@ukbb.ch
임상 시험의 제목	긴 제목: 편두통의 예방적 치료를 위한 외인성 케톤체의 안전성, 내약성 및 효능: 크로스-오버 무작위, 위약-대조, 이중-맹검 연구 짧은 제목: 편두통 예방에서 외인성 케톤체(MigraKet)
임상 시험 유형 및 단계	크로스-오버 이중 맹검 무작위 플라시보-대조 2 상 안전성 및 효능 시험
목표(들)	위약과 비교하여, 외인성 베타-히드록시부티레이트 치료가, 삽화성 편두통환자(episodic migraineurs)(5-14 편두통 일/월)에서 편두통 빈도를 적어도 25 % 감소(일차 임상 종결점으로서 두통 일지에 의해 평가한 편두통이 있는 일수에서의 변화를 사용함)시키는지 테스트하는 것
중재(들)	실험적 중재: 매일 무기염 형태로 18 g의 베타-히드록시부티레이트(경구로 복용) 대조군 중재: 매칭되는 위약 환자당 중재의 기간: 2x12 주 환자당 휴약의 기간: 8 주
주요 포함 및 제외 기준	*주요 포함 기준*: 삽화성 편두통의 진단(5-14 편두통 일/월, 18-65 세, 3 개월 이상 동안 안정적인 예방 치료 *주요 제외 기준*: 임의의 중대한 신경학적, 정신적 또는 다른 의학적 병태, 연구 개시의 6개월 내로 보톡스, 매달 10 일 이상 항-염증 약물(NSAIDs) 또는 트립탄(triptan) 사용, 현재 다른 편두통 시험에 참가
종결점(들)	*일차 종결점*: 중재의 마지막 4 주 동안 편두통이 있는 일수에서 기저선으로부터의 변화 *이차 종결점(들)*: 편두통 장애 평가의 변화, 편두통 강도(VAS 0-10)에서의 변화, 약물 사용이 있는 날에서의 변화, 임의의 중증도의 두통 일수에서의 변화

[0143]

	탐색적 종결점(Exploratory endpoint)(들): 산화적 스트레스 마커의 마커에서의 변화, 유전자 발현 변화, 유전적 프로파일, 피크 KB 및 기저선으로부터 혈중 포도당 수준 변화
샘플 크기	적격으로 평가된 환자의 수: 54 시험에 할당된 환자의 수: 45 분석된 환자의 수: 32
통계적 분석	효능: 일차 종결점의 ANCOVA, 환자의 치료의향(intention-to-treat) 세트 일차 효능 분석 및 집단의 설명: ANCOVA, 치료의향 세트 안전성: ANCOVA, 치료의향 세트 이차적 종결점: ANCOVA, 치료의향 세트
시험 기간	첫 환자에서 마지막 환자 진료까지(월): 27 모집 기간(월): 21 전체 시험의 기간(월): 36
참가 센터	Single Centre, University Children's Hospital Basel, Switzerland
키워드	편두통, 예방, 이중 맹검 무작위 위약-대조 임상 시험, 외인성 KB, 유전학

[0144]

[0145] 2.2. 연구 약제

[0146] 외인적으로 혈중 케톤 수준을 높이기 위해, 본 발명자들은 편두통 또는 이의 증상의 치료 또는 예방을 위한 약제 또는 영양 보조제의 제조에서, D-βHB, 또는 이의 대사 전구체 단독 또는 다른 케톤생성 약물과의 조합을 제안한다.

[0147] 실현가능성 이유 및 무기(mineral) 부하를 위해, 하기 설명한 2 상 단계에서의 환자에게 무기염 형태로 18 g의 βHB를 투여하였다. 하기에서 연구 약제는 시험약(verum)으로 언급될 것이다.

[0148] 2.3. 연구 설계

[0149] 본 연구는 하나의 적극적 중재(βHB) 및 하나의 위약 군을 대상으로 한 이중-맹검, 무작위, 위약-대조, 안전성, 내약성 및 효능 시험이다. 18 내지 65 세의 중등- 내지 고-빈도 편두통환자(5-14 편두통 일/월)을 포함하였다. 참가자들에게 상기 연구의 전체적인 기간 동안, 상세한 두통 일지(www.myheadache.ch)를 지속하도록 요구하였다

[0150] 상기 연구 기간은 어떠한 연구(investigational) 치료도 없는, 4 주간의 치료 전 기간(run-in period)으로 시작될 것이다(표 1 참조). 상기 치료 전 기간의 목적은 기저선 비교를 위한 관찰일 것이다. 치료 전 기간은 개체가 연구 약제 또는 이에 매칭되는 위약을 받을 때(하루 3 회), 12 주의 중재 기간이 이어질 것이다. 첫 번째 중재 기간에는 4 주간의 휴약 기간 및 어떠한 추가 중재도 없을 것인 두 번째 4 주 치료 전 기간이 이어질 것이다. 상기는 상기 참가자가 "크로스-오버", 즉 첫 번째 중재의 대안적인 치료를 받을 때, 두 번째 중재 기간이 이어질 것이다(만약 첫 12 주간 시험약을 받았다면, 이들은 두 번째 12주간 위약을 받거나 또는 그 반대일 것이다).

표 1

상세한 연구 스케줄.

연구기간	스크리닝	기저선	중재 1		휴약	기저선 2	중재 2	
방문	V1	V2	V3	V4		V5	V6	V7
시점(주 내)	-4 (+/-2)	0 (+/-2)	4 (+/-1)	12 (+/-1)		20 (+/-2)	24 (+/-1)	32 (+/-1)
등록:								
인구 통계	X							
의학적 병력	X							
임신 테스트	X							
정보제공 동의서	X	X						
포함/제외	X	X						
무작위 추출		X						
중재:								
관찰 치료 전	←	→				←	→	
치료/위약 1		←	—	→				
휴약기간					←	→		
치료/위약 2							←	→
연구 약물의 조제		X	X	X		X	X	X
연구 약물의 수집			X	X			X	X
평가:								
이상반응			X	X		X	X	X
활력 징후[1]	X	X	X	X		X	X	X
신체 검사	X							
편두통 일지[2]	X	X	X	X		X	X	X
MIDAS & HIT-6 설문지[3]		X		X		X		X
혈중 케톤 & 포도당 수준[4]		X	X	X		X	X	X
안전성 분석을 위한 혈액 채취[5]		X	X	X		X	X	X
유전적 분석을 위한 혈액 채취[6]		X		X		X		X
산화/질화 스트레스 및 시토카인의 마커를 위한 혈액 채취[7]		X	X	X		X	X	X

[0151]

[0152] 1 혈압, 심박수, 체중, 신장

[0153] 2 펜 및 종이 두통 일지

[0154] 3 편두통 장애 설문지 및 두통 충격 테스트(Headache Impact Test), 독일어 버전, 편두통 관련 장애의 정도를 평가하기 위한 표준 설문지

[0155] 4 혈중 베타-히드록시부티레이트 및 포도당 수준, 휴대용 케톤 측정기(Abbot의 precision xtra)에 의해 측정됨

[0156] 5 정기 실험실 검사(Routine laboratory)(신장 및 간 기능 테스트, 전해질, 전혈 수, C 반응성 단백질, 혈청 콜레스테롤, 트리글리세리드, 혈청 단백질, 알부민, 포도당, Hba1c, 인슐린, 코르티솔, 젖산, TSH, FT4 및 FT3)

[0157] 6 마이크로어레이를 사용한 유전적 프로파일링 및 유전자 발현 분석을 위한 각 시점에서의 혈액 채취(1 x EDTA,

1 x PAXgene)

[0158] 7 산화 및 질화(nitrosative) 스트레스 마커(말론디알데히드(malondialdehyde: MDA), 카보닐화 단백질, 니트라이트(nitrite), 니트로티로신) 및 혈청 시토카인 측정(IFNγ, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, MCP-1, TNFα&β, TGF-β1를 포함하나, 이에 한정되지 않음)을 위한 각 시점에서의 혈액 채취

[0159] 2.4. 목표로 하는 결과(Targeted Outcomes)

[0160] *2.4.1. 일차 효능 결과 측정*

[0161] 일차 목표는 중등- 내지 고-빈도 삽화성 편두통환자에서 기저선으로부터 중재의 마지막 4 주까지 매 4 주 동안 편두통 일수에서의 감소에 관하여 위약에 대한 시험약의 우월성을 나타내는 것이다.

[0162] 매달 편두통 빈도(즉, 일차 결과)의 감소를 평가하기 위해 상세한 펜 및 종이 두통 일지(www.myheadache.ch와 유사)를 사용하였다. 편두통이 있는 일수의 감소(두통 일지로 평가됨)는 편두통 예방에 대한 RCT에서의 표준 일차 효능 결과 측정이다. 상기 두통 일지는 IOS 및 안드로이드 앱에서 이용가능하며 사용하기 쉽다. 발작 시작, 발작의 길이(시간 단위로), 발작의 중증도(0-10), 약물 복용(양 및 투여량), 연관된 증상 및 잠재적 유발 요인과 같은 편두통과 관련된 특징을 기록하였다.

[0163] *2.4.2. 이차 효능 결과 측정*

[0164] 이차적인 목표는 하기 이차 종결점에 관해 시험약에 의해 외부적으로 유도된 경증 케톤증의 치료적 효능을 평가하는 것이다:

[0165] • 편두통 일수에서 50 % 이상 감소로 정의되는, 치료 반응자의 비율.

[0166] • 중재의 마지막 4 주 동안 기저선으로부터 임의의 중증도를 가진 두통 일수의 변화(ICHD-3 기준 충족).

[0167] • 추적 관찰 기간 중 마지막 4 주 동안 기저선으로부터 임의의 중증도를 가진 두통 일수의 변화(ICHD-3 기준 충족).

[0168] • 기저선으로부터 급성 편두통 약물의 섭취(진통제 또는 트립탄)의 변화 - 급성 두통 약물을 사용한 일수의 측정 - 중재의 마지막 4 주 동안.

[0169] • 기저선으로부터 평균 편두통 강도의 변화 - 각각의 편두통 삽화에 대하여 VAS를 0-10로 측정 - 중재 기간의 마지막 4 주 동안.

[0170] • 기저선으로부터 장애의 변화 - 편두통 장애 평가(Migraine Disability Assessment: MIDAS)로 평가하였으며, 편두통-관련 장애(0-270)를 가진 일수 - 및 중재 기간의 마지막 4 주까지 두통 충격 테스트 6(Headache Impact Test 6: HIT-6)를 표시함.

[0171] 이차 결과는 두통 일지(myheadache.ch) 및 설문지를 사용하여 측정될 것이며, 이는 각각 중재 12 주 후 및 휴약기간 후 방문인 기저선 방문 동안 종이 사본으로 제공될 것이다.

[0172] 2.4.3. 탐색적 분석

[0173] 탐색적 목표는 산화 스트레스 및 유전적 분석 마커와 관련하여 D-βHB 보충에 의한 외부적으로 유도된 경증 케톤증의 잠재적 작용기전을 평가하는 것이다.

[0174] • ELISA 및 질량 분광법으로 조사된, 중재의 마지막 4 주 동안 산화 및 질화 스트레스 마커(말론디알데히드(MDA), 카보닐화 단백질, 니트레이트(nitrate), 니트라이트(nitrite), 니트로티로신)의 기저선으로부터 혈청 농도 변화.

[0175] • 연구에 참여한 모든 환자의 유전적 프로파일(SNP) 및 일차 및 이차 결과와 유전적 마커의 상관관계.

[0176] • 미토콘드리아 관련 유전자인 시트레이트 신타제(citrate synthase), 시토크롬 C 옥시다제(cytochrome C oxidase) 서브유닛 1, 숙시네이트 디히드로게나제(succinate dehydrogenase) 서브유닛 A에 대해 특별한 중점을 둔 발현 마이크로어레이를 사용한 중재 전 및 후 유전자 발현 변화.

[0177] • 가능한 공변량(covariates)으로서 일차 및 이차 결과의 조합으로 환자의 유전적 프로파일과 유전자 발현 변화(eQTL 분석)의 상관관계.

[0178] • 추가적인 탐색적 목표는 중재 기간의 기저선으로부터 마지막 4 주까지의 피크 BK 수준 및 포도당 수준의 변

화를 조사하는 것이다. 혈중 KB 및 포도당 수준은 휴대용 현장 진단 혈중 케톤 측정기(Precision Xtra® 및 이에 매칭되는 테스트 스트라이프)를 사용하여 아침에 일주일에 1 회, 연구 약제의 섭취 30 분 및 60 분 후 측정될 것이다.

[0179] *2.4.4. 내약성 및 안전성 결과 측정:*

[0180] 안전성 및 내약성은 다음에 의해 결정될 것이다:

[0181] · 위약 및 적극적 치료 사이의 치료-응급 이상 반응(약물과의 잠재적 인과관계에 관계없는 임의의 사건)의 비교.

[0182] · 위약 및 적극적 치료 사이에 책임 연구자(investigator)에 의해 제시된 치료-관련 이상 반응(예를 들어, 위장 장애)의 비교.

[0183] · 기저선 및/또는 위약군과 비교하여 정기 실험실 검사 및 활력 징후에 대한 임의의 중대한 변화(하기 참조).

[0184] · 치료의 안전성을 결정하기 위한 2, 3, 및 4 차 방문 시 정기 실험실 검사(신장 및 간 기능 테스트, 전해질, 전혈 수, C 반응성 단백질, 혈청 콜레스테롤, 트리글리세리드, 혈청 단백질, 알부민, 포도당, Hba1c)가 조사될 것이다. 활력 파라미터(혈압, 심박수, 체중, 신장)는 매 방문 시 측정될 것이다.

[0185] 2.5. 시험 개체의 선택

[0186] 2.5.1. 모집

[0187] 모집 전략

[0188] 환자에게 자신의 신경과의사(예를 들어, Bernhard Decard 박사)에 의해 University Hospital Basel의 신경과에서 의사의 상담 동안 연구에 대해 알린다. 더 많은 전단지가 지역 약국, 지역 신경과의사, Bruderholzspital(Kantonsspital Baselland)의 신경학과 및 Bad Zurzach의 두통 클리닉(Sandor 교수)에 게시된다. 또한, USB(EKNZ-Number 194/13)에서 편두통-스포츠 중재 연구를 위해 이전에 접촉한 환자는, 이전에 동의하고 현재 연구의 포함 기준을 충족한 경우 다시 접촉한다. 본 연구를 위해 이전에 접촉한 약 300 명의 연구 관심 환자들은 향후 편두통 예방에 대한 연구를 위해 접촉하기로 동의하였다. 또한, 대학 도서관뿐만 아니라, 신경 및 일반 의학과의 대기실에 전단지를 공개적으로 게시한다. 전단지와 유사한 발표는 연구에 헌신한 바젤 대학의 웹페이지 "Marktplatz"(https://markt.unibas.ch/nc/inserate/kategorie/job-angebot-studien/)뿐만 아니라 USB 웹사이트에 각각 포스팅된다(https://www.unispital-basel.ch/lehre-forschung/studieninserate/).

[0189] 모집의 실현가능성

[0190] 현재의 치료 옵션이 매우 제한적이고 종종 견딜 수 없는 부작용과 연관되어 있기 때문에 중등- 내지 고-빈도 편두통 환자에서 시험 의지(readiness)가 높다. 편두통은 만연한 장애이며 발명가들은 이미 새로운 형태의 편두통 발명에 대한 연구에 참여할 의사가 있는 300 명의 대표명단을 가지고 있다. 추가적으로, 공동 신청자(co-applicant)는 두통 클리닉을 통해 및 USB의 신경과와 함께 큰 환자 풀에 접근하며 대략 100 명의 환자가 포함 기준을 충족시킨다. 상기 발명자는 50 명의 적격 환자의 모집에 어떠한 문제도 예상하지 않는다.

[0191] *2.5.2. 포함 및 제외 기준*

[0192] 포함 기준: 개체

[0193] 1. 18 세와 65 세 사이이다.

[0194] 2. ICHD-3 베타 분류 기준(ICHD-3 Beta Classification criteria)에 따라 편두통(전조증상이 있거나 없음)으로 이전에 진단되었다.

[0195] 3. 편두통 중 적어도 2 회가 4 시간 이상 지속되며 매달 5 내지 14 회(지난 3 달에 걸쳐)를 경험한다.

[0196] 4. 50 세 미만의 편두통 개시 연령을 가진다.

[0197] 5. 편두통에 대한 임의의 예방 약물(편두통 증상의 급속 완화를 위해 복용되는 약물의 제외)뿐만 아니라 식이 보충제(예를 들어 Q10, 리보플라빈 등)의 유형, 복용 또는 빈도를 개시하거나 변화하는 것 및 임상의의 의견에서 본 연구의 기간 동안 본 연구의 목표에 방해될 수 있는(예를 들어 항우울제, 항경련제, 베타차단제 등) 편두통 이외의 지시에 대해 삼가는 데 동의하였다.

[0198] 6. 편두통에 대한 임의의 예방 약물(편두통 증상의 급속 완화를 위해 복용되는 약물의 제외)뿐만 아니라 식이 보충제(예를 들어 Q10, 리보플라빈 등)의 종류, 복용 또는 빈도 및 임상의의 의견에서 본 연구의 목표에 방해될 수 있는(예를 들어 항우울제, 항경련제, 베타차단제 등) 편두통 이외의 지시에 대해 연구 개시 전 적어도 3 개월 동안 변화하지 않았다.

[0199] 7. 케톤생성 산제 또는 위약을 의도된 대로 사용하는 것에 동의하고, 추적 관찰 요구사항을 포함하는 연구의 모든 요구사항에 따르며, 개체의 일지 및 다른 자기-평가 설문지에서 요구된 연구 데이터를 기록하고 혈액 샘플을 채취하는 것에 동의한다.

[0200] 8. 서면 정보제공 동의서를 제공할 수 있다.

[0201] 제외 기준: 개체

[0202] 1. 연구 동안 경구 또는 주사가능한 스테로이드를 필요로 하는 수반하는 의학적 병태가 있다.

[0203] 2. 조사자의 의견으로 연구 평가를 혼동시킬 수 있는 임의의 중대한 신경학적, 정신적 또는 기타 의학적 병태의 병력이 있다.

[0204] 3. 현재 갑상선 질환으로 치료받거나 이의 병력이 있다.

[0205] 4. 심혈관 질환(특히 고혈압) 또는 이의 병력이 있다.

[0206] 5. 이차성 두통으로 의심되는 알려진 병력이 있다.

[0207] 6. 현재 단순한 진통제 또는 비-스테로이드성 항-염증 약물(NSAIDs) 또는 트립탄을 두통 또는 다른 인체 통증으로 매달 10 일 이상 복용한다.

[0208] 7. 현재 오피오이드(opioid)를 처방하여 복용한다.

[0209] 8. 약물 남용 두통(medication overuse headache: MoH)에 대한 이전의 진단이 있었고, 이는 지난 6 개월 내에 삽화성 편두통으로 되돌려졌다.

[0210] 9. 만성 편두통에 대한 ICHD-3 베타 분류 기준을 충족시킨다(두통이 매월 15 일 이상).

[0211] 10. 편두통의 예방을 위한 적어도 3 부류의 약물 치료법(2 개월 이상)의 알맞은 시도를 실패하였다.

[0212] 11. 편두통 예방을 위한 수술을 받았다.

[0213] 12. 지난 6 개월 이내에 보톡스 주사를 맞았다.

[0214] 13. 임신 중 또는 연구 기간 동안, 또는 출산 연도 중 임신을 계획하고 허용된 피임 형태를 사용하기를 원하지 않는다.

[0215] 14. 임의의 다른 치료적 임상 조사에 참여하고 있거나 지난 30 일 내에 임상 시험에 참여하였다.

[0216] 15. 취약 계층에 속하거나 정보제공 동의서를 제공, 추적 관찰 요구사항 준수, 자체 평가를 제공할 수 있는 능력이 손상된 임의의 상태에 있다(예를 들어 노숙자, 발달 장애자 및 수감자).

[0217] 16. 호르몬-기초 피임법을 시작, 변화 또는 중지하려고 생각하고 있다.

[0218] 2.6. 통계

[0219] ***일차 목표***는 중등- 내지 고-빈도 삽화성 편두통환자에서 기저선으로부터 중재의 마지막 4 주까지 매 4 주마다 편두통 일수에서의 감소에 관하여 위약에 대한 케톤생성 보충제의 우월성을 보여주는 것이다. ***일차 종결점***인, 치료의 마지막 4 주간의 편두통 일수는, 각 환자에 대해 위약 치료 기간 후에 한 번 및 시험약 치료 기간 후에 한 번으로 두 번 측정될 것이다. 치료 시작 전 4 주간의 편두통 일수는 치료 기간 모두에 대해 평가될 것이므로 공변량으로 사용되는 것보다는 두 가지 기저치일 것이다. 이것은 기저선 편두통 빈도 및 이월(carry-over) 효과 임의의 잠재적인 계절적 변동 또는 이어지는 효과를 보정하는 것을 목표로 한다.

[0220] 일차 분석은 ***선형, 혼합 효과 회귀 모델***을 사용하여 수행될 것이다. 일차 모델은 일차 종결점 - 반응 변수로서 치료의 마지막 4 주에서 편두통 일수 - 공변량으로서 각각의 기저치, 주요 효과로서 치료(시험약 대 위약) 및 기간(일차 대 이차), 두 개의 상호작용 용어 "치료 x 기간" 및 "치료 x 기저치", 무작위 효과로서 환자를 포함할 것이다. 치료와 기간 사이의 중대한 상호작용 용어는 이월 효과를 나타낸다. 일차 종결점이 기저치과 얼마나

밀접한 상호관계가 있는지 알려지지 않았기 때문에, 모델에 공변량으로서 기저선을 포함시키는 것이 합리적인지는 알 수 없다. 따라서, 상기 언급한 일차 모델은 Akaike's Information Criterion(AIC)를 수단으로 상호작용 용어 "치료 x 기저치"가 없는 모델 및 두 상호작용 용어 "치료 x 기저치" 및 공변량으로서 기저치가 없는 모델에서 비교될 것이다.

[0221] 상기 일차 분석은 ITT 세트에서 수행될 것이다. 누락된 수치는 섹션 11.5에서 설명한 바와 같이 제시될 것이다.

[0222] ***하위그룹 분석***: 하기 사전 정의된 하위그룹이 조사될 것이다: 성별(남성/여성), 전조증상이 있는 편두통(예/아니오), 편두통 일수의 기저선 빈도(중등=5-9 일/4 주; 고=10-14 일/4 주). 각각의 하위그룹에 대해, 상기 하위그룹의 주요 효과 및 상호 작용 용어 "서브그룹 x 치료"가 상기 설명된 통계 모델에 추가될 것이다. 상호 작용 효과에 대한 경향($p < 0.10$)의 경우 - 하위그룹 사이에 치료 효과에서 차이를 표시함 - 별도의 모델이 각각의 하위그룹에 대해 적합할 것이다.

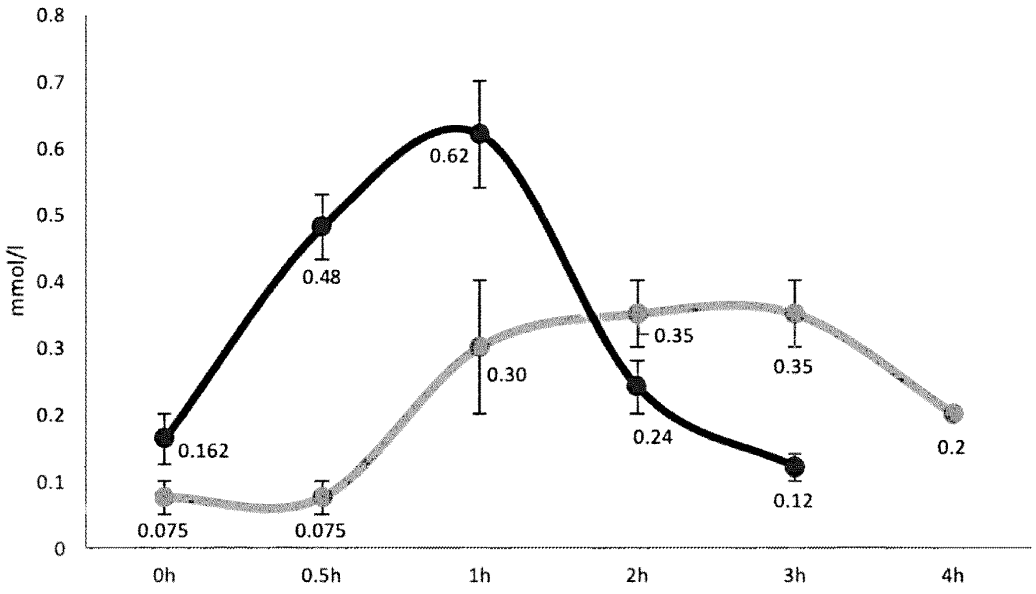
[0223] ***민감도 분석:*** 하위그룹 분석 없이, 주요 분석은 PP 세트에서 반복될 것이다. ITT 분석의 결과로부터의 잠재적인 편차가 상세히 설명될 것이다.

[0224] ***이차 종결점***은 이용가능하다면, 공변량으로서 대응하는 기저선 측정과 함께 일차 종결점에 대해 설명된 바와 같이 분석될 것이다. 추가적인 탐색적 목표는 추적 관찰 기간의 기저선으로부터 마지막 4 주까지 매 4 주마다 편두통 일수와 BK 수준의 상관관계를 조사하는 것이다. 두 변수의 시간 과정이 그래픽으로 게시되고 검사될 것이다. 추가적으로, 교차-상관(cross correlation)이 계산될 것이다. 다른 탐색적 목표(유전자 발현 변화, 산화 스트레스의 마커 변화 및 치료 반응에 근거한 잠재적인 유전적 기초)에 대한 통계적 고려사항은 하기에 요약되어 있다.

[0225] 상기 통계 분석은 R(http://www.r-project.org/)을 사용하여 수행할 것이다.

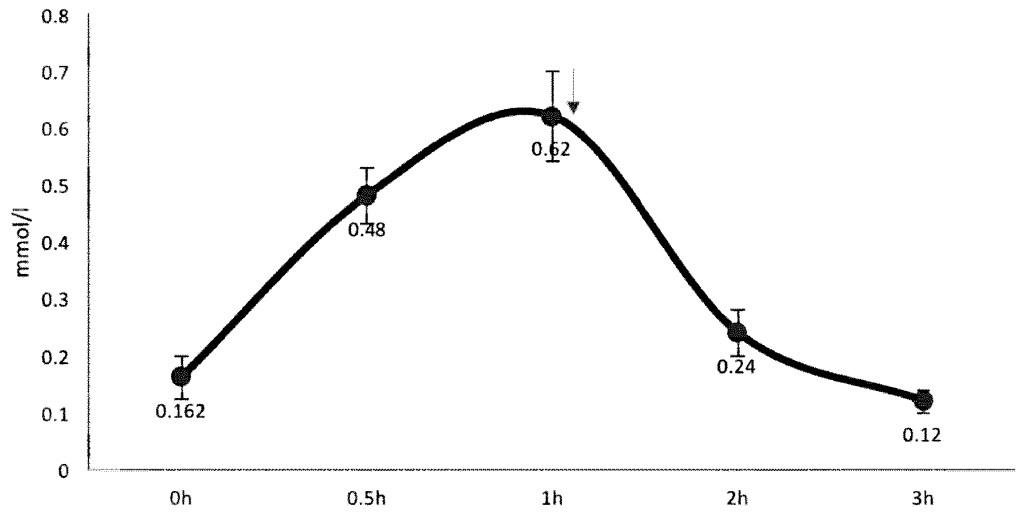
도면

도면1

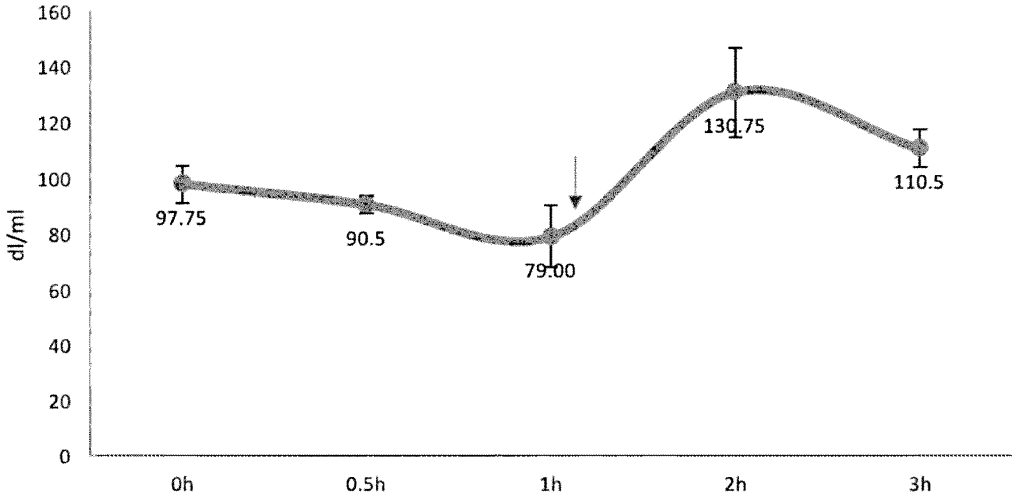


도면2

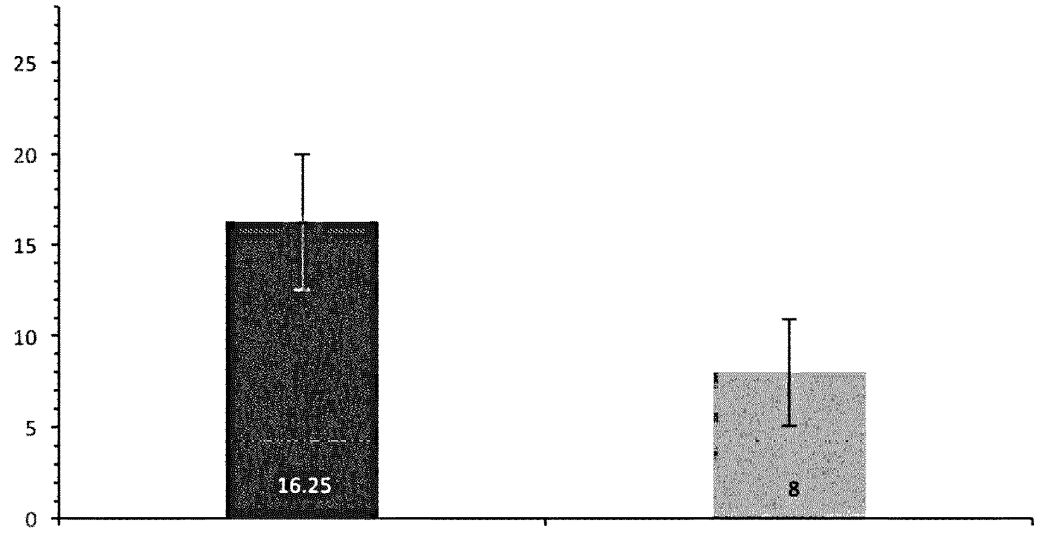
A


0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
mmol/l
0.162
0.48
0.62
0.24
0.12
0h
0.5h
1h
2h
3h

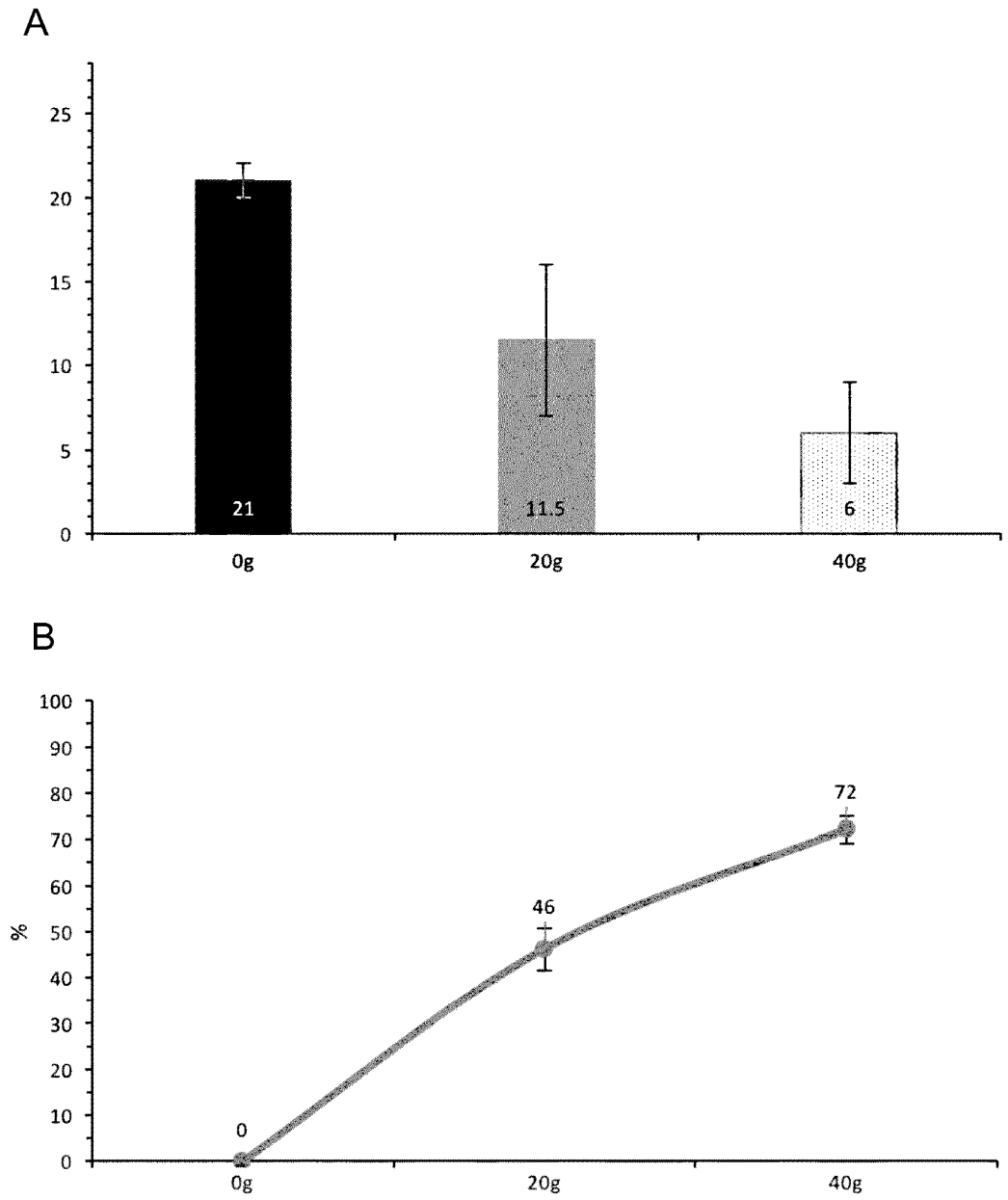
B


160
140
120
100
80
60
40
20
0
dl/ml
97.75
90.5
79.00
130.75
110.5
0h
0.5h
1h
2h
3h

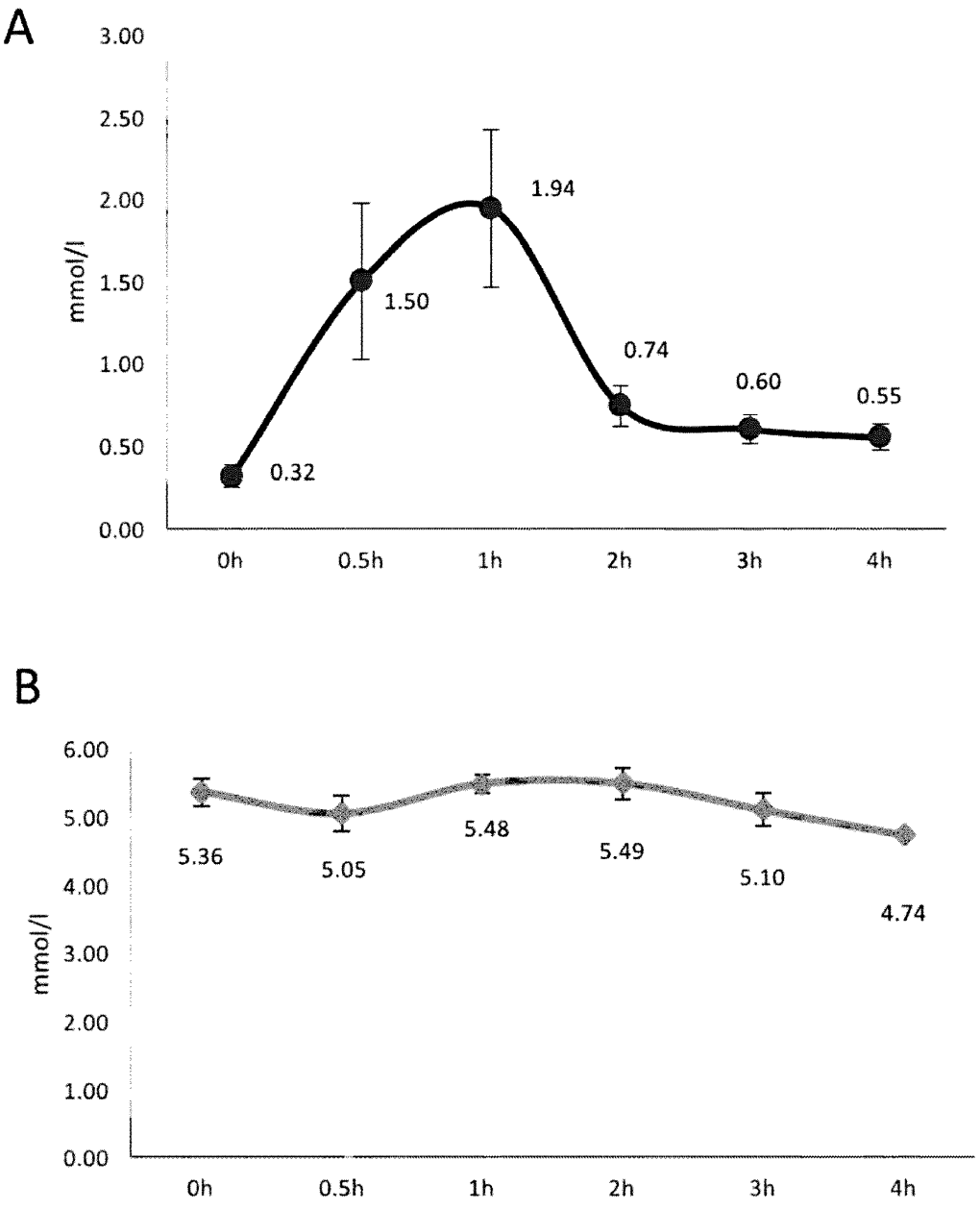
도면3



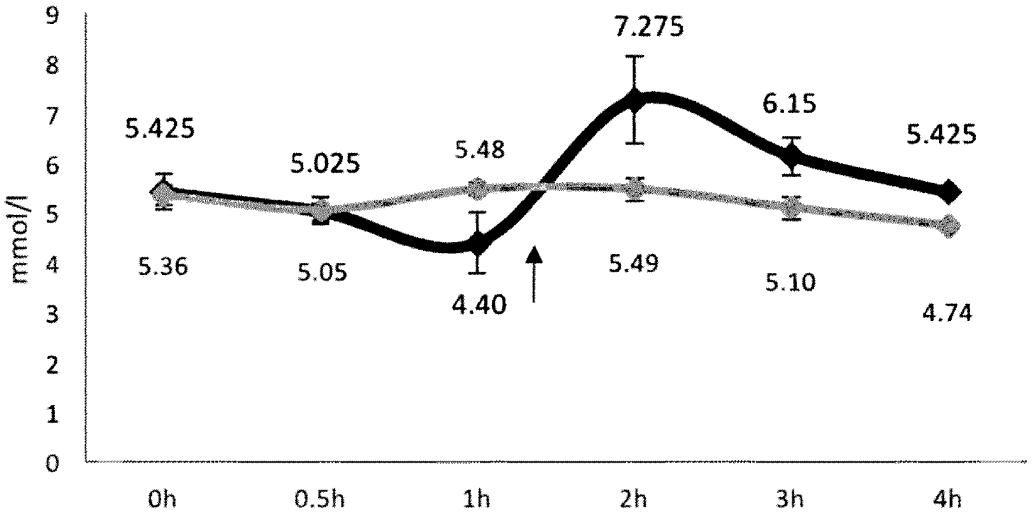
도면4


A
25
20
15
10
5
0
21
11.5
6
0g
20g
40g
B
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
%
0
46
72
0g
20g
40g

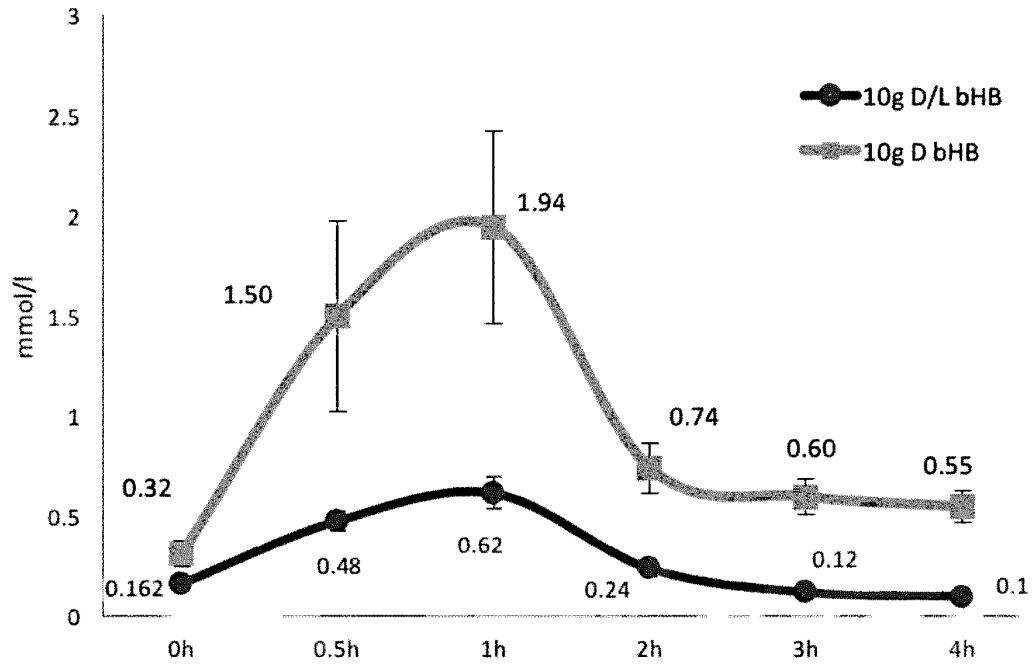
도면5


A
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
mmol/l
0.32
1.50
1.94
0.74
0.60
0.55
0h
0.5h
1h
2h
3h
4h
B
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
mmol/l
5.36
5.05
5.48
5.49
5.10
4.74
0h
0.5h
1h
2h
3h
4h

도면6


9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
mmol/l
5.425
5.025
5.48
7.275
6.15
5.425
5.36
5.05
4.40
5.49
5.10
4.74
0h
0.5h
1h
2h
3h
4h

도면7


3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
mmol/l
10g D/L bHB
10g D bHB
0.32
1.50
1.94
0.74
0.60
0.55
0.162
0.48
0.62
0.24
0.12
0.1
0h
0.5h
1h
2h
3h
4h

도면8

