



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년05월11일  
(11) 등록번호 10-1734152  
(24) 등록일자 2017년05월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/21 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)  
A61K 31/195 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2011-7002864  
(22) 출원일자(국제) 2009년07월02일  
심사청구일자 2014년07월01일  
(85) 번역문제출일자 2011년02월07일  
(65) 공개번호 10-2011-0043648  
(43) 공개일자 2011년04월27일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/049609  
(87) 국제공개번호 WO 2010/003114  
국제공개일자 2010년01월07일  
(30) 우선권주장  
61/078,214 2008년07월03일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO2008005818 A1  
WO2008005818 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
액세라인크  
미국, 콜로라도 80021, 브룸필드, 수트 780, 380  
인터로켄 크레센트  
(72) 발명자  
헨더슨, 샤뮤엘 티.  
미국 콜로라도 80403, 골든, 하이웨이 72, 29809  
(74) 대리인  
특허법인다나

전체 청구항 수 : 총 7 항

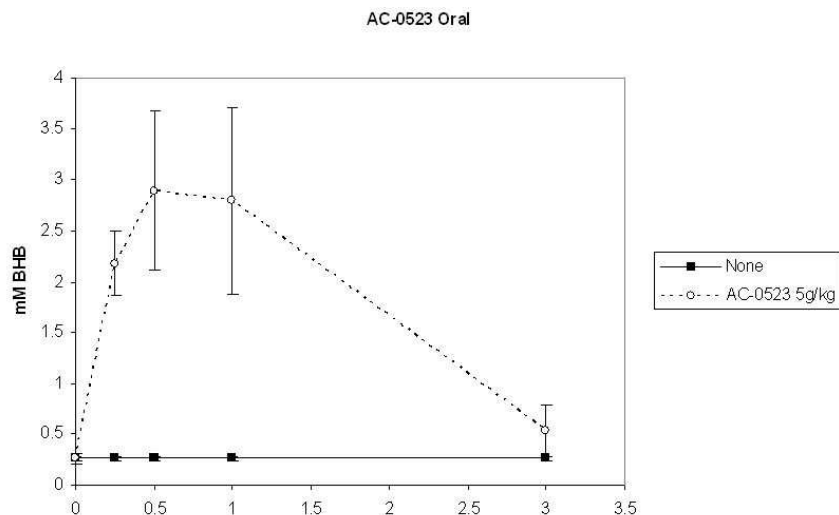
심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 신경계 장애의 치료를 위한 아세트아세테이트의 모노글리세리드 및 유도체

(57) 요약

본 발명은 알츠하이머병, 파킨슨병, 프리이드라이히 운동실조증(FRDA), GLUT1-결함성 간질, 레프리코니즘 및 랩손-멘델할 증후군, 관상동맥 우회 이식(CABG) 치매, 마취-유도 기억 상실, 노화성 기억력 손상(AAMI), 외상성 뇌손상(TBI), 헌팅턴병 등과 같은 신경성 대사저하와 관련된 신경계 질환의 치료, 예방, 저해 또는 완화를 위해 아세트아세테이트의 모노글리세리드 및 대사 전구체를 이용하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1b



## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

환자의 케톤체 혈중 농도를 상승시키기에 유효한 양의 모노아세토아세틴 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 알츠하이머병, 노화성 기억력 손상 또는 파킨슨병 치료용 약제학적 조성물:

상기 조성물은 D-β-하이드록시부티르산 또는 그의 상응하는 염의 공급원은 포함하지 않는다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 케톤체의 상승된 농도는 하이드록시부티레이트 및 아세토아세테이트의 생리학적 비율의 정상 범위 내에서 환자의 혈액 내에 존재하는 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 모노아세토아세틴이 0.1 g/kg/일 내지 10 g/kg/일의 범위의 투여량으로 투여되는 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 환자의 케톤체의 혈중 농도는 상기 약제학적 조성물의 투여 후 2시간째에 0.2 mM 내지 20 mM까지 증가되는 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

상기 약제학적 조성물은 ApoE4(-)인 환자에게 투여되는 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,

상기 약제학적 조성물은 추가로 탄수화물 공급원을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서,

상기 탄수화물 공급원은 글루코스인 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

삭제

#### 청구항 10

삭제

#### 청구항 11

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 알츠하이머병, 파킨슨병, 프리이드라이히 운동실조증 (Friedreich's Ataxia, FRDA), GLUT1-결함성 간질(GLUT1-deficient Epilepsy), 레프리코니즘 및 램손-멘델할 증후군(Leprechaunism and Rabson-Mendenhall Syndrome), 관상동맥 우회 이식(Coronary Arterial Bypass Graft)(CABG) 치매, 마취-유도 기억 상실(anesthesia induced memory loss), 노화성 기억력 손상(age associated memory impairment)(AAMI), 외상성 뇌 손상(Traumatic Brain Injury)(TBI), 헌팅턴병 등과 같은 신경성 대사저하와 관련된 신경계 질환의 치료, 예방, 저해 또는 완화를 위한 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] **알츠하이머병**

[0003] 알츠하이머병(Alzheimer's disease)(AD)은 일차적으로 노인들에게 나타나는 진행성 신경변성 장애이다. 1984년에, Blass와 Zemcov (Blass and Zemcov 1984)는 콜린성 뉴런의 일부에서 대사의 감소로 인해 AD가 야기되는 것으로 제안했다. 그러나, AD가 콜린성 시스템에 제한되는 것이 아니라, 많은 유형의 트랜스미터 시스템, 그리고 여러 별개의 뇌 영역과 관련되어 있음이 밝혀졌다. 뇌 영상 기술은 AD 환자에서의 방사선 동위원소로 레이블된 글루코스의 감소된 섭취를 밝혀냈으며, 이러한 결함이 치매 발생의 임상적인 징후 전에 잘 탐지될 수 있음을 밝혔다 (Reiman, Caselli et al. 1996). 뇌 글루코스 대사의 측정은 AD에서 글루코스 대사가 20-40% 감소되어 있고, 이것이 치명적으로 낮은 ATP 농도를 야기함을 나타낸다.

[0004] 감소된 글루코스 대사의 이유는 아직 불명확하나, 아밀로이드 전구체 단백질(amyloid precursor protein (APP))의 프로세싱과 관련된 것일 수 있다. APP의 프로세싱을 변경하는 돌연변이가 연루되어 있음이 조기 발병 AD에서 밝혀진 바 있다. 조기 발병은 60세 전에 나타나며, 많은 사례에서 세 개의 유전자에서의 돌연변이와 관련되어 있었다: APP, presenilin 1 (PS1) 및 presenilin 2 (PS2). 이들 유전자에서의 돌연변이는 APP 단백질의 비정상적인 프로세싱을 이끈다 (참고를 위해서는 다음 문헌을 참조 (Selkoe 1999)). 조사된 바에 따르면, 이들 병리학적 돌연변이는 뇌의 글루코스 대사에서의 조기 결함을 발생하게 한다. APP670/671 ("Swedish mutation")에서의 이중 돌연변이를 갖고 있는 개체들은 종종 치매의 임상적 소견이 분명하기 전에도 측두엽에서 글루코스 대사의 병리학적 감소를 나타낸다. APP V717F 트랜스젠을 갖고 있는 마우스는 뇌의 글루코스 대사에서의 결함을 나타낸다. 또한, presenilin 유전자는 글루코스 결핍에 대한 민감성을 직접적으로 증가시킬 수 있을 것이다.

[0005] AD에서의 감소된 뇌의 대사를 보충하려는 시도가 일부 성공을 거둔 적이 있다. AD 환자에서의 혈청 케톤체 농도의 상승은 인지 점수 (Reger, Henderson et al. 2004)와 USP를 향상시켰다. 그러나, 이 보고된 방법은 충분한 농도의 케톤체 생성을 위해 다량의 지방 투여를 요구한다. 그러므로, 다량의 지방 소비 없이도 케톤 농도를 상승시킬 수 있는 화합물에 대한 필요가 존재한다.

[0006] **파킨슨병(PD)**

[0007] 파킨슨병(Parkinson's disease, PD)은 알츠하이머병 이후 두번째로 가장 흔한 신경변성 질환인 진행성 신경변성 장애이다. PD의 추정 유병률은 일반 미국 인구의 0.3 퍼센트이고, 85세 이상의 인구에서의 유병률은 4 내지 5%이다. PD는 떨림, 근육경직, 수의 운동 장애 및 자세불안정을 포함하는 운동 이상을 특징으로 한다. PD의 일차적인 신경병리학적 특징은 흑색질 치밀부(substantia nigra pars compacta (SNpc))에서의 도파민성 뉴런의 상실 및 남아있는 도파민성 뉴런에서의 호산성 세포질내 봉입체(eosinophilic intracytoplasmic inclusions)(Lewy bodies)의 존재이다.

[0008] PD에 대한 최근 치료법은 모노아민 옥시다아제-B (MAO-B) 저해제인, 아만타딘 (Symmetrel), 또는 항콜린작용제를 포함한다. 그러한 약물은 온화한 증상을 소폭 개선할 수 있을 것이다. 그러나, 대규모의 세포 상실로 인해, 미국신경학회(American Academy of Neurology (AAN))는 도파민작용성 치료가 요구될 때 레보도파 또는 도파민 작용제를 추천한다. 전형적으로, 레보도파는 운동 불구의 개선이 필요한 이들에게 주어지며, 반면 도파민 작용제는 운동 합병증의 감소가 필요한 이들에게 주어진다. 일반적으로, 도파민 작용제는 온화한 질환을 갖는 보다 젊은 환자들에서 시작되는 반면, 레보도파는 중증 운동 증상을 갖는 보다 노령의 환자에서 시작된다.

- [0009] 초기 단계에서의 PD의 치료는 상대적으로 성공적으로 여겨질 수 있는 반면, 레보도파로의 치료 5년 후, 환자 중의 약 40퍼센트는 이상운동증으로 발전한다(즉, 머리, 몸통, 관절 및 때때로 호흡기 근육을 포함한 비자발성 무도성 형태 또는 상동형 운동). 환자들은 개별적인 레보도파 투여 후 이점이 약해짐을 특징으로 하는 위상-오프 효과("wearing-off" effect)를 경험하게 되는데, 이는 재발하는 파킨슨병 증상을 야기한다. 환자들은 또한 운동 상태에서의 비예측적인 갑작스런 변동을 특징으로 하는 온-오프 효과("on-off" effect)를 경험하게 된다. 그러므로, PD에 대한 보다 효과적인 치료, 특히 신경보호적인 치료에 대한 필요가 존재한다.
- [0010] 이따금 발생하는 PD의 원인은 불확실하지만, 여러 종류의 증거들이 산화적 인산화에서의 결함이 그의 병인에 기여할 것이라는 점을 제시하고 있다. 예를 들어, 1-메틸-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 (MPTP)은 미토콘드리아 전자전달계의 복합체 I을 차단하며, 도파민성 뉴런의 상실 및 PD의 전형적인 증상을 야기한다. 복합체 I 활성의 감소는 또한 PD 환자에서도 보고된 바 있다. 이러한 결함은 PD 환자의 뇌에서만뿐만 아니라 혈소판에서도 발견되었다.
- [0011] D-β-하이드록시부티레이트 (BHB)는 간세포에 의해 생성되고, 정상세포에서는 좀 덜 생산되는 케톤체이다. BHB는 굶을 때처럼 글루코스 공급이 제한될 때 뇌에서 대체적인 에너지원으로서 작용한다. BHB는 산화적 인산화를 향상시킴으로써, MPTP-연관 복합체 I 저해로부터 보호하는 것으로 밝혀진 바 있다 {Tieu, 2003 #295}.
- [0012] **프라이드라이히 운동실조증 (FRDA)**
- [0013] FRDA는 진행성 실조증, 비대심장근육병증, 인슐린-내성 당뇨병의 조기 발병, 허약 및 요절을 특징으로 하는 열성 질환이다. FRDA는 210개의 아미노산의 핵-코딩 미토콘드리아 단백질인 프라탁신(frataxin)의 결함에 의해 야기되는 유전 질환이다. 상기 단백질의 낮은 수준은 mRNA 수준의 감소를 이끄는 인트론성 GAA 반복의 확장에 의해 야기된다. FRDA 환자는 미토콘드리아성 효소 아코니타아제(aconitase)에서의 활성의 감소를 나타낸다. 아코니타아제는 Krebs (시트르산 또는 TCA 회로로도 알려짐)의 제1 단계인, 시트레이트의 이소시트레이트로의 전환을 맡고 있다. 인간에서의 프라탁신의 결함은 TCA 회로의 결함을 일차적으로 이끄는 것으로 여겨지고 있다.
- [0014] 최근 연구는 단식에 대한 정상적인 반응인 혈중 케톤체의 상승이 미토콘드리아의 시트레이트 및 이소시트레이트 수준을 증가시킬 수 있고 따라서 FRDA에서 발견된 아코니타아제에서의 차단을 극복할 수 있음을 보여준다. 케톤체-기반 치료는 이러한 그룹의 환자들에게 효과적인 치료를 제공할 수 있다.
- [0015] **GLUT1-결함성 간질**
- [0016] GLUT1-결함성 간질은 영아성 발작, 지연된 발달, 및 정신지체를 수반한 획득된 소두증을 특징으로 한다. GLUT1-결함성 간질은 GLUT1 유전자에서의 여러 유형의 돌연변이에 기인한다. GLUT1(Glucose transporter 1)은 혈류로부터 뇌로의 글루코스 이동에 대해 역할을 하는 주요 단백질이다. 표준 식이 조건 하에서, 뇌는 거의 전부 혈중 글루코스에 에너지를 의존한다. 그러나, 굶주림과 같은 일부 상황 하에서, 케톤체는 글루코스와는 다른 에너지원으로 제공될 수 있다. 케톤체는 뇌로의 이동을 위해 GLUT1에 의존하지 않으므로 GLUT1-결함 증후군에서 에너지를 제공할 수 있다. 케톤체 요법은 그러므로 이들 환자의 일생동안의 치료를 위한 실질적인 방법이 될 수 있을 것이다.
- [0017] **레프리카니즘 및 랩손-멘델할 증후군**
- [0018] 레프리카니즘 및 랩손-멘델할 증후군은 인슐린 저항성, 지속성 고혈당 및 성장의 지체를 특징으로 하는 희귀병이다. 대상체들은 20세를 지나기까지 거의 생존하지 못한다. 이들 증후군은 인슐린에 대한 친화성이 낮은 인슐린 수용체 유전자의 돌연변이에 기인한다. 최근 치료법은 인슐린의 투여량을 증가시키는 투여로 이루어져 있다 (일일 수천 유닛까지). 이러한 치료는 그의 수용체에 대한 낮은 인슐린 결합력으로 인해 약한 효과를 가져다준다. 케톤체는 PDH 다효소 복합체의 인슐린의 자극의 효과를 모방함으로써, Krebs TCA 회로 대사체 수준을 증가시키고, AT 형태의 에너지 방출을 증가시키고, 대사 효율을 향상시키는 것으로 밝혀진 바 있다. 케톤-풍부 또는 케톤체생성성 식이는 이들 증상의 효과적인 치료를 증명할 것이다.
- [0019] **기타 질환 및 증후군**
- [0020] 많은 수의 다른 질환 및 증후군들이 대사 저하와 연관되어 있다. 그러한 증상은 관상동맥 우회 이식(CABG) 치매, 노화성 기억력 손상, 마취-유도 기억 상실, 외상성 뇌 손상, 헌팅턴병 등을 포함한다. 대사 간섭은 그러한 고통을 겪고 있는 사람들을 도울 수 있음이 명백하다.
- [0021] **불충족된 필요**

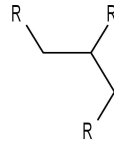
- [0022] 케톤체 기반 치료가 그러한 질환들에 대해 적당할 수 있음에도 불구하고, 현재의 방법들은 비실질적이거나 부적당하다. 케톤체생성성 식이는 그들이 적응하기 어렵게 만드는 낮은 탄수화물 섭취에 대해 지속적인 엄격한 고수를 요구한다.
- [0023] 1979년에, Birkhahn et al., ((Birkhahn, McMenamy et al. 1979))는 그들이 모노아세토아세틴 (MA)이라고 부르는 아세토아세테이트의 모노글리세리드의 합성을 기술하였다. 후속된 연구에서 (1986), Birkhahn, McMenamy 및 Border는 랫트에게 모노아세토아세틴을 정맥 내로 투여하여 모노아세토아세틴이 적합한 대체 에너지원인지를 시험하였다 (Birkhahn, Askari et al. 1986).
- [0024] 모노아세토아세틴에 대한 추가적인 연구는 Hirakawa 및 Birkhahn에 의해 확장된 공동-저자들에 의해 수행되었다. 2004년에 보고된 연구에서, Sawai et. al.은 여러 위암 세포주의 세포 배양에 대해 에너지원으로서의 모노아세토아세틴의 효과를 시험하였다(Sawai, Yashiro et al. 2004) (Takahata, Ohira et al. 2004).
- [0025] 알츠하이머병, 파킨슨병, 프리이드라이히 운동실조증 (FRDA), GLUT1-결합성 간질, 레프리코니즘 및 랩슨-멘델할증후군, 관상동맥 우회 이식(CABG) 치매, 마취-유도 기억 상실, 노화성 기억력 손상, 외상성 뇌 손상, 헌팅턴병 또는 파킨슨병과 같은 신경계 장애의 치료를 위한 모노아세토아세틴의 용도와 관련된 선행문헌은 없는 것으로 볼 수 있다. 모노아세토아세틴이 그러한 증상을 치료하기 위해 사용될 수 있다는 것은 본 발명의 새로운 시각이다.
- [0026] 여러 특허출원이 관련된 화합물에 대해 Birkhahn 및 공동발명자에 의해 출원되었다. USP 5,420,335, "Parenteral nutrients based on water soluble glycerol bisacetoacetates"는 1995. 5. 30.에 등록되었다. US 특허 5,693,850, "Nutritive water soluble glycerol esters of hydroxybutyric acid"는 1997. 12. 2.에 등록되었다. 한 계열의 특허와 출원은 발명자 Richard Veech에 의한 신경변성 장애의 치료를 위한 유사 화합물과 관련한 것으로, 이들은 USP 6323237, 6316038, 및 6207856 뿐만 아니라 다음을 포함하는 여러 출원을 포함한다: US2004/0266872, US2004/0171671 및 US2006/0280721. 그러나, Veech 특허는 "아세토아세테이트를 형성하는 1,3 부탄디올이나 글루코스의 전구체인 글리세롤 중 어떠한 것도 보통 산화환원제쌍인 D-β-하이드록시부티레이트의 일부가 아니다", 그리고 "케톤체의 생리화학적 비율은 주어질 수 있다. 그렇지 않다면, 전체 동물에서, 간은 그 자신의 미토콘드리아 유리 [NAD<sup>+</sup>]/[NADH]에 따라 케톤의 비율을 조정할 것이다. 케톤체의 비정상적인 비율이 주어진다면, 병리화학적 결과는 뚜렷한 가능성이 있다."고 교시하고 있다. 예컨대, US2004/0171671 [0054] 단락 참조.
- [0027] 그러므로, 본 발명이 하이드록시부티르산 또는 상응하는 염의 결여에서 투여되는 모노아세토아세틴 및 기타 아세토아세테이트 에스테르가 신경변성 장애를 효과적으로 치료하기 위해 사용될 수 있음을 보인다는 것을 확인할 수 있다. 그러므로, 상기 기술된 불충족된 필요에 대해 적용될 수 있을 것이다.
- [0028] 여기에서 참고된 모든 미국 특허 및 특허출원은 그들 전체로서 여기에서 참고하기 위해 삽입된다. 이들 특허 및 출원의 일부 목록은 예를 들어 다음을 포함한다: USSN 60/953,074, "Genomic testing in Alzheimer's disease and other diseases associated with reduced neuronal metabolism"(2007. 7. 31. 출원); USSN 60/917,886, "Inhibitors of acetyl-CoA Carboxylase for Treatment of hypometabolism"(2007. 5. 14. 출원); USSN 11/123,706, "Method for Reducing Levels of Disease Associated Proteins"(2005. 5. 3. 출원); USSN 11/424,429, "Method To Reduce Oxidative Damage And Improve Mitochondrial Efficiency" (2006. 6. 15. 출원); USSN 10/546,976, "Novel-Chemical Entities and Methods for their Use in Treatment of Metabolic Disorders" (2005. 8. 25. 출원); USSN 09/845,741(2001. 5. 1 출원); USSN 10/152,147 (2004. 12. 28 출원), 현재 USPN 6,835,750; USSN 11/021,920 (2004. 12. 22 출원); USSN 11/331,673 (2006. 1. 13 출원); USSN 11/611,114 (2006. 12. 14 출원); 및 USSN 11/771,431 (2007. 6. 29 출원).

## 발명의 내용

### [0029] 발명의 요약

- [0030] 본 발명은 대사저하 관련 질환을 겪고 있는 대상체에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 상기 환자의 케톤체 혈중 농도를 상승시키기에 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는 대사저하 관련 질환의 치료 방법을 포함한다:





[0031]

[0032]

상기 식에서, R은 각각 독립적으로 하이드록실 또는 아세토아세테이트의 에스터를 나타내고, 상기 조성물은 D-β-하이드록시부티르산 또는 그의 상응하는 염의 공급원을 포함하지 않는다.

[0033]

또다른 구체예에서, 상기 케톤체의 상승된 농도는 하이드록시부티레이트 및 아세토아세테이트의 생리학적 비율의 정상 범위 내에서 환자의 혈액 내에 존재한다. 상기 대사저하와 관련될 수 있는 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 프리이드라이히 운동실조증, GLUT1-결함성 간질, 레프리코니즘 및 랩슨-멘델할 증후군, 관상동맥 우회 이식치매, 마취-유도 기억 상실, 노화성 기억력 손상, 또는 헌팅턴병을 포함한다. 한 구체예에서, 화학식 I의 화합물 0.1 g/kg/일 내지 10 g/kg/일의 범위의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0034]

한 구체예에서, 상기 환자의 케톤체의 혈중 농도는 투여 후 약 2시간째에 0.2 mM 내지 20 mM까지 증가될 수 있다. 한 구체예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 모노아세토아세틴일 수 있다.

[0035]

본 발명의 방법은 또한 포유류의 ApoE 상태를 조사하고, 상기 포유류가 ApoE4(-)라면 치료 대상인 포유류로 선택하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 다른 구체예에서는, 제2의 조성물이 투여되고, 상기 조성물은 탄수화물 공급원을 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 상기 탄수화물 공급원은 글루코스일 수 있다. 또다른 구체예에서, 상기 조성물은 추가로 탄수화물 공급원을 포함할 수 있다. 상기 탄수화물 공급원은 글루코스일 수 있다.

[0036]

#### 발명의 상세한 설명

[0037]

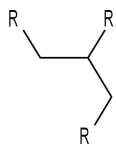
알츠하이머병, 파킨슨병, 프리이드라이히 운동실조증 (FRDA), GLUT1-결함성 간질, 레프리코니즘 및 랩슨-멘델할 증후군, 관상동맥 우회 이식(CABG) 치매, 마취-유도 기억 상실, 노화성 기억력 손상, 외상성 뇌 손상, 헌팅턴병 등과 같은 장애의 치료에 대한 필요성이 크다. 예를 들어, 알츠하이머병의 최근 치료는 상기 질환을 지연시키거나 치료하기 위해 거의 도움이 되지 못하고 있다. 본 발명에서 기술하고 있는 모노아세토아세틴과 같은 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물과 같은 케톤체 전구체의 사용은 충족되고 있지 않는 커다란 의학적 수요를 맞춰 줄 것이다.

[0038]

본 발명자들은 일전에 중쇄 트리글리세리드(TCM)의 경구 투여에 의한 고케톤혈증의 유도가 예측성 운화 또는 보통의 알츠하이머병 대상체의 인지 수행을 개선함을 보인 바 있다 (US patent 6,835,750; Reger, 2004 #136). 그러나, 이러한 치료는 투여되어야 할 MCT의 양이 많고, 일부 장의 무리를 야기할 수 있다. 본 발명에서, 본 발명자들은 MCT의 투여와 관련된 많은 문제점을 해결하는 새로운 발명을 개시한다.

[0039]

본 발명은 포유류에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 환자의 케톤체 혈중 농도를 상승시키기에 유효한 양으로 투여함으로써 고케톤혈증을 유도하는 것을 개시한다:



[0040]

상기 식에서,

[0041]

R은 각각 독립적으로 하이드록실, 아세토아세테이트의 에스터, 또는 아세토아세테이트의 전구체를 나타내고, 상기 조성물은 D-β-하이드록시부티르산 또는 그의 상응하는 염의 공급원을 포함하지 않는다. 화학식 I의 화합물은 또한 대사저하 관련 질환의 치료 방법에서 유용하게 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명은 모노아세토아세틴 (2,3-디하이드록시프로필 3-옥소부타노에이트)의 경구 및 정맥내 투여를 포함한다. 또다른 구체예에서, 본 발명은 글리세릴 비스세토아세테이트 (아세토아세테이트의 디글리세리드)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 본 발명은 아세토아세테이트의 트리글리세리드를 포함한다. 화학식 I에 따른 화합물은 포유류에서 순환하는 케톤체 농도를 높이며, 이는 신경변성 장애 및 대사저하 장애를 치료하기 위해 유용하다.

[0043]

일부 구체예에서, 대사저하 관련 질환은 하기 질환 중 어느 하나일 수 있다: 알츠하이머병, 파킨슨병, 프리이드라이히 운동실조증, GLUT1-결함성 간질, 레프리코니즘 및 랩슨-멘델할 증후군, 관상동맥 우회 이식치매, 마취-유도 기억 상실, 노화성 기억력 손상, 외상성 뇌 손상, 또는 헌팅턴병. 한 구체예에서, 치료되어야 할 대사저하

관련 질환은 알츠하이머병이다.

- [0044] 모노아세토아세틴 및 기타 화합물들을 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다.
- [0045] 본 발명자들은 모노아세토아세틴을 경구적으로 공급할 때 혈중 케톤체, 특히  $\beta$ -하이드록시부티레이트 ( $\beta$ HB)의 농도가 상승함을 밝혔다. 상승하는 산화환원쌍의 공급원인 D- $\beta$ -하이드록시부티레이트 없이 아세토아세테이트의 전구체를 투여하는 것이 병리학적 결과를 이끌 수 있음을 교시하는 당업계의 교시에도 불구하고, 놀랍게도, 생체 내에서 아세토아세테이트로 분해되는 모노아세토아세틴과 같은 아세토아세테이트의 전구체를 공급하는 것이 신경계 장애의 치료에 효과적임을 보였다.
- [0046] 케톤체는 뇌의 뉴런의 발달과 건강에 핵심적인 역할을 한다. 수많은 연구들에서 포유류의 신생아 뇌의 발달 동안 바람직한 기질이 케톤체임을 보인 바 있다 (참고를 위해서는, 다음 참고문헌을 참조 (Edmond, 1992 #43)). 노인에서조차도 성인 뇌에 의해 케톤체가 농도 의존적인 방식으로 이용됨을 증명하는 증거들이 많이 존재한다. 뇌에서 글루코스를 보충하는 케톤체의 능력은 뇌에서의 낮은 글루코스 이용율의 상태를 치료하기 위해 사용되어 왔다. GLUT-1은 중추신경계(CNS)로 글루코스를 운반하는 구성적인 글루코스 운반자(constitutive glucose transporter)이다. 뇌의 높은 글루코스 요구량은 Glut-1 유전자가 두 개의 기능적인 카피로 존재하도록 요구한다. 만일 하나의 Glut-1 카피가 불능이면 이는 GLUT-1 결함 증후군을 야기한다. 발생동안 결과적인 낮은 글루코스 수준은 지연된 발생 및 소두증을 야기한다. 이들 증후군의 일부 경감은 케톤성 식이의 투여에 의해 혈청 케톤 농도를 증가시킴으로써 달성할 수 있다.
- [0047] 이들 화합물은 지방산의 산화를 증가시키는 효과를 모방할 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니나, 모노아세토아세틴과 같은 화학식 I의 화합물을 포함한다. 아세토아세테이트의 전구체는 투여시 아세토아세테이트를 직접적으로 생성되게 하는 화합물을 포함한다. 그러한 화합물은 상기 전구체 화합물에 작용하여 아세토아세테이트를 만드는 효소의 작용에 의해, 또는 pH, 온도 또는 기계적인 작용의 변화에 의해 아세토아세테이트를 생성되게 한다. 그러한 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니나, 아세토아세테이트의 다이머, 트라이머 또는 다른 올리고머, 아세토아세테이트의 에스테르 및 아마이드 및 황 결합과 같은 다른 결합을 포함하는 사카라이드를 포함한다.
- [0048] 본 발명의 조성물을 통한 고케톤혈증의 유도가 감소된 글루코스 이용과 관련한 증상들을 완화시킬 것이라는 점은 본 발명자의 새로운 시각이다.
- [0049] 간질과 관련하여, 선행기술에서는 지방을 높이고 탄수화물을 제한하는 케톤성 식이 처방을 제공하였다. 요약하면, 그러한 식이의 근거는 장쇄 또는 중쇄 트리글리세리드든지 간에, 다량의 지방의 섭취가 탄수화물 농도가 부재하거나 제한된 매우 엄격한 식이의 맥락에서 혈중 케톤 농도를 증가시킬 수 있다는 점이다. 탄수화물 및 인슐린의 제한은 지방 조직에서 재-에스테르화를 방해한다고 여겨지고 있다. 선행기술과는 대조적으로, 본 발명은 케톤성 식이의 맥락에서 벗어나 예를 들어, 모노아세토아세틴과 같은 화학식 I의 화합물의 투여를 제공하고 주장한다. 또한, 하기 실시예 부분에서는 탄수화물을 포함하는 예시적인 제제를 제공한다.
- [0050] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 탄수화물 공급원과 함께 투여되거나 탄수화물 공급원과 함께 제제화될 수 있다. 탄수화물 공급원은 1종 이상의 탄수화물을 포함할 수 있다. 탄수화물 또는 사카라이드는 대개 알데하이드 또는 케톤 기능기의 일부가 아닌 탄소 원자 각각에 많은 하이드록실기가 부가되어 있는 직쇄 알데하이드 또는 케톤인 일반적으로 단순한 분자이다. 탄수화물은 모노사카라이드, 디사카라이드, 폴리사카라이드 및/또는 올리고사카라이드일 수 있다. 본 발명에 적당한 탄수화물은 포유류의 소화 과정에서 적어도 탄수화물의 일부분이 모노사카라이드로서 획득될 수 있는 탄수화물이다. 한 구체예에서, 상기 탄수화물은 모노사카라이드이며, 선택적으로 글루코스, 프락토스 및/또는 갈락토스일 수 있다. 또다른 구체예에서, 탄수화물은 디사카라이드이며, 선택적으로 수크로스 및/또는 락토스일 수 있다.
- [0051] 대사성 어췌버트를 포함하는 제1조성물 및/또는 제2조성물을 포함하는 약제학적 조성물의 제제화를 통해 추가적인 이익을 얻을 수 있다. 대사성 어췌버트는 비타민, 미네랄, 항산화제 및 기타 관련된 화합물들을 포함한다. 그러한 화합물들은 이에 제한되는 것은 아니나, 아스코르브산, 비오틴, 칼시트리올, 코발라민, 엽산, 니아신, 판토텐산, 피리독신, 레티놀, 레티날(레티알데하이드), 레티노산, 리보플라빈, 티아민,  $\alpha$ -토코페롤, 피틸메나퀴논, 멀티프레닐메나퀴논, 칼슘, 마그네슘, 소듐, 알루미늄, 아연, 칼륨, 크로뮴, 바나듐, 셀레늄, 인, 망간, 철, 플로린, 구리, 코발트, 몰리브데늄, 요오드를 포함하는 목록으로부터 선택될 수 있다. 따라서, 대사성 어췌버트, 케톤체 수준을 증가시키는 화합물 및 TCA 사이클 중간체로부터 선택되는 성분들의 조합은 알츠하이머병, 파킨슨병, TBI, 헌팅턴병, 및 간질을 포함하는 대사저하와 관련된 질환의 치료 및 예방을 위한 이익을 증명할 것이다.

[0052] 본 발명의 조성물은 필요에 따라 또는 원하는 근거에 따라 투여될 수 있다. 본 조성물은 한달에 한 번, 한 주에 한번, 매일, 또는 매일 한번 이상 투여될 수 있다. 유사하게, 투여는 격일, 격주, 격월, 매 3일, 매2주, 또는 매3월마다, 매 4일, 매4주, 매4월 마다 등과 같이 투여될 수 있다. 투여는 일일 여러 번 투여될 수 있다. 통사적인 식이 요구에 대한 보충제로서 이용될 때, 상기 조성물은 포유동물에게 직접적으로 투여되거나 다르게는 식사 또는 음료와 혼합하거나 접촉시켜 투여될 수 있다. 식사 또는 음료로서 이용될 때, 투여 기술은 당업계에 잘 알려져 있을 것이다. 투여는 또한 예를 들어, 포유류에서의 치료 요법의 일부로서, 규칙적인 기반을 두고 수행될 수 있다. 치료 요법은 상기 정의된 바와 같은 특성을 향상시키기에 필요한 양으로 본 발명의 조성물의 포유류에 의한 규칙적인 섭취를 이끄는 것을 포함할 수 있다. 규칙적인 섭취는 일일 또는 월을 기반으로, 하루에 한번, 또는 하루에 두 번, 세 번, 네 번, 또는 그 이상일 수 있다. 유사하게, 규칙적인 투여는 격일 또는 격주로, 매2일 또는 매2주마다, 매2일 또는 매2주마다, 매4일 또는 매4주마다, 매5일 또는 매 5주마다, 매6일 또는 매6주마다 이루어질 수 있으며, 그러한 요법에서, 투여는 매일 수회될 수 있다. 규칙적인 투여의 목적은 여기에서 예시한 바와 같이, 본 발명의 조성물을 최적의 투여량으로 포유류에게 제공하고자 하는 것이다.

[0053] 여기에서 제공된 조성물은, 한 구체예에서, 때때로 여기에서 "연장된" 기간으로 일컬어지는 "장기간"의 소비를 위해 의도된다. 여기에서 사용된 장기간의 투여는 일반적으로 한 달을 넘는 기간을 말한다. 2 달, 3 달, 또는 4 달보다 긴 기간은 본 발명의 한 구체예로 포함된다. 또한, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10달 이상의 긴 기간을 포함하는 보다 연장된 기간을 포함하는 구체예들이 포함된다. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 년 또는 그 이상을 넘는 장기간의 사용 또한 고려된다. 일부 경우에서, 상기 기술된 규칙적인 기반에 근거하여, 환자가 그의 남은 여생동안 본 조성물의 소비를 계속하여야 하는 경우도 생각할 수 있다. 여기에서 사용된 규칙적인 기반은 상기 조성물을 적어도 주당 투여하거나 소비하는 것을 말한다. 보다 빈번한 투여 또는 소비, 예컨대 주당 2회 또는 3회 또한 포함된다. 또한, 적어도 일일 1회 소비를 포함하는 요법 또한 포함된다. 당업자는 혈액(소변 또는 뇌 척수액) 중의 케톤체 또는 특이적인 케톤체의 농도를 투여 빈도 결정을 위한 수치 측정을 통해 달성할 수 있음을 인식할 수 있을 것이다. 여기에서 명시적으로 예시하지 않더라도, 허용가능한 범위 내의 측정된 화합물의 혈중 농도의 유지를 허용하는 임의의 빈도가 여기에서 유용하게 고려될 수 있을 것이다. 당업자는 투여 빈도가 소비되거나 투여되는 본 조성물의 기능일 수 있으며, 일부 조성물은 측정된 화합물(예컨대, 케톤체)의 원하는 혈중 농도를 유지하기 위해 보다 빈번히 또는 보다 덜 빈번히 투여하는 것이 요구될 수 있음을 인식할 수 있다.

[0054] 일반적으로, 유효량은 (1) 치료되어야 하는 것으로 고려되는 질환의 증상을 감소시키거나, 또는 (2) 치료되어야 하는 것으로 고려되는 질환을 치료하는 것과 관련된 약동학적인 변화를 유도하는 것이다. 예를 들어, 알츠하이머병에 대해, 유효량은 인지 점수를 증가시키거나: 치매의 진전을 느리게 하거나: 적용된 환자의 예상수명을 증가시키기에 유효한 양을 포함한다. 유효량은 또한 특정 생물학적인 결과를 달성하기에 유효한 여기에서 기술된 화합물 또는 조성물의 양을 말한다. 상기 언급된 증상의 일부의 치료를 위한 유효량은 적어도 하나의 신경정신학적 테스트 상의 향상된 결과에 의해 평가될 수 있으며, 예를 들어 이러한 신경정신학적 테스트는 알츠하이머병, 파킨슨병, 프리이드리히 운동실조증, GLUT1-결함성 간질, 레프리카니즘 및 램손-멘델할 증후군, 관상동맥 우회 이식치매, 마취-유도 기억 상실, 노화성 기억 손상, 외상성 뇌 손상, 또는 헌팅턴병을 포함한 대사저하 관련 질환을 평가하기 위해 공지된 임의의 신경정신학적 테스트를 포함한다. 그러한 신경정신학적 테스트의 예는 ADAS-cog, MMSE, 스트룹 색상 단어 간섭 과제(Stroop Color Word Interference Task), 웨슬러 기억 척도-III의 논리 기억 서브테스트(Logical Memory subtest of the Wechsler Memory Scale-III), 전문의에 의한 임상치매척도(Clinician's Dementia Rating), 및 전문의에 의한 인터뷰 기초 인상 변화 평가(Clinician's Interview Based Impression of Change)를 포함한다. 상기 언급된 증상의 치료를 위한 유효량은 정신정 안정성, 기억/상기능, 문제 해결력, 추론력, 사고력, 판단력, 학습력, 지각력, 직관력, 의식, 주의력과 같이 당업계에서 적당한 임의의 수단에 의해 측정되는 뇌의 적합한 생리학적 능력에서의 개선을 포함한다.

[0055] 개개인에 있어서의 상기 카테고리 또는 특이적 종류들 중 어느 하나의 질 또는 기능의 저하는 일반적으로 상기 질 또는 기능의 개선 또는 향상과는 반대이다. 본 발명의 조성물의 (상기 논의한) "유효량"은 저하를 예방하기 위해, 저하의 범위 또는 속도를 감소시키기 위해, 저하의 발생 또는 진행을 지연시키기 위해, 또는 이전의 저하로부터 개선을 유도하기 위해 요구되는 양일 수 있다. 저하의 예방, 감소, 또는 지연은 치료를 받지 않은 집단에 대해 상대적으로 고려될 수 있다. 저하의 예방, 감소 또는 지연은 또한 개개인 기준으로, 또는 일부 구체예에서는 인구 기준으로 측정되고 고려될 수 있다.

[0056] 바람직한 구체예에서, 케톤체생성성 화합물(ketogenic compound)은 다양한 용기 내로 삽입되는 투여 단위를 포함하는 조성물의 투여 편의 제제로 제공된다. 모노아세토아세틴과 같은 케톤체생성성 화합물의 투여량은 바람직



하계는 상기 언급한 알츠하이머병, 파킨슨병, 프리이드라이히 운동실조증, GLUT1-결합성 간질, 레프리코니즘 및 램손-멘델할 증후군, 관상동맥 우회 이식치매, 마취-유도 기억 상실, 노화성 기억 손상, 외상성 뇌 손상, 또는 헌팅턴병과 같은 대사저하 관련 질환을 겪고 있는 환자의 인지능 상승에 충분한 케톤체 농도의 생성을 위하여 유효량으로 투여될 수 있다.

[0057] 한 구체예에서, 케톤체생성성 화합물은 경구 투여될 수 있다. 또다른 구체예에서, 케톤체생성성 화합물은 정맥 내로 투여될 수 있다. 예를 들어, 모노아세토아세틴 및/또는 다른 케톤체생성성 화합물 제제의 경구 투여는 당 업계에 공지되어 있다.

[0058] 한 구체예에서, 본 발명의 임의의 조성물은 포유류 또는 환자에서 적어도 1종의 케톤체의 순환 농도를 증가시킨다. 한 구체예에서, 상기 순환하는 케톤체는 D-β-하이드록시부티레이트이다. 또다른 구체예에서, 상기 순환하는 케톤체는 보통의 산화환원체쌍, D-β-하이드록시부티레이트/아세토아세테이트의 등물의 혼합물이다. 한 구체예에서, 간은 그 자신의 미토콘드리아의 프리 [NAD<sup>+</sup>]/[NADH]에 따라 케톤의 비율을 조정한다. 순환하는 케톤체의 양은 치료 후 여러 시점에서 측정될 수 있으며, 한 구체예에서는, 혈액 중의 피크 농도에 가까울 것으로 예상되는 시점에서 측정될 수 있으나, 순환하는 케톤체는 또한 예측된 피크 혈중 농도 전 또는 후에 측정될 수도 있다. 일부 구체예에서, 측정되는 순환하는 케톤체는 D-β-하이드록시부티레이트; 아세토아세테이트; 또는 둘 다일 수 있다. 따라서, 이들 피크가 아닌 지점에서 측정된 이들 임의의 종류의 양은 선택적으로 조정하여 예상되는 피크 시점에서의 예상되는 수준으로 반영할 수 있다. 한 구체예에서, 예상되는 피크 시점은 약 2시간째일 수 있다. 순환하는 혈액 피크 농도 및 타이밍은 당업계에 알려진 바와 같이 개개인의 소화율, 동시섭취 또는 전 또는 후에 섭취되는 음식, 음료 등을 포함한 당업계에 알려진 인자들에 따라 변화될 수 있다.

[0059] 한 구체예에서, D-β-하이드록시부티레이트 종류의 도달된 피크 혈중 농도는 약 0.05 밀리몰라 (mM) 내지 약 50 mM일 수 있다. D-β-하이드록시부티레이트의 혈중 농도가 혈액 중에서 약 0.05 내지 약 50 mM로 올라갔는지를 측정하는 또다른 D-β-하이드록시부티레이트의 소변 배출이 상기 혈중 농도에 상응하는 농도인 데시리터당 약 5 밀리그램 (mg/dL) 내지 약 160 mg/dL의 범위에 있는지를 결정하는 것이다. 다른 구체예에서, D-β-하이드록시부티레이트의 피크 혈중 농도는 약 0.15 내지 약 2 mM, 약 0.15 내지 약 0.3 mM로 오를 수 있다. 다른 구체예에서, D-β-하이드록시부티레이트의 피크 혈중 농도는 적어도 약 0.05 mM로, 적어도 약 0.1 mM로, 적어도 약 0.15 mM로, 적어도 약 0.2 mM로, 적어도 약 0.5 mM로, 적어도 약 1 mM로, 적어도 약 2 mM로, 적어도 약 2.5 mM로, 적어도 약 3 mM로, 적어도 약 4 mM로, 적어도 약 5 mM로, 적어도 약 10 mM로, 적어도 약 20 mM로, 적어도 약 30 mM로, 적어도 약 40 mM로, 적어도 약 50 mM로 오를 수 있다. 또다른 구체예에서, 적어도 1종의 케톤체의 순환 농도는 약 0.1 mM; 0.1 내지 50mM의 범위, 0.2-20 mM의 범위, 0.3-5 mM의 범위, 및 0.5-2mM의 범위일 수 있다.

[0060] 본 발명의 조성물, 일부 구체예에서는 제1조성물에 대한 의 화합물, 즉 유효량의 케톤체 농도를 상승시킬 수 있는 유효량의 화합물의 투여량은 당업자에게 명백하며, 혈중에서 생성되는 케톤체의 양을 측정함으로써 통상적으로 결정될 수 있다. 케톤체의 농도를 상승시킬 수 있는 화합물이 모노아세토아세틴인 경우, 모노아세토아세틴 투여량은, 한 구체예에서, 0.05 g/kg/일 내지 10 g/kg/일의 범위의 모노아세토아세틴일 수 있다. 또다른 구체예에서, 상기 투여량은 0.25 g/kg/일 내지 5 g/kg/일의 범위의 모노아세토아세틴일 수 있다. 또다른 구체예에서, 상기 투여량은 0.5 g/kg/일 내지 2 g/kg/일의 범위의 모노아세토아세틴일 수 있다. 다른 구체예에서, 상기 투여량은 약 0.1 g/kg/일 내지 약 2 g/kg/일의 범위일 수 있다. 다른 구체예에서, 모노아세토아세틴의 투여량은 적어도 약 0.05 g/kg/일, 적어도 약 0.1 g/kg/일, 적어도 약 0.15 g/kg/일, 적어도 약 0.2 g/kg/일, 적어도 약 0.5 g/kg/일, 적어도 약 1 g/kg/일, 적어도 약 1.5 g/kg/일, 적어도 약 2 g/kg/일, 적어도 약 2.5 g/kg/일, 적어도 약 3 g/kg/일, 적어도 약 4 g/kg/일, 적어도 약 5 g/kg/일, 적어도 약 10 g/kg/일, 적어도 약 15 g/kg/일, 적어도 약 20 g/kg/일, 적어도 약 30 g/kg/일, 적어도 약 40 g/kg/일, 및 적어도 약 50 g/kg/일일 수 있다.

[0061] 편리한 단위 투여 용기 및/또는 제형은 정제, 캡슐, 로젠지, 크로키, 경질 캔디, 영양바(nutritional bars), 정량식 스프레이, 크림, 및 좌약 등을 포함한다. 상기 조성물은 젤라틴, 오일과 같은 약제학적으로 허용되는 부형제, 및/또는 다른 약제학적 활성 성분과 배합될 수 있다. 예를 들어, 대상 화합물과는 다른 치료제 또는 예방제와 유리하게 배합 및/또는 배합제로서 사용될 수 있다. 많은 예에서, 대상 조성물과 함께 투여하면 그러한 약물의 효능을 향상시킨다. 예를 들어, 상기 화합물들은 항산화제, 글루코스 이용의 효능을 향상시키는 화합물, 및 그의 혼합물과 함께 투여되어 유리하게 사용될 것이다 (예컨대, Goodman et al. 1996 참조).

[0062] 바람직한 구체예에서, 인간 대상체는 대사저하와 관련된 질환을 치료하거나 상기 질환의 발생을 예방하기 위해

요구되는 농도로, 예를 들어, 모노아세토아세틴과 같은 본 발명의 조성물을 정맥으로 주입한다. 정맥주사제는 당업계에 잘 알려져 있다.

[0063] 추가적인 대사성 어췌반트는 코엔자임 CoQ-10, 크레아틴, L-카르니틴, n-아세틸-카르니틴, L-카르니틴 유도체, 및 그들의 혼합물과 같은 에너지 향상 화합물을 포함한다. 이들 화합물은 다양한 수단에 의해 에너지 생산을 향상시킨다. 카르니틴은 지방산의 대사를 증가시킬 것이다. CoQ10은 미토콘드리아 내의 전자 수송 동안 전자 운반체로서 일한다. 따라서, 모노아세토아세틴과 같은 본 발명의 조성물에 대한 그러한 화합물들의 부가는 특히 영양학적으로 궁핍할 수 있는 개체들에 있어서 대사 효율을 증가시킬 것이다.

[0064] 모노아세토아세틴과 같은 본 발명의 조성물의 투여는 다량의 탄수화물이 동일 시점에 소비되더라도 상승된 케톤체 농도를 가져다 줄 수 있다(참고를 위해서는 다음 문헌을 참조 (Odle 1997); 또한 2001년 9월 21일 출원된 미국 특허가출원 60/323,995, "Drug Targets for Alzheimer's Disease and Other Diseases Associated with Decreased Neuronal Metabolism" 참조). 무엇을 먹든 주의깊은 모니터링이 필요하지 않으며, 환자의 순응도가 훨씬 간단하므로 본 출원인의 성취의 이점은 명확하다.

[0065] 한 구체예에서, 본 발명은 모노아세토아세틴 및 L-카르니틴 또는 L-카르니틴의 유도체를 함유하는 것과 같은 조성물의 동시 투여를 포함한다. 따라서, 예를 들어, 모노아세토아세틴을 함유하는 본 발명의 조성물은 상기 모노아세토아세틴의 이용을 증가시키기에 요구되는 양의 L-카르니틴과 배합될 수 있다. L-카르니틴과 모노아세토아세틴의 투여량은 대상체의 상태, 전달의 방법, 당업계에 공지된 기타 인자들에 따라 변동될 것이며, 여기에서 정의된 대사저하의 질환들을 치료하고 예방하기 위해 요구되는 정도로 혈중 케톤 농도를 올리기에 충분한 양일 것이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 L-카르니틴의 유도체는, 이에 제한되는 것은 아니나, 테카노일 카르니틴, 헥사노일 카르니틴, 카프로일 카르니틴, 라우로일 카르니틴, 옥타노일카르니틴, 스테아로일 카르니틴, 미리스토일 카르니틴, 아세틸-L-카르니틴, O-아세틸-L-카르니틴, 및 팔미토일-L-카르니틴을 포함한다. 한 구체예에서, 본 발명은 상승된 혈중 케톤 농도를 제공하는 모노아세토아세틴과 카르니틴의 혼합물을 포함하는 제제를 제공한다. 그러한 제제의 특성은 투여의 지속 및 경로에 따라 다를 것이다. 그러한 제제는 0.05 g/kg/일 내지 10 g/kg/일의 모노아세토아세틴 및 0.05 mg/kg/일 내지 10 mg/kg/일의 카르니틴 또는 그의 유도체의 범위 내일 수 있다. 한 구체예에서, 모노아세토아세틴 투여량은 0.05 g/kg/일 내지 10 g/kg/일의 범위의 모노아세토아세틴일 것이다. 보다 바람직하게는, 상기 투여량은 0.25 g/kg/일 내지 5 g/kg/일의 범위의 모노아세토아세틴일 것이다. 보다 바람직하게는, 상기 투여량은 0.5 g/kg/일 내지 2 g/kg/일의 범위의 모노아세토아세틴일 것이다. 일부 구체예에서, 카르니틴 또는 카르니틴 유도체의 투여량은 0.05 g/kg/일 내지 10 g/kg/일의 범위일 것이다. 보다 바람직하게는, 카르니틴 또는 카르니틴 유도체 투여량은 0.1 g/kg/일 내지 5 g/kg/일의 범위일 것이다. 보다 바람직하게는, 카르니틴 또는 카르니틴 유도체의 투여량은 0.5g/kg/일 내지 1 g/kg/일의 범위일 것이다. 예를 들어, 제제 및/또는 대상체에 따라 변경은 필연적으로 발생할 것이다.

[0066] 한 구체예에서, 본 조성물은 1-2000 mg의 카르니틴이 배합된 1-500 g 의 모노아세토아세틴의 범위를 포함하는 제제를 포함한다. 모노아세토아세틴의 양은 적어도 약 1 g, 적어도 약 10 g, 적어도 약 50 g, 적어도 약 100 g, 적어도 약 150 g, 적어도 약 200 g, 적어도 약 250 g, 적어도 약 300 g, 적어도 약 400 g일 수 있다. 카르니틴의 양은 적어도 약 1 mg, 적어도 약 50 mg, 적어도 약 100 mg, 적어도 약 250 mg, 적어도 약 500 mg, 적어도 약 1000 mg, 적어도 약 1250 mg, 또는 적어도 약 1500 mg일 수 있다. 보다 더 바람직한 제제는 500 mg의 L-카르니틴이 배합되고 50 g 의 모노- 및 디-글리세리드로 유화된 50 g 모노아세토아세틴을 포함한다. 그러한 제제는 건강한 인간 대상체에서 3 내지 4시간 동안 잘 견디고 고케톤혈증을 유도할 수 있다.

[0067] 또다른 구체예에서, 본 발명은 환자의 유전형 또는 특정 대립형질의 조사를 추가로 포함한다. 이 방법은 추가로 조사 결과에 근거한 치료 대상 환자를 선택하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 환자의 아포리포프로테인 E 유전자에 대한 환자의 대립형질이 조사된다. 일부 예에서, 본 발명자는, 모노아세토아세틴을 포함하는 본 발명의 조성물로 케톤체 농도의 상승이 유도될 때 E4 대립 형질을 갖는 이들보다 비-E4 캐리어가 보다 더 잘 수행함을 교시한다. 추가로, E4 대립형질을 갖는 이들은 공복 케톤체 농도가 더 높고, 이 농도는 24시가 간격에 이를 때까지 계속된다. 그러므로, E4 캐리어는 존재하는 케톤체를 사용하는 능력을 증가시키는 약물 또는 더 높은 케톤 농도가 요구된다. 따라서, 한 구체예에서, E4 대립형질을 갖는 이들에 대해서는 투여되는 투여량은 지방, 모노아세토아세틴 또는 케톤체의 이용을 증가시키는 약물과 배합된 모노아세토아세틴의 투여량을 포함한다. 지방산의 이용을 증가시키는 약물의 예는 이에 제한되는 것은 아니나, 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs), 스타틴계 약물(예컨대, Lipitor® 및 Zocor®) 및 피브레이트 (본 명세서의 다른 곳에서 기술됨)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

- [0068] 본 발명의 또다른 구체예에서는, 모노아세토아세틴과 같이 환자에서 케톤체 농도를 상승시킬 수 있는 화합물과, 예를 들어, 항-알츠하이머제, 항-당뇨병제, 지질의 이용을 증가시킬 수 있는 약물, 항-동맥경화제, 항-고혈압제, 항-염증제, 항-비만제 및 그들의 조합과 같은 추가적인 치료제를 포함하는 약제학적 조성물의 제제화로 추가적인 이점을 도출해 낼 수 있다. 한 구체예에서, 다른 치료제는 알츠하이머병, 파킨슨병, 외상성 뇌 손상, 헌팅턴병, 또는 간질의 치료에서 사용되고 있는 것이다.
- [0069] 본 발명의 일부 방법에서, 본 발명의 케톤체생성성 화합물과 상기 치료제, 또는 상기 제1 조성물과 제2 조성물은 각기 통상적인 방법을 이용하여 포유동물(예컨대, 인간, 남성 또는 여성)에게 투여될 수 있다. 여기에서 언급된 각각의 조성물의 투여는 그 조성물 및/또는 화합물에 대해 당업계에 알려져 있는 현재의 프로토콜, 권고 및 스케줄에 상응하는 투여 형태 및 스케줄일 수 있다. 이러한 구체예에서, 본 발명의 케톤체생성성 화합물 및 상기 치료제는 각각에 특이적인 프로토콜 및/또는 투여요법에 맞춰 투여될 수 있으나, 본 발명의 케톤체생성성 화합물과 치료제의 투여가 특정 치료 요법 동안 특정 포유동물에서 적어도 부분적으로 중복되는 방식으로 발생할 것이다. 한 구체예에서, 본 발명의 케톤체생성성 화합물과 상기 치료제는 치료 요법 동안 실질적으로 중복된다. 한 구체예에서, 제1조성물과 제2조성물에 대한 치료 요법은 여기에서 지적인 이로온 효과를 발생시키기 위해 충분히 중복될 수 있다.
- [0070] 본 발명의 케톤체생성성 화합물 및 치료제는 또한 동시 경구 투여 형태 또는 동시에 먹을 수 있는 분리된 경구 투여 형태로 함께 사용될 수 있다. 상기 기술된 바와 같이, 본 발명의 조성물은 일일 1회 내지 4회의 단일 또는 멀티 도즈로 투여될 수 있다. 적은 도즈 배합으로 시작하여 점차 높은 도즈 배합으로 진행하는 것이 바람직할 것이다.
- [0071] **실시예**
- [0072] 하기 실시예는 오직 예시적인 목적으로 제공되는 것일 뿐 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0073] **실시예 1**
- [0074] **마우스 약동학(PK) 연구**
- [0075] 본 발명자는 마우스에서의 다른 시점에서의 모노아세토아세틴의 경구(po) 및 복강내(ip) 투여 후 케톤체의 혈중 농도를 조사하였다.
- [0076] 6 내지 7주령의 ICR 수컷 마우스를 사용하였다. 각 마우스의 무게는 20-30 그램이었다. 동물들은 우리 당 3마리씩 사육되었고, 투여 전 적어도 3일 동안 적응시켰다. 마우스에 화합물의 단일 po 도즈(2.5, 5 및 10 ml) 또는 단일 ip 도즈(1g/kg)를 주었다. 15, 30, 60 및 180분의 시점에서 혈액 채취를 위해 동물들을 마취시켰다. 심장 천자를 통해 전혈 (~0.4 ml)을 채취하였고, 소듐 헤파린 항응고제 (Na Heparin, 1:9 비율)에 가했다. 혈액을 13,000 rpm에서 8분 동안 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 혈장을 미리 레이블링한 컬러로 코딩된 에펜도르프 튜브로 옮기고 -70℃에서 동결시켰다. 동물을 독성 징후와 기록된 임상적 관찰을 위해 관찰하였다. 베타-하이드록시부티레이트 (BHB)의 혈장 농도를 베타-하이드록시부티레이트 탐지 키트를 이용하여 제조사(StanBio Inc.)의 지시에 따라 측정하였다.
- [0077] 모노아세토아세틴 (여기에서는 또한 AC-0523로도 언급)은 초기 15분에서 순환하는 BHB 농도를 유의하게 증가시켰다(도 1A-D 참조).
- [0078] **실시예 2**
- [0079] **랫트 모델에서의 혈청 케톤 농도를 상승시키기 위한 모노아세토아세틴의 사용**
- [0080] Sprague-Dawley 랫트에게 표준적인 상업적 식이를 공급하였다. 적응 15일 후, 두 그룹의 랫트에게 1-5g/kg/일의 모노아세토아세틴을 함유하는 실험 식이를 공급하였다. 대조군은 표준 등칼로리(isocaloric)의 식이를 공급하였다.
- [0081] 각각의 랫트의 무게를 매일 측정하였다. 소변 샘플을 매일 채취하며, 효소 분석에 의해 3-하이드록시부티레이트를 분석하였다. 실험 식이 5일 후, 랫트를 안락사시키고, 혈액 샘플을 얻었으며, 표준적인 효소 기술에 의해 3-하이드록시부티레이트, 아세토아세테이트 및 아세톤을 분석하였다.

[0082] 안락사된 시점에 채취된 랫트 혈액 혈장 중의 케톤체의 농도는 효소적인 방법에 의해 측정되었다. 대조군은 3-하이드록시부티레이트 및 아세토아세테이트가 정상적인 농도, 대략 0.02-0.07 mM을 나타낼 것으로 예상되었다. 모노아세토아세틴을 공급받은 랫트는 상승된 3-하이드록시부티레이트, 아세토아세테이트 및 아세톤 농도를 가질 것으로 예상되었다. 이들 결과는 모노아세토아세틴을 공급받은 랫트가 그들의 혈액 내의 케톤체의 증가된 농도를 갖는다는 것을 보여준다.

[0083] 모노아세토아세틴을 공급받은 랫트의 소변에서의 3-하이드록시부티레이트의 농도는 GC-MS에 의해 측정되어 각각 대략 1-10 mM을 나타내었다. 3-하이드록시부티레이트는 대조군의 소변에서는 탐지될 수 없었다. 이들 결과는 모노아세톤의 경구 투여가 혈액과 소변 내의 케톤체의 농도를 상승시킴을 보여준다.

### [0084] 실시예 3

#### [0085] MPTP 병변 마우스에서의 신경보호 효과

[0086] AC-0523의 가능한 치료 잠재능을 시험하기 위해, 파킨슨병 (PD)의 마우스 모델에서 AC-0523의 잠재적인 신경보호 효과를 시험하는 소규모의 예비실험이 수행되었다. 1-메틸-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(MPTP)은 미토콘드리아 전자 운송 체인의 복합체 I (NADH-ubiquinone oxidoreductase)을 차단하고, PD의 전형적인  $\alpha$  증상 및 도파민성 뉴런의 상실을 야기한다.

[0087] MPTP의 전신 주입은, MPP+로의 전환시, 흑색질 선조체의 도파민(DA) 신경 말단의 상실 및 선조체의 도파민성 뉴런의 최종적인 사멸을 야기한다. 이러한 신경병리학적 현상은 인간 PD 환자의 도파민 탈신경성 선조체에서의 상태를 모방하며, 과다활동 및 자세의 불안정성을 야기한다. 도파민의 생성을 촉매하는 효소인 티로신 하이드록실라아제(TH)에 대한 분석, SNc에서의 TH-함유 세포의 정량을 수행하여 선조체의 도파민성 뉴런의 신경 변성을 조사하였다. 티로신 하이드록실라아제는 노파민성 신경 섬유의 신뢰할만한 마커로서, 인간 PD 환자 및 이 질환의 동물 모델 모두에서 감소되는 것으로 나타난 바 있다.

[0088] 유사한 그룹 설계가 사용되었다. 시설 적응 후, 대상체를 Rotarod 및 활동 과제에 대해 시험하였다. 시험 치료 2일째에, 모든 대상체들에 대해 MPTP 또는 식염수의 8일 ip 투여를 시작하였다. MPTP 또는 식염수 투여 15분 전 및 투여 2.75시간 후, 대상체들은 시험 화합물 또는 식염수를 투여받았다. 치료 1일 및 9일째에 혈액 검사를 수행하여  $\beta$ -하이드록시부티레이트의 계속되는 모니터링을 수행하였다. 치료 11일째에, 모든 대상체들을 안락사시키고 일부 시험 동물에 대하여 조직 검사를 수행하였다.

[0089] AC-0523는 MPTP 독성으로부터 티로신 하이드록실라아제(TH) 발현 세포를 보호하였다. AC-0523로 처리된 동물은 식염수 처리된 동물( $111 \pm 11$ )과 비교할만하고 MPTP 처리된 동물( $78 \pm 12$ ) 보다는 높은  $111 \pm 20$ 의 TH+ 뉴런의 평균 밀도를 나타내었다(하기 표 참조).

흑색질에서의 TH+ 뉴런 밀도			
구분	수	평균	표준 오차
AC0523 MPTP	3	111.000	20.013
식염수 MPTP	9	78.333	11.555
식염수 식염수	8	111.250	12.256

[0090]

[0091] 일반적으로, 더 높은 초기 BHB 농도를 갖는 동물들은 부검시 더 많은 수의 TH+ 뉴런을 가지는데, 이는 이러한 조건 하에서의 AC-0523의 신경보호 효과를 또다시 증명해 준다(도 2의 상관 관계 참조).

#### [0092] MPTP 결론

[0093] MPTP-처리된 대상체에서의 AC-0523의 신경보호적인 역할에 대한 뒷받침을 보여준다. MPTP-처리된 마우스 중 AC-0523를 투여 받은 마우스에서는 SNc에서 계수된 TH-양성 세포가 MPTP-처리되고 식염수만을 처리 받거나 또는 AC-1202를 투여 받은 마우스에 비해 높았으며, MPTP를 처리 받지 않은 마우스와 비교할만 하였다. 미상핵-피각(caudate-putamen)에서의 TH의 밀도는 MPTP와 식염수를 처리 받은 동물에서 가장 낮았으며, MPTP와 AC0523를 처리 받은 동물에서 가장 높았다.



- [0094] 실시예 4
- [0095] 안전성을 평가하기 위한, 알츠하이머병에서의 모노아세토아세틴의 용인성(tolerability) 및 유효성(effectiveness)
- [0096] 미약 내지 보통의 예견가능한 알츠하이머병을 갖는 대상체에서 모노아세토아세틴을 90일 동안 일일 1회 투여한다. 램던화된, 이중맹검의, 플라세보-대조군의, 평행한, 멀티-센터 설계가 사용된다. 4주까지의 스크리닝 기간 후, 대상체들은 90일 동안 화합물 2 또는 플라세보 약물을 처리 받고, 2주의 워셔아웃 기간(washout period)을 가질 것이다.
- [0097] 연구 대상체는 미약 내지 보통의 중증도를 갖는 예견가능한 알츠하이머병을 갖는 100명의 외래환자이다. 상기 프로토콜의 이중맹검 기간 동안, 50명의 대상체는 활성 의약을 받으며, 50명의 대상체는 플라세보를 받는다.
- [0098] 모노아세토아세틴 또는 상응하는 플라세보는 90일 동안 일일 1회 투여될 것이다. 90일의 투여 기간의 종료 후, 대상체는 2주간의 연구 의약 워셔아웃 기간을 갖게 될 것이다. 각각의 대상체는 5회 보게 된다: 스크리닝 때, 시작시, 시작 후 45일, 90일 및 104일. 부작용, 생명 징후, 체중, 물리적 시험, 12-lead ECGs, 실험실 테스트가 조사된다. 일차적인 결과 측정은 다음과 같다: ADAS-Cog(Alzheimer's disease Assessment Scale - Cognitive Subscale), ADCS-CGIC(Alzheimer's disease Cooperative Study - Clinician's Global Impression of Change) 및 MMSE(the Mini-Mental State Examination). 모노아세토아세틴을 처리받은 대상체들은 ADAS-Cog, ADCS-CGIC 또는 MMSE를 포함하는 하나 이상의 결과 측정에서 개선을 나타낼 것이다.
- [0099]  $\beta$ -하이드록시부티레이트 수준을 투여전 및 0일째(시작시), 45일째, 및 90일째 투여 2시간 후에 측정한다.  $\beta$ -하이드록시부티레이트 Cmin 수준을 또한 스크리닝시 및 워셔아웃 기간의 마지막에서 (104일) 측정한다. ApoE 유전형은 동의를 받은 대상체들에 대해 측정될 것이다. 화합물 2를 처리 받은 대상체들은 증가된 혈청 케톤체 농도를 나타낼 것이다.
- [0100] 실시예 5
- [0101] 영양 음료 및 추가적 제형
- [0102] A. 완성 음료. 완성 음료는 하기 성분을 이용하여 제조된다: 유화 모노아세토아세틴 5-100 g/드링크, L-카르니틴 250-1000 mg/드링크, 및 다양한 향미제 및 기호성, 안정성 등을 증진시키기 위해 사용되는 기타 성분들.
- [0103] B. 분말화된 음료. 모노아세토아세틴은 푸드 바 및 분말화된 음료 제형에서 유용하게 사용되기 위해 건조된 형태로 제조될 수 있다. 분말화되니 음료는 하기 성분들로 형성될 수 있다: 건조된 유화 모노아세토아세틴 10-50 g, L-카르니틴 250-500 mg, 수크로스 8-15 g, 말토덱스트린 1-5 g, 향미제 0-1 g.
- [0104] C. 푸드 바. 푸드 바는 다음과 같이 구성될 수 있다: 건조된 유화 모노아세토아세틴 0.1-50 g, L-카르니틴 250-500 mg, 글리세린 1-5 g, 콘 시럽 고체 5-25 g, 코코아 2-7g, 코팅 15-25 g.
- [0105] D. 젤라틴 캡슐. 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐을 하기 성분들을 이용하여 제조한다: 모노아세토아세틴 0.1-1000 mg/캡슐, L-카르니틴 250-500 mg/캡슐, 녹말, NF 0-600 mg/캡슐; 녹말 액상 파우더 0-600 mg/캡슐; 실리콘 플루이드 350 센티스토크 0-20 mg/캡슐. 성분들을 혼합하고, 체를 통과시켜 캡슐에 채운다.
- [0106] E. 정제. 하기 성분들을 이용하여 정제를 제조한다: 모노아세토아세틴 0.1-1000 mg/정제; L-카르니틴 250-500 mg/정제; 미정질 셀룰로오스 20-300 mg/정제; 녹말 0-50 mg/정제; 마그네슘 스테아레이트 또는 스테아레이트산 0-15 mg/정제; 실리콘 다이옥사이드, 건식 0-400 mg/정제; 실리콘 다이옥사이드, 콜로이드 0-1 mg/정제, 및 락토스 0-100 mg/정제. 성분들을 혼합하고 압축하여 정제를 형성한다.
- [0107] F. 현탁액. 하기 성분들을 이용하여 현탁액을 제조한다: 0.1-1000 mg 모노아세토아세틴; 250-500 mg L-카르니틴; 소듐 카복시메틸 셀룰로오스 50-700 mg/5 ml; 소듐 벤조에이트 0-10 mg/5 ml; 정제수 5 ml; 및 필요한 만큼의 향미제 및 색소.
- [0108] G. 비경구용 용액. 10부피%의 폴리프로필렌 글리콜 및 물 중에서 1.5중량%의 모노아세토아세틴 및 L-카르니틴을 교반하여 비경구용 용액을 제조한다. 상기 용액은 소듐 클로라이드로 등장성으로 만들고 멸균하였다.



[0109] 본 발명의 기술은 예시 및 설명의 목적으로 제시된 것이며, 개시된 형태로 본 발명을 완결하거나 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명의 범위는 오직 하기 청구항의 범위에 의해 제한된다. 많은 수정과 변경이 당업자에게 명백할 것이다. 도면에 기술되어 보여지는 구체예는 본 발명의 원리, 실제적 적용을 가장 잘 설명하기 위해 선택되어 기술된 것으로, 다양한 수정을 갖는 다양한 구체예들에 대해 당업계의 통상적인 다른 지식들을 고려되는 특정 사용에 적합하도록 할 수 있다.

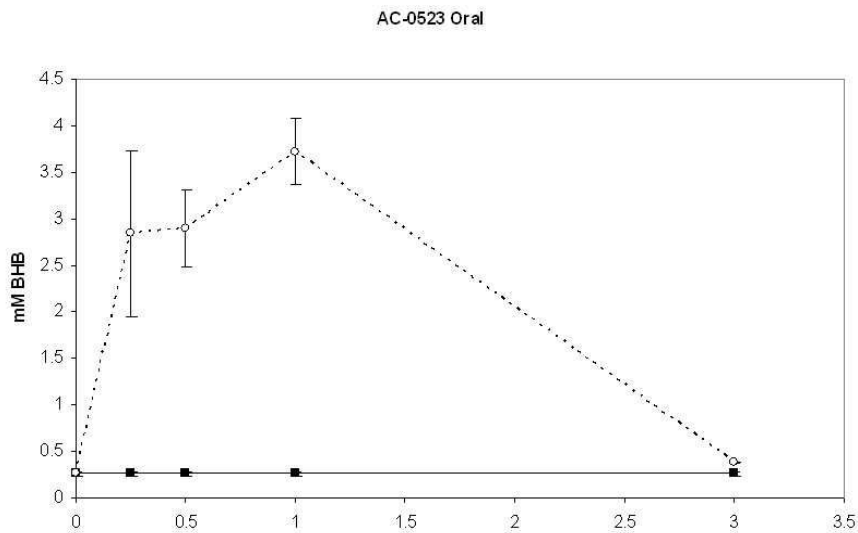
### 도면의 간단한 설명

[0110] 도 1A 내지 1D는 다양한 양의 모노아세토아세틴을 투여한 마우스에서의 시간(hour)에 따른  $\beta$ -하이드록시부티레이트 (mM)의 혈중 농도를 보여준다.

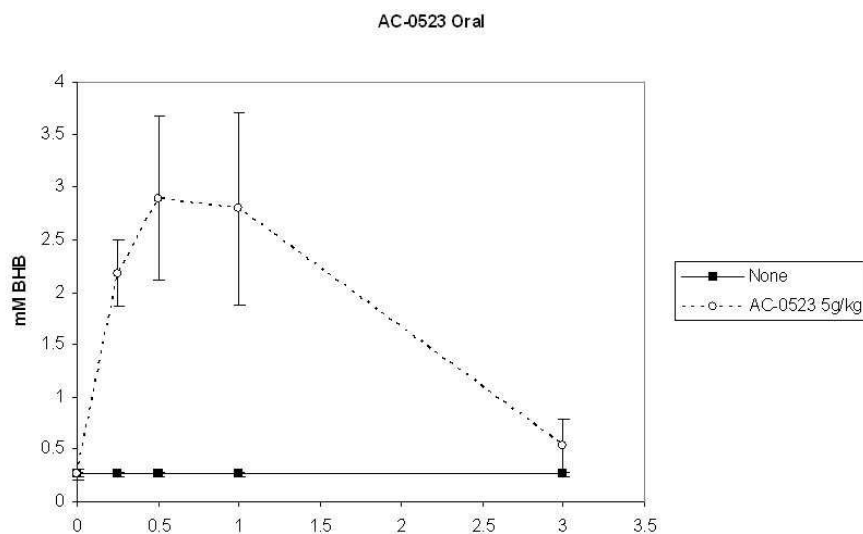
도 2는 부검시 더 높은 BHB 스타팅 농도를 갖는 동물과 많은 수의 TH+ 뉴런과의 상관관계를 보여준다.

### 도면

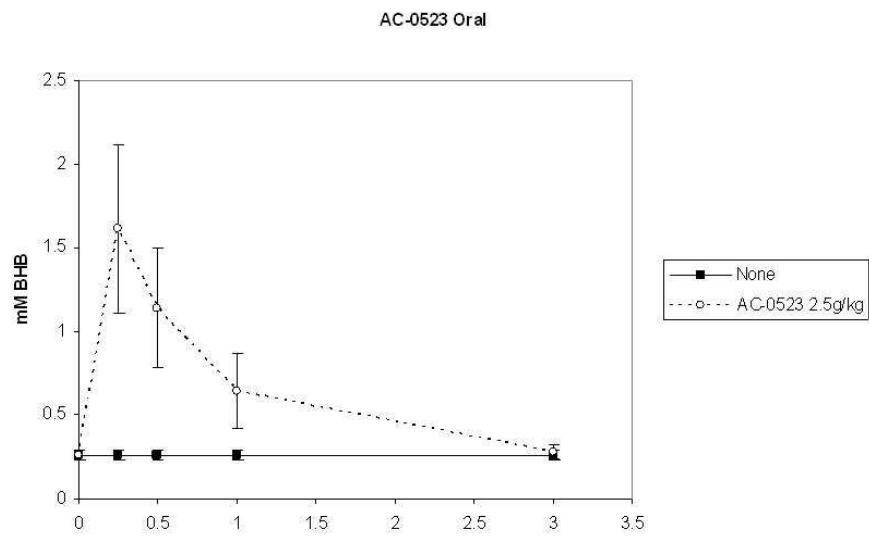
#### 도면1a



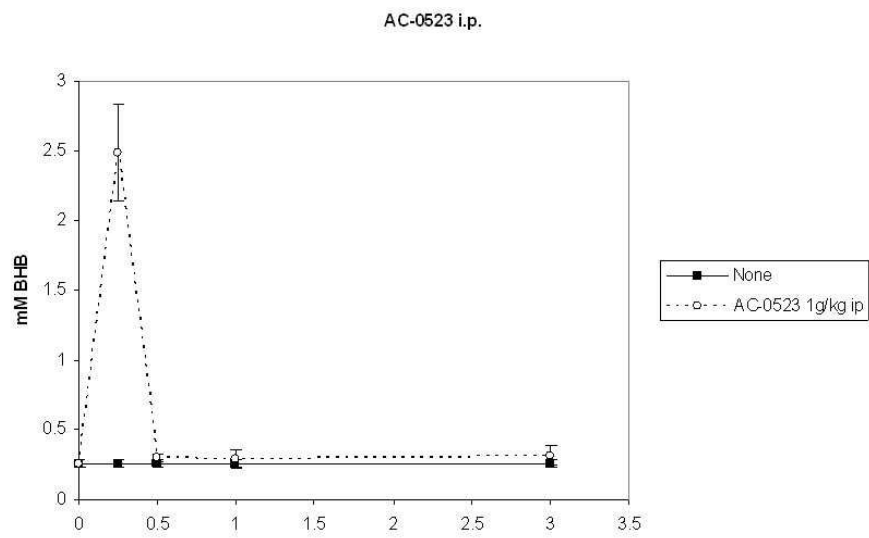
#### 도면1b



도면1c



도면1d



도면2

