



등록특허 10-2580606



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년09월19일

(11) 등록번호 10-2580606

(24) 등록일자 2023년09월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/202 (2006.01) A61K 31/355 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01) A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 31/66 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/202 (2013.01)

A61K 31/355 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7017162

(22) 출원일자(국제) 2017년11월16일

심사청구일자 2020년11월11일

(85) 번역문제출일자 2019년06월14일

(65) 공개번호 10-2019-0085973

(43) 공개일자 2019년07월19일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/062107

(87) 국제공개번호 WO 2018/094116

국제공개일자 2018년05월24일

(30) 우선권주장

62/423,699 2016년11월17일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2011053870 A1\*

WO2007017139 A1\*

WO2012100347 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

레트로토프 인코포레이티드

미국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 스위트 201  
엘 카미노 리얼 4300

(72) 발명자

세피노브 미하일 세르기비치

미국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 스위트 201  
엘 카미노 리얼 4300

(74) 대리인

유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 20 항

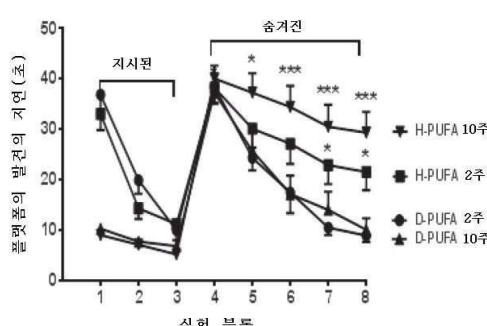
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 동위원소로 변형된 성분 및 이의 치료학적 용도

**(57) 요 약**

손상된 알데하이드 탈수소효소 활성을 갖는 대상체를 확인하는 단계; 및 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 에스터, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 티오에스터, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체 또는 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 프로드

(뒷면에 계속)

**대 표 도** - 도1a

력, 화합물의 산화를 감소시키는 동위원소 변형을 갖는 화합물을 포함하는 화합물을 대상체에게 투여하여서, 알데하이드 탈수소효소에 대한 기질의 대상체에서의 생성을 감소시키는 단계를 포함하는, 방법이 제공된다. 몇몇 양태 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 및 옥시리핀을 동시투여하는 것을 제공한다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/375* (2013.01)

*A61K 31/5575* (2013.01)

*A61K 31/66* (2013.01)

*A61P 25/00* (2018.01)

*A61P 25/28* (2018.01)

*A61P 27/02* (2018.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2023.05)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

손상된 알데하이드 탈수소효소-2 활성을 가진 것으로 진단된 대상체에서 알츠하이머병을 치료, 예방, 경감 또는 이의 진행을 저해하기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 조성물은 중수소화된 아라키돈산, 중수소화된 리놀레산, 중수소화된 리놀렌산, 또는 이들의 알킬에스터에서 선택되는 하나 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하고,

상기 하나 이상의 화합물은 하나 이상의 비스-알릴릭 위치에서 중수소화되고,

상기 약제학적 조성물은 알데하이드 탈수소효소-2 손상과 연관된 하나 이상의 대사 생성물의 촉작을 감소시키는 것인,

약제학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 알킬에스터가 에틸에스터인, 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물은 상기 대상체에게 투여되거나 섭취되는 다불포화된 지방산 또는 다불포화된 지방산 에스터의 전체 양의 약 1% 내지 100%를 차지하는, 조성물.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 화합물의 양은 상기 대상체에게 투여되거나 섭취되는 다불포화된 지방산 또는 다불포화된 지방산 에스터의 전체 양의 약 5% 초과인, 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물은 11, 11, D2-리놀렌산, 14, 14, D2-리놀렌산, 11, 11, 14, 14, D4-리놀렌산, 11, 11, D2-리놀레산, 14, 14, D2-리놀레산 및 11, 11, 14, 14, D4-리놀레산, 중수소화된 알파 리놀렌산, 중수소화된 감마 리놀렌산, 중수소화된 다이호모 감마 리놀렌산, 또는 중수소화된 아라키돈산으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화합물은 비타민과 투여되는, 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 알츠하이머병은 알데하이드 탈수소효소-2의 돌연변이된 형태와 연관된 것인, 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화합물이 11, 11, D2-리놀렌산인, 조성물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화합물이 14, 14, D2-리놀렌산인, 조성물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화합물이 11, 11, 14, 14, D4-리놀렌산인, 조성물.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 상기 화합물이 11, 11, D2-리놀레산인, 조성물.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 화합물이 14, 14, D2-리놀레산인, 조성물.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 상기 화합물이 11, 11, 14, 14, D4-리놀레산인, 조성물.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 상기 화합물이 중수소화된 알파 리놀렌산인, 조성물.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 상기 화합물이 중수소화된 아라키돈산인, 조성물.

**청구항 16**

제1항에 있어서, 손상된 알데하이드 탈수소효소-2 활성을 가진 것으로 진단된 대상체가, 알데하이드 탈수소효소-2의 E487K 변이체를 가지는 것으로 확인된, 조성물.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 상기 손상된 알데하이드 탈수소효소-2 활성을 가진 것으로 진단된 대상체가 알데하이드 탈수소효소-2 유전자 돌연변이 또는 결실을 갖는 것인, 조성물.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 화합물이 하나 이상의 프로-비스-알릴릭 위치에서 추가로 중수소화된 것인, 조성물.

**청구항 19**

제17항에 있어서, 상기 손상된 알데하이드 탈수소효소-2 활성을 가진 것으로 진단된 대상체가 이형접합성 ALDH2\*1/2\*2 유전자형을 갖는 것인, 조성물.

**청구항 20**

제17항에 있어서, 상기 손상된 알데하이드 탈수소효소-2 활성을 가진 것으로 진단된 대상체가 동형접합성 ALDH2\*2/2\*2 유전자형을 갖는 것인, 조성물.

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

임의의 우선권 출원에 참고로 포함됨

[0002]

본 출원은 미국 가출원 제62/423699호(출원일: 2016년 11월 17일, 발명의 명칭이 "Isotopically Modified Components and Therapeutic Uses Thereof")의 이익을 주장하며, 이 기초출원의 개시내용은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0003]

기술분야

[0004]

신경병증과 같은 질환을 예방하거나 치료하는 것에서의 동위원소로 변형된 화합물 및 이의 약제학적 또는 영양학적 용도가 제공된다.

### 배경 기술

[0005]

알데하이드 탈수소효소(aldehyde dehydrogenase: ALDH)는 다양한 세포독성 이종성 및 생물기원 알데하이드의 해독에서 중요한 역할을 하는 효소의 패밀리를 구성한다. ALDH 패밀리의 적어도 19개의 구성원/동질효소가 존재하고, 여기서 다양한 동질효소는 패밀리의 다른 구성원에 비해 상이한 기질 특이성 및/또는 세포 위치를 나타낼 수 있다.

[0006]

세포독성 알데하이드는 다양한 공급원으로부터 유래된다. 예를 들어, 알데하이드의 환경(외인성) 공급원은 에탄올 소비, 식품원의 소비, 해로운 물질, 예컨대 비닐 클로라이드, 살충제, 제초제 등의 섭취, 또는 해로운 물질, 예컨대 흡연, 산업용 공해 등에서 발견된 것의 흡입으로부터 생긴 것을 포함한다. 세포독성일 수 있는 알데하이드는 예를 들어 허혈, 병사선, 또는 세포 전구체, 예컨대 신경전달물질 및 약물의 대사 또는 생물전환에서 일어나는 것과 같은 산화 스트레스의 결과로서 생물학적으로(예를 들어, 내인성으로) 또한 생성될 수 있다. 알데하이드의 세포독성 수준의 축적, 및/또는 ALDH 효소에서의 결함은 다양한 질환 및 병태, 또는 질환 발생의 증가된 위험에 연루된다.

### 선행기술문헌

#### 비특허문헌

(비특허문헌 0001) Larson et al. (2005) J. Biol. Chem. 280:30550

(비특허문헌 0002) Li et al. (2006) J. Clin. Invest. 116:506

(비특허문헌 0003) McClements DJ, et al.; J Food Sci. 2007 Oct;72(8):R109-2

(비특허문헌 0004) Marchitti et al., Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008 Jun;4(6):697-720

(비특허문헌 0005) Marchitti et al., Pharmacol Rev. 2007 Jun;59(2):125-50. Epub 2007

(비)특허문현 0006) M.C-Y.Wey, et al., PloS One, 2012,7(2): e31522

(비)특허문현 0007) Takeshita, T., et al.(1994) Hum. Genet. 94, 217-223

### 발명의 내용

[0007]

몇몇 실시형태는 손상된 알데하이드 탈수소효소 활성을 갖는 대상체를 확인하는 단계, 및 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 에스터, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 티오에스터, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체 또는 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 프로드릭, 화합물의 산화를 감소시키는 동위원소 또는 화학 변형을 갖는 화합물을 포함하는 화합물을 대상체에게 투여하여서, 대상체에서의 알데하이드 탈수소효소에 대한 기질의 생성을 감소시키는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0008]

몇몇 실시형태는, 동위원소로 변형된 다불포화된 지질 및 옥시리핀을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 동위원소로 변형된 다불포화된 지질의 부작용을 예방하거나 경감시키는 방법에 관한 것이다.

[0009]

몇몇 실시형태는, 동위원소로 변형된 다불포화된 지질 및 옥시리핀을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 사이클로옥시케나제를 수반하는 대사 경로의 파괴를 역전시키거나 예방하거나 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0010]

몇몇 실시형태는, 동위원소로 변형된 다불포화된 지질 및 옥시리핀을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 사이클로옥시케나제를 수반하는 효소 과정의 저해를 역전시키거나 예방하거나 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0011]

몇몇 실시형태는 동위원소로 변형된 다불포화된 지질 치료의 과정을 받은 후 환자에서 가변적인 자기 공명 절차를 수행하여 환자에서 치료 후 뉴런 산화 스트레스를 측정하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0012]

몇몇 실시형태는 1) 손상된 알데하이드 탈수소효소 활성을 갖는 대상체를 확인하는 단계; 및 2) 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 에스터, 동위원소로 변형된 지방산 티오에스터, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체 또는 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 프로드릭, 산화를 감소시키는 동위원소 또는 화학 변형을 갖는 화합물을 포함하는 화합물의 유효량을 확인된 대상체에게 투여하여서, 알데하이드 탈수소효소와 연관된 하나 이상의 대사 생성물의 측적을 감소시키는 단계를 포함하는, 신경병증 또는 신경퇴행성 질환을 갖는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0013]

몇몇 실시형태는 1) 레티놀 탈수소효소 활성을 갖는 대상체를 확인하는 단계; 및 2) 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 에스터, 동위원소로 변형된 지방산 티오에스터, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체 또는 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 프로드릭, 산화를 감소시키는 동위원소 또는 화학 변형을 갖는 화합물을 포함하는 화합물의 유효량을 확인된 대상체에게 투여하여서, 레티놀 탈수소효소와 연관된 하나 이상의 대사 생성물의 측적을 감소시키는 단계를 포함하는, 산화 망막 질환을 갖는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0014]

몇몇 실시형태는 알데하이드 탈수소효소와 연관된 하나 이상의 대사 생성물의 측적을 감소시키거나 예방하기 위한 용도를 위한 화합물의 치료학적 유효량에 관한 것이고, 여기서 화합물은 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 에스터, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 티오에스터, 동위원소로 변형된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체 또는 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 프로드릭, 산화를 감소시키는 동위원소 또는 화학 변형을 갖는 화합물을 포함한다.

[0015]

몇몇 실시형태는 알데하이드 탈수소효소의 돌연변이된 형태와 연관된 신경병증 또는 신경퇴행성 질환의 진행을 치료하거나 저해하기 위한 화합물의 치료학적 유효량에 관한 것이고, 여기서 화합물은 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 에스터, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 티오에스터, 동위원소로 변형된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체 또는 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 프로드릭, 산화를 감소시키는 동위원소 또는 화학 변형을 갖는 화합물을 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

[0016]

도 1a는 D-PUFA가 공급된 그룹 및 H-PUFA가 공급된 그룹에서  $Aldh2^{-/-}$  마우스에 대한 플랫폼을 발견하기 위한 지

연을 보여주고; 도 1b는 D-PUFA가 공급된 그룹 및 H-PUFA가 공급된 그룹에서  $Aldh2^{-/-}$  마우스에 대한 표적 사분면에서의 시간을 보여주고; 도 1c는 D-PUFA가 공급된 그룹 및 H-PUFA가 공급된 그룹에서  $Aldh2^{-/-}$  마우스에 의해 이루어진 횟단 수를 보여준다.

도 2a는 D-PUFA가 공급된 그룹 및 H-PUFA가 공급된 그룹에서  $Aldh2^{-/-}$  마우스가 인식하는 새로운 물체 대 친숙한 물체의 비율을 보여주고; 도 2b는 D-PUFA가 공급된 그룹 및 H-PUFA가 공급된 그룹에서  $Aldh2^{-/-}$  마우스의 변별지수를 보여준다.

도 3은 D-PUFA가 동위원소로 공급된 그룹과 H-PUFA가 공급된 그룹 사이의 Y-미로 업무에서의 자발적인 변경률을 보여준다.

도 4a는 다양한 중수소화된 아라키돈산이 세포에 첨가될 때 COX1 효소 활성의 변화를 보여준다. 도 4b는 시험되는 중수소화된 아라키돈산의 구조를 보여준다.

도 5는 D-PUFA 식이가 공급된  $Aldh2^{-/-}$  마우스로부터의 피질 및 해마에서의 F2-IsoP(페널 A) 및 PGF2a(페널 B)의 감소를 보여준다.

도 6a 내지 도 6f는 D-PUFA 식이가 공급된  $Aldh2^{-/-}$  마우스에서의 모리스 수중 미로 업무의 우수한 수행을 보여준다. D-PUFA 또는 H-PUFA 식이의 개시 후 2주(a), 10주(b) 또는 18주(c)에, 도피 지역(숨겨진 플랫폼에 도달하는 시간)은 3일 지시된 실험 블록(매일 4개의 실험), 이어서 5일 숨겨진 실험 블록(매일 6개의 실험)에서 결정되었다. 9일은 프로브 실험이고, 여기서 표적 사분면에서 소비된 시간(d) 및 플랫폼 횟단 수(e)는 결정되었다(실험의 전체 시간은 60초임). 야생형 동물의 별개의 코호트에서의 MWM 업무의 수행은 2주 동안 D-PUFA 식이가 공급된  $Aldh2^{-/-}$  마우스와 비교되었다(f).

도 7a 내지 도 7b는 D-PUFA 식이가 공급된  $Aldh2^{-/-}$  마우스에서의 새로운 물체 인식(NOR) 업무의 우수한 수행을 보여준다.

도 8은 D-PUFA 식이가 공급된  $Aldh2^{-/-}$  마우스에 의한 Y-미로 업무의 수행을 보여준다.

도 9는 10주 동안 D-PUFA 식이가 공급된  $Aldh2^{-/-}$  마우스에 의한 광/암 박스의 조명 챔버에서 소비된 시간 및 이 챔버로의 횟단 수를 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017]

본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "알데하이드 탈수소효소" 또는 "ALDH"는  $NAD^+$  의존적 또는  $NADP^+$  의존적 반응에서 알데하이드(예를 들어, 섭취, 흡입 또는 흡수된 화합물로부터 제조된 이종성 알데하이드, 생물기원 알데하이드 또는 알데하이드)를 이의 상응하는 산으로 산화시키는 효소를 의미한다. ALDH는 다양한 내인성 및 외인성 전구체로부터 생성된 지방족 및 방향족 알데하이드 기질의 넓은 스펙트럼의 산화를 촉매화하는  $NAD(P)^+$  의존적 효소를 포함할 수 있다. 내인성 알데하이드는 알코올, 아미노산, 생물기원 아민, 비타민, 스테로이드, 레티놀, 콜레스테롤 및 지질의 대사 동안 형성된다. 외인성 알데하이드는 대개 다수의 약물 및 환경 인자의 대사로부터 생성된다. 예를 들어, ALDH는 섭취되거나, 흡수되거나, 흡입되거나, 산화 스트레스의 결과로서 생성되거나, 일반 대사, 예를 들어 레티노산으로의 레틴알데하이드 또는 레티놀의 전환으로부터 생성된 독성 화합물과 같은 화합물의 분해로부터 유래된 알데하이드를 산화시킨다. 생물기원 알데하이드의 예는 섭취된 에탄올에서 알코올 탈수소효소 활성의 생성물로서 생성된 아세트알데하이드이다. 알데하이드 탈수소효소는 또한 에스터라제 활성 및/또는 환원효소 활성을 나타낼 수 있다. 용어 "ALDH"는 사이토졸, 미토콘드리아, 마이크로솜 또는 다른 세포 구획에서 발견되는 ALDH를 포함한다. ALDH는 또한 레티놀 탈수소효소 및 미토콘드리아 알데하이드 탈수소효소를 포함한다. 용어 "ALDH"는 주로 하나 또는 몇몇 조직, 예를 들어 망막, 각막, 타액, 간 등에서 또는 줄기 세포 및 배아에서 발견된 ALDH를 포함한다. 용어 "ALDH"는 ALDH1, ALDH1A1, ALDH1A2, ALDH1A3, ALDH1B1, ALDH1L1, ALDH1L2, ALDH2, ALDH3, ALDH3B1, ALDH3B2, ALDH4, ALDH4A1, ALDH5, ALDH5A1, ALDH6A1, ALDH7A1, ALDH8A1, ALDH9A1, ALDH16A1, ALDH18A1, AKR1b1 등을 포함하는 임의의 공지된 ALDH 동질효소를 포함한다.

[0018]

본 명세서에 사용된 바와 같은, "ALDH1"은  $NAD^+$  의존적 반응에서 알데하이드(예를 들어, 이종성 알데하이드, 생

물기원 알데하이드, 또는 섭취, 흡입 또는 흡수된 화합물로부터 생성된 알데하이드)를 이의 상응하는 산으로 산화시키는 사이토졸 알데하이드 탈수소효소를 의미한다.

[0019] 용어 "ALDH1"은 다양한 종으로부터의 ALDH1을 포함한다. 다양한 종으로부터의 ALDH1의 아미노산 서열은 공공에서 이용 가능하다. 예를 들어, GenBank 수탁 번호 AAC51652(호모 사피엔스(*Homo sapiens*) ALDH1); NP\_000680(호모 사피엔스 ALDH1); AAH61526(라투스 노르베기쿠스(*Rattus norvegicus*) ALDH1); AAI05194(보스 타우루스(*Bos taurus*) ALDH1); 및 NP\_036051(무스 쿠스쿨루스(*Mus musculus*) ALDH1)을 참조한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "ALDH1"은 또한 ALDH1 효소 활성을 보유하는 단편, 융합 단백질 및 변이체(예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 부가, 결실, 및/또는 삽입을 갖는 변이체)를 포함한다. 용어 "ALDH1"은 나프트알데하이드, 페난트렌알데하이드 및 쿠마린알데하이드 시리즈, 및 복합 폴리방향족 알데하이드의 것을 포함하는 방향족 알데하이드를 산화시키는 알데하이드 탈수소효소를 포함한다. 용어 "ALDH1"은 사이토졸 알데하이드 탈수소효소, 예를 들어 ALDH1A1, ALDH1A2, ALDH1A3, ALDH1B1, ALDH1L1(이들로 제한되지는 않음)을 포함한다.

[0020] 용어 "ALDH1"은 (각각 도 2a 및 도 2b에 도시된) 서열 번호 3 또는 서열 번호 4에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 효소 활성 폴리펩타이드를 포함한다.

[0021] 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "알데하이드 탈수소효소-2" 또는 "ALDH2"는 NAD<sup>+</sup> 의존적 반응에서 알데하이드(예를 들어, 이종성 알데하이드, 생물기원 알데하이드, 또는 섭취, 흡입 또는 흡수된 화합물로부터 생성된 알데하이드)를 이의 상응하는 산으로 산화시키는 효소를 의미한다. 예를 들어, ALDH2는 화합물, 예를 들어 섭취되거나, 흡수되거나, 흡입되거나, 일반 대사 동안 생성된 독성 화합물의 분해로부터 유래된 알데하이드를 산화시킨다. 미토콘드리아 ALDH2는 미토콘드리아에서 자연적으로 발견된다.

[0022] 용어 "ALDH2"는 다양한 종으로부터의 ALDH2를 포함한다. 다양한 종으로부터의 ALDH2의 아미노산 서열은 공공에서 이용 가능하다. 예를 들어, 인간 ALDH2 아미노산 서열은 GenBank 수탁 번호 AAH02967 및 NP\_000681 하에 발견되고; 마우스 ALDH2 아미노산 서열은 GenBank 수탁 번호 NP\_033786 하에 발견되고; 래트 ALDH2 아미노산 서열은 GenBank 수탁 번호 NP\_115792 하에 발견된다. 용어 "ALDH2"는 기질 특이성을 나타내는, 예를 들어 지방족 알데하이드를 우선적으로 산화시키는 알데하이드 탈수소효소를 포함한다. 용어 "ALDH2"는 서열 번호 1(도 1a) 또는 서열 번호 2(도 1b)에 기재된 아미노산 서열의 18번 내지 517번 아미노산과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 효소 활성 폴리펩타이드를 포함한다.

[0023] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "ALDH2"는 또한 ALDH2 효소 활성을 보유하는 단편, 융합 단백질 및 변이체(예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 부가, 결실, 및/또는 삽입을 갖는 변이체)를 포함한다. 특정한 효소 활성 ALDH2 변이체, 단편, 융합 단백질 등은 본 명세서에 기재된 방법을 채택함으로써 검증될 수 있다. ALDH2 변이체의 예는 도 1b에 도시된 바와 같은 인간 ALDH2의 487번 아미노산 위치(서열 번호 2의 504번 아미노산), 또는 인간 ALDH2의 487번 아미노산에 상응하는 위치에서 Glu→Lys 치환을 포함하는 ALDH2 폴리펩타이드이다. 이 돌연변이는 "E487K 돌연변이"; "E487K 변이체"; 또는 "Glu504Lys 다형현상"이라 칭해진다. 예를 들어, 문헌 [Larson et al. (2005) *J. Biol. Chem.* 280:30550; 및 Li et al. (2006) *J. Clin. Invest.* 116:506]을 참조한다. ALDH2 변이체는 상응하는 야생형 ALDH2 효소의 효소 활성의 적어도 약 1%를 보유한다. 예를 들어, E487K 변이체는 도 1a에 도시된 아미노산 서열(서열 번호 1)을 포함하는 효소의 활성의 적어도 약 1%를 보유한다. "ALDH2"는, 예를 들어 섭취된 에탄올에서 알코올 탈수소효소의 작용에 의해 아세트알데하이드가 생체내 형성되는, 아세트산으로 아세트알데하이드를 전환시키는 효소를 포함한다.

[0024] 용어 "ALDH3"은 다양한 종으로부터의 ALDH3을 포함한다. 다양한 종으로부터의 ALDH3의 아미노산 서열은 공공에서 이용 가능하다. 예를 들어, GenBank 수탁 번호 AAB26658(호모 사피엔스 ALDH3), NP\_000683(호모 사피엔스 ALDH3), P30838(호모 사피엔스 ALDH3), NP\_001106196(무스 쿠스쿨루스 ALDH3) 및 AAH70924(라투스 노르베기쿠스 ALDH3)를 참조한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "ALDH3"은 또한 ALDH3 효소 활성을 보유하는 단편, 융합 단백질 및 변이체(예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 부가, 결실, 및/또는 삽입을 갖는 변이체)를 포함한다. 용어 "ALDH3"은 방향족 알데하이드, 예를 들어 2-나프트알데하이드 시리즈의 산화 방향족 알데하이드에 특이성을 나타내지만, 1-나프트알데하이드 및 더 고차의 폴리방향족 알데하이드에 불활성인 알데하이드 탈수소효소를 포함한다. 용어 "ALDH3"은 동시기질로서 NAD<sup>+</sup> 및 NADP<sup>+</sup> 둘 다를 사용할 수 있는 알데하이드 탈수소효소를

포함한다. 용어 "ALDH3"은 타액 및 각막에서 자연적으로 발견되는 알데하이드 탈수소효소를 포함한다.

[0025] 용어 "ALDH3"은 *ALDH3A1* 유전자에 의해 암호화된 아미노산 서열과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 효소 활성 폴리펩타이드를 포함한다.

[0026] 용어 "ALDH4"는 프롤린 분해 경로 - 프롤린 또는 오르니틴으로부터 유래된 1-피롤린-5-카복실레이트(P5C)의 글루타메이트로의 비가역적 전환에서 제2 단계를 촉매화하는 미토콘드리아 매트릭스 탈수소효소 효소를 의미한다. *ALDH4A1*에서의 돌연변이는, 발작 및 정신지체를 포함하는 신경학적 표출을 발생시키는, P5C 및 프롤린의 촉적을 특징으로 하는 보통염색체 우성 질환인 II형 고프롤린혈증과 연관될 수 있다.

[0027] 용어 "ALDH5"("숙신산 세미알데하이드 탈수소효소"라고도 칭함)는 숙신산 세미알데하이드를 숙시네이트로 산화시키는  $\text{NAD}^+$  의존적 효소를 포함한다. *ALDH5*는 4-아미노뷰티르산(GABA)의 이화작용에 관여된다. 천연 발생 *ALDH5*는 진핵생물 세포의 미토콘드리아에서 발견될 수 있다. 용어 "ALDH5"는 GenBank 수탁 번호 AAH34321에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 효소 활성 폴리펩타이드를 포함한다.

[0028] 용어 "ALDH6"은 말로네이트 및 메틸말로네이트 세미알데하이드의 아세틸- 및 프로피오닐-CoA로의 비가역적 산화 탈탄산반응을 촉매화하는 것을 담당하는 미토콘드리아 탈수소효소 효소(아세틸 CoA 의존적 메틸말로네이트 세미 알데하이드 탈수소효소로도 공지됨)를 의미한다. *ALDH6A1*은 CoA 의존적이므로 *ALDH* \ 중에서 고유하다. 다른 *ALDH* \ 와 같이, *ALDH6A1*은 또한 에스터라제 활성을 보유하여서, p-나이트로페닐 아세테이트를 가수분해하면서 동시에 S-아실 효소를 형성시키고, CoA의 존재 하에 아세틸-CoA를 생성시킬 것이다. *ALDH6A1* 활성의 결핍은 베타-알라닌, 3-하이드록시프로파온산 및 3-아미노 및 3-하이드록시아이소뷰티르산의 이성질체 둘 다의 뇌에서의 수치의 증가를 특징으로 한다.

[0029] 용어 "ALDH7"은  $\alpha$ -아미노아디프산 세미-알데하이드의 해독을 촉매화하는 사이토졸, 핵, 미토콘드리아 알데하이드 탈수소효소를 의미한다. 포유류 *ALDH7A1*은 알코올 대사 및 지질 과산화에 의해 생성된 알데하이드의 해독에서 중요한 역할을 할 수 있다.

[0030] 용어 "ALDH8"은 레틴알데하이드를 레티노산으로 산화시킬 수 있는 사이토졸 탈수소효소 효소를 의미한다. 이것은 9-시스-레티날을 레티노이드 X 수용체 리간드 9-시스-레티노산으로 전환시킴으로써 9-시스-레티노산 생합성 경로에서 역할을 한다. *ALDH8A1*은 올-트랜스-레티날보다 9-시스-레티날에 의해 대략 40배 더 높은 활성을 갖는다. *ALDH8A1*은 올-트랜스-레티날에 비해 9-시스-레티날에 대한 선호를 보여주는 제1의 공지된 알데하이드 탈수소효소이다. 명확한 아이소폼을 암호화하는 2개의 전사체 변이체는 이 유전자에 대해 확인되었다.

[0031] 용어 "ALDH8"은 폴리아민으로부터 유래된 감마-아미노뷰티르알데하이드 및 아미노알데하이드의 탈수소반응을 촉매화하는 사이토졸 탈수소효소 효소를 의미한다. *ALDH9A1*은 또한 베타인 알데하이드 탈수소효소로서 확인되었다. *ALDH9A1*은 간, 골격근 및 신장에서 고도로 발현된다.

[0032] 용어 "ALDH8"은 글루탐산  $\gamma$ -세미-알데하이드의 탈수소반응을 촉매화하는 미토콘드리아 탈수소효소 효소를 의미한다. *ALDH18A1* 유전자는 감마-글루타밀 키나제 및 감마-글루타밀 포스페이트 환원효소 활성 둘 다를 갖는 이기능적 ATP- 및  $\text{NAD}(\text{P})\text{H}$  의존적 미토콘드리아 내막 효소(약 87.1kDa 하위단위)를 암호화한다.  $\Delta$ 1-피롤린-5-카복실레이트 합성효소로도 공지된, *ALDH18A1*은 프롤린, 오르니틴 및 아르기닌의 신생 생합성에서 중요한 단계인 L-글루타메이트의  $\Delta$ 1-피롤린-5-카복실레이트로의 환원을 촉매화한다. *ALDH18A1* 유전자에서의 대립형질 변이체 (251번 위치에서 G→A 전이)를 갖는 개체는 고암모니아혈증, 저오르니틴혈증, 저시트룰린혈증, 저아르기닌혈증 및 저프롤린혈증 및 연관된 신경퇴행, 백내장 및 효소의 긴 및 짧은 아이소폼의 손상된 기능에 부차적인 연결조직 질환을 나타낸다.

[0033] 용어 "레티놀 탈수소효소" 또는 "RDH"는 레틴알데하이드, 예컨대 올-트랜스-레티날 및 중간 사슬 알데하이드, 예컨대 4-HNE를 포함하는 알데하이드 기질의 환원을 촉매화하는 ALDH 패밀리에서의 효소를 의미한다. 용어 "RDH"는 임의의 공지된 동질효소, 예를 들어 RDH 11, RDH 12, *ALDH1A1*, *ALDH1A2*, *ALDH1A3*, *ALDH2*, *ALDH8A1* 및 *AKR1b1*(이들로 제한되지는 않음)을 포함한다.

[0034] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "신경병증"은 신경계의 뉴런의 임의의 질환 또는 비정상을 의미한다. 특히, "신경병증"은 뇌 및 척수를 제외한 신경 어디든지 영향을 미치는 말초 신경계의 장애를 의미한다. 신경병증의 비제한적인 예는 무감각을 특징으로 하는 알코올성 다발신경병증, 감각장애라 칭하는 비정상 감각 및 자발적으

로 또는 외부 자극에 반응하여 생긴 이질통, 및 신경성 통증 또는 신경통이라 칭하는 통증의 특정 형태이다.

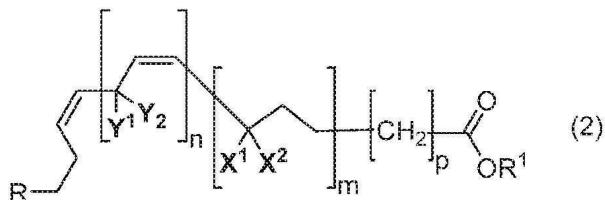
[0035] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "신경퇴행성 질환"은 뉴런의 사멸 및 신경전달물질의 기능적 소실을 포함하는 뉴런의 퇴행에 의해 생긴 신경계의 임의의 질환 또는 비정상을 의미한다. 신경퇴행성 질환의 비제한적인 예는 알츠하이머병 및 파킨슨병이다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "식품 조성물"은 각각의 조성물을 먹거나 마신 대상체에서 독성 증상을 야기하지 않으면서 먹을 수 있고/있거나 마실 수 있는 임의의 종류의 조성물을 의미한다.

[0036] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "후기 발병 알츠하이머병"은 노인, 특히 65세 이상의 사람에서의 알츠하이머병의 발병을 의미한다.

[0037] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "조기 발병 알츠하이머병"은 65세 미만의 사람에서의 알츠하이머병의 발병을 의미한다.

[0038] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "비스-알릴릭 위치"는 1,4-다이엔 시스템의 메틸렌기에 상응하는 화합물, 예컨대 이의 다불포화된 지방산 또는 에스터의 위치를 의미한다. 하나 이상의 비스-알릴릭 위치에서 중수소를 갖는 화합물의 예는 11,11-다이듀테로-시스, 시스-9,12-옥타데카다이엔산(11,11-다이듀테로-(9Z,12Z)-9,12-옥타데카다이엔산; D2-LA); 및 11,11,14,14-테트라듀테로-시스, 시스, 시스-9,12,15-옥타데카트라이엔산(11,11,14,14-테트라듀테로-(9Z,12Z,15Z)-9,12,15-옥타데카트라이엔산; D4-ALA)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

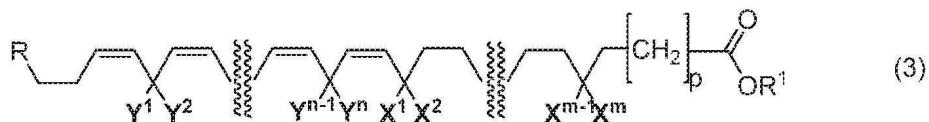
[0039] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "프로-비스-알릴릭 위치"는 탈포화 시 비스-알릴릭 위치가 되는 메틸렌기를 의미한다. 전구체 PUFA에서 비스-알릴릭이 아닌 몇몇 부위는 생화학 변환 시 비스-알릴릭이 될 것이다. 중수소화 이외에 프로-비스-알릴릭 위치는 각각 천연 발생 존재비 수준의 초과의 아이소토프 존재비의 수준에서 탄소-13에 의해 추가로 강화될 수 있다. 예를 들어, 기존의 비스-알릴릭 위치 이외에 프로-비스-알릴릭 위치는 하기 화학식 (2)에 기재된 바와 같이 아이소토프 치환에 의해 강화될 수 있고, 여기서  $R^1$ 은 알킬, 양이온 또는 H이고;  $m = 1$  내지 10이고;  $n = 1$  내지 5이고;  $p = 1$  내지 10이다. 화학식 (2)에서, X 원자의 위치는 프로-비스-알릴릭 위치를 나타내는 한편, Y 원자의 위치는 비스-알릴릭 위치를 나타내고, (각각의  $m$ 에 대해)  $X^1$  및  $X^2$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 중수소일 수 있고, (각각의  $n$ 에 대해)  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 중수소일 수 있고,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y^1$  또는  $Y^2$  원자 중 하나 이상은 중수소 원자일 수 있다. 몇몇 실시형태에서,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y^1$ , 또는  $Y^2$  원자 중 적어도 하나 이상은 중수소 원자일 수 있다.



$R = H, C_3H_7, R^1 = H, \text{ 알킬 또는 양이온};$   
 $Y^1 \text{ 및 } Y^2 = H \text{ 또는 } D; X^1 \text{ 및 } X^2 = H \text{ 또는 } D$

[0040]

[0041] 비스-알릴릭 및 프로-비스-알릴릭 위치를 갖는 화합물의 또 다른 예는 화학식 (3)에 기재되어 있고, 여기서  $Y^1$ - $Y^n$  및/또는  $X^1-X^m$ 의 임의의 쌍은 각각 PUFA의 비스-알릴릭 및 프로-비스-알릴릭 위치를 나타내고, 이들 위치는 중수소 원자를 함유할 수 있다. 몇몇 실시형태에서,  $Y^1-Y^n$  및/또는  $X^1-X^m$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 중수소일 수 있다. 몇몇 실시형태에서,  $Y^1-Y^n$  및/또는  $X^1-X^m$  중 적어도 하나는 중수소이다.



$R = H, C_3H_7, R^1 = H$ , 알킬 또는 양이온;  $Y^1$  내지  $Y^n = H$  또는 D;  
 $X^1$  내지  $X^m = H$  또는 D;  $m = 1-10$ ;  $n = 1-6$ ; 및  $p = 1-10$

[0042]

본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "다불포화된 지방산 모방체" 또는 "PUFA 모방체"는 비스-알릴릭 위치에서 하나 이상의 수소를 제거하도록 화학적으로 변형된 PUFA에서 하나 이상의 비스-알릴릭 위치를 갖는 화합물을 의미한다. PUFA 모방체는 비변형된 PUFA와 비교할 때 덜 산화되는 경향이 있다.

[0043]

본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "티오에스터"는 카복실산 및 티올기 에스터 연결에 의해 연결된 또는 카보닐 탄소가 황 원자 -COSR(여기서, R은 수소,  $C_{1-30}$  알킬(분지형 또는 선형) 및 선택적으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴, 헤테로아릴, 사이클릭 또는 헤테로사이클릭 구조를 포함할 수 있음)과 공유 결합을 형성하는 구조를 의미한다. "다불포화된 지방산 티오에스터"는 구조 P-COSR(여기서, P는 본 명세서에 기재된 다불포화된 지방산임)을 의미한다. 예는 머캅토에탄올의 티오에스터, 시스테인, 호모시스테인, 프로판티올, 다이티오에리쓰리톨, 티오페닐, 2-뷰텐티올, 푸리푸릴티올, 6-머캅토퓨린, 2-머캅토-벤조티아졸을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0044]

본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "아마이드"는 카보닐 또는 티오카보닐기의 탄소에 결합된 질소 원자를 함유하는 화합물 또는 모이어티, 예컨대  $-C(O)NR^1R^2$  또는  $-S(O)NRR^1R^2$ 를 함유하는 화합물을 의미하고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로  $C_{1-30}$  알킬(분지형 또는 선형), 선택적으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴, 헤테로아릴, 사이클릭, 헤테로사이클릭 또는  $C_{1-20}$  하이드로알킬일 수 있다. "다불포화된 지방산 아마이드"는 아마이드기가 카보닐 모이어티의 탄소를 통해 본 명세서에 기재된 다불포화된 지방산에 부착된 구조를 의미한다. 다불포화된 지방산 아마이드의 예는 에탄올아민의 아마이드, 라이신, 아르기닌, 다이에탄올아민, 모폴린, 글루카민, N,N-다이메틸글루카민, N-메틸글루카민 및 오르니틴을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0045]

본 명세서에 사용된 바와 같은 "대상체"는 인간 또는 비인간 포유류, 예를 들어 개, 고양이, 마우스, 래트, 소, 양, 돼지, 염소, 비인간 영장류 또는 조류, 예를 들어 닭, 및 임의의 다른 척추동물 또는 무척추동물을 의미한다.

[0046]

용어 "포유류"는 이의 일반 생물학적 의미로 사용된다. 따라서, 이것은 구체적으로 영장류, 예를 들어 유인원(침팬지, 유인원, 원숭이) 및 인간, 소, 말, 양, 염소, 돼지, 토끼, 개, 고양이, 설치류, 래트, 마우스, 기니아피그 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0047]

본 명세서에 사용된 바와 같은 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상을 어느 정도로 경감시키거나 이의 발생의 가능성을 감소시키기에 효과적인 치료제의 양을 의미하고, 질환 또는 병태의 치유를 포함한다. "치유"는 질환 또는 병태의 증상이 제거되지만; 소정의 장기간 또는 영구적인 효과는 치유가 얻어진 후에도 존재할 수 있다(예컨대, 광범위한 조직 손상)는 것을 의미한다.

[0048]

본 명세서에 사용된 바와 같은, "치료한다," "치료," 또는 "치료하는"은 예방적 및/또는 치료학적 목적을 위해 화합물 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 의미한다. 용어 "예방적 치료"는 특정한 질환 또는 병태에 걸리기 쉽거나 달리 이의 위험에 있는 질환 또는 병태의 증상을 아직 나타내지 않은 대상체를 치료하는 것을 의미하고, 이로써 치료는 환자가 질환 또는 병태를 발생시킬 가능성을 감소시킨다. 용어 "치료학적 치료"는 질환 또는 병태를 이미 겪는 대상체에게 치료제를 투여하는 것을 의미한다.

[0049]

동위원소로 또는 화학적으로 변형된 화합물

[0050]

본 명세서에 기재된 화합물은 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 에스터, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 티오에스터, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체 또는 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 프로드럭을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 티오에스터이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 아마이드이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 다불포화된 지방산 모방체이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 동위원소로 변형된 다

불포화된 지방산 프로드럭이다.

[0052] 몇몇 실시형태에서, 다불포화된 지방산, 다불포화된 지방산 에스터, 다불포화된 지방산 티오에스터, 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체, 또는 다불포화된 지방산 프로드럭은 천연 발생 PUFA일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 다불포화된 지방산, 다불포화된 지방산 에스터, 다불포화된 지방산 티오에스터, 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체, 또는 다불포화된 지방산 프로드럭은 공액 이중 결합을 가질 수 있다.

[0053] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 하나 이상의 위치에서 중수소화된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 하나 이상의 비스-알릴릭 위치에서 중수소화된다. 몇몇 실시형태에서, 다불포화된 지방산, 다불포화된 지방산 에스터, 다불포화된 지방산 티오에스터, 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체, 또는 다불포화된 지방산 프로드럭은 하나 이상의 위치에서 중수소화된다. 몇몇 실시형태에서, 다불포화된 지방산, 다불포화된 지방산 에스터, 다불포화된 지방산 티오에스터, 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체, 또는 다불포화된 지방산 프로드럭은 하나 이상의 비스-알릴릭 위치에서 중수소화된다.

[0054] 몇몇 실시형태에서, 다불포화된 지방산 에스터는 트라이글라이세라이드, 다이글라이세라이드 또는 모노글라이세라이드이다.

[0055] 몇몇 실시형태에서, 다불포화된 지방산 에스터는 에틸 에스터이다.

[0056] 몇몇 실시형태에서, 화합물은  $\omega$ -3 또는  $\omega$ -6 지방산,  $\omega$ -3 또는  $\omega$ -6 지방산 에스터,  $\omega$ -3 또는  $\omega$ -6 지방산 아마이드,  $\omega$ -3 또는  $\omega$ -6 지방산 티오에스터 또는 이의 프로드럭이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 리놀레산, 리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 도코사헥사엔산, 또는 이들의 에스터, 아마이드, 티오에스터 및 이들의 프로드럭이다.

[0057] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 비변형된 다불포화된 지방산 또는 다불포화된 지방산 에스터에 의해 환자에게 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 비변형된 다불포화된 지방산, 다불포화된 지방산 에스터, 다불포화된 지방산 티오에스터, 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체, 또는 다불포화된 지방산 프로드럭에 의해 환자에게 투여된다.

[0058] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 환자에게 투여되는 다불포화된 지방산, 다불포화된 지방산 에스터, 다불포화된 지방산 티오에스터, 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체 및 다불포화된 지방산 프로드럭의 전체 양의 약 0.01% 내지 100%, 0.01% 내지 95%, 0.05% 내지 90%, 0.05% 내지 80%, 0.05% 내지 75%, 0.05% 내지 70%, 0.05% 내지 60%, 0.05% 내지 50%, 0.05% 내지 40%, 0.05% 내지 30%, 0.05% 내지 20%, 0.05% 내지 10%, 0.5% 내지 90%, 0.5% 내지 80%, 0.5% 내지 75%, 0.5% 내지 70%, 0.5% 내지 60%, 0.5% 내지 50%, 0.5% 내지 40%, 0.5% 내지 30%, 0.5% 내지 20%, 0.5% 내지 10%, 1% 내지 90%, 1% 내지 80%, 1% 내지 75%, 1% 내지 70%, 1% 내지 60%, 1% 내지 50%, 1% 내지 40%, 1% 내지 30%, 1% 내지 20%, 1% 내지 10%, 2.5% 내지 90%, 2.5% 내지 80%, 2.5% 내지 75%, 2.5% 내지 70%, 2.5% 내지 60%, 2.5% 내지 50%, 2.5% 내지 40%, 2.5% 내지 30%, 2.5% 내지 20%, 2.5% 내지 10%, 4% 내지 90%, 4% 내지 80%, 4% 내지 75%, 4% 내지 70%, 4% 내지 60%, 4% 내지 50%, 4% 내지 40%, 4% 내지 30%, 4% 내지 20%, 4% 내지 10%, 5% 내지 90%, 5% 내지 80%, 5% 내지 75%, 5% 내지 70%, 5% 내지 60%, 5% 내지 50%, 5% 내지 40%, 5% 내지 30%, 5% 내지 20%, 5% 내지 10%, 7.5% 내지 90%, 7.5% 내지 80%, 7.5% 내지 75%, 7.5% 내지 70%, 7.5% 내지 60%, 7.5% 내지 50%, 7.5% 내지 40%, 7.5% 내지 30%, 7.5% 내지 20%, 7.5% 내지 10%, 9% 내지 90%, 9% 내지 80%, 9% 내지 75%, 9% 내지 70%, 9% 내지 60%, 9% 내지 50%, 9% 내지 40%, 9% 내지 30%, 9% 내지 20%, 9% 내지 10%, 10% 내지 90%, 10% 내지 80%, 10% 내지 75%, 10% 내지 70%, 10% 내지 60%, 10% 내지 50%, 10% 내지 40%, 10% 내지 30%, 10% 내지 20%, 약 0.1% 내지 100% 또는 약 1% 내지 100%의 범위의 치료학적 활성 용량을 차지한다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 환자에게 투여되는 다불포화된 지방산, 다불포화된 지방산 에스터, 다불포화된 지방산 티오에스터, 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체 및 다불포화된 지방산 프로드럭의 전체 양의 적어도 약 0.01%, 0.05%, 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12.5%, 1517.5%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%를 차지한다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 환자에게 투여되는 다불포화된 지방산, 다불포화된 지방산 에스터, 다불포화된 지방산 티오에스터, 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체 및 다불포화된 지방산 프로드럭의 전체 양의 약 10% 미만, 12.5%, 1517.5%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%를 차지한다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 환자에게 투여되는 다불포화된 지방산, 다불포화된 지방산 에스터, 다불포화된 지방산 티오에스터, 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체 및 다불포화된 지방산 프로드럭의 전체 양

의 0.01% 내지 90%, 약 0.1% 내지 90% 또는 약 5% 내지 90%를 차지한다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 환자에게 투여되는 다불포화된 지방산, 다불포화된 지방산 에스터, 다불포화된 지방산 티오에스터, 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체 및 다불포화된 지방산 프로드럭의 전체 양의 약 20% 내지 80%를 차지한다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 환자에게 투여되는 다불포화된 지방산, 다불포화된 지방산 에스터, 다불포화된 지방산 티오에스터, 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체 및 다불포화된 지방산 프로드럭의 전체 양의 약 10% 내지 40%를 차지한다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 환자에게 투여되는 다불포화된 지방산, 다불포화된 지방산 에스터, 다불포화된 지방산 티오에스터, 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체 및 다불포화된 지방산 프로드럭의 전체 양의 약 20% 이상을 차지한다.

[0059] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 각각 치료를 요하는 대상체에서 치료학적으로 유리한 효과를 유발하기에 충분한 초기 로딩 용량 및 후속하는 더 낮은 유지 용량으로 주어진 치료학적 활성 용량을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 초기 로딩 용량은 약 0.1mg 내지 약 20mg, 약 0.5mg 내지 약 15mg, 또는 약 1mg 내지 약 12mg의 범위일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 유지 용량은 약 0.1mg 내지 약 20mg, 약 0.5mg 내지 약 15mg, 또는 약 1mg 내지 약 12mg의 범위일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 초기 로딩 용량은 유지 용량의 초과이다. 몇몇 실시형태에서, 초기 로딩 용량은 유지 용량의 미만이다.

[0060] 몇몇 실시형태에서, 대상체의 세포 또는 조직은 천연 발생 비변형된 다불포화된 지방산 또는 다불포화된 지방산 에스터의 자가산화를 예방하거나 감소시키기에 충분한 화합물 농도를 유지시킨다.

[0061] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 중수소의 천연 발생 존재비 수준을 유의미하게 초과하는 중수소의 양을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 분자에서  $^{13}\text{C}$ 의 천연 발생 존재비 수준을 유의미하게 초과하는  $^{13}\text{C}$ 의 양을 포함한다.

[0062] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 11, 11, D2-리놀렌산, 14, 14, D2-리놀렌산, 11, 11, 14, 14, D4-리놀렌산, 11, 11, D2-리놀레산, 14, 14, D2-리놀레산 및 11, 11, 14, 14, D4-리놀레산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0063] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 오메가-3 지방산이다. 몇몇 실시형태에서, 오메가-3 지방산은 알파 리놀렌산이다.

[0064] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 오메가-6 지방산이다. 몇몇 실시형태에서, 오메가-6 지방산은 리놀레산이다. 몇몇 실시형태에서, 오메가-6 지방산은 감마 리놀렌산, 다이호모 감마 리놀렌산, 아라키돈산 또는 도코사테트라엔산이다.

[0065] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 항산화제와 함께 투여된다.

[0066] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 비변형된 지방산 또는 지방산 에스터와 함께 환자에게 투여된다.

[0067] 몇몇 실시형태에서, 환자의 세포 또는 조직은 천연 발생 비중수소화된 지방산 또는 지방산 에스터의 자가산화를 예방하거나 감소시키기에 충분한 농도의 중수소화된 지방산 또는 지방산 에스터를 유지시킨다.

[0068] 상기 구조의 방식으로 기재된 바대로 산화 민감 위치에서 동위원소로 강화된 화합물은 적절한 아이소토프의 천연 존재비와 비교하여 그 위치에서 농후화된 무거운 아이소토프이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 천연 존재비 수준보다 높은 수준으로 존재하는 중수소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 중수소는 지구의 바다에서 모든 천연 발생 수소의 거의 0.0156%의 천연 존재비를 갖는다. 따라서, 중수소의 천연 존재비를 초과한 화합물은 이 수준 초과 또는 중수소에 의해 강화된 수소 원자의 거의 0.0156%의 천연 존재비 수준 초과, 예컨대 각각의 화합물 분자에서 하나 이상의 수소 원자와 관련하여 0.02%, 그러나 바람직하게는 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 65%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%의 중수소를 가질 수 있다. 다른 실시형태에서, 중수소에 의해 강화된 전체 수소 원자의 백분율은 적어도 0.02%, 0.05%, 0.1%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 65%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%이다. 다른 실시형태에서, 중수소에 의해 강화된 전체 수소 원자의 백분율은 2% 미만, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 65%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%이다.

[0069] 몇몇 양태에서, 조성물은 동위원소로 변형된 화합물 및 동위원소로 비변형된 화합물 둘 다를 함유한다. 동위원소 순도는 a) 동위원소로 변형된 화합물의 분자의 상대 수, 및 b) 동위원소로 변형된 화합물 및 무거운 원자를 갖지 않는 화합물 둘 다의 전체 분자 사이의 비교이다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소 순도는 무거운 원자를 제외하고 달리 동일한 화합물을 의미한다.

[0070] 몇몇 실시형태에서, 동위원소 순도는 동위원소로 변형된 화합물과 무거운 원자를 갖지 않는 화합물의 분자의 전

체 수에 대한 조성물에서의 동위원소로 변형된 화합물의 분자의 백분율을 의미한다. 예를 들어, 동위원소 순도는 동위원소로 변형된 화합물과 무거운 원자를 갖지 않는 화합물 둘 다의 분자의 전체 수에 대해 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 65%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%의 동위원소로 변형된 화합물의 문자일 수 있다. 다른 실시형태에서, 동위원소 순도는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 65%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물의 동위원소 순도는 조성물에서의 화합물의 문자의 전체 수의 약 10% 내지 100%, 10% 내지 95%, 10% 내지 90%, 10% 내지 85%, 10% 내지 80%, 10% 내지 75%, 10% 내지 70%, 10% 내지 65%, 10% 내지 60%, 10% 내지 55%, 10% 내지 50%, 10% 내지 45%, 10% 내지 40%, 10% 내지 35%, 10% 내지 30%, 10% 내지 25% 또는 10% 내지 20%일 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물의 동위원소 순도는 조성물에서의 화합물의 문자의 전체 수의 약 15% 내지 100%, 15% 내지 95%, 15% 내지 90%, 15% 내지 85%, 15% 내지 80%, 15% 내지 75%, 15% 내지 70%, 15% 내지 65%, 15% 내지 60%, 15% 내지 55%, 15% 내지 50%, 15% 내지 45%, 15% 내지 40%, 15% 내지 35%, 15% 내지 30%, 15% 내지 25% 또는 15% 내지 20%일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 화합물의 동위원소 순도는 조성물에서의 화합물의 문자의 전체 수의 약 20% 내지 100%, 20% 내지 95%, 20% 내지 90%, 20% 내지 85%, 20% 내지 80%, 20% 내지 75%, 20% 내지 70%, 20% 내지 65%, 20% 내지 60%, 20% 내지 55%, 20% 내지 50%, 20% 내지 45%, 20% 내지 40%, 20% 내지 35%, 20% 내지 30% 또는 20% 내지 25%일 수 있다. 동위원소로 변형된 화합물과 무거운 원자를 갖지 않는 화합물의 전체 100개의 전체 문자 중에서 동위원소로 변형된 화합물의 2개의 문자는 2개의 동위원소로 변형된 문자가 함유하는 무거운 원자의 수와 무관하게 2% 동위원소 순도를 가질 것이다.

[0071] 몇몇 양태에서, 동위원소로 변형된 PUFA 문자는 예컨대 메틸렌기에서의 2개의 수소 중 1개가 중수소에 의해 대체될 때 1개의 중수소 원자를 함유할 수 있고, 이로써 "D1" PUFA라 칭해질 수 있다. 유사하게, 동위원소로 변형된 PUFA 문자는 예컨대 메틸렌기에서의 2개의 수소가 중수소에 의해 둘 다 대체될 때 2개의 중수소 원자를 함유할 수 있고, 이로써 "D2" PUFA라 칭해질 수 있다. 유사하게, 동위원소로 변형된 PUFA 문자는 3개의 중수소 원자를 함유할 수 있고, "D3" PUFA라 칭해질 수 있다. 유사하게, 동위원소로 변형된 PUFA 문자는 4개의 중수소 원자를 함유할 수 있고, "D4" PUFA라 칭해질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소로 변형된 PUFA 문자는 5개의 중수소 원자 또는 6개의 중수소 원자를 함유할 수 있고, 각각 "D5" 또는 "D6" PUFA라 칭해질 수 있다.

[0072] 문자에서의 무거운 원자의 수 또는 동위원소 로드는 변할 수 있다. 예를 들어, 비교적 낮은 동위원소 로드를 갖는 문자는 약 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 중수소 원자를 함유할 수 있다. 보통의 동위원소 로드를 갖는 문자는 약 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개 또는 20개의 중수소 원자를 함유할 수 있다. 매우 높은 로드를 갖는 문자에서, 모든 수소는 중수소에 의해 대체될 수 있다. 따라서, 동위원소 로드는 각각의 화합물 문자에서 무거운 원자의 백분율을 의미한다. 예를 들어, 동위원소 로드는 동일한 유형의 무거운 원자를 갖지 않는 화합물(예를 들어, 수소는 중수소와 "동일한 유형"일 것임)과 비교하여 원자의 동일한 유형의 수의 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 65%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소 로드는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 65%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%이다. 의도되지 않은 부작용은 화합물 조성물에서 높은 동위원소 순도, 그러나 소정의 문자에서 낮은 동위원소 로드가 있는 경우 감소하는 것으로 예상된다. 예를 들어, 대사 경로는 높은 동위원소 순도, 그러나 낮은 동위원소 로드를 갖는 조성물을 사용함으로써 덜 영향을 받을 것이다.

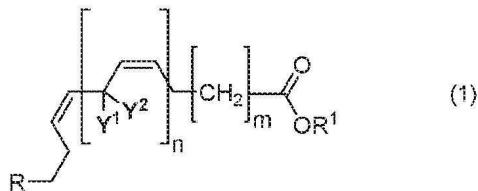
[0073] 메틸렌기의 2개의 수소 중 1개가 중수소 원자에 의해 대체될 때 생성된 화합물이 입체중심을 보유할 수 있다는 것이 용이하게 이해될 것이다. 몇몇 실시형태에서, 라세미 화합물을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 다른 실시형태에서, 거울상이성질체로 순수한 화합물을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 추가적인 실시형태에서, 부분입체이성질체로 순수한 화합물을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 65%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%의 거울상이성질체 과량 및/또는 부분입체이성질체 과량을 갖는 화합물의 혼합물을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 다른 실시형태에서, 거울상이성질체 과량 및/또는 부분입체이성질체 과량은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 65%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%이다. 몇몇 실시형태에서, 예컨대 키랄 문자와의 접촉이 산화 손상을 약화시키기 위해 표적화되는 실시형태의 입체화학적으로 순수한 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 그러나, 많은 상황에서, 비키랄 문자는 산화 손상을 약화시키기 위해 표적화된다. 이러한 상황에서, 실시형태는 이의 입체화학 순도에 대한 고려 없이 사용될 수 있다. 더구나, 몇몇 실시형태에서, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체의 혼합물은 화합물이 산화 손상을 약화시키기 위해 표적화 키랄 문자일 때에도 사용될 수 있다.

[0074]

몇몇 양태에서, 동위원소로 변형된 화합물은 특정한 조직에서 무거운 원자의 일정량을 부여한다. 따라서, 몇몇 양태에서, 무거운 분자의 양은 조직에서의 분자의 동일한 유형의 특정한 백분율일 것이다. 예를 들어, 무거운 분자의 수는 분자의 동일한 유형의 전체 양의 약 1% 내지 100%일 수 있다. 몇몇 양태에서, 분자의 10% 내지 50%는 무거운 분자의 동일한 유형에 의해 치환된다.

[0075]

몇몇 실시형태에서, 화합물은 하나 이상의 비스-알릴릭 위치에서 중수소화된다. 화합물, 예컨대 비스-알릴릭 위치에서 동위원소로 변형된 필수 PUFA의 하나의 예는 하기 화학식 (I)에 기재되어 있고, 여기서  $R^1$  = 알킬, H 또는 양이온이고;  $m = 1$  내지 10이고;  $n = 1$  내지 5이다. 중수소화 이외에 비스-알릴릭 위치는 각각 친연 발생 존재비 수준의 초과의 아이소토프 존재비의 수준에서 탄소-13에 의해 추가로 강화될 수 있다. 화학식 (I)에서 각각의 비스-알릴릭 위치에서,  $Y^1$ ,  $Y^2$  원자의 하나 또는 둘 다는 중수소 원자이다. 각각의  $-[CY^1Y^2-CH_2=CH_2]-$  단위에서의  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 각각 독립적으로 H 또는 D일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, ( $\text{올}-[CY^1Y^2-CH_2=CH_2]_n-$  단위 중에서) 적어도 하나의  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 중수소이다. 예를 들어,  $n=1$  일 때, 2개의  $-[CY^1Y^2-CH_2=CH_2]-$  단위의 각각에서  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 각각 독립적으로 H 또는 D일 수 있고;  $n=2$  일 때, 3개의  $-[CY^1Y^2-CH_2=CH_2]-$  단위의 각각에서  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 각각 독립적으로 H 또는 D일 수 있고;  $n=3$  일 때, 4개의  $-[CY^1Y^2-CH_2=CH_2]-$  단위의 각각에서  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 각각 독립적으로 H 또는 D일 수 있고;  $n=4$  일 때, 5개의  $-[CY^1Y^2-CH_2=CH_2]-$  단위의 각각에서  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 각각 독립적으로 H 또는 D일 수 있다.



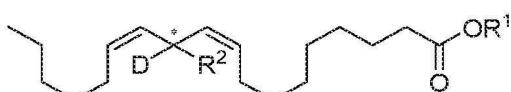
$R = H, C_3H_7, R^1 = H, \text{알킬 또는 양이온}; Y^1 \text{ 및 } Y^2 \text{는 각각 독립적으로 H 또는 D이다}$

[0076]

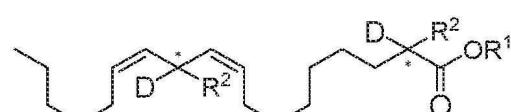
아이소토프 강화된 n-3(오메가-3) 및 n-6(오메가-6) 필수 다불포화된 지방산 둘 다, 및 생화학적으로 탈포화/신장에 의해 이들로부터 제조된 PUFA를 제공하는, 상기 예시된 화합물의 정확한 구조는 하기 도시되어 있다. 이들 화합물 중 임의의 하나는 산화를 느리게 하도록 사용될 수 있다. 하기 화합물에서, PUFA는 산화 민감 부위 및/ 또는 생화학 탈포화/신장 시 산화에 민감하게 될 수 있는 부위에서 동위원소로 강화된다.  $R^1$ 은 H, 알킬 또는 양이온일 수 있고;  $R^2$ 는 H 또는 D일 수 있고;  $*$ 는  $^{12}C$  또는  $^{13}C$ 를 나타낸다.

[0078]

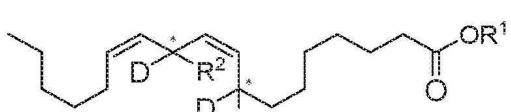
D-리놀레산은 하기를 포함한다:



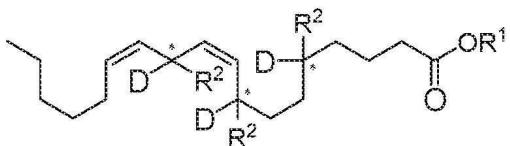
[0079]



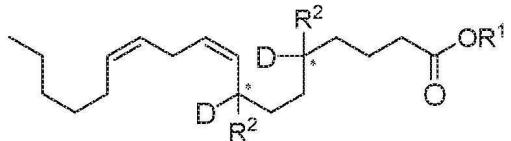
[0080]



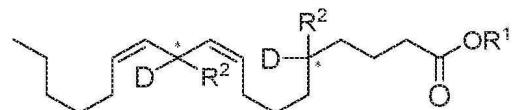
[0081]



[0082]

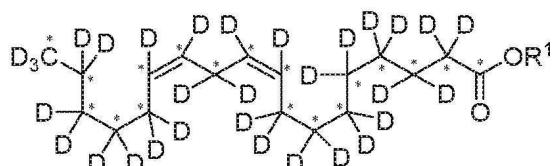


[0083]



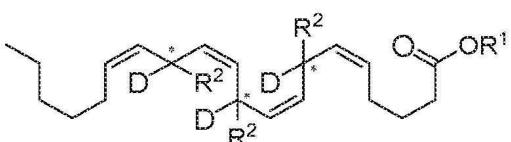
[0084]

[0085] 하기 과중수소화된 리놀레산은 예컨대 중수소 및/또는 탄소-13을 함유하는 배지에서 성장시킴으로써 미생물학적 방법에 의해 제조될 수 있다.

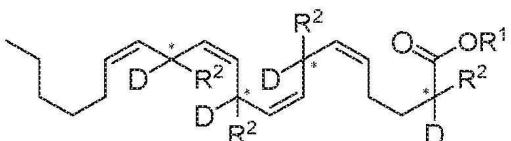


[0086]

[0087] D-아라키돈산은 하기를 포함한다:

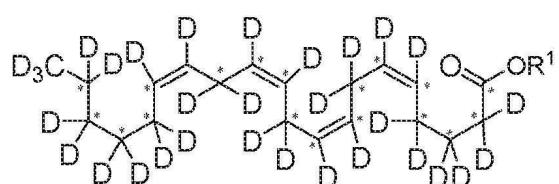


[0088]



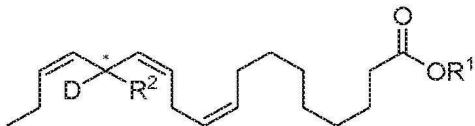
[0089]

[0090] 하기 과중수소화된 아라키돈산은 예컨대 중수소 및/또는 탄소-13을 함유하는 배지에서 성장시킴으로써 미생물학적 방법에 의해 제조될 수 있다.

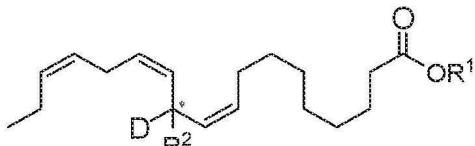


[0091]

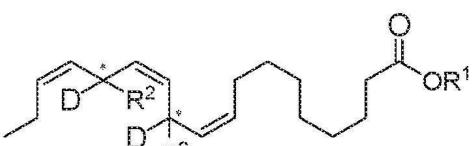
[0092] D-리놀렌산은 하기를 포함한다:



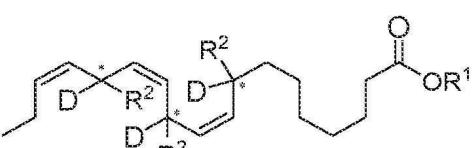
[0093]



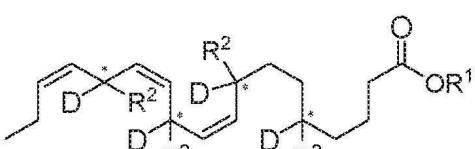
[0094]



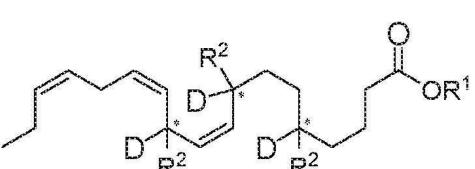
[0095]



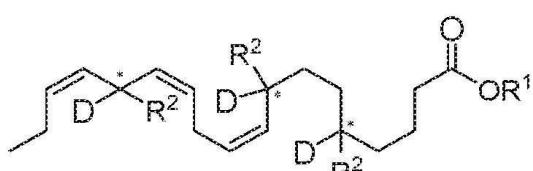
[0096]



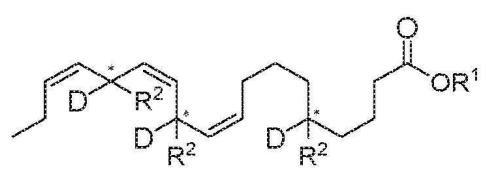
〔0007〕



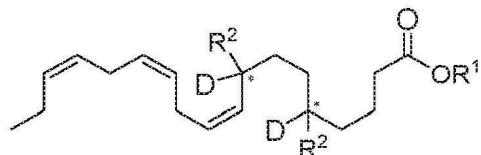
[0098]



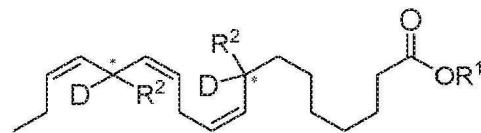
[0099]



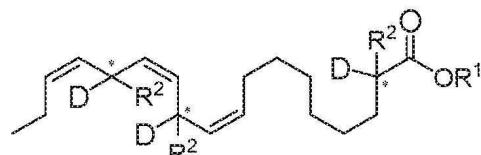
[0100]



[0101]

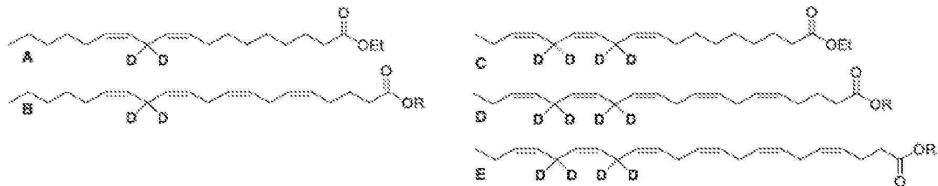


[0102]



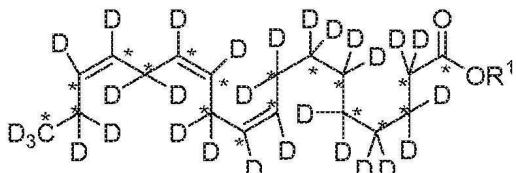
[0103]

[0104] 몇몇 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 및 이의 에스터의 몇몇 예는 하기 화합물을 포함할 수 있다:



[0105]

[0106] 하기 과중수소화된 리놀렌산은 예컨대 중수소 및/또는 탄소-13을 함유하는 배지에서 성장시킴으로써 미생물학적 방법에 의해 제조될 수 있다.



[0107]

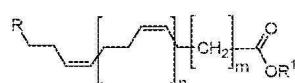
[0108] 추가의 실시형태에서, PUFA의 산화-민감 비스-알릴릭 부위는 비스-알릴릭 수소-활성화 이중 결합을 더 멀리 이동시켜서, 하기 기재된 것처럼 소정의 PUFA 유동성을 보유하면서 비스-알릴릭 위치를 제거함으로써 수소 추출에 보호될 수 있다. 이 PUFA 모방체는 비스-알릴릭 위치를 갖지 않는다.



옥타데카-8,12-다이엔산



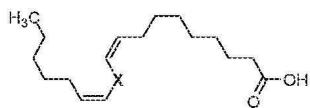
옥타데카-7,11,15-트라이엔산



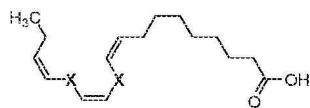
[0109]  $R = H, C_2H_5; R^1 = H; \text{알킬}; n = 1\text{--}4; m = 1\text{--}12$

[0110] 추가의 실시형태에서, PUFA의 산화-민감 비스-알릴릭 부위는 원자가 II를 갖는 이종원자를 사용하여서, 하기 기재된 것처럼 비스-알릴릭 수소를 제거함으로써 수소 추출에 보호될 수 있다. 이 PUFA 모방체는 또한 비스-알릴

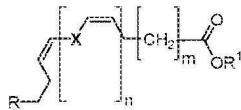
릭 수소를 갖지 않는다.



X = S: 10-헵트-1-엔일설파닐-데크-9-엔산  
X = O: 10-헵트-1-엔일옥시-데크-9-엔산



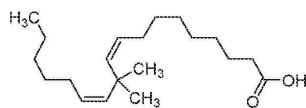
X = S: 10-(2-뷰트-1-엔일설파닐-비닐설파닐)-데크-9-엔산  
X = O: 10-(2-뷰트-1-엔일옥시-비닐옥시)-데크-9-엔산



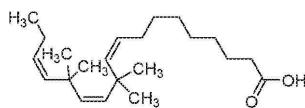
R = H, C3H7; R1 = H; 알킬; X = O; S; n = 1-5; m = 1-12

[0111]

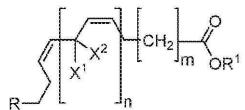
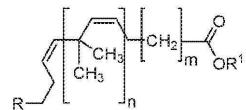
[0112] 추가의 실시형태에서, PUFA 모방체, 즉 천연 PUFA와 구조적으로 유사하지만 구조 차이로 인해 산화될 수 없는 화합물은 상기 언급된 목적에 사용될 수 있다. PUFA의 산화-민감 비스-알릴릭 부위는 하기 기재된 것처럼 다이-메틸화 또는 할로겐화에 의해 수소 추출에 보호될 수 있다. 메틸기에서의 수소 원자는 선택적으로 할로겐, 예컨대 플루오라이드 또는 중수소일 수 있다. 이 PUFA 모방체는 비스-알릴릭 부위에서 다이메틸화된다.



11,11-다이메틸-옥타데카-9,12-다이엔산



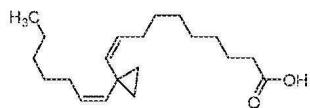
11,11,14,14-데트라메틸-옥타데카-9,12,15-트라이엔산



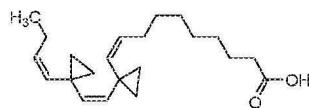
R = H, C3H7; R1 = H; 알킬; n = 1-5; m = 1-12      R = H, C3H7; R1 = H; 알킬; n = 1-5; m = 1-12; X1, X2 = F, Cl, Br 또는 I

[0113]

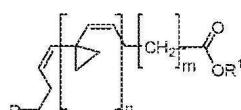
[0114] 추가의 실시형태에서, PUFA의 산화-민감 비스-알릴릭 부위는 하기 기재된 것처럼 알킬화에 의해 수소 추출에 보호될 수 있다. 이 PUFA 모방체는 비스-알릴릭 부위에서 다이알킬화된다.



10-(1-헵트-1-엔일-사이클로프로필)-데크-9-엔산



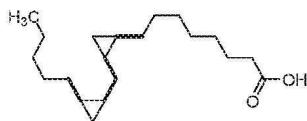
10-{1-[2-(1-뷰트-1-엔일-사이클로프로필)-비닐]-사이클로프로필}-데크-9-엔산



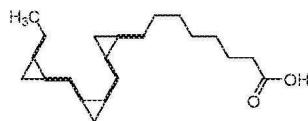
R = H, C3H7; R1 = H; 알킬; n = 1-5; m = 1-12

[0115]

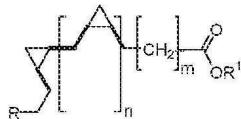
[0116] 추가의 실시형태에서, 사이클로프로필기는 이중 결합 대신에 사용될 수 있어서, 하기 기재된 것처럼 비스-알릴릭 부위를 제거하면서 산이 소정의 유동성이 되게 한다. 이 PUFA 모방체는 이중 결합 대신에 사이클로프로필기를 갖는다.



8-[2-(2-펜틸-사이클로프로필메틸)-사이클로프로필]-옥탄산



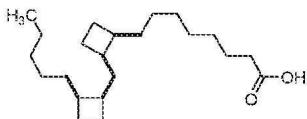
8-[2-(2-에틸-사이클로프로필메틸)-사이클로프로필메틸]-사이클로프로필-옥탄산



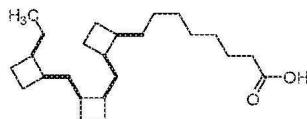
$R = H, C_3H_7; R^1 = H; \text{알킬}; n = 1-5; m = 1-12$

[0117]

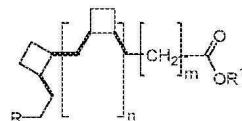
추가의 실시형태에서, 적절한 입체형태의 1,2-치환된 사이클로뷰틸기는 이중 결합 대신에 사용될 수 있어서, 하기 기재된 것처럼 비스-알릴릭 부위를 제거하면서 산이 소정의 유동성이 되게 한다. 이 PUFA 모방체는 이중 결합 대신에 1,2-사이클로뷰틸기를 갖는다.



8-[2-(2-펜틸-사이클로뷰틸메틸)-사이클로뷰틸]-옥탄산



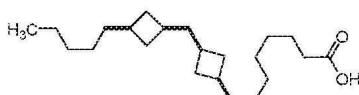
8-[2-(2-에틸-사이클로뷰틸메틸)-사이클로뷰틸]-사이클로뷰틸-옥탄산



$R = H, C_3H_7; R^1 = H; \text{알킬}; n = 1-5; m = 1-12$

[0119]

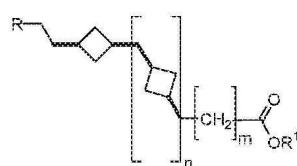
이중 결합 대신에 1,2-사이클로뷰틸기를 갖는 모방체의 이전의 실시형태의 변형에서, 적절한 입체형태의 1,3-치환된 사이클로뷰틸기는 이중 결합 대신에 사용될 수 있어서, 비스-알릴릭 부위를 제거하면서 산이 소정의 유동성이 되게 한다. 하기 PUFA 모방체는 이중 결합 대신에 1,3-사이클로뷰틸기를 갖는다.



8-[3-(3-펜틸-사이클로뷰틸메틸)-사이클로뷰틸]-옥탄산



8-[3-(3-에틸-사이클로뷰틸메틸)-사이클로뷰틸]-사이클로뷰틸-옥탄산



$R = H, C_3H_7; R^1 = H; \text{알킬}; n = 1-5; m = 1-12$

[0121]

소정의 작용기가 소정의 다른 작용기와 등전자 및/또는 등배전자라는 것은 의료 화학에서 널리 공지된 원칙이다. 등배전자는 화학 화합물에 광범위하게 유사한 생물학적 특성을 생성하는 유사한 물리 또는 화학 특성을 갖는 치환기 또는 기이다. 예를 들어, 수소에 대한 널리 공지된 등전자 및/또는 등배전자는 할로겐, 예컨대 플루오라이드를 포함하고; 알켄의 등전자 및/또는 등배전자는 알킨, 페닐 고리, 사이클로프로필 고리, 사이클로뷰틸 고리, 사이클로펜틸 고리, 사이클로헥실 고리, 티오에터 등을 포함하고; 카보닐의 등전자 및/또는 등배전

자는 설폴사이드, 설폰, 티오카보닐 등을 포함하고; 에스터의 등전자 및/또는 등배전자는 아마이드, 설폰산 에스터, 설폰아마이드, 설피닐 산 에스터, 살피닐아마이드 등을 포함한다. 그 결과, PUFA 모방체는 또한 등전자 및/또는 등배전자 작용기를 갖는 화합물을 포함한다.

[0123]

소정의 실시형태에서 사용하기 위한 프로드럭으로서 PUFA 및/또는 PUFA 모방체를 제제화하는 것이 유리할 수 있다고 고려된다. 프로드럭은 자체가 생물학적 활성을 가질 수 있고, 투여 시 프로드럭이 생물학적 활성을 또한 발휘하는 형태로 대사되는 약물학적 물질이다. 프로드럭의 많은 상이한 유형은 공지되어 있고, 이들은 대사의 이의 세포 부위에 기초하여 2개의 주요 유형으로 분류될 수 있다. I형 프로드럭은 세포내 대사되는 것인 한편, II형은 세포외 대사되는 것이다. 카복실산이 약물동력학, 예컨대 흡수, 분포, 대사 및 배설을 증대시키기 위해 에스터 및 다양한 다른 작용기로 전환될 수 있다는 것이 널리 공지되어 있다. 에스터는 알코올(또는 이의 화학 등가물)과 카복실산(또는 이의 화학 등가물)의 축합에 의해 형성된 카복실산의 널리 공지된 프로드럭이다. 몇몇 실시형태에서, PUFA의 프로드럭으로 도입하기 위한 알코올(또는 이의 화학 등가물)은 약제학적으로 허용 가능한 알코올 또는 대사 시 약제학적으로 허용 가능한 알코올을 생성하는 화학물질을 포함한다. 이러한 알코올은 프로필렌 글라이콜, 에탄올, 아이소프로판올, 2-(2-에톡시에톡시)에탄올(Transcutol(등록상표), Gattefosse(07675 뉴저지주 웨스트우드)), 벤질 알코올, 글라이세롤, 폴리에틸렌 글라이콜 200, 폴리에틸렌 글라이콜 300, 또는 폴리에틸렌 글라이콜 400; 폴리옥시에틸렌 캐스터유 유도체(예를 들어, 폴리옥시에틸렌글라이세롤트라이리시놀레이트 또는 폴리옥실 35 캐스터유(Cremophor(등록상표)EL, BASF Corp.), 폴리옥시에틸렌글라이세롤 옥시스테아레이트(Cremophor(등록상표)RH 40(폴리에틸렌글라이콜 40 수소화 캐스터유) 또는 Cremophor(등록상표)RH 60(폴리에틸렌글라이콜 60 수소화 캐스터유), BASF Corp.)); 포화 폴리글라이콜화 글라이세라이드(예를 들어, Gelucire(등록상표) 35/10, Gelucire(등록상표) 44/14, Gelucire(등록상표) 46/07, Gelucire(등록상표) 50/13 또는 Gelucire(등록상표) 53/10(Gattefosse(07675 뉴저지주 웨스트우드)로부터 이용 가능)); 폴리옥시에틸렌 알킬 에터(예를 들어, cetomacrogol 1000); 폴리옥시에틸렌 스테아레이트(예를 들어, PEG-6 스테아레이트, PEG-8 스테아레이트, 폴리옥실 40 스테아레이트 NF, 폴리옥시에틸 50 스테아레이트 NF, PEG-12 스테아레이트, PEG-20 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-12 다이스테아레이트, PEG-32 다이스테아레이트 또는 PEG-150 다이스테아레이트); 에틸 올레이트, 아이소프로필 팔미테이트, 아이소프로필 미리스테이트; 다이메틸 아이소소르비드; N-메틸피롤리디논; 파라핀; 콜레스테롤; 레시틴; 좌제 기제; 약제학적으로 허용 가능한 왁스(예를 들어, 카나우바 왁스, 엘로우 왁스, 화이트 왁스, 미결정질 왁스 또는 유화 왁스); 약제학적으로 허용 가능한 실리콘 유체; 소르비탄 지방산 에스터(소르비탄 라우레이트, 소르비탄 올레이트, 소르비탄 팔미테이트 또는 소르비탄 스테아레이트 포함); 약제학적으로 허용 가능한 포화 지방 또는 약제학적으로 허용 가능한 포화 오일(예를 들어, 수소화 캐스터유(글라이세릴-트리스-12-하이드록시스테아레이트), 세틸 에스터 왁스(주로 약 43°C 내지 47°C의 용점을 갖는 C14-C18 포화 지방산의 C14-C18 포화 에스터의 혼합물), 또는 글라이세릴 모노스테아레이트)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0124]

몇몇 실시형태에서, 지방산 프로드럭은 에스터 P-B로 표시되고, 여기서 라디칼 P는 PUFA이고, 라디칼 B는 생물학적으로 허용 가능한 분자이다. 따라서, 에스터 P-B의 절단은 PUFA 및 생물학적으로 허용 가능한 분자를 제공한다. 이러한 절단은 산, 염기, 산화제 및/또는 환원제에 의해 유도될 수 있다. 생물학적으로 허용 가능한 분자의 예는 영양학적 물질, 펩타이드, 아미노산, 단백질, 탄수화물(단당류, 이당류, 다당류, 글라이코사미노글라이칸 및 올리고사카라이드 포함), 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드, 지질(일치환된, 이치환된 및 삼치환된 글라이세롤, 글라이세로인지질, 스팽고지질 및 스테로이드 포함)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0125]

몇몇 실시형태에서, PUFA의 프로드럭으로 도입하기 위한 알코올(또는 이의 화학 등가물)은 다가 알코올, 예컨대 다이올, 트라이올, 테트라-올, 펜타-올 등을 포함한다. 다가 알코올의 예는 에틸렌 글라이콜, 프로필렌 글라이콜, 1,3-뷰틸렌 글라이콜, 폴리에틸렌 글라이콜, 메틸프로판다이올, 에톡시다이글라이콜, 헥실렌 글라이콜, 다이프로필렌 글라이콜 글라이세롤, 및 탄수화물을 포함한다. 다가 알코올 및 PUFA로부터 형성된 에스터는 모노-에스터, 다이-에스터, 트라이-에스터 등일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 다중 에스터화된 다가 알코올은 동일한 PUFA에 의해 에스터화된다. 다른 실시형태에서, 다중 에스터화된 다가 알코올은 상이한 PUFA에 의해 에스터화된다. 몇몇 실시형태에서, 상이한 PUFA는 동일한 방식으로 안정화된다. 다른 실시형태에서, 상이한 PUFA는 상이한 방식으로 안정화된다(예컨대, 하나의 PUFA에서 중수소 치환 및 또 다른 PUFA에서 <sup>13</sup>C 치환). 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 PUFA는 오메가-3 지방산이고, 하나 이상의 PUFA는 오메가-6 지방산이다.

[0126]

소정의 실시형태에서 사용하기 위한 염으로서 PUFA 및/또는 PUFA 모방체 및/또는 PUFA 프로드럭을 제제화하는 것이 유용할 수 있다고 또한 고려된다. 예를 들어, 약제학적 화합물의 특성을 맞춤조정하는 수단으로서의 염 형성의 사용은 널리 공지되어 있다. 문헌[Stahl et al., Handbook of pharmaceutical salts: Properties,

selection and use (2002) Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA; Gould, Salt selection for basic drugs, Int. J. Pharm. (1986), 33:201-217]을 참조한다. 염 형성은 용해도를 증가 또는 감소시키기 위해, 안정성 또는 독성을 개선하기 위해, 및 약물 생성물의 흡습성을 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

[0127] 염으로서의 PUFA 및/또는 PUFA 에스터 및/또는 PUFA 모방체 및/또는 PUFA 프로드럭의 제제는 본 명세서에 기재된 임의의 PUFA 염을 포함할 수 있다.

[0128] 모든 동위원소로 비변형된 PUFA, 예컨대 비중수소화된 PUFA를 동위원소로 변형된 PUFA, 예컨대 중수소화된 PUFA에 의해 치환하는 것이 불필요할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 비변형된 PUFA, 예컨대 H-PUFA가 자가산화의 연쇄 반응을 지속시키는 것을 방지하기 위해 막에서 충분한 동위원소로 변형된 PUFA, 예컨대 D-PUFA를 갖는 것이 바람직하다. 자가산화 동안, 하나의 PUFA가 산화하고, 근처에 비산화된 PUFA가 있을 때, 비산화된 PUFA는 산화된 PUFA에 의해 산화될 수 있다. 이것은 또한 자가산화라 칭해질 수 있다. 몇몇 경우에, D-PUFA를 갖는 막에서 낮은 농도, 예를 들어 "희석" H-PUFA가 있는 경우, 이 산화 사이클은 H-PUFA를 분리시키는 거리로 인해 파괴될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소로 변형된 PUFA의 농도는 자가산화 연쇄 반응을 유지시키기에 충분한 양으로 존재한다. 자가산화 연쇄 반응을 파괴하기 위해, 예를 들어, 동일한 유형의 전체 분자의 1% 내지 60%, 5% 내지 50% 또는 15% 내지 35%는 막에 있다.

#### 항산화제

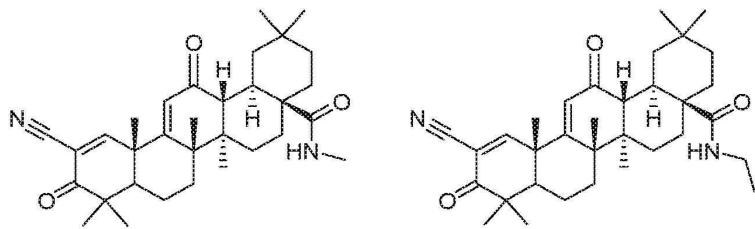
[0130] 화합물은 항산화제와 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 항산화제는 조효소 Q, 이데베논, 미토퀴논, 미토퀴놀, 비타민 E, 비타민 C, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0131] 항산화제의 몇몇 예는 비타민 E 및 이의 유도체, 나트륨 메타바이설파이트, 나트륨 티오설페이트, 아세틸시스테인, 뷔틸화 하이드록시아니솔 및 뷔틸화 하이드록시톨루엔을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시형태에서, 항산화제는 비타민 E이다.

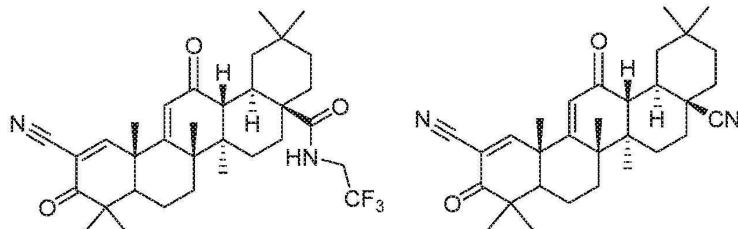
[0132] 항산화제가 공정의 추계학적 성질 및 항산화제 치료에 대한 PUFA 과산화 생성물(반응성 카보닐)의 안정성으로 인해 PUFA 과산화의 부정적인 효과를 취소할 수 없지만, 항산화제와 산화에 내성인 조성물, 예컨대 본 명세서에 기재된 것의 동시투여는 산화 스트레스 관련된 장애를 치료하는 데 유리함을 입증할 수 있다.

[0133] 동시투여에 유용한 것으로 고려되는 소정의 항산화제는 하기를 포함한다: 비타민, 예컨대 비타민 C 및 비타민 E; 글루타티온, 리포산, 요산, 카로틴, 라이코펜, 루테인, 안토시아닌, 옥살산, 피트산, 타닌, 조효소 Q, 멜라토닌, 토코페롤, 토코트라이엔올, 폴리페놀, 예를 들어 레스베라트롤, 플라보노이드, 셀레늄, 유제놀, 이데베논, 미토퀴논, 미토퀴놀, 유비퀴논, Szeto-Schiller 웨타이드 및 미토콘드리아 표적화된 항산화제. 명확히 언급되지 않을 때, 상기 언급된 항산화제의 퀴논 유도체는 동시투여에 유용한 것으로 또한 고려된다.

[0134] 몇몇 실시형태에서, 안정화된 화합물은 항산화제 유전자를 상향조절하는 화합물과 투여된다. 다른 실시형태에서, 안정화된 화합물은 신호전달 경로, 예컨대 Keap1/Nrf2/ARE 신호전달 경로에 영향을 미쳐서, 소염 및/또는 항산화제 단백질, 예컨대 gpa 옥시게나제-1(HO-1)을 생성시키는, 화합물과 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 안정화된 화합물은 항산화제 염증 조정제와 투여된다. 항산화제 염증 조정제는 산화촉진제 및/또는 전염증성 전사를 인자를 억제한다. 몇몇 실시형태에서, 항산화제 염증 조정제는 전사 인자 Nrf2의 활성인자이다. Nrf2 활성화는 항산화제, 해독 및 소염 유전자 상향조절을 촉진한다. 다른 실시형태에서, 항산화제 염증 조정제는 NF-κB를 억제한다. 몇몇 실시형태에서, 항산화제 염증 조정제는 STAT3을 억제한다. 다른 실시형태에서, 안정화된 화합물은 히스톤 탈아세틸화효소 활성에 영향을 미치는 화합물과 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 안정화된 화합물은 항산화제 반응 요소(antioxidant response element: ARE)에 결합하는 화합물과 투여된다. 다른 실시형태에서, 안정화된 화합물은 항산화제 염증 조정제로서 바르독솔론 메틸(2-사이아노-3,12-다이옥소올레안-1,9(11)-다이엔-28-오산 메틸 에스터)와 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 항산화제 염증 조정제는 2-사이아노-3,12-다이옥소올레안-1,9(11)-다이엔-28-오산, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 에스터이다. 다른 실시형태에서, 항산화제 염증 조정제는 2-사이아노-3,12-다이옥소올레안-1,9(11)-다이엔-28-오산의 아마이드이다. 몇몇 실시형태에서, 항산화제 염증 조정제는 트라이테르페노이드이다. 다른 실시형태에서, 항산화제 염증 조정제는 하기 화합물로부터 선택된다:



[0135]

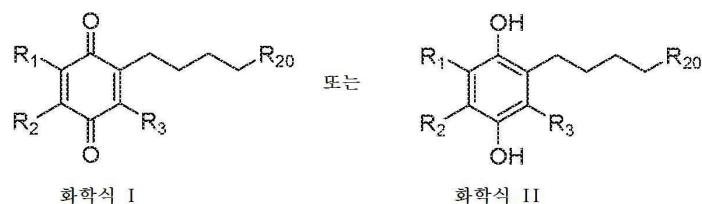


[0136]

[0137] 동시투여 치료에서 유용하다고 생각된 추가적인 항산화제는 미국 특허 제6,331,532호; 제7,179,928호; 제7,232,809호; 제7,888,334호; 제7,888,335호; 제7,432,305호; 제7,470,798호; 및 제7,514,461호; 및 미국 특허 공보 제20020052342호; 제20030069208호; 제20040106579호; 제20050043553호; 제20050245487호; 제20060229278호; 제20070238709호; 제20070270381호; 제20080161267호; 제20080275005호; 제20090258841호; 제20100029706호; 및 제20110046219호에 개시된 화합물(여기서, 여기에 개시된 화합물은 참고로 포함됨)을 포함한다. 이들 화합물은 미토콘드리아 표적화된 화합물이고, 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다:

[0138]

화학식 I 또는 II의 화합물



[0139]

[0140] (식 중, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬, -CN, -F, -Cl, -Br 및 -I로부터 독립적으로 선택되고; R<sub>3</sub>은 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬, -CN, -F, -Cl 및 -I로부터 선택되고, R<sub>20</sub>은 -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알켄일, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킨일, 및 적어도 하나의 이중 결합 및 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>으로부터 독립적으로 선택됨).

[0141]

화합물, 예컨대 3-(6-하이드록시-2-메틸-3,4,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-메타노-2H-벤조[h]크로멘-2-일)-프로피온산 메틸 에스터; 3-(6-하이드록시-2-메틸-3,4,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-메타노-2H-벤조[h]크로만-2-일)-프로피온산; 2,2,-다이메틸-3,4,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-메타노-2H-벤조[h]크로멘-6-올; 3-(6-하이드록시-2-메틸-3,4,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-프로파노-2H-벤조[h]크로멘-2-일)-프로피온산 메틸 에스터; 2-메틸-2-[3-(티아졸-2-일설파닐)-프로필]-3,4,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-메타노-2H-벤조[h]크로멘-6-올; [3-(6-하이드록시-2-메틸-3,4,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-메타노-2H-벤조[h]크로멘-2-일)-프로필]-포스폰산 다이메틸 에스터; [3-(6-하이드록시-2-메틸-3,4,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-메타노-2H-벤조[h]크로멘-2-일)-프로필]-포스폰산; 3-(6-하이드록시-2-메틸-3,4,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-메타노-2H-벤조[h]크로멘-2-일)-프로피온산 메틸 에스터; 4-(6-하이드록시-2-메틸-3,4,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-메타노-2H-벤조[h]크로멘-2-일)-뷰坦-1-설파산 다이메틸아마이드; 2-(3-하이드록시-프로필)-2-메틸-3,4,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-메타노-2H-벤조[h]크로멘-6-올; 2-(3-클로로-프로필)-2-메틸-3,4,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-메타노-2H-벤조[h]크로멘-6-올; -(2-클로로-에틸)-2-메틸-3,4,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-메타노-2H-벤조[h]크로멘-6-올; 2-메틸-2-티아졸-2-일-3,4,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-메타노-2H-벤조[h]크로멘-6-올; 2,2-다이메틸-3,4,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-메타노-2H-벤조[h]크로멘-6-올; 3-(6-하이드록시-2-메틸-3,4,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-에타노-2H-벤조[h]크로멘-2-일)-프로피온산; 2-(3-클로로-프로필)-2-메틸-3,4,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-에타노-2H-벤조[h]크로멘-6-올; 4-(6-하이드

록시-2,2-다이메틸-3,4,7,8,9,10-헥사하이드로-7,10-메타노-2H-벤조[h]크로멘-5-일메틸렌)-2-메틸-5-프로필-2,4-다이하이드로-파라졸-3-온.

화합물, 예컨대 2,2,7,8-테트라메틸-5-페닐-크로만-6-올; 4-(6-하이드록시-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-5-일)-벤조산 메틸 에스터; 4-(6-하이드록시-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-5-일)-벤조산; 2,2,7,8-테트라메틸-5-페리딘-4-일-크로만-6-올; 2,2,7,8-테트라메틸-5-페리딘-3-일-크로만-6-올; 5-(4-케탄설포닐-페닐)-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-6-올; 5-(4-다이메틸아미노-페닐)-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-6-올; 5-(4-클로로-페닐)-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-6-올; 4-(6-하이드록시-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-5-일)-벤젠설폰아마이드; 5-(4-메톡시-페닐)-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-6-올; (6-하이드록시-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-5-일 메틸)-1-하이드록시유레아; 2,2,7,8-테트라메틸-5-(3-나이트로-페닐)-크로만-6-올; 2,2,7,8-테트라메틸-5-(4-트라이플루오로메틸-페닐)-크로만-6-올; 5-(4-tert-부틸-페닐)-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-6-올; 2,2,7,8-테트라메틸-5-(3,4,5-트라이메톡시-페닐)-크로만-6-올; 4-(6-하이드록시-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-5-일)-벤조나이트릴; 5-(2,5-다이메톡시-3,4-다이메틸-페닐)-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-6-올; 5-(6-하이드록시-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-5-일)-벤제-1,2,3-트라이올; 5-(6-하이드록시-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-5-일)-2,3-다이메틸-벤젠-1,4-다이올; 5-(2-클로로-페닐)-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-6-올; 5-퓨란-2-일-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-6-올; 5-알릴설플라닐메틸-2,2,8-트라이메틸-7-(3-메틸-부틸)-크로만-6-올; 5-사이클로펜틸설플라닐메틸-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-6-올; 5-헥실설플라닐메틸-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-6-올; 5-알릴설플라닐메틸-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-6-올; 5-(4,6-다이메틸-페리미딘-2-일-설플라닐메틸)-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-6-올; 1-[3-(6-하이드록시-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-5-일-메틸설플라닐)-2-메틸-프로피오닐]-페롤리딘-2-카복실산; 4-(6-하이드록시-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-5-일-메틸렌)-5-메틸-2-페닐-2,4-다이하이드로-페라졸-3-온; 4-(6-하이드록시-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-5-일-메틸렌)-3-페닐-4H-이속사졸-5-온; 4-[4-(6-하이드록시-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-5-일-메틸렌)-3-메틸-5-옥소-4,5-다이하이드로-페라졸-1-일]-벤조산; 4-(6-하이드록시-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-5-일-메틸렌)-2-메틸-5-프로필-2,4-다이하이드로-페라졸-3-온; 5-하이드록시-3-(6-하이드록시-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-5-일-메틸렌)-3H-벤조퓨란-2-온; 2,5,7,8-테트라메틸-2-티오펜-2-일-크로만-6-올; 2-(2,5-다이메틸-티오펜-3-일)-2,5,7,8-테트라메틸-크로만-6-올; 2-(2,5-다이메틸-티오펜-3-일)-2,7,8-트라이메틸-크로만-6-올; 8-클로로-2-(2,5-다이메틸-티오펜-3-일)-2,5,7-트라이메틸-크로만-6-올; 5-클로로-2,7,8-트라이메틸-2-티오펜-2-일-크로만-6-올; 5-[3-(6-메톡시메톡시-2,7,8-트라이메틸-크로만-2-일)-프로필리텐]-티아졸리딘-2,4-다이온; 5-[3-(6-하이드록시-2,7,8-트라이메틸-크로만-2-일)-프로필리텐]-티아졸리딘-2,4-다이온; 3-[6-하이드록시-2,7,8-트라이메틸-2-(4,8,12-트라이메틸-트라이데실)-크로만-5-일-메틸설플라닐]-2-메틸-프로피온산; 2,7,8-트라이메틸-5-(5-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일-설플라닐메틸)-2-(4,8,12-트라이메틸-트라이데실)-크로만-6-올; 2-[6-하이드록시-2,7,8-트라이메틸-2-(4,8,12-트라이메틸-트라이데실)-크로만-5-일-메틸설플라닐]-에탄설폰산; 5-(4,6-다이메틸-페리미딘-2-일-설플라닐메틸)-2,7,8-트라이메틸-2-(4,8,12-트라이메틸-트라이데실)-크로만-6-올; 4-[2-(4,8-다이메틸-트라이데실)-6-하이드록시-2,7,8-트라이메틸-크로만-5-일-메틸설플라닐]-벤조산; 1-{3-[6-하이드록시-2,7,8-트라이메틸-2-(4,8,12-트라이메틸-트라이데실)-크로만-5-일-메틸설플라닐]-2-메틸-프로피오닐}-페롤리딘-2-카복실산; 2-(2,2-Di클로로-비닐)-2,5,7,8-테트라메틸-크로만-6-올; 2-(2,2-다이브로모-비닐)-2,5,7,8-테트라메틸-크로만-6-올; 5-(5-클로로-3-메틸-펜트-2-엔일)-2,2,7,8-테트라메틸-크로만-6-올; 5-클로로-2-(2,5-다이메틸-티오펜-3-일)-2,7,8-트라이메틸-크로만-6-올; 2-(3-클로로-프로필)-5,7-다이메틸-2-티오펜-2-일-크로만-6-올; 5-클로로-2-(2,5-다이메틸-티아졸-4-일)-2,7,8-트라이메틸-크로만-6-올; 5-클로로-2-(2,5-다이메틸-티아졸-4-일)-2,7,8-트라이메틸-2H-크로멘-6-올; 및 5-클로로-2-(2,5-다이메틸-티아졸-4-일)-2,7,8-트라이메틸-크로만-6-올.

화합물, 예컨대 다이메볼린(2,8-다이메틸-5-(2-(6-메틸페리딘-3-일)에틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-페리도[4,3-b]인돌),

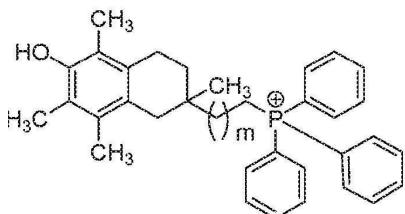
8-클로로-2-메틸-5-(2-(6-메틸피리딘-3-일)에틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-피리도[4,3-b]인돌, 메브하이드롤린(5-벤질-2-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-피리도[4,3-b]인돌), 2,8-다이메틸-1,3,4,4a,5,9b-헥사하이드로-1H-피리도[4,3-b]인돌, 8-플루오로-2-(3-(피리딘-3-일)프로필)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 및 8-메틸-1,3,4,4a,5,9b-테트라하이드로-1H-피리도[4,3-b]인돌.

화합물, 예컨대 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-3,5-다이메틸-6-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-6-(4-메톡시페닐)-3,5-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 4-(5-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-2,4-다이메틸-3,6-다이옥소사이클로헥사-1,4-다이엔일)벤조나이트릴; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-3,5-다이메틸-6-(나프탈렌-2-일)사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3,4-di플루오로페닐)-6-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-3,5-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(4-플

루오로페닐)-6-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-3,5-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(4-클로로페닐)-6-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-3,5-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-2-일)-6-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-3,5-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-3-페닐에틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-벤질-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-3-(3-페닐프로필)사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(1-하이드록시-2-페닐에틸)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-3-(4-메톡시페닐)-5,6-다이메틸-사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)-페닐)사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-3-(나프탈렌-2-일)사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온;

2-(벤조퓨란-2-일)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(4-클로로페닐)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(4-에틸페닐)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-3-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-3-(4-tert-뷰틸페닐)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(4-플루오로페닐)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-플루오로페닐)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 4-(2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-4,5-다이메틸-3,6-다이옥소사이클로헥사-1,4-다이엔일)벤조나이트릴; 2-(3,4-di플루오로페닐)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-3-(3-메톡시페닐)-5,6-다이메틸-사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(2-플루오로페닐)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-3-(3-메톡시페닐)-5,6-다이메틸-사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-3-(4-메톡시페닐)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(4-클로로페닐)-6-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-3,5-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-3-(2-(티아졸-2-일)에틸)사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-3-(2-(티아졸-5-일)에틸)사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-3-(2-(피리딘-2-일)에틸)사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-3-(2-(피리다진-4-일)에틸)사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온;

2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-3-(2-(티오펜-2-일)에틸)사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-3-(2-(티오펜-3-일)에틸)사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(2-(퓨란-2-일)에틸)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(2-(퓨란-3-일)에틸)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(2-(1H-피라졸-5-일)에틸)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(2-(1H-피라졸-4-일)에틸)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(2-(1H-피라졸-1-일)에틸)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(2-(1H-이미다졸-5-일)에틸)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(2-(1H-이미다졸-2-일)에틸)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-3-(2-(옥사졸-5-일)에틸)사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-3-(2-(옥사졸-2-일)에틸)사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 2-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸-3-(2-(옥사졸-4-일)에틸)사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온; 및 2-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰틸)-5,6-다이메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1,4-다이온.



### 화합물, 예컨대

(식 중,  $\text{m}$ 은  $-C_1 - C_{20}$  알킬,  $-C_1 - C_{20}$  알켄일,  $-C_1 - C_{20}$  알킨일, 또는 적어도 하나의 이중 결합 및 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는  $-C_1 - C_{20}$ 이고, 반대이온은 약제학적으로 허용 가능한 음이온이다).

화합물, 예컨대 3-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)프로필 트라이페닐포스포늄염; 4-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)뷰틸 트라이페닐포스포늄염; 5-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)펜틸 트라이페닐포스포늄염; 6-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)헥실 트라이페닐포스포늄염; 7-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)헵틸 트라이페닐포스포늄염; 8-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)옥틸 트라이페닐포스포늄염; 9-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)노닐 트라이페닐포스포늄염; 10-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)데실 트라이페닐포스포늄염; 11-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)운데실 트라이페닐포스포늄염; 12-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)도데실 트라이페닐포스포늄염; 13-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)프로필데실 트라이페닐포스포늄염; 14-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)뷰틸데실 트라이페닐포스포늄염; 15-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)펜타데실 트라이페닐포스포늄염; 16-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)헥사데실 트라이페닐포스포늄염; 17-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)헵타데실 트라이페닐포스포늄염; 18-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)octa데실 트라이페닐포스포늄염; 19-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)노나데실 트라이페닐포스포늄염; 20-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이옥소-1,4-사이클로헥사다이엔-1-일)이코실 트라이페닐포스포늄염; 3-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이하이드록시페닐)프로필 트라이페닐포스포늄염; 4-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이하이드록시페닐)뷰틸 트라이페닐포스포늄염; 5-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이하이드록시페닐)펜틸 트라이페닐포스포늄염; 6-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이하이드록시페닐)헥실 트라이페닐포스포늄염; 7-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이하이드록시페닐)헵틸 트라이페닐포스포늄염; 8-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이하이드록시페닐)옥틸 트라이페닐포스포늄염; 9-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이하이드록시페닐)노닐 트라이페닐포스포늄염; 10-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이하이드록시페닐)운데실 트라이페닐포스포늄염; 12-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이하이드록시페닐)도데실 트라이페닐포스포늄염; 13-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이하이드록시벤질)프로필데실 트라이페닐포스포늄염; 14-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이하이드록시페닐)뷰틸데실 트라이페닐포스포늄염; 15-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이하이드록시페닐)펜타데실 트라이페닐포스포늄염; 16-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이하이드록시페닐)헥사데실 트라이페닐포스포늄염; 17-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이하이드록시페닐)헵타데실 트라이페닐포스포늄염; 18-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이하이드록시페닐)옥타데실 트라이페닐포스포늄염; 19-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이하이드록시페닐)노나데실 트라이페닐포스포늄염; 20-(4,5-다이메톡시-2-메틸-3,6-다이하이드록시페닐)이코실 트라이페닐포스포늄염; 여기서 염의 반대이온은 약제학적으로 허용 가능한 음이온, 예컨대 브로마이드, 케탄설포네이트, 에탄설포네이트, 프로판설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 또는 2-나프탈렌설포네이트이다.

추가적으로, 항산화제의 동시투여는 유리한 항산화제의 증가된 수준을 갖는 것으로 공지된 소비 식품의 형태를 취하는 것이 고려된다. 이러한 식품은 정규 식품 및 항산화제를 함유하는 "슈퍼푸드" 를 다를 포함한다. 이들 식품은 과일, 야채, 및 다른 식품류, 예컨대 딸기, 블랙커런트, 블랙베리, 오렌지, 블루베리, 석류, 차, 커피, 올리브유, 초콜릿, 시나몬, 허브, 레드 와인, 곡물 시리얼, 난류, 고기, 협과, 견과류, 시금치, 순무, 대황, 코코아 콩, 옥수수, 콩류, 야배추 등을 포함한다.

## 투여 및 조성물

[0150]

화합물은 바람직하게는 치료학적 유효 투약량으로 투여된다. 본 명세서에 기재된 화합물에 대한 인간 투약량 수준이 일반적으로 변할 수 있지만, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 물질(예를 들어, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 에스터, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 티오에스터, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체 또는 동위원소로 변형된 지방산 프로드럭)의 매일 용량(또는 매일 2회, 3회 또는 4회 투약)은 대상체가 통상적으로 이의 식이에서 섭취하는 상응하는 비변형된 화합물과 거의 동일하거나, 0.1배, 0.15배, 0.2배, 0.3배, 0.4배, 0.5배, 0.6배, 0.7배, 0.8배, 0.9배, 1.2배, 1.4배, 1.5배, 1.75배, 2배, 3배, 4배, 5배 이상일 수 있어서, 약간 또는 대부분의 또는 모든 비변형된 화합물을 대체한다. 따라서, 매일 15 내지 20g의 PUFA를 보통 섭취하는 성인에 대해, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 물질의 일일 투약량은 바람직하게는 1g, 1.5g 또는 2g 내지 15g, 20g, 30g, 40g 이상의 범위이다. 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 물질이 대상체의 매일의 PUFA 섭취의 적어도 10%, 15% 또는 20%를 차지하고, 대상체의 매일의 PUFA 섭취의 90%, 95%, 99% 이상을 차지할 수 있다는 것이 바람직하다. 치료의 목적은 동위원소로 변형된 PUFA 또는 이의 대사물질에 의해 신체에서의 PUFA의 상당한 양을 대체하여, 신체에서의 PUFA 또는 PUFA 대사물질의 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50% 이상이 동위원소로 변형되는 것이다. 또 다른 방식으로, 환자에게 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 물질을 반복적으로 투여함으로써, 신체에서의 PUFA 또는 이의 대사물질의 상당한 백분율(또는 관심 대상의 국소 부위에서)은 동위원소로 변형되어서, 변형된 화합물은 자신의 권리로 산화에 저항할 것이지만, 신체에 존재하는 비변형된 PUFA 또는 이의 대사물질의 산화를 감소시키기에 효과적인 양으로 또한 존재할 것이다.

[0151]

몇몇 실시형태에서, 대상체에게 투여되는 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 물질의 양은 대상체에 의해 섭취되는 비변형된 다불포화된 지방산 물질의 양의 약 0.01%, 0.05%, 0.075%, 0.1%, 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 120%, 150%, 180% 또는 200%에서의 치료학적 유효 용량이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체에게 투여되는 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 물질의 양은 대상체에 의해 섭취되는 비변형된 다불포화된 지방산 물질의 양의 약 0.01% 초과, 0.05%, 0.075%, 0.1%, 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 120%, 150%, 180% 또는 200%이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체에게 투여되는 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 물질의 양은 대상체에 의해 섭취되는 비변형된 다불포화된 지방산 물질의 양의 약 0.01% 미만, 0.05%, 0.075%, 0.1%, 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 120%, 150%, 180% 또는 200%이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체에게 투여되는 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 물질의 양은 대상체에 의해 섭취되는 비변형된 다불포화된 지방산 물질의 양의 약 0.01% 내지 20%, 0.1% 내지 20%, 1% 내지 50%, 10% 내지 50%, 50% 내지 80%, 50% 내지 100%, 1% 내지 200%, 10% 내지 200%, 10% 내지 100% 또는 20% 내지 100%의 범위이다.

[0152]

몇몇 실시형태에서, 대상체에게 투여되는 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 물질의 양은 비변형된 다불포화된 지방산 물질에 언급된 일일 식이 요건을 충족시킨다. 몇몇 실시형태에서, 대상체에게 투여되는 동위원소로 변형된 리놀레산의 양은 매일 약 1g 내지 100g의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소로 변형된 오메가 6 다불포화된 지방산의 양은 매일 약 3g 내지 약 10g의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소로 변형된 오메가 3 다불포화된 지방산의 양은 매일 약 0.2g 내지 약 5g의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소로 변형된 아라키돈산의 양은 매일 약 2.5g이다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소로 변형된 아라키돈산의 양은 매일 약 0.5g 내지 약 5g이다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소로 변형된 도코사헥사엔산의 양은 매일 약 0.5g이다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소로 변형된 도코사헥사엔산의 양은 매일 약 0.1g 내지 약 2g의 범위이다.

[0153]

화합물 또는 조성물은 투여를 위해 다양한 전달 시스템으로 제제화될 수 있다. 전달 시스템 형태의 몇몇 예는 용액, 콜로이드, 생물중합체 매트릭스, 마이셀, 분말, 에멀션(예를 들어, 종래의 에멀션, 다중 에멀션, 다층 에멀션), 고체 지질 입자 및 충전 하이드로겔 입자를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이 전달 시스템의 각각은 다양한 가공처리 조작(예를 들어, 혼합, 균질화 또는 열 가공처리)을 이용하여 식품 등급(GRAS) 성분(예를 들어, 지질, 단백질, 다당류, 계면활성제 또는 광물)으로부터 제조될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 에멀션 전달 시스템은 부형제 나노에멀션을 포함하는 부형제 에멀션일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 전달 시스템은 지질계 전달 시스템일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 전달 시스템은 베시를 또는 마이셀(예를 들어, 혼합 마이셀 또는 균일한 마이셀)을 포함하는 콜로이드 시스템일 수 있다. 전달 시스템의 다른 예는 문헌[Porter C.; et al., *Nat Rev Drug Discov.* 2007 Mar;6(3):231-48.; Ruojie Zheng, et al., *Food Biophysics* (2016) 11: 71; 및 McClements DJ, et al.; *J Food Sci.* 2007 Oct;72(8):R109-2](이 목적을 위해 그 전문이 본 출원에 포함됨)에서 발견될 수 있다.

- [0154] 본 명세서에 개시된 화합물 또는 조성물의 투여는 경구, 피하, 정맥내, 비강내, 국소, 경피, 복강내, 근육내, 폐내, 질내, 직장내 또는 눈내(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 유사한 이용성을 제공하는 제제에 대한 임의의 허용된 투여 방식을 통해서일 수 있다. 경구 및 비경구 투여는 바람직한 실시형태의 대상인 적응증을 치료하는 데 관례적이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물의 투여는 섭취를 통한 투여를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물은 경구로 투여된다.
- [0155] 상기 기재된 바대로 유용한 화합물 또는 조성물은 약제학적 조성물, 뉴트라슈티컬 조성물 또는 식품 보충제로 제제화될 수 있다. 표준 약제학적 제제 기법, 예컨대 문헌[Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)](그 전문이 참고로 포함됨)에 개시된 것을 이용한다. 따라서, 몇몇 실시형태는 (a) 본 명세서에 기재된 화합물(이의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이체, 다형 및 용매화물 포함), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 안전한 치료학적 유효량; 및 (b) 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0156] 상기 기재된 바대로 유용한 선택된 화합물 이외에, 몇몇 실시형태는 약제학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 조성물을 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항세균제, 항진균제, 등장화제, 흡수 지연제 등을 포함한다. 약제학적 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 물질의 용도는 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 임의의 종래의 매질 또는 물질이 활성 성분과 불상용성인 한을 제외하고, 치료학적 조성물에서의 이의 용도가 고려된다. 또한, 당해 분야에서 흔히 사용되는 것과 같은 다양한 애쥬번트가 포함될 수 있다. 약제학적 조성물에서의 다양한 성분의 포함을 위한 고려사항은 예를 들어 문헌[Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press](본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재되어 있다.
- [0157] 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 이의 성분으로서 작용할 수 있는 물질의 몇몇 예는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 메틸 셀룰로스; 분말화 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 탈크; 고체 화합제, 예컨대 스테아르산 및 스테아르산마그네슘; 황산칼슘; 식물성 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 테오브로마 오일; 폴리올, 예컨대 프로필렌 글라이콜, 글라이세린, 소르비톨, 말티톨 및 폴리에틸렌 글라이콜; 알긴산; 유화제, 예컨대 TWEENS; 습윤제, 나트륨 라우릴 설페이트; 착색제; 향료; 타정제, 안정화제; 항산화제; 보존제; 발열원 비함유 물; 등장성 식염수; 및 포스페이트 완충제 용액이다.
- [0158] 해당 화합물과 함께 사용되는 약제학적으로 허용 가능한 담체의 선택은 기본적으로 화합물이 투여되는 방식에 의해 결정된다.
- [0159] 본 명세서에 기재된 조성물은 바람직하게는 단위 투여형으로 제공된다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, "단위 투여형"은 우수 의료 실무(good medical practice)에 따라 단일 용량의 동물, 바람직하게는 포유류 대상체에 대한 투여에 적합한 화합물의 양을 함유하는 조성물이다. 그러나, 단일 또는 단위 투여형의 제조는 투여형이 매일 1회 또는 치료의 과정마다 1회 투여된다는 것을 의미하지 않는다. 이러한 투여형은 매일 1회, 2회, 3회 이상 투여되는 것으로 고려되고, 일정 시간 기간(예를 들어, 약 30분 내지 약 2시간 내지 6시간)에 걸쳐 점적주사로서 투여되거나, 연속 점적주사로서 투여될 수 있고, 치료의 과정 동안 1회 초과 주어질 수 있지만, 단일 투여는 구체적으로 배제되지 않는다. 당업자라면, 제제가 전체 치료 과정을 구체적으로 고려하지 않고, 이러한 결정은 제제보다는 치료의 당업자에게 남겨짐을 인식할 것이다.
- [0160] 상기 기재된 바대로 유용한 조성물은 다양한 투여 경로, 예를 들어 경구, 비강, 직장, 국소(경피 포함), 눈, 대뇌내, 두개내, 척추강내, 동맥내, 정맥내, 근육내 또는 다른 비경구 투여 경로에 대해 임의의 다양한 적합한 형태일 수 있다. 당업자는 경구 및 비강 조성을 흡입에 의해 투여되고 이용 가능한 방법론에 의해 제조된 조성물을 포함한다는 것을 이해할 것이다. 특정한 원하는 투여 경로에 따라, 당해 분야에 널리 공지된 다양한 약제학적으로 허용 가능한 담체를 사용할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 예를 들어 고체 또는 액체 충전제, 희석제, 향수성 물질, 표면 활성제 및 캡슐화제를 포함한다. 화합물의 저해 활성을 실질적으로 방해하지 않는 선택적인 약제학적 활성 재료가 포함될 수 있다. 화합물과 함께 사용된 담체의 양은 화합물의 단위 용량당 투여에 대한 재료의 실제적인 분량을 제공하기에 충분하다. 본 명세서에 기재된 방법에서 유용한 투여형을 제조하기 위한 기법 및 조성물은 하기 참고문헌(모두 본 명세서에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다: Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Bunker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); 및 Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004).

- [0161] 정제, 캡슐, 과립 및 벌크 분말과 같은 고체 형태를 포함하는 다양한 경구 투여형을 사용할 수 있다. 정제는, 적합한 결합제, 활택제, 희석제, 붕괴제, 착색제, 향료, 흐름 유도제 및 융해제를 함유하는 장용 코팅, 당 코팅, 필름 코팅 또는 다중 압축된, 압축 정제 가루약일 수 있다. 액체 경구 투여형은 비기포성 과립으로부터 재구성된 수성 용액, 에멀션, 혼탁액, 용액 및/또는 혼탁액, 및 적합한 용매, 보존제, 유화제, 혼탁제, 희석제, 감미료, 융해제, 착색제 및 향료를 함유하는 기포성 과립로부터 재구성된 기포성 제제를 포함한다.
- [0162] 경구적 투여를 위한 단위 투여형의 제조에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체는 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 정제는 통상적으로 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 말티톨, 락토스 및 셀룰로스; 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 및 수크로스; 붕괴제, 예컨대 전분, 알긴산 및 크로스카르멜로스; 활택제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 탈크와 같은 종래의 약제학적 상용성 애쥬번트를 포함한다. 유동화제, 예컨대 이산화규소는 분말 혼합물의 흐름 특성을 개선하도록 사용될 수 있다. 착색제, 예컨대 FD&C 염료는 외관을 위해 첨가될 수 있다. 감미료 및 향료, 예컨대 아스파탐, 사카린, 멘톨, 페퍼민트 및 과일 향은 츄어블 정제에 대한 유용한 애쥬번트이다. 캡슐은 통상적으로 상기 개시된 하나 이상의 고체 희석제를 포함한다. 담체 성분의 선택은 중요하지 않은 맛, 비용 및 저장 안정성과 같은 부차적인 고려사항에 따라 달라지고, 당업자에 의해 용이하게 이루어질 수 있다.
- [0163] 경구적 조성물은 또한 액체 용액, 에멀션, 혼탁액 등을 포함한다. 이러한 조성물의 제조에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체는 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 시럽, 엘리시르, 에멀션 및 혼탁액에 대한 담체의 통상적인 성분은 에탄올, 글라이세롤, 프로필렌 글라이콜, 폴리에틸렌 글라이콜, 액체 수크로스, 소르비톨 및 물을 포함한다. 혼탁액에 대해, 통상적인 혼탁제는 메틸 셀룰로스, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, AVICEL RC-591, 트래거캔스 및 알긴산나트륨을 포함하고; 통상적인 습윤제는 레시틴 및 폴리소르베이트 80을 포함하고; 통상적인 보존제는 메틸 파라벤 및 나트륨 벤조에이트를 포함한다. 경구적 액체 조성물은 또한 하나 이상의 상기 개시된 성분, 예컨대 감미료, 향료 및 착색제를 함유할 수 있다.
- [0164] 이러한 조성물은 또한 종래의 방법에 의해, 통상적으로 pH 또는 시간 의존적 코팅에 의해 코팅될 수 있어서, 해당 화합물은 원하는 국소 도포의 근처에서 또는 원하는 작용을 연장시키는 다양한 시간에 위장관에서 방출된다. 이러한 투여형은 통상적으로 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 에틸 셀룰로스, 유드라짓(Eudragit) 코팅, 왁스 및 켈락(shellac) 중 하나 이상을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0165] 본 명세서에 기재된 조성물은 선택적으로 다른 약물 활성물질을 포함할 수 있다.
- [0166] 해당 화합물의 전신 전달을 획득하는 데 유용한 다른 조성물은 설하, 협측 및 비강 투여형을 포함한다. 이러한 조성물은 통상적으로 가용성 충전제 물질, 예컨대 수크로스, 소르비톨 및 말티톨; 및 결합제, 예컨대 아카시아, 미결정질 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 중 하나 이상을 포함한다. 상기 개시된 유동화제, 활택제, 감미료, 착색제, 항산화제 및 향료가 또한 포함될 수 있다.
- [0167] 국소 안과 용도에 제제화된 액체 조성물은 눈에 국소로 투여될 수 있도록 제제화된다. 때때로 제제 고려사항(예를 들어, 약물 안정성)이 최적보다 덜한 편안함을 요할 수 있지만, 가능한 한 편안함이 최대화되어야 한다. 편안함이 최대화될 수 없는 경우에, 국소 안과 용도에 대해 액체가 환자에 관용성이도록 액체가 제제화되어야 한다. 추가적으로, 안과적으로 허용 가능한 액체는 단일 사용을 위해 패키징되거나, 다회 사용에 걸쳐 오염을 피하도록 보존제를 함유해야 한다.
- [0168] 안과용 적용을 위해, 용액 또는 약제는 대개 주요 비히클로서 생리학적 식염수 용액을 사용하여 제조된다. 안과 용 용액은 바람직하게는 적절한 완충제 시스템에 의해 편안한 pH에서 유지되어야 한다. 제제는 또한 종래의 약제학적으로 허용 가능한 보존제, 안정화제 및 계면활성제를 함유할 수 있다.
- [0169] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물에서 사용될 수 있는 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, PHMB, 클로로뷰탄올, 티메로살, 페닐머큐리, 아세테이트 및 페닐머큐리 나이트레이트를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 유용한 계면활성제는 예를 들어 Tween 80이다. 마찬가지로, 다양한 유용한 비히클은 본 명세서에 개시된 안과용 제제에서 사용될 수 있다. 이들 비히클은 폴리비닐 알코올, 포비돈, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 폴록사미, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 및 정제수를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0170] 장력 조정제는 필요하거나 편리한 바대로 첨가될 수 있다. 이는 염, 특히 염화나트륨, 염화칼륨, 말티톨 및 글라이세린, 또는 임의의 다른 적합한 안과용으로 허용 가능한 장력 조정제를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않

는다.

[0171] 다양한 완충제 및 pH를 조정하기 위한 수단은 생성된 제제가 안과용으로 허용 가능한 한 사용될 수 있다. 많은 조성물의 경우, pH는 4 내지 9일 것이다. 따라서, 완충제는 아세테이트 완충제, 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제 및 보레이트 완충제를 포함한다. 산 또는 염기는 필요한 바대로 이 제제의 pH를 조정하도록 사용될 수 있다.

[0172] 유사한 방식에서, 안과용으로 허용 가능한 항산화제는 나트륨 메타바이설파이트, 나트륨 티오설페이트, 아세틸 시스테인, 뷔틸화 하이드록시아니솔 및 뷔틸화 하이드록시톨루엔을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0173] 안과용 제제에 포함될 수 있는 다른 부형제 성분은 킬레이트화제이다. 유용한 킬레이트화제는 에데테이트이나 트륨이지만, 다른 킬레이트화제는 또한 대신에 또는 이와 함께 사용될 수 있다.

[0174] 국소 용도를 위해, 본 명세서에 개시된 화합물을 함유하는 크림, 연고, 겔, 용액 또는 혼탁액을 사용한다. 국소 제제는 일반적으로 약제학적 담체, 조용매, 유화제, 침투 증대제, 보존제 시스템 및 완화제로 이루어질 수 있다.

[0175] 정맥내 투여를 위해, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 예컨대 식염수 또는 텍스트로스 용액 중에 용해되거나 분산될 수 있다. 적합한 부형제, 예를 들어 NaOH, 탄산나트륨, 아세트산 나트륨, HCl 및 시트르산(이들로 제한되지는 않음)은 원하는 pH를 달성하도록 포함될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 최종 조성물의 pH는 2 내지 8, 또는 바람직하게는 4 내지 7의 범위이다. 항산화제 부형제는 나트륨 바이설파이트, 아세톤 나트륨 바이설파이트, 나트륨 폼알데하이드, 헬록실레이트, 티오유레아 및 EDTA를 포함할 수 있다. 최종 정맥내 조성물에서 발견되는 적합한 부형제의 다른 비제한적인 예는 인산나트륨, 인산칼륨, 시트르산, 타르타르산, 젤라틴, 및 탄수화물, 예컨대 텍스트로스, 말티톨 및 텍스트란을 포함할 수 있다. 추가로 허용 가능한 부형제는 문헌[Powell, et al., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech 1998, 52 238-311 및 Nema et al., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech 2011, 65 287-332](이들 둘 다 본 명세서에 참고로 그 전문이 포함됨)에 기재되어 있다. 항미생물제는 또한 정균 또는 정진균 용액, 예를 들어 페닐머큐릭 나이트레이트, 티메로살, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 페놀, 크레솔 및 클로로뷰탄올(이들로 제한되지는 않음)을 달성하도록 포함될 수 있다.

[0176] 정맥내 투여를 위한 조성물은 투여 바로 전에 물 중에 적합한 희석제, 예컨대 무균 물, 식염수 또는 텍스트로스에 의해 재구성된 하나 이상의 고체의 형태로 보호자에게 제공될 수 있다. 다른 실시형태에서, 조성물은 비경구로 투여하기에 준비된 용액 중에 제공된다. 훨씬 다른 실시형태에서, 조성물은 투여 전에 추가로 희석된 용액 중에 제공된다. 본 명세서에 기재된 화합물 및 또 다른 물질의 조합의 투여를 포함하는 실시형태에서, 조합은 혼합물로서 보호자에게 제공될 수 있거나, 보호자는 투여 전에 2개의 물질을 혼합할 수 있거나, 2개의 물질은 별개로 투여될 수 있다.

#### 치료 방법

[0178] 몇몇 실시형태는 손상된 알데하이드 탈수소효소 활성을 갖는 대상체를 확인하는 단계; 및 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 에스터, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 티오에스터, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 아마이드, 다불포화된 지방산 모방체 또는 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 프로드럭, 화합물의 산화를 감소시키는 동위원소 변형을 갖는 화합물을 포함하는 화합물을 대상체에게 투여하여서, 대상체에서 알데하이드 탈수소효소와 연관된 하나 이상의 대사 생성물의 생성을 감소시키는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 몇몇 실시형태에서, 대사 생성물은 알데하이드이다. 몇몇 실시형태에서, 대사 생성물은 말론다이알데하이드이다. 몇몇 실시형태에서, 대사 생성물은 4-하이드록시노넨알이다. 몇몇 실시형태에서, 대사 생성물은 4-하이드록시헥센알이다. 몇몇 실시형태에서, 대사 생성물은 3,4-다이하이드록시페닐아세트알데하이드(DOPAL)이다. 몇몇 실시형태에서, 대사 생성물은 레티놀이다. 몇몇 실시형태에서, 대사 생성물은 레티날 알데하이드이다.

[0179] 몇몇 실시형태에서, 대상체는 손상된 미토콘드리아 알데하이드 탈수소효소 활성을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 손상된 레티놀 탈수소효소 활성을 갖는다.

[0180] 몇몇 실시형태에서, ALDH 효소는 하기 표 1에 기재된 것으로부터 그리고 또한 ALDH 효소는 문헌[Marchitti et al., Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008 Jun;4(6):697-720; 및 Marchitti et al., Pharmacol Rev. 2007 Jun;59(2):125-50. Epub 2007](이의 개시내용은 이 목적을 위해 본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)에 기

재된 것으로부터 선택될 수 있다.

## 표 1

인간 ALDH 동질효소의 비제한된 예

ALDH	세포 이하 위치	바람직한 기질
ALDH1A1	사이토졸	레티날
ALDH1A2	사이토졸	레티날
ALDH1A3	사이토졸	레티날
ALDH1B1	미토콘드리아	지방족 알데하이드
ALDH1L1	사이토졸	10-폼일 테트라하이드로플레이트
ALDH1L2	미지	미지
ALDH2	미토콘드리아	아세트알데하이드, 4-HNE 및 MDA
ALDH3A1	사이토졸, 핵	방향족, 지방족 알데하이드
ALDH3A2	마이크로솜, 퍼옥시솜	지방 알데하이드
ALDH3B1	사이토졸	미지
ALDH3B2	미지	미지
ALDH4A1	미토콘드리아	글루타메이트 $\gamma$ -세미-알데하이드
ALDH5A1	미토콘드리아	숙시네이트 세미-알데하이드
ALDH6A1	미토콘드리아	말로네이트 세미-알데하이드
ALDH7A1	사이토졸, 핵, 미토콘드리아	$\alpha$ -아미노아디펩 세미-알데하이드
ALDH8A1	사이토졸	레티날
ALDH9A1	사이토졸	$\gamma$ -아미로뷰티르-알데하이드
ALDH16A1	미지	미지
ALDH18A1	미토콘드리아	글루타믹 $\gamma$ -세미-알데하이드

[0181]

[0182] 몇몇 실시형태에서, 대상체는 신경병증을 갖거나 이의 위험에 있고, 투여되는 화합물의 양은 신경병증의 진행을 예방하거나 저해하기에 충분하다. 몇몇 실시형태에서, 신경병증은 알츠하이머병이다.

[0183]

몇몇 실시형태에서, 대상체는 알츠하이머병의 조기 발병을 갖거나 이의 위험에 있고, 투여되는 화합물의 양은 알츠하이머병의 조기 발병의 진행을 예방하거나 저해하기에 충분하다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 알츠하이머병의 후기 발병을 갖거나 이의 위험에 있고, 투여되는 화합물의 양은 알츠하이머병의 후기 발병의 진행을 예방하거나 저해하기에 충분하다.

[0184]

몇몇 실시형태에서, 대상체는 산화 망막 질환을 갖거나 이의 위험에 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 망막병증을 갖거나 이의 위험에 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 스타가르트병, 가족성 황반 변성 및 리버 선천성 흑내장을 갖거나 이의 위험에 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체에게 투여되는 화합물의 양은 산화 질환 또는 망막병증의 진행을 예방, 경감, 치료 또는 저해하기에 충분하다. 몇몇 실시형태에서, 대상체에게 투여되는 화합물의 양은 스타가르트병, 가족성 황반 변성 및 리버 선천성 흑내장의 진행을 예방, 경감, 치료 또는 저해하기에 충분하다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 알데하이드 탈수소효소 단백질의 돌연변이체 형태의 발현과 연관된 산화 망막 질환 또는 망막병증을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 RDH 단백질의 돌연변이체 형태의 발현과 연관된 산화 망막 질환 또는 망막병증을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 ALDH 유전자의 돌연변이 또는 결실을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 RDH 유전자의 돌연변이 또는 결실을 갖는다.

[0185]

몇몇 실시형태에서, 대상체는 파킨슨병을 갖거나 이의 위험에 있고, 투여되는 화합물의 양은 파킨슨병의 진행을 예방하거나 저해하기에 충분하다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 파킨슨병을 갖거나 이의 위험에 있다.

[0186]

몇몇 실시형태에서, 알데하이드 탈수소효소는 알데하이드 탈수소효소-1, 알데하이드 탈수소효소-2, 알데하이드 탈수소효소-3, 알데하이드 탈수소효소-4 또는 알데하이드 탈수소효소-5이다. 몇몇 실시형태에서, 알데하이드 탈수소효소는 알데하이드 탈수소효소-2이다.

[0187]

몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물은 경구로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물은 정맥내 또는 근육내 투여된다.

[0188]

몇몇 실시형태에서, 대상체는 심혈관질환, 당뇨병, 신경퇴행성 질환, 뇌졸중 또는 암을 갖거나 이의 위험에 있고, 투여되는 화합물의 양은 심혈관질환, 당뇨병, 신경퇴행성 질환, 뇌졸중 및 암의 진행을 예방하거나 저해하기에 충분하다.

- [0189] 몇몇 실시형태는 손상된 알데하이드 탈수소효소 또는 레티놀 탈수소효소 활성을 갖는 대상체를 확인하는 단계; 및 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 에스터, 동위원소로 변형된 지방산 티오에스터, 동위원소로 변형된 지방산 아마이드, 동위원소로 변형된 지방산 모방체, 또는 동위원소로 변형된 지방산 프로드럭, 산화(예를 들어, 지질 산화)를 감소시키는 동위원소 변형을 갖는 화합물을 포함하는 화합물의 유효량을 대상체에게 투여하여서, 알데하이드 탈수소효소와 연관된 하나 이상의 대사 생성물의 축적을 감소시키는 단계를 포함하는 의학 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 몇몇 실시형태에서, 의학 병태는 신경병증 또는 신경퇴행성 질환이다. 몇몇 실시형태에서, 의학 병태는 산화 망막 질환 또는 망막병증이다.
- [0190] 몇몇 실시형태에서, 의학 병태는 망막병증이다.
- [0191] 몇몇 실시형태에서, 신경병증 또는 신경퇴행성 질환의 위험이 있거나 이를 갖는 대상체는 또한 손상된 알데하이드 탈수소효소 활성을 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 산화 망막 질환 또는 망막병증의 위험이 있거나 이를 갖는 대상체는 또한 손상된 레티놀 탈수소효소 활성을 가질 수 있다.
- [0192] 다른 실시형태는 손상된 알데하이드 탈수소효소 활성을 갖는 대상체를 확인하는 단계; 및 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 에스터, 동위원소로 변형된 지방산 티오에스터, 동위원소로 변형된 지방산 아마이드, 동위원소로 변형된 지방산 모방체, 또는 동위원소로 변형된 지방산 프로드럭, 산화를 감소시키는 동위원소 변형을 갖는 화합물을 포함하는 화합물의 유효량을 대상체에게 투여하여서, 알데하이드 탈수소효소와 연관된 하나 이상의 대사 생성물의 축적을 감소시키는 단계를 포함하는 신경병증 또는 신경퇴행성 질환을 갖는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0193] 몇몇 다른 실시형태는 손상된 레티놀 탈수소효소 활성을 갖는 대상체를 확인하는 단계; 및 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 에스터, 동위원소로 변형된 지방산 티오에스터, 동위원소로 변형된 지방산 아마이드, 동위원소로 변형된 지방산 모방체, 또는 동위원소로 변형된 지방산 프로드럭, 산화를 감소시키는 동위원소 변형을 갖는 화합물을 포함하는 화합물의 유효량을 대상체에게 투여하여서, 레티놀 탈수소효소와 연관된 하나 이상의 대사 생성물의 축적을 감소시키는 단계를 포함하는 산화 눈 질환 또는 망막병증을 갖는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0194] 몇몇 실시형태에서, 투여는 반복 투여 또는 섭취이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 경구로 투여된다.
- [0195] 몇몇 실시형태에서, 투여되는 화합물의 양은 신경병증 또는 신경퇴행성 질환의 진행을 예방하거나 경감하거나 저해하기에 충분하다. 몇몇 실시형태에서, 신경병증 또는 신경퇴행성 질환은 ALDH 유전자의 돌연변이 또는 결실과 연관된다.
- [0196] 몇몇 실시형태에서, 투여되는 화합물의 양은 산화 망막 질환 또는 망막병증의 진행을 예방하거나 경감하거나 저해하기에 충분하다. 몇몇 실시형태에서, 산화 망막 질환 또는 망막병증은 ALDH 유전자의 돌연변이 또는 결실과 연관된다. 몇몇 실시형태에서, 레티놀 탈수소효소는 단쇄 탈수소효소, 예컨대 11-시스-레티놀 탈수소효소이고, 바람직하게는 효소 활성이다. 몇몇 실시형태에서, 레티놀 탈수소효소는 레티놀(예를 들어, 11-시스-레티놀)을 깨끗이 하고 망막 색소 상피(retinal pigment epithelium: RPE)로부터 독성 레티놀을 제거할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 레티놀 탈수소효소는 콜레스테롤을 및/또는 막 지질을 깨끗이 하고 망막 색소 상피(RPE)로부터 이를 제거할 수 있다.
- [0197] 환자 계층화
- [0198] 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 화합물에 의한 치료에 대해 대상체를 계층화하는 단계를 포함한다. 계층화는 환자에 대한 최적 관리를 선택하고, (카테고리 및 질환 특징에 기초하여) 이의 면에서 최고의 가능한 결과를 달성하도록 분자, 유전자, 생화학 또는 영상화 진단 시험을 사용함으로써 공유된 "생물학적" 특징을 갖는 환자의 그룹의 확인을 의미한다. 이러한 계층화는 치료의 개시 전에 및/또는 치료 동안에 발생할 수 있다.
- [0199] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 신경병증 또는 신경퇴행성 질환을 갖거나 이의 위험에 있는 대상체를 확인하는 단계를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 대상체에 대한 신경병증 또는 신경퇴행성 질환의 중증도를 평가하는 단계를 포함한다.
- [0200] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 산화 망막 질환을 갖거나 이의 위험에 있는 대상체를 확인하는

단계를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 대상체에 대한 산화 망막 질환의 중증도를 평가하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 산화 망막 질환은 스타가르트병, 가족성 황반 변성 및 리버 선천성 흑내장이다. 몇몇 실시형태에서, 망막병증 또는 망막 산화 질환은 레티놀 탈수소효소 유전자의 돌연변이 또는 결실과 연관된다. 몇몇 실시형태에서, 망막병증 또는 망막 산화 질환은 RDH 11, RDH 12, ALDH1A1, ALDH1A2, ALDH2 또는 AKR1b1 유전자의 돌연변이 또는 결실과 연관된다.

[0201] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 알츠하이머병을 갖거나 이의 위험에 있는 대상체를 확인하는 단계를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 암을 갖거나 이의 위험에 있는 대상체를 확인하는 단계를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 망막병증 또는 포스포리파제 결핍을 갖거나 이의 위험에 있는 대상체를 확인하는 단계를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 알데하이드 탈수소효소와 연관된 대사 생성물(예를 들어, 알데하이드)의 측정을 발생시킬 수 있는 환경 인자에 노출된 대상체를 확인하는 단계를 포함할 수 있다.

[0202] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 손상된 ALDN 활성을 갖는 대상체를 확인하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 대상체가 ALDH 유전자 돌연변이 또는 결실을 갖는지를 결정하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 대상체가 ALDH 유전자 돌연변이 또는 결실을 갖는지를 결정하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 대상체가 ALDH2 유전자 돌연변이 또는 결실을 갖는지를 결정하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 손상된 알데하이드 탈수소효소 활성을 갖는 대상체는 손상된 알데하이드 탈수소효소 활성의 증상 또는 표현형 특징의 관찰에 의해 또는 유전자형 분석에 의해 확인될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 이러한 손상된 알데하이드 탈수소효소 활성을 갖는 대상체는 유전자 시험에 의해 확인될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 손상된 알데하이드 탈수소효소 활성을 갖는 대상체는 알코올 유도 홍조에 의해 확인될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 알데하이드 함량 및 ALDH 활성에 대해 타액을 시험함으로써 확인될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 손상된 알데하이드 탈수소효소 활성을 갖는 대상체는 알코올을 견딜 수 없음 또는 낮은 알코올 내성에 의해 확인될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 손상된 알데하이드 탈수소효소 활성을 갖는 대상체는 손상된 알데하이드 탈수소효소 병태의 가족 병력에 기초하여 확인될 수 있다. 몇몇 추가적인 선택 기준은 동남아시아 지리학적 지역, 예컨대 중국, 일본 및 한국으로부터의 사람을 포함한다.

[0203] 본 명세서에 기재된 방법은 신경병증 또는 신경퇴행성 질환을 갖거나 이의 위험에 있는 대상체를 확인하는 단계를 포함할 수 있다. 확인하는 단계는 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 달성될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 확인하는 단계는 하나 이상의 신경퇴행성 질환 진단학적 자가항체의 존재 또는 부재를 결정하도록 검정을 수행하는 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 확인하는 단계는 신경병증 또는 신경퇴행성 질환과 연관된 대상체의 유전자 마커를 분석하는 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 신경병증 또는 신경퇴행성 질환을 갖거나 이의 위험에 있는 대상체는 생리학적 표시자에 기초하여 확인될 수 있다.

#### 손상된 알데하이드 탈수소효소 활성

[0205] 몇몇 실시형태에서, 알데하이드의 측정은 손상된 ALDH 활성과 연관된다. 몇몇 실시형태에서, 손상된 ALDH 활성은 유전적이거나 환경 인자에 의해 생길 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 독성 화합물의 측정은 알츠하이머병 및/ 또는 파킨슨병의 발생과 연관될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 손상된 ALDH 활성으로 인한 독성 화합물의 측정은 알츠하이머병 및/ 또는 파킨슨병의 발생과 연관될 수 있다.

[0206] 본 명세서에 기재된 화합물 및 방법은 신경병증, 신경퇴행성 질환, 예를 들어 후기 발병 알츠하이머병 및 조기 발병 알츠하이머병의 위험을 감소시킬 수 있다. 이와 관련하여, 소정의 실시형태는 또한 인간 신체 내의 알코올 분해 과정을 지지 및/또는 조정하는 물질의 조성물, 특히 각각 식품 조성물, 식이 또는 식품 보충제, 및 약제학적 조성물에 관한 것이다. 소정의 실시형태의 방법 및 조성물은 신속한 알코올 분해, 즉 손상된 알데하이드 활성을 갖는 대부분의 사람에서 발생할 수 있는 알코올 대사 후 아세트알데하이드의 측정의 문제를 해소할 수 있다. 소정의 실시형태의 방법 및 조성물은 또한 손상된 알데하이드 활성을 갖는 대부분의 사람에서 발생할 수 있는 과산화(예를 들어, 지질 과산화) 후 독성 알데하이드의 측정의 문제를 해소할 수 있다.

[0207] 본 명세서에 기재된 화합물 및 방법은 대상체에서의 하나 이상의 독성 화합물의 측정과 연관된 의학 병태를 치료 또는 경감시키도록 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물 및 방법은 대상체에서의 하나 이상의 독성 화합물의 측정과 연관된 효과를 역전 또는 경감시키도록 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 방법은 대상체에서 측정된 하나 이상의 독성 화합물의 양을 감소시키도록 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 방법은 손상된 ALDH 활성에 의해 생긴 대상체에서 측정된 하나 이상의 독성 화합물의 양을 감소시키도록 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 방

법은 대상체에서의 과산화와 연관된 대상체에서 축적된 하나 이상의 독성 화합물의 양을 감소시키도록 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체에서 축적된 독성 화합물은 알데하이드 또는 대상체에서의 지질 과산화의 생성물일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 지질 과산화의 생성물은 말론다이알데하이드(MDA) 및/또는 4-하이드록시노넨알(HNE) 및/또는 4-하이드록시헥센알(HHE) 및/또는 DOPAL일 수 있다. 대상체에서 축적할 수 있는 독성 화합물의 예는 문헌[M.C-Y.Wey, et al., *PLoS One*, 2012,7(2): e31522](그 전문이 참고로 포함됨)에서 발견될 수 있다.

[0208] 본 명세서에 기재된 방법은 심근 손상 또는 심근병증을 예방하거나 경감시키도록 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법은 심근 손상 또는 심근병증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 심근병증은 알코올성 심근병증이다. 손상된 ALDH 기능(예를 들어, ALDH2\*2 캐리어)을 갖는 대상체에서의 과도한 알코올 섭취는 심근 수축성의 감소 및 박출 용적의 감소와 연관된 근원섬유 구조의 파괴를 포함하는 악화하는 심근 손상을 발생시킬 수 있다. 알코올성 심근병증의 중요한 특징은 심장 비대증 및 심실 확장이어서, 심장비대, 울혈성 심부전 및 심지어 심장사를 야기한다. 심장에서의 미토콘드리아 ALDH2는 심장보호에서 중요한 효소일 수 있다.

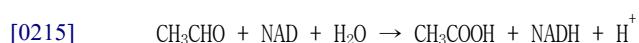
[0209] 반응성 알데하이드, 예컨대 4-HNE, 4-HHE 또는 DOPAL의 해독을 증가시키는 본 명세서에 기재된 방법은 급성 허혈/재관류 손상, 나이트로글라이세린 관용성, 당뇨병성 및 알코올 심근병증 및 심부전의 진행을 보호하거나 경감시키거나 치료하는 데 효과적일 수 있다.

[0210] 본 명세서에 기재된 방법은 암을 예방하거나, 이를 치료하거나, 이의 진행을 저해하기에 효과적일 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법은 식도암 및 위장암을 예방하거나 이의 위험을 감소시키는 데 효과적일 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법은 식도암 및 위장암을 예방하거나 치료하거나 이의 진행을 저해하는 데 효과적일 수 있다. 손상된 ALDH(예를 들어, ALDH2) 활성을 갖는 개체는 유사한 양의 알코올을 마신 충분히 활성인 ALDH 효소를 갖는 개체와 비교하여 식도암을 약 6배 내지 10배 더 발생시킬 것이다. 매주 33 이상의 U.S. 표준 드링크의 등가물을 마신 불활성 ALDH2 변이체를 가진 개체는 비음주자와 비교하여 식도암의 89배 증가된 위험을 갖는다.

[0211] 본 명세서에 기재된 화합물 및 치료 방법은 심혈관질환, 당뇨병, 신경퇴행성 질환, 뇌졸중 및 암의 위험을 감소시킬 수 있다.

[0212] ALDH2는 에탄올 대사에서의 이의 중요한 역할에 대해 최고로 공지되어 있다. 인간에서의 에탄올 해독 경로는 주로 간에서 발생하고, 2개의 효소 단계에 의해 수행된다. 제1 단계는 알코올 탈수소효소(ADH)에 의해 촉매화되고, 제2 단계는 ADH4, 알코올 탈수소효소 4(클래스 II)로도 공지된 ALDH2에 의해 주로 촉매화된다. 19개의 인간 ALDH 동질효소 중에서, ALDH2는 에탄올 유래된 아세트알데하이드의 대사에 가장 효율적인 것이고; 이것은 이의 기질에 대해 가장 낮은 Km(약 0.2 μM)을 갖는다(72). 이 Km은 풍부한 사이토졸 ALDH, ALDH1의 것보다 900배 더 낮고, 따라서 인간에서 ALDH2는 아마도 아세트알데하이드 대사에 충분히 기여하는 유일한 ALDH 효소이다(149). ALDH2가 다수의 다른 단쇄 지방족 알데하이드, 및 몇몇 방향족 및 다환식 알데하이드를 대사시키고(148), 이에 따라 이 독성 물질에 대해 중요한 보호 효소 기능을 제공할 수 있다는 것이 덜 공지되어 있다. 특히, ALDH2는 산화 스트레스 하에 지질 과산화로부터 생긴 내인성 알데하이드 생성물, 예컨대 오메가-6 유래된 4-하이드록시-2-노넨알(4-HNE), 오메가-3 유래된 4-하이드록시-2-헥센알(4-HHE) 및 말론다이알데하이드(MDA), 및 환경 알데하이드, 예컨대 아크릴레이(예를 들어, 담배 연기 및 자동차 배기ガ스에 존재)을 산화시키는 데 있어서 중요한 역할을 한다. ALDH 기능의 손상은 또한 심혈관질환, 당뇨병, 신경퇴행성 질환, 뇌졸중 및 암의 발생에 기여할 수 있다.

[0213] 신체로 흡수된 에탄올은 주로 간에서 이의 산화에 의해 제거된다. 에탄올( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ )은 처음에 알코올 탈수소효소(ADH)에 의해 아세트알데하이드( $\text{CH}_3\text{CHO}$ )로 대사되고, 이후 아세트알데하이드( $\text{CH}_3\text{CHO}$ )는 알데하이드 탈수소효소(ALDH), 주로 ADH4, 알코올 탈수소효소 4(클래스 II)로도 공지된 간 알데하이드 탈수소효소 2(ALDH2)에 의해 아세트산( $\text{CH}_3\text{COOH}$ )으로 추가로 대사된다.



[0216] 알코올 대사 동안 생성된 대부분의 아세트알데하이드는 저 Km ALDH인 ALDH2에 의해 즉각 제거된다. ALDH의 디형 아이소폼이 존재하고, 가장 낮은 친화도 상수(Km)를 갖는 클래스 2 ALDH(ALDH2)는 아세트알데하이드 산화에 가

중 중요한 효소이다. ALDH2\*2인 돌연변이체 대립유전자는 활성 ALDH2\*1 유전자의 엑손 12에서 단일 점 돌연변이 (G→A)를 갖는다. 이 돌연변이는 라이신(Lys)에 의해 487번 아미노산 위치에서 글루탐산(Glu)의 치환을 발생시킨다. ALDH2\*2는 따라서 촉매 불활성 하위단위를 암호화하고, 우성 음성 방식으로 작용한다. 이형접합성 ALDH2\*1/2\*2 유전자형을 개체는 정상 동형접합성 ALDH2\*1/2\*1 유전자형을 갖는 개체와 비교하여 불과 6% 활성을 가져야 한다. ALDH2\*2 대립유전자의 분포는 인종에 따라 변한다: 이것은 동아시아에서 흔하지만, 활성 ALDH2\*1 대립유전자를 갖는 백인 및 아프리카인에서 발견되지 않는다. 동아시아인의 40% 내지 50%는 불활성 ALDH2\*2 대립유전자를 갖는다. 소량의 에탄올(체중 1kg당 0.1g)을 마신 후 ALDH2\*1/2\*2 이형접합자 및 ALDH2\*2/2\*2 동형접합자의 혈액 아세트알데하이드 농도의 평균 피크는 보통의 양의 에탄올(체중 1kg당 0.8g)을 마신 후 ALDH2\*1/2\*1 동형접합자에서 발견되는 것의 각각 5배 및 IS배이다. 타액에서의 아세트알데하이드의 양은 알코올이 주어진 ALDH2\*1/2\*2 이형접합자에서 증가하고, 이의 수준은 활성 ALDH2\*1/2\*1 동형접합자의 알코올 산화가 ALDH 저해제 4-메틸파라졸에 의해 저해될 때 떨어진다. 따라서, 아세트알데하이드 산화는 ALDH2\*2 대립유전자를 갖는 개체에서 두드러지게 손상된다.

[0217] ALDH2 결핍은 신경병증 및 후기 발병 알츠하이머병의 위험의 증가와 연관될 수 있다. 더구나, 감각 전도 시간은 활성 ALDH2\*1/2\*1 동형접합자에서보다 저활성 ALDH2\*2 대립유전자를 갖는 일본 알코올 환자에서 충분히 더 길어서, 전자의 말초 뉴런의 기능이상을 나타낸다. ALDH가 유전적으로 불활성화된 실험 뉴런 세포 시스템은 외인성으로 첨가된 알데하이드 대사물질에 고도로 취약하게 되어서, 아세트알데하이드에 의해 생긴 산화 스트레스가 뉴런 세포를 상당히 손상시킨다는 것을 나타낸다. 이 결과는 총체적으로 아세트알데하이드에 의해 유도된 산화 스트레스가 미토콘드리아 에너지 생성을 손상시키고 뉴런 세포에서의 단백질을 변형시킬 수 있어서, 변형된 단백질의 침착을 형성하게 한다는 것을 제안한다. 이 변화는 세포 기능을 추가로 손상시키고, 마침내 세포사를 발생시킨다. 따라서, 아세트알데하이드는 다발성 신경병증 및/또는 신경퇴행성 질환, 예컨대 후기 발병 알츠하이머병의 발병에 밀접히 관여될 수 있다.

[0218] 본 명세서에 기재된 조성물 및 화합물은 아세트알데하이드 및 지질 산화 과정 동안 생성된 다른 알데하이드 화합물, 예컨대 4-하이드록시노넨알(HNE), 4-하이드록시-2-헥센알(HHE), 말론다이알데하이드(MDA), 아크릴릭, 메틸글라이옥살 및 옥살릭의 소실을 가속시킨다.

[0219] 본 명세서에 기재된 대상의 조성물은 마신 후 알코올 및 아세트알데하이드의 소실을 가속시킨다. 조성물은 바람직하게는 ALDH2\*1/2\*1 동형접합자 및 ALDH2\*1/2\*2 이형접합자 대상체에서 활성이다. 본 명세서에 기재된 조성물은 신체에서 아세트알데하이드의 양을 효과적으로 감소시킬 수 있다. 따라서, 본 명세서에 기재된 조성물은 신경병증, 신경퇴행성 질환, 예를 들어 후기 발병 알츠하이머병 또는 조기 발병 알츠하이머병의 위험을 감소시키도록 사용될 수 있다.

[0220] 본 명세서에 기재된 조성물은 알데하이드의 축적과 연관된 의학 병태를 경감시키거나 치료하는 데 효과적일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 알데하이드의 축적은 손상된 알데하이드 탈수소효소 활성에 의해 발생할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 알데하이드의 축적은 알데하이드 탈수소효소 활성을 저해하는 화학 물질에 의해 발생할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 화학 물질은 베노밀 및 S-메틸 N-뷰틸티오카바메이트 설플록사이드를 포함하는 환경 스트레스원일 수 있다. 환경 스트레스원의 예는 문헌[Fitzmaurice AG., et al., *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 110:636-41](본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)에서 발견될 수 있다.

#### 다불포화된 지질 및 옥시리핀의 동시투여

[0222] 몇몇 실시형태는 동위원소로 변형된 다불포화된 지질 및 하나 이상의 옥시리핀을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 몇몇 실시형태는 동위원소로 변형된 다불포화된 지질 및 하나 이상 프로스타노이드를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀은 COX 효소 촉매화된 반응을 겪은 후 아라키돈산의 대사 생성물이다.

[0223] 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀은 다불포화된 지방산을 산화시킴으로써 형성된 화합물을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀은 다불포화된 지방산의 산소화된 대사물질을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀은 PUFA, 예를 들어 C18; C20 PUFA(예를 들어, 에이코사노이드); 및 C22 PUFA로부터 효소로 제조될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀은 에이코사노이드일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀은 프로스타노이드일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 프로스타노이드는 프로스타글란딘일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀은 예를 들어 연령에 따른 신장 기능 감소에서의 프로스타글란딘일 수 있다.

[0224] 옥시리핀은 동위원소로 변형된 다불포화된 지질의 유지 용량에 의해 투여될 수 있다. 옥시리핀의 투약량은 특정한 옥시리핀 화합물에 허가된 임의의 적합한 양일 수 있다. 옥시리핀과 동시투약된 동위원소로 변형된 다불포화

된 지질의 양은 다불포화된 지방산의 전체 식이 양의 약 0.1% 내지 40중량%의 범위일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀과 동시투약된 동위원소로 변형된 다불포화된 지질의 양은 다불포화된 지방산의 전체 식이 양의 약 0.1% 내지 99%, 0.1% 내지 90%, 0.1% 내지 80%, 0.1% 내지 70%, 0.1% 내지 60%, 0.1% 내지 50%, 0.1% 내지 45%, 0.1% 내지 40%, 0.1% 내지 35%, 0.1% 내지 30%, 0.1% 내지 25%, 0.1% 내지 20%, 0.1% 내지 15%, 0.1% 내지 10%, 0.1% 내지 5% 또는 0.1% 내지 2.5중량%의 범위일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀과 동시투약된 동위원소로 변형된 다불포화된 지질의 양은 다불포화된 지방산의 전체 식이 양의 0.01% 초과, 0.05%, 0.1% 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 1.5%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 15%, 17.5%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% 또는 70중량%일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀과 동시투약된 동위원소로 변형된 다불포화된 지질의 양은 다불포화된 지방산의 전체 식이 양의 1% 미만, 1.5%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 15%, 17.5%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99중량%일 수 있다.

[0225]

옥시리핀의 양은 대상체, 동시투여된 동위원소로 변형된 다불포화된 지질의 유형 및 다른 인자에 따라 변할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀 양은 의사가 처방한 양일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀 양은 특정한 옥시리핀에 대해 매일 추천되거나 승인된 식이 양의 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀 양은 동시투여된 동위원소로 변형된 다불포화된 지질의 양의 1%, 2.5%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% 또는 300%일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀 양은 약 0.01 $\mu$ g 초과, 0.05 $\mu$ g, 0.1 $\mu$ g, 0.25 $\mu$ g, 0.5 $\mu$ g, 1.0 $\mu$ g, 2 $\mu$ g, 3 $\mu$ g, 4 $\mu$ g, 5 $\mu$ g, 6 $\mu$ g, 7 $\mu$ g, 8 $\mu$ g, 9 $\mu$ g, 10 $\mu$ g, 20 $\mu$ g, 30 $\mu$ g, 40 $\mu$ g, 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 1.5mg, 2mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 60mg, 70mg, 80mg, 90mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg 또는 1g일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀 양은 0.1 $\mu$ g 미만, 0.25 $\mu$ g, 0.5 $\mu$ g, 1.0 $\mu$ g, 2 $\mu$ g, 3 $\mu$ g, 4 $\mu$ g, 5 $\mu$ g, 6 $\mu$ g, 7 $\mu$ g, 8 $\mu$ g, 9 $\mu$ g, 10 $\mu$ g, 20 $\mu$ g, 30 $\mu$ g, 40 $\mu$ g, 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 1.5mg, 2mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 60mg, 70mg, 80mg, 90mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, 1g, 1.5g, 2g, 4g, 5g, 6g, 7g, 8g, 9g, 10g, 20g, 30g, 40g, 50g, 60g, 70g, 80g, 90g, 100g, 200g, 300g, 400g 또는 500g일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀(예를 들어, 프로스타글란딘) 주사(예를 들어, i.v. 또는 근육 주사)에 대해, 옥시리핀의 양은 0.1 내지 1000 $\mu$ g, 0.1 내지 500 $\mu$ g, 0.1 내지 100 $\mu$ g, 0.1 내지 80 $\mu$ g, 0.1 내지 50 $\mu$ g, 0.1 내지 40 $\mu$ g, 0.1 내지 30 $\mu$ g, 0.1 내지 20 $\mu$ g, 0.5 내지 40 $\mu$ g, 1 내지 40 $\mu$ g, 5 내지 40 $\mu$ g, 10 내지 40 $\mu$ g, 1 내지 30 $\mu$ g, 5 내지 30 $\mu$ g, 10 내지 30 $\mu$ g, 1 내지 20 $\mu$ g, 5 내지 20 $\mu$ g, 100 내지 1000 $\mu$ g, 100 내지 500 $\mu$ g, 200 내지 1000 $\mu$ g, 200 내지 500 $\mu$ g, 또는 250 내지 500 $\mu$ g의 범위 내일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀의 양은 약 10 내지 30 $\mu$ g일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 약간의 옥시리핀(예를 들어, 리폭신)은 100 내지 1000 $\mu$ g, 더 구체적으로 250 내지 500 $\mu$ g에서 점적주사될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 국소 전달을 위한 크림의 100mg은 100 내지 500 $\mu$ g, 더 구체적으로 200 내지 300 $\mu$ g의 프로스타글란딘을 함유할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 경구 투여를 위한 경제 형태의 옥시리핀 양은 1 내지 1000 $\mu$ g, 1 내지 800 $\mu$ g, 1 내지 500 $\mu$ g, 1 내지 250 $\mu$ g, 50 내지 500 $\mu$ g, 50 내지 300 $\mu$ g, 100 내지 500 $\mu$ g, 또는 100 내지 300 $\mu$ g일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 경구 투여를 위한 경제 형태의 옥시리핀 양은 예컨대 십이지장 궤양을 치료하기 위해 100 내지 300 $\mu$ g일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀이 오메가-3의 대사 생성물일 때, 이의 양은 오메가-6으로부터 유래된 대사 생성물보다 10배 내지 1000배 낮을 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀이 오메가-3의 대사 생성물일 때, 이의 양은 오메가-6으로부터 유래된 대사 생성물보다 1배 내지 1000배, 10배 내지 1000배, 100배 내지 1000배, 200배 내지 1000배, 500배 내지 1000배, 800배 내지 1000배, 10배 내지 500배, 10배 내지 250배, 10배 내지 100배, 또는 50배 내지 250배 낮을 수 있다.

[0226]

옥시리핀 투약은 동위원소로 변형된 다불포화된 지질의 투여 전에, 이것과 동시에 또는 이것 후에 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀은 동위원소로 변형된 다불포화된 지질의 투여 전에 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀은 동위원소로 변형된 다불포화된 지질의 투여와 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 옥시리핀은 동위원소로 변형된 다불포화된 지질의 투여 후에 투여된다.

[0227]

몇몇 실시형태에서, 옥시리핀은 정맥내로, 예컨대 Hickman 또는 Groshong 라인을 통한 주사에 의해 동위원소로 변형된 다불포화된 지질과 동시투여될 수 있다. 대안적으로, 옥시리핀은 분무기를 사용하여 폐로 흡입될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 전달 방법은 카테터를 통한 피하 전달일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 전달 방법은 국소 크림을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 전달 방법의 형태는 용액 연관 콜로이드, 바이오중합체 매트릭스, 마이셀, 분말, 에멀션(예를 들어, 종래의 에멀션, 멀티플 에멀션, 다층 에멀션), 고체 지질 입자, 충전된

하이드로겔 입자 등일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 전달 방법의 형태는 다양한 공정처리 조작(예를 들어, 혼합, 균질화, 열 프로세싱 등)을 이용하여 식품 등급(GRAS) 성분(예를 들어, 지질, 단백질, 다당류, 계면활성제, 광물 등)으로부터 제조될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 에멀션 전달 형태는 부형제 에멀션, 예컨대 부형제 나노에멀션일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 전달 방법의 형태는 지질 기반 전달 시스템일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 전달 방법의 형태는 베시를, 혼합 마이셀 및 마이셀을 포함하는 콜로이드성 시스템일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 전달 방법의 형태는 정제, 캡슐, 과립 및 별크 분말로서의 고체 형태(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 경우 투여형일 수 있다.

[0228] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 동위원소로 변형된 다불포화된 지질 및 비변형된 다불포화된 지질의 상응하는 산소화된 생성물을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 동위원소로 변형된 n-3 다불포화된 지방산 또는 에스터, 및 산소화된 대사 생성물이거나 비변형된 n-3 다불포화된 지방산 또는 에스터로부터 유래된 옥시리핀을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 동위원소로 변형된 n-6 다불포화된 지방산 또는 에스터, 및 산소화된 대사 생성물이거나 비변형된 n-6 다불포화된 지방산 또는 에스터로부터 유래된 옥시리핀을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 동위원소로 변형된 오메가-3 다불포화된 지방산 또는 에스터, 및 산소화된 대사 생성물이거나 비변형된 오메가-3 다불포화된 지방산 또는 에스터로부터 유래된 옥시리핀을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 동위원소로 변형된 오메가-6 다불포화된 지방산 또는 에스터, 및 산소화된 대사 생성물이거나 비변형된 오메가-6 다불포화된 지방산 또는 에스터로부터 유래된 옥시리핀을 포함한다.

[0229] 몇몇 실시형태는 동위원소로 변형된 다불포화된 지질 및 프로스타노이드를 대상체에게 동시투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 동위원소로 변형된 다불포화된 지질의 부작용을 예방하거나 경감시키는 방법에 관한 것이다. 몇몇 실시형태는 대상체에게 유효량의 프로스타노이드를 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 동위원소로 변형된 다불포화된 지질의 부작용을 예방하거나 경감시키는 방법에 관한 것이다.

[0230] 몇몇 실시형태는 대상체에게 유효량의 프로스타노이드를 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 사이클로옥시개나제를 수반하는 대사 경로의 과괴를 역전시키거나 예방하거나 감소시키는 방법에 관한 것이다. 몇몇 실시형태는 동위원소로 변형된 다불포화된 지질 및 프로스타노이드를 대상체에게 동시투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 사이클로옥시개나제를 수반하는 대사 경로의 과괴를 역전시키거나 예방하거나 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0231] 몇몇 실시형태는 대상체에게 유효량의 프로스타노이드를 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 사이클로옥시개나제를 수반하는 효소 과정의 저해를 역전시키거나 예방하거나 감소시키는 방법에 관한 것이다. 몇몇 실시형태는 동위원소로 변형된 다불포화된 지질 및 프로스타노이드를 대상체에게 동시투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 사이클로옥시개나제를 수반하는 효소 과정의 저해를 역전시키거나 예방하거나 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0232] 몇몇 실시형태는 대상체에게 유효량의 프로스타노이드를 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 사이클로옥시개나제 활성을 증대시키거나 유지시키는 방법에 관한 것이다. 몇몇 실시형태는 대상체에게 동위원소로 변형된 다불포화된 지질 및 프로스타노이드를 동시투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 사이클로옥시개나제 활성을 증대시키거나 유지시키는 방법에 관한 것이다.

[0233] 몇몇 실시형태에서, 대상체는 동위원소로 변형된 다불포화된 지질이 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 신체로 도입된 동위원소로 변형된 다불포화된 지질을 갖는다.

[0234] 몇몇 실시형태에서, 프로스타노이드는 프로스타글란딘이다. 몇몇 실시형태에서, 프로스타글란딘은 프로스타글란딘  $I_2$ (PGI<sub>2</sub>), 프로스타글란딘  $E_2$ (PGE<sub>2</sub>) 또는 프로스타글란딘  $F_{2\alpha}$ (PGF<sub>2\alpha</sub>)이다. 몇몇 실시형태에서, 프로스타노이드는 트롬복산이다. 몇몇 실시형태에서, 프로스타노이드는 프로스타사이클린이다. 몇몇 실시형태에서, 프로스타노이드는 5-, 11-, 12- 또는 15-하이드록시에이코사테트라엔산(HETE, DIHETE)이다. 몇몇 실시형태에서, 프로스타노이드는 하이드로페옥시에이코사테트라엔산이다. 몇몇 실시형태에서, 프로스타노이드는 류코트라이엔이다.

[0235] 몇몇 실시형태에서, 대상체는 0.001g 초과, 0.005g, 0.01g, 0.05g, 0.1g, 0.2g, 0.5g, 0.6g, 1g, 2g, 3g, 4g, 5g, 6g, 7g, 8g, 9g, 10g, 12g, 15g, 17.5g, 20g, 25g, 30g, 35g, 40g, 50g, 60g, 70g의 동위원소로 변형된 다불포화된 지질을 섭취한다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 적어도 1일, 3일, 1주, 2주, 3주, 1개월 또는 2개월 동안 동위원소로 변형된 다불포화된 지질이 투여된다.

[0236] 본 명세서에서 "동위원소로 변형된 다불포화된 지질"의 언급은 모든 본 명세서에 기재된 동위원소로 변형된 화합물, 예를 들어 제한 없이 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 에스

터, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 티오에스터, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 아마이드, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 모방체, 및 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 프로드력을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소로 변형된 다불포화된 지질은 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산이다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소로 변형된 다불포화된 지질은 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 티오에스터이다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소로 변형된 다불포화된 지질은 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 아마이드이다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소로 변형된 다불포화된 지질은 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 모방체이다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소로 변형된 다불포화된 지질은 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 프로드력이다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소로 변형된 다불포화된 지질은 하나 이상의 위치에서 아라키돈산 중수소화된다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소로 변형된 다불포화된 지질은 D6 아라키돈산이다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소로 변형된 다불포화된 지질은 13,13-D2 아라키돈산이다. 몇몇 실시형태에서, 동위원소로 변형된 다불포화된 지질은 7, 7-D2 아라키돈산, 10, 10-D2 아라키돈산, 7, 10-D2 아라키돈산, 7, 13-D2 아라키돈산, 7, 10, 13-D6 아라키돈산이다.

[0237] 자기 공명 영상화를 이용하는 방법

[0238] 자유 라디칼, 예컨대 슈퍼옥사이드 및 산화질소는 고립 전자를 가져서, 이것이 본질적으로 상자성이 되게 하고, 이에 따라 1/T1 자기 공명 영상화(magnetic resonance imaging: MRI)에 의해 검출 가능하다. 관심 대상의 몇몇 뉴런은 일반 기능의 일부로서 또는 산화 스트레스 동안 계속해서 자유 라디칼을 생성한다. 자유 라디칼의 이 고정적인 스트림은 1/T1 MRI에 의해 검출 가능한 내인성, 유사-일정한 및 고도로 국소화된 상자성 이완 기전을 생성할 것이다. 1/T1 신호에 대한 자유 라디칼 기여를 확인하기 위해, 퀸치 조건(quench condition)의 부재 및 존재 하에 데이터를 수집한다. 이 퀸치 보조된 MRI 접근법은 많은 항산화제가 용이하게 혈액-뇌/망막 장벽을 횡단하고, 인간에서의 안전한 사용에 의해 미국 식품의약청에 의해 허가되었다는 점에서 유리하다.

[0239] 조영제 없이 가변적인 자기 공명 영상화(MRI) 기반 기법을 이용하여 뉴런 산화 스트레스에서의 D-PUFA 유도된 감소를 통해 환자에서 동위원소로 변형된 다불포화된 지질(예를 들어, 중수소화된 다불포화된 지방산) 치료의 효율을 모니터링할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 종적 완화 시간(붕괴 상수)(T1)의 측정에 기초한 기법. 몇몇 실시형태에서, 정상 초과의 1/T1 매개변수는 증가된 산화 스트레스를 신호화할 수 있는 한편, 1/T1의 감소는 계속해서 생성된 상자성 자유 라디칼 수준을 완화하거나 감소시키는 데 있어서 동위원소로 변형된 다불포화된 지질의 유효성을 나타낼 수 있고, 이 수준은 화증적 퀸치(퀸치 보조된 MRI)에 의해 그리고 이것 없이 고해상(22-마이크로- $\text{m}$  축 해상) 1/T1 자기 공명 영상화(MRI)를 사용하여 생체내 측정될 수 있다. 퀸치 보조된 MRI는 생체내 자유 라디칼의 정상 및 병리학적 생성을 평가하기 위해 층류 해상 및 검출 민감도를 갖는다.

[0240] 몇몇 실시형태는 동위원소로 변형된 다불포화된 지질 치료의 과정을 받은 후 환자에서 가변적인 자기 공명 절차를 수행하여 환자에서 치료 후 뉴런 산화 스트레스를 측정하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0241] 몇몇 실시형태는 환자에서 산화 스트레스의 변화를 모니터링하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 동위원소로 변형된 다불포화된 지질 치료의 과정을 받은 후 환자에서 가변적인 자기 공명 절차를 수행하여 환자에서 치료 후 뉴런 산화 스트레스를 측정하는 단계; D-PUFA 치료의 과정 전에 환자에서 가변적인 자기 공명 절차를 수행하여 환자에서 뉴런 산화 스트레스의 제1 측정치를 얻는 단계; 및 치료에서 뉴런 산화 스트레스의 감소를 유효성과 상관시키는 단계를 포함한다.

[0242] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 D-PUFA 치료의 과정 전에 환자에서 가변적인 자기 공명 절차를 수행하여 환자에서 뉴런 산화 스트레스의 제1 측정치를 얻는 단계를 추가로 포함한다.

[0243] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 뉴런 산화 스트레스의 제1 측정치를 산화 스트레스의 치료 후 측정치와 비교하여 동위원소로 변형된 다불포화된 지질 치료의 유효성을 비교하는 단계를 추가로 포함한다.

[0244] 몇몇 실시형태에서, 치료에서 사용된 동위원소로 변형된 다불포화된 지질은 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 에스터, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 아마이드, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 티오에스터 또는 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 프로드력이다.

[0245] 몇몇 실시형태에서, 뉴런 산화 스트레스는 종적 완화 시간(붕괴 상수)(T1)의 측정을 통해 결정된다. 몇몇 실시형태에서, MRI를 통해 측정된 1/T1의 증가는 산화 스트레스의 증가와 상관된다. 몇몇 실시형태에서, 1/T1의 감소는 산화 스트레스의 감소와 상관된다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 전 측정된 1/T1 및 치료 후 측정된 1/T1을 비교하여 산화 스트레스의 변화를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 산화 스트레스의 감소가 MRI 측정을 통해 검출될 때 치료를 계속하는 단계를 추가로 포함한

다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 산화 스트레스의 증가 또는 무변화가 MRI 측정을 통해 검출될 때 동위원소로 변형된 다불포화된 지질의 양을 증가시키는 단계를 추가로 포함한다.

[0246] 몇몇 실시형태에서, 계속해서 생성된 상자성 자유 라디칼의 양은 확증적 퀜치(퀀치 보조된 MRI)에 의해 그리고 이것 없이 가변적인 자기 공명 영상화(MRI)(예를 들어, 1/T1)를 사용하여 생체내 측정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 퀜치 보조된 MRI는 생체내 자유 라디칼의 정상 및 병리학적 생성을 평가하기에 충분한 층류 해상 및 검출 민감도를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 추가로 치료 후 생체내 자유 라디칼의 양을 결정하기 위해 퀜치 보조된 자기 공명 해상을 사용하는 단계를 포함한다.

[0247] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 환자의 뇌에서 가변적인 자기 공명 절차를 수행하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 환자의 망막에서 가변적인 자기 공명 절차를 수행하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 환자의 눈에서 가변적인 자기 공명 절차를 수행하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 환자의 뇌 절편에서의 1/T1을 측정한다. 몇몇 실시형태에서, 환자의 뇌 절편으로부터의 자유 라디칼의 양을 측정한다. MRI 측정 절차의 예는 문헌[Bruce A. Berkowitz; et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science* (December 2015) Vol. 56; No. 13, pp. 7931-38 및 Bruce A. Berkowitz; et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science* (February 2016), Vol. 57, No. 2, pp. 577-85](이 목적을 위해 그 전문이 포함됨).

[0248] 실험 연구는 항산화제 전략이 AD 모델에서 뉴런을 보호하지만, AD의 치료 또는 예방을 위한 항산화제에 의한 거의 모든 임상 실험은 지속적으로 부정적이다. AD의 발병에서의 산화 스트레스 및 LPO의 중요성, 또는 D-PUFA 치료의 임상 가능성은 중요하다. 항산화제 중재의 무능을 주장하는 연구는 치료 섭생 및 실험 기간, 치료학적 약물 모니터링의 결여, 약물 치료에 의해 생긴 산화 스트레스 감소의 모니터링의 결여, 및 항산화제의 선택 및 투약량에서 변동을 겪는다. 예를 들어, 몇몇 조건 하에 비타민 E인 친유성 사슬 종결 항산화제는 또한 산화촉진제로서 작용할 수 있어서, LPO를 증가시키도록 작용한다. 또한, LPO에서의 효소 대 비효소, 및 2개 전자 대 1개 전자 공정의 상대 중요성이 또한 고려되어야 한다. D-PUFA에 의한 비효소 LPO의 특이적 저해는 LPO 유도된 손상을 수반하는 다수의 질환 상태에서 유리함을 입증할 수 있고, LPO 감소에 대한 이 기전은 일반적인 항산화제 저해 또는 LPO의 효소 저해에 우수할 것이다. DPUFA는 자체로 항산화제가 아니고: 이것은 ROS를 퀜치하지 않고, 세포 산화환원 상태 또는 항산화제-ROS 비율에 영향을 미치지 않아서, 정상 ROS 매개된 신호전달 경로가 온전하게 있게 한다. 항산화제 방어에 대한 ALDH2의 관련성 및 중요성은 ALDH2의 저해 또는 결여가 HNE- 및 반응성 알데하이드-유도된 손상에 대한 취약성을 증가시키는 다수의 연구에서 제안되는 한편, ALDH2의 증가된 발현 또는 활성화는 보호 효과를 부여한다.

[0249] ALDH2는 많은 뇌 영역에서 발현되고, 이의 발현/활성은 AD 뇌에서 측두 피질 및 조가비핵에서 및 또한 PD 뇌에서 조가비핵에서 증가되어서, LPO에서의 AD- 및 PD-연관된 증가에 대한 보호 반응을 제안한다. 또한, 몇몇 유행 병학적 연구는 ALDH2의 기능 돌연변이의 Glu504Lys 손실을 보유하는 개체에서 AD에 대한 증가된 위험을 보고하였다. Glu504Lys ALDH2 다형현상은 또한, 다른 것이 아니라 몇몇 연구에서 조현병을 발생시키고, PD를 발생시킬 위험의 증가로, 소정의 암의 증가된 발병률과 연관된다. A1dh1A1/A1dh2 이중 네아웃 마우스에서 3,4-다이하이드록시페닐아세트알데하이드인 독성 도파민 대사물질의 선조체 농도의 증가가 보인다. 이 마우스는 운동 수행에서 연령 관련 손상을 나타내고, 증가된 LPO 및 HNE 단백질 부가물 형성과 또한 연관된 PD의 동물 모델로서 제안되었다.

[0250] 초기 발병 가족성 AD에 연결된 돌연변이체 인간 유전자의 과발현에 의존하는 AD의 많은 형질전환 마우스 모델에 대한 대안적인 및 상호보완적인 모델로서의 A1dh2<sup>-/-</sup> 마우스의 발생. 4-아미노뷰티레이트-모방체 활성 및 증가된 NO/cGMP/CREB 신호전달의 조합에 의해 시냅스 실패를 표적화하는 신경보호제인 NMZ(4-메틸-5-(2-(나이트로옥시)에틸)티아졸-3-이옵 클로라이드), A1dh2<sup>-/-</sup> 마우스 및 APP/PS1 및 3xTg 형질전환 마우스에서 기억은 개선될 수 있다. A1dh2<sup>-/-</sup> 마우스는 아밀로이드 b(AB)의 증가, 포스포릴화 타우 단백질, 결함 CREB 신호전달, 시냅스 손실 및 몇몇 혈관 병리학을 포함하는 다수의 AD 유사 병리학적 변화와 함께 몇몇 해마 의존적 기억 업무의 수행의 연령 관련 감소를 특징으로 한다.

[0251] D-PUFA 농후 식이의 효율의 지수로서의 행동 반응의 변화가 이용될 수 있다. DPUFA에 의해 나타난 개선된 인지 수행은 또한 야생형 마우스에 비해 A1dh2<sup>-/-</sup> 마우스의 해마의 배측 CA1 영역에서 증가된 자유 라디칼 생성(그리고 더 나아가 증가된 LPO)을 나타내는 퀜치 보조된 MRI를 이용하여 모니터링될 수 있다. 설치류에서, 이 해마회 부분체는 (행동 시험, 예컨대 MWM 업무에 의해 평가될 수 있는) 공간 기억의 부호화와 연관되고, 따라서

*Aldh2*<sup>-/-</sup> 마우스에 의해 나타난 손상된 공간 참고 기억에서 LPO에 대한 역할, 및 추가로, D-PUFA 치료에 의한 이의 경감의 아이디어와 일치한다.

[0252]

## 실시예

[0253]

## 실시예 1

[0254]

동위원소로 변형된 화합물, 예컨대 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 에스터, 동위원소로 변형된 지방산 티오에스터, 동위원소로 변형된 지방산 아마이드, 동위원소로 변형된 지방산 모방체, 또는 동위원소로 변형된 지방산 프로드럭을 함유하는 약제학적 또는 영양학적 제제를 제조하였다. 추가적인 성분, 예컨대 동위원소로 비변형된 다불포화된 지방산, 지방산 에스터, 지방산 티오에스터, 지방산 아마이드, 지방산 모방체, 및/또는 지방산 프로드럭은 조성물에 첨가될 수 있다.

[0255]

손상된 ALDH 활성 및 정상 ALDH 기능을 갖는 성인 지원자(남성 및 여성 지원자 둘 다, 26세 내지 48세)는 선택되고, 알코올성 음료의 용량이 주어졌다. 각각의 지원자의 ALDH 기능은 유전자형분석에 의해 결정되었다. *ALDH2* 유전자의 유전자형은 적은 변형에 의해 문헌[Takeshita, T., et al.(1994) *Hum. Genet.* **94**, 217-223]에서 이전에 보고된 미스매칭된 PCR-RFLP 방법에 의해 결정되었다. 간단히, 5ng의 DNA를 하기 프라이머에 의해 15ml의 PCR 혼합물을 중에 증폭시켰다: *ALDH2* 유전자의 엑손 12를 포함하는 131bp DNA 단편의 증폭을 위해 센스 프라이머: 59-TTACAGGGTCAACTGCTATG-39, 및 앤티센스 프라이머: 59-CCACACTCACAGTTTCTCTT-39. PCR 생성물을 제조사(New England Biolab(메사추세츠주 비버리))에 의해 제공된 100mg/ml의 소 혈청 알부민 및 반응 완충제 중에 *Earl*의 1.5 단위에 의해 분해하였다. 분해된 DNA를 2.5% 아가로스 전기영동에 의해 분리하고, 여기서 공통 *ALDH2\*1* 대립유전자는 108 및 23bp를 보여주고, 돌연변이체 *ALDH2\*2* 대립유전자는 131bp를 보여준다. 비분해된 패턴을 보여주는 샘플을 *Earl*의 2 단위를 사용하여 분해에 의해 반복하여 유전자형분석하여 유전자형을 검증하였다. 돌연변이체 ALDH 유전자를 갖는 지원자를 2개의 그룹으로 나누고, 1개의 그룹(치료 그룹)은 동위원소로 변형된 화합물, 예컨대 D2-LA, D4-ALA, 또는 D2-LA 및 D4-ALA 둘 다의 1:1 조합을 함유하는 조성물이 투여되고; 또 다른 그룹(양성 대조군)은 동위원소로 비변형된 화합물, 예컨대 LA, ALA, 및 LA 및 ALA 둘 다의 1:1 조합을 함유하는 조성물이 투여되었다. 야생형 ALDH 유전자를 갖는 지원자는 음성 그룹으로 배정되었다.

[0256]

모든 3개의 그룹에서의 지원자는 알코올로서 사용되는 12.5%의 에탄올을 함유하는 400ml의 레드 와인이 제공되고, 이 양은 50그램의 에탄올과 정확히 동일하였다. 레드 와인은 실험의 시작으로부터 30분의 제1 간격 동안 투여되었다.

[0257]

지원자의 모든 3개의 그룹에 대해, 하기 시간에 혈액 샘플을 취했다: 알코올 투여 전(0), 및 알코올 투여 후 30분, 60분, 90분, 6시간, 12시간 및 24시간. 동위원소로 변형된 화합물을 함유하는 조성물을 투여하였다. 에탄올 측정을 위해, 전혈을 헤파린 코팅된 관에서 4°C에서 저장하였다. 아세트알데하이드 측정을 위해, 혈액 샘플을 1500rpm x 10분에서 헤파린 코팅된 관에 의해 즉시 원심분리하고, 혈청을 -50°C에서 냉동시켰다. 에탄올 및 아세트알데하이드를 측정하고, 결과의 통계 분석을 r 시험에 의해 수행하였다. 치료 그룹은 알코올의 투여 후 30분, 60분, 90분, 6시간, 12시간 및 24시간의 시점에 양성 대조군과 비교하여 낮은 혈액 아세트알데하이드 수준 및 음성 대조군과 필적하는 혈액 알데하이드 수준을 보여준다.

[0258]

## 실시예 2

[0259]

동위원소로 변형된 화합물, 예컨대 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산, 동위원소로 변형된 다불포화된 지방산 에스터, 동위원소로 변형된 지방산 티오에스터, 동위원소로 변형된 지방산 아마이드, 동위원소로 변형된 지방산 모방체, 또는 동위원소로 변형된 지방산 프로드럭을 함유하는 약제학적 또는 영양학적 제제를 제조하였다. 추가적인 성분, 예컨대 동위원소로 비변형된 다불포화된 지방산, 지방산 에스터, 지방산 티오에스터, 지방산 아마이드, 지방산 모방체, 및/또는 지방산 프로드럭은 조성물에 첨가될 수 있다.

[0260]

손상된 ALDH 활성 및 정상 ALDH 기능을 갖는 성인 지원자(남성 및 여성 지원자 둘 다, 26세 내지 48세)는 선택되었다. 각각의 지원자의 ALDH 기능은 유전자형분석에 의해 결정되었다. *ALDH2* 유전자의 유전자형은 적은 변형에 의해 문헌[Takeshita, T., et al.(1994) *Hum. Genet.* **94**, 217-223]에서 이전에 보고된 미스매칭된 PCR-RFLP 방법에 의해 결정되었다. 간단히, 5ng의 DNA를 하기 프라이머에 의해 15ml의 PCR 혼합물을 중에 증폭시켰다: *ALDH2* 유전자의 엑손 12를 포함하는 131bp DNA 단편의 증폭을 위해 센스 프라이머: 59-TTACAGGGTCAACTGCTATG-39, 및 앤티센스 프라이머: 59-CCACACTCACAGTTTCTCTT-39. PCR 생성물을 제조사(New England Biolab(메사추세츠주 비버리))에 의해 제공된 100mg/ml의 소 혈청 알부민 및 반응 완충제 중에 *Earl*의 1.5 단위에 의해 분해하였다. 분해된 DNA를 2.5% 아가로스 전기영동에 의해 분리하고, 여기서 공통 *ALDH2\*1* 대립유전자는 108 및 23bp

를 보여주고, 돌연변이체 *ALDH2\*2* 대립유전자는 131bp를 보여준다. 비분해된 패턴을 보여주는 샘플을 *EarI*의 2 단위를 사용하여 분해에 의해 반복하여 유전자형분석하여 유전자형을 검증하였다. 돌연변이체 ALDH 유전자를 갖는 지원자를 2개의 그룹으로 나누고, 1개의 그룹(치료 그룹)은 동위원소로 변형된 화합물, 예컨대 D2-LA, D4-ALA, 또는 D2-LA 및 D4-ALA 둘 다의 1:1 조합을 함유하는 조성물이 투여되고; 또 다른 그룹(양성 대조군)은 동 위원소로 비변형된 화합물, 예컨대 LA, ALA, 및 LA 및 ALA 둘 다의 1:1 조합을 함유하는 조성물이 투여되었다. 각각의 경우에, 알코올 투여 전 1개월 동안 매일 10g의 화합물이 투여되었다. 야생형 ALDH 유전자를 갖는 지원자는 음성 그룹으로 배정되었다.

[0261] 지원자의 모든 3개의 그룹에 대해, 알코올의 투여 후 하기 시간에 혈액 샘플을 취했다: 알코올 투여 후 (0)분, 및 30분, 60분, 90분, 6시간, 12시간 및 24시간. 알데하이드 화합물의 측정을 위해, 혈액 샘플을 1500rpm x 10 분에서 헤파린 코팅된 판에 의해 즉시 원심분리하고, 혈청을 -50°C에서 냉동시켰다. HNE, HHE, MDA, 아크릴산, 메틸글라이옥살, 옥살산과 같은 알데하이드 화합물을 측정하고, 결과의 통계 분석을 r 시험에 의해 수행하였다. 치료 그룹은 30분, 60분, 90분, 6시간, 12시간 및 24시간 시점에 양성 대조군과 비교하여 낮은 혈액 알데하이드 화합물 수준 및 음성 대조군과 필적하는 혈액 알데하이드 수준을 보여준다.

#### 실시예 3

[0263] 알코올 대사의 결함, 알코올 유도된 병리학 및 *ALDH2\*2* 동아시아에서 관찰된 아세트알데하이드에 대한 과민성의 많은 임상표출은 *ALDH2* 넉아웃(*ALDH2*<sup>-/-</sup> 표시) 마우스 모델에서 재현될 수 있다. 허혈-재관류 손상에 대한 확연한 감수성 및 알데하이드 부가물의 축적은 *ALDH2*<sup>-/-</sup> 마우스에서 또한 입증되었다. *ALDH2* 유전자 내에 네오마이신 내성 마커에 의해 태그화된 2개의 독립적인 *ALDH2* 넉아웃 대립유전자를 C57BL/6 마우스 계놈에 도입하여서 유전자 기능을 파괴하였다. 웨스턴 블로트 분석은 면역반응성 *ALDH2* 단백질이 동형접합성 *ALDH2*<sup>-/-</sup> 마우스에서 생성되지 않는다는 것을 확인시켜준다. *ALDH2* 넉아웃 마우스는 *ALDH2* 기능의 완전한 결여로부터 유래된 생리학, 표현형 및 병리학을 탐구하기 위한 유용한 조사 도구를 제공한다. 그러나, 인간에서의 *ALDH2\*2* 대립유전자가 잔류효소 활성을 보유하므로, 이들 마우스는 인간 *ALDH2\*2* 집단의 표현형을 완전히 반영할 수 없다. 미묘한 생물학적 차이가 가장 큰 이환된 인간 집단을 나타내는 *ALDH2*-/-, *ALDH2*+/- 및 *ALDH2*\*1/\*2의 유전자형 사이에 존재할 수 있다는 것이 고안 가능하다. *ALDH2* 넉아웃 마우스에 대한 포괄적인 검토는 최근에 문헌[Yu HS, et al., Characteristics of aldehyde dehydrogenase 2 (Aldh2) knockout mice. *Toxicol Mech Methods* 19: 535-540, 2009]에 의해 공개되었다.

[0264] 10주령 *ALDH2* 넉아웃 마우스 및 야생형 마우스는 본 명세서에 개시된 화합물 또는 조성물의 효율을 결정하기 위해 사용되었다. *ALDH* 넉아웃 마우스 및 야생형 마우스는 활성 치료 그룹(동위원소로 변형된 성분의 투여를 갖는 *ALDH* 넉아웃 마우스), 양성 대조군(동위원소로 비변형된 성분의 투여를 갖는 *ALDH* 넉아웃 마우스) 및 음성 그룹(동위원소로 비변형된 성분의 투여를 갖는 야생형 마우스)으로 나뉘지고, 각각의 그룹은 8마리의 동물로 이루어졌다. 모든 그룹은 복강내 주사를 통해 투여되는 체중의 0.1%를 포함하는 20% 에탄올 용액의 비치사 용량을 받았다. 에탄올의 투여 후, 3개의 시점에서 에탄올 수준을 수집하였다: 에탄올 투여 후 30분에 0 시점, 에탄올 투여 후 1시간에 1 시점 및 에탄올 투여 후 2시간에 3 시점. 치료 그룹은 동위원소로 변형된 화합물, 예컨대 중수소화된 다불포화된 지방산(0.01, 0.1, 1.0, 10.0 및 100mg/kg의 D2-LA, D4-ALA, 및 D2-LA 및 D4-ALA 둘 다의 1:1 조합)을 함유하는 조성물을 또한 받았다. 대조군은 비중수소화된 다불포화된 지질(0.01, 0.1, 1.0, 10.0 및 100mg/kg의 LA, ALA, 및 LA 및 ALA 둘 다의 1:1 조합)을 동시에 받았다. 동위원소로 변형된 또는 비변형된 조성물의 투여 전에, 대조군과 치료 그룹 사이에 통계학적으로 유의미한 차이가 관찰되지 않았다. 동위원소로 변형된 조성물의 투여 후 30분 또는 1시간(또는 에탄올의 투여 후 1시간)에, 혈액 에탄올 수준 및 아세트알데하이드 수준을 측정하였다. 결과는 양성 대조군과 비교할 때 치료 그룹에서의 알데하이드 수준의 유의미한 감소를 보여준다. 결과는 또한 양성 대조군과 비교할 때 치료 그룹의 필적하는 알데하이드 수준을 보여준다.

#### 실시예 4

[0265] 본 명세서에 개시된 화합물 또는 조성물의 효율을 결정하도록 *ALDH2* 넉아웃 마우스 및 야생형 마우스를 사용하였다. 치료 그룹은 동위원소로 변형된 화합물, 예컨대 중수소화된 다불포화된 지방산의 매일의 용량을 받았다. 마우스에 제공된 식이는 10% 지방을 함유하는 조성물(이의 65%는 포화 지방(코코넛유 101(수소화)이고; 25%는 (단일불포화된) 에틸 올레이트이고; 남은 10%는 일반 수소화 리놀레산 및 리놀렌산 에틸 에스터의 1:1(즉, 각각 5%) 혼합물(대조군 식이), 또는 11,11-D2-Lin 및 11,11,14,14-D4-Lnn 에틸 에스터의 1:1(즉, 각각 5%) 혼합물(D-식이)임)에 기초하였다.

[0267] 모리스 수중 미로 실험은 일반 식이에서 6개월령 야생형 또는  $Aldh2^{-/-}$  마우스에서 수행되었다. (a) 도피 지연 (숨겨진 플랫폼에 도달하는 시간)은 3일 지시된 실험 블록(4개의 실험/일), 이어서 5일 숨겨진 실험 블록(6개의 실험/일)에서 결정되었다. 9일은 프로브 실험이고: 표적 사분면에서 소비된 시간(b) 및 플랫폼 횡단 수(c)는 결정되었다(전체 시간: 60초). 결과는, 야생형 그룹과  $Aldh2^{-/-}$  그룹 사이에, 야생형 그룹 마우스가 플랫폼을 발견 할 더 양호한 지연을 보여주고, 표적 사분면에서 더 적은 시간을 이용하고, 수중 미로에서 더 적은 플랫폼 횡단 수를 만들었다는 것을 나타낸다.  $Aldh2^{-/-}$  마우스 그룹은 야생형 그룹과 비교할 때 기억 감소를 보여주었다. 야생형 그룹 및  $Aldh2^{-/-}$  그룹의 모리스 수중 미로 시험 결과의 상세내용은 문헌[D'Souza et al. *Molecular Brain* (2015) 8:27](이 목적을 위해 그 전문이 참고로 포함됨)에서 발견될 수 있다.

[0268] D-PUFA 보충은 이 기억 감소를 극적으로 완화시켰다.  $Aldh2^{-/-}$  마우스는 2개월에 D-PUFA 또는 H-PUFA 식이를 시작하고, 모리스 수중 미로 시험은 2주 또는 10주 후 수행되었다. 도 1a는 D-PUFA가 공급된 그룹 및 H-PUFA가 공급된 그룹에서  $Aldh2^{-/-}$  마우스에 대한 플랫폼을 발견할 지연을 보여주고; 도 1b는 D-PUFA가 공급된 그룹 및 H-PUFA가 공급된 그룹에서  $Aldh2^{-/-}$  마우스에 대한 표적 사분면에서의 시간을 보여주고; 도 1c는 D-PUFA가 공급된 그룹 및 H-PUFA가 공급된 그룹에서  $Aldh2^{-/-}$  마우스에 의해 이루어진 횡단 수를 보여준다. H-PUFA 코호트에서의 점진적인 수행 손상이 관찰되었고, D-PUFA에서의 현저한 수행 개선이 또한 주목된다.

[0269]

### 실험 5

[0270] 새로운 물체 인식(Novel Object Recognition: NOR) 업무를 3개월부터 1개월마다 1회 6개월령 야생형 또는  $Aldh2^{-/-}$  수컷/암컷 마우스에서 수행하였다. 각각의 물체에 소비된 시간은 결정되고, 익숙한 물체에 대한 새로운 물체에 소비된 시간의 비율(상부) 및 변별 지수(DI, 둘 다의 탐구에 소비된 전체 시간으로 나눈, 익숙한 물체 및 새로운 물체를 탐구하는 시간 차이)(하부)를 계산하였다. DI=0에서, 마우스는 물체가 새로운지 또는 친숙한지 기억할 수 없었다. 2방향 ANOVA에 의해 분석된, (WT n=18,  $Aldh2^{-/-}$  n=17). 정상 식이가 공급된 야생형 그룹 및 정상 식이가 공급된  $Aldh2^{-/-}$  그룹에서의 마우스에 대해, 야생형 그룹은 마우스가 인식하는 새로운 물체 대 친숙한 물체의 더 높은 비율; 및 또한 더 높은 변별 지수를 보여주었다. 전체적으로, ALDH 네아웃 마우스는 야생형 마우스와 비교할 때 불량한 새로운/오래된 물체 인식을 보여주었다. 야생형 그룹 및  $Aldh2^{-/-}$  그룹의 새로운 물체 인식 및 변별 지수의 상세내용은 문헌[D'Souza et al. *Molecular Brain* (2015) 8:27](이 목적을 위해 그 전문이 참고로 포함됨)에서 발견될 수 있다.

[0271]

D-PUFA 보충은 새로운/오래된 물체 인식의 차이를 극적으로 증가시켰다.  $Aldh2^{-/-}$  마우스는 2개월에 D-PUFA(예를 들어, D2-LA, D4-ALA, 또는 D2-LA 및 D4-ALA 둘 다의 1:1 조합) 또는 H-PUFA 식이를 시작하고, NOR은 2주 또는 10주 후 수행되었다. 결과는 도 2에 도시되어 있다. 도 2a는 D-PUFA가 공급된 그룹 및 H-PUFA가 공급된 그룹에서  $Aldh2^{-/-}$  마우스가 인식하는 새로운 물체 대 친숙한 물체의 비율을 보여주고; 도 2b는 D-PUFA가 공급된 그룹 및 H-PUFA가 공급된 그룹에서  $Aldh2^{-/-}$  마우스의 변별 지수를 보여준다. 도 2에서, 비변형된 식이(예를 들어, H-PUFA)가 공급된 마우스는 동위원소로 변형된 식이(예를 들어, D-PUFA)가 공급된 마우스와 비교할 때 불량한 새로운/오래된 물체 인식을 보여주었다. D-PUFA 식이가 공급된 마우스의 개선된 수행은 H-PUFA 식이가 공급된 마우스에 대해 주목되었다. (D-PUFA n=16, H-PUFA n=16). (독립 t-시험에 의해 분석됨).

[0272]

### 실험 6

[0273] 마우스의 연령 의존적 점진적인 감소를 시험하기 위해 6개월령 야생형 또는  $Aldh2^{-/-}$  마우스에서의 Y-미로 업무를 수행하였다. 수컷 및 암컷 마우스를 Y-미로 업무로 처리하고, 자발적인 변경률을 결정하였다. 데이터는 평균  $\pm$  S.D. (야생형 n=18,  $Aldh2^{-/-}$  n=17)로 제시되고, 2방향 ANOVA에 의해 분석되었다. 4d:  $Aldh2^{-/-}$  둘 마우스는 2개월령에 D-PUFA(예를 들어, D2-LA, D4-ALA, 또는 D2-LA 및 D4-ALA 둘 다의 1:1 조합) 또는 H-PUFA 식이를 시작하고, Y-미로 업무는 2주, 10주 및 18주 후 수행되었다. 정상 식이가 공급된 야생형 그룹 및 정상 식이가 공급된  $Aldh2^{-/-}$  그룹에서의 마우스에 대해,  $Aldh2^{-/-}$  마우스는 이의 야생형 한배 새끼와 비교하여 기억 업무 둘 다에서의 점진적인 수행 감소를 보여주었다. 야생형 그룹 및  $Aldh2^{-/-}$  그룹의 Y-미로 시험의 상세내용은 문헌

[D'Souza et al. *Molecular Brain* (2015) 8:27] (이 목적을 위해 그 전문이 참고로 포함됨)에서 발견될 수 있다. 도 3은 18주 후 D-PUFA가 공급되고 정상 식이가 공급된  $Aldh2^{-/-}$  그룹의 결과를 보여준다. 결과는 H-PUFA 식이가 공급된 마우스에 비해 D-PUFA 식이가 공급된 마우스의 개선된 수행을 보여주었다. (D-PUFA n=16, H-PUFA n=16). 독립 t-시험에 의해 분석된 데이터.

[0274]

실시예 7

[0275]

사이클로옥시케나제(COX)의 효소 활성에 대한 동위원소로 변형된 다불포화된 지질(예를 들어, 비스-알릴릭 부위에서 중수소를 갖는 아라키돈산)의 높은 수준의 효과는 시험관내 조사되었다. COX1 활성은 시험관내 산소 소모 (Clark 전극)에 의해 측정되었다. 도 4a는 다양한 중수소화된 아라키돈산이 세포에 첨가될 때 COX1 효소 활성의 변화를 보여준다. 도 4b는 시험된 중수소화된 아라키돈산의 구조를 보여준다. 중수소 변형이 없는 아라키돈산은 대조군으로서 사용되었다. 도 4에 도시된 바대로, 13,13-D2-아라키돈산은 중수소화된 아라키돈산의 다른 유형과 비교할 때 COX1의 활성을 감소시키는 데 있어서 가장 효과적이었다.

[0276]

실시예 8

[0277]

D-PUFA의 효과를 연구하도록 파킨슨병의 유전자 및 독소(예를 들어, 알코올) 유도된 동물 모델을 사용하였다. 짧아진 걸음 길이이고 PD의 증상을 보이는 변경된 보행 패턴은 H-PUFA가 공급된 그룹에서 연구되었다. 동물 모델에서의 로타로드(rotarod) 수행에서의 점진적인 연령 관련 손상은 연구되었다. 치료 그룹 및 대조군에서의 선조체 도파민 및 대사물질에 대한 연령 및 유전자형의 효과를 또한 측정하였다. 결과는 D-PUFA가 H-PUFA가 공급된 그룹과 비교할 때 질환 패턴을 개선, 치료 및 경감시키는 데 효과적일 수 있다는 것을 나타낸다.

[0278]

실시예 9

[0279]

동물 모델은 동위원소로 변형된 다불포화된 지질(예를 들어, 비스-알릴릭 부위에서 중수소를 갖는 아라키돈산)이 투여되고, COX 효소 활성에 관여된 이의 상응하는 대사 생성물(예를 들어, 동위원소 변형이 없는 프로스타글란딘)은 모니터링되었다. 1마리의 대조군은 바로 동위원소로 변형된 다불포화된 지질이 공급되고, 또 다른 대조군은 바로 비변형된 다불포화된 지질이 공급되었다. 결과는 동위원소로 변형된 다불포화된 지질 및 이의 상응하는 COX 효소 대사 생성물의 동시투여가 동위원소로 변형된 다불포화된 지질에 의해 생긴 사이클로옥시케나제(예를 들어, COX1)를 수반하는 대사 경로의 파괴를 역전시키거나 예방하거나 감소시키는 데 효과적일 수 있다는 것을 나타낸다.

[0280]

실시예 10

[0281]

동위원소로 변형된 다불포화된 지질 치료 전에 및 후에 동물 모델의 망막에서의 산화 스트레스의 변화를 측정하도록 MRI를 이용하였다. 모든 그룹에서, MRI 실험 바로 전에, 동물을 우레탄에 의해 마취시켰다. 성인은 광 노출 동안 홍채의 확대를 보장하도록 1% 아트로핀으로 국소로 처리한 후, 눈 이동을 촉발하는 감각을 감소시키고 눈 표면을 촉촉하게 유지시키도록 3.5% 리도카인 젤로 국소로 처리하였다. 고해상 1/T1 데이터(하기 상세내용)는 왼쪽 눈에 중앙화된 수신 전용 표면 코일(1.0cm 직경)을 사용하여 7 T 시스템(ClinScan; Bruker Corporation(미국 메사추세츠주 빌레리카))에서 획득되었다. 각각의 1/T1 데이터 세트는 수집에 15분이 걸렸다. 1/T1 데이터는 처음에 암소에서 수집되고, 이후 광을 낸 후 13분 및 29분(획득의 중간점)에 수집되었다. 망막 부분 포화 T1 데이터는 7 T Bruker ClinScan 시스템에서 이중 코일 모드를 사용하여 획득되었고: 몇몇 단일 스핀-에코(에코까지의 시간 [TE] 13ms, 7 37mm, 매트릭스 크기 160x320, 슬라이스 두께 600mm, 평면내 해상 21.91mm) 영상이 획득되었다. 다른 말로, 더 짧은 TR에서 감소된 신호 대 노이즈 비율을 보상하도록, TR이 감소하면서 점진적으로 더 많은 영상을 수집하였다. MRI 세션 동안에, 대조군과 실험 마우스 사이에 교대하는 순서로 동물을 연구하였다.

[0282]

각각의 성체 동물에서, 눈 확대는 MRI 데이터에서의 홍채 위치에 기초한다. 중앙 망막으로부터의 1/T1 MRI 데이터(시신경의 중앙으로부터 61mm)를 분석하였다. 신호 영상을 처음에 등록된 동일한 TR에 의해 획득하고(강체), 이후 평균하였다. 이후, 이 평균된 영상을 TR에 걸쳐 동시등록하였다. 화소 대 화소 기준으로 3개-매개변수 T1 식( $y \frac{1}{4} a + b * (\exp(-c * TR))$ (여기서, a, b 및 c는 피팅된 매개변수임)에 피팅함으로써 1/T1 지도를 계산함으로써 관심 대상의 중앙 망막 영역을 분석하였다. 역수(1/T1) 값은 상자성 자유 라디칼 수준을 직접적으로 반영한다. 중앙 망막내 1/T1 프로필은 그 외 기재된 바대로 얻었다. 더 우수한 및 더 열악한 망막으로부터의 망막경 유 프로필을 평균하였다.

[0283]

광 간섭 단층영상(optical coherence tomography: OCT) 영상에 의한 동시등록에 의해 제공된 해부학적 확인에

의한 생체내 몇몇 간상 세포 구획 특이적 기능의 측정을 허용하는  $22\mu\text{m}$  축 해상 MRI를 얻었다. 퀸치 보조된 MRI는 상이한 퀸치 기전에 의해 조작되는 임상적으로 관련된 항산화제의 조합을 사용하여 2개의 확립된 산화 스트레스 기반 망막병증 모델에서 시험되었다: 메틸렌 블루(MB, 미토콘드리아에 의한 슈퍼옥사이드 생성을 효과적으로 저해하는 교대하는 전자 수송체) 및 a-리포산(LPA, 강력한 자유 라디칼 소거제). 측정 민감도를 평가하도록, 건강한 광수용체 및 RPE를 또한 연구하였다. 측정된 하나의 위치는 망막에서 미토콘드리아의 대략 75%이고, 또 다른 위치는 뇌에서 측정되었다. 연구의 이 부분에서의 퀸치 조건은 광이다. 광에서, 간상 세포 이온 채널은 가까워서, 많은 ATP에 대한 수요를 무효화하고, 암소에서의 것과 비교하여 자유 라디칼 생성을 실질적으로 감소시켰다. 간상 세포와 반대로, 원추 세포는 광에 의해 포화하지 않고, 광에서 자유 라디칼의 높은 수준을 계속해서 생성하는 것으로 예상된다.

[0284] 치료 전 및 후의 동물 모델의 뇌에서의 산화 스트레스의 변화는 상기 절차를 이용하여 또한 측정될 수 있다. 시험 결과는 망막에서의 산화 스트레스를 감소시키는 데 있어서의 동위원소로 변형된 다불포화된 지질 치료의 효율을 입증할 수 있다.

#### [0285] 실시예 11

[0286] D-PUFA의 효과를 연구하도록 산화 망막 질환, 예컨대 스타가르트병, 가족성 황반 변성 및 리버 선천성 흑내장의 유전자 및 독소(예를 들어, 알코올 또는 다른 환경 스트레스원) 유도된 동물 모델을 사용하였다. 레티놀 탈수소효소 유전자(예를 들어, RDH 11, RDH 12, ALDH1A1, ALDH1A2, ALDH2 및 AKR1b1)에서의 높은 돌연변이 또는 결실을 갖는 마우스의 생성 및 유전자형 규명을 수행하고, 이를 마우스는 레티놀 탈수소효소 돌연변이 또는 결실과 연관된 산화 망막 질환에 대한 D-PUFA 효과의 생체내 스크리닝에 사용될 수 있다. 눈에서의 콜레스테롤, 막 지질, 및/또는 레티놀 축적의 수준은 측정되고 질환 중증도의 변화와 상관되었다. 결과는 D-PUFA가 H-PUFA가 공급된 그룹과 비교할 때 질환 패턴을 치료하거나 경감시키거나 개선하기 위해 사용될 수 있다는 것을 나타낸다.

#### [0287] 실시예 12

[0288] 조직으로의 D-PUFA의 도입을 연구하였다.  $\text{Aldh2}^{-/-}$  마우스를 중수소 강화된 D-PUFA 또는 대조군 H-PUFA를 함유하는 식이에 의해 치료하였다(식이의 조성에 대해 표 1 참조). 연구의 종료 시, 서구식 식이 공급 후 18주에, 효율적인 D-PUFA 도입은 마우스의 뇌 절편에서 중수소 함량을 측정함으로써 확인되었다. D-PUFA(33  $\pm$  342  $\pm$  3223%)와 및 H-PUFA( $-140.7 \pm 12.5\%$ ;  $P < 0.001$ ) 그룹 사이의 차이는 근사치 35% D-PUFA 도입에 상응하였다(즉, 전체 PUFA의 D-PUFA 분획). 대략 10% 내지 20%가 LPO를 결정하기에 충분하면서 D-PUFA 치환의 이 수준은 생물학적으로 관련되었다.

## 표 2

H- 및 D-PUFA 함유 식이의 조성. AIN-93M 설치류 기반 식이는 1.2% D-리놀레산 : D-리놀렌산(1:1 중량 비율), 또는 1.2% H-리놀레산 : H-리놀렌산(1:1 중량 비율)을 갖는 12% 지방을 함유하도록 변형되었다. 그램%, 식이의 100그램당 각각의 성분의 그램.

	H-식이		D-식이	
	그램(%)	kg83%%	그램(%)	kg83%%
D-리놀레산, 에틸 에스터	...	...	0.6	1.2
D-리놀렌산, 에틸 에스터	...	...	0.6	1.2
H-리놀레산, 에틸 에스터	0.6	1.2	...	...
H-리놀렌산, 에틸 에스터	0.6	1.2	...	...
올레아이트, 에틸	2.9	6.2	2.9	6.2
코코넛유, 101 (수소화)	7.5	16.0	7.5	16.0
카제인	13.5	28.0	13.5	28.0
L-시스테인	0.0	0.2	0.0	0.2
옥수수 전분	43.2	40.9	43.2	40.9
말토덱스트린 10	12.1	11.4	12.1	11.4
수크로스	9.7	9.1	9.7	9.1
셀룰로스	4.8	0.0	4.8	0.0
t-뷰틸하이드로퀴논	0.0	0.0	0.0	0.0
광물 믹스 S10022M	3.4	0.0	3.4	0.0
비타민 믹스 V10037	1.0	0.0	1.0	0.0
콜린 바이타르트레이트	0.2	0.0	0.2	0.0

[0289]

## 실시예 13

[0290]

지질 과산화 생성물을 감소시키는 D-PUFA의 효과를 연구하였다. 산화 스트레스가 AD의 발생에서 중요한 인자로 고려되고, D-PUFA가 다른 모델에서 LPO 생성물을 감소시키는 것으로 나타났으므로, D-PUFA 치료가 또한 LPO를 감소시키는지는 산발성 AD의  $Aldh2^{-/-}$  마우스 모델에서 또한 연구되었다. D-PUFA 치료는 에스터화된 F2-IsoP를 피질 및 해마 둘 다에서 대략 55%로 감소시키고, 프로스타글란딘 F2a(PGF2a) 수준을 20% 내지 25%로 현저히 감소시켜서(도 5), DPUFA가  $Aldh2^{-/-}$  마우스에서 뇌 LPO 생성물을 효과적으로 감소시킨다는 것을 나타낸다. 도 5는 D-PUFA 식이가 공급된  $Aldh2^{-/-}$  마우스로부터의 피질 및 해마에서의 F2-IsoP(페널 A) 및 PGF2a(페널 B)의 감소를 보여준다. D-PUFA 또는 H-PUFA 식이의 개시 후 18주에, 결합된 F2-IsoP 또는 PGF2a에 대해 피질 또는 해마의 균질액을 분석하였다. 데이터는 평균  $\pm$  SD( $n = 6$  내지 8)로 제시되고, 독립 데이터에 대해 스튜던트 t-시험에 의해 분석되었다.

[0291]

## 실시예 14

[0292]

$Aldh2^{-/-}$  마우스에서의 인지 손상 및 불안 유사 행동을 예방하는 D-PUFA의 효과를 연구하였다.  $Aldh2^{-/-}$  마우스에서의 기억 결핍에 대한 D-PUFA 식이의 효과를 평가하기 위한 공간 및 작업 기억의 3개의 널리 사용되고 허용되는 시험을 이용하였다. MWM 업무는 공간 참조 기억을 평가하고, Y-미로에서의 자발적인 변경은 공간 작업 기억에 대한 시험이고, 오픈 필드 NOR 업무는 참조 기억 성분의 부재 하에 작업 기억을 평가하였다. 이 연구에서 사용된 MWM 업무의 버전은 지시된 플랫폼 훈련의 3일(여기서 마우스는 가시적인 플랫폼에 수영함), 이어서 시험의 5일(여기서, 플랫폼은 숨겨짐)로 이루어졌다. 야생형 및  $Aldh2^{-/-}$  마우스를 비교할 때 지시된 플랫폼 훈련에 대한 2개의 식이 사이에 지연 시간의 차이가 없었다(도 6a 내지 도 6c). 숨겨진 플랫폼 실험에 대해, D-PUFA 또는 H-PUFA 식이에서의 2주 후, 시험의 제4일 및 제5일에서 H-PUFA 식이 마우스와 비교하여 D-PUFA 식이 마우스에 대한 도파 지연 시간의 유의미한 감소가 있었다(도 6a에서 블록 7 및 블록 8). 도파 지연의 차이는 2개의 식이에서의 10주 또는 18주 후 더 현저해지고(도 6b, 도 6c), 시험의 2일, 3일, 4일 및 5일에 유의미하게 상이하였다(블록 5 내지 8). 프로브 실험에서, D-PUFA 식이가 공급된 마우스는 표적 사분면에서 더 많은 시간을 소비하

였고(도 6d), 2개의 식이에서의 2주, 10주 또는 18주 후 HPUFA 식이 마우스와 비교하여 더 높은 플랫폼 횡단 수(도 6e)를 가졌다.

[0294] 도 6a 내지 도 6f는 D-PUFA 식이가 공급된  $\text{Aldh2}^{-/-}$  마우스에서 모리스 수중 미로 업무의 우수한 수행을 보여준다. D-PUFA 또는 H-PUFA 식이의 개시 후 2주(a), 10주(b) 또는 18주(c)에, 도피 지연(숨겨진 플랫폼에 도달하는 시간)은 3일 지시된 실험 블록(매일 4개의 실험), 이어서 5일 숨겨진 실험 블록(매일 6개의 실험)에서 결정되었다. 9일은 프로브 실험이고, 여기서 표적 사분면에서 소비된 시간(d) 및 플랫폼 횡단 수(e)는 결정되었다(실험의 전체 시간은 60초임). 야생형 동물의 별개의 코호트에서의 MWM 업무의 수행은 2주 동안 D-PUFA 식이가 공급된  $\text{Aldh2}^{-/-}$  마우스와 비교되었다(f). (f)에서, 임의의 실험 블록에서 유의미한 차이가 발견되지 않았다. (a, b, c 및 f)에서, 데이터는 각각의 실험 블록에서의 평균 점수의 평균  $\pm$  SEM으로 표시된다(D-PUFA에 대해  $n = 16$ , H-PUFA에 대해  $n = 15$  및 야생형에 대해  $n = 20$ ). d 및 e에서, 데이터는 평균  $\pm$  SD로 표시된다(D-PUFA에 대해  $n = 16$  및 H-PUFA에 대해  $n = 15$ ). d에서, 점선은 단독으로 우연히 임의의 사분면에서 걸린 예상된 시간을 나타낸다. 데이터는 (a, b, c 및 f)에서의 2방향 ANOVA 및 본페로니 사후 시험 및 (d, e)에서의 독립 데이터에 대한 스튜던트 t-시험에 의해 분석되었다.

[0295] 각각의 식이에서 동물에서의 시간에 따른 업무 수행의 변화를 평가하였다. H-PUFA 식이에 있는 마우스에 대해, 18주 연구 기간에 걸쳐 임의의 실험 블록에서의 수행의 차이가 없었다. D-PUFA 식이에 있는 마우스에 대해, 유일한 차이는 식이에서 2주 또는 10주 후의 마우스의 것과 비교하여 식이에서 18주 후의 제1 실험 블록(블록 4)에서의 지연 시간의 감소였다. 프로브 실험에서, 표적 사분면에서의 시간 및 플랫폼 횡단 수는 어느 한 그룹에 대해 시간이 지나면서 변하지 않았다. 따라서, H-PUFA 식이가 공급된 마우스에서의 기억 결핍 및 D-PUFA 식이가 공급된 마우스에서의 업무 수행은 연구의 기간 동안 안정하게 있었다. 유사하게, 표준 식이가 공급된 야생형 및  $\text{Aldh2}^{-/-}$  마우스(Lab-Diet 5015 마우스 식이)에서의 업무 수행은 3개월령과 12개월 사이의 동물에서 안정하게 있었다.

[0296] 오픈 필드 NOR 업무(도 7) 및 Y-미로에서의 자발적인 변경(도 8)에서, H-PUFA 식이가 공급된  $\text{Aldh2}^{-/-}$  마우스는 D-PUFA 식이에서의 마우스에서의 점진적인 수행 증가와 비교하여 기억 업무 둘 다에서 점진적인 수행 감소를 보여주었다. NOR 업무의 수행은 식이에서 10주 및 18주 후 2개의 그룹 사이에, 그리고 식이에서 18주 후 Y-미로 업무에서 유의미하게 상이하였다. 도 7a 및 도 7b는 D-PUFA 식이가 공급된  $\text{Aldh2}^{-/-}$  마우스에서 새로운 물체 인식(NOR) 업무의 우수한 수행을 보여준다. 수컷 및 암컷 마우스를 D-PUFA 또는 H-PUFA 식이의 개시 후 2주, 10주 및 18주에 NOR로 처리하고, 물체에 대한 방문의 빈도 및 각각의 물체를 탐구하는 데 걸리는 시간을 기록하였다. (a) 친숙한 물체에 대한 새로운 물체에 의해 걸린 시간의 비율. (b) 변별 지수(전체 탐구 시간으로 나눈, 새로운 물체 및 친숙한 물체를 탐구하는 시간의 차이). 데이터는 평균  $\pm$  SD( $n = 16$ )로서 제시되고, 독립 데이터에 대해 스튜던트 t-시험에 의해 분석되었다. 도 8은 D-PUFA 식이가 공급된  $\text{Aldh2}^{-/-}$  마우스에 의한 Y-미로 업무의 우수한 수행을 보여준다. Y-미로 업무에서의 자발적인 변경률은 D-PUFA 또는 H-PUFA 식이의 개시 후 2주, 10주 및 18주에 수컷 및 암컷 마우스에서 평가되었다. 데이터는 평균  $\pm$  s.d. ( $n = 16$ )로 제시되고, 독립 데이터에 대해 스튜던트 t-시험에 의해 분석되었다.

[0297] 오픈 필드 시험은 불빛이 어두운 환경에서 자유로운 탐구 동안 자발적인 로코모터 활성을 평가하도록 이용되었고, 전체 시간 이동(D-PUFA,  $161 \pm 29$ 초; H-PUFA,  $163 \pm 17$ 초,  $P > 0.05$ , 독립 데이터에 대한 스튜던트 t-시험) 또는 이동한 전체 거리(D-PUFA,  $83 \pm 20$ m; H-PUFA,  $83 \pm 18$ m,  $P > 0.05$ , 독립 데이터에 대한 스튜던트 t-시험)에서 그룹 사이의 차이를 나타내지 않았다.

[0298] 광/암 박스 시험은 불안 유사 행동의 측정치로서 밝은 조명에 대한 반감을 평가하도록 이용되었다. 그룹 둘 다가 암 챔버에 대한 선호를 보여주었지만, 10주 동안 D-PUFA 식이가 공급된 마우스에서 H-PUFA 식이에서의 마우스와 비교하여 광 측면에서 소비된 시간 및 광 측면과 암 측면 사이의 전체 횡단 수 둘 다의 유의미한 증가가 있었다(도 9). D-PUFA 공급 마우스와 H-PUFA 공급 마우스 사이에 여기서 관찰된 차이는 필적하는 연령의 야생형 마우스와  $\text{Aldh2}^{-/-}$  마우스 사이의 것과 유사하였다. 도 9는 10주 동안 D-PUFA 식이가 공급된  $\text{Aldh2}^{-/-}$  마우스에 의한 광/암 박스의 조명 챔버에서의 소비된 시간 및 조명 챔버로의 횡단 수의 증가를 보여준다. 마우스를 광/암 박스 챔버의 암 측면에 배치하고, 5분 기간 동안 탐구하게 하였다. 챔버의 광 측면과 암 측면 사이의 횡단 수 및 광 측면에서 소비된 전체 시간을 기록하였다. 데이터는 평균  $\pm$  SD로 제시되고(D-PUFA에 대해  $n = 16$  및 H-PUFA에 대해  $n = 13$ ), 독립 데이터에 대해 스튜던트 t-시험에 의해 분석되었다.

[0299]

실시예 15

[0300]

중수소 강화된 D-PUFA는 비효소 LPO에 내성이고, 몇몇 실험 모델에서 산화 스트레스를 감소시키는 것으로 나타났다. 본 연구는 D-PUFA 농후화 식이에 의한 지질 대사의 변경이 AD 유사 병리학적 변화를 나타낸 산화 스트레스 유도된 인지 손상의 본 발명자들의 모델에서 인지 결핍의 개선을 발생시키는지를 평가하였다. D-PUFA(예를 들어, 11,11-D2-LA 및 11,11,14,14-D4-ALA)의 에틸 에스터의 경구 투여는  $Aldh2^{-/-}$  마우스에서의 LPO 생성물을 현저하게 감소시켰다. 이것은 작업 및 공간 기억 둘 다를 평가하는 3개의 상이한 기억 업무의 개선된 수행, 및 또한 불안 유사 행동의 감소와 연관되었다.

[0301]

3일 지시된 실험에 5일 숨겨진 플랫폼 실험에 후행하는 MWM에 대한 프로토콜은 공간 참조 기억의 철저한 평가를 제공하였다. 3일 지시된 실험 동안 D-PUFA 공급 마우스와 H-PUFA 공급 마우스 사이의 차이의 결여는 시력, 수영 속도, 기본 전략 및 동기부여가 각각의 치료 그룹에서 동일하다는 것을 제안한다. 어느 한 그룹에서의 부유 또는 주축성과 같은 비특이적 행동 변화가 관찰되지 않았다. D-PUFA 식이가 공급된 마우스는 식이에서 오직 2주 후 MWM 업무의 숨겨진 플랫폼 부분의 모든 측정치에서 유의미하게 더 양호하게 수행하였고, 차이는 식이에서 10주 및 18주 후 더 현저해졌다. Y-미로 NOR 업무 둘 다에서, H-PUFA 식이가 공급된  $Aldh2^{-/-}$  마우스는 D-PUFA 식이에서의 마우스에서의 점진적인 수행 증가와 비교하여 점진적인 감소를 보여주었다. 광/암 박스 시험에서, D-PUFA 식이가 공급된 마우스는 이 모델에서 보인 불안 유사 행동의 감소를 나타냈다(밝은 조명에 대한 반감). 따라서, D-PUFA에 의한 비효소 LPO의 감소는  $Aldh2^{-/-}$  마우스에서 인지 복원 특성을 갖고, 신경퇴행성 질환, 예컨대 AD의 치료에 대해 D-PUFA에 의한 경구 투약에 의해 제공된 치료학적 기회가 존재한다는 것을 제안하였다.

[0302]

D-PUFA 또는 H-PUFA 식이가 공급된 야생형 동물이 이 연구에서 사용되지 않았지만, 2주 동안 D-PUFA 식이가 공급된 마우스의 수행이 유사한 연령이지만 LabDiet 5015 마우스 식이가 공급된 야생형 동물의 것과 비교되었을 때, 임의의 실험 블록에서 도피 지역의 유의미한 차이가 발견되지 않았다. 식이 둘 다는 12% 지방을 함유하지만, 리놀레산 및 ALA의 다른 양 및 비율을 갖는다. 따라서, D-PUFA 식이는  $Aldh2^{-/-}$  마우스에서 달리 발생하는 공간 참조 기억 수행의 소실을 방지하였다. 더욱이, 8주 동안 D-PUFA 및 H-PUFA 식이가 공급된 마우스 사이의 모든 3개의 기억 업무의 차이는 필적하는 연령의 야생형 마우스와  $Aldh2^{-/-}$  마우스 사이의 차이와 매우 유사하여서, D-PUFA가 야생형 마우스의 것에  $Aldh2^{-/-}$  마우스의 수행을 본질적으로 리셋한다는 것을 나타낸다.

[0303]

아이소토프 비율 질량 분광법은 이전의 연구에서 발견된 것과 유사한 정도로 뇌 지질로의 중수소의 도입을 나타냈다. 도입의 이 수준은, 효모 및 마우스에서 이전의 연구와 일치한, 에스터화된 F2-IsoP의 감소에 의해 측정된 바대로, LPO 생성물을 현저히 감소시키기에 충분하였다. F2-IsoP는 ARA의 비효소 산화로부터 유래된다. ARA는 PGF2a, 및 사이클로옥시게나제 및 리폭시게나제에 의해 촉매화된 많은 다른 생성물을 생성시키도록 효소 산화를 또한 겪을 수 있다.

[0304]

D-PUFA 공급 동물에서의 F2-IsoP 및 PGF2a 수준의 비교는 효소 지질 산화보다 비효소 LPO에서 실질적으로 더 큰 감소가 있다는 것을 보여준다. D-PUFA가 또한 효소 산화에 효과를 갖는다는 것은 11,11-D2-LA가 13,13-D2-ARA로 효율적으로 전환된다는 것에 의해 설명될 수 있다. ARA에서 탄소 13에서의 중수소의 존재는 비효소 산화 및 효소 산화 둘 다에 영향을 미치는 것으로 예상되는데, 왜냐하면 이것이 사이클로옥시게나제 효소의 작용의 부위이기 때문이다. 비효소 산화는 또한 지질 막에서의 다른 D-PUFA의 존재에 의해 영향을 받아서, 자유 라디칼 연쇄 반응을 느리게 하고, F2-IsoP의 수준을 크게 감소시킨다.

[0305]

F2-IsoP는 이의 편재하는 성질, 생물학적 유체 및 조직에서의 이의 화학 안정성, 및 정량적 GC/MS 분석에 대한 이의 수정가능성에 의해 내인성 LPO의 신뢰할만한 바이오마커로서 인식되고, 카보닐 단백질 부가물의 면역블롯 분석에 의해 제공된 더 반정량적인 평가보다도 비효소 LPO의 평가를 위한 본 연구에서 사용된 측정치였다. AD 진행의 맥락에서, F2-IsoP 및 F4-NeuroP의 증가된 수준은 연령 일치된 정상 대조군 대상체에 비해 건망증 경증 인지 장애(MCI)를 갖는 대상체의 이마엽, 두정엽 및 후두엽에서 발견되었다[35]. 이 수준은 후기 단계 AD를 갖는 대상체에서 발견된 것에 필적하여서, ARA 및 DHA의 LPO가 AD의 진행에 걸쳐 계속되는 초기 사전이라는 것을 제안한다. 이는 LPO 유래된 반응성 알데하이드, 예컨대 HNE 및 HHE의 단백질 부가물의 형성을 조사한 MCI, 초기 단계 AD 및 후기 단계 AD를 갖는 개체의 연구와 일치하였다. HHE 및 HNE가 배양에서 유사한 독성을 나타내고, 많은 뇌 영역에서의 주요 오메가-3 PUFA인 DHA가 ARA보다 30% 내지 100% 더 풍부하다는 것을 고려할 때, 주요 오메가-6 PUFA는 HHE 단백질 부가물이 반응성 알데하이드 유도된 뉴런 손상에 기여할 수 있다는 가능성을 키운

다.

[0306] 본 개시내용이 도면 및 상기 설명에 자세히 예시되고 기재되어 있지만, 이러한 예시 및 설명은 제한이 아니라 예시적이거나 본보기로 생각되어야 한다. 본 개시내용은 개시된 실시형태로 제한되지 않는다. 개시된 실시형태의 변형은 도면, 개시내용 및 첨부된 청구항의 연구로부터 청구된 개시내용의 실행 시 당업자에 의해 이해되고 실시될 수 있다.

[0307] 본 명세서에 인용된 모든 참고문헌은 그 전문이 참고로 본 명세서에 포함된다. 참고로 포함된 공보 및 특허 또는 특허 출원이 본 명세서에 함유된 개시내용과 상충하는 정도로, 본 명세서는 임의의 이러한 상충하는 자료를 대체하고/하거나 이에 우선을 취하도록 의도된다.

[0308] 달리 정의되지 않는 한, 모든 용어(기술 및 과학 용어 포함)는 당업자에게 이의 일상의 관례적인 의미가 주어지고, 본 명세서에 명확히 정의되지 않는 한, 특별한 또는 맞춤화된 의미로 제한되지 않는다. 전문용어가 연관된 개시내용의 특징 또는 양태의 임의의 특정한 특징을 포함하도록 그 전문용어가 제한되도록 본 명세서에서 재정의된다는 것을 암시하도록 본 개시내용의 소정의 특징 또는 양태를 기재할 때 특정한 전문용어의 사용이 취해지지 않아야 한다는 것에 주목해야 한다. 본 출원에 사용된 용어 및 구절, 및 특히 첨부된 청구항에서 이의 변형에는, 달리 명확히 기재되지 않는 한, 제한과 반대로 개방 말단으로 해석되어야 한다. 상기의 예로서, 용어 '포함하는'은 '제한 없이 포함하는', '포함하지만, 이들로 제한되지는 않는' 또는 기타를 의미하도록 읽혀져야 하고; 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 '포함하는'은 '수반하는', '함유하는' 또는 '특정으로 하는'과 동의어이고, 포함이거나 개방 말단이고, 추가적인 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않고; 용어 '갖는'은 '적어도 갖는'으로 해석되어야 하고; 용어 '포함한다'는 '포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다'로 해석되어야 하고; 용어 '예'는, 철저하거나 이의 제한 목록이 아니라, 논의 중인 항목의 예시적인 예를 제공하도록 사용되고; 형용사, 예컨대 '공지된', '정상', '표준' 및 유사한 의미의 용어는 기재된 항목을 주어진 시간 기간에 또는 주어진 시간에 이용 가능한 항목에 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하고, 대신에 현재 또는 미래의 임의의 시간에 이용 가능하거나 공지될 수 있는 공지된, 일반 또는 표준 기술을 포함하도록 읽혀져야 하고; '바람직하게는', '바람직한', '원하는' 또는 '바라는'과 같은 용어 및 유사한 의미의 단어의 사용은 소정의 특징이 본 발명의 구조 또는 기능에 중대하거나, 필수적이거나, 심지어 중요하다는 의미로서 이해되지 않아야 하고, 대신에 본 발명의 특정한 실시형태에서 이용 가능하거나 하지 않을 수 있는 대안적인 또는 추가적인 특징을 강조하기 위해 의도된다는 의미로서 이해되어야 한다. 마찬가지로, 접속사 '및'과 연결된 항목의 그룹은 이들 항목의 각각의 및 모든 것이 그룹화에 존재하는 것을 요하는 것으로 읽혀지지 않아야 하고, 오히려 명확히 달리 기재되지 않는 한 '및/또는'으로 읽혀져야 한다. 유사하게, 접속사 '또는'에 의해 연결된 항목의 그룹은 그 그룹 중에서 상호 배타성을 요하는 것으로 읽혀지지 않아야 하고, 오히려 명확히 달리 기재되지 않는 한 '및/또는'으로 읽혀져야 한다.

[0309] 값의 범위가 제공되는 경우, 상한 및 하한, 및 범위의 상한과 하한 사이의 각각의 개재 값은 실시형태 내에 포함되는 것으로 이해된다.

[0310] 본 명세서에서 실질적으로 임의의 복수 및/또는 단수 용어의 사용과 관련하여, 당업자는 문맥 및/또는 적용에 적절한 바대로 복수로부터 단수로 및/또는 단수로부터 복수로 번역할 수 있다. 다양한 단수/복수 순열은 명확성을 위해 본 명세서에 명확히 기재될 수 있다. 부정관사 "하나" 또는 "일"은 복수를 배제하지 않는다. 단수 프로세서 또는 다른 단위는 청구항에 인용된 몇몇 항목의 기능을 충족시킬 수 있다. 소정의 측정치가 상호간에 상이한 종속항에 인용된다는 단순한 사실은 이들 측정치의 조합이 이익에 사용될 수 없다는 것을 나타내지 않는다. 청구항에서의 임의의 참고 부호는 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0311] 도입된 청구항 인용의 특정한 수가 의도되는 경우, 이의 의도는 청구항에 명확히 언급될 것이고, 이러한 언급의 부재 하에 이러한 의도는 존재하지 않는 것으로 당업자에 의해 추가로 이해될 것이다. 예를 들어, 이해를 돋기 위해, 하기 첨부된 청구항은 청구한 인용을 도입하기 위해 "적어도 하나" 및 "하나 이상"의 도입 구절의 용법을 함유할 수 있다. 그러나, 이러한 구절의 사용은 부정 관사 "하나" 또는 "일"에 의한 청구한 인용의 도입이, 동일한 청구항이 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"의 도입 구절 및 부정 관사, 예컨대 "하나" 또는 "일"(예를 들어, "하나" 및/또는 "일"은 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"을 의미하는 것으로 통상적으로 해석되어야 함)을 포함할 때에도, 오직 하나의 이러한 인용을 함유하는 실시형태에 이러한 도입된 청구항 인용을 함유하는 임의의 특정한 청구항을 제한한다고 간주되지 않아야 하고; 청구항 인용을 도입하기 위해 사용된 정관사의 사용에서도 마찬가지이다. 또한, 도입된 청구항 인용의 특정한 숫자가 명확히 언급되는 경우에도, 당업자는 이러한 인용이 적어도 인용된 수를 의미하는 것으로 통상적으로 해석되어야 한다는 것을 인식할 것이다(예를 들어, 다른 수식

어 없이 "2개의 인용"의 기본적인 인용은 통상적으로 적어도 2개의 인용 또는 2개 이상의 인용을 의미한다). 더욱이, "A, B 및 C 등의 적어도 하나"와 유사한 관례가 사용되는 경우에, 일반적으로 이러한 해석은 당업자가 관례를 이해하는 의미로 의도된다(예를 들어, "A, B 및 C의 적어도 하나를 갖는 시스템"은 A 단독, B 단독, C 단독, 함께 A 및 B, 함께 A 및 C, 함께 B 및 C, 및/또는 함께 A, B 및 C 등을 갖는 시스템을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다). "A, B 또는 C 등의 적어도 하나"와 유사한 관례가 사용되는 경우에, 일반적으로 이러한 해석은 당업자가 관례를 이해하는 의미로 의도된다(예를 들어, "A, B 또는 C의 적어도 하나를 갖는 시스템"은 A 단독, B 단독, C 단독, 함께 A 및 B, 함께 A 및 C, 함께 B 및 C, 및/또는 함께 A, B 및 C 등을 갖는 시스템을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다). 2개 이상의 대안적인 용어를 제시하는 사실상 임의의 이접적 접속사 언어 및/또는 구절이, 명세서, 청구항 또는 도면에서든, 용어의 하나, 용어 중 어느 하나, 또는 용어 둘 다를 포함할 가능성을 고려하도록 이해되어야 한다. 예를 들어, 구절 "A 또는 B"는 "A" 또는 "B" 또는 "A 및 B"의 가능성을 포함하도록 이해될 것이다.

[0312]

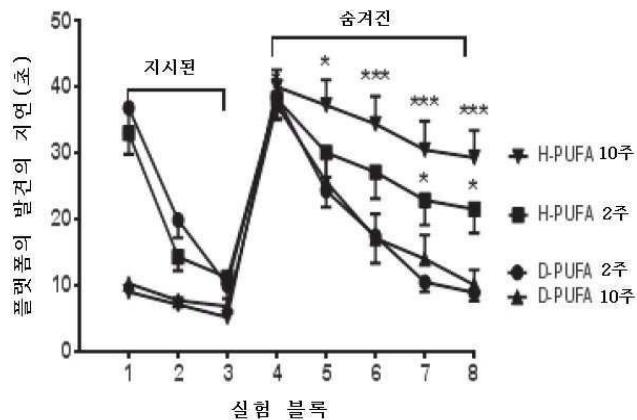
본 명세서에 사용된 성분의 분량, 반응 조건 및 기타를 표시하는 모든 숫자는 용어 '약'에 의해 모든 경우에서 변형되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 반대로 표시되지 않는 한, 본 명세서에 기재된 숫자 매개변수는 얻고자 추구하는 원하는 특성에 따라 변할 수 있는 근사치이다. 적어도, 본 출원에 대한 우선권을 주장하는 임의의 출원에서 임의의 청구항의 범위로 등가물의 원칙의 적용을 제한하고자 의도하지 않으면서, 각각의 숫자 매개변수는 유의미한 숫자의 수 및 일상의 올림 접근법의 전지에서 해석되어야 한다.

[0313]

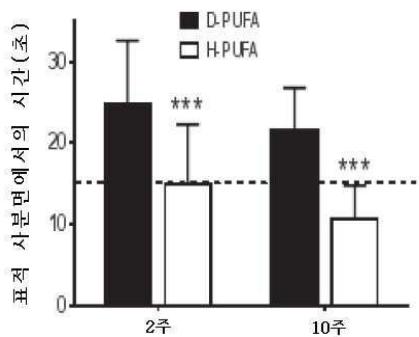
더욱이, 상기가 명확성 및 이해의 목적을 위해 예시 및 예의 방식으로 약간 자세히 기재되어 있지만, 소정의 변화 및 변형이 실행될 수 있다는 것이 당업자에게 명확하다. 따라서, 설명 및 예는 본 명세서에 기재된 특정한 실시형태 및 예에 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되지 않아야 하고, 오히려 본 발명의 진정한 범위 및 사상에 다른 모든 변형 및 대안을 또한 포함한다.

## 도면

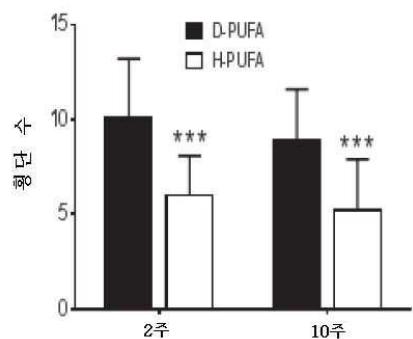
### 도면 1a



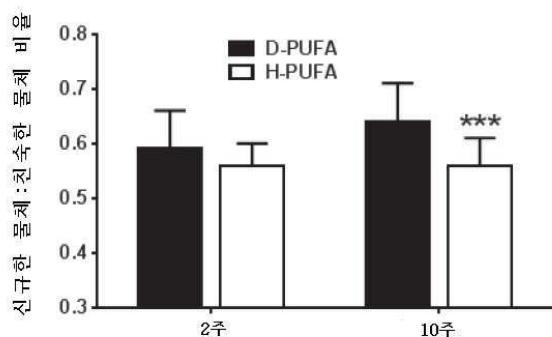
도면 1b



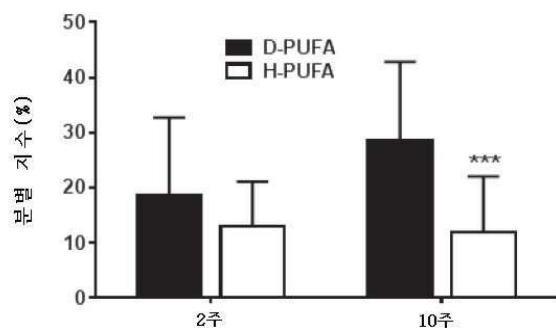
도면 1c



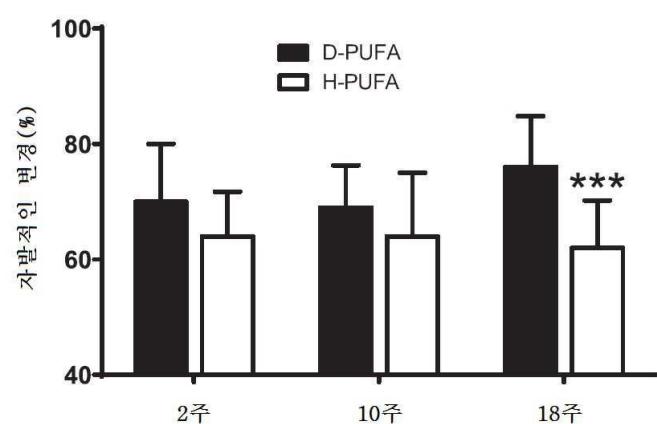
도면 2a



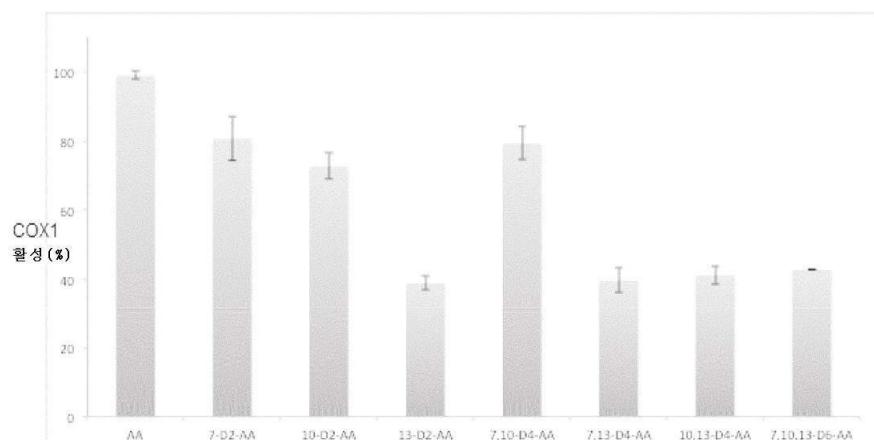
도면2b



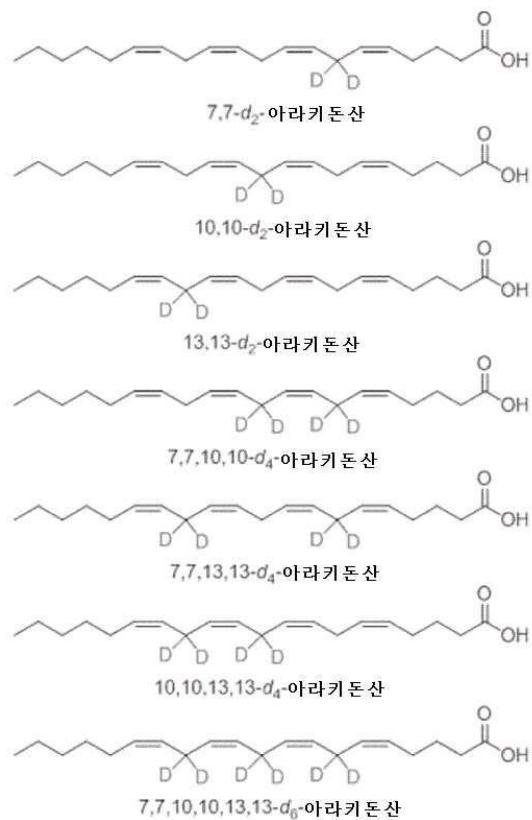
도면3



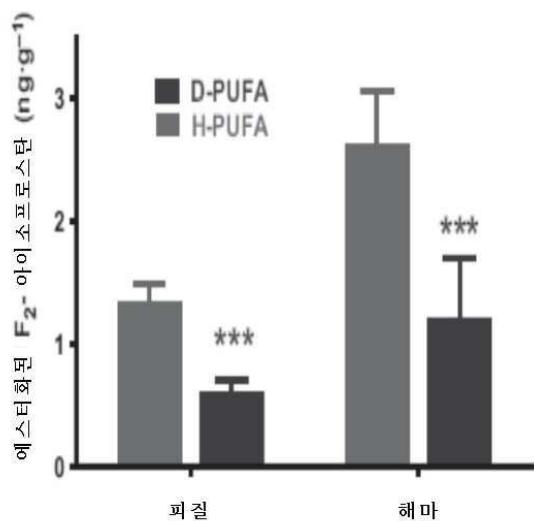
도면4a



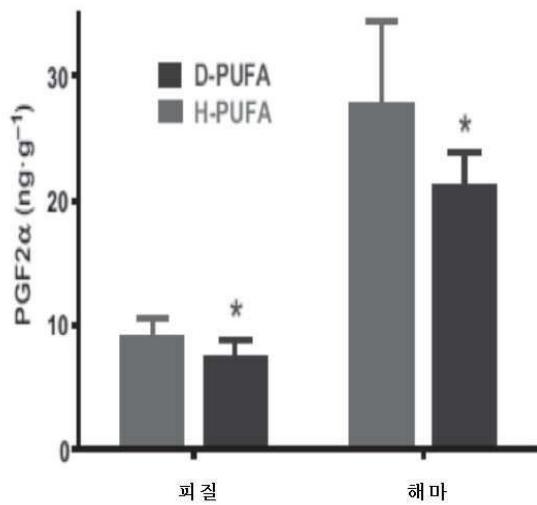
## 도면4b



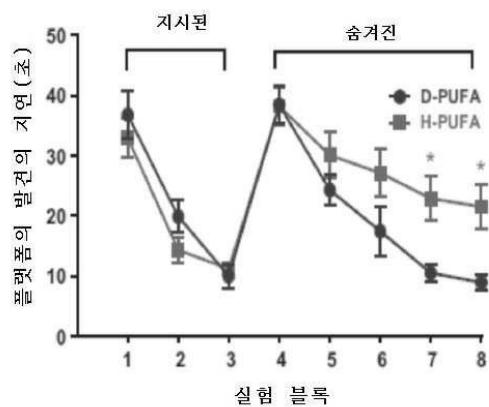
## 도면5a



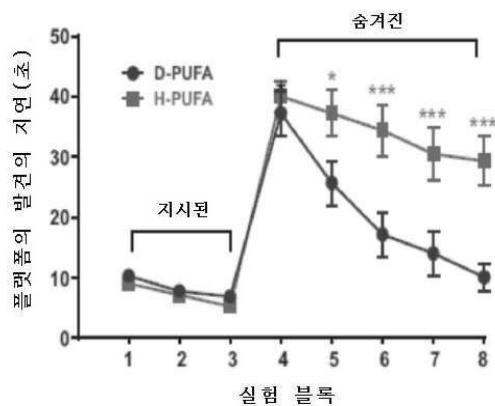
도면5b



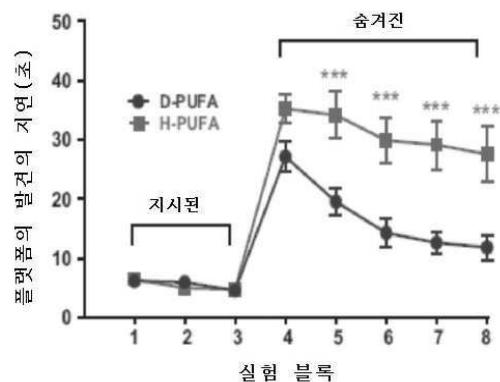
도면6a



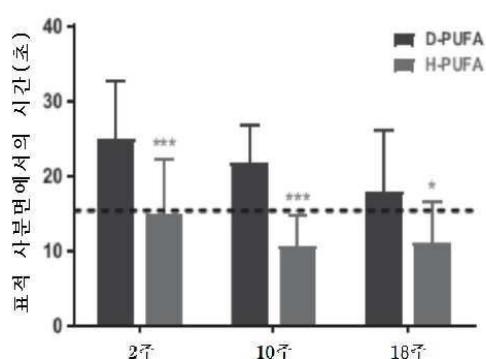
도면6b



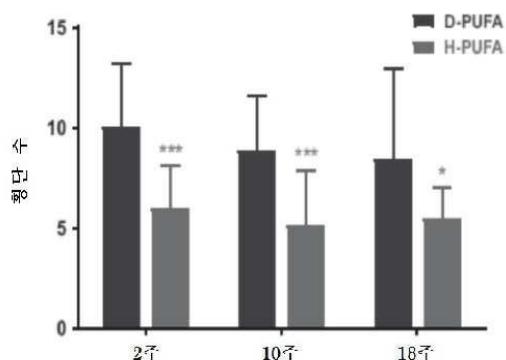
도면6c



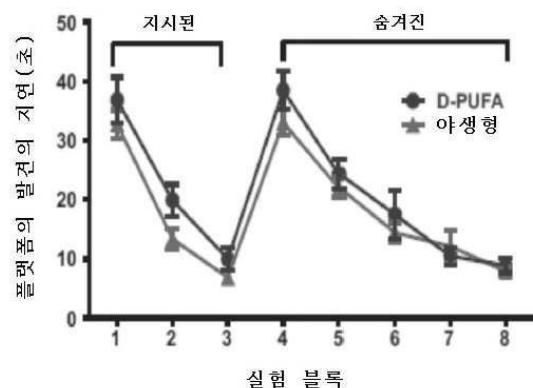
도면6d



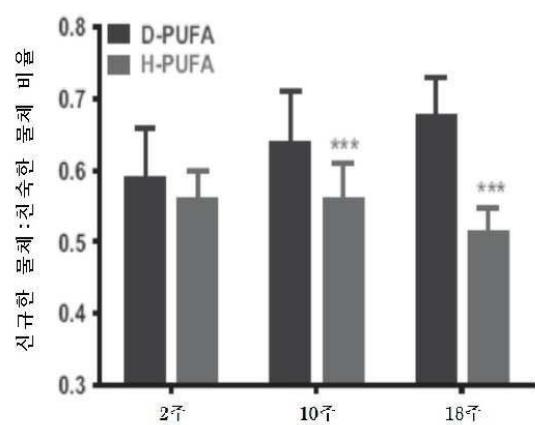
도면6e



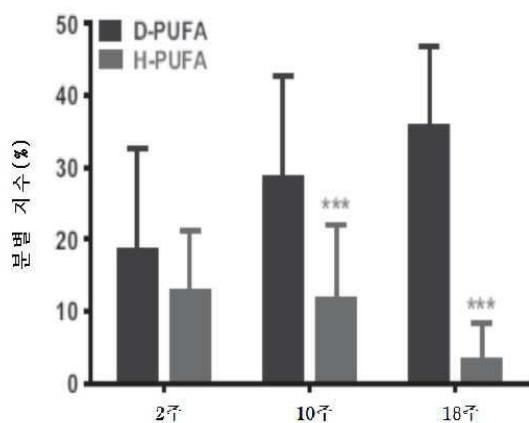
도면6f



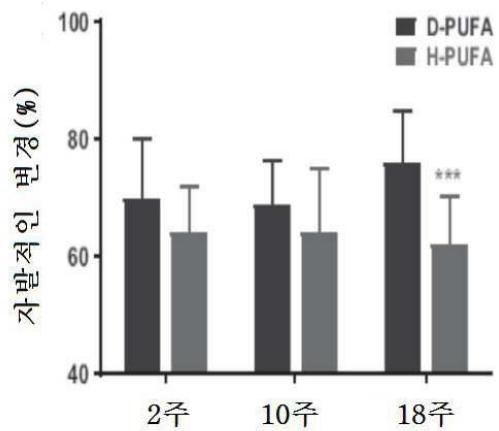
도면7a



도면7b



도면8



도면9

