



등록특허 10-2390608



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월25일

(11) 등록번호 10-2390608

(24) 등록일자 2022년04월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/225 (2006.01) A61P 25/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/225 (2013.01)
A61P 25/06 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7020923
- (22) 출원일자(국제) 2017년11월30일
심사청구일자 2020년11월30일
- (85) 번역문제출일자 2019년07월17일
- (65) 공개번호 10-2019-0099465
- (43) 공개일자 2019년08월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/063832
- (87) 국제공개번호 WO 2018/118369
국제공개일자 2018년06월28일
- (30) 우선권주장
15/389,828 2016년12월23일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
European Journal of Neurology, 22(1),
170-177, 2014.*
Journal of Lipid Research, 55(19), 1818-1826,
2014.*
US20090197952 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
뉴로에너지 벤처스 인코포레이티드
미국 엔와이 10022 뉴욕 14층 렉싱턴 애비뉴 641
캘리스 로 그룹 내
- (72) 발명자
하섬 사미
미국 10522 뉴욕주 돕스 페리 사우쓰론 애비뉴
425
- (74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 편두통 증상을 관리하기 위한 글리세릴 3-하이드록시부티레이트

(57) 요약

본 발명은 3-하이드록시부티레이트 글리세라이드를 이용한 편두통 증상의 경감 및/또는 관리 및/또는 예방 방법을 개시한다.

명세서

청구범위

청구항 1

글리세릴 (3-하이드록시부티레이트) 에스테르 화합물을 포함하는, 편두통 증상을 관리하기 위한 조성물로서,

상기 화합물은, 가수분해시 글리세롤 모이어티와 3-하이드록시부티레이트 모이어티가 생성되고,

상기 조성물은,

(a) 한가지 이상의 편두통 증상을 나타내는 개체에게 상기 한가지 이상의 증상을 제거, 제어, 제한 또는 낮추기에 충분한 함량으로 경구 투여되거나, 또는

(b) 기준에 확립된 편두통 증상 발병 패턴으로부터 한가지 이상의 증상의 발병을 예방하기 위한 함량으로 개체에게 경구 투여되고,

상기 투여되는 화합물의 함량은, 개체의 3-하이드록시부티레이트와 아세토아세테이트의 혈장 농도를 합하여 측정하였을 때, 글리세릴 (3-하이드록시부티레이트) 에스테르 화합물 투여 후 처음 24시간 이내에 개체의 혈장내 케톤체(ketone body) 농도를 6 mM, 6.5 mM, 7 mM 및 7.5 mM으로부터 선택되는 하한 및 상한을 가진 범위로 높이는 데 충분하며, 단, 상기 범위의 상한이 범위의 하한 보다 높은, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화합물이 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트), 글리세릴 비스(3-하이드록시부티레이트), 글리세릴 모노(3-하이드록시부티레이트), 또는 이들의 혼합물이고, 각각의 3-하이드록시부티레이트 기가 독립적으로 이의 D 형태 및 L 형태로부터 선택되며, 상기 화합물은 0.5 g/체중 kg/day 이상의 투여량(serving size)으로 투여되는, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 화합물은, 각각의 3-하이드록시부티레이트 기가 독립적으로 D 형태 또는 L 형태인, (a) 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트) 또는 (b) 벌크(bulk) 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트) (벌크 트리스 에스테르)이고, 상기 벌크 트리스 에스테르는 주로 글리세롤의 3-하이드록시부티레이트 에스테르를 추가로 가진 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)이므로, 상기 벌크 트리스 에스테르의 가수분해시, 상기 벌크 트리스 에스테르 내 각 글리세릴 모이어티에 대해 평균적으로 3개의 3-하이드록시부티레이트 모이어티가 존재하는 것인, 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)가 글리세릴 트리스(D-3-하이드록시부티레이트), 글리세릴 트리스(L-3-하이드록시부티레이트), 글리세릴 트리스(DL-3-하이드록시부티레이트) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 "DL"은 하이드록시부티레이트 기들 전체 (overall bulk of hydroxybutyrate group)를 의미하고, 임의의 특정 분자를 포함하나 이에 제한되지 않는 것인, 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)가 글리세릴 트리스(DL-3-하이드록시부티레이트)인, 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 화합물의 함량이, 단위 용량 (single dose) 또는 분할된 용량들 (divided doses)로서 투여되는, 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)를 기준으로 0.5 g/체중 kg/day 내지 2.0 g/체중 kg/day의 경구 함량, 및 에스테르 화합물이 완전히 가수분해되는 것으로 추정하였을 때 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)가 아닌 다른 글리세릴 (3-하이드록시부티레이트) 에스테르에 대해 상기 경구 함량에 기초하여 화학량론적으로 등가인 3-하이드록시부티로일 거의 함량인 것으로 더욱 제한되는, 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 투여가, (a) 간헐성 편두통 (episodic migraine)을 앓고 있는 개체의 경우 2-4일간, 또는 (b) 만성적인 반복성 편두통 병력을 가진 개체의 경우 개체의 병력으로부터 결정되는 병력에 따른 만성적인 반복 사이클을 넘어 적어도 2-4일간, 또는 이러한 병력을 알지 못하거나 또는 분명치 않을 경우에는 1달간 지속되는, 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 혈장 케톤체 농도가 상기 글리세릴 (3-하이드록시부티레이트) 에스테르 화합물의 투여 후 처음 6시간 이내에 달성되는, 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 혈장 케톤체 농도가 상기 글리세릴 (3-하이드록시부티레이트) 에스테르 화합물의 투여 후 처음 2시간 이내에 달성되는, 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 혈장 케톤체 농도가 상기 글리세릴 (3-하이드록시부티레이트) 에스테르 화합물의 투여 후 처음 1시간 이내에 달성되는, 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 투여가 하나 이상의 편두통 전조 증상의 발생으로 인해 개시되는, 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 투여가 두통 발생시 개시되는, 조성물.

청구항 13

글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)에스테르 벌크 화합물을 포함하는, 편두통 증상을 관리하기 위한 조성물로서,

상기 벌크 화합물은, 가수분해시 글리세롤 모이어티와 3-하이드록시부티레이트 모이어티가 1 글리세롤 모이어티: 3 (3-하이드록시부티레이트) 모이어티의 비율로 생성되고;

상기 조성물은,

(a) 한가지 이상의 편두통 증상을 나타내는 개체에게 상기 한가지 이상의 증상을 제거, 제어, 제한 또는 낮추기에 충분한 함량으로 투여되거나, 또는

(b) 기존에 확립된 편두통 증상 발병 패턴으로부터 한가지 이상의 증상의 발병을 예방하기 위해 개체에게 투여되고,

상기 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)에스테르 벌크 화합물 내 3-하이드록시부티레이트 기 각각은 D 형태 또는 L 형태 또는 이들의 혼합물에서 독립적으로 선택되고;

상기 투여되는 화합물의 함량은, 개체의 3-하이드록시부티레이트와 아세토아세테이트의 혈장 농도를 합하여 측정하였을 때, 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)에스테르 벌크 화합물 투여 후 처음 24시간 이내에 개체의 혈장내 케톤체(ketone body) 농도를 6 mM, 6.5 mM, 7 mM 및 7.5 mM으로부터 선택되는 하한 및 상한을 가진 범위로 높이는데 충분하며, 단, 상기 범위의 상한이 범위의 하한 보다 높은, 조성물.

청구항 14

벌크(bulk) 글리세릴 트리스 (3-하이드록시부티레이트)에스테르 화합물 (벌크 트리스 에스테르)을 포함하는, 편두통 증상을 관리하기 위한 조성물로서,

상기 벌크 트리스 에스테르는 주로 글리세롤의 3-하이드록시부티레이트 에스테르를 추가로 가진 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)이므로, 상기 벌크 트리스 에스테르의 가수분해시, 상기 벌크 트리스 에스테르 내 각 글리세릴 모이어티에 대해 평균적으로 3개의 3-하이드록시부티레이트 모이어티가 존재하고,

상기 조성물은,

(a) 한가지 이상의 편두통 증상을 나타내는 개체에게 상기 한가지 이상의 증상을 제거, 제어, 제한 또는 낮추기에 충분한 함량으로 투여되거나, 또는

(b) 기존에 확립된 편두통 증상 발병 패턴으로부터 한가지 이상의 증상의 발병을 예방하기 위한 함량으로 개체에게 투여되고,

상기 화합물 내 3-하이드록시부티레이트 기 각각은 D 형태 또는 L 형태 또는 이들의 혼합물에서 독립적으로 선택되고;

상기 투여되는 화합물의 함량은, 개체의 3-하이드록시부티레이트와 아세토아세테이트의 혈장 농도를 합하여 측정하였을 때, 상기 화합물의 투여 후 처음 24시간 이내에 개체의 혈장내 케톤체(ketone body) 농도를 6 mM, 6.5 mM, 7 mM 및 7.5 mM 으로부터 선택되는 하한 및 상한을 가진 범위로부터 선택되는 하한 및 상한을 가진 범위로 높이는데 충분하며, 단, 상기 범위의 상한이 범위의 하한 보다 높은, 조성물.

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 편두통 및 그 증상의 관리 분야에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 케톤체 분야 및 3-하이드록시부티레이트 글리세라이드 형태의 케톤체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 편두통은 가장 발병율이 높은 두통 관련 장애에 속한다. 이 질환은 인구의 최대 5%에서 발생하며, 남성 보다는 여성에서 보다 흔히 나타난다. 편두통의 병리생리학에 대한 진전에도 불구하고, 일반적으로 이용가능한 예방적 조치들은 부분적으로 유효할 뿐이며, 일부 심각한 부작용을 동반한다. 특히 이와 관련하여, 맥각 알칼로이드(ergot alkaloid) 및 그 유사체가 언급된 바 있다. 최근 수년간 편두통을 예방 및 치료하는데 있어 식이 요법의 역할에 대한 관심이 증가하고 있다. Rainero et al, *Insulin sensitivity is impaired in patients with migraine*, Cephalalgia 25:593-597, 2005에서는, 케톤 형성 식이(ketogenic diet) 중에 편두통이 개선된 편두통 발병 빈도가 높은 쌍둥이가 공개되었다. 문헌의 저자는 편두통 발병이 뇌의 인슐린 감수성을 감소시켜, 결과적으로 에너지원으로서 글루코스의 사용을 떨어뜨린다고 기술하였다. 라이네로는, "데이타에 따르면, 편두통시 인슐린 감수성이 저하되며, 편두통과 혈관 질환의 공존이환에 인슐린 내성이 역할을 하는 것으로 보인다"고 언급하였다.

[0003] 케톤 형성 식이는 탄수화물을 엄격하게 제한하며, 지방 함유율이 높다. 최초 케톤 형성 식이는, 이용가능한 약학적 치료에 내성을 보인 어린이 간질 환자에 대한 치료와 관련하여, 1921년에 와일더에 의해 발표되었다 (*The*

effects of ketonemia on the course of epilepsy, Mayo Bull 2:307-308, 1921). 에너지 분포 측면에서, 오리 지날 케톤 형성 식이는 지방 90%, 단백질 8% 및 탄수화물 2%로 구성되어 있다.

[0004] 케톤 형성 식이는 완전 단식 (total starvation)의 대사 상태를 모방한다. 이 둘다 대략적으로 동일한 수준의 고케톤혈증을 야기하며, 혈장 케톤체 수준은 2-7 mM이다 (Cahill, *President's address: Starvation*; Trans Am Clin Climatol Assoc, 94:1-21, 1983). 중요한 점은, 이러한 수준의 고케톤혈증이 순환계에서 충분히 완충되며, 산증을 유발하지 않으며, "생리학적" 또는 "치료학적" 케토시스 (ketosis)로서 칭해졌다는 것이 강조 된다는 것이다 (Hashim, et al; *Ketone body therapy: from the ketogenic diet to the oral administration of ketone ester*; J Lipid Res 44:1818-1826, 2014).

[0005] 최근, 케톤 형성 식이는 만성적인 반복성 편두통 (chronic, repetitive migraine) 환자 25명을 치료하는데 이용 되었다 (DiLorenzo, et al; *Cortical function correlates of responsiveness to short-lasting preventive intervention with ketogenic diet in migraine: a multimodal evoked potential study*, J Headache Pain 17: 58-67, 2016). (만성적인 반복성 편두통 환자는, 일반적으로 4-72시간 지속되는 1차 편두통 에피소드 발생 후, 이전 에피소드 개시 후 4일 이내에 추가적인 에피소드가 발생하는 경우이며, 대부분 1달간 에피소드 발생 횟수는 무려 15회임. "간헐성 편두통 (episodic migraines)"은 72시간 이상의 간격을 가진 명백하게 구분되는 편두통임). 또한, 저자는, 케톤 형성 식이가 편두통의 예방적 효과가 있는 지를 조사하기 위해, 간헐성 편두통을 앓고 있는 환자군에서 시각적 및 체감각적 피질 유발 가능성의 습관화 (habituation of visual and somatosensory cortical evoked potential)에 대한 식이의 효과를 1달간 최초로 조사하였다. 1달간 식이를 진행한 후, 평균 편두통 발생 횟수와 지속 기간이 현저하게 감소되었다. 저자는, 케톤 형성 식이가 뇌 에너지 대사에서 신경 가소성 (neural plasticity) 유도 및 및 강화를 통해 피질 수준에서 흥분과 저해 사이에 균형을 조절하는 작용을 한다고 결론내렸다. 그러나, 제시된 작용 기전이 명확하게 파악된 것은 아니다.

[0006] 케톤 형성 식이가 매우 유쾌한 식이는 아니다. 이는 오히려 실천하기 어려우며, 이를 수행하였을 때 LDL 콜레스테롤, 요산 및 유리 지방산의 상승이 발생할 수 있다. 때때로, 케톤 형성 식이는 신장 결석증 및 기타 중증 합병증의 발병율을 높일 수 있다 (Van Itallie, et al; *Ketone metabolism's ugly duckling*; Nutr Rev. 61:327-341, 2003). 이러한 부작용들 중 일부는 충분한 수분 보충으로 예방할 수 있으며; 고지혈증은 식이의 고도불포화 지방 및 단일불포화 지방 비율을 높임으로써 피할 수 있다 (Fuehrlein et al *Differential metabolic effects of saturated versus polyunsaturated fats in ketogenic diets*; J Clin Endocrinol Metab 89:1641-1645, 2004). 또한, 중쇄 (medium-chain) 트리글리세라이드 (지방산 기에 탄소 원자의 수가 전형적으로 8 및/또는 10개인 지방산의 글리세롤 에스테르)를 케톤 형성 식이에 포함시킴으로써, 케톤 형성 식이의 허용성 (tolerability)을 개선할 수 있다 (Huttenlocher et al; *Medium-Chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy*, Neurology, Vol 11, Nov 1971, pp 1097-1103; Wu et al, *Medium-Chain Triglycerides in Infant Formulas and their Relation to Plasma Ketone Body Concentrations*, Pediatric Research, Vol 20, No. 4, pp 338-341, 1986; Balialetti et al, *Ketogenic diets: An historical antiepileptic therapy with promising potentialities for the aging brain*, Aging Research and Reviews 9 (2010) 273-279).

발명의 내용

[0007] 본 발명의 과제는 필요한 개체에서 한가지 이상의 편두통 증상을 맥각 알칼로이드 (ergot alkaloid)와 같은 현행 약물 치료없이 관리하는 방법을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 또 다른 과제는 다른 편두통 치료학적 치료와 함께 치료 보조로서 필요한 개체에서 한가지 이상의 편두통 증상을 관리하는 방법을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 또 다른 과제는 케톤 형성 식이를 이용하지 않고도 필요한 개체에서 한가지 이상의 편두통 증상을 관리하는 방법을 제공하는 것이다.

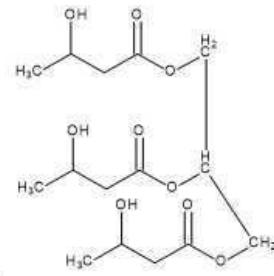
[0010] 본 발명의 과제는 맥각 알칼로이드와 같은 현행 약물 치료 없이도 필요한 개체에서 한가지 이상의 편두통 증상을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 다른 과제는 다른 편두통 치료학적 치료와 함께 치료 보조로서 필요한 개체에서 한가지 이상의 편두통 증상을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

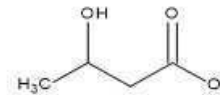
[0012] 본 발명의 또 다른 과제는 케톤 형성 식이를 이용하지 않고도 필요한 개체에서 한가지 이상의 편두통 증상을 치

료하는 방법을 제공하는 것이다.

- [0013] 본 발명의 과제는 맥각 알칼로이드와 같은 현행 약물 치료 없이도 필요한 개체에서 한가지 이상의 편두통 증상을 예방하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0014] 본 발명의 다른 과제는 다른 편두통 치료학적 치료와 함께 치료 보조로서 필요한 개체에서 한가지 이상의 편두통 증상을 예방하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0015] 본 발명의 또 다른 과제는 케톤 형성 식이를 이용하지 않고도 필요한 개체에서 한가지 이상의 편두통 증상을 예방하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0016] 본 발명의 과제는 맥각 알칼로이드와 같은 현행 약물 치료 없이도 간헐성 편두통 병력을 가진 개체에서 한가지 이상의 편두통 증상을 예방하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0017] 본 발명의 다른 과제는 다른 편두통 치료학적 치료와 함께 치료 보조로서 간헐성 편두통 병력을 가진 개체에서 한가지 이상의 편두통 증상을 관리하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0018] 본 발명의 또 다른 과제는 케톤 형성 식이를 이용하지 않고도 간헐성 편두통 병력을 가진 개체에서 한가지 이상의 편두통 증상을 관리하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0019] 본 발명의 과제는 맥각 알칼로이드와 같은 현행 약물 치료 없이도 만성적인 반복성 편두통 병력을 가진 개체에서 한가지 이상의 편두통 증상을 예방하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0020] 본 발명의 다른 과제는 다른 편두통 치료학적 치료와 함께 치료 보조로서 만성적인 반복성 편두통 병력을 가진 개체에서 한가지 이상의 편두통 증상을 관리하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0021] 본 발명의 또 다른 과제는 케톤 형성 식이를 이용하지 않고도 만성적인 반복성 편두통 병력을 가진 개체에서 한가지 이상의 편두통 증상을 관리하는 방법을 제공하는 것이다.



- [0022] 본 발명의 또 다른 과제는 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)의 1일 당 약



0.5 g/체중 kg 내지 2.0 g/kg의 경구 투여에 상응하는 3-하이드록시부티로일 3-하이드록시부티레이트-글리세라이드를 투여함으로써, 상기한 과제들을 달성하는 것이다.

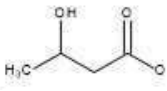
- [0023] 본 발명의 또 다른 과제는 혈장 총 케톤체 농도 약 2 내지 약 7.5 mM가 달성되는 함량으로 3-하이드록시부티로일-글리세라이드 에스테르를 투여함으로써, 상기한 과제들을 달성하는 것이다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 과제는, 간헐성 편두통 환자의 경우에는 3일 이상 2-3회/일의 용법으로, 및 만성적인 증상 지속의 병력을 가진 환자를 기준으로 결정된 보다 긴 기간에 더하여 추가적인 4일 동안 2-3회/일의 용법으로, 글리세릴-(3-하이드록시부티레이트) 에스테르(들)를 투여함으로써, 상기한 과제들을 달성하는 것이다.
- [0025] 본 발명의 추가적인 과제는 본 발명이 유효해진 이후에 당해 기술 분야의 당업자들에게 자명해질 것이다.
- [0026] 간략하게는, 본 발명의 상기한 과제 및 그의 과제들은, 편두통을 앓고 있거나 또는 편두통을 최근 앓았거나, 또는 편두통이 발병하기 쉬운 개체에게 글리세릴-(3-하이드록시부티레이트)에스테르를 투여함으로써, 달성할 수 있다. 에스테르 화합물이 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)일 경우, 이는 전형적으로 0.5 g/체중 kg/일 내지 2.0 g/kg/일의 범위에서 2-3개로 분할된 용량들로 투여되며, 60 kg 여성의 경우 약 10-40 g/복용(serving)으로 매일 3회 내지 약 15-60 g/복용으로 매일 2회이며, 70 kg 남성의 경우 약 12-47 g/복용으로 매일 3회 내지 약 17.5-70 g/복용으로 매일 2회이다. 이러한 투여 및 복용량은, 이를 화합물을 투여받은 평균적인 일반 개체에서 혈장 총 케톤체 (3-하이드록시부티레이트 + 아세토아세테이트) 농도 2-7.5 mM이 달성되도록 설계된다. 당해 기술 분야의 당업자라면, 상기한 용량들로는 혈중 농도를 올바른 범위로 달성하지 못하는 비-전형적

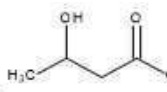
인 분포 및/또는 대사를 나타내는 개체의 경우에, 상기한 용량을 조절하는 방법을 알 것이다. 에스테르 화합물이 보다 충분히 후술된 다른 에스테르들 중 하나일 경우, 이의 용량은, 전술한 바와 같이 투여된 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)에 의해 궁극적으로 전달되는 3-하이드록시부티로일 모이어티에 상응하는 양이 전달되도록 계산된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027]

본 발명은 편두통과 관련된 한가지 이상의 증상의 관리, 치료 또는 예방 및/또는 증상의 신경학적 기저 (underlying neurological basis)의 관리, 치료 또는 예방에 있어, 글리세롤 기에 에스테르화된 3-하이드록시부

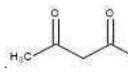
티로일 기  를 가진 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명에서, 치료는 편두통 증상이 발현 중에 투여하는 것을 의미하며; 예방은 편두통을 가지고 있는 것으로 알려져 있으며 동일한, 특히 복수의 에피소드 (이전 에피소드 개시 후 약 72시간 이내 겨우 1회로 적은 수준에서 1달간 에피소드 발생 빈도 15회 이상으로 많을 수 있음)가 발병하기 쉬운 개체에게 에스테르 화합물을 투여하는 것을 의미하며, 부가적으로 "발병하기 쉬운"은 비-제한적으로 인지된 또는 의심되는 촉발 이벤트 (precipitating event) 이후에 편두통이 나타나는 병력을 가진 개체를 포함하는 것으로 의도되며, 이때 인지된 또는 의심되는 촉발 이벤트와 증상의 발현 사이의 지체 시간 (lag time)은 개체 자신의 병력으로부터 또는 당해 기술 분야에서 일반적으로 인정된 협회에 의해 결정된다. 에스테르 화합물은, 하나의 글리세롤 분자에서 하이드록시 기 1개, 2개 또는 3개 모두가 3-하이드록시부

티로일 기  로 에스테르화된, 화합물일 수 있다. 글리세롤 하이드록시 기 전체 3개 보다 적은 수가 3-하이드록시부티로일 기로 에스테르화된 경우, 남아있는 글리세롤 하이드록시 기는 에스테르화되지 않은 채 있을 수 있으며, 오메가-3-지방산, 오메가-6-지방산, 오메가-3,6-지방산, 중쇄 (medium-chain) 지방산 또는 이들의 혼합으로 에스테르화될 수 있다. (중쇄 지방산은 일반적으로 탄소 8 및/또는 10개로 된 탄소 체를 가진 지방산이며, 예를 들어, 이러한 중쇄 지방산의 정제된 형태는 카프릴산임). 각 분자에서 각각의 3-하이드록시부티로일 기는 독립적으로 D 또는 L 형태이며, 투여 중인 벌크 화합물 (bulk compound)은 임의 화합물들의 믹스 (mix) 또는 전체 화합물들의 믹스 (즉, (a) 기들이 모두 D 형태인 화합물들의 믹스, (b) 기들이 모두 L 형태인 화합물들의 믹스, (c) 기들 중 일부는 D-형태이고, 일부는 L-형태인 화합물들의 믹스, (d) (1) a 및 b, (2) a 및 c, 및 (3) a, b 및 c로부터 선택되는 화합물들의 혼합)일 수 있다. 3-하이드록시부티로일 기는 D 형태 및 L 형태 둘다 활성을 나타내지만, L 형태의 이용 속도가 더 느리기 때문에, 3-하이드록시부티로일 기들은 실질적으로 모두 D 형태인 것이 바람직하다. 특히 바람직한 구현예에서, 3-하이드록시부티로일 기들 중 약 90% 내지 98%, 더 바람직하게 약 96%가 D 형태이다. 그러나, D 형태 대 L 형태를 또 다른 비율로 사용하는 것 역시 본 발명에 포함되며, 100% D - 100% L 및 임의 비율의 D 및 L 형태의 혼합으로부터 선택될 수 있다. 또한, (a) 다른 에스테르화가 없는, 또는 (b) 오메가 지방산 (3-오메가, 6-오메가, 또는 3,6-오메가 또는 이들의 혼합)으로의 추가적인 에스테르화를 포함하는, 또는 (c) 중쇄 지방산 또는 여러가지 중쇄 지방산들의 혼합으로의 추가적인 에스테르화를 포함하는, (3-하이드록시부티릴) 기를 1개, 2개 또는 3개 가진 에스테르 화합물들의 혼합 역시 본 발명에 사용되는 화합물의 범위에 포함되는 것으로 간주된다. 본 발명에 사용되는 화합물들 중 매우 바람직한 구현예는 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)이며; 더 바람직한 화합물은 글리세릴 트리스(DL 3-하이드록시부티레이트)이며, 여기서 DL은 벌크 화합물을 지칭하며, 반드시 특정 분자 혼합을 의미하는 것은 아니며; 특히 더 바람직한 구현예는 글리세릴 트리스(D96%/L4% 3-하이드록시부티레이트)를 사용하는 것이며, 이때 D96%/L4%는 벌크 화합물이며, 특정 분자 혼합을 반드시 의미하는 것은 아니다. 이들 화합물과 이의 제조 방법은 US 7,807,718에 상세히 기술되어 있으며, 화합물과 이의 제조 방법에 대한 설명은 본 명세서에 포함된다.

[0028]

간략하게는, 본 발명의 전술한 과제 및 그외 과제들은, 편두통을 앓고 있거나 또는 최근에 편두통을 앓았었거나, 또는 편두통이 발병하기 쉬운 개체에게 글리세릴-(3-하이드록시부티레이트)에스테르를 투여함으로써 달성할 수 있다. 에스테르 화합물이 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)일 경우, 이는 일반적으로, 전형적으로 2-3회 분할 투여로서, 1일 당 체중 1 kg 당 0.5 g/kg 내지 2.0 g/kg (특히 0.5 g/kg, 0.55 g/kg, 0.6 g/kg, 0.65 g/kg, 0.7 g/kg, 0.75 g/kg, 0.8 g/kg, 0.85 g/kg, 0.9 g/kg, 0.95 g/kg, 1 g/kg, 1.1 g/kg, 1.2 g/kg, 1.3 g/kg, 1.4 g/kg, 1.5 g/kg, 1.6 g/kg, 1.7 g/kg, 1.8 g/kg, 1.9 g/kg 또는 2 g/kg, 뿐만 아니라 이들 명시된 임의 함량들 사이의 중간 함량) 범위의 함량으로, 경구 투여되며, 60 kg인 여성의 경우, 함량은 매일 3번 (약 8시간 마다) 약 10-40 g/복용(serving) (특히 구체적으로 10 g/복용, 12.5 g/복용, 15 g/복용, 17.5

g/복용, 20 g/복용, 22.5 g/복용, 25 g/복용, 30 g/복용, 35 g/복용, 40 g/복용 뿐만 아니라 이들 명시된 임의 함량 사이의 중간 함량) 내지 매일 2번 (약 12시간 마다) 약 15-60 g/복용 (특히 구체적으로, 15 g/복용, 17.5 g/복용, 20 g/복용, 22.5 g/복용, 25 g/복용, 27.5 g/복용, 30 g/복용, 35 g/복용, 40 g/복용, 45 g/복용, 50 g/복용, 55 g/복용 또는 60 g/복용 뿐만 아니라 이들 명시된 임의 함량 사이의 중간 함량)이며, 70 kg 남성의 경우에는, 함량은 매일 3번 (약 8시간 마다) 약 12-47 g/복용 (특히 구체적으로, 12 g/복용, 15 g/복용, 17.5 g/복용, 20 g/복용, 22.5 g/복용, 25 g/복용, 30 g/복용, 35 g/복용, 40 g/복용, 45 g/복용, 47 g/복용, 뿐만 아니라 이들 명시된 임의 함량 사이의 중간 함량) 내지 매일 2번 (약 12시간 마다) 약 17.5-70 g/복용 (특히 구체적으로, 17.5 g/복용, 20 g/복용, 22.5 g/복용, 25 g/복용, 27.5 g/복용, 30 g/복용, 35 g/복용, 40 g/복용, 45 g/복용, 50 g/복용, 55 g/복용, 60 g/복용, 65 g/복용, 70 g/복용, 뿐만 아니라 이들 명시된 임의 함량 사이의 중간 함량)이다. 이러한 투여 및 복용량은, 화합물을 투여받은 평균적인 일반 개체에서, 평균 혈장 총 케톤체 (3-하이드록시부티레이트 + 아세토아세테이트) 농도 2-7.5 mM (보다 구체적으로는, 2 mM, 2.25 mM, 2.5mM, 2.75 mM, 3 mM, 3.25 mM, 3.5 mM, 4 mM, 4.25 mM, 4.5 mM, 4.6 mM, 4.7 mM, 4.8 mM, 4.9 mM, 5.0 mM, 5.1 mM, 5.2 mM, 5.3 mM, 5.4 mM, 5.5 mM, 5.6 mM, 5.7 mM, 5.8 mM, 5.9 mM, 6.0 mM, 6.1 mM, 6.2 mM, 6.3 mM, 6.4 mM, 6.5 mM, 6.6 mM, 6.7 mM, 6.8 mM, 6.9 mM, 7.0 mM, 7.1 mM, 7.2 mM, 7.3 mM, 7.4 mM, 7.5 mM 뿐만 아니라 구체적으로 언급된 임의 농도들 사이의 중간 농도, 이들 중 임의의 농도는 범위의 상한이 범위의 하한 보다 큰 한, 범위의 하한으로서 또는 범위의 상한으로서 제공될 수 있음)가 달성되도록 설계된다. (아세토아세테이트는,

3-하이드록시 기가 3-옥소 기로 치환된, 3-하이드록시부티레이트의 산화된 형태이다  (아세토아세테이트). 본 발명에 사용되는 에스테르 화합물이 경구로 섭취된다면, 이 에스테르 화합물은 체장의 라파체에 의해 주로 장관에서 가수분해되어 3-하이드록시부티레이트 모이어티가 분리 및 흡수되며, 신체는 이를 아세토아세테이트로 변환하여 3-하이드록시부티레이트를 이용하게 되며, 이 아세토아세테이트는 세포에 의해 실제 이용된다.) 당해 기술 분야의 당업자라면, 상기한 용량들이 혈중 농도를 올바른 범위내로 달성하지 못할만큼 비-전형적인 분배 및/또는 대사를 나타내는 개체에 대해서는, 투여량을 적정하는 방법을 알 것이다. 에스테르 화합물이 아래에서 보다 충분히 기술된 다른 에스테르 화합물들 중 하나일 경우에는, 이의 용량은 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)에 의해 궁극적으로 전달되는 3-하이드록시부티로일 모이어티에 상응하는 함량이 전달되도록 계산된다.

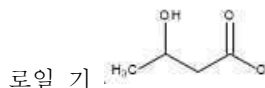
[0029] 본원에서, 특정 파라미터에 대한 수치 범위가 제시되고 그 범위에 속하는 수치들에 대한 보다 구체적인 언급이 제공된 임의의 경우에, 각각의 구체적인 수치는 하한이 상한 보다 실제 낮은 한 새로운 범위 한계에 대한 토대가 될 수 있다. 예를 들어, 상기 단락에서, 투여량 범위가 "0.5 g/kg 내지 2.0 g/kg"으로 제시되고, 보다 구체적으로 "0.5 g/kg, 0.55 g/kg, 0.6 g/kg, 0.65 g/kg, 0.7 g/kg, 0.75 g/kg, 0.8 g/kg, 0.85 g/kg, 0.9 g/kg, 0.95 g/kg, 1 g/kg, 1.1 g/kg, 1.2 g/kg, 1.3 g/kg, 1.4 g/kg, 1.5 g/kg, 1.6 g/kg, 1.7 g/kg, 1.8 g/kg, 1.9 g/kg 또는 2 g/kg"이 언급되었다. 여기서, 보다 구체적으로 언급된 임의 함량이 새로운 범위의 하한이 될 수 있고, 이 보다 높은 구체적으로 언급된 임의의 함량이 새로운 범위의 상한이 될 수 있으며, 이렇게 성립된 각각의 범위는 본원에 구체적으로 언급된 바와 같이 간주되어야 한다. 이와 같이, 0.5 내지 0.6; 0.55 내지 1.9, 0.75 내지 1.7, 1.8 내지 1.9 등의 범위 모두 본원에 언급된 것으로 간주된다. 이는 체중에 기반한 투여량, 복용량 (serving size) 등과 관련된 그의 파라미터들에도 물론 적용가능하다.

[0030] 편두통과 전형적으로 관련된 일군의 증상으로는 일시적인 시각 장애 및/또는 위장 장애 등이 있다. 두통에 앞서, 종종 부분적으로 시야를 차단하는 움직임은 섬광 점 또는 섬광 선, 부분적인 암전 영역 (discrete areas of loss of vision), 흐릿한 시야 및/또는 광선 공포증 ("전조 장애")과 같은 시각조짐이 선행하여 나타난다. 이러한 전조 장애는 5-30분간 지속된 후 두통 (통상 편측성)은 발생하며 이는 4-72시간 지속될 수 있다. 본 발명은 두통의 완전한 소거; 발생 빈도 및 발생 강도 측면에서 두통의 발현 약화; 및 인지된 또는 의심되는 촉발 이벤트 발생 후 기존에 편두통이 발생했던 개체 또는 발생을 인지하는 개체에서 편두통의 발생 예방에 관한 것이다. 일반적으로, 환자 자신의 병력 및 편두통 개시와 관련있는 환자 자체의 이벤트 자극 연관성은, 일반적인 편두통 집단에서 충분히 특정되어 있지 않기 때문에, "의심되는 촉발 이벤트"를 파악하는데 의존한다. (이하 본원에서 도처에 언급되는) 한가지 이상의 전조 증상의 발현이 일반적으로 3-하이드록시부티레이트 에스테르 테라피를 개시하기 위한 단서로서 간주되지만, 이는 "촉발 이벤트"라기 보다는 "관련 증상"이다. "치료", "예방", "빈도 감소" 및/또는 "강도 약화"는 두통 자체, 및/또는 위장 장애, 및/또는 시각 효과, 및/또는 두통을 동반할 수 있는 광선 공포증 중 하나 이상에 대한 것이며, 일반적으로 보다 구체적으로는 적어도 두통에 적용될 수 있으며, 바람직하게는 두통 및 이와 관련된 한가지 이상의 증상에 대한 것이다. 일반적으로 두통에 앞서 나타나는 전조 증상들에 대한 치료, 빈도 감소 또는 강도 약화가 동시적으로 달성될 수 있지만, 이러한 부분이 본 발

명의 일부이어야 하는 것은 아니다. 그러나, 글리세릴-(3-하이드록시부티레이트)에스테르의 투여 라운드(round)를 개시하기 위한 어떠한 다른 이유가 없다면, 한가지 이상의 전조 증상의 발현이 이러한 투여를 개시하기 위한 단서로서 사용될 수 있거나, 또는 이미 투여가 시작되었다면, 아마 투여되는 양을 높이기 위한 단서로서 사용될 수 있다.

[0031]

본 발명에 사용하기 위한 에스테르 화합물은, 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)를 체중 1 kg 당 0.5 g/kg 내지 2.0 g/kg로 경구 투여하였을 때와 동일한 함량의 3-하이드록시부티로일 모이어티가 전달되는 함량으로 투여된다. 다시 말해, 포컬 포인트는 2 mM 내지 7 mM, 바람직하게는 4.5 mM 내지 7 mM, 더 바람직하게 5 mM 내지 7 mM의 적절한 혈장 케톤체 (3-하이드록시부티로일 + 아세토아세테이트) 농도를 달성하는 것이다. 이 함량의 실제 부피 또는 중량이 단일 투여로서 제공하기에 번거롭거나 또는 부적절할 경우, 용량은 1일 당 다회(multiple times per day)로 제공되는 바람직한 크기로 이루어진 다중 분할 용량들(multiple divided doses)로 또는 단일 투여(single dose)로 제공되는 복수의 투약 단위들(multiple dosage units)로 분할될 수 있다(즉, 필요에 따라 서로 약간의 시차 이내에 제공됨). 바람직하게는, 용량은 24시간 동안 대략 동일한 간격으로 2-3개로 분할된 용량들로 분할되며, 따라서, 1일 2회 투여는 대략 12시간 간격이며, 1일 3회는 대략 8시간 간격이다. 예를 들어, 50 g을 투여하는 것이 바람직할 경우, 이는 단일 투약 형태(single dosage form)로 50 g을 1회 투여로 수행할 수 있거나, 또는 음식물 또는 음료에 혼합하거나, 또는 용량의 1/2씩 1일 2회로 투여하거나, 또는 용량의 1/2씩 가진 투약 형태로, 몇분 이내에(바람직하게는, 실질적으로 단일 투여가 바람직할 경우 서로 수초 이내에) 이 투약 단위 2개를 투여할 수 있다. 1일 다회 투여 또는 1일 복수의 투약 단위들의 단일 투여가 바람직할 경우, 또다른 분할 투여(fractional dosing) 및 다중 투약 단위들이 당해 기술 분야의 당업자들에게 공지되어 있을 것이며, 비-제한적으로 상기 함량의 1/3씩 매일 3회 투여 또는 단위 3개의 실질적인 동시 투여; 상기 함량의 1/4씩 매일 4회 투여 또는 단위 4개의 실질적인 동시 투여 또는 단위 2개씩 매일 2회 투여 등이 있다. 의도 및 목적은, 케톤 형성 식이 또는 단식에 의해 달성되는 수준에 상응하는 수준으로, 3-하이드록시부티

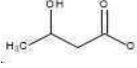


로일 기 CC(O)CC(=O)O의 혈장 농도 2 mM-7.5 mM (예, 4.5 mM, 5.0 mM, 5.5 mM, 6.0 mM, 6.5 mM, 7.0 mM 또는 7.5 mM, 및 이들 명시된 함량들 중 임의 특정 함량들 사이의 mM 농도 모두 물론 구체적으로 명시된 것으로 간주됨)로 특징되는 치료학적 고케톤혈증을 유도하기 위한 것이다. 당해 기술 분야의 당업자라면 이러한 내용에 대한 또 다른 변형들을 알 것이다.

[0032]

일반적으로, 경구 투여시, 필요한 혈중 케톤체 농도는 24시간 이내에 달성될 수 있으며, 보다 일반적으로는 12시간 이내에, 보다 더 전형적으로는 6시간 이내에, 더욱 더 전형적으로는 2시간 이내에, 보다 가능성 높게는 1시간 이내에 달성될 수 있다. 경구 투여시, 혈중 케톤체 농도가 빠르게 상승하여, 약 30분 또는 45분 내지 1시간만에 최고 수준에 도달한다. (a) 편두통 발생 또는 (b) 편두통 증상 서브세트의 발생, (c) 한가지 이상의 편두통 전조 증상의 발생, 또는 (d) 편두통 촉발 이벤트의 발생 자각 또는 편두통 의심 촉발 이벤트의 발생 자각으로 인해 투여가 개시된다면, 투여는, 간헐성 편두통 개체로 인지되거나 또는 간주되는 개체의 경우 2, 3 또는 4일 동안 매일 지속되어야 하거나, 또는 만성적인 반복성 편두통을 앓고 있는 것으로 확인된 개체의 경우에는 최대 1달 동안 지속하고, 특정 집단에서의 마지막 반복적인 편두통 발생 이후로도 좀더 오래 지속되어야 한다. 만성적인 반복성 편두통 개체의 경우, 반복적인 편두통의 지속 기간(즉, 비-제한적으로, 2주, 3주, 4주 등)에 대한 환자의 병력이, 투여가 지속되어야 하는 기간에 대한 지침으로서 사용될 수 있으며, 이는 일련의 마지막으로 추정되는 편두통 이후로부터 4일 이상이어야 한다. 예를 들어, 이로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 1일에 시작해 2일간 지속되고 대략 4일 정도로 반복하여 2주간 계속적으로 반복되어 마지막으로 추정되는 편두통이 15일에 시작되는, 만성적인 반복성 편두통 병력을 가진 개체의 경우, 적어도 19일간, 아마도 이보다 1일 또는 2일 더 길게 투여를 지속하여야 한다. 개체가 특정 이벤트 이후에 편두통이 발병하는 병력을 가진 경우에는, 증상의 개시와 연관된 인지된 이벤트가 발생된 후 가능한 빨리 시작해, 그 이벤트와 관련된 편두통 증상이 통상적으로 나타난 후 적어도 4일 또는 그 이상의 기간까지, 투여하여야 한다. 개체가 거의 일정한 간격으로 앞서 발생한 후 대략 규칙적으로 편두통이 뒤이어 발생하는 병력을 가진 경우, 반복적인 편두통이 발생할 것으로 예상되는 시점 이전부터 투여를 개시하여, 예상된 후속적인 편두통이 예측된 시기를 지나 적어도 4일간 투여하여야 한다. 본 발명에서, 편두통 증상을 예방하기 위한 글리세릴 (3-하이드록시부티레이트)에스테르의 예방학적(예방) 사용은 일반적으로 마지막 2가지 경우에 관한 것이다. 개체가 편두통의 전조 증상을 나타내는 경우, 투여는 가능한 빨리 개시하여야 하며, 상기에 언급된 간헐성 개체 또는 만성적인 재발성 개체에 대해 전술한 바와 같이 지속되어야 하지만, 전조 증상이 발생하여 두통이 시작되는 그 사이 간격이 짧기 때문에, 일단 전조 증상이 시작되면, 투여는 예방이 아닌 치료로 간주된다.

[0033] 전술한 바와 같이, 상기한 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)의 용량 범위는 2 mM 내지 7 mM의 혈장 총

케톤체 농도 (3-하이드록시부티로일 기  + 아세토아세테이트)를 제공할 것으로 예상된다.

[0034] 실시예

[0035] 아래 실시예들은 예시적인 것일 뿐 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

[0036] 실시예 1

[0037] 60 kg인 여성은 두통이 한번 발생하면 이후 수개월간 다시 발생하지 않는 간헐성 편두통을 앓고 있었다. 각 이벤트에서, 두통 발생 직전에, 개체는 편두통의 고전적인 시각 장애를 겪는다. 이 개체에게, 이러한 유형의 시각 장애를 인지하게 되면 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트) 15 g을 자가-투여해, 4일간 매일 3회로 계속 투여할 것을, 요청하였다. 개체는 이러한 증상을 인지하였고, 증상을 인지한 수분 이내에 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트) 15 g을 복용하였다. 이후에 발생한 두통은 과거 에피소드와 비교해 지속 기간이 짧아지고, 강도가 약하였다.

[0038] 실시예 2

[0039] 70 kg 남성은 과거 병력에서 반복적인 에피소드가 일단 개시되면, 1차 편두통이 평균적으로 24시간 지속되고 2-3일 내에 재발하는 이러한 패턴이 약 30일간 계속된 후 편두통이 1-2개월간 진정되었다가 사이클이 반복되는 것으로 확인된, 만성적인 반복성 편두통을 앓고 있었다. 이러한 이벤트를 촉발하는 인지되거나 또는 의심되는 이벤트는 없었다. 이 개체에게는, 편두통 개시시 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트) 20 g을 자가-투여하고, 35일 동안 매일 3회씩 이 용량으로 계속 자가-투여하도록 지시하였다. 통상적인 초기 편두통의 중증도 및 지속 기간이 과거 병력에 비해 약화되었다. 반복적인 편두통은 과거 병력에서 시사되는 것 보다 빈도 및 강도 측면에서 보다 약화되었다.

[0040] 실시예 3

[0041] 실시예 2의 개체는 35일 이후로 투약을 중단하였으며, 2달간 편두통이 발생하지 않았으며, 추가적인 에피소드가 발생하여 이러한 2차 편두통의 개시를 1일로 하여 실시예 2를 다시 수행하였으나, 단, 35일에 투여를 중단한 후, 90일 (개체의 병력을 기초로 또 다른 편두통 발생이 예상되는 시점에서 약 5-6일전)에 다시 투여를 시작해 다시 40일 동안 (90일부터 130일까지) 계속 투여하였다. 편두통이 94-95일 또는 대략 94-95일에 발생할 것으로 예상되었지만, 편두통은 그 이후에도 또는 130일에 종료된 투여 기간 내내 발생하지 않았다.

[0042] 실시예 4

[0043] 60 kg 여성은 실시예 2 및 실시예 3의 남성과 비슷한 반복 패턴을 가진 만성적인 반복 편두통을 앓고 있었다. 이 여성에게 편두통이 시작되면 글리세릴 트리스(3-하이드록시부티레이트)를, 실시예 2 및 3에서와 같은 20 g이 아닌 15 g을, 실시예 2 및 3의 용법에 따라 자가-투여하도록 지시하였다. 실시예 2-3에 나타난 결과와 비슷한 완화가 관찰되었다.