



등록특허 10-2795284



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월11일
(11) 등록번호 10-2795284
(24) 등록일자 2025년04월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 69/675 (2006.01) *A61K 31/22* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 69/675 (2013.01)
A61K 31/22 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7004340
- (22) 출원일자(국제) 2018년07월19일
심사청구일자 2021년07월16일
- (85) 번역문제출일자 2020년02월13일
- (65) 공개번호 10-2020-0029547
- (43) 공개일자 2020년03월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/042948
- (87) 국제공개번호 WO 2019/018683
국제공개일자 2019년01월24일
- (30) 우선권주장
62/535,754 2017년07월21일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
WO2010120300 A1*
WO2016123229 A1*
JP2015057427 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문현

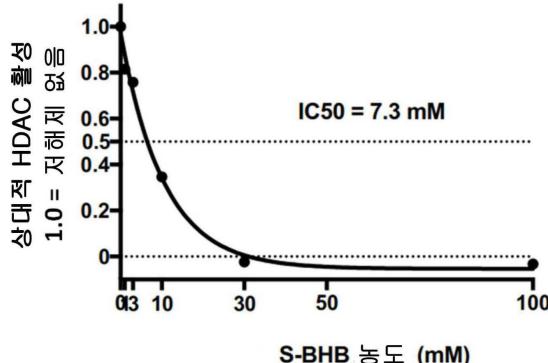
전체 청구항 수 : 총 25 항

심사관 : 최영희

(54) 발명의 명칭 베타-히드록시부티레이트 및 부탄디올의 S-거울상이성질체 및 이의 사용 방법

(57) 요약

다양한 구현예에서, 거울상이성질체적으로 풍부한 S-이성질체 S-BHB-S-1,3-부탄디올을 포함하는 화합물이 이의 사용 방법과 함께 제공된다.

대 표 도

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0056 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올을 포함하는 약학적 조성물로서,

치매 또는 기타 신경변성 장애의 치료에서 사용하거나,

대상에서 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 발병의 예방 또는 지연; 및/또는 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 하나 이상의 증상의 완화; 또는 알츠하이머병으로의 전알츠하이머 상태 또는 인지 장애의 진행의 예방 또는 지연에서 사용하거나, 또는,

인간 또는 동물 대상에서 유리 지방산의 상승된 혈장 수준에 의해 야기되거나, 이에 의해 악화되거나 이와 관련된 상태의 치료; 또는

체중 감량 또는 체중 증가와 관련된 상태의 치료; 또는

식욕 억제, 비만 치료, 체중 감량 촉진, 건강한 체중 유지 또는 지방 대 순수 근육의 비 감소; 또는

인지 장애, 신경변성 질환 또는 장애, 근육 손상, 피로 및 근육 피로로부터 선택되는 상태의 예방 또는 치료; 또는

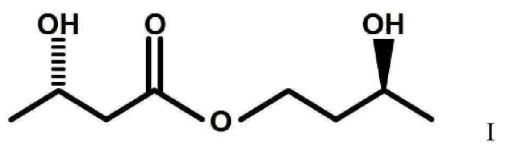
당뇨, 갑상선 기능 항진증, 대사 증후군 X로부터 선택된 상태를 겪는 대상의 치료, 또는 노인 환자의 치료; 또는

신경변성, 자유 라디칼 독성, 저산소 조건 또는 고혈당의 치료, 예방 또는 이의 영향의 감소; 또는

신경변성의 예방, 또는 이의 영향의 감소; 또는

알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증, 간질, 성상세포종, 다형성 교모세포종 및 혼팅턴무도병으로부터 선택된 신경변성 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에서 사용하기 위한 것이고,

식 I로 나타나는 거울상이성질체 S-BHB-S-1,3-부탄디올이 상기 조성물에 포함되는 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올의 적어도 60%를 구성하는, 약학적 조성물:



청구항 2

제 1 항에 있어서, 식 I의 거울상이성질체가

상기 조성물에 포함되는 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올의 적어도 90%; 또는

상기 조성물에 포함되는 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올의 적어도 95%; 또는

상기 조성물에 포함되는 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올의 적어도 99%

를 구성하는,

약학적 조성물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 따른 약학적 조성물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 제형으로서,

치매 또는 기타 신경변성 장애의 치료에서 사용하거나,

대상에서 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 발병의 예방 또는 지연; 및/또는 전알츠하이머 상태 및/또는

인지 장애의 하나 이상의 증상의 완화; 또는 알츠하이머병으로의 전알츠하이머 상태 또는 인지 장애의 진행의 예방 또는 자연에서 사용하거나, 또는,

인간 또는 동물 대상에서 유리 지방산의 상승된 혈장 수준에 의해 야기되거나, 이에 의해 악화되거나 이와 관련된 상태의 치료; 또는

체중 감량 또는 체중 증가와 관련된 상태의 치료; 또는

식욕 억제, 비만 치료, 체중 감량 촉진, 건강한 체중 유지 또는 지방 대 순수 근육의 비 감소; 또는

인지 장애, 신경변성 질환 또는 장애, 근육 손상, 피로 및 근육 피로로부터 선택되는 상태의 예방 또는 치료; 또는

당뇨, 갑상선 기능 항진증, 대사 증후군 X로부터 선택된 상태를 겪는 대상의 치료, 또는 노인 환자의 치료; 또는

신경변성, 자유 라디칼 독성, 저산소 조건 또는 고혈당의 치료, 예방 또는 이의 영향의 감소; 또는

신경변성의 예방, 또는 이의 영향의 감소; 또는

알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증, 간질, 성상세포종, 다형성 교모세포종 및 헌팅턴무도병으로부터 선택된 신경변성 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에서 사용하기 위한, 약학적 제형.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 제형이 복강내 투여, 국부 투여, 경구 투여, 흡입 투여, 경피 투여, 피하조직 데포 투여, 및 직장 투여로 이루어지는 군으로부터 선택된 요법을 통한 투여를 위한 것이고/이거나;

상기 제형이 멸균성이고/이거나;

상기 제형이 경구 투여되는 의약을 위한 FDA 제조 가이드라인을 충족하고/하거나;

상기 제형이 단위 투여 제형인,

약학적 제형.

청구항 5

베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올, 또는 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올 및 S-BHB 거울상이성질체; 및 영양학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 섭취가능한 식품 조성물로서,

치매 또는 기타 신경변성 장애의 개선에 사용하거나,

대상에서 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 발병의 예방 또는 자연; 및/또는 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 하나 이상의 증상의 완화; 또는 알츠하이머병으로의 전알츠하이머 상태 또는 인지 장애의 진행의 예방 또는 자연에서 사용하거나, 또는,

인간 또는 동물 대상에서 유리 지방산의 상승된 혈장 수준에 의해 야기되거나, 이에 의해 악화되거나 이와 관련된 상태의 개선; 또는

체중 감량 또는 체중 증가와 관련된 상태의 개선; 또는

식욕 억제, 비만 개선, 체중 감량 촉진, 건강한 체중 유지 또는 지방 대 순수 근육의 비 감소; 또는

인지 장애, 신경변성 질환 또는 장애, 근육 손상, 피로 및 근육 피로로부터 선택되는 상태의 예방 또는 개선; 또는

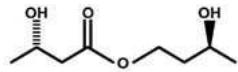
당뇨, 갑상선 기능 항진증, 대사 증후군 X로부터 선택된 상태를 겪는 대상의 개선, 또는 노인 환자의 개선; 또는

신경변성, 자유 라디칼 독성, 저산소 조건 또는 고혈당의 개선, 예방 또는 이의 영향의 감소; 또는

신경변성의 예방, 또는 이의 영향의 감소; 또는

알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증, 간질, 성상세포종, 다형성 교모세포종 및 혼팅턴무도병으로부터 선택된 신경변성 질환 또는 장애의 예방 또는 개선에서 사용하기 위한 것이고,

상기 S-BHB 거울상이성질체가 적어도 70%의 정제된 화합물이고, 식 I로 나타나는 거울상이성질체 S-BHB-S-1,3-부탄디올이 상기 섭취가능한 식품 조성물에 포함되는 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올의 적어도 60%를 구성하는, 섭취가능한 식품 조성물:



청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 섭취가능한 식품 조성물이 상기 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올 및 영양학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 섭취가능한 식품 조성물.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 섭취가능한 식품 조성물이 음료, 드링크, 식품 보충제, 식이 보충제, 기능성 식품, 또는 건강식을 포함하는, 섭취가능한 식품 조성물.

청구항 8

베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올, 또는 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올 및 S-BHB 거울상이성질체를 포함하는, 식품 보충제로서,

치매 또는 기타 신경변성 장애의 개선에 사용하거나,

대상에서 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 발병의 예방 또는 지연; 및/또는 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 하나 이상의 증상의 완화; 또는 알츠하이머병으로의 전알츠하이머 상태 또는 인지 장애의 진행의 예방 또는 지연에서 사용하거나, 또는,

인간 또는 동물 대상에서 유리 지방산의 상승된 혈장 수준에 의해 야기되거나, 이에 의해 악화되거나 이와 관련된 상태의 개선; 또는

체중 감량 또는 체중 증가와 관련된 상태의 개선; 또는

식욕 억제, 비만 개선, 체중 감량 촉진, 건강한 체중 유지 또는 지방 대 순수 근육의 비 감소; 또는

인지 장애, 신경변성 질환 또는 장애, 근육 손상, 피로 및 근육 피로로부터 선택되는 상태의 예방 또는 개선; 또는

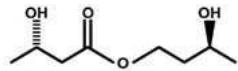
당뇨, 갑상선 기능 항진증, 대사 증후군 X로부터 선택된 상태를 겪는 대상의 개선, 또는 노인 환자의 개선; 또는

신경변성, 자유 라디칼 독성, 저산소 조건 또는 고혈당의 개선, 예방 또는 이의 영향의 감소; 또는

신경변성의 예방, 또는 이의 영향의 감소; 또는

알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증, 간질, 성상세포종, 다형성 교모세포종 및 혼팅턴무도병으로부터 선택된 신경변성 질환 또는 장애의 예방 또는 개선에서 사용하기 위한 것이고,

상기 S-BHB 거울상이성질체가 적어도 70%의 정제된 화합물이고, 식 I로 나타나는 거울상이성질체 S-BHB-S-1,3-부탄디올이 상기 식품 보충제에 포함되는 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올의 적어도 60%를 구성하는, 식품 보충제:



청구항 9

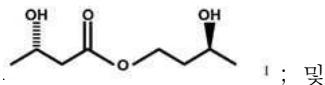
제 8 항에 있어서, 상기 식품 보충제가 상기 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올을 포함하는, 식품 보충제.

청구항 10

제 8 항에 있어서, 상기 식품 보충제가 상기 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올 및 S-BHB 거울상이성질체를 포함하는, 식품 보충제로서, 상기 S-BHB 거울상이성질체가 적어도 70%의 정제된 화합물인, 식품 보충제.

청구항 11

베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올, 또는 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올 및 S-BHB 거울상이성질체를 포함하는 식품 보충제로서, 상기 S-BHB 거울상이성질체가 적어도 70%의 정제된 화합물이고, 식 I로 나타나는 거울상이성질체 S-BHB-S-1,3-부탄디올이 상기 식품 보충제에 포함되는 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올의 적어도 60%를 구성하는, 식품 보충제



케톤체생성 식사의 하나 이상의 성분

을 포함하는 조성물로서,

치매 또는 기타 신경변성 장애의 개선에 사용하거나,

대상에서 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 발병의 예방 또는 치료; 및/또는 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 하나 이상의 증상의 완화; 또는 알츠하이머병으로의 전알츠하이머 상태 또는 인지 장애의 진행의 예방 또는 치료에서 사용하거나, 또는,

인간 또는 동물 대상에서 유리 지방산의 상승된 혈장 수준에 의해 야기되거나, 이에 의해 악화되거나 이와 관련된 상태의 개선; 또는

체중 감량 또는 체중 증가와 관련된 상태의 개선; 또는

식욕 억제, 비만 개선, 체중 감량 촉진, 건강한 체중 유지 또는 지방 대 순수 근육의 비 감소; 또는

인지 장애, 신경변성 질환 또는 장애, 근육 손상, 피로 및 근육 피로로부터 선택되는 상태의 예방 또는 개선; 또는

당뇨, 갑상선 기능 항진증, 대사 증후군 X로부터 선택된 상태를 겪는 대상의 개선, 또는 노인 환자의 개선; 또는

신경변성, 자유 라디칼 독성, 저산소 조건 또는 고혈당의 개선, 예방 또는 이의 영향의 감소; 또는

신경변성의 예방, 또는 이의 영향의 감소; 또는

알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증, 간질, 성상세포종, 다형성 교모세포종 및 헌팅턴무도병으로부터 선택된 신경변성 질환 또는 장애의 예방 또는 개선에서 사용하기 위한, 조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 S-BHB 거울상이성질체가 조성물에서 1% w/w 내지 25% w/w의 양으로 존재하고, 상기 S-BHB 거울상이성질체가 적어도 70%의 정제된 화합물이고/이거나;

상기 S-BHB 거울상이성질체가 조성물에서 5% w/w 내지 15% w/w의 양으로 존재하고, 상기 S-BHB 거울상이성질체가 적어도 70%의 정제된 화합물이고/이거나;

상기 S-BHB 거울상이성질체가 조성물에서 10% w/w의 양으로 존재하고, 상기 S-BHB 거울상이성질체가 적어도 70%의 정제된 화합물인,

조성물.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

케톤체생성 식사가 2:1 내지 10:1 의 지방 대 단백질 및 탄수화물의 질량비를 포함하고/거나;

케톤체생성 식사가 3:1 내지 6:1 의 지방 대 단백질 및 탄수화물의 질량비를 포함하고/거나;

케톤체생성 식사가 4:1 의 지방 대 단백질 및 탄수화물의 질량비를 포함하는,

조성물.

청구항 14

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 치매 또는 기타 신경변성 장애의 치료에서 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 15

제 3 항에 있어서, 치매 또는 기타 신경변성 장애의 치료에서 사용하기 위한 약학적 제형.

청구항 16

제 14 항에 있어서, 경도 인지 장애 또는 알츠하이머병의 치료에서 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 17

제 15 항에 있어서, 경도 인지 장애 또는 알츠하이머병의 치료에서 사용하기 위한 약학적 제형.

청구항 18

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 대상에서 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 발병의 예방 또는 지연, 및/또는 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 하나 이상의 증상의 완화, 또는 알츠하이머병으로의 전알츠하이머 상태 또는 인지 장애의 진행의 예방 또는 지연에서 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 19

제 3 항에 있어서, 대상에서 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 발병의 예방 또는 지연, 및/또는 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 하나 이상의 증상의 완화, 또는 알츠하이머병으로의 전알츠하이머 상태 또는 인지 장애의 진행의 예방 또는 지연에서 사용하기 위한 약학적 제형.

청구항 20

제 18 항에 있어서,

상기 대상이 50 세 이상의 임상적으로 정상인 인간 대상에서 A β 의 바이오마커 양성을 나타내고/내거나;

상기 대상이 무증상 대뇌 아밀로이드증을 나타내고/내거나;

상기 대상이 다운스트림 신경변성과 함께 대뇌 아밀로이드증을 나타내고/내거나;

상기 대상이 경도 인지 장애를 진단 받은 대상이고/이거나;

상기 대상이 0 초과 및 1.5 미만의 임상 치매 등급을 나타내고/내거나;

상기 대상이 알츠하이머병의 발병 위험이 있는,

약학적 조성물.

청구항 21

제 19 항에 있어서,

상기 대상이 50 세 이상의 임상적으로 정상인 인간 대상에서 A β 의 바이오마커 양성을 나타내고/내거나;

상기 대상이 무증상 대뇌 아밀로이드증을 나타내고/내거나;

상기 대상이 다운스트림 신경변성과 함께 대뇌 아밀로이드증을 나타내고/내거나;

상기 대상이 경도 인지 장애를 진단 받은 대상이고/이거나;

상기 대상이 0 초과 및 1.5 미만의 임상 치매 등급을 나타내고/내거나;

상기 대상이 알츠하이머병의 발병 위험이 있는,

약학적 제형.

청구항 22

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

인간 또는 동물 대상에서 유리 지방산의 상승된 혈장 수준에 의해 야기되거나, 이에 의해 악화되거나 이와 관련된 상태의 치료; 또는

체중 감량 또는 체중 증가와 관련된 상태의 치료; 또는

식욕 억제, 비만 치료, 체중 감량 촉진, 건강한 체중 유지 또는 지방 대 순수 근육의 비 감소; 또는

인지 장애, 신경변성 질환 또는 장애, 근육 손상, 피로 및 근육 피로로부터 선택되는 상태의 예방 또는 치료; 또는

당뇨, 갑상선 기능 항진증, 대사 증후군 X로부터 선택된 상태를 겪는 대상의 치료, 또는 노인 환자의 치료; 또는

신경변성, 자유 라디칼 독성, 저산소 조건 또는 고혈당의 치료, 예방 또는 이의 영향의 감소; 또는

신경변성의 예방, 또는 이의 영향의 감소; 또는

알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증, 간질, 성상세포종, 다형성 교모세포종 및 헌팅턴무도병으로부터 선택된 신경변성 질환 또는 장애의 예방 또는 치료

에서 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 23

제 3 항에 있어서,

인간 또는 동물 대상에서 유리 지방산의 상승된 혈장 수준에 의해 야기되거나, 이에 의해 악화되거나 이와 관련된 상태의 치료; 또는

체중 감량 또는 체중 증가와 관련된 상태의 치료; 또는

식욕 억제, 비만 치료, 체중 감량 촉진, 건강한 체중 유지 또는 지방 대 순수 근육의 비 감소; 또는

인지 장애, 신경변성 질환 또는 장애, 근육 손상, 피로 및 근육 피로로부터 선택되는 상태의 예방 또는 치료; 또는

당뇨, 갑상선 기능 항진증, 대사 증후군 X로부터 선택된 상태를 겪는 대상의 치료, 또는 노인 환자의 치료; 또는

신경변성, 자유 라디칼 독성, 저산소 조건 또는 고혈당의 치료, 예방 또는 이의 영향의 감소; 또는

신경변성의 예방, 또는 이의 영향의 감소; 또는

알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증, 간질, 성상세포종, 다형성 교모세포종 및 헌팅턴무도병으로부터 선택된 신경변성 질환 또는 장애의 예방 또는 치료

에서 사용하기 위한 약학적 제형.

청구항 24

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 대상에서 각성도를 촉진하거나 인지 기능을 개선하는데 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 25

제 3 항에 있어서, 대상에서 각성도를 촉진하거나 인지 기능을 개선하는데 사용하기 위한 약학적 제형.

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

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 교차 참조

[0002]

본 출원은 2017년 7월 21일자로 출원된 USSN 62/535,754 의 이익 및 우선권을 주장하고, 이는 모든 목적을 위해 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

정부 지원의 언급

[0004]

본 발명은 국립 보건원에 의해 수여된 허가 번호 R24DK085610 및 K08AG048354 하 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명의 특정한 권리를 갖는다.

배경 기술

[0005]

케톤체생성 식사 및 케톤체는 간질, 치매 및 노화 질환을 비롯한 다양한 인간 장애의 치료를 위해 논의된다. 케톤체는 공복 또는 격렬한 운동 중과 같은 신체의 에너지 저장고가 고갈될 때 당 대신으로서 작용하는 지방으로부터 생성되는 작은 화합물이다. 케톤체생성 식사는 매우 적은 당 또는 기타 탄수화물을 함유함으로써 케톤체의 생성을 자극한다. 인간의 주요 케톤체는 아세토아세테이트 (AcAc) 및 β -히드록시부티레이트 (BHB), 특히, BHB 의 R-거울상이성질체이다. 케톤체생성 식사는 간질에 대한 치료법으로서 임상적으로 사용되지만, 이들은 흔히 장기간 고착되기가 어렵다. 매우 높은 지방 함량 (및 낮은 탄수화물 함량) 은 케톤체

생성 식사 식품을 입맛에 맞지 않게 할 수 있으며, 때때로 위장 문제, 신장 결석, 고콜레스테롤 및 기타 부작용을 야기할 수 있다.

[0006] BHB 의 R-거울상이성질체는 세포 에너지 생성을 위한 보급 (currency) 인 대사성 중간체이지만, 또한 에너지 생산과는 별개로 여러 신호전달 기능을 갖는다. 에너지 및 신호전달 기능 중 하나 또는 둘 모두는 인간 질환에 대한 BHB 의 효과에 중요할 수 있다. 포도당 부족, 예를 들어 공복 또는 격렬한 운동 중, BHB 는 지방 조직에 저장된 에너지가 연료로 전환되는 보급이고, 이는 세포에 의해 신체 전반에 걸쳐 이의 기능을 유지하도록 사용될 수 있다. 지방 조직으로부터 동원된 지방은 간으로 운반되어, BHB 로 전환된다. BHB 는 혈액에서 모든 조직으로 순환한다. 세포로 흡수된 후, BHB 는 추가로 ATP 로 대사되는 아세틸-CoA 를 생성하기 위해 미토콘드리아에서 분해된다. 이는 BHB 의 표준 "에너지 보급" 기능이다.

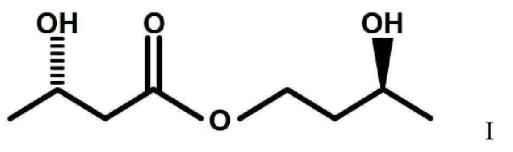
[0007] 또한, BHB 는 여러 신호전달 기능을 갖는 것으로 여겨진다. 이들 중 대부분은 BHB 분자 그 자체의 작용이기 때문에, 에너지 보급으로서의 이의 기능과 독립적이고, 일반적으로 아세틸-CoA 및 ATP 로 이의 대사의 2차 효과가 아니다. 신호전달 기능은 비제한적으로 하기를 포함할 수 있다: 부류 I 및 IIa 히스톤 데아세틸라아제의 저해, 이때 히스톤 변형 및 유전자 발현의 변화뿐 아니라 아세틸화 상태 및 비-히스톤 단백질의 활성의 변화가 유도됨; 2) 아세틸-CoA 로의 대사는 아세틸트랜스페라아제 효소에 대한 기질로서 작용하기 위한 아세틸-CoA 의 세포 생산을 증가시켜, 데아세틸라아제 저해로서 히스톤 및 비-히스톤 단백질 아세틸화의 유사한 변화를 유도함; 3) 리신-아세틸화로서 유사한 효과를 가질 수 있는 리신- β -히드록시부티릴화 형태의 히스톤 및 가능하게는 기타 단백질에 대한 공유 부착; 4) 지방 조직 대사에서 수득한 변화와 함께 히드록시카르복실산 수용체 2 (HCAR2) 수용체의 결합 및 활성화; 5) 교감 신경계 활성화 및 전신 대사율에서 수득한 변화와 함께 유리 지방산 수용체 3 (FFAR3) 수용체의 결합 및 저해; 및 6) NOD-유사 수용체 3 (NLRP3) 인플라마좀 (inflamasome) 의 저해.

발명의 내용

[0008] 특정한 구현예에서, 베타-히드록시부티레이트의 S 거울상이성질체 (S-BHB) 가 R-거울상이성질체에 대해 관찰되는 자연 신호전달 활성을 보유하는 발견을 반영하는 조성물 및 방법이 본원에 제공된다. 그러나, S-거울상이성질체는 R-거울상이성질체에 비해 개선된 약동학을 제공한다. 특히, S-거울상이성질체는 실질적으로 개선된 혈청 반감기를 제공한다. 따라서, 특정한 구현예에서, BHB 또는 S-거울상이성질체의 사용 방법이 제공된다. 부가적으로, 이러한 화합물의 사용 방법뿐 아니라 신규한 화합물, S-BHB-S-1,3-부탄디올이 제공된다.

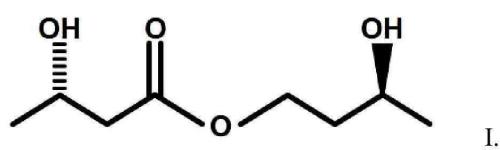
[0009] 본원에 고려된 다양한 구현예는 하기의 하나 이상을 포함할 수 있지만, 이에 제한될 필요는 없다:

[0010] 구현예 1: 식 I 에 따른 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올의 S 거울상이성질체를 포함하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 용매화물:



[0011]

[0012] 구현예 2: 식 I 로 나타나는 거울상이성질체 S-BHB-S-1,3-부탄디올이 풍부한 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올을 포함하는 조성물:



[0013]

[0014] 구현예 3: 구현예 2 에 있어서, 식 I 의 거울상이성질체가 적어도 약 90% 의 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올을 포함하는 상기 조성물에 포함되는 조성물.

[0015]

[0015] 구현예 4: 구현예 2 에 있어서, 식 I 의 거울상이성질체가 적어도 약 95% 의 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄디올을 포함하는 상기 조성물에 포함되는 조성물.

[0016]

[0016] 구현예 5: 구현예 2 에 있어서, 식 I 의 거울상이성질체가 적어도 약 99% 의 베타히드록시부티레이트-1,3-부탄

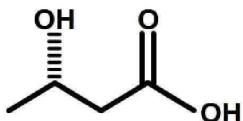
디올을 포함하는 상기 조성물에 포함되는 조성물.

[0017] 구현예 6: 구현예 1에 따른 화합물 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 제형.

[0018] 구현예 7: 하기를 포함하는 약학적 제형:

[0019] 약학적으로 허용가능한 담체; 및

[0020] 식 II로 나타나는 거울상이성질체 S-BHB 가 풍부한 베타-히드록시부티레이트:



II.

[0021] 구현예 8: 구현예 7에 있어서, 식 II의 거울상이성질체가 적어도 약 90%의 베타-히드록시부티레이트를 포함하는 상기 제형에 포함되는 제형.

[0023] 구현예 9: 구현예 7에 있어서, 식 II의 거울상이성질체가 적어도 약 95%의 베타-히드록시부티레이트를 포함하는 상기 제형에 포함되는 제형.

[0024] 구현예 10: 구현예 7에 있어서, 식 II의 거울상이성질체가 적어도 약 99%의 베타-히드록시부티레이트를 포함하는 상기 제형에 포함되는 제형.

[0025] 구현예 11: 구현예 6-10 중 어느 하나에 있어서, 상기 제형이 복강내 투여, 국부 투여, 경구 투여, 흡입 투여, 경피 투여, 피하조직 데포 투여, 및 직장 투여로 이루어지는 군으로부터 선택된 요법을 통한 투여를 위한 제형.

[0026] 구현예 12: 구현예 6-10 중 어느 하나에 있어서, 상기 제형이 실질적으로 멸균성인 제형.

[0027] 구현예 13: 구현예 6-12 중 어느 하나에 있어서, 상기 제형이 경구 투여된 의약을 위한 FDA 제조 가이드라인을 충족하는 제형.

[0028] 구현예 14: 구현예 6-13 중 어느 하나에 있어서, 상기 제형이 단위 투여 제형인 제형.

[0029] 구현예 15: 구현예 1에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및/또는 실질적으로 순수한 S-BHB 거울상이성질체, 및 영양학적으로 또는 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 섭취가능한 조성물.

[0030] 구현예 16: 구현예 15에 있어서, 상기 조성물이 구현예 1에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물을 포함하는 조성물.

[0031] 구현예 17: 구현예 15에 있어서, 상기 조성물이 실질적으로 순수한 S-BHB 거울상이성질체를 포함하는 조성물.

[0032] 구현예 18: 구현예 15-17 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물이 영양학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물.

[0033] 구현예 19: 구현예 18에 있어서, 상기 조성물이 식품, 음료, 드링크, 식품 보충제, 식이 보충제, 기능성 식품, 또는 건강식을 포함하는 조성물.

[0034] 구현예 20: 구현예 1에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및/또는 실질적으로 순수한 S-BHB 거울상이성질체를 포함하는 식품 보충제.

[0035] 구현예 21: 구현예 20에 있어서, 상기 조성물이 구현예 1에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물을 포함하는 식품 보충제.

[0036] 구현예 22: 구현예 20에 있어서, 상기 조성물이 실질적으로 순수한 S-BHB 거울상이성질체를 포함하는 식품 보충제.

[0037] 구현예 23: 하기를 포함하는 조성물:

[0038] 구현예 1에 따른 화합물 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및/또는 실질적으로 순수한 S-BHB 거울상이성질체를 포함하는 식품 보충제; 및

[0039] 하나 이상의 케톤체생성 식사의 성분.

- [0040] 구현예 24: 구현예 23 에 있어서, 화합물 및/또는 상기 실질적으로 순수한 S-BHB 거울상이성질체가 조성물에서 약 1% w/w 내지 약 25% w/w 의 양으로 존재하는 조성물.
- [0041] 구현예 25: 구현예 23 에 있어서, 화합물 및/또는 상기 실질적으로 순수한 S-BHB 거울상이성질체가 조성물에서 약 5% w/w 내지 약 15% w/w 의 양으로 존재하는 조성물.
- [0042] 구현예 26: 구현예 23 에 있어서, 화합물 및/또는 상기 실질적으로 순수한 S-BHB 거울상이성질체가 조성물에서 약 10% w/w 의 양으로 존재하는 조성물.
- [0043] 구현예 27: 구현예 23-26 중 어느 하나에 있어서, 케톤체생성 식사가 약 2:1 내지 약 10:1 의 지방 대 단백질 및 탄수화물의 질량비를 포함하는 조성물.
- [0044] 구현예 28: 구현예 23-26 중 어느 하나에 있어서, 케톤체생성 식사가 약 3:1 내지 약 6:1 의 지방 대 단백질 및 탄수화물의 질량비를 포함하는 조성물.
- [0045] 구현예 29: 구현예 23-26 중 어느 하나에 있어서, 케톤체생성 식사가 약 4:1 의 지방 대 단백질 및 탄수화물의 질량비를 포함하는 조성물.
- [0046] 구현예 30: 하기 단계를 포함하는, 치매 또는 기타 신경변성 장애의 치료 방법: 유효량의 구현예 1 에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및/또는 구현예 6-14 중 어느 하나에 따른 약학적 제형을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 단계.
- [0047] 구현예 31: 구현예 30 에 있어서, 상기 방법이 경도 인지 장애 또는 알츠하이머병의 치료를 포함하고, 하기를 포함하는, 방법:
- [0048] 경도 인지 장애 및/또는 알츠하이머병의 하나 이상의 증상을 완화시키기에 충분한 양의 구현예 1 에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및/또는 구현예 6-14 중 어느 하나에 따른 약학적 제형을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 단계.
- [0049] 구현예 32: 하기를 포함하는, 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 발병의 예방 또는 지연, 및/또는 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 하나 이상의 증상의 완화, 또는 알츠하이머병으로의 전알츠하이머 상태 또는 인지 장애의 진행의 예방 또는 지연 방법:
- [0050] 전알츠하이머 인지 장애의 발병의 예방 또는 지연, 및/또는 전알츠하이머 인지 장애의 하나 이상의 증상의 완화, 및/또는 알츠하이머병으로의 전알츠하이머 인지 장애의 진행을 예방 또는 지연시키기에 충분한 양의 구현예 1 에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및/또는 구현예 6-14 중 어느 하나에 따른 약학적 제형을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 단계.
- [0051] 구현예 33: 구현예 32 에 있어서, 상기 방법이 전알츠하이머 인지 장애로의 인지적으로 무증상인 전알츠하이머 상태의 전이를 예방 또는 지연시키는 방법인, 방법.
- [0052] 구현예 34: 구현예 32 에 있어서, 상기 방법이 전알츠하이머 인지 장애의 발병을 예방 또는 지연시키는 방법인, 방법.
- [0053] 구현예 35: 구현예 32 에 있어서, 상기 방법이 전알츠하이머 인지 장애의 하나 이상의 증상을 완화시키는 단계를 포함하는, 방법.
- [0054] 구현예 36: 구현예 32 에 있어서, 상기 방법이 알츠하이머병으로의 전알츠하이머 인지 장애의 진행을 예방 또는 지연시키는 단계를 포함하는, 방법.
- [0055] 구현예 37: 구현예 30-36 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상이 50 세 이상의 임상적으로 정상인 인간 대상에서 A β 의 바이오마커 양성을 나타내는, 방법.
- [0056] 구현예 38: 구현예 30-37 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상이 무증상 대뇌 아밀로이드증을 나타내는, 방법.
- [0057] 구현예 39: 구현예 30-37 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상이 다운스트림 신경변성과 함께 대뇌 아밀로이드증을 나타내는, 방법.
- [0058] 구현예 40: 구현예 39 에 있어서, 상기 다운스트림 신경변성이 tau, 및 FDG 흡수로 이루어지는 군으로부터 선택된 뉴런 손상의 하나 이상의 상승된 마커에 의해 결정되는, 방법.

- [0059] 구현예 41: 구현예 30-36 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상이 경도 인지 장애를 진단 받은 대상인, 방법.
- [0060] 구현예 42: 구현예 30-41 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상이 0 초과 및 약 1.5 미만의 임상 치매 등급를 나타내는, 방법.
- [0061] 구현예 43: 구현예 30-36 중 어느 하나에 있어서, 대상이 알츠하이머병의 발병 위험이 있는, 방법.
- [0062] 구현예 44: 구현예 30-43 중 어느 하나에 있어서, 대상이 알츠하이머병을 가질 가족성 위험을 갖는, 방법.
- [0063] 구현예 45: 구현예 30-43 중 어느 하나에 있어서, 대상이 가족성 알츠하이머병 (FAD) 돌연변이를 갖는, 방법.
- [0064] 구현예 46: 구현예 30-43 중 어느 하나에 있어서, 대상이 APOE ε 4 대립유전자를 갖는, 방법.
- [0065] 구현예 47: 구현예 30-46 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물의 투여가 알츠하이머병으로의 MCI 의 진행을 지연 또는 예방시키는, 방법.
- [0066] 구현예 48: 구현예 30-47 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 Aβ 42, sAPPβ, 총-Tau (tTau), 포스포-Tau (pTau), APPneo, 가용성 Aβ 40, pTau/Aβ 42 비 및 tTau/Aβ 42 비로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 성분의 CSF 내 수준의 감소 및/또는 Aβ 42/Aβ 40 비, Aβ 42/Aβ 38 비, sAPP α, sAPP α/sAPP β 비, sAPP α/Aβ 40 비, 및 sAPP α/Aβ 42 비로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 성분의 CSF 내 수준의 증가를 생성하는, 방법.
- [0067] 구현예 49: 구현예 30-48 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 대상의 인지 능력의 개선을 생성하는, 방법.
- [0068] 구현예 50: 구현예 30-48 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 대상의 임상 치매 순위 (CDR) 의 개선, 안정화, 또는 감소율의 감소를 생성하는, 방법.
- [0069] 구현예 51: 대상의 뇌에서의 간질성 활성 (epileptiform activity) 을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 구현예 1 에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및/또는 구현예 6-14 중 어느 하나에 따른 약학적 제형을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0070] 구현예 52: 구현예 51 에 있어서, 상기 유효량이 상기 대상의 뇌에서의 간질성 활성을 감소시키기에 충분한, 방법.
- [0071] 구현예 53: 하기를 포함하는, 간질, 파킨슨병, 심부전, 외상성 뇌 손상, 뇌졸중, 출혈성 쇼크, 체액 소생술 후 급성 폐 손상, 급성 신장 손상, 심근경색, 심근 허혈, 당뇨, 다형성 교모세포종, 당뇨성 신경병증, 전립선암, 근위축성 측색 경화증, 헌팅턴병, 피부 T 세포 램프종, 다발성 골수종, 말초성 T 세포 램프종, HIV, 니에만피크 형 C 질환, 연령-관련 황반 변성, 통풍, 동맥경화증, 류마티스 관절염 및 다발성 경화증 중 하나 이상의 대상에서의 치료 방법:
- [0072] 유효량의 구현예 1 에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및/또는 구현예 6-14 중 어느 하나에 따른 약학적 제형을 상기 대상에게 투여하는 단계.
- [0073] 구현예 54: 구현예 55 에 있어서, 치료적 유효량이 상기 대상의 뇌에서의 간질성 활성을 감소시키기에 충분한, 방법.
- [0074] 구현예 55: 인간 또는 동물 대상에서 유리 지방산의 상승된 혈장 수준에 의해 야기되고, 이에 의해 악화되거나 이와 관련된 상태의 치료 방법으로서, 방법이 유효량의 구현예 1 에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및/또는 구현예 6-14 중 어느 하나에 따른 약학적 제형을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0075] 구현예 56: 체중 감량 또는 체중 증가와 관련된 상태의 치료 방법으로서, 방법이 유효량의 구현예 1 에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및/또는 구현예 6-14 중 어느 하나에 따른 약학적 제형을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0076] 구현예 57: 식욕 억제, 비만 치료, 체중 감량 촉진, 건강한 체중 유지 또는 지방 대 순수 근육의 비 감소 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 구현예 1 에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및/또는 구현예 6-14 중 어느 하나에 따른 약학적 제형을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0077] 구현예 58: 인지 장애, 신경변성 질환 또는 장애, 근육 손상, 피로 및 근육 피로로부터 선택되는 상태의 예방

또는 치료 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 구현예 1에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및/또는 구현예 6-14 중 어느 하나에 따른 약학적 제형을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0078] 구현예 59: 당뇨, 갑상선 기능 항진증, 대사 증후군 X로부터 선택된 상태를 겪는 대상의 치료, 또는 노인 환자의 치료 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 구현예 1에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및/또는 구현예 6-14 중 어느 하나에 따른 약학적 제형을 이에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0079] 구현예 60: 신경변성, 자유 라디칼 독성, 저산소 조건 또는 고혈당의 치료, 예방 또는 이의 영향의 감소 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 구현예 1에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및/또는 구현예 6-14 중 어느 하나에 따른 약학적 제형을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0080] 구현예 61: 신경변성의 치료, 예방, 또는 이의 영향의 감소 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 구현예 1에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및/또는 구현예 6-14 중 어느 하나에 따른 약학적 제형을 포함하는, 방법.

[0081] 구현예 62: 구현예 60 또는 61에 있어서, 신경변성이 노화, 외상, 산소결핍 또는 신경변성 질환 또는 장애에 의해 야기되는, 방법.

[0082] 구현예 63: 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증, 간질, 성상세포종, 다형성 교모세포종 및 헌팅턴무도병으로부터 선택된 신경변성 질환 또는 장애의 예방 또는 치료 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 구현예 1에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및/또는 구현예 6-14 중 어느 하나에 따른 약학적 제형을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0083] 구현예 64: 대상에서 각성도 (alertness)를 촉진하거나 인지 기능을 개선하는 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 구현예 1에 따른 화합물, 및/또는 구현예 2-5 중 어느 하나에 따른 조성물, 및/또는 구현예 6-14 중 어느 하나에 따른 약학적 제형을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0084] 구현예 65: 구현예 30-64 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상이 인간인, 방법.

[0085] 구현예 66: 구현예 30-64 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상이 비-인간 포유류인, 방법.

정의

[0087] 본원에서 사용되는, 어구 "이를 필요로 하는 대상"은 본원에 열거된 질환 또는 상태를 겪거나 겪을 위험에 처한 (예를 들어, 취약한 예컨대 유전적으로 취약한), 아래 기재된 바와 같은, 대상을 지칭한다.

[0088] 용어 "대상", "개체" 및 "환자"는 호환되게 사용될 수 있고, 포유류, 바람직하게는 인간 또는 비인간 영장류, 뿐만 아니라 가축 포유류 (예를 들어, 개과 또는 고양이과), 실험실 포유류 (예를 들어, 마우스, 랙트, 토끼, 햄스터, 기니아 퍼그), 및 농업용 포유류 (예를 들어, 말과, 소과, 돼지과, 양과)을 의미한다. 다양한 구현예에서, 대상은 병원, 정신 병동 시설에서의 주치의 또는 다른 건강 종사자의 관리 하의, 외래 환자로서의 또는 다른 임상 상황 하의 인간 (예를 들어, 성인 남성, 성인 여성, 사춘기 남성, 사춘기 여성, 남성 어린이, 여성 어린이) 일 수 있다. 특정한 구현예에서, 대상은 주치의 또는 다른 건강 종사자의 관리 또는 처방 하에 있지 않을 수 있다.

[0089] "유효량"은, 요망되는 치료 또는 예방 결과를 달성하기 위해, 필수적인 투여량에서 및 시간 동안, 효과적인 양을 지칭한다. "치료적 유효량"은 인자 예컨대 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중, 및 개체에서 요망되는 응답을 유발하는 의약의 능력에 따라 다를 수 있다. 치료적 유효량은 또한 치료제의 임의의 독성 또는 유해 효과가 실질적으로 부재하거나 또는 치료적으로 유익한 효과가 압도적으로 많은 경우의 양이다. 특정한 구현예에서, 용어 "치료적 유효량"은 포유류 (예를 들어, 환자 또는 비인간 포유류)에서 질환 또는 장애를 "치료"하는데 효과적인 활성제 또는 이를 포함하는 조성물의 양을 지칭한다. 한 구현예에서, 치료적 유효량은 병리학, 예컨대 경도 인지 장애 (MCI), 알츠하이머병 (AD), 간질, 파킨슨병, 심부전, 외상성 뇌 손상, 뇌 출중, 출혈성 쇼크, 체액 소생술 후 급성 폐 손상, 급성 신장 손상, 심근경색, 심근 허혈, 당뇨, 다형성 교모세포종, 당뇨성 신경병증, 전립선암, 근위축성 측색 경화증, 헌팅턴병, 피부 T 세포 림프종, 다발성 골수종, 말초성 T 세포 림프종, HIV, 니에만피크형 C 질환, 연령-관련 황반 변성, 통풍, 동맥경화증, 류마티스 관절염 다발성 경화증, 등과 관련된 하나 이상의 증상을 개선시키기에 충분한 양이다. 특정한 구현예에서, 유효량은 진행 또는 질환을 예방하고, 진행을 지연시키거나, 질환의 퇴행을 야기하기에 충분하거나, 질환에 의해 야기되는

증상을 감소시킬 수 있는 양이다.

[0090] "예방적 유효량"은 요망되는 예방적 결과를 달성하기 위해, 필수적인 투여량에서 몇 시간 동안, 효과적인 양을 지칭한다. 전형적으로 그러나 필수적으로는 아니고, 예방적 용량은 대상에서 질환에 앞서 또는 질환의 초기 단계에 사용되므로, 예방적 유효량은 치료적 유효량보다 적다.

[0091] 본원에서 사용되는 용어 "치료", "치료하는", 또는 "치료하다"는 질환 또는 상태의 증상 또는 병리에 대해 요망되는 효과를 놓는 작용, 특히 본원에 기재된 조성물을 이용하여 실현될 수 있는 것들을 지칭하고, 심지어는 치료되고 있는 질환 또는 상태의 하나 이상의 측정가능한 마커의 최소 변화 또는 개선을 포함할 수 있으나, 그에 제한되지 않는다. 치료는 또한 이 용어가 적용되는 질환 또는 상태, 또는 이러한 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상의 발병을 자연시키거나, 이의 진행을 지체 또는 역전시키거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이를 경감 또는 예방하는 것을 의미한다. "치료", "치료하는", 또는 "치료하다"가 반드시 질환 또는 상태, 또는 그와 관련된 증상의 완전한 박멸 또는 치유를 나타내는 것은 아니다. 하나의 구현예에서, 치료는 치료되고 있는 질환의 적어도 하나의 증상의 개선을 포함한다. 개선은 부분적이거나 또는 완전할 수 있다. 이 치료를 받는 대상은 이를 필요로 하는 임의의 대상이다. 임상 개선의 예시적 마커는 통상의 기술자에게 분명 할 것이다.

[0092] 용어 "완화하는"은 병태 또는 질환의 하나 이상의 증상의 감소 또는 제거, 및/또는 병태 또는 질환의 하나 이상의 증상의 발병 또는 중증도의 속도 감소 또는 자연, 및/또는 병태 또는 질환의 예방을 의미한다.

[0093] 본원에서 사용되는, 어구 "적어도 하나의 증상을 개선한다" 또는 "하나 이상의 증상을 개선한다" 또는 이의 등 가물은, 병태 또는 질환의 하나 이상의 증상의 감소, 제거, 또는 예방을 지칭한다.

[0094] 용어 "활성제"는 약리학적 작용을 발휘하고, 본원에 기재된 하나 이상의 상태/질병 (예를 들어, 알츠하이머병) 을 치료, 예방 또는 완화시킬 수 있는 화학적 물질 또는 화합물을 지칭한다. 논의되는 활성제의 예는 본원에 기재된 S-BHB 및 S-BHB-S-1,3-부탄디올을 포함한다.

[0095] 거울상이성질체와 관련하여 사용되는 경우 용어 "실질적으로 순수한"은 하나의 특정 거울상이성질체 (예를 들어, S 거울상이성질체) 가 실질적으로 이의 입체이성질체를 갖지 않음을 나타낸다. 다양한 구현예에서, 실질적으로 순수한은 특정 거울상이성질체가 적어도 70%, 또는 적어도 80%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 정제된 화합물이라는 것을 나타낸다. 실질적으로 순수한 거울상이성질체의 제조 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다.

도면의 간단한 설명

[0096] 도 1은 BHB의 R- 및 S- 거울상이성질체 (R-BHB 및 S-BHB 각각)의 구조, 1,3-부탄디올의 R- 및 S- 거울상이성질체의 구조, 및 R-BHB-R-1,3-부탄디올 및 S-BHB-S-13, 부탄디올의 구조를 예시한다. 부탄디올의 배향은 BHB 및 부탄디올이 "헤드 투 헤드 (head to head)" 연결됨에 따라 에스테르에서 역전됨을 유의한다.

도 2는 BHB의 R-거울상이성질체 (R-BHB)의 나트륨 염 (상부) 및 S-거울상이성질체 (S-BHB)의 나트륨 염 (하부)에 의한 HDAC 저해를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0097] 특정한 구현예에서, 베타-히드록시부티레이트의 S-거울상이성질체 (S-BHB)가 R-거울상이성질체에 대해 관찰되는 자연 신호전달 활성을 보유하는 발견을 반영하는 조성물 및 방법이 본원에 제공된다. 그러나, S-거울상이성질체는 R-거울상이성질체에 비해 개선된 약동학을 제공한다. 특히, S-거울상이성질체는 특히 실질적으로 개선된 혈청 반감기를 제공한다. 따라서, 특정한 구현예에서, BHB의 S-거울상이성질체의 사용 방법이 제공된다. 부가적으로, 신규 화합물, S-BHB-S-1,3-부탄디올뿐 아니라 이러한 화합물의 사용 방법이 제공된다.

[0098] 베타-히드록시부티레이트 (BHB)는 키랄 분자이고, R-BHB는 정상 포유류 대사에서 쉽게 소비되고 생성되는 거울상이성질체이다. 따라서, BHB의 신속한 이화 작용에 의존하는 신호전달 기능 또는 기타 효과는 단지 R-거울상이성질체에만 관련된다. 그러나, BHB의 직접 작용인 신호전달 기능은 수반된 단백질의 입체선택성에 따라 S-BHB에 의해 부분적으로 또는 전체적으로 재현된다는 것을 발견하였다. 실제로, 본원에 기재된 몇몇 직접 신호전달 기능은 비입체선택성인 것으로 나타난다.

[0099] 예를 들어, BHB에 의한 HDAC 저해의 입체선택성은 이전에 알려지지 않았다. 그러나, 본원에 입증된 바와

같이 (예를 들어 실시예 1 및 도 2 참조), S-BHB 거울상이성질체는 HDAC 활성의 효과적인 저해제 (IC₅₀=7.3mM)이고, 놀랍게도, R-BHB 보다 더욱 효과적인데, 이는 가능하게는 R-BHB 가 신속하게 대사되기 때문이다.

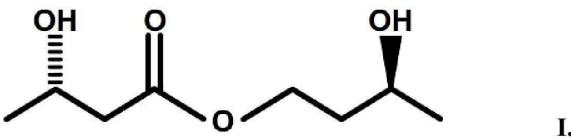
[0100] 부가적으로, S-BHB 는 R-BHB 에 비해 다소 더 낮은 친화력을 갖더라도, GPCR HCAR2 에 결합할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0101] 또한, 포유류에 투여될 때, S-BHB 는 또한 인플라마좀 활성화를 차단할 수 있다고 여겨진다. 이는 NLRP3 인플라마좀 활성화의 시험관 내 검정으로서 지질다당류 처리된 골수-유래 마크로파지 세포에서 카스파아제-1 활성화를 사용하는 것을 포함하는 검정에서 S-BHB 를 시험함으로써 용이하게 평가될 수 있다.

[0102] 상기의 관점에서, S-BHB 뿐 아니라 에스테르 (S-BHB-S-1,3-부탄디올) 는, S-BHB 가 R-BHB 와 공유하는 신호전달 활성을 통해 치료적으로 유용할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0103] 따라서, 특정한 구현예에서, BHB 의 S-거울상이성질체 (예를 들어, 도 1 참조) 의 투여를 포함하는 방법 또는 대상 (예를 들어, 인간 또는 비-인간 포유류) 에 투여될 때 BHB 의 S-거울상이성질체를 생성하도록 대사되는 화합물이 본원에 제공된다.

[0104] 따라서, 특정한 구현예에서, BHB-1,3-부탄디올의 S-거울상이성질체인 화합물이 제공되고, 이는 하기 식 I 로 나타난 바와 같은 표시된 S-BHB-S-1,3-부탄디올이다:



[0105] 특정한 구현예에서, 이러한 화합물은 실질적으로 순수한 S-BHB-S-1,3-부탄디올로 제공된다.

[0106] 본원에 고려된 화합물, 조성물, 및 제형은 도 1 에 나타난 S-거울상이성질체 (예를 들어 S-BHB, 및 S-BHB-1,3-부탄디올) 가 풍부하다. 본원에 이용된 용어 "풍부한" 은 풍부한 거울상이성질체의 수준이 거울상이성질체가 전형적으로 라세미 혼합물에서 존재/제조될 수 있는 수준보다 더 높은 것을 의미한다. 백분율 풍부 (enrichment) 가 언급되는 경우, 풍부한 거울상이성질체는 존재하는 라세미 혼합물 (예를 들어, 전체 BHB, 또는 BHB-1,3-부탄디올) 의 백분율을 구성한다. 일반적으로, S-BHB, 또는 S-BHB-S-1,3-부탄디올은 전체 BHB, 또는 BHB-1,3-부탄디올 라세미 혼합물의 60%, 또는 적어도 70%, 또는 적어도 80%, 또는 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 95%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99% 로 거울상이성질체적으로 풍부하다. 특정한 구현예에서, S-BHB, 또는 S-BHB-S-1,3-부탄디올 거울상이성질체는 실질적으로 순수하다.

[0107] 특정한 구현예에서, S-BHB-S-1,3-부탄디올 거울상이성질체는 리파아제 효소의 존재 하에서 에틸 (3S)-히드록시부티레이트 및 (3S)-1,3-부탄디올 간의 트랜스에스테르화 반응을 수행하는 것을 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 특정한 구현예에서, 반응은 약 96 시간의 기간 동안 약 40°C 에서 실시될 수 있다.

[0108] 반응 생성물은 당업자에게 잘 알려진 표준 방법을 사용하여 정제될 수 있다. 예를 들어, 하나의 예시적이지만 비제한적인 구현예에서, 반응의 생성물은 와이핑 필름 증류 (wiped film distillation (GMP)) 에 공급될 수 있다. 이는 탈기 패스, 개시 물질을 제거하기 위한 제 2 경질 컷 패스, 및 이후 최종 패스를 포함한다. 하나의 예시적이지만 비제한적인 구현예에서, 최종 패스의 조건은 1.8 Ton 에서 145°C 이다. 상응하는 R-거울상이성질체의 제조 및 정제는 미국 특허 번호: 8,642,654 B2 에 기재되어 있고, 그에 제공된 교시를 사용하여, 당업자는 본원에 기재된 S-거울상이성질체를 임의의 원하는 수준의 순도로 용이하게 제조할 수 있다.

[0109] S-BHB-S-1,3-부탄디올의 샘플 (예를 들어, (3S, 3S') 거울상이성질체에 대해 풍부한) 은 경구 섭취될 때 (3S)-히드록시부티레이트의 혈액 수준을 어느 정도 상승시키는 것으로 여겨진다. 따라서, S-BHB-S-1,3-부탄디올 거울상이성질체는 (3S)-히드록시부티레이트를 대상에 전달하는 효과적인 수단을 나타낸다. 그러나, 특정한 구현예에서, S-BHB 거울상이성질체는 직접 투여될 수 있다.

[0110] 본원에 기재된 방법이 본원에 기재된 S-거울상이성질체 (예를 들어, S-BHB-S-1,3-부탄디올, 및 S-BHB 또는 이의 조성물/제형) 의 투여를 언급할 때, S-거울상이성질체(들)이 투여된 조성물에서 풍부한 (예를 들어, 풍부한 것은 상기 기재된 바와 같음) 것이 고려된다. 특정한 구현예에서, S-거울상이성질체(들)은 실질적으로 순수하다. 유사하게, 본원에 기재된 조성물, 제형에서, 조성물/제형의 BHB 또는 BHB-1,3-부탄디올 성분은 S-거울상이성질체에 대해 풍부한 (예를 들어, 풍부한 것은 상기 기재된 바와 같음) 것이 고려된다. 특정한 구현예

에서, 조성물/제형의 BHB 또는 BHB-1,3-부탄디올 성분은 실질적으로 순수하다.

[0112] 본원에 기재된 S-거울상이성질체 (예를 들어, S-BHB-S-1,3-부탄디올, 및 S-BHB (도 1 참조) 는 지방산의 혈장 수준을 감소시키는데 효과적인 것으로 여겨진다. 따라서, 특정한 구현예에서, 이러한 화합물, 및 이러한 화합물을 포함하는 조성물/제형은 대상 (예를 들어, 인간 또는 비인간 포유류) 의 혈장을 순환하는 유리 지방산의 수준을 감소시키기 위해 사용될 수 있다고 여겨진다. 이와 같이, 이들은 인간 또는 비인간 동물 대상에서 유리 지방산의 상승된 혈장 수준에 의해 야기되고, 이에 의해 악화되거나 이와 관련된 상태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 특정한 구현예에서, 인간 또는 동물 대상은 하나 또는 둘 모두의 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 이 거울상이성질체를 포함하는 조성물/제형의 이에 대한 투여를 포함하는 방법으로 치료될 수 있다. 대상의 상태는 이로 인해 개선 또는 완화될 수 있다.

[0113] 유리 지방산의 상승된 혈장 수준에 의해 야기되고, 이에 의해 악화되거나 이와 관련된 상태는 비제한적으로 신경변성 질환 또는 장애, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병; 저산소 상태, 예를 들어 협심증, 극심한 육체 운동 (extreme physical exertion), 간헐적 과행, 저산소증, 뇌졸중 및 심근경색; 인슐린 저항성 상태, 예를 들어 감염, 스트레스, 비만, 당뇨 및 심부전; 및 감염 및 자가면역 질환을 비롯한 염증성 상태를 포함한다.

[0114] 지방산의 혈장 수준을 감소시키는 것 이외에, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 (예를 들어, S-BHB-S-1,3-부탄디올, 및 S-BHB) 는 뇌의 식욕 중심에 작용하는 것으로 여겨진다. 특히, 이러한 거울상이성질체는 뇌의 식욕 중심의 다양한 식욕부진성 신경펩티드 (감소된 음식 섭취 및 감소된 식욕과 관련된 것으로 알려진 신경펩티드) 의 수준을 증가시킬 수 있고, 또한 높은 수준의 말로닐 CoA (감소된 식욕 및 음식 섭취와 관련된 대사물질) 를 유도할 수 있다고 여겨진다.

[0115] 따라서, 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 (예를 들어, S-BHB-S-1,3-부탄디올, 및 S-BHB) 및 이의 조성물/제형은 체중 감량 또는 체중 증가가 관련되는 상태의 치료에 유용한 것으로 여겨진다. 예를 들어, 거울상이성질체 및/또는 이의 조성물/제형은 대상에서 식욕 억제, 비만 치료, 체중 감량 촉진, 건강한 체중 유지 또는 지방 대 순수 균육의 비를 감소시키는데 사용될 수 있다. 다양한 구현예에서, 각각의 경우 대상은 건강한 대상 또는 손상된 대상일 수 있다. 건강한 대상은, 예를 들어 신체적 성능 및/또는 신체적 외관이 중요한 건강한 체중의 개체일 수 있다. 예는 비제한적으로, 군대, 운동선수, 보디빌더 및 패션 모델의 구성원을 포함한다. 손상된 대상은 건강하지 않은 체중의 개체, 예를 들어 과체중, 임상적 비만 또는 임상적 초비만인 개체일 수 있다. 손상된 대상은 대안적으로 임상적 상태, 예를 들어 하기 열거된 상태를 겪는 건강하거나 건강하지 않은 체중의 개체일 수 있다.

[0116] 건강한 체중의 개체는 전형적으로 체질량 지수 (BMI) 가 약 18.5 내지 약 24.9 이고, 과체중인 개체는 전형적으로 체질량 지수 (BMI) 가 약 25 내지 약 29.9 이고, 임상적 비만인 개체는 전형적으로 체질량 지수가 약 30 내지 39.9 이고, 임상적 초비만인 개체는 전형적으로 체질량 지수가 약 40 이상이다.

[0117] 지방산의 혈장 수준을 감소시키고, 뇌의 식욕 중심에 작용하는 것 이외에, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 (예를 들어, S-BHB-S-1,3-부탄디올, 및 S-BHB) 및 이의 조성물/제형은, 뇌 인산화 전위 및 ATP 가수분해의 $\Delta G'$ 를 증가시킴으로써 뇌 대사 효율을 증가시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 (예를 들어, S-BHB-S-1,3-부탄디올, 및 S-BHB) 및 이의 조성물/제형은 개선된 인지 기능을 촉진할 수 있고, 인지 장애를 치료하거나 신경변성 영향을 감소시키기 위해 사용될 수 있다고 여겨진다.

[0118] 또한, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 (예를 들어, S-BHB-S-1,3-부탄디올, 및 S-BHB) 및 이의 조성물/제형은 실방핵 (뇌의 식욕 중심) 및 해마 (기억에 중요한 것으로 알려진 뇌의 부분) 둘 모두에서 신경펩티드 뇌 유도 향신경성 인자 (Brain Derived Neurotropic Factor (BDNF)) 의 수준을 증가시킬 수 있는 것으로 여겨진다. BDNF 는 기저핵 및 다른 관심 영역에서의 아폽토시스를 예방하고, 뉴런 성장을 촉진하는 것으로 알려져 있고, 따라서 본원에 기재된 거울상이성질체 및/또는 이의 조성물/제형에 의해 제조된 BDNF 의 증가된 수준은 신경변성을 저해하고, 저산소증 또는 외상 후 신경 조직 사멸을 제한하고, 신경 조직 성장을 촉진하는 것으로 예측된다.

[0119] 본원에 기재된 S-거울상이성질체 (예를 들어, S-BHB-S-1,3-부탄디올, 및 S-BHB) 및 이의 조성물/제형은 또한 식욕억제성 신경펩티드 코카인-및-암페타민 반응성 전사체 (Cocaine-and-Amphetamine Responsive Transcript (CART)) 의 수준을 증가시키는 것으로 여겨진다. CART 는 식욕을 감소시킬 뿐 아니라 각성도를 촉진하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 이의 조성물/제형에 의해 생성된 증가

된 수준의 CART 는 인지 기능을 개선시키는 것으로 예측된다. 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 이의 조성물/제형은 이에 따라 (a) 각성도 촉진 및 개선된 인지 기능; 및/또는 (b) 신경변성 저해에 유용한 것으로 예측된다.

[0120] 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 이의 조성물/제형은 각성도 촉진 또는 인지 기능 개선, 또는 인지 장애 치료에서 사용하기 위해 제공된다.

[0121] 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 이의 조성물/제형은 신경변성, 자유 라디칼 독성, 저산소 상태, 또는 과혈당증의 치료, 예방 또는 영향의 감소에서 사용하기 위해 제공된다.

[0122] 하나의 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 이의 조성물/제형은 신경변성의 치료, 예방, 또는 영향의 감소에서 사용하기 위해 제공된다. 따라서, S-거울상이성질체 및/또는 이의 조성물/제형은 임의의 특정 원인으로부터 유발된 신경변성의 치료, 예방 또는 영향의 감소를 위해 사용될 수 있다. 신경변성은 예를 들어 신경변성 질환 또는 장애, 또는 노화, 외상, 산소결핍 등에 의해 야기될 수 있다. 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 이의 조성물/제형을 사용하여 치료될 수 있는 신경변성 질환 또는 장애의 예는 비제한적으로 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 흑색 경화증, 간질, 성상세포증, 교모세포증, 및 헌팅턴무도병을 포함한다.

[0123] 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 이의 조성물/제형이 예방 또는 치료에 사용될 수 있는 상태의 추가의 예는 비제한적으로 근육 손상, 피로 및 근육 피로를 포함한다. 근육 손상 및 근육 피로는 건강하거나 손상된 대상에서 예방 또는 치료될 수 있다. 손상된 대상은 예를 들어 섬유근육통, 또는 근육통성 뇌척수염 (ME, 또는 만성 피로 증후군), 또는 이의 증상을 겪는 개체일 수 있다. 특정한 구현예에서 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 이의 조성물/제형은 당뇨, 대사 증후군 X 또는 갑상선 기능 항진증, 또는 노인 환자와 같은 상태를 겪는 대상을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0124] 특정한 구현예에서, 경도 인지 장애 (MCI) 또는 알츠하이머병의 방법이 제공되고, 여기서 방법은 하나 이상의 경도 인지 장애 및/또는 알츠하이머병의 증상을 완화시키기에 충분한 양으로 하나 이상의 본원에 기재된 S-거울상이성질체(들) 및/또는 이의 조성물/제형을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 수반한다. 유사하게, 또한 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 발병의 예방 또는 지연, 및/또는 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 하나 이상의 증상의 완화, 또는 전알츠하이머 상태 및/또는 인지 장애의 알츠하이머병으로의 진행의 예방 또는 지연을 위한 방법이 제공되고, 여기서 방법은 전알츠하이머 인지 장애의 발병의 예방 또는 지연, 및/또는 전알츠하이머 인지 장애의 하나 이상의 증상의 완화, 또는 전알츠하이머 인지 장애의 알츠하이머병으로의 진행의 예방 또는 지연을 위해 충분한 양으로 하나 이상의 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 이의 조성물/제형을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 수반한다. 특정한 구현예에서, 방법은 인지적 무증상 전알츠하이머 상태에서 전알츠하이머 인지 장애로 전이의 예방 또는 지연 방법이다. 특정한 구현예에서, 방법은 전알츠하이머 인지 장애의 하나 이상의 증상의 완화 단계를 포함한다. 특정한 구현예에서, 방법은 전알츠하이머 인지 장애의 알츠하이머병으로의 진행의 예방 또는 지연 단계를 포함한다. 특정한 구현예에서, 대상은 임상적 일반 대상 (예를 들어, 인간 대상 연령 50 세 이상)에서 A β 의 바이오마커 양성을 나타내는 것이다. 특정한 구현예에서, 대상은 무증상 대뇌 아밀로이드증을 나타낸다. 특정한 구현예에서, 대상은 다운스트림 신경변성과 함께 대뇌 아밀로이드증을 나타낸다 (예를 들어, tau, 및 FDG 흡수로 이루어지는 군으로부터 선택된 신경 손상의 하나 이상의 상승된 마커에 의해 결정된 바와 같음). 특정한 구현예에서, 대상은 경도 인지 장애로 진단 받은 대상이다. 특정한 구현예에서, 대상은 약 0 초과 및 약 1.5 미만의 임상 치매 등급을 나타낸다.

특정한 구현예에서, 대상은 알츠하이머병이 발병할 위험이 있다 (예를 들어, 대상은 알츠하이머병 (예를 들어, FAD 돌연변이, APOE ε 4 대립유전자)을 갖는 가족성 위험을 가짐). 특정한 구현예에서, 화합물의 투여는 MCI 의 알츠하이머병으로의 진행을 지연 또는 예방한다. 특정한 구현예에서, 투여는 A β 42, sAPP β , 총-Tau (tTau), 포스포-Tau (pTau), APPneo, 가용성 A β 40, pTau/A β 42 비 및 tTau/A β 42 비로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 성분의 CSF 내 수준의 감소, 및/또는 A β 42/A β 40 비, A β 42/A β 38 비, sAPP α , sAPP α /sAPP β 비, sAPP α /A β 40 비, 및 sAPP α /A β 42 비로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 성분의 CSF 내 수준의 증가를 생성하고/생성하거나 대상의 인지 능력의 개선 및/또는 대상의 임상 치매 등급 (CDR)의 개선, 안정화 또는 감소율의 감소를 생성한다.

[0125] 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 (예를 들어, S-BHB-S-1,3-부탄디올, 및 S-BHB) 및/또는 이의 조성물/제형은 대상에서 인지를 증가시키기 위해 대상에 투여된다. 예를 들어, 본 발명의 방법은, 대상

에서 인지를 5% 이상, 예컨대 10% 이상, 예컨대 15% 이상, 예컨대 25% 이상, 예컨대 40% 이상, 예컨대 50% 이상, 예컨대 75% 이상, 예컨대 90% 이상, 예컨대 95% 이상, 예컨대 99% 이상 증가시키기 위한 양으로 (및 대상에서 인지를 99.9% 이상 증가시키는 것을 포함함), 소정량의 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 및 이의 조성물/제형을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0126] 또 다른 경우에, 대상에 투여된 하나 이상의 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 및 이의 조성물/제형의 양은 대상에서 인지의 감소율을 감소시키기에 충분하다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 대상에서 인지의 감소율을 5% 이상, 예컨대 10% 이상, 예컨대 15% 이상, 예컨대 25% 이상, 예컨대 40% 이상, 예컨대 50% 이상, 예컨대 75% 이상, 예컨대 90% 이상, 예컨대 95% 이상, 예컨대 99% 이상 감소시키기 위한 (및 대상에서 인지의 감소율을 99.9% 이상 감소시키는 것을 포함함), 소정량의 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 및 이의 조성물/제형을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0127] 대상에서 인지 수준은 비제한적으로 임의의 편리한 프로토콜, 예컨대 Montreal Cognitive Assessment (MoCA), St. Louis University Mental State Exam (SLUMS), Mini Mental State Exam (MMSE), 및, 연구 목적으로, Alzheimer's Disease Assessment Scale, Cognition (ADAS-Cog), 뿐만 아니라 평가, 예컨대 Activities of Daily Living (ADL) 및 Instrumental Activities of Daily Living (IADL)에 의해 평가될 수 있다.

[0128] 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 하나 이상의 S-거울상이성질체(들) 및/또는 및 이의 조성물/제형은 Activities of Daily Living (ADL) 및 Instrumental Activities of Daily Living (IADL)에 의한 평가에 의해 결정된 바와 같이 대상의 일상 기능을 개선하기 위해 투여된다.

[0129] 다른 구현예에서, 본원에 기재된 하나 이상의 S-거울상이성질체(들) 및/또는 및 이의 조성물/제형은 대상에서 교반된 거동을 감소시키기 위해 투여된다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 대상에서 교반된 거동을 5% 이상, 예컨대 10% 이상, 예컨대 15% 이상, 예컨대 25% 이상, 예컨대 40% 이상, 예컨대 50% 이상, 예컨대 75% 이상, 예컨대 90% 이상, 예컨대 95% 이상, 예컨대 99% 이상 감소시키기에 충분한 (및 대상에서 교반된 거동을 99.9% 이상 감소시키는 것을 포함함), 소정량의 본원에 기재된 하나 이상의 S-거울상이성질체(들) 및/또는 및 이의 조성물/제형을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 교반된 행동은 Neuropsychiatric Inventory (NPI)에 의해 평가된 바와 같이 임의의 편리한 프로토콜에 의해 평가될 수 있다.

[0130] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 하나 이상의 S-거울상이성질체(들) 및/또는 및 이의 조성물/제형은 대상에서 섬망을 감소시키기 위해 투여된다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 대상에서 섬망을 5% 이상, 예컨대 10% 이상, 예컨대 15% 이상, 예컨대 25% 이상, 예컨대 40% 이상, 예컨대 50% 이상, 예컨대 75% 이상, 예컨대 90% 이상, 예컨대 95% 이상, 예컨대 99% 이상 감소시키기에 충분한 (및 대상에서 섬망을 99.9% 이상 감소시키는 것을 포함함), 소정량의 본원에 기재된 하나 이상의 S-거울상이성질체(들) 및/또는 및 이의 조성물/제형을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0131] 또한 다른 구현예에서, 본원에 기재된 하나 이상의 S-거울상이성질체(들) 및/또는 및 이의 조성물/제형은 대상에 대한 간병인에 의해 경험되는 스트레스를 감소시키기 위해 대상에 투여된다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 대상에 대한 간병인에 의해 경험되는 스트레스를 5% 이상, 예컨대 10% 이상, 예컨대 15% 이상, 예컨대 25% 이상, 예컨대 40% 이상, 예컨대 50% 이상, 예컨대 75% 이상, 예컨대 90% 이상, 예컨대 95% 이상, 예컨대 99% 이상 감소시키기에 충분한 (및 대상에 대해 간병인에 의해 경험되는 스트레스를 99.9% 이상 감소시키는 것을 포함함), 소정량의 본원에 기재된 하나 이상의 S-거울상이성질체(들) 및/또는 및 이의 조성물/제형을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 간병인 스트레스는 Perceived Stress Scale (PSS)에 의해 평가된 바와 같이 임의의 편리한 프로토콜에 의해 평가될 수 있다.

[0132] 또한 제공된 것은 본원에 기재된 하나 이상의 S-거울상이성질체 및/또는 이의 조성물/제형을 투여함으로써 하나 이상의 간질, 파킨슨병, 심부전, 외상성 뇌 손상, 뇌졸중, 출혈성 쇼크, 체액 소생술 후 급성 폐 손상, 급성 신장 손상, 심근경색, 심근 허혈, 당뇨, 다형성 교모세포종, 당뇨성 신경병증, 전립선암, 근위축성 측색 경화증, 헌팅턴병, 피부 T 세포 림프종, 다발성 골수종, 말초성 T 세포 림프종, HIV, 니에만피크형 C 질환, 연령-관련 황반 변성, 통풍, 동맥경화증, 류마티스 관절염 및 다발성 경화증을 치료하는 방법이다.

[0133] 상기 언급된 상태는 유리 지방산의 상승된 혈장 수준에 의해 야기, 악화 또는 이와 관련될 수 있는 상태의 예이며, 따라서 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 이의 조성물/제형은 이러한 상태를 치료하기 위해 사용될 수 있다고 여겨진다.

[0134] 그러나, 다른 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 이의 조성물/제형은 당뇨, 고열증, 갑상선

기능 항진증, 대사 증후군 X, 열, 및/또는 감염과 같은 상태를 겪는 대상을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0135] 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 (예를 들어, S-BHB-S-1,3-부탄디올, 및 S-BHB) 및 이의 조성물/제형은 하나 이상의 부가적인 작용제와 함께 투여될 수 있다. 상기 작용제는 비제한적으로 미량영양소 및 약제를 포함한다. 특정한 구현예에서, S-거울상이성질체(들) 및 부가적인 작용제(들)은 소화를 위해 단일 조성물과 함께 제형화될 수 있다. 대안적으로, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및 부가적인 작용제는 개별, 동시 또는 연속 투여를 위해 별도로 제형화될 수 있다.

[0136] 부가적인 작용제가 약제인 경우, 이는 예를 들어 대상이 겪는 상태를 위한 표준 요법제일 수 있다. 예를 들어, 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 (예를 들어, S-BHB-S-1,3-부탄디올, 및 S-BHB) 및 이의 조성물/제형은 당뇨를 겪는 대상에 종래의 항당뇨병제와 함께 투여될 수 있다. 종래의 항당뇨병제는 비제한적으로 인슐린 반응 개선제 (insulin sensitisier), 예컨대 티아졸리딘디온, 인슐린 분비촉진제 (insulin secretagogue), 예컨대 술포닐우레아, 비구아니드 항고혈당제, 예컨대 메트포르민, 및 이의 조합을 포함한다.

[0137] 특정한 구현예에서, 부가적인 작용제가 미량영양소를 포함하는 경우, 이는 예를 들어 미네랄 또는 비타민일 수 있다. 예는 비제한적으로 철, 칼슘, 마그네슘, 비타민 A, B 비타민, 비타민 C, 비타민 D 및 비타민 E를 포함한다.

[0138] 케톤체는 니아신 수용체에 대해 작용한다. 따라서, 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 (예를 들어, S-BHB-S-1,3-부탄디올, 및 S-BHB) 및 이의 조성물/제형은, 케톤체 및 니아신 둘 모두가 유리 지방산 방출을 저해하기 위해 지방 조직에 작용함에 따라 유리하게는 니아신 (비타민 B3)과 함께 투여될 수 있다.

[0139] 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 (예를 들어, S-BHB-S-1,3-부탄디올, 및 S-BHB) 및 이의 조성물/제형은 영양학적으로 또는 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 섭취가능한 조성물로 제형화될 수 있다. 조성물은 비제한적으로 식품, 음료, 드링크, 보충제, 식이 보충제, 기능성 식품, 건강식 또는 의약을 포함할 수 있다.

[0140] 다양한 구현예에서, 섭취가능한 조성물 중 S-거울상이성질체(들)의 농도는, 조성물의 특정 형태, 조성물의 의도된 용도 및 표적 집단을 비롯한 다양한 인자에 의존한다. 일반적으로, 조성물은 유리 지방산의 혈장 수준을 감소시키기에 효과적인 양으로 S-거울상이성질체(들)을 함유할 것이다. 전형적으로, 양은 조성물을 소화하는 대상 (예를 들어, 인간 또는 비인간 포유류)에서 S-베타-히드록시부티레이트 (S-BHB) 및/또는 아세토아세테이트의 순환 농도를 약 10 μ M 내지 약 20 mM, 또는 약 50 μ M 내지 약 10 mM, 또는 약 100 μ M 내지 약 5 mM로 달성하기 위해 요구되는 양이다. 하나의 구현예에서, 양은 약 0.7 mM 내지 약 5 mM, 예를 들어 약 1 mM 내지 약 5 mM의 순환 농도를 달성하기 위해 사용된다.

식품 및/또는 식이 보충제로의 제형.

[0142] 소비되는 경우, 본원에 기재된 S-BHB-S-1,3-부탄디올 거울상이성질체는 두 생성물, S-베타-히드록시부티레이트 (S-BHB) 및 (S)-1,3-부탄디올로 가수분해될 수 있고, 이는 식품의 일부를 형성할 수 있고, 식품으로 분류될 수 있는 칼로리원을 제공할 수 있다.

[0143] 식품은 주로 하나 이상의 다량 영양소 단백질, 탄수화물 및 지방으로 구성된 식용 물질이고, 이는 성장 유지, 손상 재건, 생명 과정 보조 또는 에너지 공급을 위해 유기체 (예를 들어, 포유류)의 체내에서 사용된다. 식품은 또한 비타민 또는 미네랄과 같은 하나 이상의 미량영양소, 또는 부가적인 식이 성분, 예컨대 풍미제 및 착색제를 함유할 수 있다.

[0144] 본원에 기재된 S-거울상이성질체 또는 이의 조성물/제형이 첨가제로서 혼입될 수 있는 식품의 예는 비제한적으로 스낵 바, 식사 대체용 바, 시리얼, 제과 및 프로바이오틱 제형 (비제한적으로 요거트를 포함함)을 포함한다.

[0145] 음료 및 드링크의 예는 비제한적으로, 소프트 음료, 에너지 드링크, 드라이 드링크 믹스, 영양 드링크, 식사 또는 식품 대체 드링크, 재수화용 조성물 (예를 들어 운동 중 또는 후), 및 물의 달임을 위한 허브 블렌드 또는 인퓨전을 위한 차 (예를 들어 허브티)를 포함한다.

[0146] 특정한 구현예에서, 재수화용 조성물은 전형적으로 물, 당 (또는 비(非)-당 스위트너), 탄수화물 및 하나 이상의 본원에 기재된 S-거울상이성질체를 포함한다. 특정한 구현예에서, 조성물은 또한 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 적합한 풍미제, 착색제 및 보존제를 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 탄수화물 당은 에너지원을 제공할 수 있고, 적합한 당은 글루코오스 및 트레할로오스를 비롯하여 알려져 있다. 특정한 구현예에

서, 식사 또는 식품 대체 드링크는 일반적으로 체중 감량 레지멘에서 사용하기 위해 권장되는 유형일 수 있다.

상기 드링크 제형은 전형적으로 임의적 부가 성분, 예컨대 가용화제, 보존제, 감미제, 풍미제 및 착색제와 함께, 적절한 양의 하나 이상의 미량영양소, 즉, 단백질, 지방 및/또는 탄수화물 공급원을 포함한다.

[0147]

건강식은 질환의 예방 및 치료를 비롯하여 의학 또는 건강 이점을 제공하는 것으로 간주되는 식품 성분, 식품 보충제 또는 식품이다. 일반적으로, 건강식은 특히 소비자에게 특정 건강 이점을 부여하도록 조정된다.

다양한 구현예에서, 건강식은 전형적으로 비타민, 미네랄, 허브 및/또는 피토 화학물질 (phytochemical) 과 같은 미량영양소를 상응하는 일반적 (천연) 식품에서 발견될 수 있는 것보다 높은 수준으로 포함한다. 상기 수준은 전형적으로 단일 서빙으로 또는 영양 요법 과정 또는 식이 레지멘의 일부로 복용하는 경우, 건강식의 의도된 건강 이점을 최적화하도록 선택된다. 특정한 구현예에서, 수준은 지방산의 혈장 수준을 감소시키기에 효과적인 수준일 수 있다.

[0148]

기능성 식품은 소비자에게 순수한 영양분을 공급하는 것 이상의 건강 이점을 제공하는 것으로 판매되는 식품이다. 기능성 식품은 전형적으로 영양 효과 이외에 특정 의학적 또는 생리학적 이점을 부여하는, 상기 언급된 바와 같은 미량영양소와 같은 성분을 혼입한다. 기능성 식품은 전형적으로 포장재에 대한 건강상의 문제를 제기한다.

[0149]

특정한 구현예에서, 건강식 또는 기능성 식품은 전형적으로 대상에서 유리 지방산의 혈장 수준을 낮추는데 효과적인 양으로 하나 또는 둘 모두의 본원에 기재된 S-거울상이성질체(들)을 함유한다. 보다 전형적으로, 건강식 또는 기능성 식품은 대상에서 식욕을 억제하고, 비만을 치료하거나 체중 감량을 촉진하기에 효과적인 양으로 S-거울상이성질체(들)을 함유한다.

[0150]

식이 보충제는 대상 (예를 들어, 인간 대상) 의 일반적 식이를 보충하기 위한 것이고, 비타민, 미네랄, 허브 또는 기타 식물성 제품, 또는 아미노산과 같은 식이 성분을 함유하는 제품이다. 식이 보충제는 전형적으로 단위 투여 형태로 제공되고, 음식의 전 또는 후에 섭취되도록 설계되어 있다 (음식 대신이 아님). 식이 보충제는 이에 따라 흔히 정제 또는 캡슐, 또는 건조된 분말 또는 과립 (음식에 뿌리거나 물 또는 음료에 첨가하기 위함)으로서 제공된다.

[0151]

약학적 및/또는 식이 제형.

[0152]

특정한 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 (예를 들어, S-BHB-S-1,3-부탄디올, 및 S-BHB (예를 들어, 도 1 참조) 는, 영양학적으로 또는 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 혼합함으로써 의약 또는 식이 보충제로 제형화될 수 있다. 이와 같은 담체 또는 부형제는 비제한적으로 용매, 분산 매질, 코팅, 등장성 또는 흡수 지연제, 스위트너 등을 포함할 수 있다. 이들은 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 등장성 및 흡수 지연제, 스위트너 등을 포함한다. 적합한 담체는 비제한적으로 희석제, 바인더 및 점착제, 활택제, 붕해제, 착색제, 벌크화제, 향료, 감미료 및 여러 종류의 물질, 예컨대 완충제 및 흡수제 (특정 투여 형태를 제조하기 위해 필요할 수 있음) 를 비롯한 광범위한 물질로부터 제조될 수 있다. 약학적으로 활성 물질을 위한 상기 매질 및 작용제의 사용은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0153]

본원에 기재된 S-거울상이성질체는 "천연" 형태로 또는, 원하는 경우, 염, 에스테르, 아미드, 유도체 등의 형태로 투여될 수 있고, 다만 염, 에스테르, 아미드, 또는 유도체는 약리학적으로 적합하며, 예를 들어 본 방법(들)에서 효과적이다. S-거울상이성질체의 염, 에스테르, 아미드, 및 다른 유도체는 합성 유기 화학의 분야의 당업자에게 알려진 표준 절차를 이용하여 제조될 수 있고, 예를 들어 March (1992) *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th Ed. N.Y. Wiley-Interscience 에 기재되어 있다.

[0154]

그러한 유도체의 제형화 방법은 당업자에게 알려져 있다. 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염은 염을 형성할 수 있는 관능기 (예컨대 본원에 기재된 화합물의 카르복실산 관능기) 를 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물을 위해 제조될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 모 화합물의 활성을 보유하고, 이것이 투여되는 대상에게 및 이것이 투여되는 상황에서 임의의 해롭거나 원치 않는 효과를 부여하지 않는 임의의 염이다.

[0155]

염, 에스테르, 아미드 등과 같은 본원에 기재된 화합물을 약학적으로 제형화하는 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 염은 적합한 산과의 반응을 통상적으로 수반하는 종래의 방법론을 이용하여 유리 염기로부터 제조될 수 있다. 일반적으로, 약물의 염기 형태는 극성 유기 용매, 예컨대 메탄올 또는 에탄올 중에 용해되고 산이 여기에 첨가된다. 생성된 염은 침전하거나 덜 극성인 용매의 첨가에 의해 용액으로부터 빠져나올 수 있다. 산 부가염을 제조하기에 적합한 산은 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만넬산, 메탄술론산, 에

탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등과 같은 유기산 및 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산 둘 다를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 산 부가염은 적합한 염기에 의한 처리에 의해 유리 염기로 재전환될 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 특정한 특히 바람직한 산 부가염은 할라이드 염을 포함할 수 있고, 예컨대 염산 또는 브롬화수소산을 사용하여 제조될 수 있다. 반대로, 본원에 기재된 S-거울상 이성질체의 염기성 염의 제제는 약학적으로 허용가능한 염기, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 수산화칼슘, 트리메틸아민 등을 사용하여 유사한 방식으로 제조될 수 있다. 특정한 구현예에서 염기성 염은 알칼리 금속염, 예를 들어 나트륨염 및 구리염을 포함한다.

- [0156] 염기성 약물의 염 형태의 제제의 경우, 반대이온의 pK_a 는 바람직하게는 약물의 pK_a 보다 적어도 약 2 pH 단위가 낮다. 유사하게, 산성 약물의 염 형태의 제제의 경우, 반대이온의 pK_a 는 바람직하게는 약물의 pK_a 보다 적어도 약 2 pH 단위가 높다. 염의 용해도가 유리 산 또는 염기의 용해도보다 높게 있는 염 플라토 (plateau)에 도달하도록, 이것은 반대이온이 용액의 pH가 pH_{max} 보다 낮은 수준이 되게 허용한다. 활성 약학적 성분 (API) 및 산 또는 염기에서의 이온 가능한 기의 pK_a 단위의 차이의 일반화 규칙은 양성자 이동이에너지적으로 선호되게 만든다는 것을 의미한다. API 및 반대이온의 pK_a 가 상당히 다르지 않은 경우, 고체 복합체가 형성될 수 있지만, 수성 환경에서 신속히 불균등이 될 수 있다 (예를 들어, 약물 및 반대이온의 각각의 집합체로 분해될 수 있다).

[0157] 다양한 구현예에서, 반대이온은 약학적으로 허용가능한 반대이온이다. 적합한 음이온성 염 형태는 아세테이트, 벤조에이트, 벤질레이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 카르보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 푸마레이트, 글루셉레이트, 글루코네이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 요오다이드, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸 브로마이드, 메틸 술페이트, 무케이트, 나프실레이트, 니트레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 포스페이트 및 디포스페이트, 살리실레이트 및 디살리실레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 발레레이트 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않고, 적합한 양이온성 염 형태는 알루미늄, 벤자린, 칼슘, 에틸렌 디아민, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 칼륨, 프로카인, 나트륨, 트로메타민, 아연 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0158] 에스테르의 제법은 통상적으로 활성제 (예를 들어, 본원에 기재된 S-거울상이성질체)의 분자 구조 내에 존재하는 히드록실 및/또는 카르복실기의 작용기화를 수반한다. 특정한 구현예에서, 에스테르는 통상적으로 유리 알코올 기의 아실 치환된 유도체, 즉 화학식 $RCOOH$ (여기서, R은 알킬이고, 바람직하게는 저급 알킬임)의 카르복실산으로부터 유도된 모이어티이다. 에스테르는, 원하는 경우, 종래의 수소화분해 또는 가수분해 절차에 의해 유리 산으로 재전환될 수 있다.

[0159] 아미드는 또한 당해 분야의 당업자에게 알려진 기법을 이용하여 또는 적절한 문헌에 기재된 바대로 제조될 수 있다. 예를 들어, 아미드는 적합한 아민 반응물을 사용하여 에스테르로부터 제조될 수 있거나, 암모니아 또는 저급 알킬 아민과의 반응에 의해 무수물 또는 산 클로라이드로부터 제조될 수 있다.

[0160] 다양한 구현예에서, 본원에서 확인된 화합물은 본원에 기재된 병태/적응증 (예를 들어, 아밀로이드형성 병태) 중 하나 이상의 예방적 및/또는 치료적 처치를 위해, 예컨대 에어로졸에 의하는 또는 피부경유하는, 비경구, 국부, 경구, 비강 (또는 아니면 흡입), 직장, 또는 국소 투여에 유용하다.

[0161] 본원에 기재된 활성제(들)은 또한 약학적으로 허용가능한 담체 (부형제) 와 조합되어 약리학적 조성물을 형성할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 담체는 예를 들어 조성물을 안정화시키거나 S-거울상이성질체의 흡수를 증가시키거나 감소시키도록 작용하는 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 화합물(들)을 함유할 수 있다. 생리학적으로 허용가능한 화합물은 예를 들어 탄수화물, 예컨대 글루코스, 수크로오스 또는 텍스트란, 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 글루타티온, 퀼레이트화제, 저분자량 단백질, 보호 및 흡수 인핸서, 예컨대 지질, S-거울상이성질체의 청소 또는 가수분해를 감소시키는 조성물, 또는 부형제 또는 다른 안정화제 및/또는 완충제를 포함할 수 있다.

[0162] 정제, 캡슐, 캘 캡 등의 제제에서 특히 사용하기 위한 다른 생리학적으로 허용가능한 화합물은 바인더, 희석제/충전제, 봉해제, 활택제, 혼탁제 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0163] 특정한 구현예에서, 경구 투여 형태 (예를 들어, 정제)를 만들기 위해, 예를 들어 부형제 (예를 들어, 락토오스, 수크로오스, 전분, 만니톨 등), 임의의 봉해제 (예를 들어, 탄산칼슘, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈 등), 바인더 (예를 들어, 알파-전분, 아라비아 검, 미결정질 셀룰로오스,

카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 사이클로덱스트린 등) 및 임의의 활택제 (예를 들어, 탈크, 스테아르산마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜 6000 등) 가, 활성 성분 또는 성분들 (예를 들어, 본원에 기재된 S-거울상이성질체)에 첨가되고, 생성된 조성물은 압축된다. 필요한 경우, 예를 들어 맛을 차폐하기 위해 또는 장내 분해 또는 지속 방출을 위해 알려진 방법을 이용하여 압축된 생성물이 코팅된다.

적합한 코팅 물질은 에틸-셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 폴리옥시에틸렌 글리콜, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 및 Eudragit (Rohm & Haas, Germany; 메타크릴산-아크릴산 공중합체) 을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0164] 다른 생리학적으로 허용가능한 화합물은 습윤제, 에멀젼화제, 분산제 또는 미생물의 성장 또는 작용을 예방하기에 특히 유용한 보존제를 포함한다. 다양한 보존제는 널리 공지되어 있고, 예를 들어 페놀 및 아스코르브산을 포함한다. 당해 분야의 당업자는 생리학적으로 허용가능한 화합물을 포함하는 약학적으로 허용가능한 담체(들)의 선택이 예를 들어 본원에 기재된 S-거울상이성질체의 투여 경로 및 S-거울상이성질체의 특정한 물리화학적 특징에 따라 달라진다는 것을 이해할 것이다.

[0165] 특정한 구현예에서, 부형제는 멸균성이고, 일반적으로 바람직하지 않은 물질을 포함하지 않는다. 이 조성물은 종래의 널리 알려진 멸균 기법에 의해 멸균될 수 있다. 다양한 경구 투여 형태를 위해, 부형제, 예컨대 정제 및 캡슐 멸균성이 필요하지 않다. USP/NF 규격이 보통 충분하다.

[0166] 약학적 조성물은 투여 방법에 따라 다양한 단위 투여 형태로 투여될 수 있다. 적합한 단위 투여 형태는 분말, 정제, 알약, 캡슐, 로젠지, 좌제, 패치, 비강 스프레이, 주사, 이식형 지속 방출 제형, 점막점착제 필름, 국부 바니시, 지질 복합체 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0167] 본원에 기재된 S-거울상이성질체를 포함하는 약학적 조성물은 종래의 혼합, 용해, 과립화, 드라제 제조, 가루화, 에멀젼화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 약학적 조성물은 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체, 회석제, 부형제 또는 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 S-거울상이성질체의 가공을 촉진하는 보조제를 사용하여 종래의 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택되는 투여 경로에 따라 달라진다.

[0168] 전신 제형은 피하, 정맥내, 근육내, 척추강내 또는 복강내 주사와 같은 주사에 의한 투여에 대해 설계된 것, 및 경피, 경점막 경구 또는 폐 투여에 설계된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 주사를 위해, 본명세서에 기재된 S-거울상이성질체는 수용액 중에, 바람직하게는 생리학적 상용성 완충제, 예컨대 헤크액, 링거액 또는 생리학적 식염수 완충제에서 및/또는 특정한 에멀젼 제형 중에 제형화될 수 있다. 용액은 제형화제, 예컨대 혼탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 특정한 구현예에서, S-거울상이성질체는 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 발열원 비함유 물과의 구성을 위해 분말 형태로 제공될 수 있다. 경점막 투여를 위해, 침투하고자 하는 장벽에 적절한 침투제를 제형에서 사용할 수 있다. 이러한 침투제는 일반적으로 당해 분야에 공지되어 있다.

[0169] 경구 투여를 위해, 화합물은 S-거울상이성질체를 당해 분야에 널리 알려진 약학적으로 허용가능한 담체와 조합함으로써 용이하게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본원에 기재된 화합물이, 치료하고자 하는 환자가 경구 섭취하기 위한, 정제, 알약, 드라제, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 혼탁액 등으로서 제형화되게 한다. 예를 들어, 분말, 캡슐 및 정제와 같은 경구 고체 제형을 위해, 적합한 부형제는 충전제, 예컨대 당, 예컨대 락토오스, 수크로오스, 만니톨 및 소르비톨; 셀룰로오스 제제 예컨대 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸스 검, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP); 과립화제; 및 바인더를 포함한다. 원하는 경우, 가교결합 폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이들의 염, 예컨대 알긴산나트륨과 같은 봉해제가 첨가될 수 있다. 원하는 경우, 고체 투여 형태는 표준 기법을 이용하여 당 코팅 또는 장용 코팅될 수 있다.

[0170] 경구 액체 제제 예컨대, 예를 들어, 혼탁액, 엘릭시르 및 용액을 위해, 적합한 담체, 부형제 또는 회석제는 물, 글리콜, 오일, 알코올 등을 포함한다. 부가적으로, 감미제, 보존제, 착색제 등이 첨가될 수 있다. 구강 투여를 위해, 조성물은 종래의 방식으로 제형화된 정제, 로젠지 등의 형태를 취할 수 있다.

[0171] 흡입에 의한 투여를 위해, 본원에 기재된 S-거울상이성질체는 적합한 추진물질, 예를 들어 디클로로디플루오로 메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스를 사용하여 가압 팩 또는 분무기로부터의 에어로졸 스프레이의 형태로 편리하게 전달된다. 가압 에어로졸의 경우에, 계측량을 전달하는 밸브를 제공함으로써 투여 단위를 결정할 수 있다. 화합물과 적합한 분말 기제, 예컨대 락토

オス 또는 전분의 분말 믹스를 함유하는, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한, 예를 들어 젤라틴의 카트리지 및 캡슐이 제형화될 수 있다.

[0172] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체는 예를 들어 종래의 좌제 기제, 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글리세리드를 함유하는 직장 또는 질 조성물, 예컨대 좌제 또는 정체 관장에서 제형화될 수 있다.

[0173] 상기 기재된 제형 이외에, S-거울상이성질체는 또한 테포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 지속성 제형을 이식으로 (예를 들어, 피하로 또는 근육내로) 또는 근육내 주사로 투여할 수 있다. 따라서, 예를 들어 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용되는 오일 중의 에멀젼으로서) 또는 이온 교환 수지에 의해, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[0174] 대안적으로, 다른 약학적 전달 시스템이 이용될 수 있다. 리포솜 및 에멀젼이 약학적으로 활성인 화합물을 보호하고 전달하도록 사용될 수 있는 전달 비히클의 널리 알려진 예이다. 보통 더 높은 독성의 대가를 치르지만, 특정 유기 용매, 예컨대 디메틸솔록시드를 또한 사용할 수 있다. 부가적으로, 화합물은 지속 방출 시스템, 예컨대 치료제를 함유하는 고체 중합체의 반투과성 매트릭스를 사용하여 전달될 수 있다. 지속 방출 물질의 다양한 사용이 확립되었고, 당해 분야의 당업자에 의해 널리 공지되어 있다. 지속 방출 캡슐은 이의 화학 성질에 따라 몇 주 내지 100 일 이상 동안 화합물을 방출할 수 있다. 치료적 시약의 화학 성질 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화에 대한 추가의 전략이 이용될 수 있다.

[0175] 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 제형은 경구 투여된다. 이는 정제, 캐플릿, 로젠지, 액체 등을 사용하여 용이하게 달성된다.

[0176] 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 제형은 통상의 기술자에게 잘 알려진 표준 방법에 따라 전신에 (예를 들어, 경구로, 또는 주사가능 의약품으로서) 투여된다. 기타 구현예에서, 활성제는 또한 종래의 경피 약물 전달 시스템, 예를 들어 경피 "패치"를 사용하여 피부를 통해 전달될 수 있고, 여기서 본원에 기재된 화합물(들) 및/또는 제형은 통상적으로 피부에 고정되기 위한 약물 전달 장치로서 작용하는 적층 구조 내에 함유된다. 이러한 구조에서, 약물 조성물은 통상적으로 상부 지지제 층 아래의 층 또는 "리저버"에 함유된다. 이 문맥에서 용어 "리저버"는 피부의 표면에 대한 전달에 궁극적으로 이용 가능한 "활성 성분(들)"의 분량을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 예를 들어 "리저버"는 패치의 지지제 층 상의 점착제에서 또는 당해 분야의 당업자에게 알려진 임의의 다양한 상이한 매트릭스 제형에서 활성 성분(들)을 포함할 수 있다. 패치는 단일 리저버를 함유하거나 다중 리저버를 함유할 수 있다.

[0177] 예시적인 하나의 구현예에서, 리저버는 약물 전달 동안 시스템을 피부에 고정하도록 작용하는 약학적으로 허용 가능한 접촉 점착 물질의 중합체성 매트릭스를 포함한다. 적합한 피부 접촉 점착 물질의 예는 폴리에틸렌, 폴리실록산, 폴리이소부틸렌, 폴리아크릴레이트, 폴리우레탄 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 대안적으로, 약물 함유 리저버 및 피부 접촉 점착제는 별개의 구별되는 층으로 존재하고, 점착제는 리저버 밑에 있으며, 이런 경우 이것은 상기 기재된 바와 같은 중합체성 매트릭스일 수 있거나, 액체 또는 히드로겔 리저버일 수 있거나, 여러 다른 형태를 취할 수 있다. 장치의 상부 표면으로 작용하는 이 적층물에서의 지지제 층은 바람직하게는 "패치"의 일차 구조 구성요소로서 작용하고, 이의 유연성의 정도에 따라 장치를 제공한다. 지지제 층에 선택되는 물질은 바람직하게는 실질적으로 S-거울상이성질체 및 존재하는 임의의 다른 물질에 불투과성이다.

[0178] 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 하나 이상의 S-거울상이성질체는 (예를 들어, 미리 측정된 용적으로) 예를 들어 희석에 준비된 저장 용기 중에 또는 일정 용적의 물, 알코올, 과산화수소 또는 다른 희석제에 대한 첨가에 준비된 가용성 캡슐 중에 "농축물"로서 제공될 수 있다.

[0179] 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체는 경구 투여에 적합하다. 다양한 구현예에서, 경구 조성물 중 화합물(들)은 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있다. 장용 코팅된 입자의 제조는 예를 들어 미국 특허 번호 4,786,505 및 4,853,230에 공개되어 있다.

[0180] 다양한 구현예에서, 본원에 고려된 조성물은 전형적으로 과도한 부작용 없이 약리학적 효과 또는 치료학적 개선을 달성하기 위한 유효량으로 하나 이상의 본원에 기재된 S-거울상이성질체를 포함한다. 예시적인 약리학적 효과 또는 치료학적 개선은 비제한적으로 하나 이상의 위치에서의 골 재흡수 속도 감소 또는 중단, 골밀도 증가, 종양 부피 감소, 관절염 병리의 감소 등을 포함한다.

[0181] 다양한 구현예에서, S-거울상이성질체의 전형적 일일 용량은 다르고, 다양한 인자 예컨대 환자의 개별 요건 및 진단 및/또는 치료될 질환에 따라 좌우될 것이다. 일반적으로, 화합물의 일일 용량은 1-1,000 mg 또는 1-

800 mg, 또는 1-600 mg, 또는 1-500 mg, 또는 1-400 mg 범위일 수 있다. 하나의 예시적 구현예에서, 조성물에 존재하는 상기 기재된 S-거울상이성질체의 표준 대략적 양은 전형적으로 약 1 내지 1,000 mg, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 500 mg, 가장 바람직하게는 약 10 내지 100 mg 일 수 있다. 특정한 구현예에서, 프로브는 단 1 회 또는 필요에 따라 후속 투여된다. 특정한 구현예에서, S-거울상이성질체 및/또는 이의 제형은 1 일 1 회 투여되고, 특정한 구현예에서, 1 일 2 회 투여되고, 특정한 구현예에서, 3 회/일 투여되고, 특정한 구현예에서, 4, 또는 6, 또는 6 또는 7, 또는 8 회/일 투여된다.

[0182] 특정한 구현예에서, 활성 성분 (본원에 기재된 S-거울상이성질체) 은 모든 활성 성분을 함유하는 단일 경구 투여 형태로 제형화된다. 그러한 경구 제형은 고체 및 액체 형태를 포함한다. 고체 제형은 전형적으로 액체 제형과 비교할 때 개선된 안정성을 제공하고 종종 더 양호한 환자 준수 (compliance) 를 제공할 수 있다는 점에 유의한다.

[0183] 하나의 예시적 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 중 하나 이상은 단일 고체 투여 형태 예컨대 단일- 또는 다중-층 정제, 혼탁액 정제, 밤포 정제, 분말, 펠렛, 과립 또는 다수의 비드를 포함하는 캡슐 뿐만 아니라 캡슐 내 캡슐 또는 2실 캡슐로 제형화된다. 또 다른 구현예에서, 본원의 S-거울상이성질체는 단일 액체 투여 형태 예컨대 모든 활성 성분을 함유하는 혼탁액 또는 사용 전에 재구성되는 건식 혼탁액으로 제형화될 수 있다.

[0184] 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체는 위즙과의 접촉을 회피하기 위해서 장용 코팅된 지연-방출 과립으로서 또는 비-장용 시간-의존적 방출 중합체로 코팅된 과립으로서 제형화된다. 적합한 pH-의존적 장용 코팅된 중합체의 비-제한적 예는 다음과 같다: 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 메타크릴산 공중합체, 셀락, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 및 상술한 것 중 임의의 것의 혼합물. 적합한 상업적으로 입수 가능한 장용 물질은, 예를 들어, 상표 EUDRAGIT L 100-55®로 판매된다. 이러한 코팅은 기재상으로 분무 코팅될 수 있다.

[0185] 예시적 비-장용 코팅된 시간-의존적 방출 중합체는, 예를 들어, 위에서 위액으로부터의 물의 흡수를 통해 팽윤하여, 입자의 크기를 증가시켜 두꺼운 코팅 층을 생성하는 하나 이상의 중합체를 포함한다. 시간-의존적 방출 코팅은 일반적으로 외부 수성 매질의 pH 에 비의존적인 침식 및/또는 확산 특성을 보유한다. 따라서, 활성 성분은 확산에 의해 또는 위에서 입자의 느린 침식 후에 입자로부터 서서히 방출된다.

[0186] 예시적 비-장용 시간-의존적 방출 코팅은 예를 들어 다음과 같다: 필름-형성 화합물 예컨대 셀룰로오스 유도체, 예컨대 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), 히드록시에틸셀룰로오스, 및/또는 EUDRAGIT® 브랜드 중합체의 비-장용 형태를 포함하는 아크릴 중합체. 기타 필름-형성 물질은 단독으로 또는 서로와의 또는 위에 열거된 것들과의 조합으로 사용될 수 있다. 이를 기타 필름 형성 물질은 일반적으로, 예를 들어, 폴리(비닐피롤리돈), 제인, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸렌 옥시드), 폴리(비닐 알코올), 폴리(비닐 아세테이트), 및 에틸 셀룰로오스, 뿐만 아니라 기타 약학적으로 허용가능한 친수성 및 소수성 필름-형성 물질을 포함한다. 이를 필름-형성 물질은 비히클로서 물 또는, 대안적으로, 용매 시스템을 사용하여 기재 코어에 적용될 수 있다. 히드로-알코올 시스템이 또한 이용되어 필름 형성을 위한 비히클로서의 역할을 할 수 있다.

[0187] 본원에 기재된 화합물의 시간-의존적 방출 코팅을 제조하는데 적합한 기타 물질은, 예를 들어 제한 없이, 수용성 다당류 겸 예컨대 카라기난, 푸코이단, 겸 가티, 트라가칸트, 아라비노갈락탄, 페틴, 및 잔탄; 다당류 겸의 수용성 염 예컨대 나트륨 알기네이트, 나트륨 트라가칸틴, 및 나트륨 겸 가테이트; 알킬 일원이 탄소수 1 내지 7 의 선형 또는 분지형인 수용성 히드록시알킬셀룰로오스 예컨대 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 및 히드록시프로필셀룰로오스; 합성 수용성 셀룰로오스-계 라미나 형성제 예컨대 메틸 셀룰로오스 및 그 것의 히드록시알킬 메틸셀룰로오스 셀룰로오스 유도체 예컨대 히드록시에틸 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 히드록시부틸 메틸셀룰로오스로 이루어지는 군으로부터 선택되는 일원; 기타 셀룰로오스 중합체 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스; 및 통상의 기술자에게 알려진 기타 물질을 포함한다. 이 목적을 위해 사용될 수 있는 기타 라미나 형성 물질은 폴리(비닐피롤리돈), 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌 옥시드, 젤라틴과 폴리비닐-피롤리돈의 블렌드, 젤라틴, 글루코오스, 당류, 포비돈, 코포비돈, 폴리(비닐피롤리돈)-폴리(비닐 아세테이트) 공중합체를 포함하나, 그에 제한되지 않는다.

[0188] 인간에서 사용하는 것과 관련하여 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및 이의 제형 및 이의 사용 방법이 기재되어 있지만, 이들은 또한 동물, 예를 들어 수의 목적에 적합하다. 따라서, 특정 예시적 유기체는 인간, 비인간 영장류, 개과, 말과, 고양이과, 돼지과, 유제류, 토끼과 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

- [0189] 상기 제형 및 투여 방법은 예시적이고 비제한인 것으로 의도된다. 본 명세서에 제공된 교시내용을 이용하여, 다른 적합한 제형 및 투여 방식이 용이하게 고안될 수 있는 것으로 이해될 것이다.
- [0190] **키트**
- [0191] 다양한 구현예에서, 본원에 기재된 S-거울상이성질체 및/또는 이의 제형은 다중 또는 단일 용량 컨테이너에 동봉될 수 있다. 동봉된 작용제(들)은 예를 들어 사용을 위해 조립될 수 있는 구성 부품을 포함하는 키트로 제공될 수 있다. 예를 들어, 동결건조된 형태의 활성제 및 적합한 희석제는 사용 전 조합을 위해 분리된 성분으로서 제공될 수 있다. 키트는 공동투여를 위한 제 2 치료제 및 활성제를 포함할 수 있다. 활성제 및 제 2 치료제는 개별 성분 파트로서 제공될 수 있다. 키트는 복수의 컨테이너를 포함할 수 있고, 각각의 컨테이너는 하나 이상의 화합물의 단위 용량을 보유한다. 컨테이너는 바람직하게는 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 정제, 젤 캡슐, 지속 방출 캡슐, 등 (경구 투여용); 데포 제품, 미리 채워진 시린지, 앰플, 바이알 등 (비경구 투여용); 및 패치, 메디패드, 크림, 등 (국부 투여용)을 비제한적으로 포함하는 목적하는 투여 방식에 조정된다.
- [0192] 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 하나 이상의 S-거울상이성질체 및/또는 이의 제형/조성물, 또는 거울상이성질체(들)의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 (바람직하게는 약학 조성물로서 및 적합한 컨테이너(들)에서 및/또는 적합한 패키징으로 제공됨); 임의로 하나 이상의 부가적인 활성제 (존재하는 경우, 이는 바람직하게는 약학 조성물로서 및 적합한 컨테이너(들)에서 및/또는 적합한 패키징으로 제공됨); 및 임의로 사용 설명서, 예를 들어 화합물 또는 조성물을 어떻게 투여하는지에 대한 기재된 설명서를 포함하는 키트가 제공된다.
- [0193] 임의의 약학적 제품과 마찬가지로, 패키징 물질(들) 및/또는 컨테이너(들)은 저장 및 운송 중 제품 안정성을 보호하도록 설계된다. 또한, 키트는 논의되는 질환의 예방, 치료 또는 완화 치료제로서 조성물(들)을 어떻게 적절하게 투여하는지에 관해, 의료인, 기술자 또는 환자와 같은 사용자에게 조언할 수 있는 사용 설명서 또는 기타 정보 자료를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 설명서는 비제한적으로 실제 용량 및 모니터링 절차를 포함하는 투여 레지멘을 제시하거나 제안할 수 있다.
- [0194] 일부 구현예에서, 설명서는 조성물의 투여가 아나필락시스와 같은 알러지 반응을 비제한적으로 포함하는 부반응을 유발할 수 있음을 나타내는 정보 자료를 포함할 수 있다. 정보 자료는 알러지 반응이 단지 가벼운 가려움증 발진만을 보일 수 있거나, 중증일 수 있으며, 홍피증, 혈관염, 아나필락시스, 스티븐-존슨 증후군 등을 포함할 수 있다는 것을 나타낼 수 있다. 특정한 구현예에서, 정보 자료(들)은 아나필락시스가 치명적일 수 있고, 임의의 외부 단백질이 체내로 도입될 때 발생할 수 있음을 나타낼 수 있다. 특정한 구현예에서, 정보 자료는 이러한 알러지 반응이 그 자체로 두드러기 또는 발진으로 나타날 수 있고, 치명적인 전신 반응으로 발전할 수 있으며, 예를 들어 10 분 이내에 노출 후 곧 발생할 수 있음을 나타낼 수 있다. 정보 자료는 추가로 알러지 반응이, 대상이 지각이상증, 저혈압, 후두 부종, 정신상태 변화, 얼굴 또는 인두 혈관 부종, 기도 폐쇄, 기관지 경련, 두드러기 및 소양증, 혈청 질환, 관절염, 알러지성 신염, 사구체 신염, 측두 관절염, 호산구증가증, 또는 이의 조합을 경험하는 것을 야기할 수 있다는 것을 나타낼 수 있다.
- [0195] 설명 자료는 전형적으로 기재된 또는 인쇄된 자료를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 상기 지침을 저장하고, 이를 최종 사용자에게 전달할 수 있는 임의의 매체가 본원에 고려된다. 상기 매체는 비제한적으로 전자 저장 매체 (예를 들어 자기 디스크, 테이프, 카트리지, 칩), 광학 매체 (예를 들어 CD ROM), 등을 포함한다. 상기 매체는 상기 설명 자료를 제공하는 인터넷 사이트에 대한 주소를 포함할 수 있다.
- [0196] **실시예**
- [0197] 하기 실시예는 청구된 발명을 예시하고자 제공되지만, 이를 제한하는 것은 아니다.
- [0198] **실시예 1**
- [0199] **S-BHB 에 의한 HDAC 의 저해**
- [0200] 히스톤 데아세틸라아제 저해에 있어서 S-BHB 및 R-BHB 거울상이성질체의 활성을 시험하였다. 결과를 도 2에 나타낸다.
- [0201] 이는 Enzo 사의 상업적 검정 키트, Fluor de Lys Green 을 이용하는, S-BHB 및 R-BHB 의 나트륨 염을 사용하여 수행된 시험관 내 HDAC 검정이다.
- [0202] S-BHB 는 본 검정에서 데아세틸라아제 활성의 용량-의존적 저해를 입증하였다. 본 검정에서 HDAC 저해에 대

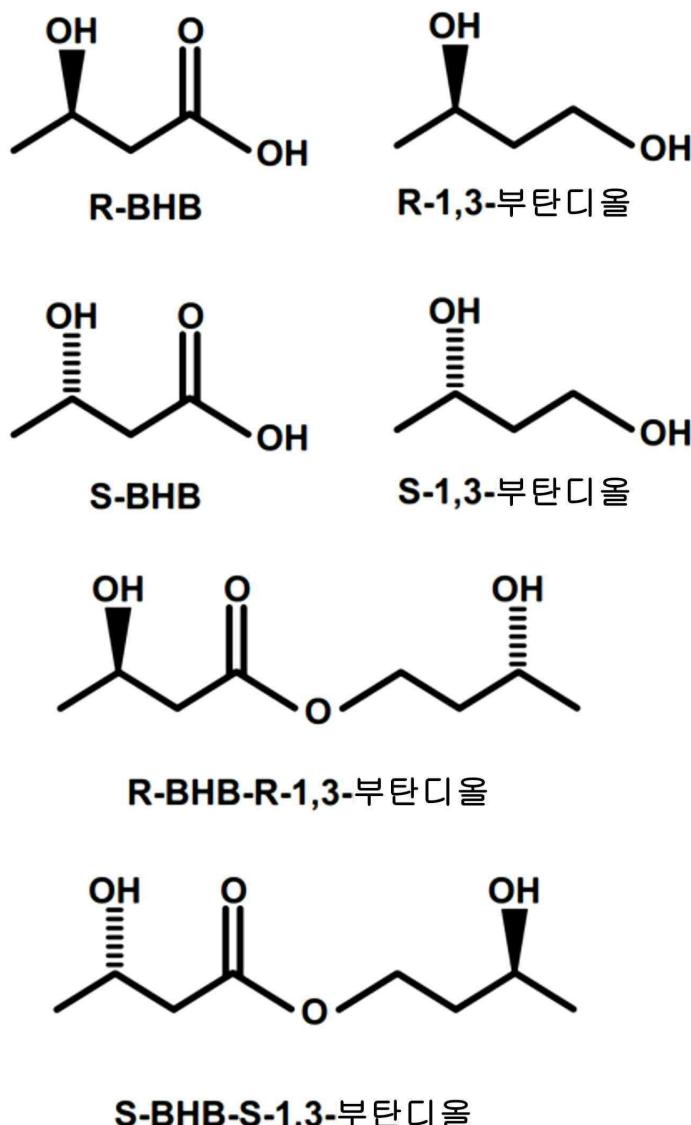
한 S-BHB 의 효능은 이전에 공개된 (Shimazu *et al.* (2013) *Science*, 339(6116): 211-214) 상이한 검정에서 입증된 바와 같은 R-BHB 의 효능과 유사하였다 (2 배 이내). R-BHB 를 S-BHB 와 동일한 검정에서 수행하였고, 약 50% 의 최대 저해에 도달하는 HDAC 활성의 부분적 저해를 보였다. 특정 이론에 구속되지 않으면서, R-BHB 가 S-BHB 에 비해 더 신속하게 대사될 수 있고 최대 저해가 감소되는 것으로 여겨진다.

[0203]

본원에 기재된 실시예 및 구현에는 오직 예시적 목적을 위한 것이고 이에 비추어 다양한 변형 또는 변화가 통상의 기술자에게 시사될 것이고 본 출원의 주제 및 범위 및 첨부된 청구 범위 내에 포함될 것이라고 이해된다. 본원에서 인용된 모든 공개, 특히, 및 특히 출원은 그 전문이 모든 목적을 위해 참조로 포함된다.

도면

도면1



도면2

