



등록특허 10-2413754



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월27일

(11) 등록번호 10-2413754

(24) 등록일자 2022년06월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/198 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/198 (2013.01)

A61P 25/28 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2022-7008412(분할)

(22) 출원일자(국제) 2017년04월19일

심사청구일자 2022년03월14일

(85) 번역문제출일자 2022년03월14일

(65) 공개번호 10-2022-0038814

(43) 공개일자 2022년03월29일

(62) 원출원 특허 10-2018-7032983

원출원일자(국제) 2017년04월19일

심사청구일자 2020년03월03일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2017/051090

(87) 국제공개번호 WO 2017/182802

국제공개일자 2017년10월26일

(30) 우선권주장

1606834.8 2016년04월19일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

WO2008032222 A1

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 이동성 및 인지 기능을 개선시키기 위한 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염

(57) 요약

본 개시내용은 대상체에서, 예를 들어, 노인 대상체에서 인지 기능, 이동성, 또는 인지 기능과 이동성을 개선시키는 데 사용하기 위한 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

(56) 선행기술조사문헌

European Journal of Pharmacology, 769,
342-349, 2015.

Neurology, 85(16), 1368-1375, 2015.

Journal of Neurology, 260(10), 2556-2561,
2013.

Aging and Disease, 6(1), 38-47, 2015.

명세서

청구범위

청구항 1

아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 노인 대상체에서 인지 기능(cognitive function)을 개선시키기 위한 약제 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 인지 기능이 지각, 기억, 이미지 생성, 인지, 추론, 사고 및 판단 능력으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인, 약제 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 인지 기능의 연령-관련 감소를 치료하는 데 사용되는, 약제 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 노화와 관련된 인지 기능의 감소를 갖는, 약제 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 아세틸-류신이 라세미체 형태로 존재하는, 약제 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 아세틸-류신이 하루에 4 g 내지 10 g의 용량으로 투여되는, 약제 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 아세틸-류신이 하루에 4 g 초과 내지 6 g 이하의 용량으로 투여되는, 약제 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 용량이 2회 이상의 투여에 걸쳐 투여되는, 약제 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 용량이 3회의 투여에 걸쳐 투여되는, 약제 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 아세틸-류신이 2주 이상의 치료 기간 동안 투여되는, 약제 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 아세틸-류신이 7주 이상의 치료 기간 동안 투여되는, 약제 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 아세틸-류신이, 2달 이상의 치료 기간 동안, 하루에 3회 투여에 걸쳐 투여되고, 하루에 4.5 g 내지 10 g의 용량으로 투여되는, 약제 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 아세틸-류신, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및, 상세하게, 예를 들어, 노인에서 이동성 및 인지 기능을 개선시키기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 노화로 인한 변화는 사람의 이동 능력에 문제를 일으킬 수 있다. 이동성 문제는 보행 중 불안정성, 의자에 앉거나 일어나는 어려움, 또는 낙상을 포함할 수 있다. 근육 약화, 관절 문제, 통증, 질병 및 신경학적(뇌 및 신경계) 장애, 즉 노인에서의 일반적인 질환 모두는 이동성 문제에 기여할 수 있다. 때때로, 여러 경미한 문제가 한번에 발생하고 결합하여 이동성에 심각하게 영향을 미친다.
- [0003] 잠재적인 이동성 문제 이외에, 모든 노화된 인간은 어느 정도의 인지 능력 저하, 종종 건망증을 포함하는 증상, 집중을 유지하는 능력의 감소, 문제-해결 능력 감소 및/또는 공간 인지 감소를 나타낼 수 있다. 체크하지 않는 경우에, 증상들은 더욱 심각한 질환, 예를 들어, 치매 및 우울증 또는 심지어 알츠하이머병으로 진행할 수 있다.
- [0004] 여러 인자들이 다른 것들 중에서, 산화성 스트레스 및 자유 라디칼 손상을 포함하는 연령-관련 인식 저하, 만성 저-수준 염증, 호르몬(예를 들어, 에스트로겐, 테스토스테론, DHEA 및 프레그네놀론) 수준 감소, 내부 동맥 라이닝(inner arterial lining)(내피(endothelium)) 기능 장애, 인슐린 내성, 과체중, 최적이하 영양(suboptimal nutrition), 고독(loneliness), 사회적 네트워크의 부족 및 높은 스트레스에 기여할 것으로 여겨진다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 불행하게도, 이동성 손상 및 인식 저하와 같은, 노화의 정후 및 증상을 갖는 환자에게 현재 제공되고 있는 치료 옵션(therapeutic option)이 거의 존재하지 않는다. 이에 따라, 이러한 것들과 같은 증상들을 예방하거나 감소 시킴으로써, 노인에게 유익할 수 있는 새로운 치료법이 여전히 요구되고 있다.
- [0007] 또한, 이동성 및/또는 인지 기능의 손상이 종종 노화와 관련될 수 있지만, 이러한 정후는 또한, 이동성 및/또는 인지 기능의 더 낮은 기저선 수준을 나타내는 임의의 대상체에서 관찰될 수 있다. 이러한 증상으로부터 고통당하는 대상체에서 이러한 증상을 예방하거나 감소시키기 위한 새로운 치료법이 여전히 요구되고 있다.
- [0008] 본 개시내용은 대상체에서 인지 기능, 이동성, 또는 인지 기능과 이동성을 개선시키는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0009] 일 구현예에서, 대상체에서 인지 기능을 개선시키는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 다른 구현예에서, 대상체에서 이동성을 개선시키는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

과제의 해결 수단

- [0011] 추가 구현예에서, 대상체는 노인 대상체이다.
- [0012] 또한, 노인 대상체에서 이동성 및/또는 인지 기능을 개선시키는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0013] 다른 구현예에서, 대상체에 치료학적 유효량의 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 노인 대상체에서 이동성 및/또는 인지 기능을 개선시키는 방법이 제공된다.
- [0014] 일 구현예에서, 인지 기능은 지각, 기억, 이미지 생성, 인지, 추론, 사고 및 판단 능력으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상이다.
- [0015] 본 개시내용에 따르면, 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 인지 기능 및/또는 이동성의 연령-관련 감소를 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0016] 일 구현예에서, 아세틸-류신은 하루에 1.5 g 내지 10 g, 예를 들어, 하루에 4 g 내지 10 g의 용량으로 사용된다. 다른 구현예에서, 아세틸-류신은 하루에 4 g 초과 내지 6 g 이하의 용량으로 사용된다.
- [0017] 아세틸-류신의 용량은 예를 들어, 2회 이상의 투여에 걸쳐 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 아세틸-류신의 용량은 3회 투여에 걸쳐 투여된다.
- [0018] 일 구현예에서, 본 방법은 2주 이상의 치료 기간 동안 아세틸-류신을 투여하는 것을 포함한다. 다른

구현예에서, 본 방법은 7주 이상의 치료 기간 동안 아세틸-류신을 투여하는 것을 포함한다.

[0019] 일 구현예에서, 본 방법은 2달 이상의 치료 기간 동안, 하루에 3회 투여에 걸쳐 복용하여, 하루에 1.5 g 내지 10 g, 예를 들어, 하루에 4.5 g 내지 10 g의 용량으로 아세틸-류신을 투여하는 것을 포함한다.

[0020] 일 구현예에서, 대상체는 상당히 나이 든 대상체(well elderly subject)이다. 대상체는 대상체가 노화될 때 이동성 및/또는 인지 기능이 감소되는, 즉, 노화 과정으로 인해 감소되는 이동성 및/또는 인지 기능의 손상을 제외하고, 달리 건강할 수 있다.

[0021] 일 구현예에서, 대상체는 현기증, 및/또는 신경학적 및/또는 신경퇴행성 질병, 장애 또는 질환을 가지지 않는다. 일 구현예에서, 대상체는 현기증(vertigo)을 가지지 않는다.

[0022] 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 인지 기능, 이동성, 또는 인지 기능과 이동성을 개선시키기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0023] 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 치료학적 유효량의 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 인지 기능, 이동성, 또는 인지 기능과 이동성을 개선시키는 방법을 제공한다.

[0024] 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 인지 기능, 이동성, 또는 인지 기능과 이동성을 개선시키기 위한 약제의 제조를 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

발명의 효과

[0025] 본 개시내용은 대상체에서 인지 기능, 이동성, 또는 인지 기능과 이동성을 개선시키는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0026] 일 구현예에서, 대상체에서 인지 기능을 개선시키는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 다른 구현예에서, 대상체에서 이동성을 개선시키는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 기저선 및 치료 기간 동안 정신운동 각성 업무(Psychomotor Vigilance Task) 성과를 예시한 것이다. (A) 데이터는 $n=13$ (기저선), 28(치료) 또는 11(약물배설) 일일 측정의 평균 \pm SD로서 제시된다($**** - p<0.0001$). 통계학적 유의성(statistical significance)의 결정은 Tukey 보정과 함께 1-way ANOVA를 통해 수행되었다. (B) 각 개별 데이터 포인트는 일일 시험을 구성하는 10회 시험의 평균(평균 \pm SD, $n=10$)이다. 파선은 기저선/약제 투여시/on-medication)/약물배설 기간 간의 구분을 나타낸다.

도 2는 기저선 및 치료 기간 동안 정신운동 각성 업무 성과를 예시한 것이다. (A) 데이터는 평균 \pm SD of $n=11$ (기저선), 25(치료) 또는 8(약물배설) 일일 측정의 평균 \pm SD로서 제시된다($* - p<0.05$). 통계학적 유의성의 결정은 Tukey 보정과 함께 1-way ANOVA를 통해 수행되었다. (B) 각 개별 데이터 포인트는 일일 시험을 구성하는 10회 시험의 평균이다(평균 \pm SD, $n=10$). 파선은 기저선/약제 투여시/약물배설 기간 간의 구분을 나타낸다.

도 3은 기저선 및 치료 기간 동안 정신운동 각성 업무 성과를 예시한 것이다. (A) 데이터는 $n=11$ (기저선), 18(치료) 또는 5(약물배설) 일일 측정의 평균 \pm SD로서 제시된다. 통계학적 유의성의 결정은 Tukey 보정과 함께 1-way ANOVA를 통해 수행되었다. (B) 각 개별 데이터 포인트는 일일 시험을 구성하는 10회 시험의 평균이다(평균 \pm SD, $n=10$). 파선은 기저선/약제 투여시/약물배설 기간 간의 구분을 나타낸다.

도 4는 기저선 및 치료 기간 동안 정신운동 각성 업무 성과를 예시한 것이다. (A) 데이터는 $n=6$ (기저선), 10(치료) 또는 9(약물배설) 일일 측정의 평균 \pm SD로서 제시된다. 통계학적 유의성의 결정은 Tukey 보정과 함께 1-way ANOVA를 통해 수행되었다. (B) 각 개별 데이터 포인트는 일일 시험을 구성하는 10회 시험의 평균이다(평균 \pm SD, $n=10$). 파선은 기저선/약제 투여시/약물배설 기간 간의 구분을 나타낸다.

도 5는 기저선 및 치료 기간 동안 정신운동 각성 업무 성과를 예시한 것이다. (A) 데이터는 $n=9$ (기저선), 20(치료) 또는 3(약물배설) 일일 측정의 평균 \pm SD로서 제시된다. 통계학적 유의성의 결정은 Tukey 보정과 함께 1-way ANOVA를 통해 수행되었다. (B) 각 개별 데이터 포인트는 일일 시험을 구성하는 10회 시험의 평균이다(평균

± SD, n=10). 파선은 기저선/약제 투여시/약물배설 기간 간의 구분을 나타낸다.

도 6은 기저선 및 치료 기간 동안 정신운동 각성 업무 성과를 예시한 것이다. (A) 데이터는 n=12(기저선), 23(치료) 또는 9(약물배설) 일일 측정의 평균 ± SD로서 제시된다. 통계학적 유의성의 결정은 Tukey 보정과 함께 1-way ANOVA를 통해 수행되었다. (B) 각 개별 데이터 포인트는 일일 시험을 구성하는 10회 시험의 평균이다(평균 ± SD, n=10). 파선은 기저선/약제 투여시/약물배설 기간 간의 구분을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028]

본 개시내용에 따르면, 아세틸-류신(N-아세틸-류신) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 이동성 및 인지 기능을 개선시킨다는 것이 밝혀졌다. 특히, 본 개시내용에 따르면, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 노인에서 이동성 및 인지기능을 개선시킨다는 것이 밝혀졌다.

[0029]

라세미체 형태의 아세틸-류신 및 이의 염은 다양한 기원의 현기증, 특히, 메니에르(Meniere) 현기증 및 염증 또는 독성 기원의 현기증(전정 신경염(vestibular neuritis))의 치료에서 이의 효과에 대해 알려져 있다.

[0030]

아세틸-류신은 Pierre Fabre Medicament에 의해 상표명 Tangani[®]로 항-현기증 약제로서 라세미체 형태로 판매되고 있다. 다양한 저자에 의해 부고된 상기 약제와 관련된 임상 결과는 현기증 발작의 소멸을 포함하는, 사례(case) 중 95% 이상에서 현기증 증상(vertigo symptomatology)의 개선을 입증한다.

[0031]

아세틸-DL-류신은 프랑스에서 1957년 이후에 급성 현기증을 치료하는 데 사용되었다. 막 전위의 안정화를 포함하는 다수의 가설에도 불구하고, 이의 약리학적 및 전기생리학적 작용 방식이 불명확하다(1,2). 급성 일측 미로 절제술(unilateral labyrinthectomy)의 렉트 모델에서 FDG- μ PET 연구(3)에서는 전정-소뇌의 활성화 및 후측면 시상의 비활성화에 의한 자세 보완(postural compensation)에 대한 L-거울상 이성질체 N-아세틸-L-류신의 상당한 효과를 나타내었다. 상이한 병인의 소뇌 환자를 갖는 사례 시리즈(case series)에서 소뇌 증상의 개선이 관찰되었다(5). 그러나, 다른 사례 시리즈가 혜택을 발견하지 못하였다(6). 니만-피크병 타입 C를 갖는 12명의 환자에서 세번째 최신 사례 시리즈에서, 이러한 제제는 운동 실조증 증상의 개선을 야기시켰다(7). 또한, 아세틸-DL-류신이 제공된 상이한 병인의 소뇌 실조증을 갖는 환자에서의 PET 연구는 응답자의 중뇌 및 하부 뇌간에서 대사 증가를 나타내었으며(8), 이는 관찰된 이점을 설명할 수 있다.

[0032]

놀랍게도, 본 발명자는, 아세틸-류신이 또한, 노화의 정상적인 징후를 나타낸는 것 이외에, 양호한 건강을 가질 수 있는 노인에게 유익하게 하기 위해 사용될 수 있음을 나타내었다. 상세하게, 아세틸-류신이 노인의 이동성 및 인지 기능을 개선시킬 수 있다는 것이 확인되었다. 이는 이러한 이점이 관찰되지 않았기 때문에, 전혀 예상치 못한 것이고, 종래 기술 교시로부터 추론될 수 없는 것이다.

[0033]

본 발명자는, 아세틸-류신이 운동 실조증과는 다른(예를 들어, 소뇌 실조증 및 니만 피크병과 같은 장애와는 다른), 및 현기증과는 다른 장애를 갖는 대상체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용에 의해 치료되는 대상체는 노화 과정으로 인해 이동성이 손상된 이동성의 손상을 갖는 것을 제외하고 달리 건강할 수 있다. 아세틸-류신이 비-현기증 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다는 발견은 놀라운 것이다.

[0034]

결과적으로, 본 개시내용은 노인 대상체의 이동성 및/또는 인지 기능을 개선시키는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0035]

아세틸-류신은 라세미체 형태로 존재할 수 있는데, 이는 이러한 화합물이 대략 동일한 양의 거울상 이성질체들을 포함함을 의미한다. 대안적으로, 이는 거울상 이성질체 과량의 L-거울상 이성질체 또는 D-거울상 이성질체로 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 아세틸-류신은 거울상 이성질체 과량의 L-거울상 이성질체로 존재한다. 라세미체 및 거울상 이성질체 형태는 당해 분야에서의 공지된 절차에 따라 얻어질 수 있다.

[0036]

본원에서 지칭되는 "약제학적으로 허용되는 염"은 약제 적용에서 사용하기 위해 적절한 임의의 염 제제(salt preparation)이다. 약제학적으로 허용되는 염은 아민 염, 예를 들어, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 암모니아, 디에탄올아민 및 다른 하이드록시알킬아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 프로카인, N-벤질펜에틸아민, 1-파라-클로로-벤질-2-피롤리딘-1'-일메틸벤즈이미다졸, 디에틸아민 및 다른 알킬 아민, 피페라진, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 등; 알칼리 금속 염, 예를 들어, 리튬, 포타슘, 소듐, 등; 알칼리 토금속 염, 예를 들어, 바륨, 칼슘, 마그네슘, 등; 전이 금속 염, 예를 들어, 아연, 알루미늄, 등; 다른 금속 염, 예를 들어, 소듐 하이드로겐 포스페이트, 디소듐 포스페이트, 등; 미네랄 산, 예를 들어, 하이드로클로라이드, 설페이트, 등; 및 유기산의 염, 예를 들어, 아세테이트, 락테이트, 말테이트, 타르트레이트, 시트

레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 부티레이트, 발레이트, 푸마레이트, 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0037] "이동성(mobility)"은 대상체가 이동하는 능력을 지칭한다. 이동성은 하나 이상의 단순한 시험을 이용하여 노인에서 평가될 수 있다. 실시예에 예시되는 바와 같이, "일어나서 걷기(get up and go)" 시험은 이동성을 측정할 수 있는 단순한 시험이다. 이러한 시험에서, 앉아 있다가 일어서고 타겟 포인트까지 보행하는 속도는 적합하게, 실시예에 기술되는 바와 같이 분석된다. 예를 들어, 이러한 시험은 대상체가 의자에 앉아 있는 상태에서 시작할 수 있다. 정지 시계(stop clock)의 개시에서, 대상체는 아무런 도움 없이 일어나서 타겟 포인트까지 보행해야 한다. 타겟 포인트는 2 내지 10 m 떨어져 있을 수 있고, 선택적으로, 4 내지 6 m 떨어져 있을 수 있다. 정지 시계는 대상체가 타겟 포인트에 도달 시에 정지되어야 한다. 예를 들어, 시간에 따른 또는 치료를 통한, 이동성의 임의의 변화가 다시 실시예에 예시되는 바와 같이, 2개 이상의 시점에서 "일어나서 걷기" 시험을 이용하고 그 결과들을 비교함으로써 모니터링될 수 있다. 이동성을 측정하기 위한 다른 적합한 시험은 이동, 균형 및 중요 위치 변경을 고려하여, 노쇠한 노인 대상체의 평가를 위한 20-포인트 검증된 평가 툴인 노인 이동성 척도 (Elderly Mobility Scale: EMS)에서 사용되는 것을 포함한다(9).

[0038] 본원에서 지칭되는 구 "이동성의 개선"은 대상체가 움직이는 능력의 긍정적인 변화를 의미한다. 긍정적인 변화는 둘 이상의 경우(occasion), 예를 들어, 기저선 이동성을 측정하는 제1 경우, 및 소정 기간 후(여기서, 치료가 투여될 수 있음) 이동성을 측정하는 제2 경우에 대해 임의의 상기 언급된 시험을 이용하여 측정될 수 있다. (예를 들어, 치료로) 안정성(steadiness) 개선으로 인해 대상체가 더욱 자신감을 얻을수록, 더욱 신속하게 시험을 완료한다. 이동성은, 2개의 시점 사이에서, 관련된 시험에서 성과의 적어도 약 5% 증가가 관찰될 때 개선되었다고 말할 수 있다. 예를 들어, 2개의 시점 사이에서, 관련된 시험에서 성과의 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 100% 증가가 관찰된다. 또한, 예를 들어, 2개의 시점에서, 관련된 시험에서 성과의 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100%의 증가가 관찰된다. 2개의 시점은 1주 간격, 2주 간격, 3주 간격, 4주 간격, 2달 간격, 3달 간격, 4달 간격, 5달 간격 또는 짧지어 6달 간격일 수 있다. 치료는 개입 기간 동안 투여될 수 있다. 이에 따라, 일 예로서, "이동성 개선"은 대상체가 본원에서 정의된 바와 같은 "일어나서 걷기" 시험을 이용하여 측정하는 경우에, 기저선 측정으로부터 속도의 적어도 약 5% 증가를 나타낼 것임을 의미할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 이러한 시험에서 속도의 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 100% 증가를 나타낼 수 있다. 또한, 예를 들어, 대상체는 이러한 시험에서 속도의 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100% 증가를 나타낼 수 있다.

[0039] 일 구현예에서, 대상체는 노화와 관련된 이동성 장애를 갖는다.

[0040] 본원에서 사용되는 용어 "노화와 관련된 이동성 장애"는 노화 과정의 직접적인 결과인 이동성 손상을 지칭한다. 이는 노화 과정의 직접적인 결과가 아닌 이동성의 손상과는 대조적이다. 임상 증상(Clinical presentation)은 노화와 관련된 이동성 장애를 갖는 대상체와 노화 과정의 직접적인 결과가 아닌 이동성의 손상을 갖는 대상체, 예를 들어, 운동 실조증을 갖는 대상체 간에 다를 수 있다. 운동 실조증은 대상체가 보행 동안 슬라임 현상 (slaloming)을 나타낼 수 있으며, 노화와 관련된 이동성 장애는 낙상 경향의 증가를 나타낼 수 있다. 이에 따라, 예를 들어, 소뇌 실조증은 노화와 관련된 이동성 장애가 아니다.

[0041] 상기에 개시된 이동성 평가 이외에, 노화와 관련된 이동성 장애를 갖는 대상체의 이동성은 예를 들어, 균형의 평가를 이용하고/거나 대상체에 의해 경험되는 낙상의 횟수를 모니터링함으로써 시험될 수 있다.

[0042] 본 개시내용에 따르면, 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 대상체에서 균형을 개선시키기 위해 사용될 수 있으며, 여기서, 대상체는 노화와 관련된 균형이 손상되었다. 본 개시내용에 따르면, 노화와 관련된 손상된 균형은 현기증이 아니다.

[0043] 본 개시내용에 따르면, 대상체는 예를 들어, 양성 발작성 체위성 현기증 (benign paroxysmal positional vertigo: BPPV); 전정 신경염; 메니에르 질병, 바렌베르그 증후군, 소뇌 허혈, 외립프루 또는 속귀신경집종과 관련된 현기증; 또는 외상성 또는 독성 기원의 반복성 현기증(recurring vertigo)을 가지지 않을 수 있다.

- [0044] 본 개시내용에 따르면, 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 노화와 관련된 균형 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0045] 본 개시내용에 따르면, 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 예를 들어, 서 있거나 보행할 때, 대상체의 안정성을 증가시키기 위해 사용될 수 있으며, 여기서, 대상체는 노화와 관련된 감소된 안정성을 갖는다.
- [0046] 본 개시내용에 따르면, 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 보행 중에 대상체의 불안정성을 감소시키기 위해 사용될 수 있으며, 여기서, 대상체는 노화와 관련된 증가된 불안정성을 갖는다.
- [0047] 본 개시내용에 따르면, 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 손상된 보행을 갖는 대상체를 치료하기 위해 사용될 수 있으며, 여기서, 손상된 보행은 노화와 관련이 있다. 대상체는 노인성 보행 장애를 가질 수 있다.
- [0048] 본 개시내용에 따르면, 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 대상체에서 보행 속도 및 또는 케이던스를 증가시키기 위해 사용될 수 있으며, 여기서, 대상체는 노화와 관련된 손상된 보행 속도 및 또는 케이던스를 갖는다.
- [0049] 본 개시내용에 따르면, 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 낙상에 대한 경향을 갖는 대상체를 치료하기 위해 사용될 수 있으며, 여기서, 낙상에 대한 경향은 노화와 관련이 있다.
- [0050] "인지 기능(cognitive function)"은 상징적인 작업(상징적 작업)과 관련된 임의의 정신적 과정, 예를 들어, 지각, 기억, 이미지 생성, 인지, 추론, 사고 및 판단 능력을 의미할 수 있다. 인지 기능의 척도는 예를 들어, (a) 일반 지능, (b) 비언어성 지능, (c) 성취도, (d) 주의/실행 기능, (e) 기억 및 학습, (f) 시각적-운동 및 운동 기능 및 (g) 언어를 측정하기 위해 설계된 평가 툴을 포함한다. 이러한 평가 툴은 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, Wechsler Adult Intelligence Scale and Woodcock-Johnson III Tests of Cognitive Abilities(둘 모두는 일반 지능을 평가하기 위한 것임), Raven Progressive Matrices(비언어성 지능을 평가하기 위한 것임), Wide Range Achievement Test and Woodcock-Johnson III Tests of Achievement(학습 성취도를 평가하기 위한 것임), Conners' Continuous Performance Test II(주의/실행 기능을 평가하기 위한 것임), Wide Range Assessment of Memory and Learning(기억 및 학습을 평가하기 위한 것임), Bender Visual-Motor Gestalt Test, Halstead-Reitan Grip Strength Test, Halstead-Reitan Finger Tapping Test and Lafayette Grooved Pegboard Task(모두는 시각적-운동 및 운동 기능을 평가하기 위한 것임), 및 Peabody Picture Vocabulary Test(언어를 평가하기 위한 것임)를 포함한다.
- [0051] 인지 기능은 또한, 반응 속도 및/또는 경계(각성도) 시험, 예를 들어, 정신운동 각성 업무(예를 들어, 실시예에 개시되어 있는 바와 같음)를 이용하여 평가될 수 있다. 이러한 시험은 소근육 운동(fine motor skill); 정신운동 속도(psychomotor speed); 주의의 결핍(lapses of attention); 경계의 불안정성; 및 피로에 의해 유도된 충동성을 포함하는 구성성분들을 평가한다.
- [0052] 예를 들어, 정신운동 각성 업무(PVT)는 대상체가 시각적 자극에 반응하는 속도를 측정하는 지속적인 주의, 반응-시간 업무이다. 대상체는 스크린을 모니터링하고, 시각적 자극의 출현 시에 가능한 한 빠르게 스크린을 누른다. 이후에, 시각적 자극은 시험 과정에 걸쳐 예를 들어, 10회 사라지고 다시 출현할 것이며(불규칙적인 시간 간격), 대상체는 각 재출현 시에 가능한 한 빠르게 스크린을 터치한다. 시험 성과는 예를 들어, 10회 반응 시간의 평균으로부터 정량화된다.
- [0053] 예를 들어, 시간에 따른 또는 치료를 통한, 인지 기능의 임의의 변화는 둘 이상의 시점에서 이러한 잘 확립된 시험들 중 하나 이상을 이용하고 결과들을 비교함으로써 모니터링될 수 있다.
- [0054] 본원에서 사용되는 구 "인기 기능 개선"은 상징적 작업을 수행하고, 예를 들어, 심상(mental image)을 지각, 기억, 생성시키고, 사고를 설명하게 하고, 자각하고, 추론, 생각 또는 판단하는 대상체의 능력의 긍정적인 변화를 의미한다. 긍정적인 변화는 둘 이상의 경우, 예를 들어, 기저선 인지 기능을 측정하는 제1 경우, 및 소정 기간 후(여기서, 치료가 투여될 수 있음) 인지 기능을 측정하는 제2 경우에 대해 임의의 상기 언급된 시험을 이용하여 측정될 수 있다. 인지 기능은 2개의 시점 사이에서, 관련된 시험에서 성과의 적어도 약 5% 증가가 관찰될 때 개선되었다고 말할 수 있다. 예를 들어, 2개의 시점 간의, 관련된 시험에서 성과의 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 100% 증가가 관찰된다. 또한, 예를 들어, 2개의 시점 간

의, 관련된 시험에서 성과의 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100%가 관찰된다. 2개의 시점은 1주 간격, 2주 간격, 3주 간격, 4주 간격, 2달 간격, 3달 간격, 4달 간격, 5달 간격 또는 심지어 6달 간격일 수 있다. 치료는 개입 기간 동안 투여될 수 있다. 이에 따라, 일 예로서, "인지 기능 개선"은 대상체가 잘 확립된 Wechsler Adult Intelligence Scale를 이용하여 측정하는 경우에, 기저선 측정으로부터 성과의 적어도 약 5% 증가를 나타낼 것임을 의미할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 이러한 시험에서 성과의 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 100% 증가를 나타낼 수 있다. 또한, 예를 들어, 대상체는 이러한 시험에서 성과의 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100% 증가를 나타낼 수 있다.

[0055] 본 개시내용에 따르면, 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 반응 속도, 예를 들어, 대상체가 시각적 자극에 대해 반응하는 속도를 증가시키기 위해 사용될 수 있다.

[0056] 일 구현예에서, 대상체는 노화와 관련된 인지 기능의 감소를 갖는다.

[0057] 본원에서 사용되는 용어 "노화와 관련된 인지 기능 감소"는 노화 과정의 직접적인 결과가 아닌 인지 기능 감소와는 대조적으로, 노화 과정의 직접적인 결과인 인지 기능 감소를 지칭한다. 임상 증상은 노화와 관련된 인지 기능이 감소된 대상체와 노화 과정의 직접적인 결과가 아닌 인지 기능 감소를 갖는 대상체 간에 다를 수 있다.

[0058] 용어 "개선하는(improving)"은 대상체에서 임의의 이동성 감소 및/또는 인지 저하를 치료 및/또는 개량하는 것을 포함할 수 있다. 이에 따라, 이동성 및/또는 인지 기능의 연령-관련 감소는 본원에 기술된 바와 같은 아세틸-류신을 사용하여 일부 또는 전부 역전될 수 있다.

[0059] 또한, 본원에 기술된 바와 같은 아세틸-류신을 사용하여, 노인의 이동성 손상 및/또는 인지 저하의 예방이 본 개시내용에 의해 구상되고 포함된다. 이에 따라, 이동성 및/또는 인지 기능의 연령-관련 감소는 본원에 기술된 바와 같은 아세틸-류신을 사용하여 전혀 일어나지 않을 수 있다.

[0060] 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 당해 분야의 공지된 교시에 따라, 제형화되고 대상체에, 예를 들어, 노인 대상체에 투여될 수 있다.

[0061] 이에 따라, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 담체를 선택적으로 포함하는, 약제 조성물로서 제형화될 수 있다.

[0062] 활성제(조성물)는 대상체, 예를 들어, 노인 대상체의 이동성 및/또는 인지 기능을 개선시키기 위한 단일요법(즉, 활성제 단독의 사용)으로서 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성제(조성물)는 대상체, 예를 들어, 노인 대상체의 이동성 및/또는 인지 기능을 개선시키기 위한 공지된 치료법에 대한 보조물로서 또는 이와 조합하여 사용될 수 있다.

[0063] 활성제(조성물)는 예를 들어, 활성제가 사용되는 방식에 따라 임의의 다수의 상이한 형태를 취할 수 있다. 이에 따라, 예를 들어, 제제 또는 조성물은 분말, 정제, 캡슐, 액체, 연고, 크림, 젤, 하이드로겔, 에어로졸, 스프레이, 마이셀 용액, 경피 패치, 리포솜 혼탁액의 형태, 또는 치료를 필요로 하는 사람 또는 동물에 투여될 수 있는 임의의 다른 적합한 형태로 존재할 수 있다. 본 발명에 따른 약제 조성물의 담체가 담체가 제공되는 대상체에 의해 잘 견딜 수 있는 것이어야 함을 인식할 것이다.

[0064] 본원에서 지칭되는 "약제학적으로 허용되는 담체"는 약제 조성물을 제형화하는 데 유용한 것으로 당업자에게 공지된 임의의 공지된 화합물 또는 공지된 화합물들의 조합물이다.

[0065] 추가 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 고체일 수 있으며, 조성물은 분말 또는 정제의 형태로 존재할 수 있다. 고체의 약제학적으로 허용되는 담체는 착향제, 완충제, 윤활제, 안정화제, 가용화제, 혼탁제, 습윤제, 에멀젼화제, 염료, 충전제, 활택제, 압축 보조제, 불활성 결합제, 감미제, 보존제, 염료, 코팅, 또는 정제-붕해제를 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다. 담체는 또한, 캡슐화 물질일 수 있다. 분말에서, 담체는 본 개시내용에 따라 미분된 활성제와 혼합된 미분된 고체이다. 정제에서, 활성제는 필수적인 압축 성질을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고 요망되는 형상 및 크기로 압축될 수 있다. 분말 및 정제는 예를 들어, 99% 이하의 활성제를 함유한다. 적합한 고체 담체는 예를 들어, 칼슘 포스페이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당, 락토오스, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리딘, 저용융 약스 및 이온 교환 수지를 포함한다. 다

른 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 젤일 수 있으며, 조성물은 크림, 등의 형태로 존재할 수 있다.

[0066] 또 다른 구현예에서, 담체는 하나 이상의 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다. 이러한 부형제의 예에는 젤라틴, 겸 아라비쿰, 락토오스, 미정질 셀룰로오스, 전분, 소듐 전분 글리콜레이트, 칼슘 하이드로겐 포스페이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈쿰, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 등이 있다.

[0067] 그러나, 다른 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 액체일 수 있으며, 약제 조성물은 용액 형태로 존재한다. 액체 담체는 용액, 혼탁액, 에멀젼, 시럽, 엘릭시르 및 압축된 조성물을 제조하는 데 사용된다. 본 개시내용에 따른 활성제는 약제학적으로 허용되는 액체 담체, 예를 들어, 물, 유기 용매, 둘 모두의 혼합물 또는 약제학적으로 허용되는 오일 또는 지방에 용해되거나 혼탁될 수 있다. 액체 담체는 다른 적합한 약제학적 첨가제, 예를 들어, 가용화제, 에멀젼제, 완충제, 보존제, 감미제, 착향제, 혼탁제, 증점제, 칼라, 점도 조절제, 안정화제, 또는 삼투-조절제를 함유할 수 있다. 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 담체의 적합한 예는 물(일부, 상술된 바와 같은 첨가제, 예를 들어, 셀룰로오스 유도체, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스 용액을 함유함), 알코올(일가 알코올 및 다가 알코올, 예를 들어, 글리콜을 포함함) 및 이의 유도체, 및 오일(예를 들어, 분별 코코넛 오일 및 아라키스 오일)을 포함한다. 비경구 투여를 위하여, 담체는 또한, 오일성 에스테르, 예를 들어, 에틸 올레이트 및 이소프로필 미리스테이트일 수 있다. 멸균 액체 담체는 비경구 투여를 위한 멸균 액체 형태 조성물에서 유용하다. 압축된 조성물을 위한 액체 담체는 할로겐화된 탄화수소 또는 다른 약제학적으로 허용되는 추진제일 수 있다.

[0068] 멸균 용액 또는 혼탁액인 액체 약제 조성물은 예를 들어, 근육내, 경막내, 경막외, 복강내, 정맥내 및 피하 주사에 의해 사용될 수 있다. 활성제는 멸균수, 염수, 또는 다른 적절한 멸균 주사 가능한 매질을 사용하여 투여시에 용해되거나 혼탁될 수 있는 멸균 고체 조성물로서 제조될 수 있다.

[0069] 본 개시내용의 제제 및 조성물은 다른 용질 또는 혼탁화제(예를 들어, 용액을 등장성으로 만드는 충분한 염수 또는 글루코오스), 담즙산염, 아카시아, 젤라틴, 소르비탄 모노올레이트, 폴리소르베이트 80(소르비톨의 올레이트 에스테르 및 에틸렌 옥사이드와 함께 공중합된 이의 무수물), 등을 함유한 멸균 용액 또는 혼탁액의 형태로 경구로 투여될 수 있다. 본 개시내용에 따라 사용되는 제제는 또한, 액체 또는 고체 조성물 형태로 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여를 위해 적합한 조성물은 고체 형태, 예를 들어, 환제, 캡슐, 과립, 정제, 및 분말, 및 액체 형태, 예를 들어, 용액, 시럽, 엘릭시르, 및 혼탁액을 포함한다. 비경구 투여를 위해 유용한 형태는 멸균 용액, 에멀젼, 및 혼탁액을 포함한다.

[0070] 아세틸-류신 및 이를 포함하는 조성물은 대안적으로, 흡입에 의해(예를 들어, 비강내로) 투여될 수 있다. 조성물은 또한, 국소 사용을 위해 제형화될 수 있다. 예를 들어, 크림 또는 연고는 피부에 적용될 수 있다.

[0071] 본 개시내용에 따른 아세틸-류신은 서방출 또는 지연-방출 디바이스 내에 도입될 수 있다. 이러한 디바이스는 예를 들어, 피부 상에 또는 피부 아래에 삽입될 수 있으며, 약제는 수 주 또는 심지어 여러 달에 걸쳐 방출될 수 있다. 본 개시내용에 따라 사용된 아세틸-류신으로의 장기 치료가 요망되고 대개 빈번한 투여(예를 들어, 적어도 매일 투여)를 필요로 할 때 이러한 디바이스가 사용될 수 있다.

[0072] 일 구현예에서, 약제 조성물은 정제 형태로 존재한다. 정제에서, 활성제는 필요한 압축 성질을 갖는 비히클과 적합한 비율로 혼합되고 요망되는 형상 및 크기로 압축될 수 있다. 정제는 99 중량% 이하의 활성제를 함유할 수 있다.

[0073] 이에 따라, 일 구현예에서, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 경구 투여를 위해 적합한 고체 투약 형태, 특히, 정제 형태로 제공된다.

[0074] 정제와 같은 고체 경구 투약 형태의 약제학적 제형은 제약 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 약제학적 제형은 대개 활성 물질, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 보편적인 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 혼합함으로써 제조된다.

[0075] 정제는 당해 분야에 공지된 바와 같이 정확하게 제형화될 수 있다. Tanganil[®]은 예를 들어, 부형제로서, 밀 전분, 예비젤라틴화된 옥수수(곡물(corn)) 전분, 칼슘 카르보네이트 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 동일한 또는 유사한, 부형제가 본 개시내용에서 사용될 수 있다.

[0076] 각 700 mg Tanganil[®] 정제의 정확한 조성은 하기와 같다: 500 mg 아세틸-DL-류신, 88 mg 밀 전분, 88 mg 예비젤라틴화된 옥수수(곡식) 전분, 13 mg 칼슘 카르보네이트 및 11 mg 마그네슘 스테아레이트. 동일한 정제가 본

개시내용에서 사용될 수 있다.

[0077] 이러한 정제의 일반적인 형태가 대안적으로 사용될 수 있다.

[0078] 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 선택적으로, 고체 경구 또는 액체 경구 경로에 의해, 하루에 500 mg 내지 10 g, 바람직하게, 하루에 1.5 g 내지 10 g(예를 들어, 하루에 1 g 내지 10 g, 2 g 내지 10 g, 3 g 내지 10 g, 4 g 내지 10 g, 1 g 내지 5 g, 2 g 내지 5 g, 3 g 내지 5 g, 또는 4 g 내지 5 g)의 용량으로 투여될 수 있다. Tangani¹은 예를 들어, 성인에게, 현기증의 애피소드의 증상 치료를 위해 하루에 1.5 g 내지 2 g의 용량으로, 즉, 2회 용량, 아침 및 저녁의 3 내지 3개의 정제로 처방된다. 이러한 처방 하에서, 치료 기간은 임상 진행에 따라 다르다(10일 내지 5주 또는 6주). 치료 개시 시에, 또는, 실패한 경우에, 투여량은 하루에 최대 3 g 또는 심지어 4 g까지 안전하게 증가될 수 있다.

[0079] 본 개시내용에 따르면, 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 종래에 공지된 것보다 더 높은 용량으로 및/또는 종래에 공지된 것보다 더 긴 치료 기간 동안 투여될 수 있다.

[0080] 예를 들어, 투여된 용량은 하루에 4 g 내지 10 g, 예를 들어, 하루에 4.5 g 내지 10 g일 수 있다. 이는 하루에 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9 또는 9.5 g 내지 10 g일 수 있다. 이는 하루에 4 g 초과, 그러나, 하루에 10, 9.5, 9, 8.5, 8, 7.5, 7, 6.5, 6, 5.5 또는 5 g 미만일 수 있다. 예를 들어, 용량은 하루에 4 g 초과 내지 6 g 이하 범위, 예를 들어, 하루에 4 g 초과 내지 5 g 이하 범위, 예를 들어, 또한, 하루에 4.25 g 내지 4.75 g 범위일 수 있다. 추가 구현예에서, 이러한 용량은 고체 투여 형태, 특히, 정제로 투여된다. 다른 구현예에서, 이러한 용량은 이의 라세미체 형태일 때 아세틸-류신에 대한 것이다. 거울상 이성질체 과량이 존재할 때 아세틸-류신에 대한 용량은 본원에 기술된 것보다 더 낮을 수 있고, 예를 들어, 대략 50% 더 낮다. 이에 따라, 반감될 때의 상기 기술된 용량-범위는 본 개시내용에 의해 명백하게 포함된다.

[0081] 하루 총 용량은 다수의 투여에 걸쳐 분산될 수 있으며, 예를 들어, 투여는 요망되는 용량을 달성하기 위해 하루에 2회 이상 요구될 수 있다. 일 예로서, 아세틸-류신의 하루 총 용량을 제공하기 위해 정제의 요망되는 갯수는 2회 투여(예를 들어, 아침 및 저녁에) 또는 3회 투여(예를 들어, 아침, 점심 및 저녁에)에 걸쳐 분할될 수 있다. 각 용량은 적합하게 식품에 투여된다. 이에 따라, 일 예로서, 4.5 g의 하루 총 용량의 아세틸-DL-류신은 아침식사와 함께 3개의 Tangani¹(또는 균등물) 정제, 점심식사와 함께 3개의 추가 정제, 및 저녁식사와 함께 3개의 추가 정제로서 투여될 수 있다.

[0082] 치료 기간은 임상 진행에 따라 달라질 수 있다. 이는 7일 이상, 2주 이상, 3주 이상, 1달 이상, 6주 이상, 7주 이상 또는 2달 이상일 수 있다. 예를 들어, 이는 3달 이상, 4달 이상, 5달 이상, 또는 심지어 6달 이상이다.

[0083] 투여 형태, 용량 양, 투약 스케줄 및 치료 기간의 임의의 및 모든 조합이 본 개시내용에 의해 구상되고 포함된다. 예시적 조합은 2달 이상의 치료 기간 동안, 하루에 3회 투여에 걸쳐 섭취되는, 하루에 4.5 내지 10 g의 하루 총 용량이다. 추가의 예시적 조합은 6달 이상의 치료 기간 동안, 하루에 3회 투여에 걸쳐 섭취되는, 하루에 4 g 초과 내지 5 g 이하의 하루 총 용량이다. 투여 형태는 예를 들어, 고체 경구 투여 형태, 특히, 정제일 수 있다.

[0084] 치료는 예를 들어, 대상체의 이동성 손상 및/또는 인지 손상의 관찰 시에 개시할 수 있다.

[0085] 치료는 예를 들어, 노인 대상체의 이동성 손상 및/또는 인지 손상의 관찰 시에 개시할 수 있다.

[0086] 본원에서 사용되는 "대상체"는 척추동물, 포유동물 또는 가축일 수 있다. 이에 따라, 본 개시내용에 따른 조성물은 임의의 포유동물, 예를 들어, 가축(예를 들어, 말), 애완동물을 치료하기 위해 사용될 수 있거나, 다른 수의학 적용에서 사용될 수 있다. 또한, 예를 들어, 대상체는 인간이다.

[0087] 본원에서 사용되는 "노인(elderly)"은 고령의 대상체를 지칭할 수 있다. 예를 들어, 이는 70세 이상, 75세 이상, 80세 이상, 85세 이상 또는 90세 이상의 남성 및 여성을 지칭할 수 있다. 상응하는 삶의 후반부에서의 비-인간 대상체가 또한 이러한 용어에 의해 포함된다.

[0088] 노인 대상체는 건강한 노인 대상체일 수 있으며, 즉, 노화의 일반적인 징후를 나타내는 것 이외에, 대상체는 양호한 건강을 갖는다. 일 구현예에서, 대상체는 현기증 또는 임의의 (임상적으로 나타나는) 신경학적 또는 신경퇴행성 질병, 장애 또는 질환을 가지지 않는다. 대안적인 구현예에서, 노인 대상체는 노화의 일반적인 징후 이외에, 현기증 및/또는 (임상적으로 나타나는) 신경학적 또는 신경퇴행성 질병, 장애, 또는 질환을 가질 수 있다.

[0089] 다른 구현예에 따르면, 대상체, 예를 들어, 노인 대상체에서 이동성 및/또는 인지 기능을 개선시키는 방법으로서, 대상체에 치료학적 유효량의 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0090] 제제의 "치료학적 유효량"은 대상체에 투여될 때, 요망되는 효과를 생성시키기 위해 요구되는 제제의 양인 임의의 양이다. 예를 들어, 사용되는 아세틸-류신의 치료학적 유효량은 하루에 4 g 내지 10 g, 예를 들어, 하루에 4.5 g 내지 10 g일 수 있다. 또한, 예를 들어, 제제의 양은 하루에 4 g 초과 내지 5 g 이하, 및 예를 들어, 하루에 약 4.25 g 내지 4.75 g일 수 있다.

[0091] 본원에 기술된 모든 특징들(임의의 첨부된 청구범위, 요약서 및 도면을 포함함), 및/또는 이에 따라 개시된 임의의 방법의 모든 단계는, 이러한 특징들 및/또는 단계들 중 적어도 일부가 상호 배타적인 조합을 제외하고, 임의의 조합으로 임의의 상기 양태들과 조합될 수 있다.

실시예

[0093] 본 개시내용은 예를 들어, 노인의 이동성 및 인지 기능을 개선시키는데 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유용성을 입증하는, 하기 실시예에서 더욱 상세히 설명될 것이다.

실시예 1

대상체

[0096] 대상체는 90세 남성이고, 치매의 징후가 없는 은퇴한 의사이다. 그는 추체외로 또는 소뇌 징후가 없이 5년 동안 진행성 자세 불균형을 경험하였다. 그는 지난 2년에 걸쳐 불완전한 각성 불면(incomplete arousal wakefulness)을 경험하였지만, 정상적인 수면 패턴을 갖는다. 그는 20대에 소아마비를 앓았고, 부분 성대 마비, 근력 저하 및 척추 오정렬을 포함하는, 소아마비후 증후군의 양태를 갖는다. 그는 독립적인 활동적인 삶을 살고, 많은 작품을 읽고, 랙톱 컴퓨터를 이용하여 가족과 통신한다. 그의 유일한 약제는 본 연구 당시에 녹내장 점안액이었다.

초기 치료

치료 프로토콜

[0099] 환자가 불균형(imbalance) 및 보행 장애를 앓고 있기 때문에 아세틸-DL-류신(Tanganil[®])으로의 치료를 개시하였다. 환자는 식사와 함께 하루에 3회 섭취되는 9개의 500 mg 정제, 즉, 4.5 g의 하루 총 투약량을 포함하는 1달 과정을 개시하였다.

이동성의 측정

[0101] 대상체가 이동하는 능력을 "일어나서 걷기 시험(get up and go test)"이 셋팅된 가정에서 측정하였다. 이러한 시험은 대상체가 그의 의자로부터 도움 없이 일어나고 그의 거실 공간에서 그의 주방까지의 길이를 걷는 것을 포함하였다. 이것을 치료 전에 연속 7일에 걸쳐 수행하였고, Tanganil[®]로의 치료를 개시한 직후 다음 연속 7일에 걸쳐 수행하였다.

결과

[0103] 7일 내지 10일의 치료에 의해, 대상체는 개선된 균형으로 인해 더욱 자신감 있게 보행하였다. "일어나서 걷기 시험"이 셋팅된 가정에서, Tanganil[®] 치료 전에, 대상체가 그의 의자에서 도움 없이 일어나고 그의 거실 공간에서 그의 주방의 길이를 걷는데 소요되는 평균 시간은 40 ± 3초이었다. 치료가 개시된 직후에 이를 위해 소요되는 평균 시간은 30 ± 2초였다. 대상체는 일관되게 치료전보다 25% 더 빨랐다. 그는 침대에 들어오고 나가는데 어려움을 겪었고, 동시에 해소되었다.

[0104] 2 내지 3주간의 치료 후에, 대상체는 갑자기 깨어난 것에 대해 충분히 경고하고, 그의 정신은 또렷하였다. 그의 가족은 그의 인지 기능, 공간 인지 및 일반적인 태도의 유의미한 개선을 주목하였다. 그는 치료 전에 명백한 어려한 혼란 없이 그의 환경을 탐색할 수 있었다. 예를 들어, 그의 집은 여러 문을 포함하였으며, 치료 전에, 그는 종종 특정 방에 접근하기 위해 어려한 문을 열어야 하는지에 대해 2회 멈추고 생각해야 했다. 치료 후에, 이는 약해졌는데, 이는 특히, 기억 개선을 지시하는 것이다.

[0105] 1달 후에, 대상체는 아세틸-DL-류신 복용을 중지하였다. 그의 균형은 2주 동안 양호하였고, 이후에, 악화된 반

면에, 그의 인지는 1달에 걸쳐 그의 치료전 상태로 점진적으로 떨어졌다. "일어나서 걷기" 시험은 또한, 그의 치료전 성과 수준과 유사하였다.

[0106] **2차 치료**

[0107] 치료 프로토콜

[0108] 이후에, 동일한 대상체는 다른 달의 치료, 즉, 식사와 함께 TID를 복용한 9개의 500 mg 캡슐을 포함하는 추가 1 달 과정(4.5 g의 하루 총 투약량)을 개시하였다.

[0109] 결과

[0110] 대상체가 치료 첫 달에 주목된 개선이 빠르게 되돌아왔다.

[0111] **추가 치료**

[0112] 치료 프로토콜

[0113] 대상체는 현재 하루에 4.5 g의 용량의 아세틸-DL-류신(Tanganil[®])으로 유지시켰다.

[0114] 결과

[0115] 대상체가 치료 첫 달 및 둘째 달에 주목된 개선이 지속하였다. 치료 전에 명백한 혼란은 현재 완전히 사라졌다.

[0116] 그는 18개월 이상 부작용을 경험하지 않았다.

[0117] 결론

[0118] 대상체 및 그의 가족은, 아세틸-DL-류신 치료가 여러 신경계, 특히, 이동성 및 인지 기능에 상당한 이점을 야기 시켜, 그의 삶의 질을 크게 개선시키는 것에 일치한다.

[0119] **실시예 2**

[0120] 대상체는 균형 장애/노인성 보행 장애 및 후방 낙상을 야기시키는 공간적 방향 손상(비-현기증성 어지러움)을 갖는 75세 남성 환자이다. 또한, 대상체는 매우 신중한 저운동성-경직 증후군을 나타낸다. 대상체는 2016년에 균형 장애를 갖는 것으로 진단되었다. Datscan은 병리학적 경계선(즉, 가능한 파킨슨병을 나타내는 도파민 수용체의 감소)이지만, L-Dopa로의 치료 동안 개선이 관찰되지 않았다. 대상체에 대한 MRI는 비특이적인 백질 병변 및 우측 운동피질의 약간 위축을 나타내었다.

[0121] 0일: 환자는 1주일 동안 하루에 3 그램의 아세틸-DL-류신, 이후 하루에 5 그램의 치료 요법으로 시작되었다.

[0122] 14일: 대상체를 후속하여 재-평가하였다. 어지러움 증상의 개선이 낙상 횟수의 현저한 감소와 함께 확인되었다. 저운동-경직 증후군의 변화가 보고되지 않았다.

[0123] 56일: 치료가 중단되었다.

[0124] 62일: 대상체를 후속하여 재평가하였다. 환자는 치료 중지 후 2일째에 어지러움 증상의 증가를 보고하였다(술에 취한 듯한 느낌을 나타냄).

[0125] 연구는 지속되었으며, 대상체는 지속적인 치료로 되돌아갔다.

[0126] **실시예 3**

[0127] 86세 남성 환자는 5년 전에 가벼운 느린 진행성 자세 불균형 및 보행 장애로 진단되었다. 이는 보행 시에 선상의 선원과 같은 느낌으로 기술되었다. 때로는, 대상체가 지팡이를 사용해야 했다. 대상체는 앓거나 누워있는 동안 어떠한 증상도 나타나지 않았다. 대상체는 또한, 심방 세동을 앓고 있고, 양쪽 엉덩이 보철을 가지고 있다.

[0128] 대상체의 임상 시험은 신체 혼들림(body sway)의 증가와 함께 느린 보행을 나타내었다. 가벼운 다발성 신경병증에 대한 증거가 존재하였다. 전정, 안구 운동 또는 소뇌 기능장애에 대한 증거는 존재하지 않았다.

[0129] 전정계의 실험실 시험은 정상이었다. 체위기록법(Posturography)은 신체 혼들림 증가를 나타내었다. 보행 분석은 작은 스텝(step) 및 보행 속도 감소를 나타내었다. 뇌의 MRI는 정상이었다.

[0130] 환자를 하루 종일 3회의 별도의 용량으로 Tanganil[®] 500 mg로 치료하였으며, 즉, 1주일 동안 기상 시에 1 g, 점심 식사 전에 1 g 및 저녁 식사 전에 1 g, 이후에 기상 시에 2 g, 점심 식사 전에 1.5 g, 및 저녁 식사 전에

1.5 g으로 치료하였다.

[0131] 아세틸-류신으로 치료를 개시한 후 22일 후에 대상체의 배우자에 의한 피드백(feedback)은 어지러움 및 불균형의 현저한 감소, 및 보행의 현저한 개선을 나타내었다. 이러한 개선은 치료의 두 번째 주에 시작된 것으로 보고되었다. 약제 치료는 잘 용인되었다.

[0132] 추가 시험은 대상체가 관련되지 않은 병(독감)을 겪고 있기 때문에 더 이상 가능하지 않았지만, 치료는 계속하였다.

결론

[0134] 보행 개선, 어지러움 및 불균형의 감소가 배우자 및 환자에 의해 보고되었다.

실시예 4

[0136] 89세 남성 환자는 3년 동안 보행 문제 및 자세 불균형을 나타내었다. 앓아 있거나 누워 있는 동안 아무 증상이 나타나지 않았다. 증상의 과정은 서서히 진행하였다. 환자는 양측 청력 문제를 가졌지만, 달리 환자 병력은 눈에 띄지 않았다.

[0137] 환자의 임상 시험은 눈을 감은 상태에서 신체 흔들림 증가와 함께 보행의 느려짐을 나타내었다. 전정, 안구 운동 또는 소뇌 기능장애에 대한 증거가 존재하지 않았다.

[0138] 전정계의 실험실 시험(비디오 헤드 자극 시험, 칼로리 자극, 전정 유발 근원성 포텐셜을 사용함)에서는 정상이었다.

[0139] 환자의 보행의 비디오를 찍고, 보행을 정량적으로 분석하였다(결과는 표 1에 나타낸 바와 같음).

[0140] 환자의 뇌의 MRI에서는 경도의 하부피질 관 뇌질환(subcortical vascular encephalopathy)을 나타내었다.

[0141] 이후에, 환자를 종일 3회의 별도의 용량으로 Tangani[®] (500 mg)로 치료하였으며, 즉, 1주일 동안 기상 시에 1 g, 점심 식사 전에 1 g 및 저녁 식사 전에 1 g, 이후에 기상 시에 2 g, 점심 식사 전에 1.5 g, 및 저녁 식사 전에 1.5 g으로 치료하였다.

[0142] 아세틸-류신으로 치료를 개시하고 3주 후에, 환자 및 그의 딸은, 그의 보행 및 불균형이 현저하게 개선되었다고 보고하였다. 그는 훨씬 더 쉽고 더욱 빠르게 일어날 수 있었다. 그는 또한, 계단 오르기 경우가 훨씬 더 쉽다고 보고하였다. 비디오 분석에서는, 환자가 심지어 현재 달릴 수 있는 것을 나타낸다. 약물 치료는 매우 잘 용인되었다.

결론

[0144] Tangani[®]로의 치료 동안 보행 개선, 어지러움 및 불균형의 감소가 배우자 및 환자에 의해 보고되었고, 보행 분석 및 비디오에 의해 추가 기록되었다. 약제 치료는 또한 잘 용인되었다.

[0145] 치료 전 및 후에 정량적 보행 분석의 결과는 하기와 같다:

표 1

	치료 전	3 주 치료 후	표준값 (\pm SD)
자연스런 보행 속도(cm/sec)	88	96	88.03 (25.96)
최대 보행 속도 (cm/sec)	141	157	120.79 (31.17)
케이던스 (스텝/분)	92	100	102.89 (4.12)
벌리는 폭(spreading width)(한 발자국의 뒤꿈치 중심과 다른 발의 이동 라인 간의 거리) (cm)	9.3	8.1	11.79 (3.53)
스텝 사이클 길이(지상에서 발의 두 연속 접촉점 사이의 거리(cm)	116	116	102.80 (28.51)
두 발이 동시에 지면과 접촉하는 보행 사이클의 2 기간의 시간 %	27.2	25.5	24.33 (2.77)
걸음 시간의 변동 계수(CV): CV = (표준 편차/평균) x 100	1.6	1.8	3.25 (1.13)

[0147]

[0148] 요약하면, 아세틸-류신 치료는

[0149] 88 내지 96 cm/초의 자기-선택 보행 속도의 증가;

[0150] 141 내지 157 cm/초의 최대 보행 속도의 증가; 및

[0151] 92 내지 100의 소위 케이던스(분당 스텝)의 증가를 나타내었다.

[0152] 전반적으로, 이러한 정량적 측정에 의해 상당한 개선이 나타났다.

[0153] 실시예 5

[0154] 77세 환자는 5년 넘게 작은 스텝 및 보행 개시와 관련된 문제를 갖는 진행성 보행 장애를 경험하였다. MRI에서 는 하부피질 관 뇌질환(여러 해 동안 동맥성 고혈압에 기인함)을 나타내었다. Dat scan에서는 약간의 도파민-수 용체의 감소를 나타내었다. L-Dopa로의 치료 동안 개선이 관찰되지 않았다.

[0155] 0일: 환자는 이전 3개월에 걸쳐 4회의 낙상을 보고하였으며, 환자의 배우자는 환자에서 약한 인지 손상을 보고하였다. 심각한 보행 속도 감소 및 보행 개시 손상을 갖는 것으로 진단되었다.

[0156] "gait-rite"로의 정량적 보행 분석에서는 최대 보행 속도(84 cm/초) 및 자기-선택 보행 속도(55 cm/초)의 유의 미한 감소를 나타내었다.

[0157] 환자 및 그의 배우자에 의해 보고된 보행의 개선을 고려하여, 환자를 2주 동안 하루에 3 그램의 아세틸-DL-류신 으로 치료하였다.

[0158] 약제 치료는 증상의 악화 시에 중지되었다.

[0159] 28일: 재-평가는 비디오에 의해 기록된 보행의 손상을 나타내었다. 하루에 3 그램의 아세틸-DL-류신으로의 치료 를 다시 개시하였다.

[0160] 42일: 추가 재-평가에서, 대상체의 배우자는 삶의 기능 및 질에 대한 영향의 큰 개선을 보고하였다. 배우자에 의해, 대상체의 보행이 2년 전보다 훨씬 더 양호하다고 보고되었다. 추가 낙상이 보고되지 않았다.

[0161] 임상 시험은 보행 및 균형의 유의미한 개선을 나타내었으며, 환자는 심지어 현재 달릴 수 있었다(비디오에 의해 기록됨).

[0162] 정량적 보행 분석은 84 cm/초에서 130 cm/초로(달리기는 정량화되지 않음)의 최대 보행 속도, 및 55 cm/초에서 62 cm/초로의 자기-선택 보행 속도의 증가를 나타내었다.

[0163] 대상체는 추가의 계획된 후속 시험과 함께 지속적인 치료를 수행하였다.

[0164] 실시예 6

[0165] 59세 남성 환자는 간헐적 낙상 및 비틀거림(한 달에 2 내지 3회의 빈도)과 함께 자세 불균형을 갖는 것으로 진 단되었다. 그의 주요 통증은 위층 및 아래층으로 가는 문제, 및 고르지 않은 땅을 걷는 문제를 겪는 것이다. 대 상체는 특정 방향으로 낙상하는 경향이 없다고 보고하였다. 환자는 또한, 느린 진행성 인지 능력 저하, 특히, 짧은 기억 및 인지 유연성에 관해 불편을 겪었다. 그의 가족 구성원은 그와의 소통에서 고집 및 간헐성 산만함 을 나타내었다. 그의 합병증과 관련하여, 그는 이전에 인슐린-의존성 진성 당뇨병 및 티록신-치환된 갑상성 기 능 저하증으로 진단되었다.

[0166] 환자는 하기 임상 평가에 의해 임상적으로 검사되었다: 최대 보행 거리; 제한시간내 일어나 걷기 시험(timed Up and Go test); 운동 실조증(SARA)의 평가 척도 및 등급화.

[0167] 환자는 또한, Tangenil[®] 500 mg(기상 시 2 g, 점심식사 전 1.5 g, 및 저녁식사전 1.5 g)으로의 1개월 치료 후 에 체위기록법에 의해 검사하였다. 약제는 식사전 30분에, 또는 식사후 적어도 2시간에 복용되었다.

[0168] 기저선(치료 개시 전): 환자가 피로로 인해 더 이상 걷지 못할 때까지 걸을 수 있는 최대 거리는 1 km이었다. 일어나 걷기 시험은 25.4초를 산출하였다. SARA는 6.5/40을 산출하였다. 임상 시험에서는 양측에서 의도적인 멀 림 및 이상 운동과 함께, 심한 자세 불균형을 나타내었다. 발을 함께 있는 자세는 무방향성 혼들림 증가로 가능 하였으며, 이는 특히 등배축 및 복배축에서 두드러졌다. 일렬 자세 및 보행은 낙상 위험의 증가로 인해 수행할 수 없었다. 평균 시한 8-미터-보행 시험은 6.5초였다. 소리굽쇠 검사(tune-fork examination)에서는 양측 안쪽 마디턱 상에서 자기 수용 감소를 나타내었다.

- [0169] 1개월 동안 Tanganiil[®](기상 시 2 g, 점심 식사 전 1.5 g, 및 저녁 식사 전 1.5 g)로의 치료 동안, 하기 평가를 수행하였다:
- [0170] 객관적 측정: 걸을 수 있는 최대 거리는 1.5 km로 증가하였다. 투약 시 일어나서 걷기 시험은 21.2초였다. SARA는 2/40을 산출하였다. 이전에 결핵된 혼들림은 눈에 띄게 진정되었다. 발을 함께 사용하는 자세뿐만 아니라 일렬 자세 및 보행은 무방향성 혼들림의 증가로 가능하였다. 평균 시한 8-미터-걷기 시험은 4.4초를 산출하였다.
- [0171] 주관적 측정: 환자는 더 많은 에너지를 가지고 있고, 특히 아침 복용 후에 더 민첩하고 대화형이었다. 환자가 그의 집과 정원에서 DIY를 하는 데 열중하고 있었기 때문에, 그는, 자신이 이러한 활동을 하는데 더욱 추진력을 가지고, 자신의 일상 생활에서 훨씬 더 빠르고 더욱 효율적이었다고 기술하였다. 그의 가족 구성원들은, 그가 그의 의사소통에 보다 일관성 있고 그의 실행 기능이 또한 개선됨을 알았다. 그는 위층 및 아래층을 걸어서 갈 때, 주관적으로 더욱 자세 안정적이었다. 그는 그 자신을 안정시키기 위해 측면 레일(side rail)을 잡을 필요가 없다. 또한, 그는 1개월의 치료 기간 동안 어떠한 낙상도 기록하지 않았다.
- [0172] 부작용: 졸림(sleepiness)이 하루 2 g/1.5 g/1.5 g 투약 요법 하에서 관찰되었다. 투약량은 1개월의 치료 후에 매일 기상 시에 1 g, 점심 식사 전 1 g 및 저녁 식사 전 1 g으로 감소되었다. 이는 이러한 부작용 증상의 중단을 야기시켰다.
- [0173] 현재 상태: 상기에 개시된 개선은 4개월 이상 동안 더 적은 투여량 약제(1 g/1 g/1 g)에서 변하지 않았다. 부작용은 돌아오지 않았다. 낙상 빈도는 현재 0 내지 1회/달이다.
- [0174] 실시예 7
- [0175] 대상체
- [0176] 대상체는 인지 능력 또는 운동/균형의 명백한 기능장애가 없는 66세 남성이다.
- [0177] 연구 설계
- [0178] 대상체의 반응 속도 및 각성도를 Mind Metrics App(정신운동 각성 업무, 테스트 당 10회 시험)를 이용하여 평가하였다. 정신운동 각성 업무(PVT)는 대상체가 시각적 자극에 반응하는 속도를 측정하는 지속-집중, 반응-시한 작업이다. 대상체는 스크린을 모니터링하고 시각적 자극의 출현 시에 가능한 한 빠르게 스크린을 누르도록 요구된다. 시각적 자극은 이후에 시험 과정에 걸쳐 10회 사라지고 재출현할 것이며(불규칙적 시간 간격으로), 대상체는 각 재출현 시에 가능한 한 빠르게 스크린을 터치한다. 시험 성과는 10회 반응 시간의 평균으로부터 정량화된다. 시험은 유사한 조건 하에서 매일 수행되었다. 대상체는 아세틸-류신을 복용하기 전에 2주 동안 평가되었으며, 이는 기저선 기간을 구성한다.
- [0179] 15일째부터, 대상체는 매일 5 g 아세틸-DL-류신(Tanganil[®] 500 mg, Pierre Fabre)을 복용하였다. 약제는 식사 후 적어도 2시간 및 식사 전 30분에 복용하였다. 5 g 하루 용량은 하루 종일 3회의 별개의 용량, 즉, 기상 시 2 g, 점심 시간 전에 1.5 g, 및 저녁 식사 전 1.5 g으로 복용되었다.
- [0180] 일일 치료 및 평가는 4주 동안 지속하였다. 이후에, 대상체는 2주 약물배설 기간을 개시하였다.
- [0181] 치료 시 보고된 균형 개시로 인해, 본 발명자는 치료 기간의 종료 시에 그리고 약물배설 기간의 종료 시에 균형 능력을 측정하였다. 이러한 평가는 대상체가 눈을 감고 비-우세 발을 땅에서 대략 6인치 들어올리도록 요구되었다. 이후에, 대상체는 얼마나 오랫동안 상당한 혼들림 없이 직립할 수 있는지를 알기 위해 시한을 잡았다. 이를 3회 반복하였고, 값을 평균처리하였다.
- [0182] 주관적 측정
- [0183] 대상체는 일반적인 각성도의 개선 및 '잠에서' '완전히 깨어나는' 데 요구되는 시간의 단축을 보고하였다. 그는 또한, 그의 균형의 개선을 알게 되었다.
- [0184] 객관적 측정
- [0185] 5 g/일 아세틸-DL-류신으로의 치료는 기저선 기간에 대해, 정신운동 각성 업무 성과의 유의미한 개선과 관련되었다(0.444 ms 대 0.307 ms, p<0.0001)(도 1A). 15일에 치료 개시 시에, 시험 성과는 개선하기 시작하여, 19일에서 치료 기간의 종료까지 유지된 새로운, 더 낮은 기저선에 도달하였다.(도 1B). 약물배설 개시 후에, 시험 성과가 크게 감소하였으며(도 1B), 이는 치료 기간에 따라 크게 상이하지 않았다(0.307 ms(치료) 대 0.3224 ms

(약물배설), $p=0.4747$). 약물배설 기간 동안 시험 성과는 또한, 기저선 기간보다 유의미하게 더 양호하였다 (0.322 ms (약물배설) 대 0.444 ms (기저선)), $p<0.0001$).

[0186] 균형은 치료 기간의 마지막 날에 평가되었다. 대상체는 7.27초(3회 시험의 평균) 동안 균형을 유지할 수 있었다. 이러한 시험은 약물배설 기간의 종료 시에 반복되었다. 대상체가 균형을 유지할 수 있는 시간의 길이는 4.01초(3회 시험의 평균)로 감소하였다.

부작용

[0188] 대상체는 약제 복용 첫 주 동안 어느 때에 가벼운 어지러움/변덕스러움을 느낌을 보고하였다. 대상체는 단지 1일 동안 일일 용량을 5 g에서 3 g으로 감소하였고, 어지러움/변덕스러움이 줄어든다는 것을 보고하였다. 다음 날에, 일일 용량은 5 g으로 다시 증가되었다. 이는 어지러움 또는 변덕스러움의 재발 없이, 4주 치료 기간의 나머지 기간 동안 이러한 수준로 유지되었다.

실시예 8

대상체

[0191] 대상체는 인지 능력 또는 운동/균형의 명백한 기능장애가 없는 29세 남성이다.

연구 설계

[0193] 대상체의 반응 속도 및 각성도는 Mind Metrics App(정신운동 각성 업무, 테스트 당 10회 시험)를 통해 평가되었다. 시험은 유사한 조건 하에서 매일 수행되었다. 대상체는 아세틸-류신을 복용하기 전에 2주 동안 평가되었으며, 이는 기저선 기간을 구성한다. 15일째부터, 대상체는 매일 5 g 아세틸-DL-류신(Tanganil[®] 500 mg, Pierre Fabre)을 복용하였다. 약제는 식사 후 적어도 2시간 및 식사 전 30분에 복용하였다. 5 g 하루 용량은 하루 종일 3회의 별개의 용량, 즉, 기상 시 2 g, 점심 시간 전에 1.5 g, 및 저녁 식사 전 1.5 g으로 복용되었다. 일일 치료 및 평가는 4주 동안 지속하였다. 이후에, 대상체는 2주 약물배설 기간을 개시하였다.

주관적 측정

[0195] 대상체는 일반적인 각성도의 개선을 보고하였다. 그는 또한, 아마도 더 명석한 머리로 생각할 수 있는 것과 관련된, 불안의 감소를 보고하였다. 그는 균형에 차이가 없다고 보고하였다.

객관적 측정

[0197] 5 g/일 아세틸-DL-류신으로의 치료는 기저선 기간에 대해, 정신운동 각성 업무 성과의 작지만 통계학적으로 유의미한 개선과 관련되었다(0.3145 ms 대 0.3032 ms , $p<0.05$)(도 2A). 기저선 또는 치료시 갱과 약물배설 기간 동안 유의미하게 상이하지 않았다(각각 0.3032 ms 대 $0.3145/0.3104 \text{ ms}$).

부작용

[0199] 보고되지 않음.

실시예 9

대상체

[0202] 대상체는 인지 능력 또는 운동/균형의 명백한 기능장애가 없는 55세 여성이다.

연구 설계

[0204] 대상체의 반응 속도 및 각성도는 Mind Metrics App(정신운동 각성 업무, 테스트 당 10회 시험)를 이용하여 평가하였다. 시험은 유사한 조건 하에서 매일 수행되었다. 대상체는 아세틸-류신을 복용하기 전에 2주 동안 평가되었으며, 이는 기저선 기간을 구성한다. 15일째부터, 대상체는 매일 5 g 아세틸-DL-류신(Tanganil[®] 500 mg, Pierre Fabre)을 복용하였다. 약제는 식사 후 적어도 2시간 및 식사 전 30분에 복용하였다. 5 g 하루 용량은 하루 종일 3회의 별개의 용량, 즉, 기상 시 2 g, 점심 시간 전에 1.5 g, 및 저녁 식사 전 1.5 g으로 복용되었다. 일일 치료 및 평가는 4주 동안 지속하였다. 이후에, 대상체는 2주 약물배설 기간을 개시하였다.

[0205] 균형 능력은 치료 기간의 종료 시에 그리고 약물배설 기간의 종료 시에 측정되었다. 이러한 평가는 대상체가 눈을 감고 비-우세 발을 땅에서 대략 6인치 들어올리도록 요구되었다. 이후에, 대상체는 얼마나 오랫동안 상당한

흔들림 없이 직립할 수 있는지를 알기 위해 시한을 잡았다. 이를 3회 반복하였고, 값을 평균처리하였다.

[0206] 주관적 측정

[0207] 대상체는 일반적인 각성도의 개선 및 '잠에서' '완전히 깨어나는' 데 요구되는 시간의 단축을 보고하였다. 치료 기간은 일을 위한 이동, 및 8시간의 시차와 일치하였다.

[0208] 객관적 측정

[0209] 5 g/일 아세틸-DL-류신으로의 치료는 기저선 기간에 대해, 정신운동 각성 업무 성과의 유의미한 변화와 관련되지 않았다(0.2983 ms(기저선) 대 0.3025 ms(치료), p=5105)(도 3A). 시험 성과는 기저선 또는 치료시 값과 약물배설 기간 동안 유의미하게 차이가 나지 않았다(각각 0.3053 ms 대 0.2983/0.3025 ms). 기저선 및 치료 기간으로부터의 개개 일일 결과의 관찰은, 치료 기간 동안의 값이 비교적 적은 변화를 나타낼 수 있음을 시사한다(도 3B).

[0210] 정신운동 각성 업무 성과의 유의미한 변화의 부재는 비교적 빠른 기저선 반응 속도를 갖는 대상체로 인한 것일 수 있다.

[0211] 균형은 치료 기간의 마지막 날에 평가되었다. 대상체는 12초(3회 시험의 평균) 동안 균형을 유지할 수 있었다. 이러한 시험은 약물배설 기간의 종료 시에 반복되었다. 대상체가 균형을 유지할 수 있는 시간의 길이는 8초(3회 시험의 평균)로 감소하였다.

[0212] 부작용

[0213] 보고되지 않음.

[0214] 실시예 10

[0215] 대상체

[0216] 대상체는 인지 능력 또는 운동/균형의 명백한 기능장애 없는 50세 남성이다.

[0217] 연구 설계

[0218] 대상체의 반응 속도 및 각성도를 Mind Metrics App(정신운동 각성 업무, 테스트 당 10회 시험)를 이용하여 평가하였다. 시험은 유사한 조건 하에서 매일 수행되었다. 대상체는 아세틸-류신을 복용하기 전에 1주 동안 평가되었으며, 이는 기저선 기간을 구성한다.

[0219] 8일째부터, 대상체는 매일 5 g 아세틸-DL-류신(Tanganil[®] 500 mg, Pierre Fabre)을 복용하였다. 약제는 식사 후 적어도 2시간 및 식사 전 30분에 복용하였다. 5 g 하루 용량은 하루 종일 3회의 별개의 용량, 즉, 기상 시 2 g, 점심 시간 전에 1.5 g, 및 저녁 식사 전 1.5 g으로 복용되었다. 일일 치료 및 평가는 2주 동안 지속하였다. 이후에, 대상체는 1주 약물배설 기간을 개시하였다.

[0220] 주관적 측정

[0221] 대상체는 온 약제와 오프 약제 사이에 차이가 없다고 보고하였다.

[0222] 객관적 측정

[0223] 5 g/일 아세틸-DL-류신으로의 치료는 기저선 기간에 대해, 정신운동 각성 업무 성과의 작은, 비-통계학적으로 유의미한 감소와 관련되었다(0.3112 ms(기저선) 대 0.3365 ms(치료), p=0.1545)(도 4A). 시험 성과는 기저선 또는 치료 시 값으로부터의 약물배설 기간 동안 통계학적으로 상이하지 않았다(각각 0.3129 ms 대 0.3112/0.3365 ms).

[0224] 정신운동 각성 업무 성과의 유의미한 변화의 부재는 비교적 빠른 기저선 반응 속도를 갖는 대상체에 기인한 것일 수 있다.

[0225] 부작용

[0226] 보고되지 않음.

[0227] 실시예 11

[0228] 대상체

[0229] 대상체는 인지 능력 또는 운동/균형의 명백한 기능장애 없는 53세 남성이다.

[0230] 연구 설계

[0231] 대상체의 반응 속도 및 각성도를 Mind Metrics App(정신운동 각성 업무, 테스트 당 10회 시험)를 이용하여 평가하였다. 시험은 유사한 조건 하에서 매일 수행되었다. 대상체는 아세틸-류신을 복용하기 전에 2주 동안 평가되었으며, 이는 기저선 기간을 구성한다.

[0232] 15일째부터, 대상체는 매일 5 g 아세틸-DL-류신(Tanganil® 500 mg, Pierre Fabre)을 복용하였다. 약제는 식사 후 적어도 2시간 및 식사 전 30분에 복용하였다. 5 g 하루 용량은 하루 종일 3회의 별개의 용량, 즉, 기상 시 2 g, 점심 시간 전에 1.5 g, 및 저녁 식사 전 1.5 g으로 복용되었다. 일일 치료 및 평가는 4주 동안 지속하였다. 이후에, 대상체는 2주 약물배설 기간을 개시하였다.

[0233] 본 발명자는 치료 기간의 종료 시에 그리고 약물배설 기간의 종료 시에 균형 능력을 측정하였다. 이러한 평가는 대상체가 눈을 감고 비-우세 발을 땅에서 대략 6인치 들어올리도록 요구되었다. 이후에, 대상체는 얼마나 오랫동안 상당한 흔들림 없이 직립할 수 있는지를 알기 위해 시한을 잡았다. 이를 3회 반복하였고, 값을 평균처리하였다.

[0234] 주관적 측정

[0235] 대상체는 일반적인 각성도의 개선 및 '잠에서' '완전히 깨어나는' 데 요구되는 시간의 단축을 보고하였다.

[0236] 객관적 측정[0237] 5 g/일 아세틸-DL-류신으로의 치료는 기저선 기간에 대해, 정신운동 각성 업무 성과의 유의미한 개선과 관련되었다(0.3771 ms(기저선) 대 0.3385 ms(치료), $p<0.01$)(도 5A). 시험 성과는 치료시 값(0.3385 ms, $p<0.01$)에 비해 약물배설 기간 동안 통계학적으로 유의미한 감소(0.423 ms)를 나타내었지만, 기저선(0.3771 ms, ns)과 비교하여 유의미하게 상이하지 않았다.

[0238] 균형은 치료 기간의 마지막 날에 평가되었다. 대상체는 7.9초(3회 시험의 평균) 동안 균형을 유지할 수 있었다. 이러한 시험은 약물배설 기간의 종료 시에 반복되었다. 대상체가 균형을 유지할 수 있는 시간의 길이는 3.1초(3회 시험의 평균)로 감소하였다.

[0239] 부작용

[0240] 보고되지 않음.

[0241] 실시예 12[0242] 대상체

[0243] 대상체는 인지 능력 또는 운동/균형의 명백한 기능장애 없는 48세 여성이다.

[0244] 연구 설계

[0245] 대상체의 반응 속도 및 각성도를 Mind Metrics App(정신운동 각성 업무, 테스트 당 10회 시험)를 이용하여 평가하였다. 시험은 유사한 조건 하에서 매일 수행되었다. 대상체는 아세틸-류신을 복용하기 전에 2주 동안 평가되었으며, 이는 기저선 기간을 구성한다.

[0246] 15일째부터, 대상체는 매일 5 g 아세틸-DL-류신(Tanganil® 500 mg, Pierre Fabre)을 복용하였다. 약제는 식사 후 적어도 2시간 및 식사 전 30분에 복용하였다. 5 g 하루 용량은 하루 종일 3회의 별개의 용량, 즉, 기상 시 2 g, 점심 시간 전에 1.5 g, 및 저녁 식사 전 1.5 g으로 복용되었다. 일일 치료 및 평가는 4주 동안 지속하였다. 이후에, 대상체는 2주 약물배설 기간을 개시하였다.

[0247] 주관적 측정

[0248] 대상체는 평소보다 덜 피로감을 느끼고 잠에서 완전히 깨어나는 데 일반적인 것 보다 더 적은 시간을 소요함을 보고하였다.

[0249] 객관적 측정

[0250] 5 g/일 아세틸-DL-류신으로의 치료는 기저선 기간에 대해, 정신운동 각성 업무 성과의 통계학적으로 유의미한 개선과 관련되었다(0.3238 ms(기저선) 대 0.2996 ms(치료), p<0.001)(도 6A). 시험 성과는 치료시 값(0.2996 ms, p<0.01)에 비해 약물배설 기간 동안 통계학적으로 유의미한 감소(0.3374 ms)를 나타내었지만, 기저선(0.3238 ms, ns)과 비교하여 유의미하게 상이하지 않았다.

[0251] 부작용

[0252] 보고되지 않음.

[0253] 함께 고려하면, 이러한 실시예는 이동성 및 인지 기능의 측면에서, 노인을 포함하는 소정 범위의 대상체에 유의한 아세틸-류신의 용도를 나타낸다. 이는 노화의 이러한 매우 빈번한 징후 및 증상을 갖는 환자에게 치료 옵션이 현재 거의 제공되지 않기 때문에 유리하다. 표 2는 실시예 7 내지 실시예 12로부터의 데이터를 요약한 것이다. 알 수 있는 바와 같이, 아세틸-류신은 인지 기능 및/또는 이동성을 증가시키는 것으로 나타난다. 또한, 높은 기전선 반응 시간을 갖는 그러한 대상체는 가장 큰 임상 이점을 나타내었다.

[0254] 표 2

연 령	성별	치료에서 PVT 성능이 통제학적으로 유의미하게 개선되었는가 ?	치료에 대한 주관적 인 개선?	평균 기저선 반응 시간 (ms)	반응 시간의 변화율(%)	주관적 개선에 대한 세부사항	부작용
66	M	개선됨	개선됨	0.444	0.307	-30.85585586 일반적인 주의력의 개선. 짧아지는 테 소용되는 시간 감소	경미한 어지러움의 한 에피소드
29	M	개선됨	개선됨	0.3145	0.3032	-3.593004769 일반적인 주의력의 개선. 짧아지는 테 소용되는 시간 감소	N/A
55	F	개선되지 않음	개선됨	0.2983	0.3025	1.407978545 일반적인 주의력의 개선. 짧아지는 테 소용되는 시간 감소.	에피소드의 횟수의 감소 가능성.
50	M	개선되지 않음	개선되 지 않음	0.3112	0.3365	8.129820051 일반적인 주의력의 개선. 짧아지는 테 소용되는 시간 감소	N/A
53	M	개선됨	개선됨	0.3771	0.3385	-10.236011668 일반적인 주의력의 개선. 짧아지는 테 소용되는 시간 감소	N/A
48	F	개선됨	개선됨	0.3238	0.2996	-7.473749228 일반적인 주의력의 개선. 짧아지는 테 소용되는 시간 감소	N/A

[0255]

[0256] 본 개시내용은 하기 번호를 갖는 문단에 의해 추가로 기술된다:

[0257] 1. 대상체의 인지 기능, 이동성, 또는 인지 기능과 이동성을 개선시키는 방법에서 사용하기 위한, 아세틸-류신,

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0258] 2. 문단 1에 있어서, 인지 기능 및/또는 이동성의 연령-관련 감소를 치료하는 데 사용되는, 사용하기 위한 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0259] 3. 문단 1 또는 문단 2에 있어서, 대상체가 노화와 관련된 인지 기능 및/또는 노화와 관련된 이동성 장애의 감소를 갖는, 사용하기 위한 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0260] 4. 문단 1 내지 문단 3 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 40세 이상; 50세 이상; 60세 이상; 70세 이상; 75세 이상; 80세 이상; 85세 이상; 90세 이상; 또는 95세 이상의 인간인, 사용하기 위한 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0261] 5. 문단 1 내지 문단 4 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 노인 대상체인, 사용하기 위한 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0262] 6. 문단 1 내지 문단 5 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체의 인지 기능을 개선시키는 방법에서 사용되는, 사용하기 위한 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0263] 7. 문단 1 내지 문단 5 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체의 이동성을 개선시키는 방법에서 사용되는, 사용하기 위한 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0264] 8. 문단 1 내지 문단 6 중 어느 하나에 있어서, 인지 기능이 지각, 기억, 이미지 생성, 인지, 추론, 사고 및 판단 능력으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인, 사용하기 위한 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0265] 9. 문단 1 내지 문단 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 아세틸-류신이 라세미체 형태, 거울상 이성질체 과량의 L-거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 과량의 D-거울상 이성질체로 존재하는, 방법에서 사용하기 위한 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0266] 10. 문단 1 내지 문단 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 아세틸-류신을 하루에 1.5 g 내지 10 g, 예를 들어, 4 g 내지 10 g의 용량으로 투여하는 것을 포함하는, 방법에서 사용하기 위한 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0267] 11. 문단 1 내지 문단 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 아세틸-류신을 하루에 500 mg 내지 10 g, 예를 들어, 하루에 1 g 내지 10 g, 1.5 g 내지 10 g, 2 g 내지 10 g, 3 g 내지 10 g, 4 g 내지 10 g, 4.5 g 내지 10 g, 1 g 내지 5 g, 2 g 내지 5 g, 3 g 내지 5 g, 또는 4 g 내지 5 g 범위의 용량으로, 선택적으로 고체 경구 또는 액체 경구 경로에 의해 투여하는 것을 포함하는, 방법에서 사용하기 위한 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0268] 12. 문단 10에 있어서, 상기 방법이 아세틸-류신을 하루에 4 g 초과 내지 6 g 이하의 용량으로 투여하는 것을 포함하는, 방법에서 사용하기 위한 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0269] 13. 문단 10 내지 문단 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 2회 이상의 투여를 거쳐 상기 용량을 투여하는 것을 포함하는, 방법에서 사용하기 위한 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0270] 14. 문단 13에 있어서, 상기 방법이 3회 투여에 걸쳐 상기 용량을 투여하는 것을 포함하는, 방법에서 사용하기 위한 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0271] 15. 문단 1 내지 문단 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 2주 이상의 치료 기간 동안 아세틸-류신을 투여하는 것을 포함하는, 방법에서 사용하기 위한 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0272] 16. 문단 15에 있어서, 상기 방법이 7주 이상의 치료 기간 동안 아세틸-류신을 투여하는 것을 포함하는, 방법에서 사용하기 위한 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0273] 17. 문단 1 내지 문단 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 아세틸-류신을 2달 이상의 치료 기간 동안, 하루에 3회 투여에 걸쳐 복용하여, 하루에 4.5 g 내지 10 g의 용량으로 투여하는 것을 포함하는, 방법에서 사용하기 위한 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0274] 18. 문단 1 내지 문단 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 2달 이상의 치료 기간 동안, 하루에 3회 투여에 걸쳐 복용하여, 하루에 4.5 g 내지 10 g 범위의 용량으로 아세틸-류신을 투여하고, 예를 들어, 6달 이상의 치료 기간 동안, 하루에 3회 투여에 걸쳐 복용하여, 하루에 4 g 초과 내지 5 g 이하 범위의 용량으로 아세틸-류신을

투여하는, 방법에서 사용하기 위한 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0275] 19. 문단 1 내지 문단 18 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 상당히 나이 든 대상체(well elderly subject)인 방법에서 사용하기 위한 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0276] 20. 문단 19에 있어서, 대상체가 현기증(vertigo), 또는 신경학적 또는 신경퇴행성 질병, 장애 또는 질환을 가지지 않는, 방법에서 사용하기 위한 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0277] 21. 잠에서 완전히 깨어나는 시간을 감소시키는 데 사용하기 위한 아세틸-류신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0278] 22. 대상체, 예를 들어, 노화와 관련된 손상된 균형을 갖는 대상체에서 균형을 개선시키는 데 사용하기 위한 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0279] 23. 노화와 관련된 균형 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0280] 24. 예를 들어, 서 있고/거나 걸을 때, 예를 들어, 대상체가 노화와 관련된 안정성 감소를 갖는 경우에, 대상체의 안정성을 증가시키는 데 사용하기 위한 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0281] 25. 걷는 동안, 예를 들어, 대상체가 노화와 관련된 불안정성 증가를 갖는 경우에, 대상체의 불안정성을 감소시키는 데 사용하기 위한 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0282] 26. 대상체, 예를 들어, 보행의 연령-관련 손상을 갖는 대상체의 보행을 개선시키는 데 사용하기 위한 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0283] 27. 문단 26에 있어서, 상기 대상체의 보행 속도 및/또는 케이던스를 증가시키는 데 사용하는, 사용하기 위한 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0284] 28. 대상체, 예를 들어, 연령-관련 낙상을 예방 또는 감소시키는 데 사용하기 위한 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0285] 29. 반응 속도를 증가시키는 데 사용하기 위한, 예를 들어, 대상체가 시각적 자극에 반응하는 속도를 증가시키는 데 사용하기 위한 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 예를 들어, 대상체가 노화와 관련된 반응 속도의 감소를 경험한, 아세틸-류신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

참고문헌

[0287] (1) Vibert N, Vidal PP. In vitro effects of acetyl-DL-leucine (tanganil) on central vestibular neurons and vestibulo-ocular networks of the guinea-pig. Eur J Neurosci 2001 February;13(4):735-48.

[0288] (2) Ferber-Viart C, Dubreuil C, Vidal PP. Effects of acetyl-DL-leucine in vestibular patients: a clinical study following neurotomy and labyrinthectomy. Audiol Neurotol 2009;14(1):17-25.

[0289] (3) Zwergal A, Schlichtiger J, Xiong G, Beck R, Gunther L, Schniepp R et al. Sequential [F]FDG microPET whole-brain imaging of central vestibular compensation: a model of deafferentation-induced brain plasticity. Brain Struct Funct 2014 October 1.

[0290] (4) Gunther L, Beck R, Xiong G, Potschka H, Jahn K, Bartenstein P et al. N-acetyl-L-leucine accelerates vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy by action in the cerebellum and thalamus. PLoS One 2015;10(3):e0120891.

[0291] (5) Strupp M, Teufel J, Habs M, Feuerecker R, Muth C, van de Warrenburg BP et al. Effects of acetyl-DL-leucine in patients with cerebellar ataxia: a case series. J Neurol 2013 October;260(10):2556-61.

[0292] (6) Pelz JO, Fricke C, Saur D, Classen J. Failure to confirm benefit of acetyl-DL-leucine in degenerative cerebellar ataxia: a case series. J Neurol 2015 May;262(5):1373-5.

[0293] (7) Bremova T, Malinova V, Amraoui Y, Mengel E, Reinke J, Kolnikova M et al. Acetyl-dl-leucine in Niemann-Pick type C: A case series. Neurology 2015 October 20;85(16):1368-75.

[0294] (8) Becker-Bense S, Feuerecker, R, Xiong G, Feil K, Bartenstein P, Strupp M, Dieterich M. FDG-PET in patients with cerebellar ataxia on- vs. off-treatment with Acetyl-DL-leucine. Abstract EAN 2015.

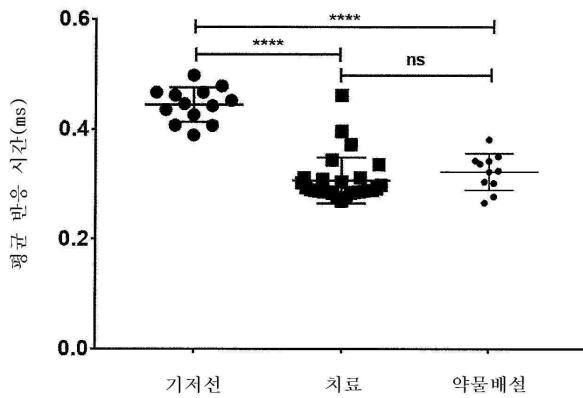
[0295]

(9) Smith R. Validation and Reliability of the Elderly Mobility Scale. Physiotherapy 1994;80(11):744-7.

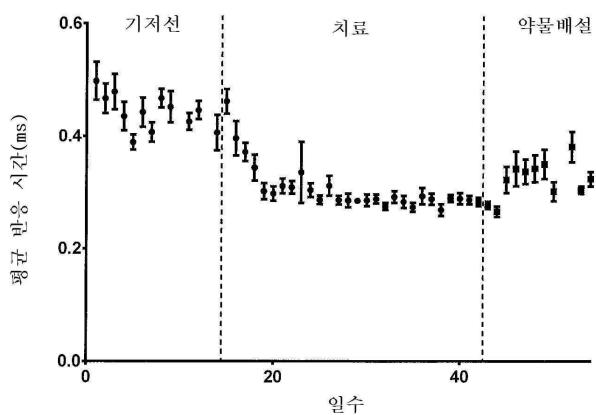
도면

도면 1

A

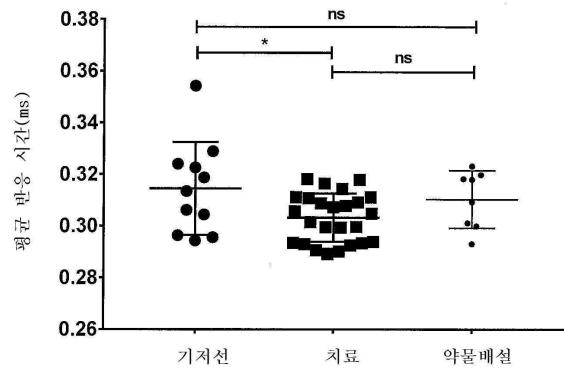


B

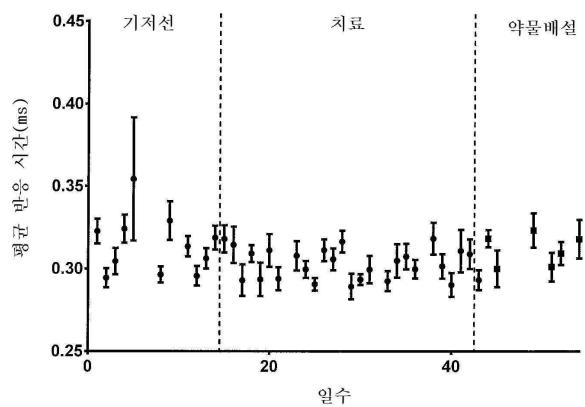


도면2

A

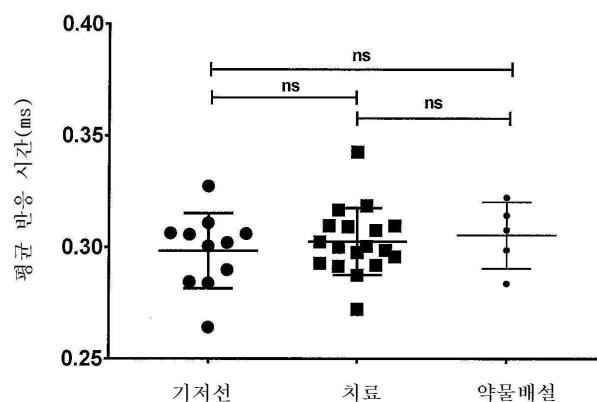


B

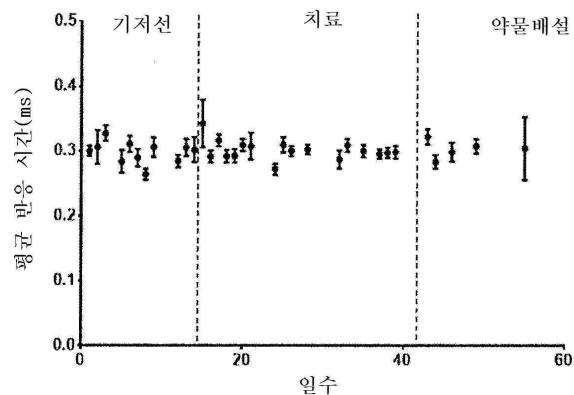


도면3

A

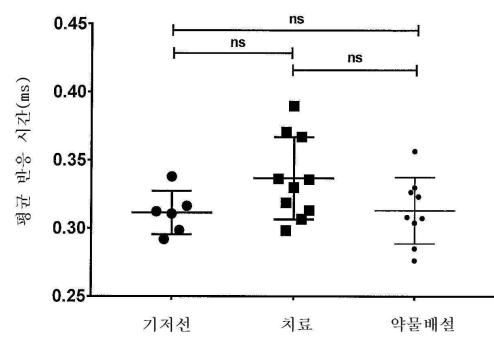


B

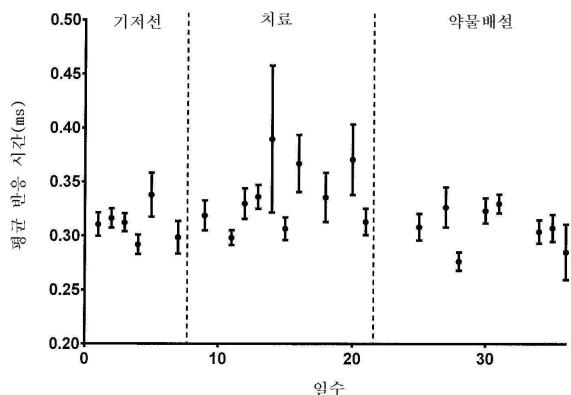


도면4

A

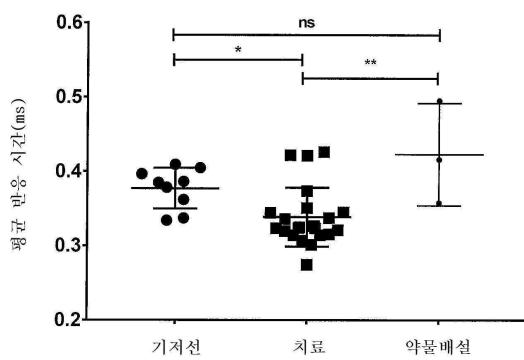


B

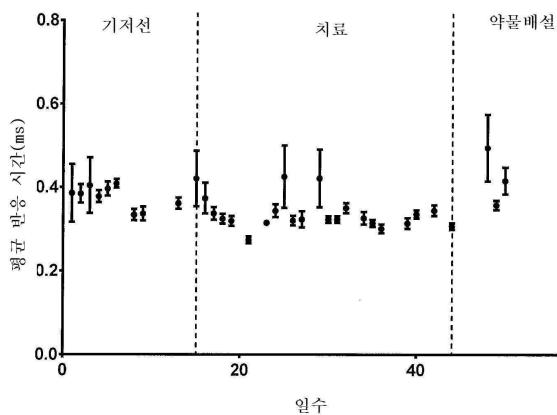


도면5

A

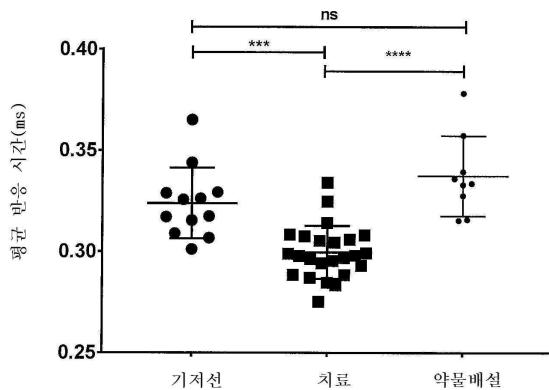


B



도면6

A



B

