(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월29일
(11) 등록번호 10-2414503
(24) 등록일자 2022년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/145* (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01) *G01N 33/94* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0065 (2013.01)
A61K 31/145 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7029821
(22) 출원일자(국제) 2017년03월17일
심사청구일자 2020년03월17일
(85) 번역문제출일자 2018년10월16일
(65) 공개번호 10-2018-0129826
(43) 공개일자 2018년12월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/023042
(87) 국제공개번호 WO 2017/161318
국제공개일자 2017년09월21일
(30) 우선권주장
62/309,717 2016년03월17일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US05338545 A*
WO2014068463 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
티오제네시스 테라퓨틱스, 인크.
미국 02478 매사추세츠주 벨몬트 로얄 로드 32
(72) 발명자
스탠턴, 빈센트, 피., 주니어
미국 02478 매사추세츠주 벨몬트 로얄 로드 32
리욱스, 패트리스, 알.
미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 케스윅 코트 4795
(74) 대리인
양영준, 이상남

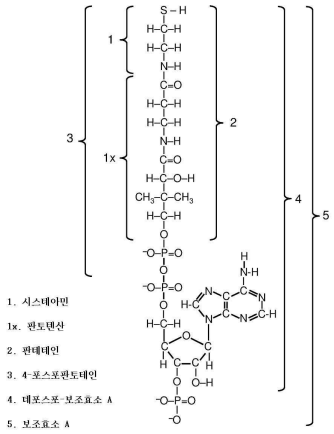
전체 청구항 수 : 총 11 항 심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **시스테아민의 조절 방출을 위한 조성물 및 시스테아민 민감성 장애의 전신 치료**

(57) 요 약

본 발명은, (i) 생체내에서 시스테아민으로 전환 가능한 1종 이상의 시스테아민 전구체 화합물, 및 (ii) 선택적으로 개별적인 환자 및 질환에 맞춤화될 수 있는 시스테아민의 일정 범위의 약동학적 프로파일을 생성하도록 제형화된, 상기 전환을 증대시키는 제제를 함유하는 조성물, 방법 및 키트를 특징으로 한다. 본 발명은 또한 시스틴증 및 기타 시스테아민 민감성 장애의 치료에서 치료 물질의 다양한 투여 모드를 특징으로 한다. 특히, 활성 성분(들)을 일관된 시스테아민 혈장 농도를 허용하는 약제학적 부형제와 배합하는 제형을 특징으로 한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/16 (2013.01)
G01N 33/94 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
G01N 2800/52 (2021.08)

명 세 서

청구범위

청구항 1

판테테인-N-아세틸시스테아민 다이설파이드, 시스테아민-판테테인 다이설파이드, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 포함하는, 대상체에서 시스테아민 민감성 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물이며, 여기서 시스테아민 민감성 장애가 시스틴증; 미토콘드리아병; 신장, 간 또는 폐의 섬유증 질환; 기생충 질환; 겸상적혈구병; 암; 허혈성 질환; 뇌졸중; 만성 폐쇄성 폐질환(COPD); 낭포성 섬유증(CF); 세균 감염; 바이러스 감염; 비-알코올성 지방간염(NASH); 알코올성 지방간염(ASH); 및 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD)으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 시스테아민 민감성 장애가 라이 증후군; 미토콘드리아 뇌근육병증, 락트산 산증, 및 뇌졸중-유사 증후군(MELAS); 불균일 적색 근섬유가 있는 간대성근육경련 뇌전증(MERRF); 및 프리드리히 실조증으로부터 선택되는 미토콘드리아병인 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 시스테아민 민감성 장애가 알포트병, 국소조각토리굳음증(FSGS), 알코올성 지방간염(ASH) 및, 폐 섬유증에서 선택되는 섬유증 질환인 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 시스테아민 민감성 장애가 세균 감염 또는 바이러스 감염인 약제학적 조성물.

청구항 5

판테테인-N-아세틸시스테아민 다이설파이드, 시스테아민-판테테인 다이설파이드, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 포함하는, 대상체에서 신경변성 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물이며, 여기서 신경변성 질환이 헌팅톤병, 뇌 철 축적을 지닌 신경변성 장애, 파킨슨병, 및 알츠하이머병으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 6

판테테인-N-아세틸시스테아민 다이설파이드, 시스테아민-판테테인 다이설파이드, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 포함하는, 대상체에서 신경발달 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물이며, 여기서 신경발달 장애가 레트 증후군인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 판테테인-N-아세틸시스테아민 다이설파이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 시스테아민-판테테인 다이설파이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 단위 투약 형태인 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 분말, 제형, 캡슐 또는 액체 제형의 형태인 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 위장관 내 제어된 개소에 그리고 제어된 양으로 전구체 화합물(시스테아민 전구체)로부터 시스테아민의 생체내 생산을 허용하는 조성물 및 방법, 그리고 시스테아민 민감성 증상, 증후군 및 질환의 치료 방법을 특징으로 한다.

배 경 기 술

[0002] 시스테아민은 판테테인의 이화작용(catabolism)을 통해 생체 내에서 생성된 천연형 아미노티올이다. 전임상 및 초기 임상 연구는 시스테아민이 다양한 질환에서 치료적으로 활성일 수 있지만, 광범위한 임상 발달은 편리한 투약 요법(dosing regimen) 및 불량한 독성학의 결여에 의해 방해받고 있다고 제안했다.

[0003] 시스테아민은 몇 가지 작용 기전을 지니고 있으며, 그 대부분은 티올 잔기의 환원능에 관한 것이다. 시스테아민은 먼저 1950년대에 방사선 요법을 받는 암 환자에 대한 방사선 보호제로서 그리고 방사선 중독의 치료제로서 임상적으로 연구되었다. 시스테아민의 티올기는 자유 라디칼과 세포에 유해할 수 있는 다른산화된 화합물을 환원시킴으로써, 산화환원 항상성에 기여할 수 있다. 또한, 시스테아민은 글루타티온 및 시스테인과 같은 기타 항산화제 티올의 수준을 증가시킴으로써 유해한 산화제를 간접적으로 중화시킬 수 있다. 예를 들어 시스테아민은 시스테인의 다이머성 산화된 형태인 시스틴과의 티올-다이설파이드 교환에 관여하여, 시스테아민-시스테인 다이설파이드 및 유리 시스테인을 형성할 수 있다. 시스테아민은 또한 단백질의 시스테인 잔기를 갖는 다이설파이드를 형성할 수 있고, 이에 따라서 단백질 구조 및 기능에 영향을 미칠 수 있다. 시스테아민은 트랜스글루타미나제, 카스파제, 매트릭스 메탈로프로테이나제 및 글루타미닐 사이클라제를 비롯한 효소를 저해할 수 있다. 시스테아민은 구리에 대한 특정 친화도를 갖는 킬레이트제이다. 시스테아민은 또한 소마스타틴을 비롯한 소정의 펩타이드 호르몬의 분비를 차단한다

[0004] 시스테아민 치료적 유익에 대한 전임상 또는 임상 증거가 있는 질환은 알츠하이머병, 헌팅톤병 및 파킨슨병을 비롯한 신경변성 질환; 신장, 간 및 폐의 염증성 섬유증 질환; 당뇨병, 대사 증후군 및 다양한 지방간 질환을 비롯한 대사 질환; 바이러스, 세균 및 기생충 감염을 비롯한 감염성 질환; 고콜레스테롤혈증; 겸상적혈구병을 비롯한 허혈성 질환; 선천성 미토콘드리아 장애; 아르기닌의 시스테인으로의 돌연변이에 의해 초래된 유전병; 및 암을 포함한다.

[0005] 그러나, 시스테아민은 현재 시스틴증의 치료를 위하여 유일하게 FDA 승인되어 있다. 북아메리카 및 유럽에서 약 1,800명이 앓고 있는 시스틴증은, 라이소좀 시스틴 수송체를 암호화하는 시스티노신 유전자(CTNS)에서의 돌연변이에 의해 초래된다. 시스틴은 병든 환자의 라이소좀에 축적되어, 궁극적으로 이것이 관여하는 그러한 높은 농도에 달하여, 세포를 파괴하는 결정을 형성한다. 비치료 환자는 10세에 신부전을 비롯하여 다기관 손상을 겪고, 전형적으로 그들의 십대에 사망한다. 시스테아민 요법은, 치유되지는 않지만, 상당히 시스틴증 환자에 대해 개선된 성과를 지닌다. 고심한 시스테아민 요법은 근육, 수십년까지 신부전을 지연시키고 근육, 갑상선 및 다른 장기에의 손상을 예방할 수 있다.

[0006] 시스테아민은 라이소좀에서 과잉의 시스틴과의 다이설파이드 교환 반응을 통해서 작용하여, 시스테아민-시스테인 혼합된 다이설파이드 및 유리 시스테인을 생성하며, 이들 둘 다는 기능성 시스티노신 수송체 없이도 라이소좀을 회피할 수 있다. 시스틴증 환자에서의 시스테아민 요법의 목표는 백혈구 시스틴 수준(½ 시스틴, 또는 시스테인 수준으로서 측정됨)을 단백질 1밀리그램당 1나노몰 미만으로 유지하는 것이며, 이는 도전적인 치료 요법에 대한 엄격한 고수를 요구한다.

[0007] 불행하게도 시스테아민은 매우 불쾌한 감각 특성(악취 및 쓴맛)을 지니고 치료적 효과량(청소년과 성인에서는 1일 1그램 이상)으로 섭취되면 체취 및 구취를 유발할 수 있다. 대부분의 환자는 또한 식욕부진, 메스꺼움, 구토, 및/또는 복통을 비롯한 위장 부작용을 경험한다. 구취, 체취 및 위장 부작용은 모두 높은 피크 시스테아민 혈중 수준(빈번하게는 건강한 대상체에서 내생 시스테아민 수준보다 50배 이상 더 높음)과 연관되었다. 또한, 시스테아민의 제거 반감기는 빈번한 투약을 필요로 하는 단지 약 25분이다.

[0008] Cystagon®은 시스테아민의 염인 시스테아민 바이타트레이트의 즉시 방출 제형(immediate release formulation)이다. 이것은 1994년에 시스틴증의 치료를 위해 미국 FDA가 승인한 최초의 치료제였다. Cystagon®은 전형적으로 종종 잠의 중단을 필요로 하는 매 6시간마다 투여된다. 매 6시간 투약 간격은 매우 짧은 반감기 때문에 일정한 혈중 시스테인 수준을 유지하기에는 불충분할 수 있다. 바람직하지 않은 부작용과 번거로운 투약 요법은 처방된 투약 일정에 대한 고수를 그만두게 한다. 실제로, 시스틴증 환자의 하나의 연구는 22명 중 단지 5명(22.7%)만이 Cystagon® 요법을 완전히 준수하는 것을 발견하였다(Levtchenko et al. Pediatric Nephrology 21:110 (2006)). 시스테아민 투여의 문제는, 예비 자료의 장려에도 불구하고, 다른 의학 증상에 대한 약물 개발을 지연시켰다.

[0009] 이러한 문제 중 일부를 해결하기 위한 노력으로, Raptor Pharmaceuticals는 젤라틴 캡슐에 밀봉된 마이크로비드로 구성된 시스테아민 바이타트레이트의 장용 코팅 제형인 Procysbi®를 개발하였다. 이 장용 코팅은 위에서 시스테아민 방출을 방지하고 대신 소장에 약물을 전달하기 위하여 첨가되었으며, 이 부위로부터 시스테아민이 가장 효율적으로 흡수된다(Dohil et al. J. Pediatrics 148:764 (2006)). Procysbi®는 더 긴 시간 기간에 걸쳐서 방출되고 1일 2회 투약을 허용하는 Cystagon®보다 더 생체 이용 가능하다. 2013년에, Procysbi®는 시스틴증의 치료제로서 미국 FDA 및 유럽 의약품청(European Medicines Agency)에서 승인되었다.

[0010] 그러나, 1일 2회 장용 코팅 제형은 1일 4회 즉시 방출 제형보다 더 큰 단위 용량을 필요로 한다. 실제로, Procysbi®에 대한 FDA 전체 처방 정보는, Cystagon®(1일 4회)에서 Procysbi®(1일 2회)로 전환 중인 환자가 동일한 전체 1일 용량을 받아야 하는 것을 지시하는데, 이는 Procysbi®의 각 용량이 Cystagon®의 용량의 2배이어야 하는 것을 의미한다. 많은 환자에서, 더 높은 용량일수록 더 높은 피크 혈장 시스테아민 농도를 초래한다. 시스테아민의 높은 혈중 수준은 위장 증상, 구취 및 체취와 연관되는 것으로 알려져 있다. 이들 부작용은 특히 대부분 소아 및 십대 시스틴증 환자 모집단에서 부담스럽다.

[0011] Procysbi® 매 12시간 대 Cystagon® 매 6시간의 비열등성을 입증할 목적의 임상 시험에서, 두 약물이 크로스오버 설계를 이용해서 비교되었다; 모든 환자는 두 약물을 무작위 순서로 공급받았다. 부작용- 대체로 위장 증상-의 발생은 환자가 Procysbi®로 치료된 경우, Cystagon®에 대한 동일 환자와 비교해서, 3배 더 높았다(Langman et al. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJN-12321211 (2012)). 그 시험으로부터의 약동학적 데이터는, Procysbi®가 (12시간이 아니라) 단지 7 내지 8시간) 동안 상승된 혈장 시스테아민 수준을 생성하고, 피크 혈장 시스테아민 농도의 시간 및 규모의 광범위한 환자간 변동이 있는 것을 제시하고 있다.

[0012] 또한, 시스테아민의 Procysbi® 제형은 Cystagon®와 유사한(또는 나쁜) 안정성 문제를 지닌다. 이러한 두 티올 약물은 대기에 노출되는 경우 산화된다. Procysbi® 캡슐은 산소 흡수제와 함께 용기에 포장된다. 또한, Procysbi®(Annex I)에 대한 유럽 의약품청의 제품 특성 요약은, 용기를 개방 후 30일 이내에 캡슐을 사용해야 한다고 규정한다.

[0013] 요약하면, 시스테아민의 기존의 경구 제형의 관능적 특성(쓴맛, 악취), 약리학(약물간 간격의 대부분에 대해서 치료적 혈중 수준 이하), 독성학(위장 및 기타 부작용) 및 안정성(산화로 인한 짧은 저장 수명)에 의한 문제점이 있다. 이들 문제점의 다수는 휘발성 티올 화합물인 약물에 고유한 것이다. 결과적으로 많은 시스틴증 환자는 시스테아민 요법에 완전히 순응하지 못하고 그 결과 질환 진행을 겪게 된다.

[0014] 내장에서 2개의 판테테인으로 환원되고 이어서 판테테이나제에 의해 내장에서 절단되어 시스테아민 및 판토테네이트를 산출할 수 있는 다이설파이드인 판테틴이, 4명의 시스틴증 환자에서 치료제로서 시험되었다(Wittwer et al. J. Clin. Invest. 76:4 (1985)). 그러나, 판테틴은 시럽으로서 제형화되고 식사 사이에 투여되었다. 제형 및 투여 방법은, 시스테아민이 가장 효율적으로 흡수되는 소장을 포함하는 상부 위장관을 통한 약물의 가장 신속한 가능한 통과를 확실하게 해준다. 또한, (i) 판테틴의 판테테인으로의 환원, (ii) 판테테인의 시스테아민으로의 절단 및 (iii) 시스테아민의 장내 흡수의 생리학적 속도를 갖는 투약 요법 및 판테틴 제형과 일치시키려는 노력은 없었다. 이들 단계 중 어느 것도 최적화시키기 위한 약리학적 수단이 고려되지 않았다. 따라서, 고용량에서, 이 판테틴 요법은 설사를 유발하였고 용량의 대부분은 대변으로 배설되었다. 저자는 "...우리는 신장병증성 시스틴증에서 이의 사용을 권장하지 않고 중단된 임상 시험을 지니고 있다"라고 결론 지었다.

[0015] 예를 들어, 콜레스테롤 저하제로서의 판테틴의 다른 연구(예컨대, Evans et al. Vasc Health Risk Manag. 10:89 (2014))는, 또한 판테틴의 판테테인으로의 화학적 환원, 판테테인의 시스테아민 및 판토테네이트로의 후속의 판테테이나제-매개 절단, 및 시스테아민(이는 판테틴의 저지질혈증 효과를 매개함)의 흡수에 관하여 최적화된 약동학을 전달하는 제형을 만드는 중요성을 고려하는데 실패하였다.

[0016] 시스테아민이 위, 소장 및 대장에서 다양한 정도로 흡수될 수 있는 것을 입증하였다. 그러나, 시스테아민의 기존의 제형은, 대신에 거의 배타적으로 전체 위장관의 위(Cystagon®) 또는 소장(Procysbi®) 시스테아민 흡수에 의존하는, 시스테아민 흡수능을 이용하도록 설계되어 있지 않다. 또한, 시스테아민 흡수의 광범위한 대상체간 변동, 그리고 시스테아민 혈중 수준의 결과적인 변동은 잘 문서화되어 있다. 예를 들어, 600㎎ 경구 용량 후의 건강한 자원자에서의 피크 시스테아민 혈장 농도는 7uM에서 57.4uM까지 다양하였다(Dohil R. and P. Rioux, Clin. Pharmacol. Drug Dev. 2:178 (2013)). 시스테아민 제형 및 투여에 대한 현재의 방법은 대상체간 약동학 가변성을 해소하는 단지 하나의 툴을 제공한다: 용량을 상승시키거나 낮추는 것. 그러나, 이 툴은 (전형적으로 이미 높은) 용량을 상승시키는 것이 종종 부작용을 일으키는(또는 악화시키는) 한편, 용량을 낮추는 것은 투약 간격의 나중 부분 동안 이미 부적절한 약물 수준을 이용하게 되기 때문에 제한된 유용성이 있다.

[0017] 수많은 전임상 연구, 및 소형 임상 연구는 광범위한 인간 질환에서 시스테아민의 잠재적 치료 유용성을 시사하지만, 임상 개발은 허용 가능한 독성학으로 지속된 시간 기간에 걸쳐서 치료적 수준의 약물을 전달하게 하는 시스테아민 제형의 불능성에 의해 제한되었다. 따라서, 부작용을 최소화하면서 개선된 효능을 제공하기 위하여 피크(즉, 고점) 농도를 감소시키고 저점 농도를 증가시키면서 시스테아민의 지속된 상승된 혈중 수준을 제공할 수 있는, 개선된 시스테아민 생성 화합물, 개선된 제형 및 개선된 투약 요법을 비롯하여 개선된 치료 요법에 대한 필요성이 있다. 또한, 시스테아민 약동학에서 공지된 환자간 변동을 감안하여, 투약 요법의 개별화를 가능하게 하는 조성물이 효능을 향상시키고 독성을 저감시키도록 요구된다.

발명의 내용

[0018] 본 발명은 위장관에서 시스테아민으로 분해될 수 있는 1종 이상의 화합물(즉, 시스테아민 전구체), 및 선택적으로 (i) 시스테아민 전구체를 시스테아민으로 파괴시키는데 필요한 생체내 화학적 및 효소적 반응을 증대시키거나, (ii) 위장 상피를 가로지르는 시스테아민의 흡수를 증가시키거나, 또는 (iii) 시스테아민 반감기를 연장시키는 1종 이상의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 본 발명은 또한 치료 중인 질환에 따라서 선택된 1종 이상의 시스테아민 전구체를 함유하고 전체 위장관의 시스테아민 전구체 분해 및 시스테아민 흡수능을 완전히 이용하도록 설계된 제형을 특징으로 한다. 본 발명은 또한 개별화된 요법을 통해서 시스테아민 흡수 및 대사에서 개체간 변동의 문제를 해소하여, 시스테아민-민감성 질환을 지닌 환자에서 지속된 시간 기간 동안 치료적 범위에서 시스테아민 수준을 제공할 수 있는, 선택된 시스테민 전구체, 증강제(enhancer) 및 제형을 조합하는 투약 요법을 특징으로 한다.

[0019] 시스테아민 전구체는 시스테아민을 생체내에서 생성하는데 요구되는 이화작용 단계의 수를 변화시키고, 따라서 시스테아민 생성의 타이밍, 규모 및 해부학적 개소를 변화시키는 티올 및 다이설파이드 화합물의 계열을 포함한다. 소정의 다이설파이드 시스테아민 전구체는, 위장관에서 환원 시, 생체내에서 시스테아민으로 전환 가능한 2개의 티올을 제공하거나 또는 시스테아민 및 시스테아민으로 전환 가능한 제2 티올을 제공한다. 기타 다이설파이드 시스테아민 전구체는, 위장관에서 환원 시, 시스테아민으로 전환 가능한 제1 티올(또는 시스테아민 자체) 및 시스테아민으로 전환가능하지 않지만 시스테아민의 치료 효과를 보완하거나 증대시키는 약리학적 효과를 지니는 제2 티올을 제공한다. 후자의 범주는, 제한 없이, 티올, 예컨대, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 아마이드, N-아세틸시스테인 에틸 에스터 및 다이하이드로리포산을 포함한다.

[0020] 제형 방법은 시간 의존적(예컨대, 즉시 방출, 서방출(sustained release)) 및 생리-의존적 방출 기전(예컨대, 산성 위액에서 용해를 저지시키는 코팅, 유미즙 상에서 부유하므로 위에서 보유되는 위체류 제형) 둘 다를 포함한다. 생체내 시스테아민 생산 및 흡수 증강제는 식품, 천연 산물 및 약물을 포함한다.

[0021] 다이설파이드 시스테아민 전구체 화합물을 형성하는데 사용되는 티올, 이들을 위장관으로 전달하는데 사용되는 제형 방법 및, 선택적으로, 생체내 시스테아민 전구체 분해 및 시스테아민 흡수 증강제는 단일 또는 다수 조성물에 각종 양 및 비로 배합될 수 있고, 이들 조성물은 시스테아민 치료를 필요로 하는 임의의 환자의 고유한 생리 및 의학적 병태에 생체내 시스테아민 생성 및 흡수를 맞춤화시키도록 병용해서 또는 순서로 투여된다.

[0022] 본 발명의 화합물, 조성물 및 치료 방법은, 높은 피크 시스테아민 농도(요법에 의한 환자 순응도를 저감시키는 부작용과 연관됨)의 발생, 혈중 치료적 시스테아민 농도의 짧은 지속기간(빈번한 약물 섭취를 필요로 함), 및 개인화된 요법에 대한 매우 제한된 능력(빈번하게는 차선의 치료 요법 또는 불량한 순응도를 초래함) 중에서, 현재 요법의 주된 제한(즉, 시스테아민 염)을 해소할 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은, 휘발성이고 불안정한 화합물인 시스테아민 자체를 제조, 저장 및 투여할 필요를 회피한다. 오히려, 시스테아민은 시스테아민과 비교해서 본질적으로 우수한 관능적 및 약동학적 특성을 갖는 시스테아민 전구체로부터 신체로부터 생성된다.

[0023] 본 발명은 (i) 위체류용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 활성 성분(여기서 제1 활성 성분은 위에서 먼저 방출됨); 및 (ii) 적어도 1종의 약제학적 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 제1 활성 성분은 판테테인, 판테틴, 판테테인-4-포스페이트, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 시스테아민 혼합된 다이설파이드, 판테테인 혼합된 다이설파이드, 4-포스포판테테인 혼합된 다이설파이드, 보조효소 A 혼합된 다이설파이드 또는 N-아세틸시스테아민 혼합된 다이설파이드를 포함하는 시스테아민 전구체일 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, 제1 활성 성분은 시스테아민을 티올과 반응시킴으로써 형성된 시스테아민 혼합된 다이설파이드를 포함한다. 제1 활성 성분은 판테테인 또는 4-포스포판테테인을 티올과 반응시킴으로써 형성된 판테테인 혼합된 다이설파이드를 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 티올은 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올, 3-머캅토피루베이트, 시스테인, 시스테인 에틸 에스터, 시스테인 메틸 에스터, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인 아마이드, 호모시스테인, N-아세틸시스테아민, 시스테이닐글리신, 감마-글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글루타티온, 글루타티온 모노에틸 에스터, 글루타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 다이에틸다이티오카밤산, 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산, 2,3-다이머캅토프로판설폰산, 2,3-다이머캅토-1-프로판올, 부실라민, 또는 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드로부터 선택된다. 다른 실시형태에 있어서, 티올은 시스테아민, 펜테테인, 4-포스포펜테테인, 다이포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올, 3-머캅토피루베이트, 시스테인, 시스테인 에틸 에스터, 시스테인 메틸 에스터, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인 아마이드, 호모시스테인, N-아세틸시스테아민, 시스테이닐글리신, 감마-글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글로타티온, 글로타티온 모노에틸 에스터, 글로타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 또는 다이에틸다이티오카밤산, 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산, 2,3-다이머캅토프로판설폰산, 2,3-다이머캅토-1-프로판올, 부실라민, 및 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드로부터 선택되되, 여기서 티올은 아세틸기, 글루타밀, 숙시닐, 페닐알라닐, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 폴레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기를 더 포함한다. 위체류 제형은 부유성 제형, 액상 겔화 제형, 점막접착성 제형, 팽창성 매트릭스 제형, 언폴딩(unfolding) 또는 형상-변화형 제형, 자화 재료를 함유하는 제형, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, 위체류 제형은 (i) 1종 이상의 중합체 및 (ii) 발포제를 포함하는 매트릭스를 포함하는 부유성 제형이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 발포제는 카보네이트 염 및 산을 포함한다. 또 다른 실시형태에 있어서, 위체류 제형은 (i) 이온 민감성 겔화 중합체, (ii) 열 민감성 겔화 중합체; 및 (iii) pH 민감성 겔화 중합체로부터 선택된 겔화 중합체를 포함하는 액상 겔화 제형이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 위체류 제형은 하기를 포함하는 팽창성 매트릭스 제형이다: (i) 수-팽윤성 중합체 매트릭스 및 (ii) 하기를 포함하는 군으로부터 선택된 친수성 중합체: 폴리알킬렌 옥사이드, 특히 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리(에틸렌 옥사이드)-폴리(프로필렌 옥사이드) 공중합체; 셀룰로스 중합체; 아크릴산 및 메타크릴산 중합체, 공중합체 및 이들의 에스터, 바람직하게는 아크릴산, 메타크릴산, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 및 이들의 서로 또는 추가의 아크릴레이트종, 예컨대, 아미노에틸 아크릴레이트와의 공중합체로부터 형성됨; 말레산 무수물 공중합체; 폴리말레산; 폴리(아크릴아마이드), 예컨대, 폴리아크릴아마이드 자체, 폴리(메타크릴아마이드), 폴리(다이메틸아크릴아마이드), 및 폴리(N-아이소프로필-아크릴아마이드); 폴리(올레핀성 알코올), 예컨대, 폴리(비닐 알코올), 폴리(N-비닐 락탐), 예컨대, 폴리(비닐 피롤리돈), 폴리(N-비닐 카프로락탐), 및 이들의 공중합체; 폴리올, 예컨대, 글리세롤, 폴리글리세롤(특히 고도로 분지화된 폴리글리세롤), 하나 이상의 폴리알킬렌 옥사이드로 치환된 프로필렌 글리콜 및 트라이메틸렌 글리콜, 예컨대, 모노-, 다이- 및 트라이-폴리옥시에틸화 글리세롤, 모노- 및 다이-폴리옥시에틸화 프로필렌 글리콜, 및 모노- 및 다이-폴리옥시에틸화 트라이메틸렌 글리콜; 폴리옥시에틸화 솔비톨 및 폴리옥시에틸화 글루코스; 폴리(메틸옥사졸린) 및 폴리(에틸옥사졸린)을 비롯한 폴리옥사졸린류; 폴리비닐아민; 폴리비닐 아세테이트, 예컨대, 폴리비닐아세테이트 자체뿐만 아니라 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 폴리이민, 예컨대, 폴리에틸렌이민; 전분 및 전분-기반 중합체; 폴리우레탄 하이드로겔; 키토산; 다당류 검; 제인; 및 셸락(셸ac), 암모니아화 셸락, 셸락-아세틸 알코올, 및 셸락 N-부틸 스테아레이트.

[0024] 조성물은 하기로부터 선택된 시스테아민 전구체를 더 포함할 수 있다:

[0025] (a) 이하의 티올: (i) 판테테인(본 명세서에서 판테테인으로서 지칭됨, 더욱 형식적으로는 2,4-다이하이드록시-3,3-다이메틸-N-[2-(2-설파닐에틸카바모일)에틸]부탄아마이드로서 IUPAC 명칭으로 알려짐; CAS 등록 번호 496-65-1); (ii) 4-포스포판테테인의 D-거울상이성질체, (iii) 데포스포-보조효소 A, (iv) 보조효소 A, (v) 위장관

에서 상기 4종의 화합물 중 하나로 분해될 수 있는 이들 4종의 화합물의 임의의 유사체 또는 유도체, (vi) N-아세틸시스테아민.

[0026] (b) 이하의 혼합된 다이설파이드류: (i) 시스테아민을 또 다른 티올과 또는 다이티올과 반응시킴으로써 형성된 시스테아민 혼합된 다이설파이드; (ii) 판테테인을 또 다른 티올과 또는 다이티올과 반응시킴으로써 형성된 판테테인 혼합된 다이설파이드; (iii) 4-포스포판테테인을 또 다른 티올과 또는 다이티올과 반응시킴으로써 형성된 4-포스포판테테인 혼합된 다이설파이드; (iv) 데포스포-보조효소 A를 또 다른 티올과 또는 다이티올과 반응시킴으로써 형성된 데포스포-보조효소 A 혼합된 다이설파이드; (v) 보조효소 A를 또 다른 티올과 또는 다이티올과 반응시킴으로써 형성된 보조효소 A 혼합된 다이설파이드; (vi) N-아세틸시스테아민을 또 다른 티올과 또는 다이티올과 반응시킴으로써 형성된 N-아세틸시스테아민 혼합된 다이설파이드.

[0027] (c) 이하의 호모다이머성 다이설파이드: (i) 2개의 D-판테테인의 산화 생성물인 판테인; (ii) 2개의 4-포스포판테테인의 호모다이머성 다이설파이드; (iii) 2개의 데포스포-보조효소 A 분자의 호모다이머성 다이설파이드; (iv) 2개의 보조효소 A 분자의 호모다이머성 다이설파이드; 또는 (v) 2개의 N-아세틸시스테아민의 호모다이머성 다이설파이드.

[0028] (d) 다이티올을 2개의 티올과 반응시킴으로써 형성된 이하의 3원체 화합물(상기 티올 중 적어도 하나는 생체내에서 시스테아민에 분해 가능함): (i) 2개의 동일한 티올 분자로부터 화합물(다이티올에 결합된 각각의 다이설파이드)을 생성하도록, 다이티올과 반응하는 티올류인 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 또는 N-아세틸시스테아민의 임의의 생성물; (ii) 2개의 상이한 티올로부터 화합물(다이티올에 결합된 각각의 다이설파이드)를 생성하도록, 다이티올과 반응하는 2개의 티올류: 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 또는 N-아세틸시스테아민의 임의의 생성물; (iii) 2개의 상이한 티올로부터 화합물(다이티올에 결합된 각각의 다이설파이드)을 생성하도록, 다이티올의 1개의 티올 모이어티와 반응하는 티올류인 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 또는 N-아세틸시스테아민, 및 다이티올의 다른 티올 모이어티와 반응하는 시스테아민으로 분해 가능하지 않은 제2 티올의 임의의 것의 1분자의 생성물.

[0029] 특정 실시형태에 있어서, 시스테아민 전구체는 판테테인-N-아세틸-L-시스테인 다이설파이드, 판테테인-N-아세틸시스테아민 다이설파이드, 시스테아민-판테테인 다이설파이드, 및 이들의 염으로부터 선택된다.

[0030] 조성물 중 티올은 (i) 시스테아민; (ii) 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 또는 N-아세틸시스테아민(이들 각각은 시스테아민에 분해 가능함); (iii) 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올, 3-머캅토피루베이트, L-시스테인, L-시스테인 에틸 에스터, L-시스테인 메틸 에스터, N-아세틸시스테인(NAC), N-아세틸시스테인 에틸 에스터(NACET), N-아세틸시스테인 아마이드(AD4), L-호모시스테인, 시스테이닐글리신, 감마-글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글루타티온(GSH), 글루타티온 모노에틸 에스터, 글루타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 또는 다이에틸다이티오카밤산(이들 중 어느 것도 시스테아민에 분해 가능하지 않지만, 각각은 기타 약리학적으로 유용한 특성을 지님)을 포함할 수 있다.

[0031] 조성물 중의 다이티올은 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산(DMSA), 2,3-다이머캅토프로판설폰산(DMPS), 2,3-다이머캅토-1-프로판올(다이머카프롤)), 2-[(2-메틸-2-설파닐프로파노일)아미노]-3-설파닐프로판산(부실라민으로서 더 잘 알려짐) 또는 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드($BDTH_2$)를 포함할 수 있다.

[0032] 이들 티올 및 다이티올은 각종 명칭으로 알려져 있다. 이들을 명확하게 식별하기 위하여, 도 17은 위에서 언급된 티올류 및 다이티올류의 각각에 대한 화학식, 화학 초록 서비스(chemical abstracts service: CAS) 등록 번호 및 화학식 분자량을 나타내고, (가장 좌측 열에) 임의의 식별 번호를 제공한다. 시스테아민(화합물 번호 1)에 부가해서, 시스테아민에 분해 가능한 5가지 티올(화합물 2 내지 6), 시스테아민에 분해 가능하지 않은 23가지 티올(화합물 7 내지 29) 및 또한 시스테아민시스테아민에 분해 가능하지 않은 5가지 다이티올(화합물 30 내지 34)이 있다.

[0033] 도 18 내지 도 21은 생체내에서 1개 또는 2개의 시스테아민을 수득 가능한 다이설파이드 시스테아민 전구체를 제조하기 위하여 상기 티올 및 다이티올이 조합될 수 있는 방법을 도시한다. 특히, 도 18은 시스테아민 다이설파이드 및 판테테인 다이설파이드를 제조하기 위하여 조합될 수 있는 티올쌍을 도시한다, 도 19는 4-포스포판테테인 다이설파이드 및 데포스포-보조효소 A 다이설파이드를 제조하기 위하여 조합될 수 있는 티올쌍을 도시하고, 도 20은 보조효소 A 다이설파이드 및 N-아세틸시스테아민 다이설파이드를 제조하기 위하여 조합될 수

있는 티올쌍을 도시하며, 도 21은 생체내에서 1개 또는 2개의 시스테아민을 수득 가능한 화합물을 제조하기 위하여 형성될 수 있는 하나의 다이티올과 2개의 티올의 3가지 조합 방식을 도시한다. 표 18 내지 21의 각각에서, 시스테아민 전구체의 생체내 분회 시 생성된 시스테아민 분자의 개수(1 또는 2 중 하나)가, 생체내에서 시스테아민으로 전환 가능한 시스테아민 전구체의 분자량의 퍼센트로서, 시스테아민 전구체를 시스테아민으로 전환시키는데 요구되는 분해단계의 수(화학적 또는 효소적)로서 표시된다. (두 구성성분인 티올이 시스테아민으로 분해 가능한 다이설파이드 시스테아민 전구체에 대해서, 2개의 번호 - 각 구성성분 티올에 대한 분해 단계의 개수가 표시된다.)

[0034] 시스테아민 전구체를 형성하는데 적합한 기타 화합물은, 바람직하게는 인간에게 투여될 경우 안전한 것으로 알려진, 1,000 달톤 미만, 바람직하게는 750 달톤 미만의 천연형 티올을 포함한다. 예를 들어, PCT 공보 번호 WO1993006832 A1(참고로 본 명세서에 편입됨)은, 표 17에 포함되지 않은, 특히 N,N-다이메틸시스테아민, 티오콜린, 아미노프로판티올, 아미노부탄티올, 아미노펜탄티올 및 메탄티올을 포함하는 추가의 유용한 티올을 개시한다.

[0035] 위장관에서 전술한 티올류 또는 다이티올류 중 하나로 분해 가능한 임의의 화합물은 위에서 기재된 라인을 따라서 본 발명의 조성물을 형성하는데 사용될 수 있다. 조성물 중의 티올 또는 다이설파이드는 아세틸기, 메틸 에스터, 에틸 에스터, 글루타밀, 숙시닐, 페닐알라닐, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 폴레이트로부터 선택된 치환기를 포함하도록 더욱 변형될 수 있다. 위장관에서 (예컨대, 화학적 또는 효소적 공정에 의해) 효율적으로 제거되는 임의의 다른 치환기에 의한 변형이 또한 허용 가능하다.

[0036] 시스테아민 전구체는, 이의 구조에 따라서, 시스테아민에 대한 상이한 이화작용 경로를 갖는다. (시스테아민을 초래하는 대사 경로의 개략적 도해에 대해서는 도 11 참조.) 이 차이는 (i) 시간 경과에 따른 시스테아민 생산 속도, (ii) 시스테아민이 생성되는 위장관의 면적, 및 (iii) 생성된 시스테아민의 양에 관하여 상이한 시스테아민 생성 특성을 갖는 약제학적조성물을 작성하도록 이용될 수 있다. 몇몇 시스테아민 전구체는 1단계에서 시스테아민으로 전환될 수 있다. 예를 들어, 시스테아민 혼합된 다이설파이드는 단지 시스테아민을 생성하도록 다이설파이드 결합 환원을 필요로 하고; 판테테인은 또한 1단계에서: 판테테이나제에 의한 전달에 의해 시스테아민을 수득한다. 시스테아민 전구체의 제1 그룹은 2개의 단계를 필요로 한다. 예를 들어 판테테인 다이설파이드(도 18 참조)는 (i) 적어도 하나의 판테테인을 생성하도록 다이설파이드 결합 환원에 이어서 (ii) 시스테아민을 생성하도록 판테테이나제 절단을 필요로 한다. 다른 시스테아민 전구체는 3개의 단계를 필요로 한다. 예를 들어 4-포스포판테테인에 의해 제조된 다이설파이드(도 19)는 (i) 4-포스포판테테인을 수득하기 위하여 다이설파이드 결합 환원, (ii) 판테테인을 생성하기 위하여 포스파타제 절단 및 (iii) 시스테아민을 생성하기 위하여 판테테이나제 절단을 필요로 한다. 보조효소 A 함유 다이설파이드(도 20)는 시스테아민을 생성하기 위하여 4개 이상의 이화작용 단계를 필요로 한다. 일반적으로, 시스테아민을 수득하기 위하여 단지 1개의 단계(다이설파이드 결합 환원)만을 필요로 하는 시스테아민 전구체에 비해서, 전구체로부터 시스테아민을 생성하는데 더 많은 이화작용 단계, 그리고 생성될 더 긴 시간 기간이 필요로 되었다.

[0037] 혼합된 다이설파이드 시스테아민 전구체는 시스테아민에 대한 상이한 분해 경로를 갖는 2개의 티올로부터 형성될 수 있다. 예를 들어, 시스테아민과 판테테인을 배합함으로써 형성된 혼합된 다이설파이드는 시스테아민 모이어티의 경우에 시스테아민에 대한 1 단계(다이설파이드 결합 환원) 및 판테테인 모이어티의 경우에 2개의 단계(다이설파이드 결합 환원 후에 판테테이나제 절단)를 필요로 한다. 시스테아민과 보조효소 A를 배합함으로써 형성된 혼합된 다이설파이드는 시스테아민 모이어티의 경우에 시스테아민에 대한 1단계를 필요로 하지만, 보조효소 A 모이어티의 경우에는 적어도 4개의 단계를 필요로 한다. 따라서, 다수의 분해 단계를 필요로 하는 적어도 1개의 티올 모이어티와 함께 2개의 티올 모이어티가 시스테아민에 대한 상이한 분해 경로를 갖는 혼합된 다이설파이드는 시스테아민 자체보다 훨씬 더 연장된 생체내 시스테아민 생성을 초래할 것이다. 이러한 혼합된 다이설파이드는 또한 두 티올이 시스테아민으로의 동일 분해 경로를 갖는 호모다이머성 다이설파이드 시스테아민 전구체(예컨대, 판테틴)보다 더욱 연장된 시스테아민 방출을 일으킬 수 있다. 예를 들어, 시스테아민-보조효소 A 혼합된 다이설파이드의 경우에, 혼합된 다이설파이드가 충분한 환원 환경에서(예컨대, 십이지장에서) 조우한 직후에 1개의 시스테아민이 방출될 것인 반면, 제2 시스테아민은 추가의 분해 단계가 일어난 후에만 방출될 것이고, 이들 단계의 타이밍은 하나의 보조효소 A 분자로부터 다른 것으로 확률적으로 다양할 것이며 생체내 시스테아민 생산이 지속 기간을 연장시킬 것이다.

[0038] 본 발명의 제1 양상의 몇몇 실시형태에 있어서, 시스테아민 전구체는 혼합된 다이설파이드이다. 추가의 실시형태에 있어서, 시스테아민 전구체는 2개의 구성성분인 티올이 시스테아민에 대한 상이한 분해 경로를 갖는 혼합된 다이설파이드이다. 다른 실시형태에 있어서 혼합된 다이설파이드는 시스테아민-함유 혼합된 다이설파이드,

판테테인-함유 혼합된 다이설파이드 또는 4-포스포판테테인-함유 혼합된 다이설파이드(두 구성성분인 티올이 모두 시스테아민으로 분해 가능함)이다.

[0039] 혼합된 다이설파이드에서 상이한 특성을 지니는 2개의 티올을 배합하는 한가지 제한은 2개의 티올의 몰비가 1:1로 고정된다는 점이다. 이것은 모든 질환에서 또는 주어진 질환을 지니는 모든 환자에서 최적의 비가 아닐 수 있다. 특정 질환 및 특정 환자에 대해서 시스테아민 전구체 요법을 맞춤화하는 증가된 유연성을 제공하기 위하여, 시스테아민 전구체는 바람직한 약리학적 목적을 달성하도록 각종 양 및 비율로 배합될 수 있다. 특히, 시스테아민으로의 상이한 화학/분해 경로를 갖는 시스테아민 전구체는 (i) 시스테아민이 위장 내강에서 생성되고 흡수되는 시간을 연장시키고, (ii) 상이한 시간에서 생성된 시스테아민의 양의 제어를 허용하는 양 및 비율로 배합될 수 있고, 이에 따라서 혈액 또는 조직 시스테아민 수준이 (현재 입수 가능한 시스테아민 제형의 첨예한 고점과 저점과 대조적으로) 치료적 농도 범위에서 연속적으로 유지되는 시간을 연장시킬 수 있다.

[0040] 관련된 양상에 있어서, 본 발명은 (i) 지연 방출(delayed release)용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 활성 성분; (ii) 서방출용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 활성 성분(여기서 제1 활성 성분이 소장에서 먼저 방출되고 제2 활성 성분이 위 또는 소장에서 먼저 방출됨); 및 (iii) 적어도 1종의 약제학적 부형제의 혼합된 제형을 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 특정 실시형태에 있어서, 제1 활성 성분 및/또는 제2 활성 성분은 판테테인, 판테틴, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 시스테아민 혼합된 다이설파이드, 판테테인 혼합된 다이설파이드, 4-포스포판테테인 혼합된 다이설파이드, 보조효소 A 혼합된 다이설파이드 또는 N-아세틸시스테아민 혼합된 다이설파이드를 포함하는 시스테아민 전구체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 시스테아민에 대해서 상이한 분해 경로로 티올로부터 형성된 2개의 시스테아민 전구체. 예를 들어, 시스테아민-판테테인 다이설파이드(시스테아민에 대해서 각각 1 및 2개의 분해 단계) 및 4-포스포판테테인-N-아세틸시스테아민 다이설파이드(시스테아민에 대해서 각각 3 및 2개의 분해 단계)를 함유한다. 소정의 실시형태에 있어서, 두 시스테아민 전구체의 비는 1.5:1, 2:1, 3:1, 4:1 또는 5:1이다. 제1 활성 성분 및/또는 제2 활성 성분은 시스테아민을 티올과 반응시킴으로써 형성된 시스테아민 혼합된 다이설파이드, 예컨대, 판테테인을 티올과 반응시킴으로써 형성된 판테테인 혼합된 다이설파이드 또는 4-포스포판테테인을 티올과 반응시킴으로써 형성된 4-포스포판테테인 다이설파이드를 포함할 수 있다. 티올은 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, N-아세틸시스테아민, 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올, 3-머캅토피루베이트, 시스테인, 시스테인 에틸 에스터, 시스테인 메틸 에스터, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인 아마이드, 호모시스테인, N-아세틸시스테아민, 시스테이닐글리신, 감마-글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글루타티온, 글루타티온 모노에틸 에스터, 글루타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 또는 다이에틸다이티오카밤산으로부터, 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산, 2,3-다이머캅토프로판설폰산, 2,3-다이머캅토-1-프로판올, 부실라민 및 N,N-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드로부터 선택될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 티올은 시스테아민, 펜테테인, 4-포스포펜테테인, 다이포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올, 3-머캅토피루베이트, 시스테인, 시스테인 에틸 에스터, 시스테인 메틸 에스터, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인 아마이드, 호모시스테인, N-아세틸시스테아민, 시스테이닐글리신, 감마-글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글로타티온, 글로타티온 모노에틸 에스터, 글로타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 또는 다이에틸다이티오카밤산, 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산, 2,3-다이머캅토프로판설폰산, 2,3-다이머캅토-1-프로판올, 부실라민, 및 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드로부터 선택되되, 여기서 티올은 아세틸기, 글루타밀, 숙시닐, 페닐알라닐, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 폴레이트로부터 선택된 치환기를 더 포함한다.

[0041] 다른 실시형태에 있어서 약제학적 조성물은 위체류용으로 모두 공동-제형화된 3개의 시스테아민 전구체를 함유한다.

[0042] 시스테아민 혈중 수준을 제어함에 있어서의 추가의 유연성은, 시스테아민 전구체를 (i) 시스테아민을 초래하는 분해성 화학적 및/또는 효소적 단계의 증강제 및/또는 (ii) 장세포에 의한 시스테아민 흡수를 매개하는 수송체의 발현 또는 활성도 증강제, 및/또는 (iii) 시스테아민 이화작용 저해제와 배합함으로써 달성될 수 있다. 특정 증강제 또는 저해제는, 적절한 경우에, 이들 과정의 각각에 대해서 존재하며, 일괄적으로 시스테아민 효과 증강제, 줄여서 "증강제"로 지칭된다. 도 12는 시스테아민 전구체 이화작용 및 흡수에 관여하는 위장 해부 구조 및 생리학의 여러 양상을 요약한다.

[0043] 다이설파이드 결합 환원, 판테테이나제 유도, 시스테아민 흡수 및 시스테아민 이화작용에 대해서 작용하는 4가지 부류의 시스테아민 효과의 증강제가 있다. 증강제의 각 부류에 대한 이유는 다음과 같다.

[0044] (i) 임의의 다이설파이드 시스테아민 전구체는 시스테아민 방출을 향하여 제1(및 소정의 시스테아민 혼합된 다이설파이드의 경우에 단독) 단계로서 다이설파이드 결합 환원을 필요로 한다. 따라서, 임의의 다이설파이드 시스테아민 전구체는, 생체내에서 다이설파이드의 2개의 티올로의 전환을 증대시키기 위하여, 환원제와 함께 최적 시간적 순서로 공동-제형화 또는 병용-투여되거나, 또는 투여될 수 있다.

[0045] (ii) 판테테인, 판테테인을 함유하는 임의의 다이설파이드, 및 판테테인으로 분해 가능한 임의의 티올 또는 다이설파이드는 궁극적으로 시스테아민을 수득하기 위하여 판테테이나제에 의해 절단될 수 있다. 따라서, 임의의 이러한 티올 또는 다이설파이드 시스테아민 전구체는, 유리하게는, 시스테아민 생산율을 증대시키기 위하여, 내장에서 판테테이나제 발현을 자극시키거나, 또는 (예컨대, 다른자리입체성 조절(allosteric regulation)에 의해) 기존의 판테테이나제의 활성도를 증가시키는 제제와 공동-제형화 또는 병용-투여될 수 있다.

[0046] (iii) 임의의 시스테아민 전구체는, 티올이든 다이설파이드이든지 간에, 장세포에서 시스테아민 수송체의 발현을 자극시키거나, 또는 기존의 수송체의 활성도를 증가시킬 수 있는 제제와 공동-제형화 또는 병용-투여될 수 있고, 이에 의해서 시스테아민 흡수율을 증대시킬 수 있다.

[0047] (iv) 임의의 시스테아민 전구체는, 티올이든 다이설파이드이든지 간에, 시스테아민 이화작용을 저해시키는 제제와 공동-제형화 또는 병용-투여될 수 있고, 이에 의해서 질환을 개선시킬 수 있다.

[0048] 도 13은 (i) 그들의 티올 또는 다이설파이드 구성성분, (ii) 생체내에서 시스테아민을 생성하기 위하여 요구되는 이화작용 단계(예컨대, 판테테이나제 절단), (iii) 잠재적으로 유용한 범주의 이들 이화작용 단계의 증강제, 및 (iv) 시스테아민을 생성하기 위하여 요구되는 이화작용 단계의 수를 기반으로 한 전구체의 생체내 시스테아민 방출 프로파일에 기초한 소정의 시스테아민 전구체의 분류를 도시한다. 도 13은, 이들 두 범주의 증강제가 모든 시스테아민 전구체에 대해서 유용하기 때문에 시스테아민 흡수 증강제 또는 시스테아민 이화작용 저해제의 유용성에 대한 정보를 제공하지 못한다.

[0049] 상기 약제학적 조성물들 중 임의의 약제학적 조성물의 특정 실시형태에 있어서, 시스테아민 전구체는 시스테아민 - 판테테인 다이설파이드, 시스테아민 - 4-포스포판테테인 다이설파이드, 시스테아민 - 감마-글루타밀시스테인 다이설파이드, 시스테아민 - N-아세틸시스테인 에틸 에스터 다이설파이드, 시스테아민 - N-아세틸시스테인 아마이드 다이설파이드 또는 시스테아민 - N-아세틸시스테인 다이설파이드, 판테테인 - N-아세틸시스테인 다이설파이드, 모노-시스테아민 - 다이하이드로리포산 다이설파이드, 비스-시스테아민 - 다이하이드로리포산 다이설파이드, 모노-판테테인 - 다이하이드로리포산 다이설파이드, 비스-판테테인 - 다이하이드로리포산 다이설파이드, 시스테아민 - 판테테인 - 다이하이드로리포산 다이설파이드, 및 이들의 염으로부터 선택된다.

[0050] 상기 약제학적 조성물들 중 임의의 약제학적 조성물의 소정의 실시형태에 있어서, 조성물은 제1 활성 성분의 마이크로입자(microparticle)와 제2 활성 성분의 마이크로입자를 포함한다.

[0051] 상기 약제학적 조성물들 중 임의의 약제학적 조성물의 다른 실시형태에 있어서, 조성물은 폴리메타크릴레이트, 폴리에틸 아크릴레이트, 아크릴레이트 공중합체, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 메틸 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀락 및 에틸셀룰로스로부터 선택된 중합체를 포함하는 장용 코팅을 포함한다.

[0052] 다른 관련된 양상에 있어서, 본 발명은 (i) 즉시 방출용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 활성 성분(여기서 제1 활성 성분이 위에서 먼저 방출됨); (ii) 지연 방출용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 활성 성분; (iii) 서방출용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제3 활성 성분; (iv) 및 선택적으로, 지연 방출용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제4 활성 성분(여기서 제4 활성 성분은 대장에서 먼저 방출됨); 및 (iv) 적어도 1종의 약제학적 부형제의 혼합된 제형을 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 혼합된 제형은 지연 방출용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제4 활성 성분을 포함할 수 있으며, 여기서 제4 활성 성분이 대장에서 먼저 방출된다. 특정 실시형태에 있어서, 제4 활성 성분은, (i) pH 6.8, 6.9 또는 7.0 초과에서 용해되는 pH 민감성 중합체와; (ii) 췌장 효소에 의해서가 아니라 장내 세균에 의해 분해 가능한

중합체와; (iii) 담체, pH 민감성 중합체, 미생물총 분해성 중합체(microbiota degradable polymer), 생분해성 매트릭스(biodegradable matrix) 또는 하이드로겔과의 공유 결합으로서; (iv) 산화환원-민감성 중합체와; (v) 생체접착성 중합체와; 또는 (vi) 삼투압 제어 제형으로서 제형화된다. 제1 활성 성분, 제2 활성 성분, 제3 활성 성분, 및 만약 존재한다면, 제4 활성 성분은 판테테인, 판테틴, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 시스테아민 혼합된 다이설파이드, 판테테인 혼합된 다이설파이드, 4-포스포판테테인 혼합된 다이설파이드, 보조효소 A 혼합된 다이설파이드 또는 N-아세틸시스테아민 혼합된 다이설파이드를 포함하는 시스테아민 전구체일 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, (a) 제1 활성 성분 및 제2 활성 성분은 시스테아민을 티올과 반응시킴으로써 형성된 시스테아민 혼합된 다이설파이드를 포함하고; 그리고 (b) 제3 활성 성분, 및 만약 존재한다면, 제4 활성 성분은 시스테아민 전구체 대사 증강제, 시스테아민 흡수 증강제, 또는 시스테아민 이화작용 저해제를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (a) 제1 활성 성분 및 제2 활성 성분은, 판테테인 또는 4-포스포판테테인을 티올과 반응시킴으로써 형성된 판테테인 혼합된 다이설파이드를 포함하고; 그리고 (b) 제3 활성 성분, 및 만약 존재한다면, 제4 활성 성분은 시스테아민 전구체 대사 증강제, 시스테아민 흡수 증강제, 또는 시스테아민 이화작용 저해제를 포함한다. 티올은 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올, 3-머캅토피루베이트, 시스테인, 시스테인 에틸 에스터, 시스테인 메틸 에스터, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인 아마이드, 호모시스테인, N-아세틸시스테아민, 시스테이닐글리신, 감마-글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글루타티온, 글루타티온 모노에틸 에스터, 글루타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 또는 다이에틸다이티오카밤산으로부터 선택될 수 있고, 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산, 2,3-다이머캅토프로판설폰산, 2,3-다이머캅토-1-프로판올, 부실라민 및 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드로부터 선택되되, 여기서 티올은 아세틸기, 글루타밀, 숙시닐, 페닐알라닐, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 폴레이트로부터 선택된 치환기를 더 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 제1 활성 성분, 제2 활성 성분, 제3 활성 성분, 및 만약 존재한다면, 제4 활성 성분의 마이크로입자를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 조성물은 폴리메타크릴레이트, 폴리에틸 아크릴레이트, 아크릴레이트 공중합체, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 메틸 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셸락, 및 에틸셀룰로스로부터 선택된 중합체를 포함하는 장용 코팅을 포함한다. 예를 들어, 제4 활성 성분은 pH 6.8, 6.9, 또는 7.0 초과에서 용해되는 pH 민감성 중합체와 제형화될 수 있다. 대안적으로, 제4 활성 성분은 췌장 효소에 의해서가 아니라 장내 세균에 의해 분해 가능한 미생물총 분해성 중합체와 제형화될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 제1 활성 성분은 섭취 후 약 10분 내지 30분 사이에 조성물로부터 방출된다. 다른 실시형태에 있어서, 제2 활성 성분, 제3 활성 성분, 만약 존재한다면, 그리고 만약 존재한다면, 제4 활성 성분은 조성물 섭취 후 약 1.5시간 내지 8시간 사이에 조성물로부터 방출된다.

[0053] 시스테아민 전구체 분해 증강제(들)는 위장관에서 공동-제형화된 시스테아민 전구체(들)로부터 시스테아민을 생성하는데 요구되는 분해 단계와 정합하도록 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 시스테아민 전구체(들)는 환원제와 공동-제형화된다. 추가의 실시형태에 있어서, 환원제는 판테테인, 4-포스포판테테인, 보조효소 A, 시스테인, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인 아마이드, 3-머캅토피루브산, 다이하이드로리포산 및 아스코르브산의 군으로부터 선택된다. 다른 실시형태에 있어서 시스테아민 전구체(들)는 VNN1 유전자, VNN2 유전자 또는 이들 두 유전자에 의해 암호화된 판테테이나제의 발현을 유도하거나, 또는 판테테이나제의 분해를 저해하거나, 또는 (예컨대, 다른자리입체성 조절을 통해서) 판테테이나제 활성도를 증가시키는 제제와 공동-제형화된다. 판테테이나제 발현 증강제는 전사, 번역 또는 번역 후 수준에서 작용할 수 있고, 천연 산물 또는 합성 화학물질일 수 있다. 추가의 실시형태에 있어서, 판테테이나제 발현 증강제는 유지식품(fatty food)을 비롯한 산화된 지방; 오메가-3 지방산; 올레일에탄올아마이드; 설포르판, 설포라판이 풍부한 십자화과 채소, 설포라메이트, S-알릴 시스테인, 다이알릴 트라이설파이드, 트라이터페노이드 및 관련 화합물을 비롯하여 NRF2 활성도를 자극시키는 제제; 류코트라이엔 B4 및 8-하이드록시에이코사테트라엔산을 포함하는 아라키돈산 및 아라키돈산 대사산물을 비롯한 천연 산물 퍼옥시좀 프로피페레이터 알파 수용체(PPAR알파) 작용제; 피브레이트를 비롯한 약리학적 PPAR 알파 작용제; 아라키돈산 대사산물, 예컨대, 15-하이드록시에이코사테트라엔산(15(S)-HETE), 15(R)-HETE, 및 15(S)-HpETE), 9-하이드록시옥타데카다이엔산, 13-하이드록시옥타데카다이엔산, 15-데옥시-(델타)12,14-프로스타글란딘 J2 및 프로스타글란딘 PGJ2뿐만 아니라, 호노키올(honokiol), 아모르프루티(amorfrutin) 1, 아모르프루틴 B 및 아모르파스틸볼을 비롯한 천연 산물 퍼옥시좀 프로피페레이터 감마 수용체(PPAR감마) 작용제; 및 글리타존을 비롯한 약리학적 PPAR감마 작용제의 군으로부터 선택된다.

[0054] 다른 실시형태에 있어서 시스테아민 전구체(들)는 발현을 유도하거나 또는 다르게는 유기 양이온 수송체(OCT) 단백질의 활성도를 증대시키는 제제, 특히 OCT1, OCT2 및 OCT3과 공동-제형화된다. 추가의 실시형태에 있어서, 증강제 OCT 발현 또는 활성도는 PPAR알파의 천연 또는 합성 리간드, PPAR감마의 천연 또는 합성 리간드, 또는 프레그난 X 수용체(PXR), 레티노산 수용체(RAR) 또는 글루코코르티코이드 수용체천연 또는 합성 리간드로부터 선택된다.

[0055] 다른 실시형태에 있어서 시스테아민 전구체(들)는 효소인 시스테아민 다이옥시게나제에 의한 시스테아민 파괴를 저해하는 제제와 공동-제형화된다. 추가의 실시형태에 있어서, 시스테아민 분해 저해제는 하이포타우린, 타우린, 또는 하이포타우린 또는 타우린의 유사체의 군으로부터 선택된다.

[0056] 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은, 액체 부유성-겔화 제형을 비롯한 부유성 제형, 점막접착성 제형, 팽창성(팽윤성) 제형, 언폴딩 또는 형상-변화형 제형, 외부 자성과 상호작용할 수 있는 자화 재료를 함유하는 제형, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 위체류 제형을 특징으로 한다.

[0057] 부유성 위체류 제형은 (i) 위액 또는 유미즙의 밀도보다 낮은 밀도를 달성하고 유지하는 팽윤성 중합체(예컨대, 다당류)의 매트릭스, 또는 (ii) 부양성을 제공하는 지질 분자와 혼합된 중합체, 또는 (iii) 조성물 내부에, 또는 다입자체 조성물의 각 입자 내부에 1종 이상의 포획된 기체로 제조된 제형, 또는 (iv) 위에서 수화 시 기포의 생성에 의해 부유를 달성하는 발포 시스템 또는 (v) 전술한 것들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 기포는 매트릭스에 포획되고, 이에 의해서 조성물에 부양성을 제공한다. 기체는 중탄산나트륨, 시트르산, 타르타르산, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 화합물에 의해 생성될 수 있다. 바람직하게는 부유성 조성물은 적어도 4시간, 바람직하게는 적어도 6시간, 더 바람직하게는 적어도 8시간 이상 동안 그의 부양성을 유지한다.

[0058] 하나의 유형의 부유성 제형은 위에 도달 시 겔로 상 변화를 겪는 액체이다. 상 변화는 pH의 변화(즉, 위액의 산성 pH), 온도 변화(즉, 신체 내 따뜻한 온도), 또는 이온 강도 또는 조성물의 변화(예컨대, 위에서 칼슘 이온과의 접촉), 또는 (iv) 전술한 것들의 임의의 조합에 의해 일어날 수 있다. 이러한 제형은 때때로 "액체 겔화", "액체 인시추 겔화"(liquid in situ gelling) 또는 "라프트 형성"(raft forming)이라 지칭된다. 상 변화를 촉발시키는데 요구되는 이온은 위액에 자연적으로 존재하거나 또는 외인성으로 공급될 수 있다. 액체 제형은 크기가 정해져 있지 않다는 이점을 지니며, 따라서 시스테아민-반응 조건에 통상 요구되는 바와 같이, 대형 용량의 약물을 용이하게 수용할 수 있다. 액체의 단위 투약 형태(unit dosage form)는 용기(예컨대, 바이알, 병, 튜브 또는 기타 밀봉된 용기)에 존재하는 양으로 결정될 수 있거나, 또는 액체로 공급되는 계량 장치에 의해 특정될 수 있다. 액체는 직접 투여를 위하여 공급될 수 있거나, 또는 다른 유체(예컨대, 물)에 희석을 위한 농축물로서 공급될 수 있다. 활성 약물 물질의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 최대 10 그램의 용량이 단일 용량으로 투여될 수 있다. 활성 약물 물질은 1종 이상의 시스테아민 전구체, 및 선택적으로 1종 이상의 시스테아민 전구체 분해 및/또는 흡수 증강제를 포함할 수 있다. 약제학적 부형제는, 예를 들어, 이온-민감성 겔화 중합체로서의 알긴산나트륨, 나트륨 칼슘 알긴산염, 젤란 검 또는 펙틴, 양이온의 공급원으로서의 탄산칼슘 또는 중탄산칼슘, 및 외 외부에서 겔화를 방지하기 위한 이산화탄소 및 시트르산나트륨; 또는 열적으로 조절된 겔화 특성을 지니는 자일로글루칸 또는 메틸셀룰로스를 포함할 수 있다.

[0059] 제2 유형의 부유성 제형은 분말로서 전달된다. 몇몇 실시형태에 있어서 분말은 위에서 유미즙 상에 부유하는 약물-함유 마이크로비드로 구성된다. 액체 제형과 마찬가지로, 분말은 정제 또는 캡슐처럼 크기가 제한되지 않기 때문에 대량의 약물을 담지하는 능력을 지닌다. 분말의 단위 투약 형태는 용기(예컨대, 사쉐, 백 또는 강성의 플라스틱 용기)에 존재하는 양으로 결정될 수 있거나, 또는 분말로 공급되는 계량 기구(예컨대, 스푼 또는 컵)와 관련하여 특정될 수 있다. 분말은 섭취 전에 식품 또는 음료와 혼합될 수 있다. 식품 또는 음료의 소정의 유형은 바람직하게는 예컨대, 과일 쥬스 또는 반액체 음식, 예컨대, 요커트, 사과소스 또는 소정의 소스와 같이, 분말화된 제형과 병용-투여될 수 있다. 활성 약물 물질의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 최대 10 그램의 용량이 단일 용량으로 투여될 수 있다. 활성 약물 물질은 1종 이상의 시스테아민 전구체, 및 선택적으로 1종 이상의 시스테아민 전구체 효과의 증강제를 포함할 수 있다.

[0060] 점막접착성 위체류 제형은 위장관(예컨대, 위벽)의 점막층에 부착되어 그의 움직임을 느리게 하는 생체접착성 중합체를 이용한다. 점막접착성 중합체는 폴리카보필, 카보머, 알지네이트, 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체, 키토산, 검, 렉틴, 또는 이들의 조합물을 포함한다.

[0061] 팽창성 또는 팽윤성 위체류 제형에서, 수-팽윤성 중합체(또는 중합체들)는, 위를 십이지장과 연결하는 위의 좁은 근육-라이닝된 출구인 유문의 직경을 초과하도록 2 또는 3차원으로 확대된다. 따라서 팽창성 조성물은 그의 크기의 결과로서 위에서 유지된다. 인간 유문의 직경은 급식 상태에서(때때로 위 근육계의 수축 동안에 공동의

주름(antral fold)이 유문구 내로 밀려들어가 이를 완전히 차단함) 0밀리미터에서 10 밀리미터까지 변할 수 있고, 절식 상태에서는 약 12.8 밀리미터 플러스 또는 마이너스 7 밀리미터이다(Munk, J.F., et al. Direct measurement of pyloric diameter and tone in man and their response to cholecystokinin. In: Gastrointestinal Motility in Health and Disease. H.L. Duthie, editor, MTP, Lancaster, UK (1978): 349-359). 중합체는 점차로 용해되거나 또는 침식되거나 또는 둘 다이어서, 궁극적으로 조성물의 크기를 저감시켜서 유문을 통한 통과를 허용한다. 팽창성 제형은 또한 위의 내용물 상에서 부유하도록 설계될 수 있고, 이에 따라서 위에 음식이 있는 한 유문과의 접촉을 저감시킨다. 팽창성 조성물은 전형적으로 정제 또는 캡슐로서 제형화된다. 약물 분자는 팽창성/팽윤성 중합체와 동일 또는 상이할 수 있는 중합체성 매트릭스에 포획된다.

[0062] 언폴딩 또는 형상 변화형 위체류 제형에서, 투약 형태의 치수는, 마찬가지로, 약물-함유 매트릭스의 상당한 침식이 투약 형태의 크기, 및/또는 구조 온전성을 저감시킬 때까지 유문을 통한 이행을 방해하도록 설계된다. 그러나, 언폴딩/형상 변화형 제형은 팽윤보다 오히려 주로 형상 변화에 의해서 그의 최종 크기 및 형상을 달성한다. 예를 들어, 원래의 형상은 연하 가능한 캡슐에 적합화되도록 접히거나 구부려지거나 또는 압착될 수 있고, 이어서 캡슐의 용해 시 위에서 접힘이 펼쳐지거나 굽힘이 펴지거나 또는 압착이 풀릴 수 있다. 약물은 변형된 형상의 형태로 사용된 매트릭스 재료에 매립되거나, 또는 조성물에 의해 형성된 포켓 또는 파우치 또는 기타 용기에 위치된다.

[0063] 자성 제형은 투약 형태의 중심에 작은 자석 또는 분산된 자화된 물질 중 하나를 사용할 수 있다. 외부 자석은 투약 형태의 위치를 제어하는데 - 즉, 위에서의 그의 위치를 유지하는데 사용된다. 약물은 약물 함유 매트릭스 물질로부터 확산, 침식 또는 둘 다에 의해 방출된다.

[0064] 위체류 제형은 또한 부유성 제형, 점막접착성 제형, 팽창성/팽윤성 제형, 언폴딩 또는 변형된 형상 제형 또는 자화된 제형의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 팽윤성 점막접착성 제형, 또는 팽윤성 부유성 제형.

[0065] 상기 조성물들 중 임의의 조성물의 소정의 실시형태에 있어서, 대상체에게 투여 후, 시스테아민의 순환 혈장 농도는 적어도 3, 4, 6, 또는 8시간의 기간 동안 5μM 내지 45μM로 연속적으로 유지된다.

[0066] 상기 조성물들 중 임의의 조성물의 특정 실시형태에 있어서, 조성물은 경구 투여용의 액체 제형(예컨대, 경구 투여용의 재구성 가능한 분말화된 제형 또는 경구 투여용의 단위 투약 형태, 예컨대, 정제 또는 캡슐)이다.

[0067] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 (i) 지연 방출용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 활성 성분; (ii) 서방출용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 활성 성분(여기서 제1 활성 성분이 소장에서 먼저 방출되고 제2 활성 성분이 위 또는 소장에서 먼저 방출됨); 및 (iii) 적어도 1종의 약제학적 부형제의 혼합된 제형을 포함하는 단위 투약 형태의 조성물을 특징으로 한다. 조성물은 1:1 초과의 제2 활성 성분 대 제1 활성 성분의 비를 포함할 수 있다. 조성물은 제1 양상 하에서 위에서 나열된 것들로부터 선택된 시스테아민 전구체를 더 포함할 수 있다. 예시적인 티올 시스테아민 전구체는 도 17에서 명명되어 있고(화합물 2, 3, 4, 5 및 6), 예시적인 다이설파이드 시스테아민 전구체가 도 17에서의 예시적인 티올을 기반으로 해서 도 18 내지 도 21에 개략적으로 도시되어 있다. 본 발명의 티올 또는 다이설파이드는 아세틸기, 글루타밀, 숙시닐, 메틸 에스터, 에틸 에스터, 페닐알라닐, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 폴레이트, 또는 위장관에서 효율적으로 제거되는 임의의 치환기로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기를 포함하도록 더욱 변형될 수 있다.

[0068] 소정의 실시형태에 있어서, 단위 투약 형태는 액체 제형에; 분말화된 제형에; 또는 캡슐에 함유된 상이하게 제형화된 마이크로입자의 혼합물로 이루어진다. 가변적인 조성(예컨대, 이들이 함유되는 시스테아민 전구체에서 변하는, 매트릭스 중합체의 유형 또는 양이 변하는, 코팅 유형 또는 두께가 변하는, 용해 속도 또는 pH 감도를 제어하는 기타 부형체의 양이 변하는, 또는 크기가 변하는)의 마이크로입자는, 개별의 배취로 제조되고 나서 목적하는 비로 혼합되고 액체, 분말 또는 캡슐로서 포장될 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 광범위하게 변하는 약제학적 특성을 지니는 조성물의 넓은 어레이는 이들 변수를 변화시킴으로써 제조될 수 있다.

[0069] 추가의 실시형태에 있어서, 전체 조성물은 액체, 분말로 또는 캡슐로 제형화된 마이크로입자(예컨대, 마이크로비드)로 이루어지며, 이들은 모두 장용 코팅어어 있다. 마이크로입자의 분획은 일단 장용 코팅이 용해되면 신속한 방출을 위하여 제형화된 약물을 함유하고 나머지는 서방출 매트릭스에 매립된 약물을 함유한다. 약물은 근위 소장에 극미집자의 처음 세트로부터 그리고 소장을 통해서 마이크로입자의 제2 세트로부터, 또한 대장에서 서방출 제형의 특성에 따라서 방출될 것이다. 서방출 마이크로비드에 대한 신속 방출 마이크로비드의 비는 1, 1.5, 2, 3 또는 4일 수 있다. 장용 코팅은 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트에 기반한 이온성 공중합체의 수성 분산

액을 포함할 수 있다.

[0070] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 (i) 즉시 방출, 지연 방출 또는 서방출을 위하여 제형화된, 1 단계에서 생체내에서 시스테아민으로 전환 가능한 적어도 하나의 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 활성 성분; (ii) 즉시 방출, 지연 방출 또는 서방출을 위하여 제형화된, 시스테아민, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 생체내 전환을 위하여 적어도 2개의 단계를 필요로 하는 적어도 하나의 시스테아민 전구체를 포함하는 제2 활성 성분; (iii) 선택적으로, 즉시 방출, 지연 방출 또는 서방출을 위하여 제형화된, 시스테아민 전구체의 시스테아민, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로의 생체내 전환 증강제를 포함하는 제3 활성 성분; 및 (iv) 선택적으로, 즉시 방출, 지연 방출 또는 서방출을 위하여 제형화된, 시스테아민, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 장내 흡수 증진제를 포함하는 제4 활성 성분(여기서 제4 활성 성분은 소장 및 대장에서 우선적으로 방출됨); 및 (v) 적어도 1종의 약제학적 부형제의 혼합된 제형을 포함하는 단위 투약 형태의 조성물을 특징으로 한다.

[0071] 소정의 실시형태에 있어서 약제학적 조성물은 시스테아민을 판테테인 또는 임의의 판테테인 전구체(즉, 위장관에서 판테테인으로 분해 가능한 화합물)와 반응시킴으로써, 판테테인을 또 다른 판테테인 전구체와 반응시킴으로써, 4-포스포판테테인을 그 자체와 또는 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A와 반응시킴으로써, 데포스포-보조효소 A를 그 자체와 또는 보조효소 A와 반응시킴으로써 또는 보조효소 A를 그 자체와 반응시킴으로써 형성된 다이설파이드를 포함한다. 이러한 다이설파이드는, 위장관에서 환원 및 분해 시, 2개의 시스테아민을 산출시킨다.

[0072] 소정의 실시형태에 있어서 약제학적 조성물은, 화학적 환원 및 효소적 분해 시, 유리 시스테아민으로서 이의 분자량의 적어도 20%, 또는 바람직하게는 적어도 25%, 또는 더욱더 바람직하게는 적어도 30%, 35% 또는 40%를 수득하는 다이설파이드를 포함한다. 도 18 내지 도 21은 시스테아민으로 전환 가능한 소정의 다이설파이드의 분획(퍼센트로서 표현됨)을 도시한다. 시스테아민을 전달함에 있어서 유효한 - 즉, 적어도 20 중량%의 시스테아민을 수득하는 - 다이설파이드 시스테아민 전구체를 함유하는 조성물이 시스틴증, 선천성 미토콘드리아 질환, 만성 신장 질환, 말라리아 또는 인플루엔자 바이러스와 같은 소정의 질환의 요법을 위하여 바람직하다.

[0073] 일 실시형태에 있어서, 단위 투약 형태는 분말화된 제형에 함유된 상이하게 조제된 마이크로입자의 혼합물로 이루어진다. 다양한 조성의 마이크로입자는 개별적으로 제조될 수 있다(예컨대, 즉시 방출 배취, 지연 방출 배취, 서방출 배취, 위체류 배취, 결장-표적화된 배취). 이어서 채택된 마이크로입자(예컨대, 지연 방출 및 서방출)는 목적하는 비(예컨대, 1:2 지연 대 서방출)로 혼합되고 사쉐 또는 기타 용기에 단위 용량으로서 포장된다.

[0074] 혼합된 제형에 있어서, 제1 및 제2 활성 성분은 제1 양상 하에서 위에서 나열된 것들로부터 선택된 시스테아민 전구체이다. 예시적인 티올 시스테아민 전구체는 도 17에서 명명되어 있고(화합물 2, 3, 4, 5 및 6), 예시적인 다이설파이드 시스테아민 전구체가 도 17에서의 예시적인 티올을 기반으로 해서 도 18 내지 도 21에 개략적으로 도시되어 있다. 티올 또는 다이설파이드 시스테아민 전구체는 아세틸, 글루타밀, 숙시닐, 메틸 에스터, 에틸 에스터, 페닐알라닐, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 폴레이트, 또는 위장관에서 효율적으로 제거되는 임의의 치환기로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기를 포함하도록 더욱 변형될 수 있다.

[0075] 일 실시형태에 있어서, 제1 성분은 즉시 방출 제형이고 제2 성분은 장용 코팅을 더 포함하는 지연 방출 제형이다. 조성물의 실시형태는 즉시 방출용으로 제형화된 제1 성분과, 선택적으로 장용 코팅을 포함하는, 서방출용으로 제형화된 제2 성분을 포함할 수 있다. 장용 코팅은 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트를 기반으로 하는 이온성 공중합체의 수성 분산액을 포함할 수 있다.

[0076] 조성물은 또한 시스테아민 전구체의 시스테아민으로의 생체내 전환을 증대시키는 제3 성분을 특징으로 할 수 있다. 증강제는 공동-제형화된 시스테아민 전구체(들)로부터 시스테아민을 생성하는데 요구되는 분해 단계와 정합되도록 선택된다. 예를 들어, 시스테아민 전구체가 판테테인, 또는 위장관에서 판테테인으로 분해될 수 있는 화합물인 경우, 판테테이나제 유도제는 적합한 증강제이다. 시스테아민 전구체가 다이설파이드인 경우, 환원제는 적합한 증강제이다.

[0077] 추가의 실시형태에 있어서, 조성물의 제4 활성 성분은 위장 상피 세포에서 시스테아민 수송체의 발현을 유도함으로써(예컨대, 하나 이상의 유기 양이온 수송체의 발현을 유도함으로써) 시스테아민 흡수를 증대시킬 수 있다. 위장관에서의 시스테아민 흡수 증강제 및 시스테아민 분해 저해제는 시스테아민 전구체의 모든 부류에 적합하다.

[0078] 몇몇 실시형태에 있어서, 제1 활성 성분은 섭취 후 약 5분 내지 45분 사이에 시작해서 방출된다. 추가의 실시형

태에 있어서, 본 발명의 조성물은 섭취 후 약 1.5시간 내지 8시간 사이에 시작해서 조성물로부터 방출되는 제2 활성 성분, 제3 활성 성분, 및/또는 제4 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0079] 고형 투약 형태(정제 및 캡슐)를 포함하는 실시형태에 있어서, 본 발명은 (i) 단위 용량당 약 100㎎ 내지 약 800㎎을 포함하는 제1 활성 다이설파이드 성분을 갖는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 제1 및 제2 활성 다이설파이드 성분을 포함하는 실시형태에 있어서, 본 발명의 고형 투약 약제학적 조성물은 (i) 약 100㎎ 내지 약 600㎎ 용량의 제1 활성 성분 및 (ii) 용량당 약 100㎎ 내지 약 600㎎의 제2 활성 성분을 포함한다. 본 발명의 고형 투약 약제학적 조성물에서, 조성물은 제1 활성 성분, 제2 활성 성분, 제3 활성 성분, 및 선택적으로 제4 및 선택적으로 제5 활성 성분을 포함하며, 여기서 각 성분 중 다이설파이드의 양은 (i) 약 50㎎ 내지 약 250㎎의 제1 활성 성분; (ii) 약 50㎎ 내지 약 250㎎의 제2 활성 성분; (iii) 약 100㎎ 내지 약 500㎎의 제3 활성 성분; 및 선택적으로 (iv) 약 100㎎ 내지 약 500㎎의 제4 활성 성분으로 다양하다. 본 발명의 고형 투약 약제학적 조성물에서, 조성물은 제5 활성 성분을 포함하며, 여기서, 각 성분 중 다이설파이드의 양은 (i) 약 50㎎ 내지 약 250㎎의 제1 활성 성분; (ii) 약 50㎎ 내지 약 250㎎의 제2 활성 성분; (iii) 약 100㎎ 내지 약 500㎎의 제3 활성 성분; (iv) 약 100㎎ 내지 약 500㎎의 제4 활성 성분 및 약 100㎎ 내지 약 500㎎의 제5 활성 성분을 다양하다.

[0080] 액체 또는 분말화된 투약 형태를 포함하는 실시형태에 있어서, 본 발명은 (i) 단위 용량당 약 250㎎ 내지 약 10,000㎎을 포함하는 제1 활성 다이설파이드 성분을 갖는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 제1 및 제2 활성 다이설파이드 성분을 포함하는 실시형태에 있어서, 본 발명의 액체 또는 분말화된 투약 약제학적 조성물은 (i) 약 250㎎ 내지 약 6,000㎎ 용량의 제1 활성 성분 및 (ii) 용량당 약 250㎎ 내지 약 6,000㎎의 제2 활성 성분을 포함한다. 본 발명의 액체 또는 분말화된 투약 약제학적 조성물에 있어서, 조성물은 제1 활성 성분, 제2 활성 성분, 제3 활성 성분, 및 선택적으로 제4 및 선택적으로 제5 활성 성분을 포함하며, 여기서, 각 성분 중 다이설파이드의 양은 (i) 약 125㎎ 내지 약 3,000㎎의 제1 활성 성분; (ii) 약 125㎎ 내지 약 3,000㎎의 제2 활성 성분; (iii) 약 250㎎ 내지 약 6,000㎎의 제3 활성 성분; 및 선택적으로 (iv) 약 250㎎ 내지 약 6,000㎎의 제4 활성 성분 및, 만약 존재한다면, 약 250㎎ 내지 약 6,000㎎의 제5 활성 성분으로 다양하다.

[0081] 3개의 다이설파이드 시스테아민 전구체를 갖는 몇몇 실시형태에 있어서, 3개의 다이설파이드의 몰비는 약 1:1:2이다. 다른 실시형태에 있어서, 이것은 1:2:2에서부터 1:2:5까지 다양하다. 4개의 다이설파이드 시스테아민 전구체를 갖는 몇몇 실시형태에 있어서, 4개의 다이설파이드의 몰비는 약 1:2:2:2이다. 다른 실시형태에 있어서 이것은 1:1:1:1에서부터 1:1:1:4까지 다양하다. 5개의 다이설파이드 시스테아민 전구체를 갖는 몇몇 실시형태에 있어서, 5개의 다이설파이드의 몰비는 약 1:1:2:2:2이다. 다른 실시형태에 있어서 이것은 약 1:1:2:2:2에서부터 약 1:2:2:2:5까지 다양하고, 다른 실시형태에 있어서 약 1:2:2:2:2에서부터 약 1:2:2:2:5까지 다양하다.

[0082] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 (i) 하나의 시스테아민 또는 (ii) 위장관에서 시스테아민으로 분해 가능한 적어도 하나의 티올 화합물, 또는 (iii) 둘 다를 수득하는 다이설파이드를 포함하는 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 단위 투약 형태의 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 위장관에서 시스테아민으로 분해 가능한 티올 화합물 include 판테테인 및 판테테인으로 분해 가능한 화합물, 예컨대, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 및 위장관에서 4종의 화합물 중 하나로 분해될 수 있는 상기 4종의 화합물 중 어느 하나의 임의의 유사체 또는 유도체를 포함한다. Since 판테테인은 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 및 보조효소 A의 시스테아민으로의 분해 중간성생물이므로, 후자의 3종의 화합물, 및 임의의 적합한 유사체 또는 유도체는 판테테인 전구체이다. 위장관에서 시스테아민으로 분해 가능한 티올 화합물은 또한 N-아세틸시스테아민 및 위장관에서 N-아세틸시스테아민으로 (따라서 시스테아민으로) 분해 가능한 N-아세틸시스테아민의 임의의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 이 양상은, 선택적으로, 환원 시에, 시스테아민으로 분해 가능하지 않은 하나의 티올을 수득하는 다이설파이드 시스테아민 전구체를 포함하는 것에 유의해야 한다.

[0083] 소정의 실시형태에 있어서 약제학적 조성물은 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, N-아세틸시스테아민, 또는 위장관에서 1 내지 6개로(따라서 궁극적으로 시스테아민으로) 분해될 수 있는 이들 6개의 화합물의 임의의 유사체 또는 유도체 중 임의의 것을 티올과 반응시킴으로써 형성된 다이설파이드를 포함할 수 있다. 티올은 바람직하게는 (i) 인체 내 천연형 화합물이거나, (ii) 인간 규정식에 존재하거나, (iii) 대응하는 건강 보조식품에 비해서 입수 가능하거나, (iv) 허용 가능한 약제학적 부형제의 FDA 데이터베이스에 있는 화합물을 비롯하여, 세계 보건 기구, US FDA, 유럽 의약품청 또는 임의의 국가에서의 건강 또는 식품 안전에 관한 유사한 기관에 의해 일반적으로 안전한 것으로 인정된(GRAS) 화합물의 리스트 상에 있거나, (v) US FDA 또는 다른 국가에서의 동등한 규제기관에 의해 치료적 용도가 승인된 화합물이거나 또는 전술한 것

들의 일부 조합 중 하나이다. 예시적인 티올의 일람표가 도 17에 제공된다.

[0084] 환원 시, 시스테아민으로 분해 가능하지 않은 하나의 티올을 수득하는 다이설파이드는 시스테아민으로 분해 가능한 2개의 티올을 수득하는 것들로서 시스테아민을 전달함에 있어서 (티올의 분자량에 따라서) 유효한 것이 아닐 수 있지만, 이들은 제2 티올(즉, 시스테아민으로 분해 가능하지 않은 티올)의 신중한 선택에 의해 특정 질환에 대한 약리요법에 맞춤화될 기회를 제공한다. 즉, 특정 질환에서 시스테아민의 치료 효과를 증대 또는 보완하는 티올을 선택함으로써, 두 치료적 분자가 다이설파이드 화합물로부터 생체내에서 생성될 수 있다. 예를 들어, 시스테인이 신경변성 및 신경정신 질환에서 치료적으로 활성일 수 있다는 축적 중인 증거가 있다. N-아세틸시스테인의 N-아세틸시스테인 및 유사체는 신경변성 질환의 몇 가지 동물 모델에서 그리고 중독, 강박-충동성 장애, 조현병, 양극성 장애, 및 자폐증을 비롯한 신경정신 장애의 몇 가지 소형 임상 연구에서 활성적이다. 시스테아민 및 N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 아마이드 또는 N-아세틸시스테인 에틸 에스터로부터 형성된 다이설파이드는 위장관에서 환원 시 두 분자를 전달할 수 있다. 초적 (비-시스테아민 발생) 파트너 티올의 선택은 질환에 의해 결정될 수 있다. 혼합된 다이설파이드 시스테아민 전구체에 대한 티올 쌍을 선택함에 있어서의 다른 고려 사항은 장세포 내로 다이설파이드를 효율적으로 흡수시키는 내생 아미노산 수송체(또는 임의의 다른 수송체) 중 하나의 능력일 수 있다.

[0085] 대안적으로, 약제학적 조성물은 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 또는 N-아세틸시스테아민, 또는 위장관에서 이들 6개 중 하나로 분해 가능한 이들 6개의 화합물의 임의의 유사체 또는 유도체 중 어느 하나 또는 둘을, 다이티올과 반응시킴으로써 형성된 2개의 다이설파이드 결합을 갖는 화합물을 포함할 수 있다. 다이티올은 바람직하게는 (i) 인체내 천연형 화합물이거나, (ii) 인간 규정식에 존재하거나, (iii) 대응하는 건강 보조식품에 비해서 입수 가능하거나, (iv) 허용 가능한 약제학적 부형제의 FDA 데이터베이스에 있는 화합물을 비롯하여, 세계 보건 기구, US FDA, 유럽 의약품청 또는 임의의 국가에서의 건강 또는 식품 안전에 관한 유사한 기관에 의해 일반적으로 안전한 것으로 인정된(GRAS) 화합물의 리스트 상에 있거나, (v) US FDA 또는 다른 국가에서의 동등한 규제기관에 의해 치료적 용도가 승인된 화합물이거나 또는 전술한 것들의 일부 조합 중 하나이다. 예시적인 다이티올은 다이하이드로리포산(DHLA), 메조-2,3-다이머캅토숙신산(DMSA), 2,3-다이머캅토프로판설폰산(DMPS), 2,3-다이머캅토-1-프로판올(다이머카프롤), 부실라민 또는 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드($BDTH_2$)를 포함한다. 선택된 다이티올의 분자식, CAS 번호 및 분자량에 대해서는 도 17 참조. 이러한 다이설파이드는, 위장관에서 두 다이설파이드 결합의 환원 및 결과적인 티올의 분해 시, 2개의 시스테아민을 산출한다. 다이티올의 선택은 치료될 질환에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 몇 가지 연구는 다이하이드로리포산이 지방간 질환의 요법을 위하여 유용할 수 있음을 시사한다. 소정의 실시형태에 있어서, 2개의 시스테아민에, 2개의 판테테인에, 또는 1개의 시스테아민 및 시스테아민으로 분해 가능한 제2 티올에 결합된 다이하이드로리포산은 바람직한 다이티올 시스테아민 전구체이다. N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드($BDTH_2$)는 혈액 뇌 장벽을 가로지르고 지방 풍부한 조직을 침투 가능한 지질 가용성 다이티올이며; 소정의 실시형태에 있어서, 2개의 시스테아민에, 2개의 판테테인에, 또는 1개의 시스테아민 및 시스테아민으로 분해 가능한 제2 티올에 결합된 BDTH2은 중추신경계 질환을 위한 바람직한 다이티올 시스테아민 전구체이다.

[0086] 대안적으로, 약제학적 조성물은 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, N-아세틸-L-시스테인, 또는 N-아세틸시스테아민 중 임의의 하나, 또는 위장관에서 이들 7개 중 하나로 분해 가능한 이들 7개의 화합물의 임의의 유사체 또는 유도체를 다이티올의 티올 치환기와 반응시키고 제2 티올 치환기를 시슽아민으로 분해 가능하지 않은 티올과 반응시킴으로써 형성된 2개의 다이설파이드 결합을 갖는 화합물을 포함할 수 있다. 적합한 티올은 도 17에 나열되어 있다. 이러한 다이설파이드는, 위장관에서 두 다이설파이드 결합의 환원 시, 시스테아민으로 분해 가능한 1개의 시스테아민 또는 화합물, 1개의 티올 및 1개의 다이티올을 산출한다.

[0087] 약제학적 조성물은 도 18 내지 도 21 중 임의의 것으로부터 선택된 다이설파이드를 포함할 수 있다. 위장관에서 환원 및 분해 시 2개의 시스테아민을 수득 가능한 시스테아민 전구체는 "시스테아민 함량"이란 제목 하에 도 18 내지 도 21에 표시되어 있다. 혼합된 다이설파이드의 약제학적 조성물은 (i) 위체류, 예컨대, 부유성 제형, 점막접착성 제형, 팽창성 매트릭스 제형, 언폴딩 또는 형상 변화형 제형, 자성 제형 또는 이들의 조합; (ii) 지연 방출, 예컨대, 장용 코팅 제형; (iii) 서방출, 예컨대, 약물이 서방출 중합체에 매립되어 있는 내부 코어와 산에서의 용해에 내성이 있는 pH 민감성 중합체를 포함하는 외부 셸을 갖는 복수의 장용 코팅된 마이크로입자; 및/또는 (iv) 예컨대, 장내 세균에 의해 생산된 효소에 의해서만 분해 가능한 매트릭스 물질을 이용하는 결장-표적화된 방출을 위하여 제형화된 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0088] 단일 단위 투약 형태에서(위에서의 양상들에서처럼) 둘 이상의 제형을 혼합하는 대안예는, 제형에 관하여 균질한 단위 투약 형태를 제조하고, 그리고 상이한 시스테아민 전구체, 증강제 및/또는 약물 방출 특성을 갖는 2종 이상의 투약 형태의 동시 투여에 의해 혼합된 제형 효과(혈중 시스테아민 농도 - 시간 곡선을 평활화시킬 목적)를 달성하는 것이다. 즉, 배타적으로 즉시 방출 제형으로 이루어진 하나의 투약 형태, 배타적으로 지연 방출 제형으로 이루어진 다른 투약 형태, 배타적으로 서방출 제형으로 이루어진 또 다른 투약 형태, 배타적으로 위체류 제형으로 이루어진 또 다른 투약 형태 및 배타적으로 결장-표적화된 제형으로 이루어진 또 다른 투약 형태가 개별적인 환자에 대해서 약동학 및 부작용 프로파일을 최적화시키는 상이한 비율로 투여될 수 있다. 각 조성물은, 고형 투약 형태인 경우에 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 800㎎, 그리고 액체 또는 분말화된 투약 형태인 경우에 약 125 내지 약 10,000㎎을 함유한다. 이들 5가지 기본 제형의 각각은, 예를 들어, 서방출 제형으로부터 또는 위체류 제형으로부터 약물 방출률을 단축시키거나 연장시키기 위하여 부형제의 양 및 유형을 변경함으로써 더욱 변화될 수 있다. 시스테아민 전구체 분해 증강제 및 시스테아민 흡수 증강제는 또한 시스테아민 전구체를 함유하는 조성물과의 투여를 위하여 별도의 조성물로서 제형화될 수 있다. 증강제를 별도로 제형화하는 것은 다량의 증강제의 전달을 용이하게 하며, 이는 몇몇 환자에서 필요할 수도 있다. 예를 들어, 위장 산화환원 환경을 실질적으로 변화시키는 것은 다수 그램의 환원제의 전달을 필요로 할 수 있다.

[0089] 개별적으로 제형화된 조성물의 조합은, 예를 들어, 서방출 위체류 정제와 병용-투여되는 즉시 방출 캡슐, 분말 또는 액체를 포함할 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 즉시 방출 조성물은 결장에 표적화된 서방출 조성물과 지연 방출 조성물 둘 다와 함께 투여된다. 상이한 약물 방출 특성을지니는 2개 이상의 투약 형태를 조합하는 이 방법은 의사에게 투여된 투약 형태의 수 및 유형을 제어함으로써 개별화된 투약에 유연한 툴을 제공하는 이점을 갖는다. 용량 개별화의 중요성은 시스테아민 흡수 및 대사의 넓은 환자간(그러나 작은 내지 중간의 환자내) 변동으로부터 명백하다.

[0090] 조성물은 회장(통상적으로 위장관의 가장 알카릴성 영역임) 및/또는 결장(소장보다 훨씬 더 높은 장내 세균총 밀도를 지님)에서 방출을 위하여 제형화될 수 있다. 회장 내 pH-의존적 약물 방출을 위하여 설계된 조성물은 결장으로 통과함에 따라서 약물 방출을 지속시킬 공산이 있고, 회장 내 방출된 약물의 일부는 전구체 형태(즉, 시스테아민으로 아직 전환되지 않음)로 결장으로 통과할 수 있다. 또한, 내장 세균총의 밀도 및 조성은 원위 회장에서 변화되기 시작하므로, 장내 세균총의 존재에서 약물을 방출하도록 설계된 제형은 회장에서 약물 방출을 개시할 수 있다. 따라서, 회장 및 결장 표적화된 제형이 중첩될 수 있다. 이러한 제형은 본 명세서에서 일괄적으로 결장-표적화된 제형이라 지칭되지만, 이들은 또한 원위 회장에서 방출될 수 있다. 결장-표적화된 제형은 다음을 포함할 수 있다: (i) pH 민감성 중합체(예컨대, 회장으로 약물 방출의 시작을 표적화하기 위함), (ii) 미생물 분해 가능한 중합체 또는 하이드로겔(예컨대, 결장으로 약물 방출을 표적화하기 위함), (iii) 대략 조성물이 회장 또는 결장에 도달할 것으로 예상되는 시간에 약물을 방출하도록 설계된 다층 시간 방출 제형, (iv) 산화환원-민감성 중합체, (v) 생체접착성 중합체, (vi) 삼투압 펌프 조절 방출 제형(osmotic pump controlled release formulation), 또는 이들의 임의의 조합. 결장-표적화된 조성물은 단일 요법을 위하여 의도되지 않고 오히려 상부 위장관을 표적화하는 다른 조성물과의 투여를 위함이다. 일 실시형태에 있어서, 위체류 조성물과 결장-표적화된 조성물은 병용-투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 두 조성물(위체류:결장-표적화된)에서의 시스테아민 전구체의 비는 1, 1.5 또는 2를 초과할 수 있다. 더 많은 시스테아민이 결장에서 필요로 되는데 그 이유는 상부 소장보다 여기에서 덜 효율적으로 흡수되기 때문이다.

[0091] 투약 형태는 또한 이들이 함유하는 다이설파이드 시스테아민 전구체에 관하여 다양할 수 있다. 상이한 다이설파이드 시스테아민 전구체는 상이한 속도로 체내에서 시스테아민으로 전환된다. 예를 들어, 판테테인으로 환원되고 나서 판테테이나제에 의해 효소적으로 절단되어 시스테아민을 생성해야 하는 판테테인 다이설파이드는, 환원 시 시스테아민을 수득하는 N-아세틸시스테인-시스테아민 다이설파이드보다 더 긴 시간 기간에 걸쳐서 더 느린 속도로 시스테아민을 생성한다. 따라서, 2종의 즉시 방출 조성물(하나는 N-아세틸시스테인-시스테아민 다이설파이드를 함유하고, 다른 하나는 판테틴 또는 시스테아민-판테테인 다이설파이드를 함유함)은 상이한 약동학적 프로파일을 산출할 것이다. 따라서, 제형 수법에 의해 제공되는 시간 및 개소 제어에 의해 상이한 시스테아민 전구체로부터 시스테아민 방출 프로파일의 고유한 가변성을 조합함으로써, 혈장 시스테아민 수준이 치료적 범위에 있는 시간 기간을 연장시키는 조성물을 제조하는 것이 가능하다. 소정의 실시형태에 있어서 판테테이나제 활성화를 필요로 하는 시스테아민 전구체를 함유하는 조성물은 시스테아민을 생성하기 위하여 단지 화학적 환원을 필요로 하는 시스테아민 전구체와 조합된다. 구체적인 실시형태에 있어서, 시스테아민은 판테테인에 커플링된다.

[0092] 본 발명의 경구 조성물은 분말, 과립, 액체, 정제, 또는 캡슐로서 제조된 제형을 포함할 수 있다. 분말 또는 과

립은 음식으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 분말 또는 과립의 단위 투약량은, 식사 시간에 개방되어 음식과 혼합되거나 음식 위에 퍼지도록 외피, 플라스틱 용기 또는 기타 유형의 사쉐와 같은 밀봉된 패키지에서 환자에게 제공될 수 있다. 이러한 조성물은, 필요에 따라서, 쓴맛 및/또는 불쾌한 냄새의 소정의 시스테아민 전구체를 가리기 위하여 부형제 또는 코팅을 함유할 수 있다. (판테틴은, 예를 들어, 상당한 냄새가 없어도 쓴맛을 갖는다.) 경구 투여된 분말 또는 과립의 맛을 가리고 구강 촉감을 개선시키는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 미국 특허 제6,270,804호(참고로 본 명세서에 편입됨)는, 예를 들어, 경구 섭취된 경우 허용 가능한 맛 및 구강 촉감을 지닌 미소구체 및 풀솜(floss) 입자를 만드는 방법을 개시한다. 일 실시형태에 있어서, 음식과 함께 투여를 위한 분말 또는 과립은 서방출용으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 코어 및 셸(shell) 제형이 이용될 수 있는데, 여기서 마이크로입자의 코어는 서방출 매트릭스에 매립된 약물(시스테아민 전구체)을 함유하고, 외부 코팅 또는 셸은 구강에서 맛 센서에의 약물의 접근을 차단하고/하거나 달콤하거나 감칠맛과 같은 유쾌한 맛 및 허용 가능한 구강 촉감을 제공하는 1종 이상의 부형제를 함유한다. 경구 투여에 적합한, 서방출 특성을 가진 약제학적 성분을 함유하는 미세 분말을 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다(예컨대, 미국 특허 제7,255,876).

[0093] 본 발명의 조성물은 또한 씹을 수 있는 정제로서 투여될 수 있다. 씹을 수 있는 정제는 다량의 약물 물질을 전달하는데 사용될 수 있고 삼키기에 큰(씹을 수 없는) 정제 또는 캡슐에 문제를 가진 소아 또는 나이든 환자에 특별히 적합하다. 미국 특허 제6,495,177호는 즉시 또는 조절 방출을 위한 씹을 수 있는 정제, 분말 또는 과립화된 제제로서 투여하기에 적합한 알킬 폴리실록산 함유 제형을 기술한다.

[0094] 본 발명의 조성물은 또한 액체로서 투여될 수 있다. 불쾌한 맛을 가진 약제학적 성분의 맛을 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있고, 시스테아민 전구체의 허용 가능한 액체 재형을 제조하는데 적용될 수 있다. 예를 들어 미국 특허 제6,482,823호는 맛이 가리움된 약제학적 액체 조성물을 기재하고 있으며, 여기서 맛 가리움은 적합한 중합체로 약물을 코팅함으로써 달성된다. 액체 조성물은 플라스틱 용기에 단위 투약 형태로서, 직접 섭취를 위하여, 또는 쥬스 또는 물과 같은 음료에 첨가를 위하여, 또는 반고체 또는 고체 음식에 첨가를 위하여 포장될 수 있다.

[0095] 본 발명의 조성물은 경구 또는 직장 투여를 위하여 제형화될 수 있다. 직장 투여는 인시추 시스테아민 생성의 타이밍에 걸쳐서 동일한 유연한 제어를 제공하지 못하므로, 경구 투여된 조성물에 대체물이 아니라 보충제로서 유용하다.

[0096] 본 발명은 판테테인-N-아세틸-L-시스테인 다이설파이드, 판테테인-N-아세틸시스테아민 다이설파이드, 시스테아민-판테테인 다이설파이드, 시스테아민-4-포스포판테테인 다이설파이드, 시스테아민-감마-글루타밀시스테인 다이설파이드 또는 시스테아민-N-아세틸시스테인 다이설파이드, 모노-시스테아민-다이하이드로리포산 다이설파이드, 비스-시스테아민-다이하이드로리포산 다이설파이드, 모노-판테테인-다이하이드로리포산 다이설파이드, 비스-판테테인-다이하이드로리포산 다이설파이드, 시스테아민-판테테인-다이하이드로리포산 다이설파이드, 및 이들의 염으로부터 선택된 화합물을 특징으로 한다. 특정 실시형태에 있어서, 화합물은 판테테인-N-아세틸-L-시스테인 다이설파이드, 판테테인-N-아세틸시스테아민 다이설파이드, 시스테아민-판테테인 다이설파이드, 및 이들의 염으로부터 선택된다.

[0097] 본 발명은 또한 본 발명의 혼합된 다이설파이드, 또는 이의 염을 포함하는 단위 투약 형태의 약제학적 조성물을 특징으로 한다.

[0098] 본 발명은 본 발명의 혼합된 다이설파이드를 포함하는 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 단위 투약 형태의 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 소정의 실시형태에 있어서, 혼합된 다이설파이드는 시스테아민 및 N-아세틸-시스테인; 시스테아민 및 호모시스테인; 시스테아민 및 글루타티온; 시스테아민 및 판테테인; 시스테아민 및 4-포스포판테테인; 시스테아민 및 데포스포-보조효소 A; 시스테아민 및 보조효소 A; 4-포스포판테테인 및 보조효소 A; 판테테인 및 N-아세틸-시스테인; 판테테인 및 호모시스테인; 판테테인 및 시스테인; 판테테인 및 글루타티온; 판테테인 및 N-아세틸-L-시스테인; 판테테인 및 N-아세틸시스테아민; 또는 2개의 시스테아민 및 다이하이드로리포산으로부터 형성된다. 약제학적 조성물은 위체류, 즉시 방출, 지연 방출, 서방출, 및/또는 결장-표적화된 방출을 위하여 제형화될 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물 장용 코팅을 포함한다. 또 다른 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 혼합된 다이설파이드의 마이크로입자를 포함하되, 여기서 혼합된 다이설파이드는 시스테아민 전구체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 위체류 제형은 부유성 제형, 액상 겔화 제형, 점막접착성 제형, 언폴딩 또는 형상-변화형 제형, 자화된 제형, 팽창성 매트릭스 제형, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0099] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 대상체, 예컨대, 소아, 청소년 또는 성인에서 시스테아민 민감성 장애를 치료하는 방법을 특징으로 하며, 해당 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 1종 이상의 조성물을 대상체에게 투여하는

단계를 포함한다. 상기 방법은 (i) 섭취 후 6시간 동안 5μM 초과의 평균 혈장 시스테아민 농도를 적어도 5시간 포함하는 제1 방출 프로파일, 및 (ii) 섭취 후 12시간 동안 (제1 방출 프로파일과 함께) 5μM 초과의 평균 혈장 시스테아민 농도를 적어도 9시간 제공하는 제2 방출 프로파일을 생성하도록 대상체에게 1종 이상의 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 추가의 실시형태에서, 본 발명의 1종 이상의 조성물을 투여하는 방법은 섭취 후 6시간 동안 10μM 초과의 평균 혈장 시스테아민 농도를 적어도 3시간 내지 5시간 제공하는 제1 방출 프로파일 및 (ii) (제1 방출 프로파일과 함께) 섭취 후 12시간 동안 10μM 초과의 평균 혈장 시스테아민 농도를 적어도 6시간 내지 10시간 제공하는 제2 방출 프로파일을 생성할 수 있다. 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 1종 이상의 조성물을 투여하는 방법은 섭취 후 6시간 동안 15μM 초과의 시스테아민의 평균 혈장 농도를 약 2시간 내지 4시간 포함하는 제1 방출 프로파일, 및 (제1 방출 프로파일과 함께) 섭취 후 12시간 동안 15μM 초과의 시스테아민의 평균 혈장 농도를 약 6시간 내지 8시간 포함하는 제2 방출 프로파일을 생성할 수 있다. 본 발명의 실시형태는 또한 1종 이상의 조성물을 투여하는 방법을 포함하는데, 여기서 제1 방출 프로파일은 섭취 후 6시간 동안 20μM 초과의 시스테아민의 평균 혈장 농도를 약 2시간 내지 4시간 포함하고, (ii) 제2 방출 프로파일은 (제1 방출 프로파일과 함께) 섭취 후 12시간 동안 20μM 초과의 시스테아민의 평균 혈장 농도를 약 4시간 내지 6시간 포함한다.

[0100] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 피크 혈장 시스테아민 농도를 부작용과 통상 연관된 수준 미만으로 또는 특정 환자에서 부작용과 연관된 수준 미만으로 제한하면서, 시스테아민 민감성 장애를 가진 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 조성물을 투여함으로써 시스테아민 요법의 부작용 - 처방된 요법에 대한 환자 불순응도의 빈번한 원인 -을 저감시키는 방법을 특징으로 한다. 가장 빈번하게 일어나는 시스테아민-연관 부작용은 메스꺼움, 복통, 구토, 구취 및 체취를 포함한다. 부작용과 연관된 혈장 시스테아민 수준은 환자들 간에 다양하며, 따라서 개별화된 요법이 요망된다. 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 1종 이상의 조성물의 투여는 제1 방출 프로파일, 및 선택적으로 제2, 제3 및 제4 방출 프로파일을 산출하며, 이들 중 어느 것이라도(단독으로 또는 함께) 60μM 초과의 피크 혈장 시스테아민 농도를 생성한다. 바람직하게는 피크 혈장 시스테아민 농도는 55μM 미만으로, 가장 바람직하게는 50μM 미만 미만 또는 45μM 미만으로 유지된다.

[0101] 본 발명의 방법은 하기로부터 선택된 시스테아민 민감성 장애를 치료하는 것을 특징으로 할 수 있다: 시스틴증; 신경변성 질환, 예컨대, 헌팅톤병, 뇌 철 축적 장애를 지닌 신경변성(NBIA 장애; 할러보르덴-스파츠 증후군(Hallervorden-Spatz syndrome)이라고도 지칭되며, 종종 PANK2 유전자에 돌연변이를 수반함), 파킨슨병, 및 알츠하이머병; 신경발달 장애, 예컨대, 레트 증후군(Rett syndrome) 및 기타 *MECP2* 관련 장애; 신경정신 장애, 예컨대, 중독, 강박-충동성 장애, 조현병, 양극성 장애 및 자폐증; 미토콘드리아 장애, 예컨대, 라이 증후군(Leigh syndrome), MELAS, MERRF, 프리드리히 실조증 및 POLG 유전자에서의 돌연변이; 신장, 간 또는 폐의 섬유증 질환, 예컨대, 알포트병(Alport's disease), 국소조각토리굳음증(focal segmental glomerulosclerosis: FSGS), 비-알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis: NASH), 알코올성 지방간염(alcoholic steatohepatitis: ASH), 및 폐 섬유증; 기생충 질환, 예컨대, 말라리아 및 뇌 말라리아; 겸상적혈구병; 전이성 암; 뇌졸중; 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease: COPD); 낭포성 섬유증(cystic fibrosis: CF); 농농균 및 기타 바이오필름-형성 박테리아를 포함하는 세균 감염; 인간 면역결핍 바이러스(HIV); 인플루엔자 바이러스 감염; 대사 증후군 X, 비-알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) 및 비-알코올성 지방간염(NASH)을 포함하는 대사 질환; 및 알코올성 지방간염(ASH).

[0102] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 적어도 1종의 추가의 제제, 예컨대, (i) 다이설파이드 시스테아민 전구체의 경우에, 위장관에서 유리 시스테아민 및 적어도 1종의 다른 티올을 생성하도록 다이설파이드 결합의 환원을 촉진시키는 제제, 또는 (ii) 판테테이나제에 의해 절단되어야만 하는 시스테아민 전구체의 경우에, 위장관에서 판테테이나제의 발현을 유도하는 제제, 또는 (iii) 시스테아민 수송체를 암호화하는 유전자의 발현을 유도시킴으로써 또는 수송체의 활성도를 증가시킴으로써 시스테아민의 흡수를 촉진시키는 제제, 또는 (iv) 시스테아민 분해를 저해시키거나 또는 유리 티올 형태의 시스테아민의 유지를 촉진시키는 제제를 포함하는 시스테아민 효과 증강제를 투여하는 것을 더 포함한다.

[0103] 시스테아민 효과 증강제는 그 자체가 치료적 활성도를 가질 수 있다. 예를 들어, 내장에서 다이설파이드의 화학적 환원을 증대시키기 위하여 다이설파이드 시스테아민 전구체(예컨대, 시스테아민-판테테인)와 동시 투여되는 티올(예컨대, N-아세틸시스테인) 또는 다이티올(예컨대, 다이하이드로리포산)은 자체로 상보적 치료 특성(예를 들어, 비-알코올성 지방간염을 비롯한 지방간 질환의 요법)을 가질 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 다이설파이드 결합 환원 증강제는 치료 하에 있는 특정 질환에서 그의 잠재적인 상보적 치료 효과에 기초하여 선택된다.

[0104] 일 실시형태에 있어서, 적어도 1종의 추가의 제제는 본 발명의 시스테아민 전구체-함유 조성물의 투여와 동시에 투여된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 적어도 1종의 추가의 제제는 본 발명의 조성물의 투여 전에 투여된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 적어도 1종의 추가의 제제는 본 발명의 조성물의 투여 이후에 투여된다. 예를 들어, 판테테이나제 또는 유기 양이온 수송체 발현의 유도제는 증가된 단백질 발현을 내기 위하여 수 시간 필요로 될 수 있으며, 따라서 바람직하게는 시스테아민 전구체 전에 또는 동시에 투여될 수 있다. 다이설파이드 시스테아민 전구체의 환원을 증대시키도록 설계된 환원제는 이러한 전구체가 위장관에서 본 발명의 약제학적 조성물로부터 방출되는 임의의 시간에 유용할 수 있고 따라서 유용하게는 다이설파이드 시스테아민 전구체 함유 조성물의 투여와 동시에 그리고/또는 투여 후에 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 시스테아민 전구체 함유 조성물과 추가의 제제의 투여 사이의 시간은 약 30분 내지 최대 약 3시간의 범위, 최대 9시간이다. 소정의 실시형태에 있어서, 대상체/환자는 소아 또는 청소년이다.

[0105] 상기 방법의 특정 실시형태에 있어서, 시스테아민 민감성 장애는 질환 조직에서 판테테이나제의 발현을 특징으로 하며, 해당 방법은 (i) 4-포스포판테테인 또는 이의 전구체를 대상체에게 투여하거나, 또는 (ii) 또는 이 조직을 4-포스포판테테인 또는 이의 전구체와 접촉시키는 것을 포함한다. 시스테아민 민감성 장애는 신장 질환, 폐 질환, 간 질환, 염증성 질환, 감염, 및 판토테네이트 키나제 연관된 신경변성으로부터 선택될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 시스테아민 민감성 장애는 시스틴증, 시스틴뇨증, 사구체신염, 특발성 폐 섬유증, 낭포성 섬유증, 만성 폐쇄성 폐질환, 비-알코올성 지방간 질환, 비-알코올성 지방간염, 인플루엔자 바이러스 감염, 세균성 폐렴, 말라리아, 선천성 또는 시스테인으로의 전신 돌연변이(예컨대, 아르기닌의 시스테인으로의 돌연변이)와 연관된 질환 및 판토테네이트 키나제 연관된 신경변성으로부터 선택된다.

[0106] 본 발명의 방법은 1종 이상의 조성물의 하나 이상의 단위 투약 형태를 대상체에게 적어도 하루 1회, 2회 또는 3회 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0107] 본 발명의 방법은 또한 아세틸콜린에스테라제 저해제, 도파민 수용체 길항제, 안지오텐신 수용체 차단제, 퍼옥시좀 프로피페레이터 활성화 수용체(PPAR) 알파, 델타 또는 감마 작용제, 피브레이트, 스타틴, 비타민 E, 아르테미시닌(artemisinin) 또는 유도체(예컨대, 아르테수나트(artesunat), 다이하이드로아르테미시닌), 암 화학요법제(예컨대, 겜시타빈), 항생제 또는 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 치료제와 같은 추가의 제제를 포함할 수 있다.

[0108] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 대상체의 모집단에서 특정 대상체에 대해서 조성물의 투약 요법을 선택하는 것을 포함하며, 상기 방법은, 하기 단계를 포함한다:

[0109] (a) 조성물의 투여 전에 대상체로부터 제1 생물학적 샘플, 예컨대, 혈액, 조직, 또는 세포를 수집하고 하나 이상의 바이오마커를 측정하거나 유형화하는 단계. 바이오마커는 질환 상태를 반영하거나 또는 글루타티온, 시스테인 또는 전체 혈중 티올의 산화환원 상태, 예컨대, 혈중 수준을 반영하는 화합물의 혈중 수준일 수 있다. 대안적으로, 바이오마커는 시스테아민 전구체 대사 및 시스테아민 수송에 영향을 미치는 유전자, 예컨대, VNN1, OCT1, OCT2 또는 OCT3 유전자에서 단일 뉴클레오타이드 다형체(single nucletide polymorphism: SNP)일 수 있다;

[0110] (b) 적어도 하나의 바이오마커의 혈중 수준을 기준 수준 또는 범위와(예컨대, 정상 대상체에서의 글루타티온, 시스테인 또는 총 티올 수준의 범위와) 비교하고(여기서 대상체의 바이오마커 수준은 시스테아민 전구체(또는 전구체)를 나타냄), 유효할 것 같은 수준 및/또는 투약 요법을 투약하거나; 또는, SNP의 경우에, 대상체의 유전자형을 시스테아민 전구체를 결정하기 위하여 유전자형-표현형 관계에 대한 공개된 데이터와 비교하고, 환자의 바이오마커 상태에 기초하여 유효할 것 같은 수준 및/또는 투약 요법을 투약하는 단계;

[0111] (c) 시스테아민 전구체를 선택하여 대상체의 식별된 바이오마커 수준 또는 유전자형에 기초하여 유효할 것 같은 수준 및/또는 투약 요법을 투약하는 단계. 상기 방법은 선택적으로 하기 단계를 포함할 수 있다:

[0112] (d) 대상체에 대해서 최적인 것으로 식별된 용량 수준 및/또는 투약 스케줄에서 적합한 조성물 중의 시스테아민 전구체(또는 시스테아민 전구체의 혼합물)의 유형을 투여하는 단계.

[0113] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 대상체의 모집에서 특정 대상체가 본 발명의 조성물에 의한 치료에 반응하는지의 여부를 결정하는 방법을 특징으로 하며, 해당 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0114] (a) 요법에 불만족스러운 반응을 지니는 환자에서 조성물의 투여 전에 또는 약물 요법을 변화(예컨대, 시스테아민 전구체, 용량 또는 투약 스케줄을 변화)시키기 전에 대상체로부터 제1 생물학적 샘플, 예컨대, 혈액, 조직,

또는 세포를 수집하여, (i) 질환 활성도, (ii) 질환 상태 또는 (iii) 시스테아민 약동학 또는 약력학 중 하나를 반영하는 하나 이상의 바이오마커를 측정하는 단계. 질환 활성 마커의 예는 백혈구 시스틴의 수준; 아스파테이트 아미노전달효소(AST), 알라닌 아미노전달효소(ALT), 알칼리성 포스파타제(ALP) 및 감마-글루타밀 펩타이드 전이효소(GGT); 빌리루빈 수준(직접 및 간접); 프로트롬빈 시간의 수준; 알부민 수준; 이하의 군으로부터 선택된 1개 이상의 미토콘드리아 활성 마커: 글루타티온(GSH), 환원형 글루타티온(GSSH), 총 글루타티온, 총 혈청 티올, AOPPs(advanced oxidation protein products), FRAP(ferric reducing antioxidant power), 락트산, 피루브산, 락테이트/피루베이트 비, 포스포크레아틴, NADH(NADH+H^+) 또는 NADPH(NADPH+H^+), NAD 또는 NADP 수준, ATP 수준, 무산소성 역치(anaerobic threshold), 환원된 보조효소 Q, 산화된 보조효소 Q; 총 보조효소 Q, 산화된 사이토크롬 C, 환원된 사이토크롬 C, 산화된 사이토크롬 C/환원된 사이토크롬 C 비, 아세토아세테이트, β-하이드록시 부티레이트, 아세토아세테이트/β-하이드록시 부티레이트 비, 8-하이드록시-2'-데옥시구아노신(8-OHdG), 반응성 산소종의 수준, 산소 소비 수준(VO2), 이산화탄소 방출 수준(VCO2), 및 호흡률(VCO2/VO2)을 포함하는 간 효소의 수준을 포함한다. 약동학 마커의 예는 시스테아민의 혈장 또는 조직 수준을 포함한다; 약동학적 마커의 예는 시스테아미닐화된 단백질을 포함한다.

[0115] (b) 조성물의 투여 후에 또는 약물 요법을 변화(예컨대, 시스테아민 전구체, 용량 또는 투약 스케줄을 변화)시킨 후에, 대상체로부터 제2 생물학적 샘플, 예컨대, 혈액, 조직, 또는 세포를 수집하여, 제1 샘플로부터 수집한 제2 생물학적 샘플로부터의 동일한 하나 이상의 바이오마커를 단리시키는 단계;

[0116] (c) 선택적으로 단계(b)에서보다 약간 더 긴 시간 기간 동안 조성물의 투여 후에(또는 치료 요법의 변화 후에) 대상체로부터 제3 또는 추가의 생물학적 샘플, 예컨대, 혈액, 조직, 또는 세포를 수집하여, 제1 샘플로부터 수집된 제3 생물학적 샘플(및 선택적으로 추가의 샘플)로부터 동일한 하나 이상의 바이오마커를 단리시키는 단계;

[0117] (d) 제1 제1 생물학적 샘플로부터의 적어도 하나의 바이오마커를 제2, 제3 또는 추가의 생물학적 샘플로부터의 적어도 하나의 바이오마커와 비교하는 단계(여기서 시간 경과에 따른(즉, 바이오마커가 측정된 샘플 모두에 대해서) 적어도 하나의 바이오마커의 수준의 변화는 투약 간격의 과정에 걸친 치료에 대한 대상체의 반응의 수준 또는 투약 요법의 적합성을 나타낸다).

[0118] 또 다른 실시형태에 있어서, 투약 요법 조정에 따라 교번하는 반복적 바이오마커 측정이 특정 환자에 대한 개인화된 투약 요법을 결정하는데 사용된다.

[0119] 본 발명은 대상체의 모집에서 특정 대상체가 본 발명의 조성물에 의한 치료에 반응하는지의 여부를 결정하는 방법을 특징으로 하며, 해당 방법은 (i) 조성물의 투여 전에 대상체로부터 제1 생물학적 샘플을 수집하여, 제1 생물학적 샘플로부터 시스테아민, 시스테인, 또는 글루타티온 대사를 나타내는 하나 이상의 바이오마커를 단리시키는 단계; (ii) 조성물의 투여 후에 대상체로부터 제2 생물학적 샘플을 수집하여, 제2 생물학적 샘플로부터 시스테아민, 시스테인, 또는 글루타티온 대사를 나타내는 하나 이상의 바이오마커를 단리시키는 단계; 및 (iii) 제1 생물학적 샘플로부터의 적어도 하나의 바이오마커의 발현 수준을 제2 생물학적 샘플로부터의 적어도 하나의 바이오마커와 비교하는 단계(여기서 제2 생물학적 샘플로부터의 적어도 하나의 바이오마커에 비해서 제1 생물학적 샘플로부터의 적어도 하나의 바이오마커의 발현 수준의 변화는 치료에 대한 대상체의 반응 수준을 나타냄)를 포함한다. 바이오마커는 백혈구(WBC) 시스틴의 수준일 수 있거나, 또는 글루타티온(GSH), 환원형 글루타티온(GSSH), 총 글루타티온, AOPP(advanced oxidation protein products), FRAP(ferric reducing antioxidant power), 락트산, 피루브산, 락테이트/피루베이트 비, 포스포크레아틴, NADH(NADH+H^+) 또는 NADPH(NADPH+H^+), NAD 또는 NADP 수준, ATP 수준, 무산소성 역치, 환원된 보조효소 Q, 산화된 보조효소 Q; 총 보조효소 Q, 산화된 사이토크롬 C, 환원된 사이토크롬 C, 산화된 사이토크롬 C/환원된 사이토크롬 C 비, 아세토아세테이트, β-하이드록시 부티레이트, 아세토아세테이트/β-하이드록시 부티레이트 비, 8-하이드록시-2'-데옥시구아노신(8-OHdG), 반응성 산소종의 수준, 산소 소비 수준(VO2), 이산화탄소 방출 수준(VCO2), 및 호흡률(VCO2/VO2)을 포함하는 군으로부터 선택된 1개 이상의 미토콘드리아 활성 마커를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, 바이오마커는 생물학적 샘플에서 1종 이상의 유리 티올의 수준의 척도이다. 생물학적 샘플은 혈액, 조직 및 세포를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0120] 다른 양상에 있어서, 본 발명은, 병, 바이알, 앰플, 튜브, 패킷 및 카트리지를 포함하는 군으로부터 선택된 용기 내에 포장된, 멸균화된 본 발명의 조성물을 포함하고; 그리고 사용 설명서를 포함하는 키트를 특징으로 한다. 본 발명의 키트의 조성물은, 고체(예컨대, 정제 또는 캡슐), 분말 또는 과립, 겔 또는 액체 제형을 포함할 수 있다. 본 발명의 키트는 액체, 동결건조된 본말, 과립, 정제, 또는 캡슐로서 제조된 조성물의 제형을 포함할 수 있다. 본 발명의 키트는 용매, 용액, 또는 완충액을 더 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 컬러 코드

화거나 또는 글자와 숫자 문자로 표기되거나 또는 다르게는 제형의 유형(예컨대, 위체류, 즉시 방출, 지연 방출, 서방출, 결장-표적화된), 시스테아민 전구체의 유형(예컨대, 티올 대 다이설파이드 시스테아민 전구체, 또는 시스테아민으로의 1, 2, 3개 또는 그 이상의 분해 단계를 필요로 하는 시스테아민 전구체, 또는 1 대 2개의 시스테아민을 수득하는 시스테아민 전구체, 시스테아민 전구체의 화학적 동일성, 또는 더욱 간단히 짧은, 중간 및 긴 작용 조성물), 시스테아민 전구체(들)의 양, 만약 있다면, 생체내 시스테아민 생성 및 흡수 증강제의 유형, 또는 조성물이 식사와 함께 또는 특정 음식 또는 보충제와 함께 섭취되어야 하는지의 여부를 나타내도록 마킹될 수 있다.

[0121] 본 발명은 (i) 즉시 방출용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 활성 성분을 제1 단위 투약 형태의 약제학적 조성물(여기서 제1 활성 성분이 위에서 먼저 방출됨); 및 (ii) 적어도 1종의 약제학적 부형제를 포함하는 키트를 특징으로 한다. 키트는 (i) 위체류 방출을 위하여 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 활성 성분을 포함하는 제2 단위 투약 형태의 약제학적 조성물; 및 (ii) 적어도 1종의 약제학적 부형제를 더 포함할 수 있다. 선택적으로, 키트는 또한 (i) 지연 방출용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 활성 성분을 포함하는 제3 단위 투약 형태(단위 투약 형태)의 약제학적 조성물; 및 (ii) 적어도 1종의 약제학적 부형제를 포함한다. 또한, 키트는 (i) 서방출용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제4 단위 투약 형태의 약제학적 조성물; 및 (ii) 적어도 1종의 약제학적 부형제를 더 포함할 수 있다.

[0122] 상기 키트 중 임의의 것에 있어서, 키트는 (i) 결장-표적화된 방출용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제5 단위 투약 형태의 약제학적 조성물; 및 (ii) 적어도 1종의 약제학적 부형제를 더 포함한다.

[0123] 상기 키트 중 임의의 것에 있어서, 활성 성분은 판테테인, 판테틴, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 시스테아민 혼합된 다이설파이드, 판테테인 혼합된 다이설파이드, 4-포스포판테테인 혼합된 다이설파이드, 보조효소 A 혼합된 다이설파이드 또는 N-아세틸시스테아민 혼합된 다이설파이드를 포함하는 시스테아민 전구체이다.

[0124] 활성 성분은 시스테아민을 티올과 반응시킴으로써 형성된 시스테아민 혼합된 다이설파이드일 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 판테테인 또는 4-포스포판테테인을 티올과 반응시킴으로써 형성된 판테테인 혼합된 다이설파이드일 수 있다. 티올은 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올, 3-머캅토피루베이트, 시스테인, 시스테인 에틸 에스터, 시스테인 메틸 에스터, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인 아마이드, 호모시스테인, N-아세틸시스테아민, 시스테이닐글리신, 감마-글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글루타티온, 글루타티온 모노에틸 에스터, 글루타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 또는 다이에틸다이티오카밤산, 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산, 2,3-다이머캅토프로판설폰산, 2,3-다이머캅토-1-프로판올, 부실라민 및 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드. 또 다른 실시형태에 있어서, 티올은 시스테아민, 펜테테인, 4-포스포펜테테인, 다이포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올, 3-머캅토피루베이트, 시스테인, 시스테인 에틸 에스터, 시스테인 메틸 에스터, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인 아마이드, 호모시스테인, N-아세틸시스테아민, 시스테이닐글리신, 감마-글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글로타티온, 글로타티온 모노에틸 에스터, 글로타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 또는 다이에틸다이티오카밤산, 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산, 2,3-다이머캅토프로판설폰산, 2,3-다이머캅토-1-프로판올, 부실라민, 및 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드로부터 선택될 수 있되, 여기서 티올 또는 다이티올은 아세틸기, 글루타밀, 숙시닐, 페닐알라닐, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 폴레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기를 더 포함한다. 메특정 실시형태에 있어서, 혼합된 다이설파이드는, 시스테아민 및 N-아세틸-시스테인; 시스테아민 및 호모시스테인; 시스테아민 및 글로타티온; 시스테아민 및 펜테테인; 시스테아민 및 4-포스포펜테테인; 시스테아민 및 다이포스포-보조효소 A; 시스테아민 및 보조효소 A; 4-포스포펜테테인 및 보조효소 A; 펜테테인 및 N-아세틸-시스테인; 펜테테인 및 호모시스테인; 펜테테인 및 시스테인; 펜테테인 및 글로타티온; 판테테인 및 N-아세틸시스테아민 또는 2개의 시스테아민 및 다이하이드로리포산을 비롯한 군으로부터 선택된다. 특정 실시형태에 있어서, 혼합된 다이설파이드는 판테테인-N-아세틸-L-시스테인 다이설파이드, 판테테인-N-아세틸시스테아민 다이설파이드, 시스테아민-판테테인 다이설파이드, 및 이들의 염으로부터 선택된다.

[0125] 상기 키트 중 임의의 것에 있어서, 키트는 장용 코팅을 포함하는 지연 방출용으로 제형화된 활성 성분을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, 활성 성분은 복수의 장용 코팅된 마이크로입자를 포함한다.

[0126] 상기 키트 중 임의의 것에 있어서, 키트는 결장을 표적화하기 위하여 제형화된 활성 성분을 포함할 수 있다. 결장 표적화된 제형은 담체와의 공유 결합, pH 민감성 중합체, 미생물총 분해성 중합체, 생분해성 매트릭스 또는 하이드로겔, 다층 시간 방출 제형, 산화환원-민감성 중합체, 생체접착성 중합체, 삽투 제어 제형, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, pH 민감성 중합체는 pH 6.8, 6.9, 또는 7.0 초과에서 용해된다. 다른 실시형태에 있어서, 미생물총 분해성 중합체는 췌장 효소에 의해서가 아니라 장내 세균에 의해서 분해 가능하다.

[0127] 상기 키트 중 임의의 것에 있어서, 제1 단위 투약 형태는 섭취 후 약 10분 내지 30분 사이에 조성물로부터 방출될 수 있는 한편, 제2 단위 투약 형태는 섭취 후 약 1시간 내지 8시간 사이에 조성물로부터 방출된다.

[0128] 상기 키트 중 임의의 것에 있어서, 제1 단위 투약 형태는 경구 또는 직장 투여용으로 제형화될 수 있거나, 또는 분말, 액체, 정제, 또는 캡슐로서 제형화될 수 있다.

[0129] 상기 키트 중 임의의 것에 있어서, 제1 단위 투약 형태는 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 5,000㎎의 제1 활성 성분을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, (i) 제1 단위 투약 형태는 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 2,500㎎의 제1 활성 성분을 포함하고, (ii) 제2 단위 투약 형태는 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 3,000㎎의 제2 활성 성분을 포함한다. 또 다른 실시형태에 있어서, (i) 제1 단위 투약 형태는 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 600㎎의 제1 활성 성분을 포함하고; (ii) 제2 단위 투약 형태는 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 4,000㎎의 제2 활성 성분을 포함하며; (iii) 제3 단위 투약 형태는 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 800㎎의 제3 활성 성분을 포함한다. 또 다른 실시형태에 있어서, (i) 제1 단위 투약 형태는 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 600㎎의 제1 활성 성분을 포함하고; (ii) 제2 단위 투약 형태는 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 4,000㎎의 제2 활성 성분을 포함하며; (iii) 제3 단위 투약 형태는 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 800㎎의 제3 활성 성분을 포함하고; 그리고 (iv) 제4 단위 투약 형태는 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 800㎎의 제4 활성 성분을 포함한다.

[0130] 상기 키트 중 임의의 것에 있어서, 키트는 (i) 시스테아민 전구체 대사 증강제; 시스테아민 흡수 증강제; 또는 시스테아민 이화작용 저해제를 포함하는 단위 투약 형태의 약제학적 조성물; 및 (ii) 적어도 1종의 약제학적 부형제를 더 포함할 수 있다.

[0131] 상기 키트 중 임의의 것에 있어서, 약제학적 부형제는 탄산칼슘, 인산칼슘, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소수성 불활성 매트릭스, 카보머, 하이프로멜로스, 겔루시어(gelucire) 43/01, 도큐세이트 나트륨, 및 밀랍을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0132] **정의**

[0133] "즉시 방출"은 시뮬레이션된 위 매질에서 용해 방출 프로파일을 갖는 단위 투약 형태로 제형화된 활성제(예컨대, 시스테아민 전구체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)를 방출하는 모드를 의미하며, 상기 매질에서 활성제의 적어도 55%, 65%, 75%, 85%, 또는 95%가 미국약전 호환성 기구를 이용하여 시험하는 처음 2시간 이내에 방출된다.

[0134] "조절 방출"은 해부학적 방출 부위 또는 방출 속도 중 어느 한쪽, 또는 둘 모두에 대한 제어를 허용하는 방식으로 활성제(예컨대, 시스테아민 전구체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)를 이의 제형으로부터 방출시키는 모드를 의미한다. 일반적으로, 조절 방출 제형의 목적은, (예컨대, 즉시 방출 제형에 대해서) 치료적 약물 수준이 신체에 존재하는 시간 기간을 연장시키고, 그리고/또는 시스테아민 흡수 부위에 대해서 약물의 전달을 최적화시킴으로써, 24시간 기간에 투여되어야 하는 용량의 횟수를 저감시키는 것이다. 위체류, 지연 방출, 서방출 및 결장-표적화된 제형은 모두 조절 방출 제형의 예이다. 조절 방출 제형은 또한 동일한 용량 수준에서 투여된 즉시 방출 제형에 대해서 관찰된 것에 비해서 약물의 피크 농도(Cmax)의 저감(즉, 본 발명의 시스테아민 전구체의 경우에 저감된 시스테아민 Cmax)을 허용할 수 있다. 활성제의 조절 방출 제형은, 예를 들어, 활성 성분이 코팅으로부터 느리게 규칙적으로 침출되도록 신체에서 용해 또는 부식되는 것을 늦추는 매트릭스 물질에 활성제를 매립하거나, 매트릭스로부터 확산에 의해 또는 매트릭스의 표면의 침식에 의해, 또는 둘 다에 의해, 또는 반침투성 표면을 가진 겔의 형성에 의해 달성될 수 있으며, 여기서 약물은 반침투성 층을 느리게 빠져나간다.

[0135] "지연 방출"은, 실질적으로 온전하게 위의 산성 환경을 통과하여 소장의 더욱 염기성 환경에서 용해되어, 단위

투약 형태로 제형화된 활성제(예컨대, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)가, 해당 활성제의 25%, 20%, 15%, 10%, 또는 5% 미만이 시험의 처음 1시간 이내에 방출되는 시뮬레이션된 위 매질에서의 용해 방출 프로파일, 및 추가로 활성제의 적어도 55%, 65%, 75%, 85%, 또는 95%가 시험 처음 2시간 이내에 방출되는 pH 6.0 또는 6.3 또는 6.5에서 시뮬레이션된 장액의 용해 방출 프로파일을 갖는, 약제학적 제제, 예컨대, 경구 투여되는 제형을 의미한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 활성제(예컨대, 시스테아민 전구체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)의 지연 방출은 경구 투약 형태의 pH-민감성 장용 코팅의 사용에 기인한다. 장용 코팅은, 예를 들어, 신속 또는 느린(지속) 방출 제형과 조합될 수 있거나, 또는 약물이 방출되는 시간 기간을 연장하도록 둘 이상의 조합일 수 있다.

[0136] 용어 "서방출"(sustained release)(또한 문헌에서는 "지속 방출"(extended release)이라고도 지칭됨)은, 시뮬레이션된 소장액 중에 있을 때, 단위 투약 형태로 제형화된 활성제(예컨대, 시스테아민 전구체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)가, 해당 활성제의 적어도 10 내지 45%(즉, 15 내지 45%, 20 내지 45%, 25 내지 45%, 25 내지 45%, 35 내지 45%, 30 내지 45%, 또는 40 내지 45%)가 시험의 처음 3시간 이내에 방출되고 활성제의 65%, 75%, 85%, 90%, 93%, 95%, 또는 97% 이하가 8시간 이내에 방출되는 시뮬레이션된 위액 또는 장액에서의 용해 방출 프로파일을 갖도록, 동일 약물의 즉시 방출 제형에 비해서, 연장된 시간 기간, 예컨대, 6 내지 12시간 또는 그 이상에 걸쳐서 약물의 점차적인 방출을 제공하는 약물 제형을 지칭한다. 바람직하게는, 반드시는 아니지만, 서방출은 치료 중인 질환에 대해서 치료적 범위 이내인 연장된 시간 기간에 걸쳐서 약물의 실질적으로 일정한 혈중 수준을 초래한다. 바람직하게는 시스테아민 전구체의 서방출 제형은, 예를 들어, 5 내지 50μM, 5 내지 40μM, 5 내지 35μM, 5 내지 30μM, 5 내지 25μM, 5 내지 20μM, 또는 10 내지 50μM, 10 내지 45μM, 10 내지 40μM, 10 내지 35μM, 10 내지 30μM, 10 내지 25μM, 또는 10 내지 20μM 사이인 농도 범위 이내에 들어가는 혈장 시스테아민 수준을 산출한다.

[0137] 용어 "결장-표적화된"은, 결장(소장보다 훨씬 더 높은 장내 세균총의 밀도를 지님)에서 그리고 선택적으로 또한 원위 회장(위장관의 가장 알칼리성 영역으로 되는 경향이 있음)에서 약물 방출을 제공하는 제형, 또는 조성물을 지칭한다. 원위 회장 및 결장에 약물 방출을 표적화하기 위한 하나의 방법은 회장에서의 전형적인 pH인 pH 7 부근(예컨대, pH 6.8, pH 6.9, pH 7.0)에서 용해되는 pH 민감성 코팅을 사용하는 것이다. 회장에서 pH-의존적 약물 방출을 위하여 설계된 제형은 결장(특히 약물이 서방출 매트릭스에 매립된 경우)에서 약물을 매우 방출할 것 같고/같거나, 회장에서 방출된 시스테아민 전구체의 일부가 전구체 형태(즉, 시스테아민으로 아직 전환되지 않음)로 여전히 결장으로 통과할 수 있다. 다른 유형의 결장-표적화된 제형은, 타액, 위 또는 췌장 효소에 의해 분해될 수 있는 약물-포위 중합체를 분해시켜서 결장에 약물 전달을 시행할 수 있도록 장내 세균에 의해 만들어진 효소에 의존한다. 장내 미생물총의 밀도는 또한 원위 회장에서 높으므로, 장내 세균총은 중합체를 소화시키기 시작하고, 따라서 원위 회장에 약물을 방출시킨다. 회장- 및 결장 표적화된 제형은 일괄해서 본 명세서에서 결장-표적화된 제형으로서 지칭된다.

[0138] 용어 "단위 투약 형태"는 환제, 정제, 캐플릿, 경질 캡슐 또는 연질 캡슐과 같은 단위 용량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각 단위는 미리 결정된 양의 시스테아민 전구체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유한다. "경질 캡슐"은 약물 및 부형제의 고체 또는 액체 페이로드를 반송 가능한, 2-부분, 캡슐-형상의 용기를 형성하는 막을 포함하는 캡슐을 의미한다. "연질 캡슐"은 약물 및 부형제의 액체 또는 반고체 또는 고체 페이로드를 담지하는 단일 용기로 성형된 캡슐을 의미한다. 과립, 분말 및 액체는 또한 적절한 패키징을 이용해서 "단위 투약 형태"로 제공될 수 있다. 예를 들어 과립 또는 분말은 앰플, 바이알, 또는 플라스틱 용기에 사쉐 및 액체로 투여될 수 있다.

[0139] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "마이크로입자"는, 약물 제형에 이용되는 마이크로비드, 미소구체, 마이크로펠릿, 나노입자, 나노비드, 나노구체 또는 기타 다른 미립자를 지칭하며, 여기서 각 마이크로입자는 평균 직경이 0.05 내지 999 마이크로미터이다. 수십, 수백 또는 수천개의 이러한 마이크로입자가 단일 단위 투약 형태에 사용될 수 있으며, 예를 들어, 이들은 캡슐 내부에 포장되거나, 분말로서 제형화되거나 또는 액체에 현탁될 수 있다.

[0140] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은, 제제의 "유효량"이란 용어는, 환자에서 유익한 또는 바람직한 결과, 예컨대, 질환 차도를 나타내는데 충분한 양이며, 그와 같이, "유효량"은, 환자의 연령 및 체중, 질환에 걸린 장기(들) 질환 상태 또는 활성도 수준, 환자의 시스테아민에 대한 감도를 비롯한 질환의 속성 및 기타 인자를 비롯하여 적용되는 맥락에 따라서 좌우된다.

[0141] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "판테테인", "4-포스포판테테인", "데포스포-보조효소 A" 및 "보조효소 A"

뿐만 아니라, 위장관에서 이들 화합물 중 하나로 전환 가능한 임의의 유사체 또는 유도체는, 모두 D 거울상이성질체를 지칭한다(또한 경우에 따라서 가장 최근의 명명법을 이용해서 R 거울상이성질체라 지칭된다). 이들 화합물의 각각은, 또한 (R) 또는 (S) 형태로서 지칭되는, D(우선성) 또는 L(좌선성) 형태중 하나로 존재할 수 있는 판토테노일 모이어티 중의 카이럴 탄소를 함유한다. 오로지 D-판테테인 거울상이성질체는 판테테이나제에 대한 기질이고, 따라서, 시스테아민 전구체인 오로지 판테테인 거울상이성질체이다. 마찬가지로, 오로지 판테테인으로 전환 가능한 화합물의 D-거울상이성질체, 예컨대, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 및 보조효소 A는 본 발명의 조성물 및 방법에 유용하다.

[0142] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "다이설파이드 화합물"은 R1-S-S-R2 형태로 제2 황 원자에 화학적으로 결합된 황 원자를 함유하는 화합물을 지칭하며, 여기서 R1 및 R2는 유기 화합물이다. R1 및 R2는 동일 또는 상이할 수 있다. 다이설파이드 화합물은 일반적으로 2개의 티올의 산화에 의해 형성되고(즉, R1-S-H + R2-S-H는 R1-S-S-R2 + $2H^+$를 산출함), 2개의 티올에 환원에 의해 도로 가역적으로 전환될 수 있다(즉, R1-S-S-R2 + $2H^+$는 R1-S-H + R2-S-H를 산출함). 다이설파이드 화합물은 또한 1개 이상의 티올을 다이티올과 반응시킴으로써 형성될 수 있다(예컨대, R1-S-H + R2-S-H + H-S-R3-S-H는 R1-S-S-R3-S-S-R2 + $4H^+$를 산출하며, 여기서 R1, R2 및 R3은 유기 화합물이고, H^+는 수소 이온이다). 본 발명의 다이설파이드 화합물은 하기를 포함하는 생물학적으로 활성인 황-함유 화합물이다: 1) 식: C_2H_6NS-S-R1(식 중, R1은 유기 모이어티임)의 시스테아민 혼합된 다이설파이드 화합물: 2) 식: $C_{11}H_{21}N_2O_4S$-S-R1(식 중, R1은 유기 모이어티임)의 판테테인 다이설파이드 화합물, 3) 식: $C_{11}H_{22}N_2O_7PS$-S-R1(식 중, R1은 유기 모이어티임)의 4-포스포판테테인 다이설파이드 화합물, 4) 식: $C_{21}H_{34}N_7O_{13}P_2S$-S-R1(식 중, R1은 유기 모이어티임)의 데포스포-보조효소 A 다이설파이드 화합물, 5) 식: $C_{21}H_{35}N_7O_{16}P_3S$-S-R1(식 중, R1은 유기 모이어티임)의 보조효소 A 다이설파이드 화합물, 또는 6) 식: C_4H_8NOS-S-R1(식 중, R1은 유기 모이어티임)의 N-아세틸시스테아민 화합물. 추가의 다이설파이드는 다이티올을 이용해서 형성될 수 있는데, 이 화합물은 2개의 다이설파이드 결합을 형성할 수 있다. 적어도 하나의, 및 선택적으로 두 개의 다이설파이드 결합이 위장관에서 시스테아민으로 분해 가능한 화합물 또는 시스테아민에 있다. 대안적으로, 다이티올은 이러한 화합물 중 단지 하나인, 티올 형태로 남아 있는 다이티올의 제2 티올에 다이설파이드 결합되거나, 또는 제2 티올은, 예를 들어, 도 17에 나열된 티올을 비롯하여 임의의 티올에 결합된 다이설파이드일 수 있다. 위장관에서 시스테아민으로 분해 가능한 화합물은, 판테테인 이외에, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 또는 N-아세틸시스테아민, 또는 위장관에서 (예컨대, 화학적 또는 효소적 과정에 의해) 이들 5가지 화합물 중 하나로 전환 가능한 임의의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 본 명세서에서 "적합한 유사체 또는 유도체"라고 지칭되는 임의의 이러한 유사체 또는 유도체는 본 발명의 티올이며, 이들 5가지 화합물 중 하나를 대체할 수 있다. "혼합된 다이설파이드"는 상이한 2종의 티올로부터 형성된 다이설파이드이다. "시스테아민 혼합된 다이설파이드"는 시스테아민을 도 다른 (비-시스테아민) 티올과 연결하는 다이설파이드를 의미하고; "판테테인 혼합된 다이설파이드"는 판테테인을 다른 (비-판테테인) 티올과 연결하는 다이설파이드를 의미하는 등이다. 일반적으로, 혼합된 다이설파이드는 2개의 구성성분 티올의 더 간단한 것으로 분류된다(예컨대, 시스테아민-판테테인은 시스테아민 혼합된 다이설파이드로서 지칭된다). 다이설파이드 시스테아민 전구체를 형성하는데 유용한 티올은, 예컨대, L-시스테인, N-아세틸시스테인, 글루타티온, 도 17에 나열된 임의의 티올 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 다른 티올류를 포함한다. 몇 가지 예시적인 혼합된 다이설파이드가 도 2 내지 도 10에 예시되어 있다. 도 18 내지 도 21에서의 표는 도 17에서의 티올이 어떻게 통상 배합되어 다이설파이드를 형성하는지를 도시한다. 간략화 및 명확화를 위하여, 다이설파이드 결합을 통해서 연결된 2개의 티올의 명칭은 본 명세서에서 (예컨대, IUPAC 명칭을 이용한) 정식 화학명보다는 오히려 다이설파이드로 명명하여 사용된다. 따라서, 시스테아민-판테테인은 이들 2개의 화합물로부터 형성된 다이설파이드를 지칭한다. 그 규칙에 대한 3가지 중요한 예외는 다음과 같다: 2개의 판테테인을 반응시킴으로써 형성된 다이설파이드가 통상 판테틴으로 불리고, 2개의 시스테인을 반응시킴으로써 형성된 다이설파이드가 통상 시스틴으로 불리며, 2개의 시스테아민을 반응시킴으로써 형성된 다이설파이드가 통상 시스타민으로 불린다.

[0143] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "...반응시킴으로써 형성된 다이설파이드" 또는 "...반응시킴으로써 형성된 화합물"은 구체적으로는 2개의 지칭된 티올 간에 형성된 다이설파이드를 지칭한다. 예를 들어, 시스테아민-판테테인이라 지칭되는, 시스테아민을 판테테인과 반응시킴으로써 형성된 다이설파이드는, 시스테아민 분자와 판테테인 분자 간에 형성된 헤테로다이머를 의미한다. 이 정의는 2개의 지칭된 티올이 반응될 경우 실제로 일어날 수 있는 것을 반영하지 않는다. 즉, 시스테아민이 산화 조건 하에서 판테테인과 반응할 경우, 3개의 다이설파이드가 화학적 조건에 따라서 다양한 비율로 형성될 수 있다: 시스테아민-시스테아민(즉, 시스타민), 시

스테아민-판테테인(또한 본 발명의 목적과 동일한 판테테인-시스테아민) 및 판테테인-판테테인(즉, 판테틴). 실제 반응 생성물이 의미될 경우(즉, 3개의 다이설파이드의 혼합물), 텍스트는 명확하게 이를 기술한다.

[0144] "시스테아민 전구체"는, 생리학적 조건 하에 적어도 하나의 시스테아민으로 전환될 수 있는 화합물을 의미한다. 전환 수단은, 시스테아민 함유 다이설파이드(즉, 시스테아민 혼합된 다이설파이드)의 경우에 환원, 판테테이나제 기질(판테테인뿐만 아니라, 위장관에서 판테테인으로 대사적으로 전환 가능한 화합물, 예컨대, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 및 보조효소 A 및 적합한 이들의 유사체 또는 유도체)의 경우에 효소적 가수분해, 또는 환원 및 효소적 절단 둘 다를 포함한다. 전구체의 예는, 시스테아민 혼합된 다이설파이드, 판테테인 다이설파이드, 4-포스포판테테인 다이설파이드, 데포스포-보조효소 A 다이설파이드, 보조효소 A 다이설파이드 및 N-아세틸시스테아민 다이설파이드뿐만 아니라, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 및 N-아세틸시스테아민을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 및 보조효소 A(후자의 4종의 화합물은 시스테아민 전구체임) 간의 화학적 관계는 도 1에 예시되어 있다. 2개의 판테테인 분자(즉, 판테틴)의, 또는 2개의 4-포스포판테테인 분자의, 또는 2개의 데포스포-보조효소 A 분자의 또는 2개의 보조효소 A 분자의 또는 2개의 N-아세틸시스테아민 분자의 호모다이머는 또한 각각 다이설파이드 시스테아민 전구체 화합물인데, 그 이유는 구성성분인 티올이 모두 시스테아민 전구체이기 때문이다.

[0145] 시스테아민 전구체 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 또는 N-아세틸시스테아민, 또는 이들 중 임의의 것을 함유하는 다이설파이드와 관련하여 "적합한 유사체 또는 유도체"는, 화학적 과정에 의해서든지 또는 효소적 과정에 의해서든지 간에, 위장관에서 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 또는 N-아세틸시스테아민으로 전환 가능한 화학식을 의미한다.

[0146] "판테테인으로 전환 가능한 화합물"은 위장관에서 판테테인으로 분해될 수 있는 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 및 보조효소 A와 같은 화합물, 및 위장관에서 모 화합물로 전환될 수 있는 이들 화합물의 유사체 또는 유도체를 의미한다.

[0147] 다이설파이드와 관련하여 이용되는 "구성 성분 티올"은, 다이설파이드를 형성하도록 반응된 티올(및 선택적으로 다이티올) 화합물을 의미한다.

[0148] "시스테아민 함량"은, 화학적 및/또는 효소적 분해 시 생체내에서 시스테아민으로 전환 가능한 시스테아민 전구체의 중량에 의한 분율을 의미한다.

[0149] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등 없이, 건전한 의학적 판단의 범주 내에서, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 그리고 합리적인 유익/유해비에 상응하는 염을 나타낸다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 당업계에 충분히 공지되어 있다. 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 염은 문헌[Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977 및 *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008]에 기재되어 있다. 염은 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 또는 개별적으로 유리 염기기를 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시킴으로써 인시추로 제조될 수 있다. 대표적인 산 부가염은 아세테이트, 아디페이트, 알지네이트, 아스코베이트, 아스파테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 바이타트레이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄퍼설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 다이글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토바이오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타트레이트, 티오사이아네이트, 톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이드 등을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등뿐만 아니라, 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 아민 양이온을 포함하되, 이는 예컨대, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 다이메틸아민, 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 에틸아민 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0150] "위체류", "위-체류형" 등은, 연장된 시간 기간 동안, 바람직하게는 음식의 체류와 같은, 더 바람직하게는 음식의 체류보다 긴 동안 포유동물, 바람직하게는 인간의 위에서의 체류를 가능하게 하는 약제학적 조성물을 의미한다. 따라서, "위 체류"는, 예컨대, 위체류로 간주되지 않는 경구 전달 비히클 내에서 유리 형태로 전달된 경우

위에서 유지된 시간보다 긴 시간 기간 동안 위에서의 약물 조성물의 유지이다. 위체류 제형은 위로부터 정상 배출 시간보다 긴, 즉, 약 2시간보다 긴, 특히 약 3시간보다 긴, 통상 약 4, 6, 8 또는 10시간 이상의 기간 동안 위에서의 체류를 특징으로 할 수 있다. 위체류 제형은 식사 섭취 후에 전형적으로 약 3, 4, 6, 8, 10시간 또는 18시간 이상 동안 위에서 유지된다. 그러나, 본 발명에 따르면, 조절 방출형 위체류 약물 전달 시스템의 유지가 비절식 위에의 투여 후 48시간 초과 후에 관찰되지 않는, 바람직하게는 24시간 후에 관찰되지 않는 것임에 유의해야 한다. 위체류 제형은 부유성 또는 부양성 제형, 팽윤성 또는 팽창성 제형, 생체부착 또는 점막접착성 제형, 언폴딩 제형 및 자성 제형, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 2 이상의 유형의 위체류 제형의 조합은 단지 하나의 위체류 기전을 이용해서 위에서 체류를 유지하기 어려운 것으로 입증되었으므로 통상적이다. 위체류 제형은 바람직하게는 식사와 함께 투여된다.

[0151] 호환 가능하게 이용되는 "부유성", "부유" 및 "부양성"은, 본 발명의 조성물을 급식 상태에서 유미즙(절식 상태 또는 위 배출(gastric emptying) 후 상태의 위액)인 위 내용물의 표면 부근에 또는 그 위에 위치시키는 능력을 갖는 제형의 유형을 의미한다. 위 내용물 상에 부유하는 것은, 제형이 위 근육의 수축 동안 십이지장 내로 유문을 통해 추진되는 적은 기회를 가지며, 유문은 앉아 있거나 서있는 위치에 있을 때 위의 하부에 위치된다. 부유성 제형은 소립자(예컨대, 마이크론 규모), 중간 입자(예컨대, 밀리미터 규모) 또는 대형 입자(예컨대, 센티미터 규모)로 이루어질 수 있다. 대형 조성물은 본 명세서에서 설명되는 바와 같이 팽윤성/팽창성 기전을 통해서 동시에 작용할 수 있다. 임의의 크기 제형은 점막접착성 기전을 통해서 동시에 작용할 수 있다.

[0152] 호환 가능하게 사용되는 "팽윤성" 및 "팽창성"은, 위액 또는 유미즙과 같은 유체-함유 매체와의 접촉 시 이의 치수를 증가시키는 조성물의 능력을 의미한다. 바람직하게는, "팽윤성"은 최기 정제의 치수를 위로부터 용이하게 내보내지 못하는 크기로 증가시키는 것을 특징으로 한다. 위로부터의 청소는 유문을 통한 통과를 수반한다. 인간에서의 유문의 평균 휴지 직경은 급식 상태와 절식 상태에서 다르다. 급식 상태에서는 약 1 센티미터 이하이고, 절식 상태에서는 약 1.28 센티미터, 플러스 또는 마이너스 7 밀리미터이다. 바람직하게는 "팽윤성"은 조성물의 치수를 적어도 2차원에서 14㎜ 초과, 16㎜ 초과, 18㎜ 초과, 20㎜ 초과 또는 22㎜ 초과로 증가시키는 것을 수반하지만, 대안적으로 2차원 및 3차원 둘 다와 함께 1차원에서는 12㎜, 14㎜ 또는 16㎜ 초과이다.

[0153] "점막부착"은, 위장관을 라이닝하는 점막층에 부착되는 조성물의 능력을 의미한다. 위체류 제형의 경우에, "점막부착"은 위를 라이닝하는 점막층에의 부착을 의미한다. 점막부착은 위 체류 시간을 연장시키기 위한 몇 가지 수법 중 하나이지만, 위의 점막층은 비록 느리지만 연속해서 뒤집어져서 점막부착의 지속시간을 제한한다. 따라서 점막부착은 통상 연장된 위 체류 시간을 얻기 위하여 다른 위체류 방법과 조합된다. "생체부착"은 장세포의 표면 상의 분자를 비롯하여 위장관을 라이닝하고 있는 다른 분자에 부착되는 조성물의 능력을 의미한다.

[0154] 호환 가능하게 사용되는 "언폴딩" 또는 "형상-변화형"은, 유문을 통해 용이하게 통과하지 못하므로 위에서 연장된 기간 동안 유지되게 하는 크기 및/또는 기하학적 형태의 조성물로 변형되도록 위에서 언폴딩, 언코일링(uncoil), 언와인딩(unwind), 압축해제 또는 다르게는 개방되는 조성물의 능력을 의미한다. "언폴딩" 또는 형상-변화형 제형은 캡슐 내부에 제형화될 수 있다. 반드시는 아니지만 이상적으로는, 언폴딩된 또는 언래핑된(unwrapped) 상태에서 언폴딩 제형의 치수는 적어도 2차원으로 16㎜, 18㎜, 20㎜ 또는 22㎜ 초과이지만, 대안적으로 2 및 3차원과 함께, 오로지 1차원에서는 12㎜, 14㎜ 또는 16㎜ 이상이다.

[0155] "자성 제형"은 위 또는 소장에서 조성물의 체류를 연장된 기간 동안 수행하기 위하여 신체 외부에 위치된 자석 또는 자석들에 의해 생성된 외부에서 인가된 자계와 상호 작용 가능한 자석 또는 산재된 자화된 물질을 함유하는 조성물을 의미한다. 위-표적화된 조성물은 바람직하게는 적어도 위에서 음식이 유지되는 한, 더 바람직하게는 음식이 유지되는 것보다 더 길게 유지된다. 소장-표적화된 조성물은 바람직하게는 실질적으로 완전히 약물이 용해될 때까지, 또는 조성물을 적소에 유지하는 적합한 자성 강도의 소실까지, 어느 것이든 먼저 일어는 것에서 유지된다. 이용된 자석 또는 자성 재료는 인간 섭취를 위한 안전해야만 한다. 또한 외부의 자석은 위장관의 다른 영역, 예컨대, 결장에서 자석-함유 약제학적 조성물을 위치시키는데 사용될 수 있지만, 대부분의 경우에 자성 제형은 위체류 또는 소장-표적화된 제형의 유형이다.

[0156] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "치료적 유효량"은 질환을 개선시키거나 질환 활성도에 대한 대용으로서 작용하는 바이오마커를 조절하기 위하여 환자(인간 또는 비-인간 포유동물)에게 투여되어만 하는 양을 지칭한다. 신경변성, 대사, 섬유증, 허혈, 감염성, 신생물 및 유전병을 비롯하여 상이한 질환에 대한 임상 종말점은 광범위하게 다양하지만 일반적으로 당업계에 잘 알려져 있다. 특정 바이오마커는, 예를 들어, 하기를 포함할 수 있다: (i) 시스틴증을 지닌 환자에서 질환 통제를 위한 대용으로서 작용하는 백혈구(WBC) 시스틴 수준; (ii) 신경변성 질환을 지닌 환자에서 치료 반응을 측정하는데 사용될 수 있는, 하기 기구들을 포함하는 인지, 운동 또는

감정 상태의 지수: 전반적 임상 인상(Clinical Global Impression: CGI) 점수, CIBIC-Plus(Clinician Interview-Based Assessment of Change Plus Caregiver Input) 전체 점수, ADCS-CCGIC(Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinician's Global Impression of Change) 점수, ADAS-Cog(Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale) 점수, ADCS-ADLsev(Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modified for severe dementia) 점수, MMSE(Mini-Mental State Examination), NPI(Neuropsychiatric Inventory) 점수, UDHRS(Unified Huntington's Disease Rating Scale), MATTIS 시험, 홉킨스 트레일 메이킹 시험(Hopkins Trail Making Test), 언어 유창성 검사(categorical fluency), UPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale) 점수, 또는 PDSS-2(Parkinson's Disease Sleep Scale) 총 점수; (iii) 신경변성 질환 활성도의 생화학적 척도는 AD 바이오마커(예컨대, 혈장 베타-아밀로이드 단백질) 또는 뇌-유래 신경영양인자(BDNF) 수준을 포함하며; (iv) 대사 및 섬유증성 간 질환의 지수는 (NAFLD) 활성도 점수(NAS) 및 간 섬유증 점수를 포함하는 간 섬유증의 간 생검-기반 측정과 같은 해부학적 시험을 포함하고; (v) NAFLD, NASH, ASH 또는 유전성 간 질환에 대해서 HOMA-IR 및 adipo-IR 지수, 각각, 혈청 아미노전이효소 및 감마-글루타밀 펩타이드 전이효소(GGT) 수준, 혈중 CK-18 유래 단편에 의해 측정되는 바와 같은 간 및 및 지방 조직 인슐린 감도를 포함하는 간 건강의 생화학적 지수; (vi) 미토콘드리아병에 대한 질환 상태의 지수는 임상 종말점으로서의 NPMDS(Newcastle Pediatric Mitochondrial Disease Scale) 점수를 포함할 뿐만 아니라, (vii) 글루타티온, 총 혈청 티올, 아세토아세테이트, 베타-하이드록시부티레이트, 락테이트 또는 말론디이알데하이드(산화적 스트레스의 마커)의 수준을 포함하는 바이오마커. 다른 대용 질환 마커는 면역 반응, 유전자 또는 단백질 발현의 조절 또는 검증된 유동학적 질환 척도(예컨대, X-선, CT 스캔, MRI 스캔 또는 PET 스캔에 의해 평가됨)의 조절을 포함한다. 시스테아민 전구체의 치료적 유효량을 결정하는 방법은 고도로 질환 특이적이며, 상기 질환의 각각에서 특화된 임상의에게 잘 알려져 있다.

[0157] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는, 과도한 부작용(예컨대, 독성, 자극 또는 알러지 반응)이 없이 인간 및/또는 비-인간 포유동물에서 사용하기에 적합한 조성물의 제형에 (활성 성분과 함께) 포함된 천연 또는 합성 물질이다. 부형제는, 예를 들어, 부착방지제, 항산화제, 결합제, 코팅제, 압축 조제, 붕해제, 염료(컬러), 진정제, 유화제, 충전제(희석제), 필름 형성제 또는 코팅제, 착향료, 방향제, 활택제(유동 증강제), 윤활제, 보존제(항산화제 포함), 도장용 잉크, 흡착제, 현탁제 또는 분산제, 용매, 콜로이드 안정제, 감미제, 및 물을 포함할 수 있다. US FDA는 약물을 제형화함에 있어서 통상 사용되는 수 천종의 물질에 대한 정보를 포함하는 "비활성 성분"의 데이터베이스를 관리하고 있다. 데이터베이스는 제어 방출, 지연 방출, 서방출 또는 지속 방출 제형에 통상 사용되는 부형체를 검색할 수 있다. 부형제는 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 탄산칼슘, 인산칼슘(이염기성), 칼슘 스테아레이트, 카보머, 크로스카멜로스, 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈, 에틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 하이프로멜로스를 포함하는 셀룰로스 유도체, 도큐세이트 나트륨, 젤라틴, 겔루시레 43/01, 락토스, 마그네슘 스테아레이트, 말티톨, 만니톨, 메틸셀룰로스, 메틸 파라벤, 미세결정질 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 전호화 전분, 프로필 파라벤, 셀락, 이산화규소, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트, 솔비톨, 전분(옥수수), 스테아르산, 수크로스, 탤크, 이산화티타늄, 식물성 오일, 백랍, 황랍 또는 밀랍을 포함하는 왁스, 및 자일리톨을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 부형제는 또한 희석제(예컨대, 식염 및 수성 완충액 용액), 수성 담체, 비수성 담체, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대, 올리브유, 주입가능한 유기 에스터, 예컨대, 에틸 올레에이트를 포함할 수 있다. 특별한 특성을 갖는 조성물을 제형화하는데 유용한 부형제는 이하의 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 부문에 더욱 특히 기술되어 있다.

[0158] "장용 코어"는, 위를 통과함에 따라서 본 명세서에 기재된 활성 성분(들)(예컨대, 시스테아민 전구체 및 시스테아민 전구체 분해 및 흡수 증강제)을 보호하는 본 명세서에 기재된 제형에 첨가되는 제제 또는 화합물을 의미한다. 장용 코팅은 또한 약제학적 성분(예컨대, 시스테아민)의 자극으로부터 위를 보호한다. 상업적 장용 코팅 수법의 예는 하기를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다: AcrylEZE, Opadry, Nutrateric 및 Sureteric products(Colorcon, 펜실베니아주 웨스트 포인트 소재), Advantia Performance Specialty Coatings(International Specialty Products, 뉴욕주 웨인 소재), Kollicoat product line(BASF Corporation, 독일 루트비히스하펜 소재), Aquacoat 제품(FMC BioPolymer), Eastman C-A-P(Eastman Chemical Co. 테네시주 킹스맨 소재), Eudragit product line(Evonik Industries), 및 AQOAT, HP-50 및 HP-55 제품 라인(Shin Etsu Pharma). Ashland Specialty Ingredients, Encap Drug Delivery 및 Sanyo Chemical Industries, Ltd. 또한 장용 코팅 시스템을 판매한다. 장용 코팅 제형에 통상 이용되는 pH 감지 필름 형성용 중합체의 예는 하기를 포함

한다: (i) 셀룰로스계 중합체, 예컨대, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(예컨대, Aquacoat CPD, FMC; C-A-P, Eastman Chemical Co.), 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(예컨대, AquaSolve, Ashland Specialty Ingredients, 델라웨어주 윌밍턴 소재); (ii) 폴리메타크릴레이트, 예컨대, 1:1 및 1:2비의 폴리(메타크릴산-에틸 아크릴레이트)(예컨대, Eudragit L30D-55 및 Eudragit L100-55, Evonik Industries; AcrylEZE, Colorcon; Kollicoat MAE 30 DP 및 Kollicoat MAE 100 P, BASF Pharma Ingredients and Services; Polyquid PA-30, Sanyo Chemical Industries) 및 폴리(메타크릴산-메틸 메타크릴레이트); (iii) 폴리비닐 유도체, 예컨대, 폴리(비닐 아세테이트) 프탈레이트(예컨대, Sureteric, Colorcon); 및 (iv) 다른 공중합체, 예컨대, 스타이렌과 말레산의 공중합체의 하프 에스터, 비닐 에터와 말레산의 공중합체의 하프 에스터, 및 비닐 아세테이트와 크로톤산의 공중합체. 장용 코팅은 또한 셀락(예컨대, PROTECT, Sensient Pharmaceutical Coating Systems) 또는 알긴산나트륨 및 제인(Encap Drug Delivery)을 이용해서 제조되고 있다. 하이드록시프로필메틸셀룰로스는 또한 하이프로멜로스 또는 HPMC로도 지칭된다. 장용 코팅 제형에 통상 이용되는 다른 부형제의 예는 습식 미세결정질 셀룰로스, 습식 분말화된 셀룰로스, 젤란검, 및 스테아르산을 포함한다. 장용 코팅은 정제, 캡슐 및 마이크로입자를 비롯하여 각종 제형에 적용될 수 있다.

[0159] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "병용 요법"(combination therapy)은 본 발명에 따른 치료를 필요로 하는 환자(또는 비-인간 포유동물)에게, 본 명세서에 개시된 것 이외에, 본 명세서에서 전체적으로 기재되어 있지 않거나 또는 몇몇 경우에 상정되지 않은 약물이 부여되는 것을 의미한다. 병용 요법은 본 발명의 시스테아민 전구체 요법과 순차로(전에 또는 후에) 또는 동시에 행해질 수 있다.

[0160] "치료하는"은 질환 또는 장애를 치료하여 유리한 또는 바람직한 결과, 예컨대, 질환 징후 또는 증상의 개선 또는 질환 활성도 또는 질환 상태의 생화학적, 방사선학적, 행동학적 또는 물리적 마커의 향상을 얻을 목적을 위한 관리 요법을 환자에게 적용하는 것을 의미한다. 유리한 또는 바람직한 결과의 예는, 염증의 해소, 생화학적 불균형의 해소, 삶의 질의 향상, 인지 및 행동학적 상태의 향상, 운동 기능의 향상, 정서 및 감정 상태의 향상 또는 더욱 일반적으로는 하나 이상의 증상 또는 병태의 경감 또는 개선; 질환의 정도의 축소; 질환 상태의 안정화; 질환 확산의 예방; 질환의 진행의 지연 또는 늦춤; 질환, 장애 또는 병태의 개선 또는 일시적 완화; 및 상당한 질환 징후의 부분적인 또는 완전한 차도를 포함할 수 있지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0161] 용어 "동물"은 인간 및 비-인간 포유동물 둘 다를 의미하도록 의도된다.

[0162] "전달하는"은, 본 명세서에 기재된 활성 성분(들)을, 해당 활성 성분(들) 및 (선택적으로) 1종 이상의 담체 및/또는 희석제 및/또는 애주번트 또는 다른 부형제를 함유하는 정제, 캡슐, 액체, 분말, 과립, 마이크로입자, 사쉐, 좌제 등(일괄적으로 "약제학적 조성물" 또는 단지 "조성물"이라 지칭됨)의 경구 투여에 의해 제공 및/또는 투여하는 것을 의미한다. 조성물은, 해당 조성물이 하루 소정 시간에 또는 음식(예컨대, 특정 유형 또는 양의 음식), 액체, 식사(식사의 유형에 대한 상세 포함) 또는 다른 약물과 함께 섭취되어야 하는지의 여부, 및 환자가 약물 투여 후에 소정 시간 기간 동안 똑바로 서있는지 앉아있는지의 여부에 관한 지시사항뿐만 아니라, 조성물의 포장 또는 표면 상에 임의의 컬러 코드 부여 또는 숫자와 문자 기호 텍스트의 설명을 포함하는 전달에 대한 지시사항과 함께 제공될 수 있다.

[0163] 몇 가지 질환 두문자어, 유전자 명칭 및 기타 의료 용어는 약어로 표현된다. 질환 두문자어는 MELAS(Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) 및 MERRF(Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers)를 포함한다. 유전자 명칭은 DNA 중합효소 감마, 미토콘드리아 DNA 중합효소의 촉매 소단위를 암호화하는 POLG; 유기 양이온 수송체 1, 2 및 3를 암호화하는 OCT1, OCT2 및 OCT3(각각 SLC22A1, SLC22A2 및 SLC22A3으로 공지됨); 판토테네이트 키나제 2를 암호화하는 PANK2; 판테테이나제라고도 알려진, 바닌(vanin) 1을 암호화하는 VNN1; GPI-80 및 또한 판테테이나제로도 알려진, 바닌 2를 암호화하는 VNN2를 포함한다.

[0164] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 "시스테아민 민감성 질환"은 시스테아민이 유효한 치료일 수 있다는 증거가 있는 질환을 의미한다. 그 증거는 포유동물(예컨대, 인간, 개, 마우스, 래트, 원숭이, 토끼)에서 질환의 임상 또는 전임상 연구로부터, 또는 질환 기전의 시험관내 연구로부터 유래될 수 있다. 시스테아민 민감성 질환은 광범위하게 다양한 징후 및 발병을 갖는 질환의 광범위한 이종 군을 구성한다. 시스테아민 효능의 증거가 있는 질환 및 장애는 시스테아민 효능의 기전이 항상 명확하지는 않고 미지의 작용기전일 수도 있는 중요한 통지와 함께 발병에 따라서 분류될 수 있다. 시스테아민 민감성 질환의 중요한 범주는 (i) 시스틴증이 가장 잘 알려진 시스틴 수송 장애; (ii) 신경변성 및 간 질환을 비롯하여 산화적 손상과 연관된 장애; (iii) 신경변성 질환, 유전

성 미토콘드리아병, 돌연변이체 MECP2 및 POLG와 연결된 질환을 비롯하여 병리학적 효소 활성도와 연관된 장애; (iv) 신장, 간 또는 폐의 섬유증을 비롯한 섬유증성 장애; (v) 대사 증후군 X, 당뇨병 및 넓은 비-알코올성 지방간 질환, 궁극적으로 비-알코올성 지방간염(NASH)으로 되는 것을 비롯한 대사 장애; (vi) 소정의 바이러스 감염(예컨대, 인플루엔자), 세균 감염(예컨대, 슈도모나스 아에루기노사(pseudomonas aeruginos)) 및 기생충 감염(예컨대, 말라리아)을 비롯한 감염성 질환; (vii) 심장 및 다른 장기의 허혈성-재관류 손상을 비롯한 허혈성 질환; (viii) 비정상 아디포넥틴 대사와 연관된 질환; 및 (ix) 암뿐만 아니라 암 요법의 유해한 효과의 개선을 포함한다.

[0165] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "약"은 인용된 값의 ±20%를 의미한다.

도면의 간단한 설명

[0166] 도 1은 보조효소 A의 화학 구조를 도시한 것으로, 이 보조 효소로부터 데포스포-보조효소 A 분자, 4-포스포판토테인 분자, 판테테인 분자, 판토텐산 분자, 또는 시스테아민 분자가 효소 촉매화 반응에 의해 유도될 수 있다(도 11에 도시됨).

도 2는 본 발명의 다이설파이드의 두 화학 구조를 도시한다. 상부에 있는 화학 구조는 좌측에 시스테아민을 그리고 우측에 제2 티올(R-S-로 표시됨)을 갖는 혼합된 시스테아민 다이설파이드 분자를 도시한다. 하부에 있는 화학 구조는 좌측에 판테테인을 우측에 제2 티올(R-S-로 표시됨)을 갖는 판테테인 다이설파이드를 도시한다. 도 3, 도 4 및 도 5는 예시적인 혼합된 시스테아민 다이설파이드를 도시한다. 기타 혼합된 시스테아민 다이설파이드는, 도 18 및 도 21에 개략적으로 도시된 바와 같이, 도 17에 나열된 티올로 형성될 수 있다.

도 3은 예시적인 시스테아민 혼합된 다이설파이드의 4가지 화학 구조를 도시한다. 구체적으로는, 혼합된 시스테아민 다이설파이드는 라벨로 표시된 바와 같이 파트너 티올인 알릴 머캅탄, L-시스테인, L-시스테인 에틸 에스터 및 N-아세틸시스테인으로 도시된다.

도 4는 예시적인 시스테아민 혼합된 다이설파이드의 2가지 화학 구조 및 예시적인 N-아세틸시스테아민 혼합된 다이설파이드의 1가지 화학 구조를 도시한다. 2개의 시스테아민 혼합된 다이설파이드는 시스테아민과 N-아세틸시스테아민 및 시스테아민과 N-아세틸시스테인 아마이드 사이에 형성된다. 또한 (라벨로 표시된 바와 같이) N-아세틸시스테아민과 N-아세틸시스테인 아마이드 사이에 형성된 혼합된 다이설파이드가 도시되어 있다.

도 5는 라벨로 표시된 바와 같이 시스테아민과 판테테인 사이 그리고 시스테아민과 글루타티온 사이에 형성된 예시적인 시스테아민 혼합된 다이설파이드의 2가지 화학 구조를 도시한다.

도 6은 시스테아민과 보조효소 A 사이에 형성된 예시적인 시스테아민 혼합된 다이설파이드의 화학 구조를 도시한다.

도 7은 2가지 화학 구조를 도시한다. 상부에 있는 것은 판테테인과 시스테인 사이에 형성된 예시적인 판테테인 혼합된 다이설파이드이다. 하부에 있는 것은 판테테인으로 형성된 예시적인 N-아세틸시스테아민 혼합된 다이설파이드이다.

도 8은 2가지 예시적인 혼합된 다이설파이드의 화학 구조를 도시하는데, 하나는 라벨로 표시된 바와 같이 판테테인과 N-아세틸시스테인 사이에 형성된 것이고, 다른 하나는 다이티올 다이하이드로리포산과 2개의 시스테아민 사이에 형성된 것(다이하이드로리포산의 두 티올의 각각에 결합된 하나의 다이설파이드)이다.

도 9는 판테테인과 글루타티온 사이에 형성된 예시적인 판테테인 혼합된 다이설파이드의 화학 구조를 도시한다.

도 10은 4-포스포판테테인과 보조효소 A 사이에 형성된 예시적인 4-포스포판테테인 혼합된 다이설파이드의 화학 구조를 도시한다.

도 11은 세포내 대사(실선)와 위장관에서 일어나는 이화작용 반응(점선) 둘 다를 포함하는, 보조효소 A, 판테테인 및 시스테아민 대사 경로의 일부의 개략적 도해이다. 일부 반응은 두 개소에서 일어난다(예컨대, 포스파타제는 세포질과 위장 내강에 존재한다). 화합물은 표준형으로 명기되어 있고, 효소는 이탤릭체로 명기되어 있다. 화합물과 효소는 둘 다 도면에 도시된 것으로 다양한 대안적인 명칭을 갖는다. 이 도면은 보조효소 A, 판테테인 및 시스테아민 대사의 완전한 표현은 아니고, 단지 보조효소 A, 데포스포-보조효소 A, 4-포스포판테테인 및 판테테인이 내장에서 시스테아민(및 판토테네이트)으로 이화작용될 수 있는 것을 전달하기 위하여 의도된 것이다.

도 12는 위장(GI)관의 해부구조를 개략적 형태로 도시한다(상부). 아래쪽에 있는 것은 본 발명의 시스테아민 전구체로부터 시스테아민의 생체내 생성 및 흡수와 관련된, GI관, 소정의 해부학적 및 생리학적 파라미터의 각 부

분에 대해서 요약한 표이다. 특히, 이 표는 시스테아민 형성 및 흡수가 일어나는 해부학적 부위, 그리고 시스테아민 전구체로부터(예컨대, 다이설파이드 결합 환원 및 판테테이나제 절단을 통해서) 시스테아민의 생체내 생성률 및 GI관을 따라 (예컨대, 유기 양이온 수송체 1, 2 및 3에 의한) 시스테아민 흡수율에 영향을 미치는 생리학적 수준을 나타낸다. 예를 들어, pH는 다이설파이드 교환 반응에 영향을 미친다. 글루타티온(GSH)의 수준은 산화환원 환경에 대한 대용물이며, 이는, 다이설파이드 시스테아민 전구체의 환원을 비롯하여 다이설파이드 및 티올의 산화된 형태와 환원된 형태 간의 평형에 영향을 미친다. 판테테인 소화 효소 및 시스테아민 수송체의 수준과 함께 흡수 표면적 및 이행 시간은, 판테테인으로부터의 시스테아민 생산률 및 후속의 시스테아민 흡수율에 영향을 미친다. 도면에 있어서의 기타 생리학적 변수는 소정 유형의 제형의 성능에 영향을 미친다. 예를 들어, 몇몇 유형의 위체류 제형은 유문을 통한 통과를 방지하는 크기로 팽창되고; 몇몇 pH 민감성 약제학적 코팅은 십이지장에서 대략 pH 5.5, pH 6 또는 pH 6.5에서 용해되는 한편, 다른 코팅은 회장의 더욱 전형적인 대략 pH 7에서 용해되며; 몇몇 유형의 결장-표적화된 제형은, 부분적으로는 인간(또는 포유류) 효소에 의한 소화에 저항성이지만 장내 세균에 의해 생산된 효소에 의해 소화될 수 있는 중합체로 구성되며, 이에 따라서 상기 중합체로 공동-제형화된 시스테아민 전구체의 방출을 초래한다. 표에서 제공된 값 또는 범위는 문헌 소스로부터 유래되지만, 통상의 인간 변동의 전체 범위를 망라하지 않을 수도 있다. 그럼에도 불구하고, 표시된 변동의 정도는 부분적으로는 임상적으로 관찰된 시스테아민 흡수 및 대사에서의 광범위한 개체간 변동을 설명한다.

도 13은 시스테아민 전구체의 분류 및 이들의 침묵 약리학적 특성의 몇몇을 도시한 표이다. 시스테아민 전구체는 (i) 이들이 티올 또는 다이설파이드인지의 여부, (ii) 다이설파이드인 경우, 이들이 시스테아민-함유 혼합된 다이설파이드(시스테아민-판테테인 포함), 판테테인-함유 다이설파이드(스테아민-판테테인 제외)인지, 또는 위장관에서 판테테인으로 분해 가능한 다른 티올을 함유하는지의 여부, 및 (iii) 많은 시스테아민이 (# 기호 하에) 화학적 환원 및/또는 효소적 분해 시 어떻게 생성되는지에 따라서 표의 좌측(하부)에 분류된다. "다른 티올 또는 다이티올"은 임의의 다이티올뿐만 아니라, 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 또는 N-아세틸시스테아민이 아닌 임의의 티올을 의미한다. (예시적인 티올 및 다이티올에 대해서는 도 17 참조). "다른 티올"을 함유하는 다이설파이드 시스테아민 전구체의 분해로부터 생성된 시스테아민의 수는 1개이지만, 다이티올을 함유하는 다이설파이드 시스테아민 전구체는 하나의 다이티올이 예를 들어 2개의 시스테아민을 결합시킬 수 있기 때문에 분해 시 1개 또는 2개의 시스테아민을 수득할 수 있다(티올과 다이티올이 조합될 수 있는 방법의 요약에 대해서는 표 21 참조). 이 표는 또한 어떤 화학적 및/또는 효소적 단계가 시스테아민 전구체의 각 부류로부터 시스테아민을 생성하는데 필요로 되는지를 "시스테아민을 생성하는 단계" 하에 표시하고 있다. 예를 들어, 시스테아민 + 또 다른 티올(예컨대, 시스테인)을 함유하는시스테아민 혼합된 다이설파이드는 단지 1 단계: 다이설파이드 결합 환원을 필요로 한다. 마찬가지로 티올 판테테인은 단지 1 단계: 판테테이나제 절단을 필요로 한다. 다른 시스테아민 전구체는 2개의 단계를 필요로 한다. 예를 들어 판테테인 호모다이머 판테틴은 다이설파이드 결합 환원에 이어서 판테테이나제 절단을 필요로 한다. 또 다른 시스테아민 전구체는 3개 이상의 단계를 필요로 한다. 예를 들어 4-포스포판테테인 호모다이머는 다이설파이드 결합 환원, 포스파타제 절단 및 판테테이나제 절단을 필요로 한다. 데포스포-보조효소 A 및 보조효소 A 함유 다이설파이드는 추가의 단계를 필요로 한다. 몇몇 다이설파이드 시스테아민 전구체에서 시스테아민으로의 분해 단계의 수는 표에 나타낸 바와 같이 다이설파이드 결합 환원에 의해 생성된 2개의 티올 간에 차이가 있다. 표는 추가로 시스테아민의 생체내 생성을 증대시키기 위하여 공동-제형화 또는 병용-투여될 수 있는 화합물의 부류를 도시하고, 그리고 어느 부류(들)의 증강제가 시스테아민 전구체의 각 부류에 대해서 유용한지를 도시한다. 예를 들어, 임의의 다이설파이드 시스테아민 전구체는 다이설파이드 결합 환원을 촉진시키기 위하여 환원제(표에서 RA로 약칭됨)와 생산적으로 공동-제형화 또는 병용-투여될 수 있다. 시스테아민 전구체 즉, 또는, 판테테인, 또는 판테테인으로 분해될 수 있는 임의의 티올을 포함하는 것은 효소 판테테이나제의 유도제(표에서 PI로 약칭됨)와 생산적으로 공동-제형화 또는 병용-투여될 수 있다. 판테테인 다이설파이드는 환원제 및 판테테이나제 유도제 둘 다와 생산적으로 공동-제형화 또는 병용-투여될 수 있다. 시스테아민 흡수 증강제(예컨대, 유기 양이온 수송체와 같은 시스테아민 수송체의 유도제), 또는 시스테아민 이화작용 저해제는 표에 표시되어 있지 않은데, 그 이유는 이러한 화합물은 시스테아민 전구체의 모든 부류와 생산적으로 공동-제형화 또는 병용-투여될 수 있기 때문이다. 가장 우측(상부)에서 표는 생성한다 시스테아민을 생성하는데 요구되는 분해 단계의 수, 시스테아민의 수율, 또는 생체내 시스테아민 생성 증강제의 존재에 의해 영향받을 수 있는 상이한 부류의 시스테아민 전구체의 핵심적인 약리학적 특성을 몇 단어로 요약하고 있다. 제공된 매우 짧은 기술은 완전하지 않으므로, 제한으로서 해석되어서는 안 된다.

도 14는 예시적인 약제학적 조성물의 예시도이다. 하기를 포함하는 예시적인 조성물의 핵심적인 특성을 도시한다: (i) 투약 형태의 유형(예컨대, 정제, 캡슐, 분말, 액체), (ii) 약물 방출의 해부학적 국재화에 관한 제형의

특성(예컨대, 위체류 제형은 위에서 유지되고; 장용 코팅 제형은 소장에서 약물을 방출하도록 설계될 수 있으며; 결장-표적화된 제형은 회장 또는 결장에서 약물을 방출하도록 설계됨)뿐만 아니라 (iii) 약물 방출의 지속 기간(즉시 방출: IR, 또는 서방출: SR), (iv) 시스테아민 전구체(들)의 유형, (v) 용량(범위로서 제공됨), (vi) 존재할 경우, 생체내 시스테아민 생성의 공동-제형화된 증강제(들)의 유형, (vii) 증강제 화합물의 용량(범위로서 제공됨), (viii) 음식(예컨대, 사과소스 또는 요거트) 또는 식사(예컨대, 저녁)과 함께 조성물을 투여하기 위한 권장 사항, 또는 음식이 옵션인지의 여부("음식 OK"), (ix) 위장관 내 시스테아민 전구체 방출 부위(들), 및 (vii) 시스테아민이 생체내에서 (예컨대, 다이설파이드 결합 환원 또는 판테테이나제 절단에 의해) 생성되는 부위. 도 13에서의 조성물은 각각 약물 방출 부위 및 시간에 관하여 단일 유형의 제형으로 제한된다. 이러한 조성물(도면에 도시되지 않은 많은 변수를 포함함)은 각종 조합으로 투여될 수 있어, 용량을 개별화하기 위한 유연성을 제공한다. 더 많은 활성 성분 및/또는 더 많은 복합 제형과 함께 기타 예시적인 조성물은 도 14 및 도 15에 도시되어 있다.

도 15는 (i) 1개 또는 2개의 약물 방출 프로파일 - 예를 들어 조성물 G는 즉시 방출 성분과 서방출 성분을 포함함; (ii) 적어도 2가지 유형의 시스테아민 전구체(들) 및 최대 2종의 증강제를 갖는 예시적인 약제학적 조성물의 예시도이다. 약물 방출 및 시스테아민 전구체의 시스테아민으로의 생체내 전환 부위(들)에서 음식과 함께 또는 음식 없이 투여를 위한 권장이 제공된다. 예시적인 조성물, 및 도시되지 않은 많은 다른 것들이 각종 비율로 조합될 수 있다.

도 16은, 2종 이상의 조성물이 함께 또는 짧은 시각 간격에 걸쳐서 순차로 투여되는, 예시적인 다회 용량 요법의 예시도이다. 예시적인 조성물의 핵심적인 특성은 도 14 및 도 15에 도시되어 있다. 시스테아민 전구체가 아니라 시스테아민 전구체 분해 증강제(예컨대, 환원제)를 제공하는 조성물의 예가 포함된다. 별도의 증강제 제형은 생체내 시스테아민 생성 또는 흡수를 최적화하기 위하여 시스테아민 전구체-함유 조성물과 함께 각종 비율로 병용-투여되는 것을 허용한다. 별도의 증강제 제형은 또한 생체내 시스테아민 생성 또는 흡수를 최적화하기 위하여 증강제 방출의 부위 또는 타이밍의 제어를 허용한다.

도 17은 다이설파이드유형 시스테아민 전구체를 제조하기 위하여 배합될 수 있는 티올-유형 시스테아민 전구체(화합물 2 내지 6)인 예시적인 티올 및 다이티올의 일람이다. 각 티올 또는 다이티올에 대한 화학식, 화학 초록 서비스(CAS) 등록 번호 및 분자식이 표시되어 있다. 몇몇 경우에, CAS 번호는 특정 거울상이성질체에 특이적이다. 각 티올은 도 18 내지 도 21에서 이들 티올에 대한 간결한 참조를 용이하게 하기 위하여 번호 매겨져 있다(도 17의 가장 좌측 열).

도 18은, 도 17에서의 티올 및 다이티올이 다이설파이드 시스테아민 전구체의 두 부류: 시스테아민 혼합된 다이설파이드와 판테테인 다이설파이드를 만들기 위하여 어떻게 배합될 수 있는지를 나타낸 2개의 표를 포함한다. 이들 2개의 표의 각각에서 5개의 열은 좌측으로부터 일람된다:

(i) 도 17의 가장 좌측열에서 번호로 지칭된, 다이설파이드를 형성하기 위하여 반응된 2개의 티올(티올은 1 내지 29번으로 번호 매겨지고 다이티올은 30 내지 35로 번호 매겨진다). 따라서, 예를 들어, 표기 "1+28"은 티올 1(시스테아민)을 티올 28(티오프로닌)과 반응시킴으로써 형성된 다이설파이드를 나타낸다. 좌측 표에서 다이설파이드의 전체는 시스테아민(화합물 1) + 제2 티올(화합물 2 내지 35 중 임의의 것)을 포함한다. 우측 표에서 다이설파이드의 전체는 판테테인(화합물 2) + 제2 티올(화합물 2 내지 35 중 임의의 것)을 포함한다.

(ii) 첫 번째 열에 나타낸 다이설파이드의 공식 분자량(MW); 예를 들어 다이설파이드 1 + 28의 MW는 238.35 달톤이다(2개의 구성성분 티올 마이너스 2의 질량의 합계는 2개의 소실된 양자를 설명한다). 단, 티올 13 및 14(L-시스테인 에틸 에스터 HCl 및 L-시스테인 메틸 에스터 HCl)의 경우에, 염 형태의 질량이 사용된다. 유리 다이설파이드의 실제 질량은 표시된 질량보다 적은 36.46 달톤이다.

(iii) 생체내에서 시스테아민 전구체의 분해 시 생성될 수 있는 시스테아민의 수. 다이설파이드는 볼드체의 수평선 위쪽에 나열된 2개의 시스테아민을 수득하는 것과 아래에서 1개의 시스테아민을 수득하는 것으로 선별된다.

(iv) 생체내에서 유리 시스테아민으로 전환 가능한 시스테아민 전구체의 분율. 예를 들어, 시스테아민으로 전환될 수 있는 다이설파이드 1 + 28의 238.35 달톤의 분율은 32.4%이다. 하나의 시스테아민을 수득하는 다이설파이드는, 높은 것에서부터 낮은 것으로, 시스테아민으로 전환 가능한 그들의 분자량의 분율로서 랭크된다.

(v) 다이설파이드 시스테아민 전구체로부터 시스테아민을 수득하는데 필요로 되는 분해 단계(화학적 또는 효소적)의 개수. 두 티올이 시스테아민으로 분해 가능한(또는 2개의 티올 중 하나가 시스테아민 자체인), 위에서 수

평의 볼드체의 선 위쪽의 다이설파이드에 대해서, 2개의 번호가 제공되는데, 이는 다이설파이드의 각 티올 구성 성분에 대한 단계의 개수를 나타낸다. 2개의 번호의 순서는 2개의 티올이 표의 첫 번째 열에 나열되는 순서에 상당한다. 티올 중 단지 하나만이 시스테아민으로 분해 가능한(수평의 볼드체 선 아래쪽) 다이설파이드에 대해서, 단지 하나의 번호가 표시되는데, 이는 그 티올에 대한 분해 단계의 개수를 나타낸다. 예를 들어, 다이설파이드 표 1B에서, "2+5"로 표시된 다이설파이드는 보조효소 A(티올 5)에 결합된 판테테인(티올 2) 다이설파이드를 의미한다. 이 다이설파이드의 MW는 1,352.36이다. 내장에서 분해 시, 이 다이설파이드는 2개의 시스테아민을 수득한다. 2개의 시스테아민은 함께 154.3 달톤을 나타내는데 이는 제4열에 나타낸 바와 같이 다이설파이드의 질량의 11.4%이다. 다이설파이드로부터 2개의 시스테아민으로의 분해 경로는, 판테테인 모이어티의 경우에 2개의 단계(단계 1: 다이설파이드 결합 환원, 단계 2: 판테테이나제 절단)를 포함하고, 보조효소 A 모이어티의 경우에 4개 이상(4+로 나타냄)의 단계를 포함한다(단계 1: 다이설파이드 결합 환원, 단계 2: 뉴클레오타이드의 탈착을 촉매한 엑토뉴클레오타이드 다이포스파타제(다른 이화작용 경로가 가능함), 단계 3: 판테테인으로의 탈인산화, 단계 4: 판테테이나제 절단). 따라서, 제5열에서의 번호 2/4+는, 판테테인 및 보조효소 A 모이어티의 각각에 대한 다이설파이드로부터 시스테아민으로의 분해 단계의 개수를 나타낸다.

도 19는 도 17에서의 티올 및 다이티올이 두 부류의 다이설파이드 시스테아민 전구체: 4-포스포판테테인 다이설파이드 및 데포스포-보조효소 A 다이설파이드를 제조하기 위하여 어떻게 조합될 수 있는지를 도시한 2개의 표를 포함한다. 2개의 표의 각각에서 5개의 열은 도 18에서와 동일한 정보를 제공한다. 재차, 티올 13 및 14(L-시스테인 에틸 에스터 HCl 및 L-시스테인 메틸 에스터 HCl)의 경우에, 염 형태의 질량이 사용되는 것임에 유의해야 한다. 유리 다이설파이드의 실제 질량은 도시된 것보다 적은 36.46 달톤이다.

도 20은 도 17에서의 티올 및 다이티올이 두 부류의 다이설파이드 시스테아민 전구체: 보조효소 A 다이설파이드 및 N-아세틸시스테아민 다이설파이드를 제조하기 위하여 어떻게 조합될 수 있는지를 도시한 2개의 표를 포함한다. 2개의 표의 각각에서 5개의 열은 도 18에서와 동일한 정보를 제공한다. 재차, 티올 13 및 14(L-시스테인 에틸 에스터 HCl 및 L-시스테인 메틸 에스터 HCl)의 경우에, 염 형태의 질량이 사용되는 것임에 유의해야 한다. 유리 다이설파이드의 실제 질량은 도시된 것보다 적은 36.46 달톤이다.

도 21은 다이티올이 생체내에서 분해 시 2개의 시스테아민(상부 표) 또는 1개의 시스테아민(하부 표)를 수득 가능한 다이설파이드를 제조하기 위하여 어떻게 2개의 티올에 접합될 수 있는 지를 도시한 2개의 표를 포함한다. 티올 및 다이티올의 번호 매김은 도 17에서와 마찬가지이다. 각각의 표 내에서, 다양한 가능한 다이티올-티올-티올 조합은 간결화를 도모하기 위하여 다이티올 모이어티(화합물 30 내지 35)에 의해 그룹화되고, 각 그룹에 대한 분자량 및 시스테아민 수율이 범위에 따라서 제공된다. 3가지 예시적인 다이티올-티올-티올 조합은 각 표의 하부에 표시되어 있고, 특정 MW, 시스테아민으로 전환 가능한 MW의 퍼센트, 및 시스테아민으로의 분해 단계의 개수(도 18의 설명, 상기)를 포함한다. 추가의 상세는 두 개의 표 아래쪽의 설명 텍스트에 제공된다.

도 22는 혼합된 (비대칭) 다이설파이드의 화학적 합성에 이용되는 초기 티올 활성화 단계를 예시한다.

도 23은 시스테아민-판테테인 다이설파이드(TTI-0102로 지칭됨, 여기서 01은 시스테아민을 지칭하며, 이는 도 17에서 티올 1이고, 02는 판테테인을 지칭하며, 이는 도 17에서 티올 2임)를 제조하는데 사용되는 합성 반응식을 예시한다. 시스테아민의 1차 아민이 먼저 *tert*-부톡시카보닐(Boc)로 보호되고, 이어서 시스테아민-Boc의 -SH가 다이클로로메탄(DCM) 중 2,3-다이클로로-5,6-다이사이아노벤조퀴논(DDQ)의 존재 하에 비스(5,5-다이메틸-2-티옥소-1,3,2-다이옥사포스포리난-2-일)다이설판(약칭 PDTA로 지칭됨)과 반응한다. 이어서, Boc기가 산으로 제거되고 활성화된 시스테아민이 (R)-판테테인과 반응한다.

도 24는 시스테아민-판테테인 다이설파이드(TTI-0102)를 제조하는데 사용되는 합성 반응식을 예시한다. (R)-판테테인은 다이클로로메탄(DCM) 중 2,3-다이클로로-5,6-다이사이아노벤조퀴논(DDQ)의 존재 하에 비스(5,5-다이메틸-2-티옥소-1,3,2-다이옥사포스포리난-2-일)다이설판(약칭 PDTA로 지칭됨)으로 활성화된다. 이어서 활성화된 (R)-판테테인이 수소화나트륨(NaH) 및 테트라하이드로퓨란(THF) 중에서 시스테아민과 반응한다.

도 25는 N-아세틸시스테아민-판테테인 다이설파이드(TTI-0602로 지칭됨, 여기서 번호 6 및 2는 도 17에서 번호 매겨진 바와 같이 2개의 조합된 티올을 지칭함)를 제조하는데 사용되는 합성 반응식을 예시한다. N-아세틸시스테아민은 다이클로로메탄(DCM) 중 2,3-다이클로로-5,6-다이사이아노벤조퀴논(DDQ)의 존재 하에 비스(5,5-다이메틸-2-티옥소-1,3,2-다이옥사포스포리난-2-일)다이설판(PDTA)으로 활성화된다. 이어서, 활성화된 N-아세틸시스테아민이 DCM 중 트라이에탄올아민(TEA) 중 (R)-판테테인과 반응한다.

도 26은 N-아세틸시스테인-판테테인 다이설파이드(TTI-1502로 지칭됨, 여기서 번호 15 및 2는 도 17에서 번호

매겨진 바와 같이 2개의 조합된 티올을 지칭함)를 제조하는데 사용되는 합성 반응식을 예시한다. N-아세틸시스테인은 다이클로로메탄(DCM) 중에서, 2,3-다이클로로-5,6-다이사이아노벤조퀴논(DDQ)의 존재 하에 비스(5,5-다이메틸-2-티옥소-1,3,2-다이옥사포스포리난-2-일)다이설판(PDTA)으로 활성화된다. 이어서, 활성화된 N-아세틸시스테인이 수소화나트륨(NaH) 및 테트라하이드로퓨란(THF) 중에서 (R)-판테테인과 반응한다.

도 27은 Varian INOVA 500 상에서 얻어진 TTI-0102의 핵자기공명(NMR) 스펙트럼을 포함한다. TTI-0102의 삽도 구조는 특정 결합을 나타내도록 문자 a 내지 i로 주석을 달았으며, 또한 NMR 스펙트럼 상에 강조되어 있다.

도 28은 Varian INOVA 500 상에서 얻어진 TTI-0602의 핵자기공명(NMR) 스펙트럼을 포함한다. TTI-0602의 삽도 구조는 특정 결합을 나타내도록 문자 a 내지 i로 주석을 달았으며, 또한 NMR 스펙트럼 상에 강조되어 있다.

도 29는 Varian INOVA 500 상에서 얻어진 TTI-1502의 핵자기공명(NMR) 스펙트럼을 포함한다. TTI-1502의 삽도 구조는 특정 결합을 나타내도록 문자 a 내지 i로 주석을 달았으며, 또한 NMR 스펙트럼 상에 강조되어 있다.

도 30은, 실시예 10에 기재된 바와 같이, 위관영양을 통해서 스프래그-다우리 래트(Sprague-Dawley rat)에 시스테아민 염산염(30 mg/kg; 패널 A) 또는 TTI-0602(120 mg/kg; 패널 B)의 투여 후에 혈장 내 시스테아민의 농도-시간 곡선을 포함한다. 두 곡선 내 값들은 3마리의 래트의 평균치이다. 표준 편차는 오차막대로 표시된다.

도 31은, 실시예 10에 기재된 바와 같이, 위관영양(패널 A)을 통해서 스프래그-다우리 래트(용량당 3마리의 래트)에 30 mg/kg, 60 mg/kg 또는 120 mg/kg의 용량으로 TTI-0602의 투여 후 혈장 내 시스테아민의 농도-시간 곡선, 그리고 또한 실시예 10에 기재된 바와 같이, 위관영양(패널 B)을 통해서 스프래그-다우리 래트에 120 mg/kg로 TTI-0602의 투여 후의 혈장 내 시스테아민, N-아세틸시스테아민 및 판토텐산의 농도-시간 곡선을 포함한다.

도 32는, 실시예 10에 기재된 바와 같이, 위관영양을 통해서 스프래그-다우리 래트에 120 mg/kg으로 TTI-0602의 투여 후 10.5시간에 간 및 신장에서의 시스테아민의 농도(마이크로몰)를 예시한 차트를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0167] 본 발명은 위장관 내 제어된 개소에 그리고 제어된 양으로 전구체 화합물(시스테아민 전구체)로부터 시스테아민의 생체내 생산을 허용하는 조성물 및 방법, 그리고 시스테아민 민감성 증상, 증후군 및 질환의 치료 방법을 특징으로 한다.

[0168] 시스테아민은 세균에서 사람까지 모든 살아있는 형태에 존재하는 작은 고도로 반응성인 티올 분자(NH2-CH2-CH2-SH)이다. 시스테아민에 대한 IUPAC명은 2-아미노에탄티올이다. 다른 관용명은 머캅타민, 베타-머캅토에틸아민, 2-머캅토에틸아민, 데카복시시스테인 및 티오에탄올아민을 포함한다. 인간에서 시스테아민은 판테테인을 시스테아민 및 판토텐산(판토테네이트 또는 비타민 B5라고도 불림)으로 절단하는 효소인 판테테이나제에 의해 생성된다. 인간 판테테이나제는 위장관에 포함되는 바닌(Vanin) 1 및 바닌 2 유전자(VNN1 및 VNN2라 약칭됨)에 의해 암호화되고 광범위하게 발현된다. 따라서, 많은 음식에(예컨대, 너트 및 유제품에) 존재하는 음식 중 판테테인은 위장 내강에서 절단되어 시스테아민 및 판토텐산을 생성하고, 이들은 이어서 흡수된다. 특히, 시스테아민은 장세포에서 시스테아민을 수송하는 것으로 제시된 유기 양이온 수송체 1 (OCT1), OCT2 및 OCT3을 포함하는 수송체 계열인 유기 양이온 수송체(OCT)에 의해 위장 상피를 가로 질러 수송될 수 있다. 위장관에서 시스테아민으로 전환되는 능력에 기초하여, 판테테인은 시스테아민 전구체이다. 시스테아민 전구체는 (i) 내약성 및 부작용, (ii) 약동학 및 투약 간격, (iii) 제조 및 (iv) 제품 안정성에 관하여 시스테아민 염에 비해서 이점을 가질 수 있는 화합물의 부류를 나타낸다. 더욱 일반적으로, 다양한 속도에서 시스테아민이 생체내에서 생성될 수 있는 시스테아민 전구체를 투여하고 그리고 위장관 선택된 시간에 선택된 부위에 이들 전구체를 전달하는 제형 방법을 이용하는 것은, 존재할 때까지 시스테아민 및 다른 티올의 광범위한 사용에 대한 주된 장애를 지녀던 시스테아민 약동학의 훨씬 더 나은 제어를 제공함으로써 치료 요법에서 유용할 수 있다.

[0169] **시스테아민 전구체**

[0170] 판테테인, 및 이의 이화작용 산물인 시스테아민 및 판토테네이트는, 식물 및 동물에서 보조효소 A 생합성에서의 중간 화합물이다(관련 대사 경로 및 이화작용 경로의 다이어그램에 대해서는 도 11 참조). 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 및 보조효소 A와 같은 보조효소 A 생합성 경로에서의 몇 가지 화합물은 인간 위장관에서 판테테인으로, 이어서 시스테아민 및 판토테네이트로 이화작용될 수 있다. 따라서, 내장에서 시스테아민으로 전환 가능한 것에 의해서 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 및 보조효소 A는, 시스테아민 전구체이다. N-아세틸시스테아민은 또한 내장에서 탈아세틸화를 통한 또는 세포 데아세틸라제(예컨대, 생체내에서 N-아세틸시스테인을 시스테인으로 전환시키는 데아세틸라제)에 의한 시스테아민 전구체이다.

[0171] 판테틴은 다이설파이드 결합에 의해 접합된 2개의 판테테인 분자의 이량체이다. 즉, 판테틴은 판테테인의 산화된 형태이다. 판테틴의 2개의 판테테인으로의 상호 전환은 효소적으로 매개되지 않고 ATP를 필요로 하지 않는다. 이 반응은 대신에 내장에서 산화환원 환경에 의해 크게 제어된다. 생체 내에서, 특히 세포 내에서 만연한 경향이 있는 환원 환경에서, 판테테인은 지배적일 것인 반면, 위와 같은 더욱 산화성 분위기에서는, 평형이 판테틴 쪽으로 이동될 것이다. Wittwer(Wittwer et al., J. Exp. Med. 76:4 (1985))에 의한 소형 임상 연구는, 경구 투여된 경우,판테틴의 상당한 분획이 인간 위장관에서 판테테인으로 화학적으로 환원되고, 이어서 시스테아민 및 판토테네이트로 절단된다. 따라서, 판테틴은 시스테아민 전구체이다. 여기에서 판테테인은 D-거울상이성질체를 지칭한다.

[0172] 판테테인의 판토테노일 모이어티는 카이럴 탄소를 함유한다. 따라서, 전통적으로 D-판테테인 및 L-판테테인(R-판테테인 및 S-판테테인으로도 지칭됨)으로 지칭되는 판테테인의 두 거울상이성질체 형태가 있다. 단지 판테테인의 D-거울상이성질체만이 판테테이나제에 의해 절단될 수 있고, 따라서 단지 D-거울상이성질체만이 시스테아민 전구체로서의 자격이 있다. 판테테인의 2개의 거울상이성질체는 다이설파이드 판테틴을 형성하기 위하여 4가지 방식으로 조합될 수 있다: D-,D-; D-,L-; L-,D-; 및 L-,L-판테틴. 오로지 D-,D-판테틴만이 2개의 D-판테테인으로 화학적으로 환원될 수 있고, 이어서 절단되어 2개의 시스테아민을 생성할 수 있다. 따라서, 판테테인의 D-,D-형태가 강력하게 바람직하며, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 용어 판테틴은 D-,D-거울상이성질체라 지칭된다. 판테테인-관련 화합물인 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 및 보조효소 A는 또한 내장에서 분해 시 D-판테테인(및 그런고로 시스테아민)을 수득하기 위하여 D-입체이성질체성 입체배좌로 있어야 한다. 따라서, "4-포스포판테테인", " 데포스포-보조효소 A" 및 "보조효소 A"뿐만 아니라, 이들의 임의의 유사체 또는 유도체는 본 명세서에서 D-거울상이성질체라 지칭된다. None of 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A의 어느 것도 장세포에 의해 흡수되지 않으며, 오히려 각 화합물은 흡수되는 판토테네이트 및 시스테아민으로 이화작용되어야 한다(문헌[Shibata et al., J. Nutr. 113:2107 (1983)] 참조).

[0173] 위장관에서 (예컨대, 천연 효소적 또는 화학적 과정에 의해서) 모 화합물로 전환될 수 있는 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A의 D-입체이성질체의 유사체 또는 유도체는 또한 티올 또는 다이설파이드-유형 시스테아민 전구체를 형성하기 위하여 사용될 수 있고, 본 명세서에서 "적합한 유사체 또는 유도체"로서 지칭된다. 예를 들어, 내장에서 보조효소 A로 용이하게 분해되는보조효소 A(예컨대, 아세틸 CoA, 숙시닐 coA, 말로닐 coA 등)의 많은 생리학적 형태가 있다. 임의의 아세틸화, 알킬화, 인산화, 지질화 또는 기타 유도체는 시스테아민 전구체로서 사용될 수 있다. 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A의 유사체뿐만 아니라, 이들의 제조 방법은 문헌에 기재되어 있었다(van Wyk et al., Chem Commun 4:398 (2007)).

[0174] 판테테인은 판테테인 혼합된 다이설파이드라 지칭되는, 그 자체 이외의 티올을 가진 다이설파이드를 형성할 수 있으며, 이는 시스테아민 전구체의 다른 부류를 구성한다. 판테테인과 반응하는 티올은 바람직하게는, 인간 또는 동물 사용의 이력에 기초하여 사람에서 안전한 것으로 알려진 천연형 티올, 또는 비-천연 티올이다. 예를 들어, 혼합된 다이설파이드는, 판테테인을 인체에 그리고 많은 식품에 존재하는 화합물인 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A와 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 이러한 혼합된 다이설파이드는, 내장에서 환원 및 분해 시, 2개의 시스테아민을 수득한다. N-아세틸시스테아민에 커플링된 판테테인은 또한 내장에서 환원 및 분해 시 2개의 시스테아민을 수득한다. 소정의 실시형태에 있어서, 2개의 시스테아민을 수득할 수 있는 다이설파이드 시스테아민 전구체가 바람직하다. 도 18 내지 도 21은 다이설파이드 시스테아민 전구체의 상이한 부류의 시스테아민 수율을 나타낸다. 위장관에서 화학적 또는 효소적 처리를 통해서 모 화합물(즉, 적합한 유사체 또는 유도체)로 전환될 수 있는 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A의 유사체 또는 유도체가 또한 판테테인 혼합된 다이설파이드 시스테아민 전구체를 형성하기 위하여 판테테인에 커플링될 수 있거나, 또는 이들은 다른 티올에 커플링될 수 있다.

[0175] 판테테인 혼합된 다이설파이드는, 판테테인을, 그 자체가 시스테아민, 예컨대, L-시스테인, 호모시스테인, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 아마이드, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테아민, L-시스테인 에틸 에스터 염산염, L-시스테인 메틸 에스터 염산염, 티오시스테인, 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올, 3-머캅토피루베이트, 시스테이닐글리신, 감마 글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글루타티온, 글루타티온 모노에틸 에스터, 글루타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 또는 다이에틸다이티오카밤산에 분해 가능하지 않은 티올과 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 판테테인 혼합된 다이설파이드를 형성하기 위하여 판테테인과 반응할 수 있는 예시적인 티올 화합물의 화학 초록 서비스(CAS) 등록 번호, 분자식 및 분자량에 대해서는 도 17 참조. 판테테인 및

임의의 of 티올 6 내지 35(티올 번호 매기에 대해서는 도 17 참조) 중 어느 하나에 의해 형성된 다이설파이드는, 다이설파이드 결합 환원 및 판테테이나제 절단 시, 하나의 시스테아민을 수득한다. 이들 제2 티올이 내장에서 시스테아민으로 전환 가능하지 않더라도, 이들은, 예를 들어, 그럼에도 불구하고, 판테테이나제 활성도를 자극시키거나 또는 시스테아민-함유 다이설파이드와의 다이설파이드 교환에 관여함으로써 시스테아민 생산을 증대시킬 수 있거나, 또는 이들은, 예를 들어, 환원제로서 작용함으로써, 또는 다른 기전에 의해 시스테아민에 의해 제공되는 것과 상보적인 치료적 유익을 제공할 수 있다.

[0176] 다이티올 화합물, 예컨대, 다이하이드로리포산(DHLA), 메조-2,3-다이머캅토숙신산(DMSA), 2,3-다이머캅토프로판설폰산(DMPS), 2,3-다이머캅토-1-프로판올, 부실라민 또는 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드는 1개의 유리 티올기, 또는 다이티올에 2개의 판테테인 분자를 연결하는 다이설파이드 결합을 가진 3원체 화합물을 가진 판테테인 혼합된 다이설파이드를 형성기 위하여 판테테인과 반응할 수 있다. 혼합된 판테테인 다이설파이드의 전자의 범주는 다이설파이드 결합 환원 및 판테테이나제 절단 시에 1개의 시스테아민을 수득하는 한편, 후자의 범주는 2개의 시스테아민을 수득한다. 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 또는 N-아세틸시스테아민이 각종 다이티올과 어떻게 조합되어 유용한 시스테아민 전구체를 생성하는지를 나타낸 표에 대해서는 도 21 참조. 대안적으로, 2가지 상이한 티올은, 티올 중 하나가 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 또는 N-아세틸시스테아민, 또는 이들의 적합한 유사체 또는 유도체; 즉, 위장관에서 궁극적으로 시스테아민으로 분해될 수 있는 화합물인 한, 다이티올과 결합되어 시스테아민 전구체를 수득할 수 있다. 도 21에서의 표 2A 및 표 2B는, 생체내에서 시스테아민으로 전환 가능한 시스테아민 전구체의 퍼센트)의 범위, 그리고 선택된 예에 대해서, 시스테아민 전구체로부터 시스테아민으로의 생체내 분해 단계의 수를 비롯하여, 이러한 시스테아민 전구체의 핵심적인 특성의 몇몇을 나타낸다.

[0177] 판테테인과 마찬가지로, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 또는 N-아세틸시스테아민, 또는 적합한 유사체 또는 유도체 중 어느 하나는, (i) 호모다이머성 다이설파이드를 형성하기 위하여 자체와 반응하거나, 또는 (ii) 혼합된 다이설파이드를 형성하기 위하여 각종 쌍으로 서로 반응하거나, 또는 (iii) 혼합된 다이설파이드를 형성하기 위하여 다른 티올(생체내에서 시스테아민으로 전환 가능하지 않음)과 반응할 수 있다. 모든 이러한 다이설파이드는 시스테아민 전구체이다. 첫 번째 두 범주는 내장에서 환원 및 분해 시 2개의 시스테아민을 수득할 수 있는 한편 제3 범주는 오직 1개의 시스테아민을 수득한다.

[0178] 예를 들어, 도 17에 나열된 티올 중 어느 하나가 4-포스포판테테인(도 19에 도시됨)와, 데포스포-보조효소 A(도 19)와, 보조효소 A(도 20)와 또는 N-아세틸시스테아민(도 20)과 반응하여 혼합된 다이설파이드 시스테아민 전구체를 형성할 수 있다. 기타 천연형 티올이 또한 사용될 수 있는데, 이는 인간에서 안전한 것으로 알려진 비-천연 티올일 수 있다. 도 18 내지 도 21은 다이설파이드 시스테아민 전구체를 형성하기 위하여 반응될 수 있는 티올과 다이티올의 조합의 일부를 개략적으로 도시한다. 인간 위장관에서 이러한 화합물의 시스테아민으로의 전환은 (i) 유리 티올을 생성하기 위하여 다이설파이드 결합의 환원, (ii) 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 또는 이들의 적합한 유사체 또는 유도체를 함유하는 다이설파이드의 경우에, 판테테인을 생성하기 위하여 장내에 존재하는 효소(예컨대, 포스파타제, 다이포스파타제, 포스포다이에스테라제)에 의한 분해, (iii) 판테테이나제에 의한 판테테인의 절단을 필요로 한다. N-아세틸시스테아민 함유 다이설파이드는 내장, 혈액 또는 조직에서 환원되고 탈아세틸화되어야 한다.

[0179] 시스테아민 자체는 또한 다른 티올과 반응하여 혼합된 다이설파이드 시스테아민 전구체를 형성할 수 있다. 예를 들어 시스테아민은 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 또는 N-아세틸시스테아민과, 위장관에서 모 화합물로 분해 가능한 이들 5가지 티올의 유사체 또는 유도체와, 또는 도 17에 나열된 다른 티올 중 어느 하나와 반응하여, 도 18 내지 도 20에서의 다이설파이드 중 어느 하나를 형성할 수 있다. 2개의 시스테아민은 2개의 다이설파이드 결합을 통해서 다이티올과 접합되어 다른 유형의 다이설파이드 시스테아민 전구체(도 21)를 생성할 수 있다. 도 8은 이러한 시스테아민 전구체의 화학 구조를 예시한다: 2개의 시스테아민에 결합된 다이하이드로리포에이트 다이설파이드. 다이설파이드 결합 환원 시, 2개의 시스테아민이 강력한 환원제인 다이하이드로리포산과 함께 방출되고, 소정의 질환 설정에서 시스테아민의 치료적 특성을 보완할 수 있다.

[0180] 요약하면, 시스테아민 전구체는 (i) 시스테아민으로 분해 가능한 티올, (ii) 시스테아민을 포함하는 다이설파이드, 예컨대, 다이티올로 형성된 다이설파이드, (ii) 판테테인을 포함하는 다이설파이드, (iii) 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A 또는 적합한 유사체 또는 유도체를 포함하는 다이설파이드의 3가지 주된 범주로 분류될 수 있다. 후자의 3가지 범주의 각각은 제2 티올에 따라서 더욱 분해될 수 있다: (a) 판테테인 또는 적합한 유사체 또는 유도체, (b) 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 또는 보조효소 A 또는 적합한 유사체 또는 유도체, 또는 (c) 자체가 시스테아민 전구체가 아닌 티올(예컨대, L-시스테인, 호모시스테인,

N-아세틸-시스테인, N-아세틸시스테인 아마이드, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테아민, L-시스테인 에틸 에스터 염산염, L-시스테인 메틸 에스터 염산염, 티오시스테인, 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 3-머캅토피루베이트, 티오터피네올, 글루타티온, 시스테이닐글리신, 감마 글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글루타티온 모노에틸 에스터, 글루타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 또는 다이에틸다이티오카밤산). 다이티올 화합물, 예컨대, 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산(DMSA), 2,3-다이머캅토프로판설폰산(DMPS), 2,3-다이머캅토-1-프로판올, 부실라민 또는 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드는 또한 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A 또는 적합한 유사체 또는 유도체와 조합되어 다이설파이드를 형성할 수 있다.

[0181] *시스테아민 전구체의 약리학적 특성*

[0182] 시스테아민 전구체로부터 생체내 시스테아민 생성의 시간적 및 공간적 패턴은 시스테아민 전구체의 유형에 따라서 광범위하게 다양할 수 있다. 시스테아민을 생성하기 위하여 다수의 화학적 및 효소적 반응을 필요로 하는 시스테아민 전구체는, 평균해서, 단지 1 단계만을 필요로 하는 것보다 나중에 시스테아민을 생성할 것이다. 시스테아민 전구체의 이 특성은 생체내 시스테아민 생성의 다양한 속도 및 지속 기간에 따라서 복수의 약제학적 조성물을 설계하는데 사용될 수 있다. 또한, 약제학적 조성물은 바람직한 약리학적 목적을 가져오는 비율로 그리고 조합으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 약물 투여 직후 상승된 혈장 시스테아민 수준을 제공하기 위하여 시스테아민 혼합된 다이설파이드가 투여될 수 있다. 시스테아민 혼합된 다이설파이드로부터 시스테아민을 생성하는데 요구되는 유일한 단계는 다이설파이드 결합의 환원이다. 제2 티올의 동질성에 따라서, 제2 시스테아민이 생성되고 나서, 1개 이상의 분해 단계를 수행할 수 있다. 제2 시스테아민은 오로지 다이설파이드 결합 환원 및 또 다른 단계 후에 생성될 수 있으므로, 반드시 제1 시스테아민보다 나중에 생성될 것이고, 이에 따라서 시스테아민이 내장에서 생성되어 혈액으로 흡수되는 시간 기간을 연장시킬 것이다. 시스테아민 유리 염기 및 시스테아민 염(예컨대, Cystagon® 및 Procysbi®)은 매우 짧은 반감기를 가지므로, 이 시스테아민 전구체로부터 생체내 시스테아민 생성의 이 연장은 본 치료제에 비해서 상당한 이점을 나타낸다.

[0183] 하나의 접근법에 있어서, 제2 티올이 판테테인(즉, 시스테아민-판테테인 다이설파이드)인 경우, 판테테이나제 절단 단계는 제2 시스테아민을 생성할 필요가 있다. 판테테이나제는 일반적으로 장세포의 표면 상에 위치되므로, 임의의 하나의 시간에 내장 내용물의 분획과 단지 접촉함으로써, 시스테아민이 생성되는 시간 기간을 연장시킨다. 1개의 다이설파이드 분자로부터 초기 시스테아민 생성과 후기 시스테아민 생성의 이러한 조합은 몇 가지 이점을 지닌다: (i) 시스테아민은 다이설파이드 결합 환원 시 이용 가능하게 되어, 초기 치료적 유익을 제공하는 점, (ii) 판테테인의 절단이 시간 경과에 따라서 일어나(판테테이나제가 위장관을 통해서 다양한 수준으로 발현됨), 치료적 유익의 지속 기간을 연장시키는 점, (iii) 다이설파이드 결합 환원과 판테테인 절단 둘 다를 통해서 시간 및 공간에 따른 시스테아민의 확장된 생산이, 부작용과 강하게 연관되는 높은 피크 시스테아민 농도를 저감시키는 한편, 또한 (iv) 판테테이나제의 포화 또는 OCT에 의한 수송 등과 같은 시스테아민 흡수 기전을 회피하는 점. 요약하면, 연장된 상승된 혈중 시스테아민 수준은 더욱 효율적인 약물 및 덜 독성이고 더 편리한 환자에 대한 투약 형태를 둘 다 제공한다.

[0184] 대안적으로, 제2 티올이 L-시스테인(즉, 시스테아민-L-시스테인 다이설파이드)인 경우, 다이설파이드의 환원 시, 단지 하나의 시스테아민을 생성하여, 장기 시스테아민 생성이 없다. 그러나, 이하에 기재된 바와 같이, 시스테아민-L-시스테인 다이설파이드는 회장 또는 결장을 포함하는 위장관의 시각적으로 임의의 부분에 방출을 위하여 제형화될 수 있으며, 여기서 신속한 시스테아민 방출을 가능하게 하는 시스테아민 전구체가 유용할 수 있다. 또한, 시스테인은 또한 판테테이나제의 활성도를 증대시키고, 수개의 질환 모델에서 유익한 효과를 지니는 것으로 제시되었다. 따라서, 시스테아민-L-시스테인 다이설파이드는 또 다른 시스테아민 전구체에 유용한 상보체일 수 있거나, 또는 시스테아민 및 시스테인 둘 다에 반응성인 질환의 치료에 유용할 수 있다.

[0185] 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A, 또는 이들의 적합한 유사체 또는 유도체와 같은 시스테아민을 생성하기 위하여 2개 이상의 이화작용 반응을 필요로 하는 티올을 함유하는 다이설파이드는 소장에서 더욱 효율적으로 분해될 수 있으며, 소장에서 이들은 위 또는 대장에서보다 췌액에 존재하는 소화 효소에 노출되게 된다. 2개의 이러한 티올을 서로 또는 시스테아민 이외의 다른 티올과 반응시킴으로써 제조된 다이설파이드는, 예를 들어, 시스테아민-L-시스테인 다이설파이드보다 나중 시점에서 시작하여 더 긴 시간 기간에 걸쳐서 연장되는 시스테아민을 생성할 것이다. 평균 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A, 또는 적합한 유사체는 판테테인보다 나중에 시스테아민을 생성할 것이며, 이것은 이들 화합물을 함유하는 다이설파이드

에 대해서도 마찬가지이다.

[0186] 판테테인 및 내장에서 판테테인으로 분해 가능한 화합물뿐만 아니라, 이들 화합물의 임의의 것을 함유하는 다이설파이드와 같은 시스테아민 전구체는 모두 판테테이나제에 의한 절단 시에 시스테아민과 함께 판토테네이트를 수득한다. 판토테네이트, 또는 비타민 B5는, 규정식에 존재하는 수용성 화합물이고 장내 세균에 의해 합성된다. 판토테네이트가 대용량으로 투여되는 경우, 그 과량은 소변으로 분비된다. US Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes (National Academies Press (US), 1998)의 폴레이트, 다른 비타민 B 및 콜린에 대한 패널에 의한 판토테네이트의 검토는 "인간 또는 동물에서 경구 판토텐산의 부작용에 대한 보고가 발견되지 않았다"에서 찾을 수 있다.

[0187] *시스테아민 전구체의 혼합물*

[0188] 본 발명의 방법 및 조성물은 이들의 상이한 약리학적 특성의 이점을 취하기 위하여 시스테아민 전구체의 혼합물을 포함할 수 있다. 특히, 시스테아민 혈장 수준의 개별화된 향상(또는 주어진 환자 요구에 대한 개인화)은 시스테아민 전구체의 혼합물을 사용함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 위에서 기재된 시스테아민-판테테인 혼합된 다이설파이드는시스테아민 대 판테테인의 비를 1:1로 고정시키고 있다. 그러나 시스테아민은 흡수되어서 신체로부터 신속하게 제거되어(제거 반감기: 대략 25분), 혈중 수준의 첨예한 피크를 제공하는 반면, 판테테인은 수 시간에 걸쳐서 (판테테이나제 절단을 통해서) 시스테아민을 제공한다. 따라서, (다이설파이드 결합 환원 시 방출된 시스테아민으로부터) 치료적 시스테아민 수준을 조기에 생성해내는 시스테아민-판테테인 혼합된 다이설파이드의 용량은 나중에 치료적 시스테아민 수준 이하를 생성해낼 수 있는데, 그 이유는 판테테인으로부터의 시스테아민 생성이 보다 긴 시간 기간에 걸쳐서 확산되기 때문이다. 따라서, 시스테아민:판테테인의 1:1 비는 특정 환자 또는 목적에 대해서 이상적이라고 할 수 없다. 투약 형태에 더 많은 판테테인을 첨가하는 것은 혈중 시스테아민을 더 긴 시간 기간 동안 치료적 농도 범위에서 유지시킬 것이다. 판테테인 대 시스테아민의 비를 증가시키기 위하여, 티올 판테테인 또는 다이설파이드 판테틴 또는 다른 판테테인-함유 다이설파이드는, 예를 들어, 더 긴 시간 기간 동안 치료적 범위의 혈중 시스테아민 수준을 달성하기 위하여 시스테아민-판테테인 혼합된 다이설파이드와 공동-제형화 또는 병용-투여될 수 있다. 2종의 시스테아민 전구체의 비는 목적하는 약동학 파라미터, 예컨대, 시스테아민의 시스테아민 농도-시간 곡선 하 면적(AUC)의 최대화 또는 피크 농도(Cmax)의 최소화, 또는 저점 농도(Cmin)의 최대화, 또는 시스테아민 혈중 수준을 역치 이상으로 유지, 또는 이러한 파라미터의 임의의 조합을 달성하기 위하여 조절될 수 있다.

[0189] 이들 3가지 화합물로부터 형성된 시스테아민 전구체, 예컨대, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A, 및 다이설파이드는, 판테테인(단지 1단계를 필요로 함)보다 시스테아민을 수득하기 위하여 더 많은 이화작용 단계를 필요로 한다. 따라서, 이들 시스테아민 전구체로부터의 시스테아민 생산율은, 평균해서, 판테테인 또는 소정의 판테테인 다이설파이드보다 더 느리거나 더 연장된다. 따라서, 시스테아민-판테테인, 및 선택적으로 판테테인 또는 판테틴과 병용해서 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A, 또는 이들의 다이설파이드의 병용-투여 또는 공동-제형화는 적절한 시스테아민 전구체를 선택함으로써 시스테아민 약동학을 제어하는 또 다른 방식을 제공한다. 특히, 이러한 시스테아민 전구체의 사용은 위장관에서 시스테아민이 생성되는 시간을 더 연장시키기 위하여 사용될 수 있다.

[0190] *4-포스포판테틴, 데포스포-보조효소 A 및 보조효소 A 함유* 다이설파이드

[0191] 도 11에 개략적으로 도시된 보조효소 A에 대한 고전적인 생합성 경로는, 4가지 효소에 의해 촉매된 5개의 단계를 수반한다(CoA 합성 효소는 최종 2개의 단계를 촉매한다). 초기 단계 - 판토테네이트 키나제에 의한 판토테네이트의 인산화 - 는 이 경로를 통한 유동을 제어한다. 최근까지, 보조효소 A 합성(또는 이화작용) 경로에서 중간 화합물의 어느 것도 위장관에서 효율적으로 흡수되지 않는 것으로 여겨졌다. 오히려, 판테테인의 이화작용 생성물(판토테네이트 및 시스테아민)만이 내장에서 흡수된다. 시스테아민 전구체 요법을 위한 보조효소 A 경로의 이해의 두 중요한 결과는 (i) 시스테아민 전구체가 내장에서 시스테아민으로 분해되고 나서 흡수되고 치료 효과 부위(예컨대, 간, 중추신경계)로 수송되어야만 하고, (ii) 세포 보조효소 A 합성이 반드시 판토테네이트로부터 시작된다(따라서 다른 대사 중간체가 세포막을 가로지르지 못한다)는 점이다.

[0192] 그러나, 4-포스포판테테인은 세포막을 효율적으로 가로지른다(Srinivasan et al., Nature Chemical Biology 11:784 (2015)). 이 관찰은 각종 질환 및 장애를 치료하기 위하여본 명세서에 기재된 시스테아민 전구체의 설계 및 사용에 대한 암시를 지닌다. 우선, 병에 걸린 조직을 비롯하여 다수의 조직 및 장기(내장에 바로 대향하는 곳)에서 인시추로 시스테아민 생성을 포함하는 치료 접근법을 허용한다. 제 2 양상에서, 판토테네이트 키나제에 의해 촉매된 초기 합성 단계의 하류에서 보조효소 A 전구체(4-포스포판테테인)의 세포 전달을 가능하게 하여,

판토테네이트 키나제 결핍 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. 이들 두 범주의 질환을 치료하기 위하여 시스테아민 전구체를 이용하는 방법은 이하에 기재되어 있고 수개의 예로 예시되어 있다.

[0193] 하나의 접근법에서, 신장, 간, 폐 및 결합 조직의 질환뿐만 아니라, 감염성 질환은, 이들 장기(또는 다른 것)가 모두 VNN1 또는 VNN2 유전자 중 하나로부터 발현된 판테테이나제를 함유하기 때문에 효율적으로 치료될 수 있다. 이 방법은 (i) 4-포스포판테테인의 1개 또는 2개의 분자를 수득하기 위하여 내장에서 분해될 수 있는 시스테아민 전구체를 환자에게 투약하는 것과, 이들 중 일부 분획이 (ii) 장세포에 의해 흡수되어 혈액으로 통과할 것이고(여기서 4-포스포판테테인은 상당히 안정적임), 이어서 순환을 통해서, (iii) 병에 걸린 장기를 통과하고, 여기에서 (iv) 질환의 부위에서 시스테아민을 수득하도록 포스파타제 및 판테테이나제에 의해 분해될 수 있는 것을 포함한다.

[0194] 이 치료 방법의 이점은 (i) 동등한 용량당 장으로부터 흡수된 시스테아민으로 달성될 수 있는 질환의 부위에서의 더 높은 시스테아민 농도, (ii) 얻어지는 더 낮은 독성과 함께 더 낮은 혈장 시스테아민 농도(4-포스포판테테인이 순환 전달 비히클이기 때문), (iii) 투약 간격을 길게 함으로써 환자의 편의성을 증가시키는, 시스테아민보다 혈중에서 (4-포스포판테테인에 대해서 3시간 대 시스테아민에 대해서 약 25분에 비해서) 더 긴 반감기, 및 (iv) 예를 들어, NASH와 같은 대사 질환(Sato W. et al., Hepatol Res. 34:256 (2006)), 및 소정의 염증성 질환(Naquet P. et al., Biochem Soc Trans. 42:1094 (2014))을 비롯하여, 판테테이나제 과발현이 병원성인 질환 조직에 시스테아민을 선택적으로 표적화시키는 능력을 포함할 수 있다. 염증은 종종 감염 부위에 존재하므로, 감염 부위에서 선택적인 시스테아민 생성이 또한 가능하고, 시스테아민이 항-미생물, 항바이러스성 또는 항기생충성 효과가 있는 설정에서 유용하다. 따라서, 4'-포스포판테테인은 장에서 흡수되어, 혈액에 순환되고 나서, 신장에서와 같이, 또는 활성 질환의 징후로서 또는 염증에서와 같이 구성적이든지 간에, 판테테이나제를 발현하는 장기 또는 질환 조직에서 시스테아민으로 분해될 수 있다.

[0195] *4-포스포판테틴 - 신장 질환에 대해서 다이설파이드를 수득*

[0196] 위에서 주지된 바와 같이, (VNN1 및 VNN2 유전자 둘 다에 의해 암호화된) 판테테이나제는 신장에서 높은 수준에서 발현된다. 따라서 일부 순환하는 4-포스포판테테인은 신장에서 분해될 것이고 시스테아민을 수득할 것이다. 신장-특이적 시스테아민 생성의 이점은 위장관에 의해 시스테아민 흡수를 통해서 달성 가능한 것보다 더 높은 조직 수준, 및시스테아민의 상승된 혈중 수준과 연관된 더 적은 부작용(예컨대, 악취 호흡 및 땀, 메스꺼움, 구토, 식욕부진 및 복통)을 포함한다. 시스테아민 요법에 반응하는 신장 질환은 섬유증 질환(예컨대, 사구체신염)뿐만 아니라, 신장병증성 시스틴증(여기서 신부전은 시스테아민 요법에 의해 최대 10년까지 지연될 수 있는 주된 합병증임)을 포함하는 대사 질환을 포함한다.

[0197] 시스틴뇨증은 재발성 신장 결석(신장결석증)과 연관된 또 다른 유전성 신장 질환이다. 평균, 성인 환자는 매 3년마다 신장과 연관된 통증 감염 또는 기타 합병증에 대한 외과적 시술을 필요로 하며, 평균 환자는 중년까지 신장결석증에 대해서 7회의 외과적 시술을 받았다. 시스틴뇨증을 지닌 환자는 신장 소실의 증가된 위험이 있고, 신장절제술을 필요로 한다. 작지만 상당한 비율의 사례(1 내지 3 퍼센트)는 말기 신장 질환으로 발달하고, 투석 또는 신장 이식으로 치료되어야만 한다.

[0198] 시스틴뇨증은 낮은 친화도 시스틴 수송체인 rBAT, 헤테로다이머를 암호화하는 2개의 유전자 (SLC3A1 및 SLC7A9) 중 하나에서 돌연변이에 의해 초래된다. 질환 전파는 상염색체 열성이며; 어느 하나의 유전자의 두 결함성 복제물을 물려받은 개체는 시스틴뇨증을 발병한다.

[0199] 건강한 인간 대상체에서, 사구체를 통해서 여과된 시스틴의 단지 0.4%만이 결국 소변이 되고; 나머지 99.6%는 rBAT에 의해 근위 관에 (다른 수송체에 의해 더 적은 정도로) 재흡수된다. rBAT가 결함성이면, 고농도의 시스틴이 소변에 남게 되어, 신우에서 수집된다. 시스틴은 돌로서 석출될 수 있고, 이것은 뇨관 폐색 및 심한 통증을 유발할 수 있다. 신장 결석은 또한 감염의 위험을 증가시킨다. (시스틴뇨증을 지닌 모든 환자가 결석을 발병시킬 것이며. 광범위한 질환은 상당히 넓다.)

[0200] 결석을 발병시키는 시스틴뇨증 환자의 초기 치료는 다이어트이며: 1일당 최대 5리터의 액체를 음용하고, 소변을 pH 7.5 부근으로 알칼리성화하여, 시스틴의 용해도를 증가시킨다. 제2 요법은 시스테인을 지닌 혼합된 다이설파이드를 형성할 수 있는 티올 화합물이 투여이다. 혼합된 다이설파이드는 시스틴보다 더 가용성이어서, 소변에 용해된 채로 있는다. 티올류인 페니실라민 및 티오프로닌은 이 방식에서 사용되었지만, 이들은 대부분의 환자에 의해 잘 내성이 있지 않다. 알파-머캅토프로피오닐글리신은 또한 시스틴뇨증에 대해서 US FDA에 의해 승인된 바 있지만, 환자 중 약 1/3만큼은 내성이 없다.

[0201] 내장에서 4-포스포판테테인으로 분해 가능하고, 이어서 흡수되어 순환되고 궁극적으로 신장에서 판테테이나제에 의해 판테테인으로 이어서 시스테아민으로 분해되는 경구 투여된 시스테아민 전구체는, 유용한 부류의 시스틴뇨증의 치료적 화합물이다. 시스테아민은 시스틴과의 다이설파이드 교환에 의해 시스테인을 가진 혼합된 다이설파이드를 용이하게 형성하고, 시스테아민-시스테인 다이설파이드는 수성 용액(예컨대, 소변)에서 시스틴보다 더 가용성이다. 이 치료적 접근법은 신장에서 시스테아민의 형성을 수반하므로, 내장에서 형성되어 내장으로 흡수되는 시스테아민에 대해서 요구되던 것(신장에 도달하는 오로지 작은 분획)보다 더 낮은 용량의 시스테아민 전구체가 요구된다.

[0202] 아르기닌 코돈을 시스테인 코돈으로 변경시키는 돌연변이에 의해 초래된 질환을 비롯하여, 산화적 손상과 연관된 섬유증 질환 및 유전병을 포함하는, 시스테아민 요법을 잘 받아들이는 다른 신장 질환은 유사한 접근법을 이용해서 치료될 수 있다. 신장의 혈액 공급은 심장 출력의 주된 부분이어서, 흡수된 4-포스포판테테인의 상당한 분획을 신장으로 전달하는 것을 확실하게 해준다.

[0203] 더욱 일반적으로, 4-포스포판테테인으로 분해 가능한 시스테아민 전구체(4-포스포판테테인 다이설파이드를 포함)는 상당한 수준의 포스파타제 및 판테테이나제를 발현하는 모든 장기에 치료적 용량의 시스테아민을 공급하는데 유용하다. 예를 들어, 산화적 손상과 연관된 폐의 질환이 치료될 수 있다.

[0204] 이들 치료 방법을 위한 유용한 시스테아민 전구체는 보조효소 A, 데포스포-보조효소 A 및 4'-포스포판테테인 함유 다이설파이드를 포함하는데, 이들 각각은 (4'-포스포판테테인-함유 다이설파이드의 경우에) 다이설파이드 결합 환원에 의해, 또는 (보조효소 A 및 데포스포-보조효소 A-함유 다이설파이드이 경우에) 다이설파이드 결합 환원 후의 효소적 분해에 의해 위장관에서 4'-포스포판테테인으로 분해될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 2개 분자의 4'-포스포판테테인을 제공하는 시스테아민 전구체가 1개를 제공하는 것보다 바람직하다. 예를 들어, 4'-포스포판테테인 - 데포스포-보조효소 A 혼합된 다이설파이드, 또는 동종이량체성 4'-포스포판테테인 다이설파이드 - 4-포스포판테테인 혼합된 다이설파이드는 시스테인보다 더 많은 인시추 시스테아민 생성능을 전달할 수 있다. 다른 유용한 부류의 시스테아민 전구체는 4'-포스포판테테인으로 분해 가능한 1개 또는 2개의 티올에 연결된 다이티올을 포함한다. 예를 들어, 다이하이드로리포산은 4'-포스포판테테인의 1개 또는 2개의 분자에 다이설파이드 결합을 통해서 연결되어 있다.

[0205] 더욱 일반적으로, 4'-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A 및 또 다른 티올로 구성된 임의의 다이설파이드는, 다이설파이드 결합 환원 및 (데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A의 경우에) 위장관에서의 부분적 분해 후에, 4'-포스포판테테인의 공급원일 수 있다. 위장 상피를 가로지르는 수송 후에 그리고 순환에 도달 시, 4'-포스포판테테인은 혈청 포스파타제에 의해 판테테인으로 분해될 수 있고(그러나 느린 반응임), 이어서 혈액 중에서 판테테이나제에 의해 시스테아민 및 판토테네이트로 분해될 수 있거나(빠른 반응), 또는 4'-포스포판테테인은 포스파타제 및 판테테이나제를 발현하는 조직과 접촉 시에 분해될 수 있다. 예를 들어, ACP1, ACP2, ACP5 및 ACPT 유전자에 의해 암호화된 산 포스파타제뿐만 아니라 ALPI, ALPL, ALPP 및 ALPPL2 유전자에 의해 암호화된 알칼리성 포스파타제를 포함하는 포스파타제는, (일괄적으로) 광범위하게 발현된다. VNN1 암호화된 판테테이나제를 발현하는 조직은 간, 신장, 심장 및 위장관을 포함하는 한편, VNN2 암호화된 판테테이나제는 신장, 방광, 췌장, 비장, 폐, 조혈 시스템(예컨대, 골수, 림프절, 편도선), 결합 조직(평활육, 지방 조직)에서, 더 좁은 범위로는 갑상선, 부신, 심장 및 생식 기관(고환, 난소, 나팔관, 자궁 내막)에서 에서 발현된다. VNN3 유전자는 유사유전자로서 기재되었지만, 몇몇 보고는 차동적 VNN3 발현을 기재하여, 기능적 역할을 시사하고 있다. VNN3은 광범위하게 발현된다. 조직 상의 데이터 및 바닌 계열 유전자의 세포 발현은 단백질 지도책으로서 공개된 데이터 베이스(www.proteinatlas.org)에 그리고 몇몇 간행물(예컨대, 문헌[Jansen, P.A.M. et al. Expression of the Vanin Gene Family in Normal and Inflamed Human Skin: Induction by Proinflammatory Cytokines. J. Investigative Dermatology 129: 2167-2174, 2009] 참조)에서 찾을 수 있다.

[0206] *판토테네이트 키나제 연관된 신경변성(PKAN)*

[0207] 4-포스포판테테인을 전달하는 다이설파이드 시스테아민 전구체가 치료적으로 이용될 수 있는 제2 치료 방법이 판토테네이트 키나제 연관된 신경변성(PKAN)으로서 알려진 질환에 의해 예시된다. 시스테아민이 파킨슨병, 헌팅톤병 및 뇌에 철 축적을 지닌 신경변성(NBIA)을 포함하는 몇 가지 신경변성 질환에 치료적으로 유효한 전임상 및 임상 증거가 있다. NBIA는 다른 증상 중에서도, 점진적인 추체외 징후, 지연된 운동 발달 및 인지 감퇴와 다양하게 연관된 드문 임상적으로 이종성의 질환의 그룹을 지칭한다. 발병 연령은 유아에서부터 노년기까지의 범위이다. 증상을 제시하는 것은 진행 속도와 마찬가지로 광범위하게 다양하다. 따라서, 진단은 통상 뇌의 MRI 스캔 상에서 바닥핵 내 비정상 철 축적의 관찰에 의해 제안된다. 소뇌 위축증이 또한 존재할 수도 있다. NBIA는

10개의 유전자: PANK2, PLA2G6, C19orf12, FA2H, ATP13A2, WDR45, COASY, FTL, CP 및 DCAF17 중 임의의 것에서의 돌연변이와 연관된다. X 염색체 상에 위치된 WDR45 유전자에서의 돌연변이를 제외하고, NBIA는 상염색체 열성 질환으로서 유전된다.

[0208] NBIA의 대부분의 통상의 유형(모든 사례의 30 내지 50%)은 판토테네이트 키나제 연관된 신경변성(PKAN)이며, 이것은 판토테네이트 키나제 2(PANK2)를 암호화하는 유전자에서 돌연변이에 의해 유발된다. 미토콘드리아에 국지화된 판토테네이트 키나제 2는, 판토텐산을 인산화시켜 4-포스포판토텐산을 생성하며, 이는 4-포스포판토테노일-시스테인으로 전환되고, 이어서 4-포스포판테테인으로 탈카복실화된다(도 11 참조). PANK2 촉매화된 단계의 하류에 있는 대사산물인 4'-포스포판테테인의 공급원은 제공하는 것은, 기능적 PANK2 효소에 대한 요건을 극복한다. 보조효소 A 및 데포스포-보조효소 A는 둘 다 위장관에서 4'-포스포판테테인으로 분해될 수 있다. 따라서, 4'-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A 및 또 다른 티올로 이루어진 임의의 다이 설파이드는 PANK2의 결핍증을 보완할 수 있다.

[0209] 소정의 실시형태에 있어서, 4'-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A 함유 다이설파이드는 질환 증상을 완화시키기 위하여 PANK2 결핍증을 앓는 환자에게 투여될 수 있다. 구체적으로는, 다이설파이드는 도 19(표 1C 및 표 1D), 도 20(표 1E) 및 도 21(도면의 명명에서, 각각 적어도 하나의 4'-포스포판테테인, 하나의 데포스포-보조효소 A, 또는 하나의 보조효소 A; 티올 3, 4 및 5를 포함하는 화합물의 서브세트)에 제시되어 있다.

[0210] 본 출원의 다이설파이드 시스테아민 전구체는 위에서 개략적으로 나타낸 치료 방법을 수행하는데 특히 적합화되어 있다. 다이설파이드는 4'-포스포판테테인(및 궁극적으로 시스테아민)을 전달하는 효율적인 방법을 제공하는데, 그 이유는 (i) 다이설파이드가 공기 중에서 안정적(즉, 산소에 대해서 안정적)이고, 따라서 티올보다 제형화하고 저장하기에 더 용이하며, 더 긴 기간 동안 안정적이고, (ii) 다이설파이드가 흡수 부위에 가까운 소장에서 환원될 때까지 티올기가 보호되며, (iii) 부가적인 또는 상보적인 치료 특성을 갖는 제2 티올이 동시에 전달될 수 있기 때문이다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에 있어서, 시스테아민 - 4-포스포판테테인 혼합된 다이설파이드, 시스테아민 - 데포스포보조효소 A 혼합된 다이설파이드, 및 시스테아민 - 보조효소 A 혼합된 다이설파이드가 유용한 치료적 화합물이다.

[0211] **시스테아민 전구체로부터의 시스테아민 생산 증강제**

[0212] 본 발명의 방법 및 조성물은 시스테아민 생산 증강제를 이용할 수 있다. 시스테아민 혈중 수준을 제어함에 있어서의 추가의 유연성은 내장에서 시스테아민 전구체를 시스테아민으로 화학적으로 그리고 효소적으로 파괴시키고, 시스테아민을 혈액으로 흡수시키고, 시스테아민이 내장, 혈액 또는 조직에서 신속하게 이화작용되는 것을 방지하는데 요구되는 단계의 증강제와 시스테아민 전구체를 조합함으로써 달성될 수 있다. 구체적인 증강제가 이들 몇 가지 단계 중 각각에 존재한다. 따라서, 본 명세서에 기재된 시스테아민 전구체 중 임의의 것은, 선택적으로, 시스테아민 생성 또는 장내 흡수를 증대시키거나 또는 시스테아민 파괴를 늦추는 제제와 함께 공동-제형화 또는 병용-투여 또는 일정 순서로 투여될 수 있다.

[0213] 다이설파이드 시스테아민 전구체를 시스테아민으로 전환시키는 제1 단계는 2개의 티올을 생성하기 위하여 다이설파이드의 환원이다. 위장관 내 산화환원 환경은 시스테아민 전구체를 그들의 각각의 티올로 정량적으로 환원시키기 위하여 충분한 환원 당량을 함유하지 않을 수도 있으므로, 시스테아민 생성을 제한한다. 예를 들어, 위액 내 환원제 글루타티온 및 시스테인의 농도는 매우 낮거나 검출 불가능하다(문헌[Nalini et al., Biol Int. 32:449 (1994)] 참조). 또한, 고용량 판테틴의 소형 임상 연구에서, 판테틴의 다수가 대변에서 변하지 않은 채 배설되어, 분명히 불완전한 다이설파이드 결합 환원을 반영한다(문헌[Wittwer et al., J. Exp. Med. 76:4 (1985)] 참조). 이 잠재적인 제약을 해소하기 위하여, 환원제가 다이설파이드 시스테아민 전구체와 병용-투여 또는 공동-제형화될 수 있거나, 또는 시스테아민 전구체 전에 또는 후에 투여될 수 있으므로, 이들은 필요에 따라서 적소에서 일정 시간에 이용 가능하다. 환원제는 2개의 티올을 유리시키는 다이설파이드 결합 환원을 촉진시킬 수 있거나, 또는 티올-다이설파이드 교환 반응을 촉진시킬 수 있으며, 여기서 티올(A)과 다이설파이드(B-C)는 새로운 다이설파이드(A-B 또는 A-C) 및 티올(B 또는 C)을 생성하도록 반응함으로써, 원래의 다이설파이드(예컨대, 시스테아민, 판테테인 또는 시스테아민으로 분해 가능한 화합물)에서 티올 1개를 방출한다.

[0214] 각종 환원제는 위장관에서 다이설파이드, 또는 티올-다이설파이드 교환의 환원을 촉진시키는데 사용될 수 있다. 환원제는 다이설파이드 시스테아민 전구체를 직접 환원시킬 수 있거나 또는 환원제는 다른 다이설파이드, 예컨대, 글루타티온 다이설파이드를 환원시킬 수 있고, 이어서 다이설파이드 시스테아민 전구체를 환원시키거나 또는 티올-다이설파이드 교환에 관여한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 생리학적 화합물(즉, 신체에서 통상 발견되는

물질) 또는 환원능을 갖는 식품-유래 화합물은 다이설파이드 시스테아민 전구체의 환원을 촉진시키거나, 또는 티올-다이설파이드 교환 반응을 촉진시키는데 사용될 수 있다. 티올 글루타티온 또는 시스테인(둘 다 담즙 및 장세포 분비의 결과로서 소장에서 존재함)과 같은 생리적 환원제가 사용될 수 있는데, 이는 신체에서 그리고 아스코르브산(비타민 C), 토코페롤(비타민 E) 또는 다이티올 다이하이드로리포산, 강력한 환원제에서 통상 존재하는 다른 화합물일 수도 있다. N-아세틸시스테인과 같은 티올 및 니코틴아마이드 아데닌 다이뉴클레오타이드(NADH)와 같은 비-티올을 비롯한 기타 광범위하게 입수 가능한 환원제가, 또한 이용될 수 있는데, 이는 표 17에 나열된 임의의 티올일 수 있다. 바람직한 환원제는 국소적인 위장 산화환원 환경에서 변화를 초래하는데 요구되는 용량에서 안전한 것으로 알려진 것들을 포함한다. 최대 수 그램의 환원제는 투약 기간마다 필요로 될 수 있고, 예를 들어 0.5 내지 5 그램일 수 있다. 환원제의 병용-투여로부터 유익할 수 있는 다이설파이드 시스테아민 전구체가 도 13에 도시되어 있다. 2종 이상의 환원제가 조합될 수 있다. 바람직하게는 환원제는 300 달톤 미만의 분자량을 갖는다.

[0215] 성인 인간은 1일 400 내지 1,000 밀리리터(㎖) 초과의 담즙을 생산하는데; 750㎖가 평균 용적으로 추정되었다(Boyer, Compr. Physiol. 3:32 (2013)). 담즙은 하루를 통해서 간에서 생산된다. 일부는 담낭에 저장되는 한편, 나머지는 절식 상태에서도 담즙의 일정한 느린 흐름을 제공한다(담즙은 소화 및 신속한 흡수를 도울 뿐만 아니라 배설 기능을 제공한다). 식사는 콜타이드 호르몬 분비 및 콜레시스토키닌의 십이지장 분비를 자극시키며, 이들은 각각 담즙 생산 및 담낭 수축을 자극시킨다. 담즙 내 티올의 농도는, 대부분 글루타티온으로 이루어지지만 또한 감마-글루타밀시스테인, 시스테이닐글리신 및 시스테인도 포함하여 대략 4mM이다(Eberle et al., J Biol. Chem. 256:2115 (1981); Abbott & Meister, J. Biol. Chem 258:6193 (1984)).

[0216] 시스테인 및 보다 적은 정도로, 글루타티온은 또한 장세포에 의해 위장관의 내강 내로 분비되어 내강 산화환원 전위를 조절한다. 래트의 공장으로부터의 장액 내 티올 농도는, 담즙으로부터의 기여와는 독립적으로 직접 측정되었다. 그 범위는 절식된 래트에서 60 내지 200㎛M이고, 먹이 공급된 동물에서는 120 내지 300㎛M이다(Hagen et al., Am. J. Physiol. 259:G524 (1990); Dahm and Jones, Am. J. Physiol. 267:G292 (1994)). 또한, 담즙 분비와 달리, 내강 티올 수준의 유지는 동적 과정이므로, 산화된 분자(예컨대, 다이설파이드 시스테아민 전구체)의 장내 수준의 증가가 장세포에 의한 증가된 시스테인 생산에 의해 적어도 어느 정도까지 역행될 수 있다(Dahm and Jones, J. Nutr. 130:2739 (2000)). 인간 소장은 1일당 총 약 2리터에 대해서, 약 1.8 리터의 유체를 분비하고, 결장은 약 0.2 리터를 분비한다. 분비된 유체 중 티올(주로 시스테인)의 농도는 위장관의 영역, 내강 산화환원 전위 및 규정식에 따라서 다양하다.

[0217] 위장 티올(담즙 및 장세포-유래 둘 다)의 총 농도는, 시스테아민으로의 그들의 분해 시 필요한 제1 단계인, 시스테아민 전구체를 티올로 전환시키는데 필요한 다이설파이드 결합 환원 및/또는 티올-다이설파이드 교환의 속도 및 정도에 영향을 미칠 것이다. 식사 후 상부 위장관에서 이용 가능한 환원 당량의 양은 소수의 가정을 함으로써 추정될 수 있다. 예를 들어, (i) 200㎖의 담즙이 푸짐한 식사 후에 한 시간 내에 분비되고, 2 내지 3시간 후에 추가로 100㎖ 분비되고 (ii) 담즙 내 티올 농도가 4mM인 것을 가정하면, 담즙 내 티올 환원력의 밀리당량은 0.3ℓ × 0.004 몰/ℓ = 0.0012 몰의 티올(1.2 밀리몰)의 양으로 된다. 식사 후 4시간 동안 소장 장세포가 추가의 400 밀리리터를 분비하고 티올 농도가 200uM인 것으로 추가로 가정하면, 추가의 0.4 리터 × 0.0002 몰/리터 = 80 마이크로몰의 내강 티올이 제공된다. 총 대략 1.28 밀리몰의 담즙 티올과 배합되면, 음식중 다이설파이드를 환원시키고 장내 산화환원 전위를 유지하는 것이 가능해진다. 이것은 티올 분비의 상한치의 추정치가 아니고, 식사 후 시간 내에 소장 내에서 티올의 정상 수준이지만 상당히 더 클 수 있다.

[0218] 0.5 그램 용량의 시스테아민-(R)-판테테인 다이설파이드(MW: 353.52 g/ℓ)는대략 1.41 밀리몰의 다이설파이드 결합을 함유하고, 따라서, 원칙적으로, 티올(기타 생리학적 목적을 위한 내강 티올에 대한 필요를 무시)의 내생 수준에 의해 (다이설파이드 결합 환원 또는 티올-다이설파이드 교환 중 하나를 통해서) 티올로 전환될 수 있었다.

[0219] 더욱 일반적으로, 1.25 밀리몰을 초과하는 시스테아민 전구체 용량은 외인성 환원제의 병용-투여로부터 유익할 수 있다. 규정식에 통상 존재하는 많은 천연 산물은, 주된 내생 장내 티올인 시스테인 또는 글루타티온을 비롯하여 시스테아민 전구체 환원 또는 티올-다이설파이드 교환을 용이하게 하는 환원력을 제공할 수 있다. N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터 또는 N-아세틸시스테인 아마이드와 같은 시스테인 또는 글루타티온 유사체가 또한 사용될 수 있다. 아스코르브산은 다이설파이드 결합을 환원시킬 수 있는 또 다른 제제이다(Giustarini et al. Nitric Oxide 19:252 (2008)). 예를 들어, 다이설파이드 시스테아민 전구체 시스테아민-(R)-판테테인 다이설파이드 1 그램과 등가인 환원력을 제공하는데 요구되는 아스코르브산은 다음과 같이 계산될

수 있다:

[0220] 아스코르브산의 분자량(176.12 g/mol)은 TTI-0102(353.52 g/mol)로서 또한 알려진 시스테아민-(R)-판테테인 다이설파이드의 분자량의 대체로 절반이다. 따라서 아스코르브산 1 그램은 TTI-0102의 2그램 용량에서 다이설파이드 결합의 수에 대한 등몰 환원 당량을 갖는다. 미국 식품영양 위원회(U.S. Food and Nutrition Board)에서 권장하는 비타민 C의 1일 흡수량이 여성에게는 단지 75 밀리그램이고 남성에게는 90 밀리그램이지만, 많은 사람은 1일 1 그램 이상의 용량을 비롯하여 훨씬 더 많은 용량을 섭취하여, 겉보기에 전혀 역효과가 없거나 적다.

[0221] 유사한 이유는 몰 환산으로 TTI-0102 용량과 정합하도록 요구되는 기타 환원제의 양을 제공한다. 예를 들어 시스테인(분자량: 121.15 달톤)은 TTI-0102의 질량의 약 34%이고; N-아세틸시스테인(분자량: 163.195 달톤)은 TTI-0102의 질량의 약 46%이며; 알파 리포산(분자량: 208.34 달톤)은 TTI-0102의 질량의 약 59% 등이다. 알파 리포산 및 N-아세틸시스테인은 각각 그들의 비-조절 상태를 나타내는 서방출 제형을 비롯한 600 및 1,000mg 캡슐 및 정제로 인터넷 상에서 그리고 비타민 가게에서 광범위하게 입수 가능하다. 유사한 계산이 그들의 분자량에 기초하여 다른 다이설파이드 시스테아민 전구체에 대해서도 이루어질 수 있다.

[0222] 담즙이 티올의 주된 공급원이고 담즙이 소장 및 대장의 길이에 따라서 성공적으로 희석되기 때문에, 시스테아민 전구체 환원에 대한 가외의 환원력이 십이지장에서보다 공장, 회장 또는 결장에서 더 유용할 수 있다. 따라서, 원위 소장 및/또는 대장에서 환원제를 방출하도록 설계된 제형은 다이설파이드 시스테아민 전구체에 대한 특히 유용한 보충제일 수 있다. 아스코르브산 및 기타 환원제의 서방출 제형은 상업적으로 입수 가능하다. 대안적으로 아스코르브산은 두 제제의 동시-전달을 확실하게 하기 위하여 시스테아민 전구체와 공동-제형화되어 있을 수 있다.

[0223] 상이한 생물학적 환원제와 연관된 전기화학 전위(강도를 저감)가 공지되어 있고, 그들의 용도에 대한 가이드를 제공하지만, 상이한 다이설파이드 시스테아민 전구체를 환원시키는 이러한 제제의 능력은 실험적으로 가장 잘 결정된다.

[0224] 티올-다이설파이드 교환 반응의 반응속도론은 pH에 의해 강하게 영향받는다(즉, 낮은 pH에 의해 지연된다). 이러한 교환 반응은 시스테아민 혼합된 다이설파이드로부터 시스테아민을, 또는 판테테인 다이설파이드로부터 판테테인을 등등 공급하기 위한 다이설파이드 결합 환원에 대한 대안적인 기전이다. 티올-다이설파이드 교환 반응의 반응속도론을 증대시키기 위하여, 염기성 화합물은 다이설파이드 시스테아민 전구체와 병용-투여되거나 또는 공동-제형화될 수 있으므로, 이들은 필요로 되는 장소 및 시간에 이용 가능하다. 췌액 중에 고농도로 존재하는 중탄산염과 같은 생리학적 화합물은, 국소 위장 pH를 조절하는데 사용될 수 있다.

[0225] 많은 시스테아민 전구체를 시스테아민으로 전환시킴에 있어서의 필수적인 단계는 남성에서 VNN1 및 VNN2 유전자에 의해 암호화되는 효소인 판테테이나제이다. 판테틴을 비롯한, 판테테인 및 판테테인 다이설파이드는, 시스테아민으로 수득하기 위하여 이 효소를 필요로 한다. 판테테이나제는 또한 위장관에서 판테테인, 예컨대, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 및 적합한 유사체 및 유도체로 전환 가능한 화합물로부터 시스테아민 생성을 위해 궁극적으로 필요로 된다. 위장관 내 판테테이나제의 정상 수준은 약리학적 용량에 의해 제공된 판테테인 분자를 모두 정량적으로 절단하는데 적합하지 않을 수도 있다. 이 제약을 해소하기 위하여, 판테테이나제 발현을 유도하는 화합물은 판테테인, 또는 판테테인으로 전환 가능한 화합물을 함유하는 시스테아민 전구체와 병용-투여 또는 공동-제형화되어 필요로 되는 장소 및 시간(즉, 판테테인이 존재하는 장소 및 시간)에 위장관에서 판테테이나제의 양을 증가시킬 수 있다. 판테테이나제의 발현을 유도하는 제제는 소정의 식품 성분, 및 FDA 승인 약물을 포함하는 약리학적 제제를 포함하는 두 생리학적 물질을 포함한다. VNN1의 생리학적 유도제는 전사 인자인 NF-E2-관련 인자-2(더욱 통상적으로 두문자어 Nrf2로 지칭됨), 퍼옥시좀 프로피페레이터 활성화 수용체 알파(PPAR 알파) 및 퍼옥시좀 프로피페레이터 활성화 수용체 감마(PPAR 감마)를 통해서 작용하는 다양한 물질을 포함한다.

[0226] Nrf2 활성화를 (핵으로의 전좌를 통해서) 유도하는 인자는 천연 산물과 소정의 약물 둘 다를 포함한다. 예를 들어, 십자화과 채소, 예컨대, 브로콜리, 방울다다기양배추(Brussels sprout), 양배추 및 콜리플라워에 존재하는 아이소티오사이아네이트인 설포라판은 Nrf2를 통해서 VNN1 발현을 유도한다. 설포라판이 풍부한 식품(예컨대, 브로콜리 싹)은 판테테이나제 발현을 유도하는데 사용될 수 있거나, 또는 설포라판은 약제학적 조성물 중에 순수한 물질로서 투여될 수 있다. S-알릴 시스테인 및 다이알릴 트라이설파이드(둘 다 양파, 마늘 마늘 추출물에 존재함)을 비롯한 소정의 식품-유래 티올은 또한 Nfr2를 유도하고, 시스테아민 전구체와 함께 투여된 식사에 포함될 수 있다. 대안적으로 어느 하나의 화합물은 순수한 형태로 얻어질 수 있고 약제학적 조성물에 투여될 수 있다. 몇몇 고도 불포화된 지방산, 산화된 지방, 오메가-3 지방산 및 천연형 지질 올레일에탄올아마이드(OEA)를

비롯하여 소정의 식품에 존재하는 지질은 또한 Nrf2 및/또는 PPAR 알파를 유도한다. 산화된 지방이 풍부한 식품은 프렌치 프라이 및 기타 튀김 식품을 포함하며, 이들은 시스테아민을 생성하기 위하여 판테테이나제 절단을 필요로 하는 시스테아민 전구체와 병용 투여될 수 있다. 오메가-3 지방산은 어류에 존재하고 약제학적 조성물에서 사용하기 위하여 순수한 형태로 어유 추출물에서 입수 가능하다.

[0227] 천연형 PPAR 알파 리간드는 내생 화합물, 예컨대, 아라키돈산 및 아라키돈산 대사산물, 예컨대, 류코트라이엔 B4, 8-하이드록시에이코사테트라엔산 및 그 계열의 소정의 구성원을 포함한다. 약리학적 PPAR 알파 리간드는 피브레이트(예컨대, 벤자피브레이트, 시프로피브레이트, 클리노피브레이트, 클로피브레이트, 페노피브레이트, 겜피브로질), 피리닉산(Wy14643) 및 다이(2-에틸헥실) 프탈레이트(DEHP)를 포함한다. 임의의 천연 또는 합성 PPAR 알파 리간드는 시스테아민을 생산하기 위하여 판테테이나제 절단을 필요로 하는 시스테아민 전구체와 공동-제형화 또는 병용-투여될 수 있다. PPAR 리간드에 대한 검토를 위하여, 문헌[Grygiel-Gorniak, B. Nutrition Journal 13:17 (2014)]을 참조한다.

[0228] 천연 및 합성 PPARG 작용제는 또한 판테테이나제 유전자 VNN1 및/또는 VNN2의 Nrf2-매개된 전사를 자극시키는데 사용될 수 있다. 천연 산물 PPARG 작용제는 아라키돈산과, 15-하이드록시에이코사테트라엔산(15(S)-HETE, 15(R)-HETE 및 15(S)-HpETE), 9-하이드록시옥타데카다이엔산, 13-하이드록시옥타데카다이엔산, 15-데옥시-(델타)12,14-프로스타글란딘 J2 및 프로스타글란딘 PGJ2뿐만 아니라, 호노키올, 아모르프루틴 1, 아모르프루틴 B 및 아모르파스틸볼을 비롯한 대사산물을 포함한다. 기타 천연 산물은 PPARG 및 PPARA 둘 다, 예컨대, 제니스테인, 바이오체닌 A, 사르가퀴논산, 사르가하이드로퀴논산, 레스베라트롤 및 아모르파스틸볼을 활성화시킨다. 천연 산물 PPARG 작용제는 문헌[Wang et al., Biochemical Pharmacology 92:73 (2014)]에 기재되고 검토되어 있다. 약리학적 PPAR 감마 작용제는 티아졸리딘다이온(또한 글리타존, 예컨대, 피글리타존, 로지글리타존, 로베글리타존이라고도 불림)을 포함한다. 적색 육류로부터 유래된 헴(heme)은 또한 VNN1 발현을 유도한다. 판테테이나제 발현을 자극시키는 PPARA 또는 PPARG 작용제는 시스테아민 전구체 함유 판테테인 또는 내장에서 판테테인으로 분해 가능한 화합물과 병용-투여 또는 공동-제형화될 수 있다. 2종 이상의 판테테이나제 발현 유도체를 조합하여 단일 제제의 발현을 증대시키거나 임의의 단일 제제의 용량을 저감시킬 수 있다.

[0229] 신체를 통해서 생체 이용 가능한 시스테아민을 제조함에 있어서 다른 중요한 단계는 장상피를 가로지르는 흡수이다. 장 내경으로부터의 시스테아민 흡수는 수송체에 의해 매개되며, 수송체의 자연 수준은 장 내강에서 모든 시스테아민을 수송하는데 충분히 높지 않을 수 있다. 따라서, 시스테아민 수송체의 발현을 유도하는 화합물은 시스테아민 흡수을 증대시키기 위하여 시스테아민 전구체와 병용-투여 또는 공동-제형화될 수 있다. 시스테아민은 유기 양이온 수송체 1, 2 및 3(OCT1, OCT2 및 OCT3 유전자에 의해 암호화됨, 또한 SLC22A1, SLC22A2 및 SLC22A3 유전자라고도 지칭됨)에 의해 그리고 가능하게는 다른 수송체 단백질에 의해 장상피를 가로질러서 수송된다. 유기 양이온 수송체 발현 유도제는 전사 인자인 PPAR 알파 및 PPAR 감마, 프레그난 X 수용체(PXR), 레티노산 수용체(RAR) 및 (OCT1의 경우에) RXR 수용체뿐만 아니라, 글루코코르티코이드 수용체를 포함한다. 따라서, 이들 수용체의 천연 또는 합성 리간드는 OCT 발현을 증가시키고 결과적으로 장상피 세포에 의한 시스테아민 흡수를 증대시키는데 사용될 수 있다. 시스테아민 수송체(들)의 발현을 자극시키는 제제는 임의의 유형의 시스테아민 전구체와 병용-투여 또는 공동-제형화될 수 있다.

[0230] 인체에서의 시스테아민의 제거 반감기(급속 정맥주사 후의 Cmax에서부터 절반의 Cmax까지의 시간)는 약 25분이다. 시스테아민 용량의 일부는 유리 시스테인를 갖는, 단백질의 시스테이닐 잔기를 갖는 그리고 글루타티온을 갖는 혼합된 다이설파이드를 비롯하여 다양한 다이설파이드로 변환된다. 어떠한 약리학적 개입도 시스테아민의 풀이 추가의 다이설파이드 교환에 이용 가능한 채로 있게 하는 임의의 이벤트에서 그 제거 모드를 방지할 수 없다. 그러나, 시스테아민을 비가역적으로 변환시켜, 신체로부터 효율적으로 제거하는 시스테아민 이화작용 경로가 있다. 시스테아민을 하이포타우린으로 산화시키는 효소인 시스테아민 다이옥시게나제는 시스테아민 제거에서 유의한 인자이다. 하이포타우린은 이어서 타우린으로 더욱 산화된다. 이들 이화작용 산물 중 하나 또는 둘 다와 시스테아민 전구체의 병용-투여는 최종-산물 저해에 의해 시스테아민 이화작용을 늦출 수 있다. 따라서, 소정의 실시형태에 있어서 시스테아민 전구체는 하이포타우린과 그리고/또는 타우린과 최적 시간적 순서로 공동-제형화, 병용-투여 또는 투여된다.

[0231] 도 13은 티올 구성성분, 생성될 수 있는 시스테아민 분자의 수, 시스테아민을 생성하는데 요구되는 대사 단계, 잠재적으로 유용한 생체내 시스테아민 생성 증강제, 및 시스테아민 방출 프로파일에 기초한 시스테아민 전구체의 분류를 도시한다. 시스테아민 수송체(들)의 더 높은 발현을 유도하는 화합물(도 13에 도시 생략)은 모든 유형의 시스테아민 전구체에 유용하다. 장내 내용물을 알칼리화하고 이에 의해서 티올-다이설파이드 교환 및/또는 다이설파이드 결합 환원(도 13에 도시 생략)을 촉진시키는 화합물은 다이설파이드 시스테아민 전구체에 유용하

다.

[0232] 요약하면, 시스테아민 혈중 수준을 제어함에 있어서 유연성은 (i) 선택된 특성을 갖는 1종 이상의 시스테아민 전구체, (ii) 1종 이상의 생체내 시스테아민 전구체 파괴 및/또는 시스테아민 흡수 증강제, (iii) 1종 이상의 시스테아민 이화작용 저해제를, (iv) 하나 이상의 유형의 제형(예컨대, 즉시, 지연, 지속, 위체류 또는 결장-표적화된 또는 조합) 및 (v) 효율적으로 분해되고 흡수될 수 있는 양으로 위장관의 표적화된 세그먼트에 시스테아민 전구체(들) 및 증강제(들)의 최적 동시-전달을 가능하게 하는 투약 스케줄을 이용해서 공동-제형화 또는 병용-투여함으로써 달성될 수 있다. 이들 툴의 개별화된 적용의 결과는 시스테아민 혈중 수준을 연장된 기간 동안 치료적 범위에서 지속되어, 기존의 화합물 및 제형과 비교해서 질환에 대한 우수한 약리학적 효과를 얻는다.

[0233] **약제학적 조성물**

[0234] 본 발명은, (i) 시스테아민의 높은 피크 농도와 연관된 부작용을 저감시키고, (ii) 시스테아민의 치료적 저점 농도 이하에 의해 초래된 치료부족을 저감시키고, 그리고 (iii) 1일당 용량 횟수를 저감시키기 위하여 환자의 편의성, 따라서 요법과의 순응성을 개선시키기 위하여 연장된 시간 기간에 걸쳐서 시스테아민의 치료적 유효 혈장 농도를 달성하도록 제형화된 조성물을 제공한다. 본 발명의 화합물 및 제형은 또한 (i) 기존의 시스테아민 제형에 비해서 개선된 관능적 특성을 제공하고, (ii) 공지된 위장 부작용의 공급원인 위 상피와의 유리 시스테아민의 접촉을 저감시키고, (ii) 위장관에서 관련된 소화 및 흡수 공정과 용량 및 전달 부위(들)를 정합시킴으로써 치료적 시스테아민 혈중 수준을 달성하는데 요구되는 시스테아민 전구체의 용량을 최소화도록 설계되며, 그 목적은 (iii) 이 과정의 증강제와 공동-제형화 또는 병용-투여에 의해 시스테아민 전구체 파괴 및 흡수를 최적화시킴으로써 달성된다.

[0235] 본 발명의 조성물을 위하여, 약제학적 부형제는 구강에서 시스테아민 전구체, 또는 이의 염의 노출을 방지하기 위하여 모든 제형에 포함된다. 쓴 또는 다른 불쾌한 맛을 가리기 위한 제형 방법은 코팅을 포함하는데, 이 코팅은 수개의 층으로 적용될 수 있다. 착향료 및 염료가 사용될 수 있다. 허용 가능한 구강 촉감 및/또는 맛을 가진 약제학적 조성물을 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다(예컨대, 어디엔가 인용된 약제학적 제형에 대한 교과서 참조; 특허 문헌은 또한 관능적으로 허용 가능한 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다(예컨대, 미국 특허 공개 제20100062988호 참조).

[0236] *위체류 조성물*

[0237] 제1 조성물은 위체류 제형에서 시스테아민 전구체, 또는 이의 염을 제공한다. 각종 위체류 수법은 당업계에 공지되어 있으며, 그중 몇 가지는 시판된 제품에서 성공적으로 사용되어 왔다. 검토에 대해서는, 예컨대, 문헌 [Pahwa et al., Recent Patents in Drug Delivery and Formulation, 6:278 (2012); 및 Hou et al., Gastric retentive dosage forms: a review. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 20:459 (2003)] 참조.

[0238] 위체류 제형은 위에서 시스테아민 전구체의 서방출을 제공한다. 시스테아민 전구체의 유형에 따라서, 후속의 생체내 시스테아민 생성이, 시스테아민이 가장 효율적으로 흡수되는 조직인 위 또는 소장에서 시작될 수 있다. 몇몇 시스테아민 전구체는, 위 또는 소장에서 약제학적 조성물로부터 방출되더라도, 대장에서 시스테아민으로 계속 전환되도록 할 수 있다. 예를 들어, 위에서 방출된 다이설파이드 시스테아민 전구체는 위의 산성 산화 상태에서 주로 산화된 상태로 유지될 수 있고, 이어서 소장에서 환원제(예컨대, 담즙 글루타티온)와 만난 후에 시스테아민을 방출하기 시작한다. 위체류 조성물은 섭취 후 1 내지 4시간, 바람직하게는 1 내지 6시간, 더 바람직하게는 1 내지 8, 1 내지 10시간 또는 그 이상 동안 상승된 혈중 시스테아민 수준을 수득할 수 있다.

[0239] 시스테아민 바이타트레이트(예를 들어, [Procysbi® FDA Full Prescribing Information] 참조)에 대해서 권장되는 것과 대조적으로, 시스테아민 전구체의 위체류 제형은 음식과, 바람직하게는 위장 배출을 늦추기 위하여 충분한 칼로리 함량과 영양 밀도를 함유하는 식사와 투여되어야 한다. 영양소 풍부한 식사는, 위장 운동성을 감소시키는 중성 신호 및 호르몬 신호를 자극시키는 효과를 지니는 소장에서의 삼투수용체 및 화학수용체를 (위에서 더 적은 정도로) 촉발시킴으로써, 배출을 지연시킨다. 위 배출을 지연시키는 것은 위체류 조성물의 효과를 연장시키기 위한 기전이다. 그러나, 위를 대용량의 음식 또는 액체로 채우는 것은 위 운동성을 촉진시키고 배출을 가속시키는 경향이 있으므로, 영양소 밀도가 용량에 비해서 식사의 더욱 중요한 특성이다. 십이지장에서 배출되기 전에 유문동 및 유문에서 조립자로 분쇄되어야 하는 고형 식품은, 액체 또는 반액체 식품에 비해서 위체류를 연장시킨다. 액체 식품 중에서 고점도 액체는 저점도 액체에 비해서 위 배출을 늦출 수 있다. 높은 삼투용적을 지니는 식품은 위 배출을 늦추는 신호를 전달하는 십이지장 삼투수용체를 촉발시킨다. (예컨대, 위체류

제형으로부터) 위에서 시스테아민 전구체의 방출은 위 내용물, 따라서 십이지장 내용물의 삼투압을 증가시킬 수 있다.

[0240] 소정의 실시형태에 있어서, 다이설파이드 시스테아민 전구체는 위체류 제형에 바람직한데, 그 이유는, 위의 산성 산화 환경이 다이설파이드를 그들의 산화된 상태로 유지시키는 경향이 있고, 이에 따라서 시스테아민에 위의 상피의 노출을 제한하기 때문이며, 이는 시스테아민 독성의 하나의 원인인 것으로 여겨진다. 십이지장에 진입하여 높은 농도(밀리몰)의 글루타티온, 시스테인 및 기타 환원제를 함유하는 담즙과 혼합 시, 다이설파이드가 환원되고, 이에 따라서 판테테이나제에 노출되고 시스테아민 수송체가 장세포에 발현되는 위치에서 유리 티올을 생성할 것이다.

[0241] 소장에서의 지방의 존재는 위 배출의 가장 강력한 공지된 저해제이고, 유문 영역에서 근위 위의 완화 및 감소된 수축을 초래한다. 일단 지방이 소장에서 흡수되고 더이상 위에 저해 신호를 촉발시키지 않는 경우, 위 운동성은 그의 정상 패턴을 재개한다. 따라서, 위체류 제형은 이상적으로는 지방 식품을 함유하는 식사와 함께 투여될 수 있다. 단백질-풍부 식사는 또한 위 배출을 늦추지만 더 적은 정도로 늦추며, 탄수화물 풍부한 식사는 더욱 적게 늦춘다.

[0242] 위체류 조성물은 또한 소정의 지질을 포함하는, 위 배출을 늦추는 화합물과 함께 투여될 수 있고, 예를 들어, 적어도 12개의 탄소 원자를 지니는 지방산은 장내분비 세포로부터 콜레시스토키닌 방출을 자극시켜, 위 운동성을 저감시키는 한편, 더 짧은 탄소 사슬을 갖는 지방산은 효율적이지 않다. 몇몇 실시형태에 있어서, 음식 또는 식사는 지방산, 또는 12개 이상의 탄소 사슬을 갖는 지방산(예컨대, 올레산, 미리스트산, 트라이에탄올아민 미리스테이트, 지방산염)을 함유하는 트라이글리세라이드로 보충될 수 있다.

[0243] 그렐린, 콜레시스토키닌(CCK) 및 글루카곤-유사 펩타이드 1(GLP1)을 비롯하여 지방 및 단백질은, 이들이 십이지장에 도달할 경우, 몇 가지 내장 호르몬의 분비를 자극시킨다. CCK는 CCK1 수용체(CCK1R이라 약칭됨, 이전에는 CCK-A 수용체라 불림)를 결합시킴으로써 위 배출을 늦춘다. 몇몇 실시형태에 있어서, 경구 활성화 CCK 작용제 또는 모방체, CCK1R의 양성 다른자리입체성 조절제, 또는 내생 CCK의 방출을 촉진시키거나, 또는 CCK 분해를 저해시키거나, 또는 다르게는 이들 또는 다른 기전을 통해서 CCK 작용을 연장시키는 제제는, 위체류 조성물의 위 배출을 늦추어 위 체류를 연장시키기 위하여 위체류 조성물과 함께 투여된다. CCK는 8개의 아미노산 내지 최대 53개의 아미노산 범위의 몇 가지 형태로 존재하는 펩타이드(예컨대, CCK-8, CCK-53)이다. 펩타이드의 경구 투여는 위장관에서 소화되므로 효과적이지 않다. 소분자 CCK 작용제가 개발되었고, 몇몇 연구 그룹에 의해 시험되었다. 예를 들어 SR-146,131 및 관련된 화합물이 Sanofi(미국 특허 제5,731,340호 및 제6,380,230호(참고로 본 명세서에 편입됨)에서 과학자들에 의해 개발되었다.

[0244] 식품-유래 혼합물 및 순수한 화합물을 둘 다 포함하는, 소정의 프로테아제 저해제는 CCK 생산 또는 방출을 유도하거나, 또는 그의 반감기를 연장시키거나, 또는 다르게는 그의 효과를 강화시킨다. 예를 들어, 감자로부터 유래된 프로테아제 저해제 농축액의 섭취는 대두 펩톤 및 대두 베타-콘글리신 펩톤의 섭취와 같이 CCK의 상승된 수준과 연관된다. 카모스타트는 내생 CCK 방출의 자극, 및 결과적인 위 배출의 늦춤을 비롯하여, 다면적인 효과를 지니는 합성 프로테아제 저해제이다. 카모스타트 메실레이트는 사람에서 광범위하게 사용되어온 약제학적 염이다. FOY-251은 카모스타트의 활성 대사산물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, CCK 생산 또는 방출을 자극시키거나, 또는 CCK 반감기를 연장시키거나, 또는 다르게는 CCK 효과를 강화시키는 제제는 위 배출을 늦추는 양으로 위체류 조성물과 공동-제형화 또는 병용-투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 카모스타트, FOY-251, 또는 카모스타트의 전구약물, 유도체 또는 활성, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 50 내지 300 ㎎/㎏, 또는 100 내지 250 ㎎/㎏의 범위의 양으로 위체류 조성물과 공동-제형화 또는 병용-투여된다.

[0245] 위 배출은 또한 유미즙의 산성화에 의해 늦추어진다. 예를 들어, 시트르산 및 아세트산은 위 배출을 지연시키는 것으로 제시된 바 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 식품 또는 식사는 시트르산(예컨대, 과일, 또는 오렌지, 레몬, 라임, 그레이프프루트 또는 기타 시트러스 풍부한 과일로부터의 쥬스) 또는 아세트산(예컨대, 식초, 피클 또는 기타 피클화된 채소) 또는 락트산(예컨대, 사우어크라프트(sauerkraut) 또는 김치)의 천연 공급원이다. 몇몇 실시형태에 있어서, pH 4 미만 또는 pH 3.5 미만의 위 유미즙의 pH를 낮추는데 충분한 산성 식품 및 액체의 양이 위체류 조성물과 투여된다.

[0246] 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP1)는 음식, 특히 섭취된 지방에 반응해서 십이지장에서 세포에 의해 방출되고 위 배출에 영향을 미치는 다른 내장 호르몬이다. 경구 투여된 GLP1 수용체 작용제는 수개의 연구 그룹에 의해 발견되었다(예컨대, Sloop et al., 당뇨병 59:3099 (2010)). 자체가 작용제는 아니지만 내생 GLP1을 강화시키는 GLP1 수용체의 양성 다른자리입체성 조절제는 GLP1R 자극제의 다른 범주이다(예컨대, 문헌[Wootten et al., J.

Pharmacol. Exp. Ther. 336:540 (2011); Eng et al., Drug Metabolism and Disposition 41:1470 (2013)]; 또한 미국 특허 공개 제20060287242호, 제20070021346호, 제20070099835호, 제20130225488호 및 제20130178420호(각각은 참고로 본 명세서에 편입됨) 참조). 내생 GLP1의 존재에서 GLP-1 수용체 신호 전달을 적극적으로 조절하는 화합물 중에서 퀘르세틴은, GLP-1 수용체 상의 다른자리입체성 부위에 결합하여 내생 리간드(펩타이드인 GLP-1이 수개의 형태로 존재함)의 결합 시 수용체 신호전달에 영향을 미침으로써 작용한다. 몇몇 퀘르세틴 유사체는 또한 내생 GLP1의 양성 조절제이다. 퀘르세틴은 많은 과일, 채소, 잎 및 곡물에 존재하는 플라보놀이다. 이것은 건강 보조식품, 음료 및 식품에서 성분으로서 사용된다. 몇몇 실시형태에 있어서, GLP-1 수용체 작용제 또는 GLP-1의 양성 다른자리입체성 조절제는 위 배출을 지연시키기에 충분한 양으로 위체류 조성물과 공동-제형화 또는 병용-투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, GLP-1 수용체 작용제 또는 양성 다른자리입체성 조절제는 퀘르세틴, 또는 퀘르세틴의 유사체, 유도체 또는 활성 대사산물이다. 소정의 소분자 약물은 또한 위 배출 시간을 늦추는 것이 가능하며, 위체류 조성물과 공동-제형화 또는 병용-투여될 수 있다.

[0247] 위 배출은 또한 유미즙의 산성화에 의해 늦추어진다. 예를 들어, 시트르산 및 아세트산은 위 배출을 지연시키는 것으로 제시된 바 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 식품 또는 식사는 시트르산(예컨대, 오렌지, 그레이프프루트 또는 기타 시트러스 풍부한 과일로부터의 쥬스) 또는 아세트산(예컨대, 식초, 피클 또는 기타 피클화된 채소) 또는 락트산(예컨대, 사우어크라프트 또는 김치)의 천연 공급원이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 유미즙의 pH는 위체류 조성물과 산성 식품 및 액체의 투여에 의해 4 미만 또는 3.5 미만으로 저감된다.

[0248] 미국 특허 제8,741,885호는 활성 약제학적 성분을 오피오이드와 조합함으로써 위체류 약제학적 조성물(예컨대, 부유성, 팽윤성 또는 점막접착성 조성물)의 위 체류를 연장시키는 방법을 기술한다. 공동-제형화된 오피오이드의 목적은 위 배출을 늦추는 것이다. 위 마비, 또는 심하게 침체된 위장 운동성은 오피오이드 요법의 잘 알려진 잠재적으로 중증의 합병증이다.

[0249] 서방출 *조성물*

[0250] 제2 조성물은 비-위체류 서방출 제형에 시스테아민 전구체 또는 이의 염을 제공한다. 서방출 제형은 당업계에 잘 알려져 있다: 문헌[Wen, H. and Park, K. (editors) Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice. Wiley, 2010; Augsburger, and L.L. and Hoag, S.W. (editors) Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets, volume 3: Manufacture and Process Control. CRC Press, 2008]. 서방출 성분은 정제, 분말, 또는 마이크로입자가 충전된 캡슐일 수 있다. 선택적으로 입자는 크기, 조성물(예컨대, 서방출 중합체의 유형 또는 농도), 또는 코팅제의 유형 또는 두께, 또는 다층의 코팅제로 코팅된 경우 층의 개수 및 조성이 다양할 수 있으므로, 약물은, 개별 입자로부터 상이한 속도로, 또는 상이한 시작 시간에 방출됨으로써, 모든 입자가 실질적으로 동일한 제형에 비해서, 약물 방출 연장된 시간 기간에 걸쳐서 응집체로 약물 방출을 제공한다. 서방출 제형은 선택적으로 위에서 용해를 방지하는 pH 민감성 재료로 코팅될 수 있다(장용 코팅이라 지칭됨). 단일 조성물의 마이크로입자는 1종 이상의 코팅제의 유형 또는 두께가 다양할 수 있다. 예를 들어, 코팅이 용해되는 pH가 다양할 수 있다. 이러한 혼합된 조성물에 사용되는 2가지 이상의 마이크로입자는 타이트한 사양으로 개별적으로 제조되고 나서 약물 방출 생체내에서 연장된 약물 방출을 달성하는 비율로 배합될 수 있다.

[0251] 서방출 조성물은 위 및/또는 소장(장용 코팅된 경우 전자는 아님)에서 시스테아민 전구체의 연장된 방출을 제공하므로 생체내 시스테아민 생성을 지속시킬 수 있다. 서방출 제형은 평균 위 및 소장 이행 시간의 합계와 거의 동등한 시간 기간, 예컨대, 절식 상태에서 투여된 경우 3 내지 5시간 또는 음식 또는 식사와 함께 투여된 경우 5 내지 8시간 동안 약물을 방출하도록 설계될 수 있다. 대안적으로, 서방출 제형은, 대장에서 시스테아민 전구체를 계속해서 방출하도록, 평균 위 및 소장 이행 시간의 합계보다 더 긴 동안 약물을 방출하도록 설계될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 이러한 서방출 조성물은 절식 상태에서 투여된 경우 4 내지 8시간, 또는 식사와 함께 투여된 경우 6 내지 10시간 또느 그 이상 동안 시스테아민 전구체를 방출할 수 있다.

[0252] 서방출 제형은 섭취 후 1 내지 4시간, 바람직하게는, 1 내지 6시간, 더 바람직하게는 1 내지 8시간, 더욱더 바람직하게는 1 내지 10시간 또는 이 이상 동안 상승된 혈중 시스테아민 수준을 수득할 수 있다. 시스테아민 전구체의 서방출 제형은 식사와 또는 식사 사이에, 그리고 선택적으로 시스테아민 전구체 분해 또는 시스테아민 흡수 증강제와 함께 투여될 수 있다. 음식은 유리 시스테아민, 특히 유지식품의 흡수를 저해하는 경향이 있고, 일반적으로, 소량의 사과소스 또는 유사한 식품이 허용되지만, 빈 위에서 시스테아민 염을 섭취할 것이 권장된다.

[0253] *혼합된 제형*

[0254] 몇몇 조성물은 반드시 2가지 유형의 제형의 요소를 갖는데, 하나는 주로 약물 방출을 제어하기 위한 것이고, 다른 하나는 주로 약물 방출의 해부학적 부위를 제어하기 위한 것이다. 예를 들어 위체류 제형은 항상 서방출 제형에서 약물을 함유하며; 다르게는 연장된 위 체류에서 의미가 없을 수 있다. 그러나, 단일 위체류 제형에서 즉시 방출 성분과 서방출 성분을 조합하는 방식이 있다. 예를 들어, 즉시 방출 성분은 위에서 신속하게 용해되거나 신속하게 붕해되는 외부 층을 형성할 수 있고 코어 서방출 성분을 남기며, 이는 본 명세서에 기재된 위체류 기전 중 하나 이상에 의해 위에 남게 된다. 그러나, 모든 유형의 제형이 생산적으로 조합되는 것은 아닐 수 있다. 예를 들어, 장용 코팅된 위체류 제형은 위체류 제형이 위에서 약물을 방출하도록 설계되고 - 그리고 위 방출이 산성 매질에서 용해에 대한 저항성이 있는 코팅에 의해 차단될 수 있으므로 역효과를 낳을 수도 있다.

[0255] 상이한 시간적 또는 해부학적 약물 방출 프로파일을 갖는 조성물은, 적합한 시스테아민 전구체와, 그리고 선택적으로 시스테아민 생성 및 흡수 증강제와 조합될 경우, 0.5 내지 6시간, 더 바람직하게는 0.5 내지 8시간, 가장 바람직하게는 0.5 내지 12, 0.5 내지 15시간 이상 동안 혈중 시스테아민 수준을 치료적 범위에서 제공한다. 제형의 생산적 조합예는, 다음과 같이, 최대 2종의 약물 방출 성분을 가진 혼합된 제형, 및 개별 환자의 요구에 생체내 시스테아민 생성 및 흡수의 양 및 타이밍을 맞춘 각종 양 및 비율로 조합될 수 있는 개별적으로 조제된 조성물을 포함한다.

[0256] 제3 조성물은 소장에서 시스테아민 전구체, 또는 이의 염의 지연 방출용으로 제형화된 제1 장용 코팅된 성분; 및 소장 및 대장의 근위부를 통해서 시스테아민 전구체, 또는 이의 염의 장용 코팅된 마이크로입자 서방출용으로 제형화된 제2 성분의 혼합된 제형을 제공한다. 혼합된 제형은 혈중 상승된 수준의 시스테아민을 초기에 달성하는 제1 성분을 제공하는 한편, 제2 성분은 시간 경과에 따라서 혈중 시스테아민 수준을 지속시킨다.

[0257] 제4 조성물은 (i) 시스테아민 전구체, 또는 이의 염의 서방출 위체류 제형, (ii) 위에서 약물을 방출하도록 설계된 시스테아민 전구체, 또는 이의 염의 즉시 방출 제형을 포함하는 혼합된 제형을 제공한다. 혼합된 제형의 제2 성분은 조성물의 외부 표면 상에 있고 위 내용물과 접촉 시 즉시 용해되기 시작한다. 비로 반드시 위에서일 필요는 없지만, 먼저 시스테아민을 생성하는 것이다. 제1 (위체류) 성분은 위에서 연장된 시스테아민 전구체 방출을 제공하여, 소장을 통해서, 시스테아민 전구체의 특징에 따라서, 대장 내로의 생체내 시스테아민 생성을 확실하게 해준다. 2가지 성분으로부터의 시스테아민의 조합된 생체내 생성 및 흡수는 혼합된 조성물의 투여 후 1시간 내에 시작되어, 적어도 5시간 동안 계속되고, 바람직하게는 8, 10, 12시간 또는 그 이상 동안 치료적 농도 범위 내에서 잔류한다.

[0258] 제5 조성물에서, 제1 성분은 위에서 즉시 방출용으로 제형화되고 시스테아민 전구체, 바람직하게는 시스테아민 혼합된 다이설파이드 또는 판테테인 다이설파이드, 또는 이의 염을 포함하며, 제2 성분은 서방출용으로 제형화된 시스테아민 전구체이다. 제1 성분은 조성물의 외부 표면 상에 있으므로, 제2 성분은 제1 성분의 용해 또는 붕해 후에 그대로 남게 된다. 이 제5 조성물의 혼합된 제형은 즉시 방출 성분으로부터 혈장 시스테아민 농도의 초기 상승을 생성하고 제2 (서방출) 성분으로부터 상승된 수준의 시스테아민을 유지할 수 있으며, 6시간, 8시간, 10시간 이상 동안 생체내 시스테아민 생산을 계속한다. 위로부터 대장으로 위장관을 따라서 시스테아민 전구체(또는 몇 가지 상이한 시스테아민 전구체)의 방출은 시스테아민 전구체의 양이 내장의 모든 부분에 판테테이나제 및 시스테아민 수송체의 수준에 일치되도록 허용함으로써, 시스테아민 생성 및 흡수를 최대화한다. 연속적인 장내 시스테아민 생성 및 흡수는 노출을 연장시키기 위한 높은 Cmax에 대한 의존을 회피함으로써, 높은 피크 수준과 연관된 시스테아민 부작용을 줄인다. 따라서, 시스테아민 전구체의 혼합된 제형은 시스테아민의 효과에 민감한 많은 장애에 대해서 시스테아민의 투여를 허용한다.

[0259] 제6 조성물에서, 제1 성분은 위에서 즉시 방출용으로 제형화되고 시스테아민 전구체, 바람직하게는 시스테아민 혼합된 다이설파이드 또는 판테테인 다이설파이드, 또는 이의 염을 포함하며; 제2 성분은 회장 및/또는 결장에서 시스테아민 전구체, 또는 이의 염의 방출을 위하여 제형화된다. 이 제6 조성물의 혼합된 제형은 즉시 방출 성분으로부터 혈장 시스테아민 수준의 초기 상승과 장골로부터의 혈장 시스테아민 수준의 제2 상승을 생성할 수 있으며, 제1 피크 시간 부근에 결장-표적화된 성분은 신속하게 감소하게 된다. 제2 성분은, 음식과 함께 또는 음식 없이 투여되었는지에 따라서, 투여 후에 4 내지 8시간 시스테아민 전구체를 방출하기 시작할 수 있다. 위에서부터 대장까지 위장관을 따른 시스테아민 전구체(또는 상이한 시스테아민 전구체)의 조절 방출은, 시스테아민 전구체의 양이 시스테아민 생성 및 흡수를 최대화하도록 내장의 모든 부분에서 판테테이나제 및 시스테아민 수송의 수준과 일치되도록 허용한다.

[0260] *화합물*

[0261] 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 조성물은 1종 이상의 시스테아민 전구체, 또는 이들의 약제학적으로 허용

가능한 염(들)을 포함한다. 본 발명의 염은, 제한 없이, 알칼리 금속, 예컨대, 나트륨, 칼륨의 염; 알칼리 토금속, 예컨대, 칼슘, 마그네슘, 및 바륨의 염; 및 유기 염기, 예컨대, 아민 염기 및 무기 염기의 염을 포함할 수 있다. 예시적인 염은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1 (1977), 및 Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008](이들 각각은 그들의 전문이 참고로 본 명세서에 편입됨)에서 발견된다.

[0262] 본 발명의 조성물은 투여 후 처음 4시간 이내에, 바람직하게는 투여 후 처음 2시간 이내에, 가장 바람직하게는 처음 1시간 이내에 시스테아민의 혈장 농도를 치료적 범위에서 달성하도록 위체류 또는 혼합된 제형의 성분에 시스테아민 전구체, 또는 이의 염을 포함할 수 있다. 시스테아민 혈장 농도는 바람직하게는 적어도 5시간, 바람직하게는 6시간, 더 바람직하게는 8시간, 10시간 이상 동안 치료적 범위에서 유지된다. 제형은 시스테아민, 예컨대, 판테테인, 또는 위장관에서 판테테인(따라서 시스테아민)으로 분해될 수 있는 화합물, 예컨대, 위장관에서 판테테인으로(이어서 시스테아민으로) 분해될 수 있는 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A, 또는 이의 유도체 또는 전구약물을 생성하기 위하여 효소적으로 분해될 수 있는 티올 시스테아민 전구체를 포함할 수 있다. 대안적으로, 시스테아민 전구체는 시스테아민, 또는 시스테아민을 생성하기 위하여 분해될 수 있는 화합물을, 또 다른 티올-함유 유기황 화합물과 반응시켜서 다이설파이드 화합물을 형성시킴으로써 형성될 수 있다. 다이설파이드 시스테아민 전구체, 또는 이의 염은, 시스테아민을 티올 시스테아민 전구체, 예컨대, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 또는 N-아세틸시스테아민과 반응시킴으로써, 또는시스테아민을 N-아세틸시스테인(NAC), N-아세틸시스테인 아마이드, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, 호모시스테인, 글루타티온(GSH), 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올(그레이프프루트 머캅탄), 3-머캅토피루베이트, L- 시스테인, L-시스테인 에틸 에스터, L-시스테인 메틸 에스터, 티오시스테인, 시스테이닐글리신, 감마-글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글루타티온 모노에틸 에스터, 글루타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오프로닌 또는 다이에틸다이티오카밤산과 반응시킴으로써 형성된 형성될 수 있다. 티올 시스테아민 전구체, 또는 시스테아민을 포함하는 다른 티올과 반응시킴으로써 형성될 수 있거나 또는 또한 다이티올을 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산(DMSA), 2,3-다이머캅토프로판설폰산(DMPS), 2,3-다이머캅토-1-프로판올(다이머카프롤), 부실라민 또는 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드($BDTH_2$)와 반응시켜 다이설파이드 시스테아민 전구체를 형성할 수 있다. 다이설파이드 시스테아민 전구체를 형성하는데 사용될 수 있는 티올의 일람에 대해서는 도 17, 그리고 다이설파이드 시스테아민 전구체를 형성하기 위하여 접합될 수 있는 티올의 쌍을 요약한 표에 대해서는 도 18 내지 도 21 참조. 시스테아민 전구체를 형성하는데 적합한 다른 티올은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어 PCT 특허 공보 제WO 1993006832호(참고로 이의 전문이 본 명세서에 편입됨)는, 특히, N,N-다이메틸시스테아민, 티오콜린, 아미노프로판티올, 아미노부탄티올 및 아미노펜탄티올을 비롯하여, 도 17에 포함되지 않은 추가의 유용한 티올을 개시한다.

[0263] 형성된 다이설파이드는, 사용된 시스테아민 전구체의 특성(예컨대, 시스테아민을 형성하는데 요구되는 분해 단계의 개수)에 따라서, 위에서 시스테아민의 방출을 지연시킬 수 있고/있거나, 소장에서 그의 생체내 생성 및 흡수를 용이하게 할 수 있다. 도 13은 시스테아민 전구체의 분류를 도시하고 약리학적으로 관련된 특성을 요약한다. 도 18 내지 도 21은 많은 다이설파이드 시스테아민 전구체의 시스테아민 수율에 대한 정보를 제공한다. 위는 일반적으로 소장에서보다 더 산화적이고 더 산성인 환경이다. 위 내용물이 십이지장을 통과할 때, 이들은 위산을 중화시키는 중탄산염을 함유하는 췌액과 그리고 혼합되어, 약리학적 환원제 글루타티온을 밀리몰 농도로 함유하고 뿐만 아니라 시스테인을 포함하는 관련된 티올을 함유하는 담즙과 혼합된다. 결과적으로, 다이설파이드는 위에서 산화된 채로 유지되는 경향이 있고, 소장에서 티올과의 다이설파이드 교환 반응에 관여하거나 환원된 공산이 더 많다. 다이설파이드 교환 반응은 일반적으로 티올 형태보다 훨씬 더 친핵성인 티올레이트 이온에 의해 촉매화되고; 티올레이트 이온 형성은 위의 산성 환경에서 선호되지 않는다.

[0264] 예를 들어, 티올 시스테아민 전구체인 판테테인은 2개의 판테테인이 판테틴(다이설파이드 시스테아민 전구체)을 형성하기 위하여 공유 결합되는 호모다이머성 다이설파이드를 형성할 수 있다. 몇몇 바람직한 실시형태에 있어서, 시스테아민 전구체는, 예를 들어, 시스테아민을 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A와 접합시킴으로써 형성된 혼합된 시스테아민 다이설파이드에 의해, 또는 판테테인을 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A, 또는 위장관에서 모 화합물로 전환 가능한 적합한 전구약물 또는 유도체를 산화시킴으로써 형성된 대응하는 혼합된 판테테인 다이설파이드에 의해 제공되는 바와 같이, 하나 초과의 시스테아민을 제공한다. 또한, 4-포스포판테테인은 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A에 다

이설파이드 결합될 수 있거나, 또는 데포스포-보조효소 A는 보조효소 A에 다이설파이드 결합되어 시스테아민 생체내에서 2개의 시스테아민을 수득 가능한 시스테아민 전구체를 제조할 수 있다. 도 13은 상이한 부류의 시스테아민 전구체로부터 생체내에서 생성될 수 있는 시스테아민의 개수를 도시한다. 도 18 내지 도 21은 특정 다이설파이드 시스테아민 전구체를 도시하는데; 생체내에서 2개의 시스테아민을 수득하는 것들은 표이 상부에 나열되고, 각 다이설파이드에 대해서 시스테아민의 분획 수율(퍼센트 단위)이 또한 시스테아민을 수득하는데 필요한 분해 단계의 수와 같이 표시되어 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 시스테아민 또는 유기황의 반응성 티올기는 아세틸기, 에스터기, 글루타밀, 숙시닐, 페닐알라닐, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 및/또는 폴레이트와 같은 치환기를 포함하도록 변형될 수 있다.

[0265] 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물은 투여 후 5 내지 10시간 이상 동안 상승된 혈중 수준의 시스테아민을 지속시키기 위하여 위체류 제형의 성분에 그리고/또는 혼합된 제형의 성분에 판테테인, 판테테인을 함유하는 다이설파이드, 또는 이의 염을 포함할 수 있다. 조성물은 적어도 하나의 시스테아민으로 모 화합물의 화학적 환원 또는 효소적 전환을 필요로 함으로써 시스테아민의 방출을 지연시키는 시스테아민 전구체일 수 있다. 제형은 위장관에서 판테테인으로 분해될 수 있는 화합물(예컨대, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A; 일괄적으로 판테테인 전구체)을 포함할 수 있으며, 여기서 판테테인, 또는 판테테인 전구체의 티올기는 또 다른 유기황 화합물의 티올기와 반응하여 다이설파이드 화합물을 형성한다. 판테테이나제가 위에서보다 창자에서 더 높은 수준으로 발현되고, 소장의 내강이 위보다 더 환원 환경이므로, 다이설파이드 시스테아민 전구체의 판테테인 성분은 시스테아민으로 전환되고, 이어서 소장에서 흡수될 수 있다. 예를 들어, 판테테인은, 2개의 판테테인이 공유 결합되어 판테틴을 형성하는, 호모다이머성 다이설파이드를 형성할 수 있다. 판테테인-함유 시스테아민 전구체는 또한 판테테인 혼합된 다이설파이드를 포함할 수 있으며, 여기서 판테테인 티올은 티올기와 반응하여 다이설파이드를 형성한다. 바람직한 실시형태에 있어서, 판테테인 전구체는, 예를 들어, 환원되고 이어서 판테테이나제에 의해 절단될 경우 2개의 시스테아민과 1개의 판토텐산을 수득하는, 시스테아민 및 판테테인으로부터 형성된 혼합된 다이설파이드에 의해; 또는 환원되고 이어서 판테테이나제에 의해 절단될 경우 2개의 시스테아민과 2개의 판토텐산과 ADF를 수득하는 혼합된 다이설파이드 판테테인-보조효소 A에 의해 제공되는 바와 같이, 1개 초과의 시스테아민을 제공한다. 내장에서 분해 시 2개의 시스테아민을 수득하는 다른 다이설파이드 시스테아민 전구체가 도 18 내지 도 21에 도시되어 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 판테테인 또는 유기황 화합물의 반응성 티올기는 아세틸기, 메틸 에스터, 에틸 에스터, 글루타밀, 숙시닐, 페닐알라닐, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 및/또는 폴레이트와 같은 치환기를 포함하도록 변형될 수 있다.

[0266] 시스테아민을 생성하기 위하여 판테테이나제 절단을 필요로 하는 시스테아민 전구체 대 시스테아민(시스테아민 혼합된 다이설파이드)을 생성하기 위하여 단지 화학적 환원만을 필요로 하는 시스테아민 전구체 간의 구별은, 전구체 화합물의 시스테아민으로의 전환 역학이 장에서 적절하게 환원 분위기가 존재한다(또는 약리학적으로 생성될 수 있다)는 조건 하에 제2 범위에서 더욱 신속하기 때문에 중요하다. 추가의 구별은 환원에 이어서 판테테이나제 절단을 요구하는 시스테아민 전구체(예컨대, 판테틴) 대 먼저 환원에 이어서 판테테인으로의 분해, 이어서 판테테이나제 절단을 필요로 하는 시스테아민 전구체(예컨대, 4-포스포판테틴, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A 함유 다이설파이드)간에 이루어질 수 있다. 다이설파이드 시스테아민 전구체의 후자의 부류에 의해 요구되는 추가의 분해 단계(들)는 더 긴 시간 기간에 걸쳐서 시스테아민 생산 기간을 늦추고 연장시킨다.

[0267] 본 발명의 화합물은 화학 합성의 당업자에게 공지된 각종 방식으로 제조될 수 있다. 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 또는 보조효소 A 및 기타 티올(도 17 참조)을 비롯하여 티올을 제조하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 보조효소 A, 판테틴, N-아세틸시스테아민 및 글루타티온은 다이어트 보조제로서 상업적으로 입수 가능하다. 도 17에서의 다른 티올의 대부분은 화학회사로부터 용이하게 입수 가능하다.

[0268] *시스테아민 전구체의 합성*

[0269] 티올과 다이설파이드 시스테아민 전구체를 둘 다 포함하는 본 발명의 화합물은, 예컨대, 문헌[Mandel et al., Organic Letters, 6:4801 (2004)]에 기재된 것들과 같이, 당업계에 공지된 방법 및 절차를 이용해서 용이하게 입수 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 판테틴을 제조하는 방법은, 미국 특허 제3,300,508호 및 제4,060,551호에 기재되어 있으며, 이들은 각각 참고로 본 명세서에 편입된다. 액체 판테테인을 고체 형태로 전환시키는 방법은 일분 특허 공개 제JP-A-S50-88215호 및 제JP-A-S55-38344호에 개시되어 있다. 전형적인 또는 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어질 경우, 다른 공정 조건은 또한 달리 기술되지 않는 한 사용될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 최적 반응 조건은 사용된 특정 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 통상의 최적화 절차에 의해 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0270] 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물은 1종 이상의 다이설파이드 시스테아민 전구체를 포함한다. 티올의 산화된 형태인 다이설파이드는, 광범위한 시약 또는 장비 없이도 구성성분 티올로부터 용이하게 형성된다. 또한, 다이설파이드는 공기에 노출된 티올 화합물의 장기 안정성을 제한할 수 있는 산화를 겪지 않는다. 따라서, 제법, 비용, 저장 비용, 출하 및 환자 편의성(즉, 장기 저장 수명)에 관하여, 시스테아민 전구체의 다이설파이드 형태는 티올 형태에 비해서 바람직하다.

[0271] 혼합된 다이설파이드 시스테아민 전구체가 합성되는 경우 - 즉, 2종의 상이한 티올이 반응하는 경우 - 3가지 반응 생성물이 있다: 티올 A 및 B가 접합되어 다이설파이드 A-A, A-B 및 B-B를 형성할 수 있다. 예를 들어, 시스테아민을 판테테인과 반응시킴으로써 형성된 다이설파이드는 시스테아민-시스테아민(시스타민으로 지칭됨), 시스테아민-판테테인 및 판테테인-판테테인(판테틴으로 지칭됨)을 포함한다. 모든 3가지 화합물은 시스테아민을 제공함에 있어서 유용하고, 실제로, 각 화합물을 시스테아민으로 전환시킴에 있어서 수반되는 상이한 단계는 시스테아민이 다이설파이드 결합 환원에 의해 또는 환원 분해 단계와 효소적 분해 단계의 조합에 의해 생체내에서 생성되는 시간 기간을 확장시킴으로써 약리학적으로 유리할 수 있다. 따라서 정제 없이(미반응 티올을 제거하는 것은 제외함) 모두 3가지 산화 생성물의 공동-제형은 약리학적으로 유용할 수 있다. 이것은 2개의 반응된 티올이 각각 시스테아민(예컨대, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, N-아세틸시스테인 또는 적합한 유사체 및 전구약물)으로 전환 가능한 경우, 또는 when 시스테아민 자체가 시스테아민으로 전환 가능한 티올과 반응하는 경우에 특히 그러하다. 따라서, 소정의 실시형태에 있어서, 각각 시스테아민(또는 그 중 하나는 시스테아민임)으로 전환 가능한 2종의 상이한 티올을 반응시킴으로써 형성된 3개의 다이설파이드는 전부 단일 조성물에 공동-제형화된다. 이 합성 방법 및 제형은 산화 반응에서 동시에 생성되는 2개의 호모다이머성 다이설파이드로부터 혼합된 다이설파이드를 분리시키는데 요구되는 합성 후 정제 단계 또는 더욱 복잡한 합성 단계를 필요로 하지 않는다. (미반응 티올 및 기타 불순물은 물론 약제학적 조성물을 제형화하기 전에 제거되어야 한다.)

[0272] 3개의 다이설파이드의 혼합물을 제조하고 공동-제형화하는 이점은 시스테아민으로 전환 가능한 티올을 시스테아민으로 전환 가능하지 않은 제2 티올과 반응시킴으로써 제조된 다이설파이드 시스테아민 전구체의 경우에 전체적으로 실현된 것과 같지 않다. 예를 들어, 판테테인을 N-아세틸시스테인(NAC)과 반응시킴으로써 형성된 3가지 다이설파이드는 판테테인-판테테인(판테틴), 판테테인-NAC 및 NAC-NAC이다. 처음 2가지 화합물은 시스테아민 전구체이고, 세 번째(NAC-NAC)는 아니다. 그러나, NAC-NAC는 그럼에도 불구하고 장내 산화환원 환경을 조절하는 관점에 관하여 유익한 약리학적 특성, 또는 화학적 환원 시, 2개의 NAC 분자를 제공하는 결과로서의 유익한 의료적 특성을 제공할 수 있다. 따라서, 소정의 실시형태에 있어서, 시스테아민 생체내에서 시스테아민으로 전환 가능한 시스테아민 또는 티올을 생체내에서 시스테아민으로 전환 가능하지 않은 제2 티올과 반응시킴으로써 형성된 모두 3가지 다이설파이드 생성물은 단일 조성물에서 공동-제형화된다.

[0273] 2가지 상이한 티올이 산화되는 경우 반응 생성물의 예상되는 비는 2종의 티올의 몰비에 좌우된다. 티올 A 대 티올 B의 비가 1:1인 경우, 반응 생성물 A-A, B-B, A-B의 예상되는 몰비는 약 1:1:2이다. (예상된 비로부터의 편차는, 예를 들어, 티올의 전기음성도에 의해 영향받을 수도 있는 다이설파이드 결합 형성의 반응속도론에 영향줄 수 있는 티올에 인접한 화학 결합의 차이의 결과로서 일어날 수 있다. 임의의 편차는 당업계에 공지된 방법을 이용해서 추정 또는 측정될 수 있다.) 반응 생성물의 비는 2개의 티올의 몰비를 변화시킴으로써 변경될 수 있다. 예를 들어, B-B에 비해서 A-A 및 A-B의 비율을 증가시키기 위하여, 티올 A의 몰농도는 티올 B의 몰농도에 비해서 증가될 수 있다. 2개의 티올과 반응할 경우, 그중 하나는 시스테아민 또는 시스테아민으로 분해 가능한 화합물(티올 A) 및 시스테아민으로 분해 가능하지 않은 다른 티올(티올 B)이며, 제1 티올의 몰 농도는 생성된 시스테아민 전구체의 비율을 증가시키기 위하여 제2 티올의 몰 농도에 비해서 증가될 수 있다. 예를 들어, 티올 A와 B를 2:1의 몰비로 반응시키는 것은 B-B(시스테아민 전구체가 아님)에 비해서 A-A 및 A-B(둘 다 시스테아민 전구체)의 비율을 증가시킨다.

[0274] 대안적으로, 또 다른 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물에서 사용되는 시스테아민 전구체의 비는 혼합된 다이설파이드 산화 반응의 3개의 반응 생성물을 순수한 다이설파이드와 조합함으로써 조정될 수 있다. 예를 들어, 티올 시스테아민(C)과 판테테인(P)이 1:1 몰비로 산화될 경우, 이들은 조합되어 대략 1:1:2의 3개의 생성물: C-C, P-P 및 C-P를 형성할 것이다. 순수한 판테틴(P-P)은 이 혼합물에 이 혼합물의 생체내 시스테아민-생성 특성을 연장시키는 임의의 바람직한 양으로 첨가될 수 있다. 판테틴의 출발량을 두배로 하면, 1:2:2이 비를 수득할 것이다. 판테틴의 출발량을 4배로 첨가하면 1:2:5의 비를 수득할 것이다.

[0275] 혼합된 다이설파이드를 독립적으로 생성하기 위하여, 반응 생성물을 또한 조합하여 신규한 비율의 시스테아민 전구체를 달성할 수 있다. 예를 들어, 시스테아민-판테테인 반응 생성물(C-C, P-P 및 C-P)이 N-아세틸시스테인

(NAC) - 시스테아민(C) 산화 반응으로부터의 등몰량의 반응 생성물(1:1:2의 비의 C-C, NAC-NAC 및 C-NAC)과 조합되면, 혼합물은 5가지 화합물을 함유할 것이며, 이중 하나인 NAC-NAC는, 시스테아민으로 전환되지 않을 수 있다. 나머지 4개의 다이설파이드인 P-P, C-C, C-P, C-NAC는 대략 1:2:2:2의 몰비로 존재한다. 선택적으로, 판테테인은, 예를 들어, 2:2:2:2(더욱 간단히 1:1:1:1로서 지칭됨)의 비를 만들기 위하여 첨가될 수 있거나 또는 1:1:1:5의 비를 만들기 위하여 첨가될 수 있다. 따라서, 약제학적 조성물 중의 다이설파이드의 몰비가 각종 방법에 의해 제어될 수 있다. 다른 예에서, 시스테아민-판테테인 반응 생성물(C-C, P-P 및 C-P)은 4-포스포판테테인(4P) - 시스테아민(C) 산화 반응으로부터의 등몰량의 반응 생성물(즉, 1:1:2의 비의 C-C, 4P-4P 및 C-4P)과 배합되어, 1:1:1:2:2의 비의 5가지 다이설파이드의 혼합물을 생성할 수 있다.

[0276] 요약하면, 하나의 티올을 산화시켜 시스테아민 전구체 다이설파이드를 형성할 경우, 단지 1개의 생성물(예컨대, 판테테인 + 판테테인 = 판테틴)이 있다. 2개의 티올을 산화시킬 경우, 3개의 생성물이 있는데, 그 중 2개 또는 3개는 티올 중 하나 또는 둘이 시스테아민으로 분해 가능한지 또는 시스테아민인지에 따라서 시스테아민 전구체이다. 시스테아민 전구체의 혼합물은 이들 2개의 유형의 반응의 생성물을 조합함으로써 가장 용이하게 제조된다. 혼합물은 각종 몰비의 순수한 다이설파이드 또는 3-성분 다이설파이드 혼합물을 포함한다. 그러나, 헤테로다이머성 시스테아민 전구체가 또한 정제 후에 순수한 형태로 사용될 수 있거나 또는 다른 호모- 또는 헤테로다이머성 시스테아민 전구체와 조합될 수 있다.

[0277] 대안적으로, 더욱 정교한 화학적 방법을 이용함으로써 특정 혼합된 다이설파이드(또한 비대칭 다이설파이드라 불림)가 선택적으로 합성될 수 있다(예컨대, 시스테아민과 판테테인이 배합되어 실질적으로 단지 다이설파이드 시스테아민 - 판테테인을 형성할 수 있다). 이들 방법은 넓은 범위의 황-보호기 및 이들의 제거를 위한 전략을 이용한다. 가장 넓게 이용되는 접근법은 설페닐 유도체의 티올 또는 이의 유도체와의 치환을 수반한다. 통상 이용되는 설페닐 유도체는 설페닐 클로라이드, S-알킬 티오설페이트 및 S-아릴 티오설페이트(분테염(Bunte salt)), S-(알킬설파닐)아이소티오유레아, 벤조티아졸-2-일 다이설파이드, 벤조트라이아졸릴 설파이드, 다이티오퍼옥시에스터, (알킬설파닐)다이알킬설포늄 염, 2-피리딜 다이설파이드 및 유도체, N-알킬테트라졸릴 다이설파이드, 설펜아마이드, 설페닐다이메실아민, 설페닐 티오시이아네이트, 4-나이트로아렌설펜아닐라이드, 티올설피네이트 및 티올설포네이트, 설파닐설핀아미딘, 티오나이트라이트, 설페닐 티오카보네이트, 티오이미드, 티오포스포늄염 및 5,5-다이메틸-2-티옥소-1,3,2-다이옥사포스포리난-2-일 다이설파이드를 포함한다. 또 다른 절차는 티올과 설피닐벤즈이미다졸의 반응, 로듐-촉매화 다이설파이드 교환, 전기화학적 방법, 및 다이에틸 아조다이카복실레이드의 이용을 포함한다. 이들 및 기타 방법은 문헌[Musiejuk, M. and D. Witt. Organic Preparations and Procedures International 47:95 (2015)]에 검토되어 있다. 따라서, 가장 최근의 노력에서 관심 대상인 특정의 혼합된 (비대칭) 다이설파이드가 제조될 수 있다. 실시예 1 및 2는 본 발명의 혼합된 다이설파이드에 대한 합성 절차를 제공한다.

[0278] 본 발명의 화합물의 몇몇은 하나 초과의 거울상이성질체 형태로 존재한다. 특히 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 및 보조효소 A는 판토테노일 모이어티에 카이럴 탄소를 함유한다. 따라서 이들 화합물의 각각은 D- 또는 L-거울상이성질체로서, 또는 판테테노일기에 관하여 2개의 라세미 혼합물로서 존재할 수 있다. 그러나, (VNN1 및 VNN2 유전자에 의해 암호화된) 인간 판테테이나제는 D-판테테인에 대해서 특이적이다(Bellussi et al., Physiological Chemistry and Physics 6:505 (1974)). 따라서 오로지 D-판테테인(L-판테테인이 아님)만이 시스테아민 전구체이며, 따라서 본 발명은 오로지 D-판테테인, 및 오로지 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 및 보조효소 A의 D-거울상이성질체, 및 위장관에서 이들 화합물로 전환 가능한 임의의 유사체 또는 전구약물에 관한 것이다. 마찬가지로, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 및 보조효소 A, 또는 임의의 적합한 유도체 또는 전구약물을 함유하는 모든 다이설파이드는 오로지 D-거울상이성질체를 이용한다.

[0279] 아미노산의 L-거울상이성질체 및 아미노산 유도체가 바람직하다. 따라서, 본 명세서에서 "시스테아민"은 L-시스테인, 호모시스테인 내지 L-호모시스테인, 및 시스테인 유도체, 예컨대, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 아마이드, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, 시스테인 메틸 에스터, 시스테인 에틸 에스터, 시스테이닐글리신 및 감마 글루타밀 시스테인을 지칭하며, 이들은 모두 시스테인의 L-거울상이성질체를 이용해서 형성된다.

[0280] 다이하이드로리포산에 대해서 R 거울상이성질체가 바람직한데, 그 이유는 인체 내에서 만들어진 거울상이성질체이기 때문이다. 일반적으로, 식품에 존재하거나 또는 인체에 통상적으로 존재하는 화합물에 대해서, 천연형 거울상이성질체가 바람직하다.

[0281] *제형*

[0282] 약제로서 사용될 경우, 시스테아민 전구체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약제학적 분야에서 잘 알려진 각종 방식으로 제조될 수 있고, 각종 부형제 및 제형 수법에 의해 제어된 시간에 위장관의 특정 부분에 약물을 방출하도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 제형은 특정 질환을 해소하여, 치료적 효능을 달성하는데 요구되는 시스테아민의 혈중 수준을 달성하고, 약물 효과의 목적하는 지속시간을 가능하게 하고, 시스테아민 대사에서 환자간 변동을 고려해서 상이한 조합으로 투여될 수 있는 다양한 약물-방출 특성을 갖는 조성물의 세트를 제공하도록 맞춤화될 수 있다. 투여는 주로 경구 경로에 의하고 좌제에 의해 보충될 수 있다. 시스테아민 전구체는 또한, 장상피 세포에 의한, 예를 들어, 환원제, 완충액, 판테테이나제 유도제 또는 시스테아민의 흡수 유도제를 비롯한, 생체내 시스테아민 생성 또는 흡수를 증대시키는 제제와 공동-제형화될 수 있다.

[0283] 약제학적 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 함유할 수 있다. 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 약제학적 조성물을 제조함에 있어서, 시스테아민 전구체, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물은 전형적으로 부형제와 혼합되거나, 부형제에 의해 희석되거나 또는 예를 들어, 캡슐, 정제, 사쉐, 종이, 바이알 또는 기타 용기의 형태로 이러한 담체 내에 봉입된다. 본 발명의 활성 성분은, 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체의 존재 하에 단독으로 또는 혼합물로 투여될 수 있다. 부형제 또는 담체는 투여 모두 및 경로, 약물 방출을 위하여 표적화된 위장관의 영역, 및 약물 방출의 의도된 시간 프로파일에 의거해서 선택된다. 부형제가 희석제로서 역할할 경우, 이것은 활성 성분을 위한 비히클, 담체, 매트릭스 또는 기타 매질로서 작용하는 고체, 반고체, 또는 액체 재료(예컨대, 생리식염수)일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 분말, 과립, 로렌지, 사쉐, 카세제(cachet), 엘릭시르, 현탁액, 에멀션, 용액, 시럽, 및 연질 및 경질 젤라틴 캡슐의 형태일 수 있다. 당업계에 공지된 바와 같이, 부형제의 유형 및 양은 의도된 약물 방출 특성에 따라 다양하다. 얻어지는 조성물은 보존제 또는 코팅제와 같은 추가의 제제를 포함할 수 있다.

[0284] 약제학적 제형에서 사용하기 위한 약제학적 필수품뿐만 아니라 적합한 약제학적 담체는 이 분야에서 잘 알려진 기본 교재인 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2005)]에, 그리고 USP/NF(미국 약전 및 국민의약품집) 또는 대응하는 유럽 또는 일분 참고 문헌에 기재되어 있다. 적합한 부형제의 예는 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 탄산칼슘, 인산칼슘, 알지네이트, 트래거캔트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리(락트산-코-글리콜산)(PLGA), 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소수성 불활성 매트릭스, 카보머, 하이프로멜로스, 겔루시레 43/01, 도큐세이트 나트륨, 및 백랍이다. 제형은 추가로 윤활제, 예컨대, 탤크, 마그네슘 스테아레이트, 및 광유; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 보존제, 예컨대, 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미제; 및 착향제를 포함할 수 있다. 기타 예시적인 부형제 및 이들의 용도의 상세는 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition, Rowe et al., Eds., Pharmaceutical Press (2009)]에 기재되어 있다.

[0285] 약제학적 조성물은 시스테아민 전구체의 시스테아민으로의 생체내 분해를 증대시키거나 또는 시스테아민의 장내 흡수를 증대시키는 기타 제제와 선택적으로 공동-제형화 또는 병용-투여되는 시스테아민 전구체 염을 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은 또한 표적화된 질환에서 시스테아민의 약리학적 효과를 보충하는 기타 치료제를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 조성물에 포함될 수 있는 생체내 시스테아민 생산 또는 흡수의 예시적인 증강제, 및 예시적인 치료제가 본 명세서에서 제공된다.

[0286] 본 발명의 조성물은 단일 활성 성분(즉, 단일 시스테아민 전구체)을, 또는 제1 및 제2 활성 성분의 조합물을 단일 단위 투약 형태로, 또는 제1, 제2, 제3, 및 선택적으로, 제4 활성 및 선택적으로 제5 성분의 조합물을 단일 단위 투약 형태로 함유할 수 있다. 2종의 활성 성분을 가진 조성물에서, 두 성분이 시스테아민 전구체일 수 있거나 또는 한 성분이 생체내 시스테아민 생산 증강제(예컨대, 다이설파이드 시스테아민 전구체의 환원을 촉진시키는 환원제, 또는 판테테이나제의 증가된 장내 발현을 유도하는 제제) 또는 시스테아민의 장내 흡수 증강제(예컨대, 하나 이상의 유기 양이온 수송체, 예컨대, OCT1, OCT2 또는 OCT3의 증가된 발현을 유도하는 제제)일 수 있다. 3가지 또는 4가지 활성 성분을 가진 조성물에서. 모든 성분이 시스테아민 전구체일 수 있거나, 또는 1종 이상의 성분이 생체내 시스테아민 생산 및/또는 장내 흡수 증강제일 수 있다. 2종 이상의 시스테아민 전구체를 가진 조성물에서, 시스테아민 전구체의 유형은 생체내 시스테아민 생산을 지속된 시간 기간에 걸쳐서 달성하도록 선택된다. 예를 들어, 하나의 시스테아민을 생성하기 위하여 단지 다이설파이드 결합 환원을 필요로 하고, 따라서 다이설파이드 결합 환원을 유도하는 산화환원 환경을 가진 위장관의 영역에 도달한 직후에 시스테아민을 생성하기 시작하게 되는 혼합된 다이설파이드 시스테아민 전구체는, 판테테인과, 또는 시스테아민을 수득하기 위하여 다이설파이드 결합 환원 및 판테테이나제 절단 둘 다를 필요로 하는 판테테인 다이설파이드와 혼합될 수

있고, 선택적으로 내장에서 판테테인으로 분해 가능한 화합물, 또는 판테테인, 따라서 시스테아민을 생성하는 추가의 단계를 필요로 하는 이러한 화합물을 함유하는 다이설파이드와 조합될 수 있다. 내장에서 판테테인으로 분해 가능한 화합물은 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 및 적합한 유사체 및 유도체를 포함한다. 생체내 시스테아민 생산의 시간 과정은 시스테아민 전구체와 시스테아민 간의 분해 단계의 개수에 따라서 다양할 것이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 다수의 시스테아민 전구체를 함유하는 조성물은 분말로서, 과립으로서 또는 액체로서 - 즉, 대량의 약물 물질을 수용할 수 있는 제형 유형으로서 제형화된다.

[0287] 약제학적 조성물은 또한 제형의 성능을 증대시키는 1종 이상의 제제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 위체류 조성물은 위에서 조성물의 체류를 연장시키기 위하여 위 배출을 늦추는 화합물을 포함할 수 있다.

[0288] 2종의 시스테아민 전구체 성분을 갖는 조성물에서, 제1 및 제2 성분은, 예를 들어, 약 1:1.5 내지 약 1:4의 비로 존재할 수 있다. 3종의 시스테아민 전구체 성분을 갖는 조성물에서, 제1, 제2 및 제3 성분은, 예를 들어, 약 1:1:2 내지 약 1:4:4의 비로 존재할 수 있다. 4종의 활성 성분을 갖는 조성물에서, 제1 내지 제4 활성 성분은, 예를 들어, 약 1:1:1:2 내지 약 1:2:5:5의 비로 존재할 수 있다. 5종의 활성 성분을 갖는 조성물에서, 제1 내지 제5 활성 성분은, 예를 들어, 약 1:1:2:2:2 내지 약 1:1:2:5:5:8의 비로 존재할 수 있다.

[0289] 몇몇 실시형태에 있어서, 2종 이상의 시스테아민 전구체를 함유하는 조성물은 신속한 생체내 시스테아민 생산을 위하여 선택된 하나의 전구체(예컨대, 단순히 다이설파이드 결합 환원을 필요로 함) 및 중간체를 위하여 선택되거나 시스테아민으로 생체내 전환을 늦추는 제2 전구체(예컨대, 화학적 환원 및 적어도 하나의 효소적 분해 단계를 필요로 함)를 포함한다. 2종 이상의 시스테아민 전구체를 함유하는 약제학적 조성물의 몇몇 실시형태에 있어서, 적어도 1종의 전구체는, 다이설파이드 결합 환원 시 시스테아민을 수득할 수 있는, 시스테아민 혼합된 다이설파이드이다. 추가의 관련된 실시형태에 있어서, 적어도 1종의 추가의 성분은 판테테인 또는 위장관에 판테테인으로 분해 가능한 화합물을 함유하는 다이설파이드이다.

[0290] 조성물은 고형 단위 투약 형태(예컨대, 정제 또는 캡슐)로 제형화될 수 있고, 각 용량은, 예컨대, 50 내지 800 mg의 제1 성분의 활성 성분을 함유한다. 예를 들어, 용량은 약 50mg 내지 약 800mg, 약 50mg 내지 약 700mg, 약 50mg 내지 약 600mg, 약 50mg 내지 약 500mg; 약 75mg 내지 약 800mg, 약 75mg 내지 약 700mg, 약 75mg 내지 약 600mg, 약 75mg 내지 약 500mg; 약 100mg 내지 약 800mg, 약 100mg 내지 약 700mg, 약 100mg 내지 약 600mg, 약 100mg 내지 약 500mg; 약 250mg 내지 약 800mg, 약 250mg 내지 약 700mg, 약 250mg 내지 약 600mg, 약 250mg 내지 약 500mg; 약 400mg 내지 약 800mg, 약 400mg 내지 약 700mg, 약 400mg 내지 약 600mg; 약 450 mg 내지 약 700mg, 약 450mg 내지 약 600mg의 제1 성분의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0291] 대안적인 실시형태에 있어서, 조성물은 액체 또는 분말화된 단위 투약 형태로 제형화될 수 있고, 각 용량 단위는 약 250mg 내지 약 10,000mg의 시스테아민 전구체를 함유한다. 예를 들어, 용량은 약 250mg 내지 약 10,000mg, 약 250mg 내지 약 8,000mg, 약 250mg 내지 약 6,000mg, 약 250mg 내지 약 5,000mg; 약 500mg 내지 약 10,000mg, 약 500mg 내지 약 8,000mg, 약 500mg 내지 약 6,000mg, 약 500mg 내지 약 5,000mg; 약 750mg 내지 약 10,000mg, 약 750mg 내지 약 8,000mg, 약 750mg 내지 약 6,000mg, 약 750mg 내지 약 5,000mg; 약 1,250 mg 내지 약 10,000mg, 약 1,250mg 내지 약 8,000mg, 약 1,250mg 내지 약 6,000mg, 약 1,250mg 내지 약 5,000mg; 약 2,000mg 내지 약 10,000mg, 약 2,000mg 내지 약 8,000mg, 약 2,000mg 내지 약 6,000mg; 약 2,000 mg 내지 약 5,000mg, 약 3,000mg 내지 약 6,000mg의 제1 성분의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0292] 제1 및 제2 시스테아민 전구체 성분을 갖는 조성물에서, 고형 단위 투약 형태의 제2 활성 성분이 양은, 예컨대, 50 내지 700mg로 다양할 수 있다. 예를 들어, 용량은 약 50mg 내지 약 700mg, 약 50mg 내지 약 600mg, 약 50mg 내지 약 500mg, 약 50mg 내지 약 450mg; 약 75mg 내지 약 700mg, 약 75mg 내지 약 600mg; 약 100mg 내지 약 700mg; 약 100mg 내지 약 600mg, 약 100mg 내지 약 500mg, 약 100mg 내지 약 400mg; 약 250mg 내지 약 700mg, 약 250mg 내지 약 600mg, 약 250mg 내지 약 500mg, 약 250mg from 내지 약 400mg; 약 400mg 내지 약 700mg, 약 400mg 내지 약 600mg, 약 400mg 내지 약 500mg, 약 450mg 내지 약 700mg; 약 450mg 내지 약 600mg, 약 450mg 내지 약 500mg을 함유할 수 있다. 제1 활성 성분으로서의 시스테아민 전구체 및 제2 활성 성분으로서의 생체내 시스테아민 생성 증강제를 지닌 조성물에서, 단위 투약 형태 내 제2 활성 성분의 양은, 예컨대, 0.1mg에서 400 mg까지 다양할 수 있다.

[0293] 제1 및 제2 시스테아민 전구체 성분을 포함하는 대안적인 실시형태에 있어서, 액체 또는 분말화된 단위 투약 형태 내 제2 활성 성분의 양은, 예컨대, 약 250mg에서 약 6,000mg까지 다양할 수 있다. 예를 들어, 용량은, 1회 용량당 약 250mg 내지 약 6,000mg, 약 250mg 내지 약 5,000mg, 약 250mg 내지 약 4,000mg, 약 250mg 내지 약 3,000mg, 약 250mg 내지 약 2,000mg; 약 500mg 내지 약 6,000mg, 약 500mg 내지 약 5,000mg, 약 500mg 내지 약

4,000mg, 약 500mg 내지 약 3,000mg; 약 750mg 내지 약 6,000mg, 약 750mg 내지 약 5,000mg, 약 750mg 내지 약 4,000mg, 약 750mg 내지 약 3,000mg; 약 1,250mg 내지 약 6,000mg, 약 1,250mg 내지 약 5,000mg, 약 1,250mg 내지 약 4,000mg, 약 1,250mg 내지 약 3,000mg; 약 2,000mg 내지 약 6,000mg, 약 2,000mg 내지 약 5,000mg, 약 2,000mg 내지 약 4,000mg; 약 2,000mg 내지 약 3,000mg, 약 2,500mg 내지 약 5,000mg의 제2 성분의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0294] 제3, 또는 제3 및 제4 시스테아민 전구체 성분을 갖는 고형 조성물에서, 단위 용량은 약 50mg 내지 약 400mg의 제3, 및 만약 존재한다면, 제4 활성 성분의 각각을 함유할 수 있다. 예를 들어, 이 용량은 약 50mg 내지 약 400 mg, 약 50mg 내지 약 350mg, 약 50mg 내지 약 300mg, 약 50mg 내지 약 250mg; 약 75mg 내지 약 400mg, 약 75mg 내지 약 350mg, 약 75mg 내지 약 300mg, 약 75mg 내지 약 250mg; 약 100mg 내지 약 400mg, 약 100mg 내지 약 350mg, 약 100mg 내지 약 300mg, 약 100mg 내지 약 250mg; 약 250mg 내지 약 400mg, 약 250mg 내지 약 350mg 또는 약 250mg 내지 약 300mg을 함유할 수 있다. 제5 활성 성분을 지닌 조성물에서, 제5 성분은 약 50mg 내지 약 300mg의 범위일 수 있다. 제4, 및 선택적으로 또한 제3 활성 성분으로서의 생체내 시스테아민 생성 증강제를 지닌 조성물에서, 단위 투약 형태 내 제4, 및 선택적으로 제3 활성 성분의 양은, 예컨대, 0.1mg에서 400mg까지 다양할 수 있다.

[0295] 액체 또는 분말화된 단위 투약 형태에서 제3, 또는 제3 및 제4 시스테아민 전구체 성분을 포함하는 대안적인 실시형태에 있어서, 제3 및 선택적으로 제4 활성 성분의 단위 용량은, 예컨대, 약 250mg에서 약 4,000mg까지 다양할 수 있다. 예를 들어, 용량은 1회 용량당 약 250mg 내지 약 4,000mg, 약 250mg 내지 약 3,000mg, 약 250mg 내지 약 2,000mg, 약 250mg 내지 약 1,000mg, 약 500mg 내지 약 4,000mg, 약 500mg 내지 약 3,000mg, 약 500mg 내지 약 2,000mg, 약 500mg 내지 약 1,000mg; 약 750mg 내지 약 4,000mg, 약 750mg 내지 약 3,000mg, 약 750mg 내지 약 2,000mg, 약 750mg 내지 약 1,000mg; 약 1,000mg 내지 약 4,000mg, 약 1,000mg 내지 약 3,000mg, 약 1,000mg 내지 약 2,000mg, 약 1,000mg 내지 약 1,500mg; 약 1,500mg 내지 약 4,000mg, 약 1,500mg 내지 약 3,000mg, 약 1,500mg 내지 약 2,000mg; 약 2,000mg 내지 약 4,000mg, 약 2,000mg 내지 약 3,000mg의 제3 및 선택적으로 제4 활성 성분의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0296] 약제학적 조성물은 당업계에 공지된 절차를 이용해서 환자에게 투여 후 활성 성분의 즉시, 지연, 위체류, 지속 또는 결장 방출(일괄적으로 제어 방출로 지칭됨)을 제공하도록 제형화될 수 있다.

[0297] 정제와 같은 고형 조성물을 제조하기 위하여, 활성 성분 또는 성분(예컨대, 수 종의 시스테아민 전구체)는 본 발명의 화합물의 균질 혼합물을 함유하는 고형 벌크 제형 조성물을 형성하도록 1종 이상의 약제학적 부형제와 혼합될 수 있다. 이들 벌크 제형 조성물을 균질로서 지칭할 경우, 활성 성분은 전형적으로 조성물을 통해서 균일하게 분산되므로 조성물은 정제, 캡슐 또는 마이크로입자와 같은 균등하게 효율적인 단위 투약 형태로 더욱 분할될 수 있다. 이 고형 벌크 제형은 이어서 위에서 기재된 유형의 단위 투약 형태로 더욱 분할된다.

[0298] 대안적으로 1종 이상의 약제학적 부형제와 혼합된 활성 성분(들)의 2개의 균질한 배취가, 각각 상이한 농도의 활성 성분(들)을 이용해서 제조될 수 있다. 이어서, 제1 혼합물이 코어를 형성하기 위하여 사용될 수 있고 제2 혼합물이 다양한 약물 방출 특징을 갖는 조성물을 형성하기 위하여 코어 둘레에 셸을 형성하는데 사용될 수 있다. 고농도 배취가 코어에 위치되고 저농도 배취가 셸에 위치될 경우, 초기 보통 속도의 약물 방출이 행해지고 이어서 일단 셸이 실질적으로 용해되거나 부식되면 더 큰 속도의 약물 방출이 수행될 것이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 셸에보다는 코어에 보다 높은 농도의 활성 성분(들)을 함유한다. 코어:셸에서의 시스테아민 전구체 농도는, 예를 들어, 약 1.5:1 내지 4:1의 범위일 수 있다. 부형제는 또한 약물 방출 속도에 영향을 미치기 위하여, 2개의 배취 간에 유형 또는 농도를 달리할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 코어에서 중합체(들) 또는 다른 매트릭스-형성 성분은, 셸로부터보다 더 느리게 활성 성분(들)을 방출한다. 이러한 실시형태에서, 코어에서의 더 높은 농도의 시스테아민 전구체(들)가 시스테아민 전구체 방출의 지속 기간, 따라서 생체내 시스테아민 생성의 지속 기간, 장내 흡수 및 상승된 혈중 수준을 연장시키기 위하여, 더 느린 약물 방출 속도에 의해 부분적으로 또는 완전히 균형을 이룬다. 하나 이상의 코팅이 셸 층이 도포되기 전에 코어에 도포될 수 있고, 추가의 코팅이 효율적인 제조 공정을 가능하게 하기 위하여 그리고/또는 위장관에서의 약물 방출 타이밍 및 위치를 비롯하여 목적하는 약리학적 특성을 제공하는 것을 돕기 위하여 셸에 도포될 수 있다.

[0299] 본 발명의 약제학적 조성물은 시스테아민 생산을 초래하는 기전(들) 또는 분해 단계의 수가 상이한 시스테아민 전구체들의 혼합물을 방출하도록 제형화된 것들을 포함한다. 구체적으로는, 2, 3, 4 또는 5가지 시스테아민 전구체의 혼합물, 각각은 시스테아민이 방출과는 별도로 1, 2, 3개 또는 그 이상의 화학적 및/또는 효소적 분해 단계이다. 예를 들어, 1 단계는 다이설파이드 결합 환원(시스테아민 혼합된 다이설파이드의 경우에) 또는 판테

테이나제 절단(판테테인의 경우에)일 수 있다. 2개의 단계는 다이설파이드 결합 환원에 이어서 판테테이나제 절단(판테테인 다이설파이드의 경우에) 또는 포스파타제 절단에 이어서 판테테이나제 절단(4-포스포판테테인의 경우에)일 수 있다. 이들 3개의 단계는 (예컨대, 포스파타제에 의해) 펜테테인으로의 분해에 선행하는 혹은 후행하는 다이설파이드 결합 환원, 이어서 판테테이나제 절단(예컨대, 4-포스포판테테인 다이설파이드의 경우에)일 수 있다. 4개의 단계는 다이설파이드 결합 환원에 이어서, 판테테인으로의 2개의 분해 단계(예컨대, 엑토-뉴클레오타이드 다이포스파타제에 의한 아데닌 뉴클레오타이드 모이어티의 제거에 이어서 포스파타제에 의한 4' 포스페이트의 제거), 그 후 판테테이나제 절단(예컨대, 보조효소 A 또는 데포스포-보조효소 A 다이설파이드의 경우에)일 수 있다. 시스테아민으로의 상이한 화학적 및/또는 효소적 분해 경로를 갖는 시스테아민 전구체를 조합하는 목적은 시스테아민이 내장에서 생성되고 내장으로부터 흡수되는 시간을 연장시키고, 결과적으로 치료적으로 유효한 시스테아민 혈중 수준의 지속기간을 연장시키기 위함이다. 몇몇 실시형태에 있어서 본 발명의 약제학적 조성물은 적어도 2개의 시스테아민 전구체를 함유한다. 추가의 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 3개의 시스테아민 전구체를 함유한다.

[0300] 본 발명의 약제학적 조성물은 혼합된 방출을 위하여 제형화될 수 있는데, 이것은 하나의 조성물이 2개의 약물 방출 프로파일을 함유하는 것을 의미한다. 예를 들어, 즉시 방출 제형은 서방성 제형과 조합될 수 있다. (예를 들어, 도 14에서의 조성물 F 참조.) 이러한 조성물에, 제1 활성 성분은 섭취 후 약 5분 내지 약 30분 사이에 시작하는 즉시 방출용으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 제1 활성 성분은 조성물의 섭취 후 5분, 10분, 15분, 20분, 25분, 30분, 또는 45분에 시작하여 방출될 수 있다. 제1 활성 성분은 치료적 범위의 시스테아민 혈장 농도가 섭취 후 약 15분 내지 3시간에, 바람직하게는 30분 내지 2시간에 달성되도록 제형화된다. 예를 들어, 치료적 혈장 시스테아민 농도는 조성물의 섭취 후 0.5시간, 1시간, 2시간, 또는 3시간에 도달될 수 있다. 사용된 시스테아민 전구체의 유형(예컨대, 티올, 시스테아민 혼합된 다이설파이드, 판테테인 다이설파이드, 보조효소 A 다이설파이드, N-아세틸시스테아민 다이설파이드 등)은 시스테아민의 치료적 혈중 농도에 도달하는 시간 및 치료적 혈중 농도가 유지되는 시간 지속기간에 영향을 미칠 것이다.

[0301] 2, 3, 및 선택적으로 4 또는 5종의 활성 성분을 갖는 조성물(예컨대, 다수의 시스테아민 전구체 및/또는 생체내 시스테아민 생성 및 흡수 증강제)에서, 제2, 제3 및/또는 제4 및/또는 제5 활성 성분의 각각은 섭취 후 약 1시간 내지 약 8시간에 시작하는 조성물로부터의 조절 방출을 위하여 제형화된다. 조절 방출 조성물은 지연 방출 및/또는 서방출 제형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2, 제3 및/또는 제4 활성 성분은 조성물의 섭취 후 1시간, 1.5시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 또는 8시간에 시작하여 방출될 수 있다. 제2, 제3 및/또는 제4 활성 성분은, 시스테아민의 혈중 농도(모든 활성 성분의 기여를 반영함)가 섭취 후 약 30분 내지 2시간에 시작하여 치료적 범위에서 유지되고 섭취 후 약 6 내지 10시간 동안 연장, 더 바람직하게는 8 내지 12시간 동안 또는 더 긴 기간 동안 연장되도록 제형화된다. 예를 들어, 혈장 시스테아민 농도는 조성물의 활성 성분의 섭취 후 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 15시간, 20시간, 또는 24시간 동안 치료적 범위에 유지될 수 있다. 환자의 연령 및 크기, 치료 중인 질환 및 환자의 시스테아민 대사 속도에 따라서, 2종 이상의 조성물이 다수의 시간에 걸쳐서 치료적 혈중 농도를 달성하도록 충분한 시스테아민 전구체를 전달하는데 필요로 될 수 있다.

[0302] 혼합된 제형을 포함하는 약제학적 조성물에 대한 대안 또는 보안으로서, 몇몇 실시형태에 있어서, 단일 유형의 제형으로 이루어진 조성물이 생산될 수 있다. 즉, 시간-기반 제형, 예컨대, 즉시 방출 또는 서방출 제형, 및 해부학적으로-표적화된 제형, 예컨대, 위체류, 지연 방출 및 결장-지향형 제형이, 별도의 조성물로서 투여를 위하여 제조될 수 있다. 상이한 약물 방출 특성(시간-기반이든지 또는 해부학적/생리학적 기반이든지)을 지니는 약제학적 조성물의 수집물을 제형화하는 것은 소정의 이점을 지닌다. 예를 들어, 이러한 조성물은 연장된 시간 기간 동안 혈중 시스테아민 수준을 치료적 범위가 되도록 상이한 환자에 대해서 상이한 조합 및 비로 투여될 수 있다. 즉, 특정 스케줄로 투여된 1, 2, 3종 또는 그 이상의 조성물로 이루어진 치료 요법이 개별 환자의 시스테아민 생성, 흡수 및 대사 능력에 맞춤화될 수 있다. 이들 능력은 환자 간에 다양한 것으로 알려져 있으므로, 상이한 환자에 대해서 상이한 비율로 조합될 수 있는, 상이한 시스테아민 전구체 및 상이한 약물 방출 특성을 지니는 다수의 균질 조성물의 제형이 기존의 시스테아민 제형의 공지된 제한을 해소한다.

[0303] 바람직하게는, 2종 이상의 약제학적 조성물의 조합이 섭취 후 적어도 2 내지 8시간, 더 바람직하게는 섭취 후 1 내지 8시간, 더욱더 바람직하게는 2 내지 10시간, 가장 바람직하게는 1 내지 10시간, 1 내지 12시간, 1 내지 14시간 또는 그 이상 시스테아민 혈중 수준을 치료적 범위로 유지할 수 있다. 상이한 시스테아민 전구체를 함유하고 상이한 약물 방출 프로파일을 지니는 개별적으로 제형화된 약제학적 조성물은 연장된 기간 동안 치료적으로 유효한 시스테아민 혈중 농도를 달성하도록 개별화된 투약 요법에 요구되는 투약 유연성을 제공한다.

[0304] 위 배출 시간 및 대장 이행 시간이 건강한 개인 간에 상당히 다른 것(최대 2배 이상)으로 잘 문서화되어 있다.

내장 산화환원 환경 및 판테테이나제 활성도 수준 또한 개인 간에 다양한 것으로 알려져 있다. 이들 및 기타 인자는 시스테아민 용량 후에 관찰되는 혈장 시스테아민 수준의 넓은 개체간 변동을 설명하는 것 같다. 예를 들어, 건강한 지원에서의 즉시 방출 시스테아민 바이타트레이트 약동학의 연구에서, 식사와 함께 투여된 600mg 경구 용량 후의 피크 시스테아민 혈중 수준(Cmax)은 7 마이크로몰 내지 57.3 마이크로몰로 8배 이상 달랐다(Dohil R. and P. Rioux, Clinical Pharmacology in Drug Development 2:178 (2013)). 동일한 연구에서, 식사와 함께 투여된 600mg의 지연 방출 시스테아민 바이타트레이트 후의 Cmax는 2.1uM 내지 25.4uM로 12배 달랐다. 시스테아민 혈장 수준의 환자간 변동은 절식 환자에게 시스테아민을 투여한 경우 덜 극심하였지만, 여전히 최대 4배였다. (시스테아민이 매 6시간마다 Cystagon®와 함께 투약된 경우, 또는 매 12시간마다 Procysbi®와 함께 투여된 경우, 식사 시간을 완전히 피하는 것은 곤란하다.)

[0305] 시스테아민 제형 및 투여의 현재의 방법은, 대상체간 가변성을 해소하기 위하여: 용량을 상승시키거나 줄이는 단지 하나의 둘을 제공한다. 본 발명의 시스테아민 전구체, 생체내 시스테아민 생성 및 흡수 증강제, 약물 제형 방법 및 약물 투여 방법은, 높은 Cmax와 종종 연관된 허용 가능하지 않은 독성 또는 치료적 역치 미만에서 연장된 혈중 수준과 연관된 부적절한 치료 효과를 초래하는 일 없이 개별적인 환자에게 화합물, 투약 형태 및 투약 요법을 맞춤화함으로써 치료적 혈중 시스테아민 수준을 달성하는 다수의 툴을 제공한다.

[0306] 개별적으로 제형화된 조성물에 대한 또 다른 이점은 이들이 식사와 관련하여 상이한 시간에 투여될 수 있다는 점이다. 이것은 상이한 부류의 시스테아민 전구체와 상이한 유형의 제형이 식사와 별도로 상호작용하기 때문에 유용한 옵션이다. 예를 들어, 위체류 제형은, 위 체류의 지속 기간을 최대화시키기 위하여, 식사, 바람직하게는 영양소 풍부한 식사와 함께 또는 그 후에 투여되어야 한다. 역으로, 다이설파이드 결합 환원에 의해 시스테아민으로 신속하게 전환될 수 있는 시스테아민 혼합된 다이설파이드를 함유하는 즉시 방출 제형은 바람직하게는 푸짐한 식사와 함께 투여되어서는 안 된다. 거대한 식사는 몇몇 개체에서 시스테아민의 흡수를 간섭하지만, 식사는 위에서 시스테아민, 예컨대, 판테테인 다이설파이드를 만약 있다면 약간 생산하여 소장에서 시스테아민으로 전환되는 경향이 있는 소정의 시스테아민 전구체와 양립 가능하다.

[0307] 본 발명의 화합물 및 제형과 가능한 개별화된 투약 요법은, 시스테아민 장내 흡수의 광범위한 개체간 변동이 잘 문서화되어 있는 반면, 개체내 변동이 비교하여 보통이라는 균등하게 잘 문서화되어 있기 때문에 특히 유용하다. 즉, 주어진 대상체는, 유사한 환경 하에서 다수의 경우에 투여된 경우와 실질적으로 유사하게 시스테아민의 용량을 흡수하고 대사시킬 것이다. 따라서, 일단 특정 환자에 대해서 치료적 범위의 혈중 시스테아민 수준을 생산하도록 개별화된 투약 요법은 비교적 안정적이고 시간 경과에 따라서 예측 가능한 결과를 내야 한다.

[0308] 서방출 제형은 당업계에 공지된 방법을 사용해서 광범위하게 다양한 시간 기간에 걸쳐서 약물을 방출하도록 설계될 수 있다(Wen, H. and Park, K., editors: Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice, Wiley, 2010; Wells, J.I. and Rubinstein, M.H., editors: Pharmaceutical Technology: Controlled Drug Release, volumes I and II, Ellis and Horwood, 1991, and Gibson, M., editor: Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form, 2nd edition, Informa, 2009).

[0309] 도 14, 도 15 및 도 16은 활성 성분(시스테아민 전구체, 시스테아민으로의 시스테아민 전구체 전환 증강제 및 시스테아민 장내 흡수 증강제), 용량 범위(조합된 모든 활성 성분에 대해서), 제형 유형(혼합된 제형을 포함), 조성물의 조합 및 투여 방법(예컨대, 음식과 함께 또는 식사와 함께)과 같은 양상들을 예시하도록 의도된, 본 발명의 약제학적 조성물의 예를 제공한다. 활성 성분은 시스테아민 전구체뿐만 아니라, 생체내 시스테아민 생성 증강제 및 시스테아민의 장내 흡수 증강제를 포함한다.

[0310] *경구 투여용 제형*

[0311] 본 발명에 의해 상정되는 약제학적 조성물은 경구 투여를 위하여 제형화된 것들("경구 투약 형태")을 포함한다. 경구 투약 형태는, 예를 들어, 비독성의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와의 혼합물로 활성 성분(들)을 함유하는, 정제, 캡슐, 액체 용액 또는 현탁액, 분말, 또는 액체 또는 고형 결정 또는 과립의 형태일 수 있다. 액체, 분말, 결정 또는 과립으로서 제형화된 경우, 용량은 단위 용량을 명백하게 정하는 방식으로 포장될 수 있다. 예를 들어, 분말 또는 과립 또는 마이크로입자는 사쉐에 포장될 수 있다. 액체는 유리 또는 플라스틱 용기에 포장될 수 있다.

[0312] 부형제는, 약리학, 약제학 및 약물 제조의 분야의 당업자에게 공지된 다른 고려 사항 중에서, 허용 가능한 관능적 특성을 제공하도록, 약물 방출 특성을 조절하도록, 효과적인 제조를 용이하게 하도록 그리고 약제학적 조성

물의 장기 안정성을 확보하도록 선택된다. 부형제는, 예를 들어, 불활성 희석제 또는 충전제(예컨대, 수크로스, 솔비톨, 당, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 감자 전분을 비롯한 전분, 탄산칼슘, 염화나트륨, 락토스, 인산칼슘, 황산칼슘, 또는 인산나트륨); 과립화제 및 붕해제(예컨대, 미세결정질 셀룰로스를 비롯한 셀룰로스 유도체, 감자 전분을 비롯한 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 알지네이트, 또는 알긴산); 결합제(예컨대, 수크로스, 글루코스, 솔비톨, 아카시아, 알긴산, 알긴산나트륨, 젤라틴, 전분, 전호화 전분, 미세결정질 셀룰로스, 규산알루미늄 마그네슘, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 또는 폴리에틸렌 글리콜); 및 윤활제, 활택제, 및 부착방지제(예컨대, 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 스테아르산, 실리카, 수소첨가 식물성 오일, 또는 탤크)일 수 있다. 다른 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 착색제, 착향제, 가소제, 보습제, 보존제, 완충제, 안정제 등일 수 있다. 많은 이들 부형제가 각종 화학적 형태로 다수의 부형제 제조사에 의해 판매되고/되거나, 상이한 농도에서, 그리고/또는 다른 부형제와 상이한 조합으로, 성능 특성의 차이를 확보하면서 사용될 수 있다. 구체적인 부형제는 제형의 하나보다 많은 목적을 달성할 수 있다.

[0313] 경구 투여용의 제형은, 또한 씹을 수 있는 정제로서, 활성 성분이 불활성 고형 희석제(예컨대, 감자 전분, 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린)와 혼합되어 있는 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매체, 예를 들어, 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합되어 있는 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다. 분말, 과립 및 펠릿은, 예컨대, 믹서, 유동층 장치 또는 분무 건조 장비를 이용하는 통상의 방식으로 정제 및 캡슐 밑에 위에서 언급된 성분을 이용하여 제조될 수 있다.

[0314] 유용한 제형의 하나의 범주는, 비록 약물이 방출되는 상당한 암시를 지니지만, 주로 약물 방출의 속도(예컨대, 즉시 및 서방출 제형) 제어한다. 유용한 제형의 두 번째 범주는, 비록 방출 타이밍에 대한 상당한 암시를 지니지만, 주로 약물 방출의 해부학적 부위(예컨대, 위에서의 약물 방출을 위한 위체류 제형, 대장에 대한 결장-표적화된 제형)를 제어한다. 장용 코팅 제형은 산성 위 환경에서 그대로 유지되고, 종종 더욱 알카리성인 소장에서 용해되도록 설계된 두 가지 중요한 요소를 지니며 이는 해부학적 표적화의 일종이고 또한 시간 조절 요소를 강조하는 종종 지연 방출 제형이라고도 지칭된다. 그러나, 결장 표적화된 제형은 또한 위에서 용해를 방지하는 장용 코팅을 지닐 수 있으며, 해부학적 표적화와 약물 방출 속도의 조절 간의 복잡한 관계를 강조한다. 또한, 시간-기반에 사용되는 부형제와 해부학적- 또는 생리학적-표적화된 제형에 사용되는 부형제 간에 광범위한 중첩이 있다. 이들 제형의 유형은, 시간과 공간 둘 다에서 상이한 약물 방출 프로파일을 갖는 복수의 조성물을 생성하는 각종 방식으로 조합될 수 있다. 이러한 조성물은 이어서 환자간의 생화학적 및 약리학적 변동뿐만 아니라 질환 유형, 정도 및 활성도의 변동도 수용하도록 치료 요법을 개별화하기 위하여 상이한 양 및 비율로 조합될 수 있다.

[0315] *위체류 제형*

[0316] 위체류 제형은 위에서 본 발명의 조성물로부터 시스테아민 전구체, 또는 이의 염의 방출을 위하여 그리고 위 연장된 시간 기간에 걸쳐서 조성물의 활성 성분(들)의 방출을 조절하기 위하여 이용될 수 있다. 즉, 위체류 제형의 포인트는 연장된 위 체류이므로, 수반되는 부형제는, 소장을 통해서 결장으로 이행하는 시간을 포함하여 위체류 투약 형태가 위에 남을 것으로 예상되는 전체 시간, 및 선택적으로 더 긴 시간에 걸쳐서 활성 성분의 서방출을 제공해야 한다. 본 발명의 활성 성분의 위체류는, 각종 기전, 예컨대, 점막부착, 부유, 침강, 팽윤 및 팽창에 의해 그리고/또는 위 배출을 지연시키는 약리학적 제재의 동시 투여에 의해 달성될 수 있다. 위체류 제형에 사용되는 부형제뿐만 아니라 약제학적 조성물의 크기와 형상은 위체류의 기전에 따라서 다양하다.

[0317] *점막접착성/생체부착성 위체류 제형*

[0318] 점막부착은, 점액 생산을 진행한 결과로서 표면으로부터 자발적으로 제거될 때까지 위장 점액층에 제형에 사용된 중합체의 부착에 관한 것이다. 때때로 점막부착과 호환 가능하게 사용되는 생체부착은, 또한 위장 상피 세포의 표면 상의 분자에 약제학적 조성물의 중합체 또는 다른 성분의 부착을 포함한다. 점막부착 및 생체부착의 목적은 시스테아민 전구체 절단 가능한 세포 유형(즉, 표면 상에 판테테이나제를 발현하는 세포), 및 순환계의 시스테아민 흡수 및 수송 가능한 세포 유형(예컨대, 유기 양이온 수송체를 발현하는 세포)을 비롯한, 위장 상피 세포에 근접하고 있는 시간을 증가시키기 위함이다. 점막접착성 중합체는 대형 투약 형태, 예컨대, 정제 또는 캡슐 및 소형 투약 형태, 예컨대, 마이크로입자 또는 미소구체를 제형화함에 있어서 사용될 수 있다. 각종 생리학적 인자, 예컨대, 연동운동, 점액 유형, 점액 전환 속도, 위장 pH, 절식/급식 상태 및 급식 상태에서의 음식의 유형은 점막부착의 정도 및 지속성에 영향을 미친다. 점막부착의 기전은 중합체-점액 경계에서 정전 및 수소 결합의 형성을 통하는 것이다. 일반적으로, 점막부착은 위장 점막에 대한 친화도를 갖는 중합체에 의해 달성되

고 합성 또는 천연 생체부착 재료, 예컨대, 폴리아크릴산, 메타크릴산 및 이들 둘 다의 유도체, 폴리브렌, 폴리라이신, 폴리카보필, 카보머, 알지네이트, 키토산, 콜레스티라민, 검, 렉틴, 폴리에틸렌 옥사이드, 수크랄페이트, 트래거캔트, 덱스트린(예컨대, 하이드록시프로필 베타-사이클로덱스트린), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 글리아딘, 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체, 예컨대, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 예를 들어, 상표명 카보폴(CARBOPOL)(예컨대, 카보폴 974P 및 971P) 및 POLYCARBOPHIL 하에 입수 가능한 가교결합된 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체는 점막접착성 제형에서 사용되어 왔다(Hombach J. and A. Bernkop-Schnuech. Handbook of Experimental Pharmacology 197:251 (2010)). 기타 생체접착성 양이온 중합체는 산성 젤라틴, 폴리갈락토스아민, 폴리-아미노산, 예컨대, 폴리라이신, 폴리오르니틴, 폴리쿼터너리(polyquaternary) 화합물, 프롤라민, 폴리이민, 다이에틸아미노에틸덱스트란(DEAE), DEAE-이민, 폴리비닐피리딘, 폴리티오다이에틸아미노메틸에틸렌 (PTDAE), 폴리히스티딘, DEAE-메타크릴레이트, DEAE-아크릴아마이드, 폴리-p-아미노스타이렌, 폴리옥세탄, Eudragit RL, Eudragit RS, GAFQUAT, 폴리아미도아민, 양이온성 전분, DEAE-덱스트란, DEAE-셀룰로스 및 코폴리메타크릴레이트, 예컨대, HPMA의 공중합체, N-(2-하이드록시프로필)-메타크릴아마이드의 공중합체를 포함한다(예컨대, 미국 특허 제6,207,197호 참조).

[0319] 점막부착은 소립자(예컨대, 마이크로입자)에 적용될 경우 가장 효과적이다. 점막접착성 제형은 부유성 제형, 팽창성/팽윤성 제형, 또는 임의의 유형의 서방출 제형을 비롯하여, 이하에 기재된 하나 이상의 다른 위체류 제형 방법과 조합될 수 있다.

[0320] *부유성 위체류 제형*

[0321] 위 체류 기전으로서의 부유는 위에서 부유 상태로 유지되도록 위액 및/또는 유미즙(위에서 부분적으로 소화된 음식)의 밀도보다 낮은 벌크 밀도를 갖는 활성 성분(예컨대, 시스테아민 전구체)이 제형에서 유효하다. 일반적으로 1 세제곱 센티미터당 1그램 미만의 밀도가 바람직하고, 더 바람직하게는 1 세제곱 센티미터당 0.9 그램 미만의 밀도이다. 부양성은, (i) 지질을 비롯한 저밀도 물질을 이용하거나, (ii) 조성물의 중심에 기포 또는 기포를 사전-형성하거나, 또는 (iii) 생체내에서 기포를 생성하도록 발포성 부형제를 이용함으로써 달성될 수 있다. 후자의 유형의 약제학적 조성물은 발포성 부형제에 의해 생성된 기체가 조성물에서 유지됨으로써 그의 부양성에 기여하도록 설계되어야 한다. 예를 들어, 발포성 부형제는 조성물에 기포를 포획하도록 중합체의 매트릭스에 매립될 수 있다. 후자의 유형의 부유성 제형은 일반적으로 팽윤성 중합체 또는 다당류 및 발포성 커플(effervescent couple), 예컨대, 중탄산나트륨 및 시트르산 또는 타르타르산으로 제조된 매트릭스, 또는 체온에서 액체 위 내용물과 접촉 시 기체를 생성하는 포획된 기체 또는 액체의 챔버를 함유하는 매트릭스를 이용한다. 부우성 위체류 제형은 광범위하게 검토되어 있었다(예컨대, Kotreka, U.K. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 28:47 (2011)).

[0322] 위 체류용의 부유성 약제학적 조성물은 한동안 당업계에 공지되어 있었다. 예를 들어, 미국 특허 제4,126,672호, 제4,140,755호 및 제4,167,558호호(각각 참고로 본 명세서에 편입됨)는, 위액의 밀도 미만(1세제곱센티미터당 1그램 미만)의 밀도를 지니는 정제 형태의 "수역학적으로 균형을 이룬" 약물 전달 시스템(HBS)을 기재한다. 따라서, 조성물은 위 유체 또는 유미즙 상에 부유하고, 이에 따라서 우의 근육 수축 동안 유문을 통한 배출을 회피한다. 약물은, 위액과 접촉 시, 점차로 부식되어 서서히 약물을 방출하는 조성물의 표면 상에 수-불침투성 장벽을 형성하는 셀룰로스-유래 하이드로콜로이드, 예컨대, 메틸셀룰로스, 하이드록시알킬셀룰로스(예컨대, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스) 또는 나트륨 카복시메틸-셀룰로스로부터 연속해서 방출된다. 외층이 즉시 방출용으로 제형화되고 내층이 서방출용으로 제형화된 2-층 부유성 정제가 또한 미국 특허 제4,140,755호(참고로 본 명세서에 편입됨)에 개시되어 있다.

[0323] L-로파 및 데카복실라제 저해제의 지속 전달을 위한 유사한 수력학적으로 균형을 이루는 부유성 제형이 또한 기재되어 있다(미국 특허 제4,424,235호 참조). 하이드로콜로이드, 예컨대, 아카시아, 트래거캔트 검, 로커스트빈 검, 구아검, 카라야검, 펙틴, 카라긴, 가용성 및 불용성 알지네이트, 카복시폴리메틸렌, 젤라틴, 가제인, 제인 및 벤토나이트는 본 발명의 부유성 제형의 제조에서 유용할 수 있다. 부유성 제형은 밀랍, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 수소첨가 피마자유 및 수소첨가 면실유(지방 및 오일이 위액보다 낮은 밀도를 지님)로부터 선택된 지방 물질 또는 지방 물질의 혼합물을 최대 약 60%까지 포함할 수 있다. 부유성 제형은 시스테아민 전구체의 서방출을 촉진시키고 더 긴 시간 기간 동안 상승된 혈장 시스테아민을 제공할 수 있다. 연장된 상승된 혈장 시스테아민 수준은 덜 빈번한 투약을 허용한다.

[0324] 본 발명의 부유성 조성물은 기체 발생제를 함유할 수 있다. 기체 발생 화합물을 이용하는 부유성 조성물을 제형화하기 위한 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 중탄산나트륨을 함유하는 부유성 미니캡슐은 미국 특

허 제4,106,120호에 기재되어 있다. 기체 생성에 기반한 유사한 부유성 과립은 미국 특허 제4,844,905호에 기재되어 있다. 부유성 캡슐은 미국 특허 제5,198,229호에 기재되어 있었다.

[0325] 부유성 조성물은 선택적으로 제형에 부양성을 제공하는 이산화탄소 기체를 생성하는, 발포성 커플로서 함께 작용하는 기체-발생 탄산염 또는 중탄산염 제제 및 산 공급원을 함유할 수 있다. 가용성 유기산 및 알칼리 금속 카보네이트 염으로 이루어진 발포성 커플은 혼합물이 물과 접촉할 경우 또는 알칼리성 성분이 산성 액체(예컨대, 위액)와 접촉할 경우 이산화탄소를 형성한다. 이용되는 산의 전형적인 예는 시트르산, 타르타르산, 말산, 푸마르산 또는 아디프산을 포함한다. 사용된 기체 발생 알칼리의 전형적인 예는 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 나트륨 글리신 카보네이트, 세스퀴탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 탄산칼슘, 칼슘 중탄산염, 암모늄 중탄산염, 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨 등을 포함한다. 기체 발생제는 물과 접촉 시 촉발되는 산 공급원과 또는 위액에서 염산과 상호작용하여, 이산화탄소 또는 이산화황을 생성해서 조성물의 매트릭스 내에 포획되어 그의 부유 특성을 향상시킨다. 일 실시형태에 있어서, 기체 발생제는 중탄산나트륨이고 산 공급원은 시트르산이다.

[0326] 부유의 역학은, 위에 도달한 직후에 조성물이 위액 및/또는 유미즙보다 더 가볍지 않다면 유문을 통해서 신속하게 방출될 기회가 있기 때문에 중요하다. 몇몇 조성물, 예컨대, 사전 형성된 기포를 함유하거나 또는 지질과 같은 저밀도 재료를 함유하는 조성물은 섭취 시 위액 및 유미즙보다 낮은 밀도를 갖는다. 위에 도달 후에 위액 및/또는 유미즙의 밀도보다 낮은 밀도를 달성해야만 하는 이들 부유성 조성물(즉, 발포 제형)에 대해서, 세제곱 센티미터당 1 그램 미만의 밀도가 위액과 접촉 후에 바람직하게는 30분 이내, 더 바람직하게는 15분 이내, 가장 바람직하게는 10분 이내에 도달된다. 부유성의 지속 기간은 또한 중요하며, 약물 방출의 지속 기간과 정합되어야만 한다. 즉, 조성물이 6시간 넘어 약물을 방출하도록 설계된 경우, 또한 6시간 동안 부유 가능해야 한다. 바람직하게는 부유성 조성물은, 적어도 5시간, 더 바람직하게는 7.5시간, 더욱더 바람직하게는 10시간 이상 동안 1미만의 밀도를 유지한다.

[0327] 대용량의 시스테아민 전구체(예컨대, 2 내지 10 그램)는 몇몇 시스테아민-민감성 질환을 효율적으로 치료하기 위하여, 그리고/또는 큰 성인 대상체에서 적절한 혈중 수준을 달성하기 위하여 필요할 수 있다. 표준 투약 형태(예컨대, 정제, 캡슐)에서 함유될 수 있는 임의의 활성제의 양은 커다란 조성물을 삼기는 환자의 능력에 의해 제한되므로, 그리고 추가로 다수의 정제 또는 캡슐의 투여는 불편하거나 불쾌할 수 있으므로(또는 연하곤란을 지니는 환자에게는 불가능하므로), 단위 투약 형태의 활성제의 양을 제약하지 않는 대안적인 투약 형태가 유용하다. 분말, 과립 및 액체는 크기 제한 없는 투약 형태의 예이며, 이는 그럼에도 불구하고 적합한 포장에 의해 단위 용량으로, 예컨대, 사쉐 또는 바이알로 전달될 수 있다. 본 발명의 부유성 위체류의 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물은 액체 형태로 투여된다. 추가의 실시형태에서, 액체 조성물은 알지네이트를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 활성 약제학적 성분은 식품에 분무될 수 있는 분말 또는 과립의 형태로 전달된다.

[0328] 액체 위체류 부유성 약물 전달 시스템의 하나의 유형은 부형제로서 알지네이트를 이용한다. 알긴산은 1,4 글리코사이드 결합에 의해 연결된 베타-D-만누론산과 알파-L-글루쿠론산 잔기로 이루어진 선형 블록 다당류 공중합체이다. 이것은 서방출 중합체로서를 비롯하여 약제학적 조성물의 광범위한 목적에 대해서 사용된다(문헌[Murata et al., Eur J Pharm Biopharm 50:221 (2000)] 참조). Gaviscon은, 제산제를 함유하는 부유성 액체 알지네이트 제형의 브랜드명이다. 이것은 수십년 동안 위식도 역류를 치료하는데 사용되어 왔으므로, 만성 알지네이트 섭취의 안전성이 잘 확립되어 있다. 소분자 약물을 지닌 알지네이트의 부유성 제형이 기재되어 있엇다(문헌[Katayama et al., Biol Pharm Bull. 22:55 (1999); 및 Itoh et al., Drug Dev Ind Pharm. 36:449 (2010)] 참조). 위 내용물의 표면 상에 층을 형성하는 부유성 제형은 때때로 라프트-형성 제형이라 지칭된다. 라프트-형성 부유성/겔화 서방출 조성물은 문헌[Prajapati et al., J Control Release 168:151 (2013); 및 Nagarwal et al., Curr Drug Deliv. 5:282 (2008)]에 의해 기재되어 있었다.

[0329] 미국 특허 제4,717,713호(참고로 본 명세서에 편입됨)는, 위 내용물과 접촉시, 위에서 반고체 겔-유사 매트릭스를 형성함으로써, 젤라틴성 매트릭스로부터 약물의 조절 방출을 수행하는 액체(마실 수 있는) 제형을 개시한다. 잔탄검, 알긴산나트륨, 복합 코아세르베이트 쌍, 예컨대, 젤라틴 또는 다른 중합체와 카라기난, 및 열 겔화 메틸셀룰로스를 포함하는 겔-형성 비히클이 개시되되, 이들의 전부 또는 서브세트는 현탁된 약제학적 활성제(들)의 용해 및/또는 확산 속도에 영향을 미치도록 각종 비로 조합될 수 있다. 사용된 다른 부형제는 겔을 부유시키는 기체-발생제 및 겔화 촉진제 둘 다로서 효과적인 탄산염 화합물, 예컨대, 탄산칼슘을 포함한다. 자일로글루칸 및 젤란 검이 또한 겔화제로서 또는 겔화제의 조합으로 사용될 수 있다.

[0330] 액체(마실 수 있는) 부유성 제형은, 액체 현탁액(농축액 또는 사용 준비가 된)으로서 또는 액체(예컨대, 물, 쥬

스 또는 다른 음료)에 첨가될 수 있는 분말로서 제공될 수 있는 마이크로입자를 포함할 수 있다. 부유성 위체류 조성물은 또한 음식 위에 분무되도록 또는 다르게는 음식과 혼합되도록 분말의 형태로 전달될 수 있다.

[0331] 부유성 위체류 제형은 점막접착성 중합체 또는 다른 점막접착성 성분(미국 특허 제6,207,197호 및 제8,778,396호(참고로 본 명세서에 편입됨) 참조)을 포함할 수 있고, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐 알코올, 알긴산나트륨, 에틸셀룰로스, 폴리(락트산) 코-글리콜산(PLGA), 폴리락트산, 폴리메타크릴레이트, 폴리카프로락톤, 폴리에스터, 폴리아크릴산 및 폴리아마이드와 같은 중합체를 이용할 수 있다.

[0332] *팽윤성 및 팽창성 위체류 조성물*

[0333] 팽윤성 및 팽창성은, 위액 조성물과 접촉 시, 유문을 통해서 위로부터 그의 배출을 방지할 정도로 팽윤되는 위체류 기전이다. 그 결과로서, 조성물은, 연장된 시간 기간 동안, 예를 들어, 조성물의 표면이 침식되어 그의 직경을 유문의 직경보다 적게 감소시킬 때까지, 또는 강력한 근 수축(때때로 "하우스키퍼 웨이브"(housekeeper wave)라 지칭됨)이 위를 가로질러 스위핑되어 그 내용물을 제거할 때, 음식이 실질적으로 위에서 배출될 때까지 위에 체류된다. 조성물은 팽윤된 또는 팽창된 상태에서 대략 14 내지 16㎜의 직경을 초과하므로 유문 괄약근을 통과하는 것이 배제된다. 바람직하게는, 조성물은 16 내지 18㎜의 직경을 초과한다. 팽윤성은 특히 급식 상태에서 유문으로부터 멀리 제형을 유지시키는 부유성과 조합될 수 있다.

[0334] 위액과 접촉 시 팽윤되어 결과적으로 위에 체류되는 제형의 개념은 1960년대 이래로 공지되어 있다. 미국 특허 제3,574,820호는 위액과 접촉 시 유문을 통과할 수 없으므로 위에서 체류하게 되는 그러한 크기로 팽윤되는 정제를 개시한다. 마찬가지로, 미국 특허 제5,007,790호는 중합체와 혼합된 약물 분자의 느린 용해를 허용하면서 위 체류를 촉진시키도록 신속하게 팽윤되는 친수성, 수-팽윤성, 가교결합된 중합체로 구성된 정제 또는 캡슐을 기재한다.

[0335] 미국 특허 공개 제20030104053호(참고로 본 명세서에 편입됨)는, 활성 성분이 폴리 (에틸렌 옥사이드)와 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 조합물로 형성된 고형의 단일 매트릭스에 분산되어 있는 약제의 전달을 위한 단위 투약 형태 정제를 개시한다. 이 조합물은 방출 속도 조절 및 재현성의 관점에서 독특한 이점을 제공하는 한편, 약물의 방출이 일어난 후에 위 체류를 시행하는 정제의 팽윤성 및 위장관으로부터 정제를 없애기 위한 정제의 점차적인 붕해 둘다를 가능하게 한다고 한다. 또한 DepoMed에게 양도된 미국 특허 제6,340,475호(참고로 본 명세서에 편입됨)는, 급식 모드 동안 위에서 투약 형태의 체류를 촉진시키기에 충분히 큰 크기로 물을 흡수시 팽윤되는 친수성 중합체로 구성된 중합체성 매트릭스에 혼입시킴으로서 개발된 활성 성분의 단위 경구 투약 형태를 강조한다. 중합체성 매트릭스는 폴리 (에틸렌 옥사이드), 셀룰로스, 가교결합된 폴리아크릴산, 잔탄검 및 알킬-치환된 셀룰로스, 예컨대, 하이드록시메틸-셀룰로스, 하이드록시에틸-셀룰로스, 하이드록시프로필-셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 카복시메틸-셀룰로스 및 미세결정질 셀룰로스로부터 선택된 중합체로 형성된다.

[0336] 또한, 검에 기반한 팽윤성 위체류 시스템이 DepoMed 연구자들에 의해 개발되었다. 미국 특허 제6,635,280호(참고로 본 명세서에 편입됨)는, 공급 모드 동안 위에서 투약 형태의 체류를 촉진시키기에 충분히 큰 크기로 물의 흡수 시 팽윤되는 고형 중합체성 매트릭스를 형성하는 1종 이상의 중합체를 포함하는 고도로 수용성 약물을 위한 조절 방출 경구 투약 형태를 개시한다. 중합체성 매트릭스는 하기로부터 선택된 중합체로 형성될 수 있다: 폴리(에틸렌 옥사이드), 셀룰로스, 알킬-치환된 셀룰로스, 가교결합된 폴리아크릴산, 및 잔탄검. 미국 특허 제6,488,962호(참고로 본 명세서에 편입됨)는, 삼키기 편리하게 유지되면서 유문을 통과하는 것을 방지하는 최적의 정제 형상을 개시한다. 정제는 셀룰로스 중합체 및 이들의 유도체, 다당류 및 이들의 유도체, 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 키토산, 폴리(비닐 알코올), 잔탄검, 말레산 무수물 공중합체, 폴리(비닐 피롤리돈), 전분 및 전분-기반 중합체, 말토덱스트린, 폴리 (2-에틸-2-옥사졸린), 폴리(에틸렌이민), 폴리우레탄 하이드로겔, 가교결합된 폴리아크릴산 및 이들의 유도체뿐만 아니라, 블록 공중합체 및 그라프트 중합체를 비롯하여 위에서 나열된 중합체의 공중합체를 포함하는 수 팽윤성 중합체를 사용해서 제조된다.

[0337] 미국 특허 제6,723,340호(참고로 본 명세서에 편입됨)는, 팽윤성 위체류 조성물을 제조하는 최적의 중합체 혼합물을 개시한다. 이 혼합물은, 실질적으로 완전한 약물 방출 시 소장 내로의 조성물의 통과를 확실하게 하기 위하여, 용해/침식 파라미터의 제어뿐만 아니라 팽윤 및 약물 방출 파라미터의 최적 제어를 제공한다. 바라직한 중합체 혼합물은 폴리(에틸렌 옥사이드)와 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 조합물을 포함한다. 바람직한 분자량 범위 및 점도 범위가 중합체 혼합물에 대해서 제공된다.

[0338] 상기 특허 공보에 기재된 방법은 다수의 간행물(예컨대, 문헌[Berner et al., Expert Opin Drug Deliv. 3:541

(2006)]에서 검토됨)에 기재된 4가지 미국 FDA 승인 팽윤성 위체류 제형을 제형화하는데 사용되었다.

[0339] 미국 특허 공개 제20080220060호(참고로 본 명세서에 편입됨)는, 약한 겔화제, 강력 겔화제 및 기체 발생제의 혼합물로 과립화된 활성 물질을 포함하는 위체류 제형을 개시한다. 여기서 강력 겔화제는 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 저-치환된 하이드록시프로필 셀룰로스를 배재하는 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 잔탄검, 구아검, 카라기난검, 로커스트빈검, 알긴산나트륨, 한천(agar-agar), 젤라틴, 변성 전분, 카복시비닐 중합체의 공중합체, 아크릴레이트의 공중합체, 옥시에틸렌과 옥시프로필렌의 공중합체, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이 특허는 또한 제조 방법을 기재한다. 미국 특허 제7,674,480호는 수퍼붕해제, 탄닌산 및 1종 이상의 하이드로겔을 포함하는 혼합물을 이용하는 매우 신속한 팽윤성을 제공하는 팽윤성 위체류 제형 방법을 제공한다. 미국 특허 공개 제20040219186호(참고로 본 명세서에 편입됨)호는, 잔탄검 또는 로커스트빈검 또는 이들의 조합물을 기준으로 다당류로 형성된 겔을 포함하는 팽창성 위 체류 디바이스를 제공한다. 미국 특허 공개 제20060177497호(참고로 본 명세서에 편입됨)는 위 체류용의 플랫폼 기술로서 젤란검 기반 경구 조절 방출 투약 형태를 개시한다. 투약 형태는 구아검, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스 나트륨염, 잔탄검과 같은 친수성 중합체를 더 포함한다.

[0340] 미국 특허 제6,660,300호는 수용성 약물을 전달하는데 적합한 이상성(biphasic) 팽윤성 위체류 제형을 개시하되, 여기서 팽윤성 약물 방출이 조성물의 별도의 구획부에 의해 달성된다: 내부 고형 입상체 상은 약물과 1종 이상의 친수성 중합체, 1종 이상의 소수성 중합체 및/또는 1종 이상의 소수성 재료, 예컨대, 왁스, 지방 알코올 및/또는 지방산 에스터를 함유한다. 외부 고형 연속상(여기에 약물-함유 내부상의 과립이 매립되어 있음)은 1종 이상의 소수성 중합체 및/또는 1종 이상의 소수성 재료, 예컨대, 왁스, 지방 알코올 및/또는 지방산 에스터를 사용해서 형성된다. 정제 및 캡슐이 개시되어 있다.

[0341] 팽창성 또는 팽창성 매트릭스 제형에 유용한 기타 부형제는, (i) 수-팽윤성 중합체 매트릭스 및 (ii) 이하로부터 선택된 친수성 중합체를 포함한다: 폴리알킬렌 옥사이드, 특히 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리(에틸렌 옥사이드)-폴리(프로필렌 옥사이드) 공중합체; 셀룰로스 중합체; 아크릴산 및 메타크릴산 중합체, 공중합체 및 이들의 에스터, 바람직하게는 아크릴산, 메타크릴산, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 및 이들의 공중합체로부터, 서로 또는 추가의 아크릴레이트종, 예컨대, 아미노에틸 아크릴레이트; 말레산 무수물 공중합체; 폴리말레산; 폴리(아크릴아마이드), 예컨대, 폴리아크릴아마이드 자체, 폴리(메타크릴아마이드), 폴리(다이메틸아크릴아마이드), 및 폴리(N-아이소프로필-아크릴아마이드); 폴리(올레핀성 알코올), 예컨대, 폴리(비닐 알코올), 폴리(N-비닐 락탐), 예컨대, 폴리(비닐 피롤리돈), 폴리(N-비닐 카프로락탐), 및 이들의 공중합체 폴리올, 예컨대, 글리세롤, 폴리글리세롤(특히 고도로 분지화된 폴리글리세롤), 하나 이상의 폴리알킬렌 옥사이드로 치환된 프로필렌 글리콜 및 트라이메틸렌 글리콜, 예컨대, 모노-, 다이- 및 트라이-폴리옥시에틸화 글리세롤, 모노- 및 다이-폴리옥시에틸화 프로필렌 글리콜, 및 모노- 및 다이-폴리옥시에틸화 트라이메틸렌 글리콜; 폴리옥시에틸화 솔비톨 및 폴리옥시에틸화 글루코스; 폴리(메틸옥사졸린) 및 폴리(에틸옥사졸린)을 비롯한 폴리옥사졸린류; 폴리비닐아민; 폴리비닐 아세테이트, 예컨대, 폴리비닐아세테이트 자체뿐만 아니라 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 등, 폴리이민, 예컨대, 폴리에틸렌이민; 전분 및 전분-기반 중합체; 폴리우레탄 하이드로겔; 키토산; 다당류 검; 제인; 및 셸락, 암모니아화 셸락, 셸락-아세틸 알코올, 및 셸락 n-부틸 스테아레이트와 함께 형성됨. 위체류 제형은 또한 부유성 제형, 점막접착성 제형, 팽창성 매트릭스 제형, 변형된 형상 제형 및/또는 자성 제형의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0342] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 약제학적 조성물은 유문을 통한 통과를 저해하는 크기로 팽창의 결과로서 위에 보유되는 위체류 조성물이다. 추가의 실시형태에 있어서, 위체류 조성물은 팽창성 기전과 부유성 기전 둘 다에 의해 위에서 유지된다.

[0343] *언폴딩, 형상-변화형 위체류 제형*

[0344] 액체 위 내용과 접촉 시 언폴딩되거나(즉, 펼쳐지거나) 압축 해제되거나 또는 다르게는 크기 및/또는 형상이 변하는 약제학적 조성물은 또한 기재되어 있었고, 그리고 본 발명의 화합물 및 제형을 위하여 적합한 전달 비히클이다. 이러한 조성물은 유문을 통한 통과를 용이하게 허용하지 않는 크기 및/또는 기하 형태로 위에서 형상을 변화시킨다는 점에서 팽창성/팽윤성 위체류 제형과 주로 유사한 원리를 이용한다. 언폴딩, 언코일링 또는 기타 형상-변화형 위체류 조성물을 제조하는 방법 및 재료는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어 미국 특허 제3,844,285호는 반추동물에서 수의과적 용도를 위하여 의도된 다양한 이러한 디바이스를 기술하지만, 기본적인

원리는 또한 인간 위체류 제형에 적용된다. 미국 특허 제4,207,890호는 위액과 접촉 시 팽윤되고 펼쳐지고 결과적으로 팽창된 상태에서 위에서 유지되는 "유효한 팽창량의 팽창제, 제제가 내부에 함유되어 있는 접혀진, 팽창성, 무공성 중합체 외피"로 이루어진 조절 방출 약물 전달 시스템을 기술한다. 조성물은 접혀진 형태로 캡슐 내부에 투여된다. 언폴딩 및 형상 변화형 위체류 조성물은 검토되어 있었다(예컨대, 문헌[Klausner et al., Journal of Controlled Release 90:143 (2003)]).

[0345] "아코디언 필(Accordion Pill)"이라 불리는 예시적인 언폴딩 위체류 수법이 Intec Pharma(이스라엘의 예루살렘 소재)에 의해 개발 중에 있다. 각종 형상의 다층의 평면 구조(적어도 1층이 약물을 함유함)가 문헌[Kagan, L. Journal of Controlled Release 113:208 (2006)]에 기재된 바와 같이 아코디언 또는 계단-유사 형상으로 접히고, 캡슐 내측에 패키징된다. 바람직하게는 그의 구성에 이용되는 약제학적 부형제를 포함하는 아코디언 필 및 관련 수법의 추가의 특징은, 미국 특허 제6,685,962호(참고로 본 명세서에 편입됨)에 기재되어 있다. 캡슐은, 정규 식사와 함께 투여된 경우 위 내용물과 접촉 시 용해되어 폴딩된 조성물을 방출하여 급속하게 언폴딩시키고, 그 후 최대 12시간 동안 위에서 유지된다.

[0346] 기타 위체류 수법은 초다공성 하이드로겔 및 이온 교환 수지 시스템을 포함한다. 초다공성 하이드로겔은 많은 상호연결된 기공을 통해서 신속한 물 흡수로 인해 (액체와 접촉하는 일분 이내에) 신속하게 팽윤된다. 조성물은 원래의 크기보다 최대 100배 이상 팽윤될 수 있지만, 크로스카멜로스 나트륨(예컨대, 브랜드명: Ac-Di-Sol)과 같은 친수성 중합체와의 공동-제형화로 인해 위 수축력을 견디도록 충분한 기계적 강도를 보유할 수 있다. 이온 교환 수지 비드는 음으로 하전된 약물에 장입되어 기체 발생제(예컨대, 이산화탄소를 생성하기 위하여 위액 내 염소 이온과 반응하는 중탄산염)를 사용해서 부유하도록 만들어질 수 있다. 이 비드는 기체를 포획하는 반침투성 막에 캡슐화되어 비드의 장기 부유를 초래한다.

[0347] 위체류 제형은 또한 점막접착성, 부유성, 라프트-형성, 팽윤성, 언폴딩/형상 변화형, 초다공성 하이드로겔 또는 이온 교환 수지 제형의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 이러한 조합은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어 미국 특허 제8,778,396호("Multi-unit gastroretentive pharmaceutical dosage form comprising microparticles"(참고로 이의 전문이 본 명세서에 편입됨)는, 마이크로입자로 조합된 점막접착성 부유성 위체류 제형을 기재한다.

[0348] 본 발명의 조성물은 위체류를 더욱 촉진시키기 위하여 팽윤성 및/또는 점막접착성 특성을 지니는 친수성 중합체를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 조성물에 혼입을 위하여 적합한 팽윤성 및/또는 점막접착성 특성을 지니는 친수성 중합체는 폴리알킬렌 옥사이드; 셀룰로스 중합체; 아크릴산 및 메타크릴산 중합체, 및 이들의 에스터, 말레산 무수물 중합체; 폴리말레산; 폴리(아크릴아마이드); 폴리(올레핀성 알코올); 폴리(N-비닐 락탐); 폴리올; 폴리옥시에틸화 사카라이드; 폴리옥사졸린; 폴리비닐아민; 폴리비닐 아세테이트; 폴리이민; 전분 및 전분-기반 중합체; 폴리우레탄 하이드로겔; 키토산; 다당류 검; 제인; 셸락-기반 중합체; 폴리에틸렌 옥사이드, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 나트륨 카복시 메틸셀룰로스, 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 폴리아크릴산, 말토덱스트린, 전호화 전분 및 폴리비닐 알코올, 이들의 공중합체 및 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0349] 조성물로부터의 활성 성분의 방출은 이들이 방출 지연 특성을 위하여 약제학적 분야에서 잘 알려진 부형제를 포함하는 적합한 지연제의 사용을 통해서 실현될 수 있다. 이러한 방출 지연제의 예는 중합체 방출 지연제, 비-중합체 방출 지연제 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0350] 본 발명의 목적을 위하여 이용되는 중합체 방출 지연제는, 셀룰로스 유도체; 다가 알코올; 사카라이드, 검 및 이들의 유도체; 비닐 유도체, 이의 중합체, 공중합체 또는 혼합물; 말레산 공중합체; 폴리알킬렌 옥사이드 또는 이의 공중합체; 아크릴산 중합체 및 아크릴산 유도체; 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 셀룰로스 유도체는, 에틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스(CMC), 또는 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 다가 알코올은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 폴리프로필렌 글리콜; 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 사카라이드, 검 및 이들의 유도체는, 덱스트린, 폴리덱스트린, 덱스트란, 펙틴 및 펙틴 유도체, 알긴산, 알긴산나트륨, 전분, 하이드록시프로필 전분, 구아검, 로커스트빈검, 잔탄검, 카라야검, 트래거캔트, 카라기난, 아카시아검, 아라비아검, 호로파 섬유 또는 젤란검 등; 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 비닐 유도체, 이의 중합체, 공중합체 또는 혼합물은, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 아세테이트(8부 w/w)와 폴리비닐피롤리돈(2부 w/w)의 혼합물(Kollidon SR),

비닐 피롤리돈의 공중합체, 비닐 아세테이트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈(PVP); 또는 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 폴리알킬렌 옥사이드 또는 이의 공중합체는, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 폴리(옥시에틸렌)-폴리(옥시프로필렌) 블록 공중합체(폴록사머) 또는 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 말레산 공중합체는, 비닐아세테이트 말레산 무수물 공중합체, 부틸 아크릴레이트 스타이렌 말레산 무수물 공중합체 등 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 아크릴산 중합체 및 아크릴산 유도체는, 카보머, 메타크릴산, 폴리메타크릴산, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트 등 또는 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 폴리메타크릴레이트는, a) 메타크릴산, 메타크릴산 에스터, 아크릴산 및 아크릴산 에스터로부터 선택된 단량체로부터 형성된 공중합체, c) 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 트라이메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드로부터 선택된 단량체로부터 형성된 공중합체 등, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 목적을 위하여 이용되는 비-중합체 방출 지연제는, 지방, 오일, 왁스, 지방산, 지방산 에스터, 장쇄 1가 알코올 및 이들의 에스터 또는 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 일 실시형태에 있어서, 본 발명에서 이용되는 비-중합체 방출 지연제는, Cutina(수소첨가 피마자유), Hydrobase(수소첨가 대두유), Castorwax(수소첨가 피마자유), Croduret(수소첨가 피마자유), Carbowax, Compritol(글리세릴 베헤네이트), Sterotex(수소첨가 면실유), Lubritab(수소첨가 면실유), Apifil(황랍), Akofine(수소첨가 면실유), Softtisan(수소첨가 팜유), Hydrocote(수소첨가 대두유), Corona(레놀린), 겔루시레(마크로골글리세라이드 라우리큐스), Precirol(글리세릴 팔미토스테아레이트), Emulcire(세틸 알코올). Plurol 다이아이소스테아리큐(diisostearique)(폴리글리세릴 다이아이소스테아레이트), 및 Geleol(글리세릴 스테아레이트), 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0351] 본 발명의 위체류 조성물은 제한 없이 모놀리식 또는 다층 투약 형태 또는 인-레이(in-lay) 시스템과 같은 형태일 수 있다. 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 위체류 조성물은 2층 또는 3층 고형 투약 형태이다. 예시적인 실시형태에 있어서, 경구 투여를 위한 팽창성 2층 시스템의 형태의 고형 약제학적 조성물은, 위장관에 도달 시 즉시 제1 층으로부터 활성 약제학적 성분을 전달하고, 특정 시간 기간에 걸쳐서 변형된 방식으로, 제2 층과 동일한 또는 상이한 추가의 약제학적 제제를 전달하도록 적응된다. 제2 층은 조성물에 확산되도록 제형화될 수 있으므로, 위에서 조성물의 체류를 연장시킬 수 있다.

[0352] 추가의 예시적인 실시형태에 있어서, 경구 투여용의 고형 약제학적 조성물은 2층을 포함한다: 한 층은 적합한 방출 지연제와 함께 활성 성분을 포함하고 다른 층은 다른 부형제와 조합하여 팽윤성 제제를 포함한다. 본 발명의 다른 실시형태에 있어서, 경구 투여용의 고형 약제학적 조성물은 위 체류를 보증하는 부형제를 포함하는 제2 정제 내측에 위치된 활성 성분(들)을 함유하는 제1 정제를 포함하는 특별화된 투약 형태인 인-레이 시스템을 포함한다. 이 시스템에서, 정제를 함유하는 시스템 활성 성분은 작으며, 적어도 한 측면이 위 체류를 보증하는 팽윤성 중합체 또는 부유 시스템, 또는 둘 다를 포함하는 부형제의 배합물을 지니는 것을 제외하고 모든 측면 상에 덮여 있다.

[0353] 본 발명의 또 다른 실시형태에 있어서, 투약 형태는 선택적으로 코팅될 수 있다. 표면 코팅은 관능적 목적을 위하여 (특히 냄새, 또는 불쾌한 맛을 갖는 티올 또는 다이설파이드에 의해), 약물 표지 목적을 위하여(예컨대, 투약 형태를 위한 컬러 코딩 시스템), 미적 목적을 위하여, 압축된 투약 형태를 치수적으로 안정화시키기 위하여, 또는 약물 방출을 지연시키기 위하여 이용될 수 있다. 표면 코팅은 장내 사용에 적합한 임의의 통상의 코팅일 수 있다. 코팅은 통상의 성분을 이용하는 임의의 통상의 수법을 이용해서 수행될 수 있다. 표면 코팅은, 예를 들어, 제한 없이, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐 알코올, 폴리 메타크릴레이트 등과 같은 통상의 중합체를 사용해서 신속-용해 필름을 이용하여 얻어질 수 있다. 이들을 이용하는 코팅 부형제 및 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[McGinity, James W. and Linda A. Felton, Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, Third Edition, Informa Healthcare, 2008] 참조.

[0354] 또한, 본 발명의 다른 실시형태에 있어서, 조성물은, 장관에서 더 긴 체류 시간을 필요로 하는 활성제를 효율적으로 전달하도록 창자에 연장된 이행을 지니는, 제한 없이, 펠릿, 미소구체, 마이크로캡슐, 마이크로비드, 마이크로입자 또는 나노입자를 포함하는 다입자체의 형태이다. 다입자체 시스템은 (i) 생체부착성 또는 점막접착성이어서, 위장 이행을 지연시킬 수 있거나, 또는 (ii) 위 내용물의 상부에 부유되어, 선택적으로 겔-유사 층을 형성할 수 있거나, 또는 (iii) 소장의 온화한 산성 환경에서, 또는 회장의 중성 내지 다소 염기성 환경에서(전형적으로 내장 부분이 최고 pH를 지님) 용해되는 pH 민감성 외부 층 또는 층들로 코팅될 수 있거나, 또는 (iv) 인간 효소에 의해 소화 가능하지 않지만 장내 세균에 의해 생성된 효소에 의해 소화 가능한 약물 함유 중합체를

사용해서 형성되어, 원위 회장 및 결장에서 약물 방출을 초래할 수 있다. 실시형태에서, 다입자체 형태의 본 발명의 조성물은 위체류형이다. 이러한 다입자체 시스템은, 제한 없이, 펠릿화, 과립화, 분무 건조, 분무 응결 등을 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0355] 적합한 중합체 방출 조절제가 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 중합체 방출 조절제는 pH 독립적 또는 pH 의존적 또는 이들의 임의의 조합이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물에 사용되는 중합체 방출 조절제는 팽윤성 또는 비-팽윤성일 수 있다. 추가의 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물에 이용될 수 있는 중합체 방출 조절제는, 셀룰로스 유도체, 사카라이드 또는 다당류, 폴리(옥시에틸렌)-폴리(옥시프로필렌) 블록 공중합체(폴록사머), 비닐 유도체 또는 이의 중합체 또는 공중합체, 폴리알킬렌 옥사이드 및 이의 유도체, 말레산 공중합체, 아크릴산 유도체 등 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0356] 경구 사용을 위한 조절 방출 조성물은 활성 약물 물질의 용해 및/또는 확산을 조절함으로써 활성 약물을 방출하도록 구성될 수 있다. 많은 전략 중 임의의 것은 조절 방출을 얻음으로써 혈장 농도 대 시간 프로파일을 최적화하기 위하여 계속 추구될 수 있다. 일례에서, 조절 방출은, 예컨대, 각종 유형의 조절 방출 조성물 및 코팅을 비롯하여 각종 제형 파라미터 및 성분의 적절한 선택에 의해 얻어진다. 따라서, 약물은, 투여 시, 조절된 방식으로 약물을 방출하는 약제학적 조성물에 적절한 부형제와 함께 제형화된다. 예는 단일 또는 다회 단위 정제 또는 캡슐 조성물, 오일 용액, 액체, 현탁액, 에멀션, 마이크로캡슐, 미소구체, 나노입자, 분말 및 과립을 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 조성물은 생체 분해 가능한, pH, 및/또는 온도-민감성 중합체 코팅을 포함한다.

[0357] 용해 또는 확산 조절 방출은 화합물의 정제, 캡슐, 펠릿, 또는 과립화 제형의 적저한 코팅에 의해, 또는 화합물을 적절한 매트릭스에 혼입시킴으로써 달성될 수 있다. 조절 방출 코팅은 위에서 언급된 코팅 물질 중 1종 이상 및/또는, 예컨대, 셸락, 밀랍, 글리코왁스, 캐스터 왁스(castor wax), 카르나우바 왁스, 스테아릴 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 다이스테아레이트, 글리세롤 팔미토스테아레이트, 에틸셀룰로스, 아크릴 수지, dl-폴리락트산, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 폴리염화비닐, 폴리비닐 아세테이트, 비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌, 폴리메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 2-하이드록시메타크릴레이트, 메타크릴레이트 하이드로겔, 1,3 부틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜 메타크릴레이트, 및/또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 조절 방출 매트릭스 제형에서, 매트릭스 재료는 또한, 예컨대, 수화된 메틸셀룰로스, 카르나우바 왁스 및 스테아릴 알코올, 카보폴 934, 실리콘, 글리세릴 트라이스테아레이트, 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트, 폴리염화비닐, 폴리에틸렌, 및/또는 할로겐화 플루오로카본을 포함할 수 있다.

[0358] 대안적으로, 소정의 시스테아민 전구체 또는 생체내 시스테아민 생성 및 흡수 증강제는 의료 식품으로서 제형화되고 투여될 수 있다. 의료용 식품은 약물로서가 아니라 식품으로서 US FDA에 의해 규제된다. 의료용 식품을 조제하는 방법은, 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 식품 또는 음료에 활성 화합물을 제조하고 투여하는 방법이 설명에 대해서는 미국 특허 공개 제20100261791호를 참조한다. 네덜란드에 기반을 둔 의료용 식품 회사인 Nutracia는 식품 및 드링크와 약리학적 활성제를 배합하는 방법을 기술하는 특허 출원 및 특허가 250개를 상회하고 있다.

[0359] *코팅*

[0360] 경구 전달을 위하여 제형화된 약제학적 조성물, 예컨대, 본 발명의 정제 또는 캡슐은 코팅될 수 있거나 또는 다른게는 지연 또는 지속 방출의 이점을 부여하는 투약 형태를 제공하기 위하여 배합될 수 있다. 코팅은 (예컨대, 조절 방출 제형을 달성하기 위하여) 미리 결정된 패턴으로 활성 약물 물질을 방출시키도록 적응될 수 있거나, 또는 위의 통과 후까지, 예를 들어, 장용 코팅(예컨대, 중합체 pH-민감성인 중합체("pH 조절 방출"), 팽윤, 용해 또는 침식의 느린 또는 pH-의존적 속도를 지닌 중합체("시간-조절 방출"), 효소에 의해 분해되는 중합체("효소-조절 방출" 또는 "생분해 가능한 방출") 및 압력 증가에 의해 파괴되는 견고한 층을 형성하는 중합체("압력-조절 방출"))의 사용에 의해 활성 약물 물질을 방출시키도록 적응될 수 있다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 예시적인 장용 코팅은 당 코팅, 필름 코팅(예컨대, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 메틸 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 아크릴레이트 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 폴리비닐피롤리돈에 기반), 또는 메타크릴산 공중합체, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀락, 및/또는 에틸셀룰로스에 기반한 코티을 포함한다. 또한, 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트와 같은 시간 지연 재료가 사용될 수 있다.

[0361] 예를 들어, 정제 또는 캡슐은 내부 용량과 외부 용량을 포함할 수 있으며, 후자는 전자 위에 외피의 형성이다.

두 성분은 위에서 붕해를 저지하고 내부 성분이 십이지장으로 그대로 통과될 수 있거나 또는 방출이 지연되도록 역할하는 장용층에 의해 분리될 수 있다.

[0362] 장용 코팅이 사용될 경우, 바람직하게는, 약물의 실질적인 양이 하부 위장관에서 방출된다. 대안적으로, 누설성 장용 코팅이 즉시 방출과 지연 방출 제형 사이의 중간의 방출 프로파일을 제공하는데 사용될 수 있다. 예를 들어 미국 특허 출원 공개 제20080020041 A1은 위액과 접촉 시 활성 성분의 적어도 일부를 방출시키고 나머지는 장액과 접촉 시 방출되는 장용 재료로 코팅된 약제학적 제형을 개시한다.

[0363] 지연 또는 지속 방출에 영향을 미치는 코팅에 부가해서, 고형 정제 조성물은, 원치 않는 화학적 변화(예컨대, 활성 약물 물질의 방출 전에 화학적 분해)로부터 조성물을 보호하도록 적응된 코팅을 포함할 수 있다. 코팅은 문헌[Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vols. 5 and 6, Eds. Swarbrick and Boyland, 2000]에 기재된 유사한 방식으로 고형 투약 형태 위에 도포될 수 있다.

[0364] 조절 방출 제형을 위하여, 조성물의 활성 성분은, 소장에서 방출을 위하여 표적화될 수 있다. 제형은 조성물이 위에서 발견되는 낮은 pH 환경에 내성이 있지만, 소장의 더 높은 pH 환경에 대해서는 민감하도록 장용 코팅을 함유할 수 있다. 소장에서 활성 성분의 방출을 조절하기 위하여, 다입자체 제형이 활성 성분의 동시 방출을 방지하기 위하여 이용될 수 있다. 다입자체 조성물은 미세결정질 셀룰로스계 겔에 분산된 시스테아민 전구체, 또는 이의 염을 함유하는 소수성 상과 하이드로겔을 함유하는 친수성 상을 포함하는 복수의 개별의 장용 코팅된 코어를 포함할 수 있다. 미세결정질 셀룰로스(MCC)는, 시스테아민 전구체, 또는 이의 염에 대해서 방출 제어 중합체로서 기능하여, 용량 덤핑을 방지하고 시스테아민 전구체, 또는 이의 염을 안정화시키는 한편, 코어는 장에서 용해되거나 침식되고 있다. 코어 또는 코팅층에서 부형제에 관하여 상이한 2종 이상의 다입자체 조성물이 방출 활성 성분(예컨대, 시스테아민 전구체)을 더 긴 시간 기간에 걸쳐서 방출시키기 위하여 1종의 약제학적 조성물(예컨대, 캡슐, 분말 또는 액체)과 조합될 수 있다. 대안적으로 동일한 효과는, 마이크로입자의 2개 이상의 배취에 상이한 농도의 부형제를 사용하고, 이어서 표적화된 약물 방출 프로파일을 시행하도록 선택된 비(예컨대, 1:1)의 상이한 배취로부터 마이크로입자를 배합함으로써 달성될 수 있다.

[0365] 조성물은 약 15% w/w 내지 약 70% w/w 시스테아민 전구체, 또는 이의 염, 약 25% w/w 내지 약 75% w/w 미세결정질 셀룰로스, 및 약 2% w/w 내지 약 15% w/w 메틸셀룰로스를 하유하는 복수의 개별적인 장용 코팅된 코어를 포함할 수 있으며, 여기서 % w/w는 장용 코팅된 코어의 % w/w이다.

[0366] 몇몇 경우에, 개별의 코어를 덮고 개별의 코어를 그들의 각각의 장용 코팅으로부터 분리시키는 연속 단백질성 서브코팅층을 포함하는 것은 시스테아민 전구체, 또는 이의 염의 안정성을 더욱 증대시킨다. 연속 단백질성 서브코팅은 시스테아민 전구체, 또는 이의 염이 장용 코팅과 혼합되는 것을 방지하도록 적응되어 있다. 몇몇 바람직한 단백질성 서브코팅은 이하의 속성을 지닌다: 서브코팅은 코어에 부착된 젤라틴 필름을 포함할 수 있고/있거나 서브코팅은 건조된 단백질성 겔을 포함할 수 있다.

[0367] 특정 실시형태에서, 장용 코팅된 코어는 0.1N HCl 용액에 배치된 약 2시간 이내에 시스테아민 전구체, 또는 이의 염의 약 20% 이하를 방출하고, 이어서 실질적으로 중성인 pH 환경에 놓인 약 8시간 이내에 시스테아민 전구체, 또는 이의 염의 약 85% 이상을 방출한다.

[0368] 바람직하게는, 장용 코팅된 코어는 회전타원체이고 직경이 3㎜ 이하이다.

[0369] 위에서 별도로 투여된 조성물이 부착을 방지하기 위하여, 본 발명의 조성물은 부착방지제로 코팅될 수 있다. 부착방지제는 또한 마이크로입자가 서로 점착되는 것을 방지하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 미세결정질 셀룰로스 분말의 얇은 최외층으로 코팅될 수 있다. 대안적으로, 부착은 위액에 불용성이지만 침투성 및 팽윤성인 중합체로 코팅함으로써 방지될 수 있다. 예를 들어, 30% 폴리아크릴레이트 분산액(예컨대, Eudragit NE30D, Evonik Industries)인 위에서 부유성 미니정제의 부착을 방지하는 것으로 제시되었다(문헌[Rouge et al., European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 43:165 (1997)] 참조).

[0370] 장용 코팅에 사용되는 나열된 부형제의 상업적 형태는, 예를 들어, 제한 없이, Ashland, BASF Fine Chemicals(Kollicoat 제품 라인), ColorCon(Acryl-EZE 제품 라인), Eastman Chemical(Eastacryl 제품 라인) 및 Evonik Industries(Eudragit 제품 라인)를 포함하는 회사에서의 제품 라인으로서 판매되는, 폴리메타크릴레이트의 각종 브랜드(아미노 메타크릴레이트 공중합체, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액, 메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액, 메타크릴산 공중합체 및 메타크릴산 공중합체 분산액을 포함하는 화합물의 화학적으로 이종 그룹)를 포함한다.

[0371] *회장 및 결장 약물 방출용 제형*

[0372] 몇몇 실시형태에 있어서, 회장 및/또는 결장-표적화된 제형은 시스테아민 전구체를 원위 회장 및 결장에 전달하는데 사용될 수 있다. (용어 "결장 표적화된"은 본 명세서에서 회장-표적화된 제형과 결장-표적화된 제형 둘 다를 지칭하는데 사용된다; 회장에서 약물을 방출시키기 시작하는 임의의 조성물은 결장에서 약물을 방출시킬 공산도 있으며, 회장에서 방출된 몇몇 약물은 결장에 도달할 공산이 있다.) 결장-표적화된 조성물의 약물 전달 이점은 부위 특이적 전달을 위하여 이용될 수 있는 결장 세균의 존재 및 대형 장상피와의 연장된 접촉을 포함한다.

[0373] 약동학적 관점으로부터, 시스테아민의 결장 흡수는 그의 극히 짧은 반감기로 인해, 시스테아민이 위장관에서 계속해서 생성되어(흡수되어) 혈중 수준을 치료적 범위로 유지시켜야만 한다. 섭취된 약제학적 조성물(위체류 조성물이 아닌 경우)은, 절식 조건에서 섭취된 경우 섭취 후 3 내지 5시간(대부분의 대상체에서 평균)에, 또는 음식과 섭취 후에는 6 내지 10시간(대부분의 대상체에서 평균) 결정에 도달할 수 있다. 투약 형태가 결장에 도달한 후에 혈중 시스테아민 수준을 치료적 범위에 지속시키는 유일한 방식은 시스테아민이 결장에서 생성되고 흡수되는 것을 확보하는 것이다. 소장에서 방출된 일부 시스테아민 전구체는 결장으로 그대로 통과하여 결정에서 시스테아민으로 분해될 수 있다. 그러나, 결장에서 강고한 시스테아민 생성을 제공하기 위해서는, 시스테아민 전구체가 시스테아민으로 분해되고 흡수될 수 있는 결장(또는 회장)에서의 방출을 위하여 제형화되어야만 한다. 결장-표적화된 조성물은 시스테아민-민감성 질환에 대한 요법으로서만 이용되도록 의도된 것이 아니라, 오히려 위장관의 다른 영역으로 지향된 제형을 보완하기 위한 것이다.

[0374] 결장-표적화된 전달에 대한 2개의 접근법은 광범위하게 개발되었으며 이하에 기술된다.

[0375] 첫 번째 접근법은 장내 세균에 의해 결장에 생산된 효소의 이용을 포함한다. 장내 세균은 타액, 위액, 장액 또는 췌액에 존재하는 인간 효소에 의해 소화 불가능한 각종 중합체를 소화시킬 수 있다. 이러한 중합체를 함유하는 약제학적 조성물은, 이들이 원위 회장(세균의 밀도가 증가하기 시작하는 곳) 또는 결장(결장 내용물의 밀리리터당 1,000,000,000,000 마리의 세균이 있을 수 있는 곳)에서 장내 세균에 의해 생산된 효소와 만날 때까지 소화될 수 없으며 - 따라서 중합체와 혼합된 활성 성분이 도피될 수 없다.

[0376] 시스테아민 전구체 및/또는 다른 활성 성분(예컨대, 생체내 시스테아민 생성 및 흡수 증강제)는 약물 방출을 지연시키는 중합체와 혼합될 수 있고 장내 세균에 의해 생산된 효소에 의해서만 (인간 위장관에서) 소화된다. 장내 세균에 의한 선택적 분해에 기초한 결장-표적화된 약물 전달에 사용되는 중합체는 덱스트란 하이드로겔(Hovgaard, L., and H. Brondsted, J. Controlled ReI. 36:159 (1995)), 가교결합된 콘드로이틴(Rubinstein et al., Pharm. Res. 9:276 (1992)), 및 아조방향족 모이어티를 함유하는 하이드로겔(Brondsted, H. and J. Kopoecek, Pharm Res. 9:1540 (1992); 및 Yeh et al., J. Controlled ReI. 36:109 (1995))을 포함한다다.

[0377] 담체와의 약물의 공유 결합은 위 및 소장에서 안정적이고 장내 미세 세균총에 의한 효소적 절단 시 대장에서 약물을 방출하는 전구체를 형성하며; 이러한 전구체의 예는 아조-접합체, 사이클로덱스트린-접합체, 글리코사이드-접합체, 글루쿠로네이트 접합체, 덱스트란-접합체, 폴리펩타이드 및 중합체성 접합체를 포함한다. 약물을 담체에 공유 결합시키는 것은 장내 세균 효소에 의해 소화 가능하지만 인간 효소에 의해서는 소화 불가능해야만 한다는 것이 기본적인 원리이다.

[0378] 제2 접근법은 위장관의 다른 부분에 대해서 회장에서 높은 pH의 이용을 수반한다. 건강한 대상체에서, 위장관내 pH는 십이지장(근위에서 원위까지의 십이지장에서 대략 pH 5.5 내지 6.6)에서부터 말단의 회장(대략 pH 7 - 7.5)까지 증가하고, 이어서 맹장(pH 6.4 부근)에서 감소하고, 이어서 약 pH 7의 최종 값을 갖는 결장의 우측으로부터 좌측으로 재차 증가한다.

[0379] 조성물은 중성 내지 온화하게 알칼리성 pH(예컨대, pH 6.5 초과, pH 6.8 초과 또는 pH 7 초과)에서만 용해되는 pH-민감성 중합체로 코팅될 수 있다. pH 민감성 코팅 밑에는, 확산, 침식 또는 조합에 의해 약물이 서서히 방출되는 서방출 제형이 있다. 이 접근법은 미국 특허 제5,900,252호(참고로 본 명세서에 편입됨)에 기재되어 있다.

[0380] 장내 세균 및 pH 기반 결장 표적화 방법은 조합될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Naeem et al., Colloids Surf B Biointerfaces S0927 (2014)] 참조. 이 연구는 세균-소화성 중합체를 사용해서 형성된 코팅된 나노입자를 기술한다. pH와 세균 효소 소화를 조합하여 결장에 약물-함유 액체-충전된 캡슐을 전달하는 다른 수법은 미국 특허 공개 제20070243253호에 기재되어 있으며, 여기서는, 대략 pH 5 또는 그 이상에서 용해되는 pH 민감성 코팅과 함께, 전분, 아밀로스, 아밀로펙틴, 키토산, 콘드로이틴 설페이트, 사이클로덱스트린, 덱스트란, 풀루란, 카라기난, 스켈로글루칸, 키틴, 쿠르둘란 및 레반을 포함하는 중합체를 이용하는 제형을 개시한다.

[0381] 결장-표적화된 약물 전달에 대한 다른 접근법은, (i) 일단 다층피복된 제형이 위를 통과하면 외부 코팅이 용해되기 시작하고, 코팅의 두께 및 조성에 기초하여 약물이 대략 소장의 이행시간인 3 내지 5시간의 지체 시간 후에 방출되는 시간 방출 시스템; (ii) 아조- 및 다이설파이드 중합체의 조합이 결장의 낮은 산화환원 전위에 반응하여 약물 방출을 제공하는 산화환원-민감성 중합체; (iii) 결장 점액에 부착되어, 투약 형태의 이행을 늦추어서 약물 방출을 허용하는 생체접착성 중합체; 및/또는 (iv) 약물이 삼투압으로 인해 반침투성 막을 통해 방출되는 삼투 제어형 약물 전달을 이용한다.

[0382] David R. Friend에 의한 서적 "Oral Colon-Specific Drug Delivery"(CRC Press, 1992)은, 덱스트란계 전달 시스템, 글리코사이드/글리코시다제계 전달, 아조-결합 전구약물, 하이드록시프로필 메타크릴아마이드 공중합체 및 결장 전달용의 기타 매트릭스와 같은 더 오래된 결장-표적화 방법(이들 중 다수는 여전히 유용함)의 개략을 제공한다. 결장-표적화된 약물 전달은, 예를 들어, 문헌[Bansal et al., Polim Med.44:109 (2014)]에 의해 더욱 최근에 검토된 바 있다. 최근의 접근법은, 다양한 식물에서 발견되는 천연 중합체뿐만 아니라 마이크로비드, 나노입자 및 기타 마이크로입자를 비롯하여, 장내 세균에 의해 생성된 효소에 의해서만 소화 가능한 신규한 중합체의 사용을 포함한다.

[0383] **치료 방법**

[0384] 본 발명은 시스테아민 민감성 질환 및 장애를 치료하는데 유용한 신규한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 치료는 위장관에서 시스테아민으로 전환 가능한 시스테아민 전구체의 경구 투여를 수반한다. 시스테아민 전구체의 중요한 부류는, 생체내에서 환원 시 2개의 티올을 제공하는 혼합된 다이설파이드이다. 두 티올은 생체내에서 시스테아민으로 전환 가능할 수 있거나 또는 단지 하나가 그러할 수 있다. 두 티올이 시스테아민으로 전환 가능한 시스테아민 전구체는 시스틴증, 낭포성 섬유증, 말라리아, 및 바이러스 및 세균 감염을 비롯한 질환에 대한 치료제의 바람직한 부류이다. 이러한 혼합된 다이설파이드의 비제한적인 예는 시스테아민-판테테인 및 시스테아민-4-포스포판테테인을 포함한다.

[0385] 몇몇 다른 질환에 대해서, 시스테아민으로 전환 가능하지 않은 제2 티올이 시스테아민의 치료 효과를 보완하거나 증강시키기 위하여 선택될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 신경변성 및 신경정신 질환이 요법을 위한 혼합된 다이설파이드 시스테아민 전구체는 이하의 군으로부터의 제2 티올을 포함한다: N-아세틸시스테인, 시스테인 메틸 에스터, 시스테인 에틸 에스터, 감마 글루타밀시스테인, 감마 글루타밀시스테인 에틸 에스터, 호모시스테인, 시스테인 및 다이하이드로리포산.

[0386] 혼합된 다이설파이드 시스테아민 전구체의 조합은 특정 질환의 병리생리를 해소함에 있어서 또는 질환 상태에서의 환자간 변동, 질환 활성도, 약물 대사 또는 약물 감도에 대응하기 위한 치료 요법를 맞춤화함에 있어서 추가의 유연성을 제공한다. 예를 들어, 두 티올이 생체내에서 시스테아민으로 전환 가능한 혼합된 다이설파이드가 시스테아민으로 전환 가능한 혼합된 다이설파이드와 병용 투여될 수 있다. 2가지 유형의 혼합된 다이설파이드의 비는 약 1:1에서 약 1:10까지 다양할 수 있다.

[0387] 시스테아민 전구체는 (i) 전구체의 시스테아민으로의 생체내 전환 및 (ii) 장세포에 의한 시스테아민의 후속의 흡수를 필요로 하는 생화학적 과정을 증대시키는 제제와 병용-투여될 수 있다. 이러한 증강제는 특정 질환에서 시스테아민 전구체의 치료 효과를 증강시키거나 보완하기 위하여 또는 특정 환자에 대한 치료 요법을 개인화하기 위하여 선택되고 투약될 수 있다. 예를 들어, 다이설파이드 시스테아민 전구체는 다이설파이드 결합 환원을 증대시키는 환원제와 병용-투여될 수 있다. 환원제는 티올 글루타티온, 시스테인, 호모시스테인, 감마-글루타밀시스테인과 같은 생리학적 화합물일 수 있거나, 또는 N-아세틸시스테인, 시스테인 메틸 에스터, 시스테인 에틸 에스터 또는 감마 글루타밀시스테인 에틸 에스터와 같은 이들 화합물 중 하나의 유도체일 수 있거나, 또는 다이하이드로리포산과 같은 다이티올, 또는 비타민 C(아스코르브산)와 같은 비-티올 환원제일 수 있다.

[0388] 본 발명의 혼합된 다이설파이드로부터 방출되는 시스테아민 및 다른 티올은 몇 가지 기전 중 임의의 것을 통해서 치료 효과를 제공할 수 있다.

[0389] 시스테아민은, (i) 항산화제, (ii) 환원제 및 티올 - 다이설파이드 교환에 관여하는 것, (iii) 효소 저해제 및 (iv) 구리 키레이터를 비롯하여 신체에서 다방면의 화학적 및 약리학적 효과를 갖는다. 시스테아민은 또한 소정의 질환-연관된 화학물질 및 단백질의 혈장 수준을 조절한다. 예를 들어, 시스테아민은 (v) 트라이글리세라이드 및 저밀도 밀도 리포단백질-연관 콜레스테롤, 심장병 및 죽상동맥경화증과 연관된 높은 수준을 낮추고, (vi) 총 아디포넥틴뿐만 아니라, 다량체의 상대 존재비, 대사 증후군 및 기타 질환과 연관된 이들의 높은 수준을 낮춘다. 시스테아민은 또한 모두 불확실한 기전을 통해서 (v) 항기생충성, (vi) 항균성 및 (vii) 항바이러스성

효과뿐만 아니라 (viii) 항섬유증 효과를 지닌다.

[0390] (i) 시스테아민은 환원성 기를 제공함으로써 반응성 산소종(ROS)을 중화시키는 항산화제로서 직접 작용할 수 있다.

[0391] (ii) 시스테아민은 체내에서 주된 항산화제인 글루타티온(GSH) 및 혈청에서 그리고 위 장관에서 중요한 항산화제인 시스테인을 비롯하여 다른 생리학적 항산화제의 수준을 증가시킬 수 있다. 시스테아민의 항산화제 및 GSH-복원 특성은, 종종 낮은 수준의 GSH에 의해 수반되는 높은 수준의 산화된 지질, 단백질 또는 소분자가 발병에 기여하는 광범위한 질환과 관련된다. 비정산 산화 산물이 기여 인자인 질환은 신경변성 질환, 낭포성 섬유증 및 HIV 감염과 연관된 손상된 면역 기능을 포함한다(문헌[Herzenberg et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 94:1967 (1997); 및 Bhaskar et al., J Biol Chem. 290:1020 (2015)] 참조). 트라이펩타이드인 GSH는, 내장에서 프로테아제에 의해 그의 구성 아미노산으로 분해된다. 따라서, 경구 GSH는 신체에 GSH를 전달하는 효과적인 방식이 아니다. 시스테아민 요법은 GSH 수준을 상승시키는 효과적인 방식이다.

[0392] (iii) 시스테아민은 화학적으로 환원될 수 있거나 또는 글루타티온 함유 다이설파이드 및 시스테인 함유 다이설파이드(시스틴을 포함함)와의 티올-다이설파이드 교환 반응에 관여할 수 있고, 이에 따라서 유리 글루타티온 및 시스테인을 생성하며, 이들은 이어서 다른 산화된 화합물을 환원시킬 수 있거나 또는 반응성 산소종을 중화시킬 수 있다. 유리 시스테인(예컨대, 시스테아민-시스틴 교환으로부터 생성됨)은 또한 글루타티온 합성에 이용될 수 있다. 유리 시스틴 및 시스테인과의 티올 - 다이설파이드 교환을 촉진시키는 것에 부가해서, 시스테아민은 또한 세포 항-산화제 방어 기전을 제어하는 다양한 산화환원-감지 단백질을 비롯하여, 단백질에서 시스틴 및 시스테이닐 잔기와 상호작용할 수 있다. 시스테아민은 또한 둘 다 기능성 시스티노신 유전자의 부재 하에 라이소좀을 배출할 수 있는, 시스테인 및 시스테인-시스테아민 혼합된 다이설파이드를 형성하도록 라이소좀 시스틴과의 티올--다이설파이드 교환 반응을 통해서 시스틴증에서의 병리학적 시스틴 축적을 저해한다. (시스테인-시스테아민 다이설파이드는 PQLC2 유전자에 의해 암호화된 라이신/헵타헬리컬 단백질 수송체에 의해 수송된다.)

[0393] (iv) 시스테아민은 헌팅톤병의 발병에 연루된 세포질 효소인 조직 트랜스글루타미나제(트랜스글루타미나제 2, 또는 TG2라고도 불림)를 저해한다. 2개의 시스테아민의 다이설파이드인 시스타민은 또한 TG2 저해제이고, 헌팅톤병 모델에서 시스테아민보다 더욱 광범위하게 시험되었다. 그러나, 세포질의 강력한 환원 환경에서, 실제로 모든 시스타민이 시스테아민으로 환원된다. 따라서, 시스테아민은, 시스타민의 활성 형태일 공산이 있다(문헌[Jeitner et al., Biochem Pharmacol. 69:961 (2005)] 참조). 시스타민은 헌팅톤병의 수개의 마우스 모델에서 운동 기능을 향상시키고 수명을 연장시킨다. 이들 유익한 효과는 시스타민 치료 시 증가하는 뇌 유래 신경영양 인자(BDNF)에 의해 매개될 수 있다. 시스타민은 또한 재차 아마도 시스테아민 생성을 통해서 세포질 효소 카스파제-3을 저해한다. 헌팅톤병 유전자인 헌팅틴의 비정상적인 병원성 산물은, 카스파제-3의 활성화, 결과적으로 배양된 세포에서 미토콘드리아로부터의 사이토크롬 c의 방출을 유도하며, 궁극적으로 세포자멸사를 초래한다. 높은 농도(예컨대, 25 밀리몰)에서 시스테아민은 또한 혈관신생, 상처 치유 및 조직 리모델링에서 약리학적 역할을 지니는 아연-의존적 엔도펩티다제의 일군인 매트릭스 메탈로프로테이나제(MMP)를 저해한다. MMP는 몇몇 암에서 과발현되어, 세포외 매트릭스를 분해시킴으로써 침습 및 전이에 기여한다. 시스테아민은 시험관내 췌장암 세포에 의한 이동 및 침습 그리고 생체내 췌장암 이종이식편의 성장을 저해한다(Fujisawa et al., PLoS One. 7:e34437 (2012)).

[0394] (v) 몇몇 다른 티올처럼 시스테아민은 강력한 구리 킬레이터이며, 이것은 질환-연관 신장 기능부전의 결과로서 이미 낮은 구리 및 세룰로플라스민 수준을 갖는 몇몇 시스틴증 환자에서 주된 부작용의 원인일 수 있다. 그러나, 구리 킬레이트화는 신경변성 질환, 예를 들어, 알츠하이머병에서 치료적으로 유익할 수 있다.

[0395] (vi) 시스테아민은 만성 신장 질환의 두 마우스 모델에서 TGF-베타 독립적 기전을 통해서 산화된 단백질의 수준을 저감시키고 근섬유모세포 증식을 저해한다. 근섬유모세포는, 콜라겐을 포함하는 세포외 매트릭스를 생성하며, 비정상 근섬유모세포 증식은 신장(예컨대, 알포트병, 국소조각토리굳음증), 폐(예컨대, 낭포성 섬유증, 폐 섬유증, 만성 폐쇄성 폐질환) 및 간(예컨대, 비-알코올성 지방산 간 질환, 비-알코올성 지방간염 및 알코올성 지방간염)의 질환을 포함하는 각종 만성 섬유증 질환에서 반흔, 수축 및 장기 기능의 소실과 연관된다.

[0396] (vii) 시스테아민은 숙주 염증 반응을 불리하게 조절하는 일 없이 말라리아의 시험관내 그리고 마우스 모델 둘 다에서 말라리아를 초래하는 기생충인 플라스모듐 팔시파룸(Plasmodium Falciparum)의 증식을 저해한다. 시스테아민 전구체 판테틴의 투여는 플라스모듐 버게이(Plasmodium berghei) ANKA 균주로 감염된 마우스에서 뇌 증후군을 예방한다. 시스테아민은 또한 항-말라리아의 치료적으로 중요한 아르테미시닌 계열을 강화시킨다. 몇몇 실시형태에 있어서, 아르테미시닌-시스테아민 전구체 조합물은 최근 생겨난 아르테미시닌-내성 플라스모듐

(Plasmodium) 균주뿐만 아니라 뇌 말라리아를 비롯하여 말라리아를 치료하는데 사용된다. 말라리아의 요법을 위한 바람직한 시스테아민 전구체, 즉, 환원 시 생성된 두 티올이 시스테아민으로 전환 가능한 다이설파이드 시스테아민 전구체는 2개의 시스테아민이 생성될 수 있는 것들이다. 예시적인 다이설파이드 시스테아민 전구체는 시스테아민 및 판테테인 또는 시스테아민과 4-포스포판테테인을 접합시킴으로써 형성된 것들을 포함한다. 다이설파이드 시스테아민 전구체와 병용-투여될 바람직한 다이설파이드 결합 환원 증강제는 티올 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A 및 보조효소 A를 포함하며, 각각은 시스테아민 전구체 자체이다.

[0397] (viii) 시스테아민은 지방세포에 의해 생성된 신호전달 분자인 아디포넥틴의 다량체화를 촉진시킨다. 낮은 수준의 아디포넥틴은 인슐린 내성 및 염증과 연관되었고, 제I형 및 제II형 당뇨병 둘 다의 발병에 기여할 수 있다. 고분자량 아디포넥틴은 인슐린 신호전달을 매개하는 것을 도울 수 있다. 24주 동안 시스테아민으로 치료된 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)을 지니는 소아 환자는 증가된 수준의 고분자량 아디포넥틴 다량체를 지녔다. 시스테아민은 당뇨병과 같은 인슐린-내성 대사 질환을 비롯하여, 낮은 아디포넥틴 수준과 연관된 병태에서 치료적으로 유용할 수 있다. 총 아디포넥틴에 부가해서, 아디포넥틴 다량체의 분포는 개체 및 모집단 간에 대사 대사 특성의 가변성을 독립적으로 설명할 수 있다.

[0398] (ix) 시스테아민은 다면성 항바이러스성 효과를 지닌다. 예를 들어, 이것은 감염성 바이러스 입자의 생산을 간섭함으로써, 프로바이러스 DNA 형성을 차단함으로써 또는 단백질의 시스테인 잔기를 가진 혼합된 다이설파이드를 형성함으로써, 세포막의 다이설파이드 브리지 구조를 변경하고 바이러스의 흡수를 제한함으로써, HIV 복제를 저해할 수 있다. 시스테아민은 또한 조류 인플루엔자 바이러스 서브유형, 예컨대, H5N1, H1N2, H2N2, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H9N2 및 H10N7을 비롯하여 인플루엔자 바이러스 유형 A, B 및 C의 성장을 저해할 수 있다. 시스테아민은 또한 스페인, 아시아 및 홍콩 인플루엔지 바이러스 균주뿐만 아니라 돼지, 말 및 개 인플루엔자 바이러스의 증식을 저해할 수 있다. 미국 특허 제8,415,398호는 시스테아민의 항바이러스성 용도를 개시한다.

[0399] 특정 질환에서, 시스테아민은 상기 작용 기전 중 하나를 통해서, 다수의 기전을 통해서, 또는 아직 확인되지 않은 하나 이상의 기전을 통해서 작용할 수 있다.

[0400] 시스테아민 효능의 증거가 있는 질환 및 장애는 시스틴증; 신경변성 질환; 신경발달 장애, 예컨대, 레트 증후군; 미토콘드리아 장애, 예컨대, 라이 증후군, MELAS, MERRF, 프리드리히 실조증 및 POLG 유전자에서의 돌연변이와 연관된 병태뿐만 아니라, 자폐증의 일부 형태; 신장(예컨대, 알포트병, 국소조각토리굳음증(FSGS)), 간(예컨대, 비-알코올성 지방간염(NASH) 및 알코올성 지방간염(ASH)), 및 폐(폐 섬유증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)의 섬유증 질환, 낭포성 섬유증(CF)); 기생충 질환(예컨대, 말라리아 및 뇌 말라리아); 겸상적혈구병; 암; 뇌졸중; 농농균과 같은 바이오필름-형성 세균을 비롯한 세균 감염; 인플루엔자 바이러스 및 인간 면역결핍 바이러스 감염(AIDS)을 비롯한 바이러스 감염; 대사 증후군 X 및 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD)을 포함하는 대사 질환; 구리 중독을 비롯한 금속 중독; 및 방사선 독성에 대한 보호를 포함한다.

[0401] 시스테아민에 또는 시스테아민으로 분해 가능한 화합물에 결합된 다른 티올 다이설파이드는 상보적 치료 효능을 제공할 수 있다. 예를 들어, 시스테아민을 L-시스테인과, 또는 L-시스테인 유도체, 예컨대, L-시스테인 메틸 에스터, L-시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터 또는 N-아세틸시스테인 아마이드와 반응시킴으로써 형성된 다이설파이드는 신경변성 질환의 치료에서, 또는 킬레이트 및 독성 금속의 배출에서 상보적인 효능을 지닐 것이다.

[0402] 본 발명의 조성물은 시스테아민 혈중 수준의 더 양호한 조절(즉, 연장된 기간 동안 시스테아민을 치료적 범위에 유지)을 허용함으로써, 그리고 혼합된 다이설파이드의 경우에, 선택적으로 제2 치료적 티올 모이어티를 제공함으로써, 이들 질환의 개선된 치료를 제공할 것이며, 이에 따라서 요법에 의한 부작용 및 환자 비-순응성을 저감시키면서 환자 편의 및 효능을 개선시킬 것이다.

[0403] *신경변성 질환*

[0404] 신경변성 질환은 헌팅톤병(HD), 파킨슨병(PD), 알츠하이머병(AD) 및 뇌 철 축적을 지닌 신경변성(NBIA)(할러보르덴-스파츠 증후군이라고도 지칭됨)을 포함한다. 다양한 정도의 공지된 유전자 돌연변이로 초래된 이들 질환은, 신경세포사를 포함하는, 신경세포의 구조 또는 기능의 점진적인 상실을 특징으로 한다. HD는 HTT 유전자의 엑손 1에서의 CAG 삼중항의 확장에 전체적으로 기인되는 한편, NBIA는 약 10개의 유전자에서의 돌연변이와 연관되며, 가장 통상적인 것은 PANK2이다(사례의 30 내지 50%). PD 및 AD 사례의 더 작은 부분은 기원의 유전이다. 신경변성 질환은 또한 각종 단백질 미스폴딩 이상(예컨대, 알파-시누클레인의 응집, 타우 단백질의 과인산

화 및 응집, 및 베타 아밀로이드 단백질의 응집)뿐만 아니라, 단백질 분해 경로의 조절장애(예컨대, 유비퀴틴-프로테아좀 경로 및 자기포식-라이소좀 경로), 막 손상, 미토콘드리아 기능장애, 액손 수송의 결함, 또는 예정 세포사 경로의 조절장애(예컨대, 세포자멸사 및 자기포식)와 연관된다.

[0405] 헌팅톤병(HD) 세포는, 시스타티오닌으로부터 시스테아민의 중요한 생성자인 효소 시스타티오닌 감마-리아제(CSE)의 매우 낮을 수준을 지닌다. 결함은 전사 수준에서 일어나고, 신경변성의 중요한 매개자일 수 있다. HD 조직에 그리고 HD의 동물 모델에의 시스테인의 투여는, 산화적 스트레스 및 다른 이상을 역전시킨다. 또한, 철 축적을 지니는 신경변성, 파킨슨병, 알츠하이머병, 및 신경발달 장애, 예컨대, 레트 증후군 및 기타 MECP-2 관련 장애를 포함하는 기타 신경변성 질환에서 시스테인 효능에 대한 증거가 있다. 그러나, 경구 투여된 시스테인은 생체이용 가능성을 지니고 대량의 용량에서는 독성이 있을 수 있다.

[0406] 시스테아민은 혈액 뇌 장벽을 교차하여, (예컨대, 시스틴에 의한 티올-다이설파이드 교환에 의해) 생체내에서 시스테인의 형성을 촉진시킬 수 있고, 시스테인 생합성을 위한 황의 공급원을 제공할 수 있다. 시스테아민은 HD의 3가지 상이한 마우스 모델에서 유익한 효과를 발휘하였다. 4개의 연구는 R6/2 마우스 모델에서 유익한 효과를 보였다. R6/2 HD 마우스 모델은 매우 긴 CAG 삼중항 반복부를 갖는 돌연변이체 인간 HTT 대립유전자의 전이 유전자 발현 엑손 1을 함유한다. 시스테아민의 유익한 효과는 체중 감소, 및 운동 이상의 개선, 및 생존 연장을 포함한다. 하나의 연구는 더 작은 확대된 CAG 반복부 및 더 온화한 표현형을 갖는 엑손-1 전이유전자를 또한 함유하는 R6/1 마우스 모델에서의 유익을 보였다. 시스테아민은 또한 확대된 CAG 반복부를 갖는 전장 HTT 유전자를 함유하는 HD의 YAC128 마우스 모델에서 유익한 것으로 나타났다. 시스테아민의 작용 기전은 불확실하다.

[0407] 2014년 2월에, Raptor Pharmaceutical Corp.는 헌팅톤병에서 RP103(지연-방출 시스테아민 바이타트레이트)의 진행중인 3-년 2/3상 임상 시험의 계획된 18개월 중간 분석으로부터의 결과를 발표하였다. HD를 지닌 총 96명의 환자는 RP103 또는 위약으로의 치료에 무작위 배정하였다. RP103 치료된 환자에게는 시스틴증에 대해서 사용되던 용량의 대략 절반인 1200㎎ 시스테아민/일에서 투약하였다. 89명의 환자가 초기 18개월 상을 완료하였다. 이 시험에 등록된 총 96명의 환자의 분석은, 이 연구의 1차 종말점인, RP103로 치료된 환자에서의 TMS(Total Motor Score)의 더 느린 악화를 향하는 양성 경향을 보였다. TMS 진행은 RP103로 치료된 환자 대 18개월 치료 후 위약으로 치료된 환자에서 32% 더 느렸다(4.51 대 6.68 각각, p=0.19). 동시 테트라벤자진을 취하지 않은 66명의 환자에서, RP103 치료는 위약군과 비교해서 TMS에 의해 측정된 바 질환 진행에 통계학적으로 유의한 지연을 가져왔다(각각 2.84점 대. 6.78점, p=0.03).

[0408] 본 명세서에 기재된 신경변성 질환 또는 정신 질환의 치료를 위하여, 시스테아민 전구체는 바람직하게는 혼합된 다이설파이드류의 이하의 군으로부터 선택된다: 시스테아민 + 판테테인, 시스테아민 + 시스테인, 시스테아민 + N-아세틸시스테인, 시스테아민 + N-아세틸시스테인 아마이드, 시스테아민 + N-아세틸시스테인 에틸 에스터, 시스테아민 + 3-머캅토피루베이트, 시스테아민 + γ-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 판테테인 + 시스테인, 판테테인 + N-아세틸시스테인, 시스테아민 + N-아세틸시스테인 아마이드, 판테테인 + N-아세틸시스테인 에틸 에스터, 판테테인 + 3-머캅토피루베이트, 판테테인 + γ-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 2개의 시스테아민 + 다이하이드로리포산, 2개의 판테테인 + 다이하이드로리포산, 시스테아민 + 판테테인 + 다이하이드로리포산, 시스테아민 + AD4 + 다이하이드로리포산, 및 시스테아민 + N-아세틸시스테인 에틸 에스터 + 다이하이드로리포산. 치료 요법은 선택적으로 본 명세서에 기재된 증강제, 예컨대, 환원제, 판테테이나제 유도제, 또는 PPAR 작용제를 포함한다.

[0409] *간 질환*

[0410] 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD)은 미국 및 유럽에서 가장 흔한 만성 간 질환이며, 이의 발병은 아태 지역에서 신속하게 증가하고 있다. 미국에서의 NAFLD 발병의 추정치는 23% 내지 33.6%의 범위이다. 대사 증후군을 지닌 환자의 최대 80%(미국에서 대략 4천7백만명)가 또한 NAFLD를 지닐 수 있는 것으로 추정되었다. 몇몇 환자에서, NAFLD는 잠재적으로 치명적인 질환이고 간부전이 증가하는 원인이며 미국에서 2% 내지 5.7%의 발병의 추정치를 갖는 비-알코올성 지방간염(NASH)으로 진행된다.

[0411] NAFLD, NASH 또는 알코올성 지방간염(ASH)에 대해서는 FDA-승인 치료가 없다. 항산화제인 비타민 E, 혈당강하제인 메트포르민 및 PPAR 감마 작용제인 피오글리타존 및 로지글리타존을 비롯한 각종 제제의 임상 시험은, 실망적인 결과를 산출하였다. 반합성 담즙산 유도체 오베티콜릭산(obeticholic acid)인 파네소이드 X 수용체 작용제의 2상 임상 시험은, 유망하였다. 인슐린 내성을 표적화하는 기타 실험 요법이 시험 중에 있다.

[0412] 2011년에, Dohil 등(Aliment Pharmacol. Ther. 33:1036 (2011))은 NAFLD를 지니는 11살 어린이에서 장용-코팅된 시스테아민의 소형 개방-표지 24주 파일럿 시험을 수행하였다. 시스테아민은 11명의 환자 중 7명에서 간 효

소 ALT AST(간세포 손상 지수)의 혈청 수준을 저감시켰고, 이 효과는 요법이 종료된 후에 6개월 동안 지속되었다. 그러나, 체질량 지수(body mass index: BMI)에 영향은 없었다. 이 개방-표지 2a상 임상 시험은 정상의 상한치의 적어도 2배의 기준선 ALT 및 AST 수준 및 보통 내지 중증의 NAFLD의 생검-확인된 진단을 지닌 소아를 포함하였다. 이들 환자에게는 6개월 동안 주 2회 장용-코팅된 시스테아민을 공급하였고, 그 후 6개월 치료후 모니터링 기간을 가졌다. 모든 환자 중에서, ALT의 평균 54% 환원이 있었으며(p=0.004), 이는 기준선으로부터 적어도 50% ALT 환원의 미리-정해진 1차 종말점을 충족시켰다. 또한, 환자는 AST(41% 평균 환원, p=0.02), 사이토케라틴 18(45% 평균 환원, p=0.026), 및 아디포넥틴(35% 평균 환원, p=0.023)을 포함하는 2차 종말점에서 개선을 보였다. 혈청 아미노전달효소는 약물 중단 후 측정되었고, iALT 및 AST의 환원은 6개월 치료 후 상 동안 지속되었다. Dohil 등(Raptor Pharmaceutical Corp.)에 의한 개념 연구의 이 입증 후에, NIDDK(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)와 협동하여 임상 시험을 개시하였다. CyNCh(Cysteamine Bitartrate Delayed-Release for the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children)라 불리는 이 시험에, NIDDK-지원 NASH 임상 연구 네트워크(NIDDK-sponsored NASH Clinical Research Network)에서의 10개의 미국 센터에 160명의 소아 참여자가 등록하였다.

[0413] CyNCh는 지연-방출 시스테아민(RP103) 캡슐(환자에 대해서 1일 2회 300mg 경구 ≤ 65 kg, 환자에 대해서 1일 2회 375mg 경구 > 65-80kg 또는 환자에 대해서 1일 2회 450mg 경구 > 80 kg) 또는 조직학적으로-확인된 NAFLD를 지니는 소아에 대해서 위약으로 치료하는 다중심, 이중-마스킹, 무작위화, 위약-조절, IIb 상 임상 시험이다. 시스틴증을 치료하는데 사용된 것보다 거의 3배 낮은 시스테아민 용량은, 간에서의 시스테아민의 초회 통과 대사가 장에서 흡수된 약 40%의 시스테아민을 제거하기 때문에 가능하였으며, 이는 간 질환의 치료에서 이점이지만 시스테아민-민감성 질환의 전신 요법에 대해서는 장애물이다.

[0414] 시스테아민 요법으로부터 유익할 수 있었던 기타 간 질환은 알코올성 지방간염, 및 급성 또는 만성 간부전을 포함한다.

[0415] 본 명세서에 기재된 간 질환의 치료를 위하여, 시스테아민 전구체는 바람직하게는 혼합된 다이설파이드류의 이하의 군으로부터 선택된다: 시스테아민 + 판테테인, 시스테아민 + 시스테인, 시스테아민 + N-아세틸시스테인, 시스테아민 + N-아세틸시스테인 에틸 에스터, 시스테아민 + 글루타티온, 시스테아민 + 글루타티온-모노에틸 에스터, 시스테아민 + 글루타티온-다이에틸 에스터, 시스테아민 + 감마-글루타밀-시스테인, 시스테아민 + γ-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 시스테아민 + 시스테이닐글리신, 시스테아민 + 다이하이드로리포산, 판테테인 + 시스테인, 판테테인 + N-아세틸시스테인, 판테테인 + N-아세틸시스테인 에틸 에스터, 판테테인 + 글루타티온, 판테테인 + 글루타티온-모노에틸 에스터, 판테테인 + 글루타티온-다이에틸 에스터, 판테테인 + 감마-글루타밀-시스테인, 판테테인 + γ-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 판테테인 + 시스테이닐글리신, 판테테인 + 다이하이드로리포산, 2개의 시스테아민 + 다이하이드로리포산, 2개의 판테테인 + 다이하이드로리포산, 2개의 N-아세틸시스테인 + 다이하이드로리포산, NAC + 시스테아민 + 다이하이드로리포산, 시스테아민 + 판테테인 + 다이하이드로리포산, N-아세틸시스테아민 + 판테테인 + 다이하이드로리포산, 및 시스테아민 + 시스테인 + 다이하이드로리포산. 치료 요법은 선택적으로 본 명세서에 기재된 증강제, 예컨대, 환원제, 판테테이나제 유도제, 또는 PPAR 작용제를 포함한다.

[0416] *말라리아*

[0417] 말라리아에서의 시스테아민의 유효성에 대한 시험관내 및 생체내 증거(둘 다 단독 치료로서 그리고 아르테메시닌(artemesinin)의 강화제로서)는 위에서 기재되어 있다. 시스테아민 치료는 말라리아 및 뇌 말라리아를 지닌 환자에게 유익할 수 있었다.

[0418] 아르테메시닌에 대한 내성은 아르테미시닌 치료 후 기생충의 유의하게 지연된 청소율을 특징으로 한다. 아르테미시닌 유도체는 1시간 정도의 반감기를 지니고, 따라서 며칠에 걸친 적어도 매일 투약을 필요로 한다. 예를 들어, 코-아르테메에터(아르테메터-루메판트린)의 WHO-승인된 성인 용량은 0, 8, 24, 36, 48 및 60시간에 4개 정제(6회 용량)이다. 이 유사한 짧은 반감기로 인해, 시스테아민은 시스테아민 전구체의 즉시 방출 제형을 사용할 경우 동일한 스케줄 후에 투약될 수 있거나, 또는 시스틴증을 지니는 환자의 치료에 사용되던 용량과 유사한 용량, 즉, 성인에서 2.5 g/일로 3일 동안 매 12시간마다 투약될 수 있었다.

[0419] *시스틴증*

[0420] 시스틴증은 드문 상염색체 열성 선천성 라이소좀 축적병이다. 이것은 선천성 신장 판코니(Fanconi) 증후군의 가장 빈번하고 잠재적인 치료 가능한 원인이다. 미치료, 신장 기능은 신속하게 신장 이식을 필요로 하는 말기 신

장 질환을 초래하는 수명의 처음 십년 종료에 의해 열화된다. 시스틴증 관리에서의 2가지 주된 획기전인 것인 시스테아민에 의한 시스틴-결핍 요법과 신장 동종이식편 이식은, 시스틴증 환자에 대해서 예후에 상당한 영향을 지녔다. 그러나, 시스테아민 요법에 의한 순응성은, 시스테아민 바이타트레이트(Cystagon®)의 즉시 방출 제형을 이용할 경우 상당한 부작용 및 엄격한 6시간 투약 요법으로 인해 주된 문제를 지녔다. 최근, 시스테아민 바이타트레이트(Procysbi®)의 새로운 1일2회 지연-방출 장용-코팅된 제형이 미국의 FDA 및 유럽의 EMA에 의해 시스틴증의 치료에 대하여 승인되었으며, Cystagon®에 대한 안전하고 효과적인 대안인 것으로 제시되었다. 시스테아민의 권장 유지 용량(즉시-방출 제형 Cystagon®에 대해서는 매 6시간, 또는 지연-방출 제형 Procysbi®에 대해서는 1일 2회)은 1일당 체표면의 제곱미터당 1.3 그램이다. 백혈구 시스틴 수준이 WBC 단백질 1밀리그램당 1 나노몰 ½ 시스틴 초과를 유지하는 경우 용량은 1.95 그램/m2/일까지 증가될 수 있다.

[0421] 본 명세서에 기재된 시스틴증 질환의 치료를 위하여, 시스테아민 전구체는 바람직하게는 혼합된 다이설파이드류의 이하의 군으로부터 선택된다: 시스테아민 + 판테테인, 시스테아민 + N-아세틸시스테아민, 시스테아민 + 알릴 머캅탄, 시스테아민 + 시스테인, 시스테아민 + 3-머캅토피루베이트, N-아세틸시스테아민 + 판테테인, N-아세틸시스테아민 + N-아세틸시스테아민, N-아세틸시스테아민 + 알릴 머캅탄, N-아세틸시스테아민 + 시스테인, 및 N-아세틸시스테아민 + 3-머캅토피루베이트. 치료 요법은 선택적으로 본 명세서에 기재된 증강제, 예컨대, 환원제, 판테테이나제 유도제, 또는 PPAR 작용제를 포함한다.

[0422] *선천성 미토콘드리아병*

[0423] 시스테아민은 초산화물(superoxide) 자유 라디칼, 알데하이드(지질 과산화물의 독성 산물) 및 과산화수소를 포함하는 ROS를 직접 포집한다. 시스테아민은 또한 다이설파이드 결합 환원에 의해 그리고 시스테인 및 시스테인-시스테아민 혼합된 다이설파이드를 수득하는 시스틴과의 반응을 비롯한 티올-다이설파이드 교환 반응에 관여함으로써 기타 환원 티올의 형성에 기여한다. 이 반응은 세포 시스테인 풀(pool)을 증가시킨다. 시스테인은 글루타티온(GSH) 생합성에서 속도 제한 기질이다. 글루타티온은 아미노산인 시스테인, 글루타메이트 및 글리신으로 구성된 트라이펩타이드이다.

[0424] 낮은 GSH 수준은 선천성 미토콘드리아병을 악화시킬 수 있는 미토콘드리아 기능과 상충한다. Salmi 등(Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 2012)은 생화학적으로 그리고/또는 유전자적으로 확인된 미토콘드리아병을 지닌 소아의 코호트를 연구하였고, 항산화제 공급의 결핍 및 산화적 스트레스의 증가를 비롯하여 변경된 혈장 혈장 티올 수준 및 산화환원 상태를 확인하였다. 시스테인을 비롯하여 세포 티올 수준을 증가시키는 시스테아민의 능력은 미토콘드리아병을 지니는 환자에서 상대적인 티올 결핍을 잠재적으로 해소할 수 있었다. ROS를 직접 포집하는 시스테아민의 능력은 증가된 산화적 스트레스에 대응하여 이들 질환에서 상충되는 미토콘드리아 기능을 개선시킬 수 있다.

[0425] 2014년에, Raptor Pharmaceuticals는, 라이 증후군 및 기타 선천성 미토콘드리아병을 진니 환자에서 최대 6개월까지 매 12시간마다 2 분할된 용량으로 최대 1.3 g/m2/일로 투여되는 지연-방출 시스테아민, RP103에 의한 개방표지 용량-증가 2상 시험을 개시하였다.

[0426] 예시적인 선천성 미토콘드리아병은, 프리드리히 실조증, 리베르 유전성 시신경병증(Leber's hereditary optic neuropathy), 간대성근육경련 뇌전증 및 및 불균일 적색 근섬유, 미토콘드리아 뇌근육병증, 락트산 산증, 및 뇌졸중-유사 증후군(MELAS), 케아른-사이레 증후군(Kearn-Sayre syndrome), 아급성 괴사성 뇌병증(라이 증후군), 및 미토콘드리아 심근증 및 다발성 미토콘드리아 DNA 결핍으로 인한 기타 증후군을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니며, 추가의 미토콘드리아병은 신경성 근육 약화, 운동실조 및 망막색소 변성증(neurogenic muscle weakness, ataxia and retinitis pigmentosa: NARP), 진행성 외안근 마비(progressive external opthalmoplegia: PEO), 및 OXPHOS 착체의 기능장애에 관한 컴플렉스(Complex) I 질환, 컴플렉스 II 질환, 컴플렉스 III 질환, 컴플렉스 IV 질환 및 컴플렉스 V 질환. 또한, POLG 유전자의 돌연변이뿐만 아니라 자폐증의 몇몇 형태를 포함한다.

[0427] 본 명세서에 기재된 미토콘드리아병의 치료를 위하여, 시스테아민 전구체는 바람직하게는 혼합된 다이설파이드류의 이하의 군으로부터 선택된다: 시스테아민 + 판테테인, 시스테아민 + N-아세틸시스테아민, 시스테아민 + 3-머캅토피루베이트, 시스테아민 + 다이하이드로리포산, 2개의 시스테아민 + 다이하이드로리포산, 2개의 판테테인 + 다이하이드로리포산, 시스테아민 + 판테테인 + 다이하이드로리포산, 시스테아민 + N-아세틸시스테아민 + 다이하이드로리포산, 및 시스테아민 + 판테테인 + 다이하이드로리포산. 치료 요법은 선택적으로 본 명세서에 기재된 증강제, 예컨대, 환원제, 판테테이나제 유도제, 또는 PPAR 작용제를 포함한다.

[0428] *낭포성 섬유증 및 기타 만성 호흡기 병태*

[0429] 낭포성 섬유증(CF)은 각종 상피 세포에서 발현된 cAMP-조절 염화물 통로를 암호화하는 CFTR 유전자의 기능상질 돌연변이에 의해 초래된다. 결함성 CFTR 기능은 기도 세균 감염에 대한 증가된 감수성을 갖는 만성 폐 염증, 췌장 기능장애 및 남성 불임을 비롯한 주된 임상 징후를 초래한다. 3염기 결핍 돌연변이, Δ508은, 북유럽 및 북아메리카에서 약 70-90%의 CF를 차지한다. Δ508-CFTR은 코렉터(corrector) 분자에 의한 혈장막에서 구제된다면 부분 염화물 통로 활성도를 유지할 수 있지만, 이 경우에 Δ508-CFTR은 혈장막으로부터 신속하게 재순되어 라이소좀 분해로 전환된다. 따라서, 혈장막에서의 Δ508-CFTR을 안정화시키는 것은, 도전적인 과제를 남긴다. 기능적인 CFTR의 소실은 BECN1의 반응성 산소종(ROS)- 및 트랜스글루타미나제 2 -매개 가교, 및 세포내 애그리좀(aggresome) 내에 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PtdIns3K) 부류 III의 격리를 유도하며, 이는 폐 염증을 초래한다. 시스타민은 BECN1 기능 및 자기포식을 회복시키고, Δ508-CFTR 돌연변이에 대해서 동형인 마우스 모델의 기도에서 그리고 인간 세포에서 SQSTM1 축적 및 둔감한 염증을 저감시킬 수 있다. 게다가, 시스타민의 투여는 세포내 트래픽킹(trafficking)을 구제할 수 있고 상피 세포의 혈장막에서 완전 기능적인 Δ508-CFTR을 안정화시킬 수 있으므로, CFTR 코렉터 분자의 유익한 효과를 보완할 수 있다. 자기포식 구제 및 염증 조절에서의 시스타민의 효과는 약물 세척 기간 후에 잘 확장되지만, 중단 동안 CFTR 결핍에 의해 파기된다. 시스테아민(Novabiotics®로부터의 Lynovex®)은 현재 입수 가능한 점액용해제에 대해서 적어도 견줄만한 점액용해 활성도를 입증하였다. 시스테아민은 농농균 및 기타 CF 병원균에 대해서 살균성이다. 시스테아민 활성도는 CF 폐에 특징적인 높은 이온 농도에 대해서 민감하지 않았다. 시스테아민은 확립된 P. 아에루기노사(*P. aeruginosa*) 바이오필름의 형성을 방지하고 이를 파괴하였다. 시스테아민은 통상의 CF 항생제와 상승작용적이었고; CF 세균성 병원균에 대한 항균 저항을 역전시켰다. Lynovex®의 경구(겔 캡슐) 형태는 II상 시험을 완성시켰다. Novabiotics는 낭포성 섬유증을 위하여, 그리고 점액용해 및 항균 효과 둘 다를 지닌 단일 치료로서 COPD 및 기타 만성 호흡기 병태를 위하여 Lynovex를 개발 중에 있다.

[0430] 본 명세서에 기재된 폐 질환의 치료를 위하여, 시스테아민 전구체는 바람직하게는 혼합된 다이설파이드류의 이하의 군으로부터 선택된다: 시스테아민 + 판테테인, 시스테아민 + N-아세틸시스테아민, 시스테아민 + 알릴 머캅탄, 시스테아민 + 시스테인, 시스테아민 + 3-머캅토피루베이트, N-아세틸시스테아민 + 판테테인, N-아세틸시스테아민 + N-아세틸시스테아민, N-아세틸시스테아민 + 알릴 머캅탄, N-아세틸시스테아민 + 시스테인, 및 N-아세틸시스테아민 + 3-머캅토피루베이트. 치료 요법은 선택적으로 본 명세서에 기재된 증강제, 예컨대, 환원제, 판테테이나제 유도제, 또는 PPAR 작용제를 포함한다.

[0431] *신장 질환*

[0432] 시스테아민은 신장 섬유증의 두 마우스 모델: 수뇨관 협착증 및 신장 허혈/재관류 손상에서 효과적이었다(Okamura et al., J. Am. Soc. Nephrol. 25:43 (2014)). 이들 결과는 산화적 스트레스 환원 및 간 손상에 대한 근섬유모세포 반응의 감쇠를 비롯하여 TGF-β-독립적 기전을 통해서 시스테아민의 이전에 인지되지 않았던 항섬유증 작용을 시사하고 있다.

[0433] 섬유증은 또한 국소조각토리굳음증, 알포트 증후군 및 얇은 기저막 질환을 비롯하여 사구체 질환의 유전자 형태의 주된 징후 중 하나이다.

[0434] 본 명세서에 기재된 신장 질환의 치료를 위하여, 시스테아민 전구체는 바람직하게는 혼합된 다이설파이드류의 이하의 군으로부터 선택된다: 시스테아민 + 판테테인, 시스테아민 + N-아세틸시스테아민, 시스테아민 + 알릴 머캅탄, 시스테아민 + 시스테인, 시스테아민 + 3-머캅토피루베이트, N-아세틸시스테아민 + 판테테인, N-아세틸시스테아민 + N-아세틸시스테아민, N-아세틸시스테아민 + 알릴 머캅탄, N-아세틸시스테아민 + 시스테인, 및 N-아세틸시스테아민 + 3-머캅토피루베이트. 치료 요법은 선택적으로 본 명세서에 기재된 증강제, 예컨대, 환원제, 판테테이나제 유도제, 또는 PPAR 작용제를 포함한다.

[0435] 실시예 10은 시스테아민 전구체 투여 후 시스테아민이 신장 수준이 시스테아민 바이타트레이트 투여 후에 보고되었던 것보다 용량 투여 후 10.5시간에 훨씬 더 높았던 시스테아민 전구체의 래트 약동학 연구를 기재한다(Dohil et al. Clin. Pharmacol. Drug Dev. 4:170 (2012)).

[0436] *아르기닌의 시스테인 돌연변이에 의해 초래된 유전병*

[0437] 소정의 유전병은 본 발명의 방법 및 조성물을 이용해서 치료될 수 있다. 예를 들어, 돌연변이를 유발하는 질환은 아르기닌에 대한 코돈을 시스테인에 대한 코돈으로 변경하는 DNA 서열 변화를 포함한다. 이러한 돌연변이의 서브세트는 부분적인 기능을 유지하거나, 또는 최소로 리보솜에 의해 완전히 합성되어 그들의 정상 목적지(예컨

대, 혈장막, 미토콘드리아, 핵 등)로 수송되기에 충분히 안정적인 단백질에서 일어난다. 시스테아민은 비정상 시스테인 잔기를 가진 다이설파이드 결합을 형성할 수 있고, 그렇게 함으로써, 아르기닌을 어느 정도로 모방하고, 그에 따라서 정상의 단백질 기능을 어느 정도로 복원시킬 수 있다(예컨대, 문헌[Gahl et al. Am J Med Genet 20:409 (1985)] 참조). 따라서, 아르기닌이 시스테아민으로 변화된 임의의 유전병은 시스테아민 전구체 요법에 대한 후보이다. 이러한 질환은 인자 VIII 유전자에서 아르기닌의 시스테아민으로의 돌연변이로 인한 A형 혈우병; CPT1C 유전자에서 아르기닌의 시스테아민으로의 돌연변이로 인한 순수 상염색체 우성 강직하반신 마비; TGM6 유전자에서의 아르기닌의 시스테아민으로의 돌연변이로 인한 척수소내 실조증 35; 및 기타 많은 질환을 포함한다.

[0438] 시스테아민 전구체 및 증강제에 의해 가능한 시스테아민의 지속된 수준은 돌연변이체 단백질의 시스테아미닐화에 대한 필요성을 더 양호하게 해소한다.

[0439] 본 명세서에 기재된 시스테인 돌연변이에 대한 아르기닌에 의해 초래된 유전병의 치료를 위하여, 시스테아민 전구체는 바람직하게는 혼합된 다이설파이드류의 이하의 군으로부터 선택된다: 시스테아민 + 판테테인, 시스테아민 + N-아세틸시스테아민, 시스테아민 + 알릴 머캅탄, 시스테아민 + 시스테인, 시스테아민 + 3-머캅토피루베이트, N-아세틸시스테아민 + 판테테인, N-아세틸시스테아민 + N-아세틸시스테아민, N-아세틸시스테아민 + 알릴 머캅탄, N-아세틸시스테아민 + 시스테인, 및 N-아세틸시스테아민 + 3-머캅토피루베이트. 치료 요법은 선택적으로 본 명세서에 기재된 증강제, 예컨대, 환원제, 판테테이나제 유도제, 또는 PPAR 작용제를 포함한다.

[0440] *심혈관 질환*

[0441] 만성 고콜레스테롤혈증과 연관된 죽상동맥경화증, 및 허혈성 심장 질환으로 인한 심장 질환은 시스테아민 전구체로 치료 가능하다.

[0442] 본 명세서에 기재된 심혈관 질환의 치료를 위하여, 시스테아민 전구체는 바람직하게는 혼합된 다이설파이드류의 이하의 군으로부터 선택된다: 시스테아민 + 보조효소 A, N-아세틸시스테아민 + 보조효소 A, 판테테인 + 보조효소 A, 데포스포-보조효소 A + 보조효소 A, 보조효소 A + 보조효소 A, 시스테아민 + 판테테인, 시스테아민 + N-아세틸시스테아민, 시스테아민 + 판테테인, 시스테아민 + 부실라민, 판테테인 + 부실라민, 판테테인 + 다이하이드로리포산, 보조효소 A + 다이하이드로리포산, 2개의 시스테아민 + 부실라민, 2개의 시스테아민 + 다이하이드로리포산, 시스테아민 + 판테테인 + 부실라민, 및 시스테아민 + 판테테인 + 다이하이드로리포산. 치료 요법은 선택적으로 본 명세서에 기재된 증강제, 예컨대, 환원제, 판테테이나제 유도제, 또는 PPAR 작용제를 포함한다.

[0443] *신경발달 장애*

[0444] 레트 증후군 및 기타 MECP2 관련 장애를 비롯한 신경발달 장애는 시스테아민 전구체로 치료 가능하다.

[0445] *기타 질환*

[0446] 겸상적혈구병 환자로부터 시스테아민에의 적혈구 노출은 저산소층 병태 하에 겸상적혈구화의 현저한 저해, 평균 적혈구 헤모글로빈 농도의 감소, 산소 친화도의 상당한 증가를 초래하였다. 시스테아민-처리된 적혈구의 산소 친화도는 미처리 겸상적혈구 세포의 것보다 그들의 평균 적혈구 헤모글로빈 농도에 덜 의존적이었다.

[0447] 시스테아민의 항신생물 효과는 암 세포주 및 이종이식 모델에서 입증되었다(Fujisawa et al., e34437 (2012)). 현저하게는, 시스테아민은 독성 없이 용량-의존적 방식으로 마우스의 생존을 연장시켰다. 매트릭스 메탈 프로테이나제 활성도는 동물 이종이식편에서 그리고 시스테아민으로 처리된 암세포주에서 유의하게 감소되었다.

[0448] 장기 시스테아민 요법은 아디포넥틴 다량체화를 촉진시키며, 이는 시스테아민이 인슐린-내성, 산화적 스트레스 및 감소된 아디포넥틴 수준뿐만 아니라 허혈성 손상과 연관된 병태에서 치료제일 수 있음을 시사한다.

[0449] 본 명세서에 기재된 혈액학적 질환의 치료를 위하여, 시스테아민 전구체는 바람직하게는 혼합된 다이설파이드류의 이하의 군으로부터 선택된다: 시스테아민 + 판테테인, 시스테아민 + N-아세틸시스테아민, 시스테아민 + N-아세틸시스테인 에틸 에스터, 시스테아민 + N-아세틸시스테인 아마이드, N-아세틸시스테아민 + N-아세틸시스테아민, 및 시스테아민 + 알릴 머캅탄. 치료 요법은 선택적으로 본 명세서에 기재된 증강제, 예컨대, 환원제, 판테테이나제 유도제, 또는 PPAR 작용제를 포함한다.

[0450] 본 명세서에 기재된 감염성 질환의 치료를 위하여, 시스테아민 전구체는 바람직하게는 혼합된 다이설파이드류의 이하의 군으로부터 선택된다: 시스테아민 + 판테테인, 시스테아민 + N-아세틸시스테아민, 시스테아민 + 알릴 머캅탄, 시스테아민 + 시스테인, 시스테아민 + 3-머캅토피루베이트, N-아세틸시스테아민 + 판테테인, N-아세틸시

스테아민 + N-아세틸시스테아민, N-아세틸시스테아민 + 알릴 머캅탄, N-아세틸시스테아민 + 시스테인, 및 N-아세틸시스테아민 + 3-머캅토피루베이트. 치료 요법은 선택적으로 본 명세서에 기재된 증강제, 예컨대, 환원제, 판테테이나제 유도제, 또는 PPAR 작용제를 포함한다.

[0451] **투약 요법**

[0452] 시스테아민 민감성 장애의 치료에서 혈장 시스테아민 수준을 조절하기 위한 본 발명의 방법은 시스테아민 민감성 질환 또는 장애의 효율적인 치료를 제공하는데 적합한 시스테아민의 상승된 혈장 수준을 가져오기에 충분한 양으로 그리고 일정 시간 동안 1종 이상의 시스테아민 전구체 및 선택적으로 1종 이상의 생체내 시스테아민 생성 및/또는 흡수 증강제를 함유하는 1종 이상의 조성물을 투여함으로써 수행된다. 예를 들어, 위체류 제형과 비-위체류 서방출 제형이 그들 자체로 3, 5, 8시간 또는 그 이상의 시간에 걸쳐서 시스테아민 전구체 방출을 제공할 수 있는 한편, 보다 긴 시간 동안 시스테아민의 더 지속적인 혈중 수준을 치료적 농도 범위에서 달성하기 위하여, 이들 제형 유형 중 어느 하나와 즉시 방출, 지연 방출 또는 결장-표적화된 조성물과 같은 1종 이상의 조성물을 병용-투여하는 것이 바람직할 수 있다. 제형 중 2가지 유형(혼합된 제형을 지칭됨)을 함유하는 조성물이 또한 투여될 수 있다.

[0453] 조성물의 투여량 및 투여빈도는, 예를 들어, 무엇이 투여 중인지(예컨대, 어느 시스테아민 전구체, 어느 증강제, 어느 유형의 제형), 질환, 환자의 상태, 및 투여 방식에 따라 다양할 수 있다. 치료적 용도에서, 조성물은, 상승된 WBC 시스틴 수준을 겪고 있는 환자(예컨대, 시스틴증)에게 WBC 시스틴 수준을 감소 또는 적어도 부분적으로 감소시키기에 충분한 양으로, 바람직하게는 권장되는 수준 미만으로 투여될 수 있다. 이 용량은, 질환의 유형 및 정도, 통증의 중증도(예컨대, 급성, 아급성 또는 만성), 특정 환자의 연령, 체중 및 일반적 상태, 선택된 조성물의 상대적인 생물학적 효능, 시스테아민 대사의 개체간 변동, 부형제의 제형, 투여 경로 및 담당 임상의의 판단과 같은 그러한 변수에 좌우될 공산이 있다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유래된 용량-반응 곡선으로부터 추정될 수 있다. 유효 용량은, 예를 들어, 시스틴증의 경우에, WBC 시스틴 수준을 저하시킴으로서, NASH의 경우에 간 섬유증을 중지 또는 역전시킴으로써, 신경변성 질환의 경우에 임상적으로 검증된 시험에 의해 측정되는 바와 같은 인지, 운동 또는 감정 기능을 개선시킴으로써 바람직한 임상 성과를 내는 용량이다.

[0454] 1회 용량당 시스테아민 전구체, 또는 이의 염의 양은 다양할 수 있다. 시스테아민 바이타트레이트에 대한 용량 범위의 상한은 1.95 그램/체표면적의 제곱미터/1일(단지 시스테아민의 중량을 계수해서)이며, 이것은 평균 성인에 대해서 시스테아민 염기 약 3.7 그램/일에 상당한다. 그러나, 시스테아민의 이 양은 상당한 부작용, 그리고 몇몇 경우에는 요법의 중단과 연관된다.

[0455] 시스테아민 전구체의 분자량은 생체내에서 시스테아민으로 전환 가능한 분획과 같이 광범위하게 다양하다. 몇 가지 예가 변동을 예시하기 위하여 제공될 수 있다. 시스테아민 염기의 분자량은 77.15 g/mol이다. 티올 판테테인의 분자량은 278.37 g/mol이다. 따라서, 시스테아민-판테테인 다이설파이드는 대략 353.52의 분자량을 지니고 (산화 반응에서 소실된 2개의 양성자를 조절) 생체내에서 2개의 시스테아민으로 전환 가능하며, 이들은 함께 154.3에 달한다. 따라서, 약 43.6%의 시스테아민-판테테인 다이설파이드가 시스테아민으로 전환 가능하다. 시스테아민-판테테인 다이설파이드의 시스테아민으로의 생체내 100% 전환을 가정하고, 추가로 등가의 생체이용율을 가정하면, 시스테아민-판테테인 다이설파이드의 최대 용량은 70kg 성인에 대해서 8.5 그램/일 또는 약 0.12 그램/kg/일의 범위이다. 시스테아민 전구체의 생체이용률은, 환자의 생체내 시스테아민 생성 및 흡수능과 정합하도록 투약된 경우, 시스테아민염보다 적정하게 더 높을 것으로 예상된다. 시스테아민 전구체의 시스테아민으로의 생체내 전환은 100%일 거 같지 않지만, 매우 높은 전환율은 약동학 파라미터로 투약 요법의 교정에 의해 그리고 시스테아민 전구체 파괴 및 흡수의 적절한 증강제의 병용-투여에 의해 달성될 수 있다.

[0456] 다이설파이드 판테틴은, 554.723 g/mol의 분자량을 지니고, 환원 및 판테테이나제 절단 시, 2개 분자의 시스테아민을 수득한다(즉, 27.8%의 판테틴이 시스테아민으로 될 것이다). 따라서, 위에서와 같은 동일한 가정을 취하면, 판테틴의 최대 용량은 70kg 성인에 대해서 13 그램/일, 또는 약 0.19 그램/kg/일의 범위이다.

[0457] 단지 1개의 분자의 시스테아민만을 수득하는 보조효소 A와 같은 대형의 시스테아민 전구체(MW 767.535 g/mol)에 대해서, 시스테아민으로 전환 가능한 용량의 분율은 단지 약 10%이고, 결과적으로 보조효소 A의 최대 용량은 70 kg 성인에 대해서 최대 37 그램/일, 또는 약 0.5 그램/kg/일일 수 있었다. 그 때문에, 보조효소 A는 양호한 치료 효과에 대해서 높은 혈중 수준의 시스테아민을 필요로 하는 질환에 대해서 단독 치료로서 바람직하지 않지만, 시스테아민을 더욱 효율적으로 전달하는 다른 시스테아민 전구체와 조합될 수 있다.

[0458] 시스테아민 전구체의 유용한 범위의 하한은 부작용 및 내약성 한계에 의해 결정되지 않지만, 전체적으로 효능에 의해 질환마다 상당히 다양할 수 있다. 예를 들어, (혈액으로부터 흡수된 시스테아민의 약 40%를 제거하는) 간에 의한 초회 통과 대사는 간에의 시스테아민 전달에 영향을 미치지 않지만, 간 질환에 대한 유효 용량의 범위는 다른 질환에 대한 것보다 더 낮다.

[0459] 예를 들어, 대상체는 약 0.01 g/kg 내지 약 0.5 g/kg의 시스테아민 전구체를 공급받을 수 있다. 일반적으로, 시스테아민 및 판테테인 화합물은 피크 혈장 농도가 1μM 내지 45μM의 범위가 되도록 하는 양으로 투여된다. 예시적인 투약량은 약 0.01 내지 약 0.2 g/kg; 약 0.05 내지 약 0.2 g/kg; 약 0.1 내지 약 0.2 g/kg; 약 0.15 내지 약 0.2 g/kg; 약 0.05 g/kg 내지 약 0.25 g/kg; 약 0.1 g/kg 내지 약 0.25 g/kg; 약 0.15 g/kg 내지 약 0.25 g/kg; 약 0.1 g/kg 내지 약 0.50 g/kg; 약 0.2 내지 약 0.5 g/kg; 약 0.3 내지 약 0.5 g/kg; 또는 약 0.35 내지 약 0.5 g/kg 이내일 수 있다. 예시적인 투약량은 약 0.005 g/kg, 약 0.01 g/kg, 약 0.015 g/kg, 약 0.02 g/kg, 약 0.03 g/kg, 약 0.05 g/kg, 약 0.1 g/kg, 약 0.15 g/kg, 약 0.2 g/kg 또는 약 0.5 g/kg일 수 있다. 예시적인 피크 혈장 농도는 5 내지 20μM, 5 내지 15μM, 5 내지 10μM, 10 내지 20μM, 10 내지 15μM, 또는 15 내지 20μM의 범위일 수 있다. 피크 혈장 농도는 2 내지 14시간, 4 내지 14시간, 6 내지 14시간, 6 내지 12시간, 또는 6 내지 10시간 동안 유지될 수 있다.

[0460] 치료 빈도는 또한 다양할 수 있다. 대상체는 1일당 1회 이상(예컨대, 1회, 2회 또는 3회), 또는 매번마다 그렇게 많은 시간(예컨대, 매 8, 12 또는 24시간) 치료될 수 있다. 바람직하게는, 약제학적 조성물은 24시간당 1 또는 2회 투여된다. 치료 시간 과정은, 다양한 지속기간, 예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10일 또는 그 이상, 2주, 1개월, 2개월, 4개월, 6개월, 8개월, 10개월, 1년 초과 또는 살아있는 동안일 수 있다. 예를 들어, 치료는 3일 동안 1일 2회, 7일 동안 1일 2회, 10일 동안 1일 2회일 수 있다. 치료 주기는 간격에서, 예를 들어, 주마다, 2개월마다 또는 달마다 반복될 수 있고, 이들은 치료가 주어지지 않은 기간에 의해 분리된다. 치료는 단일 치료일 수 있거나, 또는 대상체의 생존 기간(예컨대, 다년) 동안 지속될 수 있다.

[0461] *병용 요법*

[0462] 시험관내 데이터는 시스테아민이 CYP2A6 또는 CYP3A4에 의해서가 아니라, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 및 CYP2E1을 포함하는 다수의 CYP 효소에 의해 대사될 공산이 있는 것을 시사한다. 시스테아민은 시험관내에서 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 및 CYP3A4의 저해제가 아니다. 시험관내에서, 시스테아민은 P-gp 및 OCT2의 기질이지만, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 및 OCT1의 기질은 아니다. 시스테아민은 OAT1, OAT3 및 OCT2의 저해제가 아니다.

[0463] 시스테아민의 다른 화합물과의 공지된 상호작용은 없고, 따라서 시스테아민 전구체는 위에서 열거된 다수의 적응증의 치료에 사용되는 수종의 다른 약물과 함께 사용될 수 있다. 예를 들어:

[0464] 본 발명의 조성물은, 경증 내지 보통의 알츠하이머병을 치료하기 위한 아세틸콜린에스테라제 저해제 도네페질(Aricept®), 리바스티그민(Exelon®), 또는 갈란타민(Razadyne®); 경증 내지 중증의 알츠하이머병을 치료하기 위한 메만틴(Namenda®); 파킨슨병을 치료하기 위한 카비도파와 병용되는 레보도파(예컨대, Parcopa®, Sinemet®); 또한 파킨슨병 및 알츠하이머병 증후군(이들 장애와 관련된 행동 문제점을 포함함)을 관리하기 위한 프라미펙솔(Mirapex®), 로피니롤(Requip®) 및 로티고틴(패취로서 부여됨, Neupro®), 단기 작용성 주사 가능한 도파민 작용제, 예컨대, 증상 완화에 이용되는 아포몰핀(Apokyn®), MAO-B 저해제, 예컨대, 셀레길린(Eldepryl®, Zelapar®) 및 라사길린(Azilect®), 카테콜 O-메틸전이효소(COMT) 저해제, 엔타카포네(Comtan®), 항콜린제(Cogentin®), 아만타딘, 세다티브, 항우울제, 및 기타 약물을 포함하는 도파민 작용제; 테트라베나진(Xenazine®) 및 기타 비승인 항무도병 치료제, 예컨대, 헌팅톤병용의 올란자핀, 아리피프라졸, 리스페리돈 또는 티아프라이드와 같은 1종 이상의 항-신경변성 약물과 병용하여 투여될 수 있다.

[0465] 미토콘드리아병을 위한 FDA-승인된 치료는 없지만, 약제학적 활성제, 예컨대, 비타민, 미량 영양소 및 보조효소 Q10이 시험되었다. 전자 수송 사슬과 상호작용하도록 초기에 설계된 퀴논인 EPI-743은, 글루타티온의 수준의 증가를 통해서 작용될 수 있고 미토콘드리아병에 대해서 임상 시험 중이다.

[0466] 알포트 증후군에 대한 명확한 치료는 존재하지 않지만, 연구는 안지오텐신-전환 효소(ACE) 저해제가 단백질뇨증 및 신장 질환의 전행을 저감시킬 수 있다는 것을 나타낸다.

[0467] 아르테미시닌은 효능 및 여전히 소수의 내성 균주로 인해 가장 중요한 항말라리아 약물 중 하나이다. 아르테미시닌은 내성 균주의 발생을 저감시키는 단일요법으로서 권장되지 않지만, 이것은 이미 몇몇 영역에서 일어났다. 화학적으로 아르테미시닌은 드문 퍼옥사이드 브리지를 함유하는 세스퀴터펜 락톤이며, 이는 항말라리어 활성도

에 중요한 것으로 여겨진다. 아르테수나테(수용성: 경구, 직장, 근육내 또는 정맥내 사용용), 아르테메터(지질-수용성: 경구, 직장, 근육내 또는 정맥내 사용용), 다이하이드로아르테미시닌, 아르텔린산 및 아르테모틸을 비롯하여 아르테미시닌의 반합성 유도체가 개발되었다. 기타 유사체가 또한 합성되어 있었다(예컨대, Posner et al., J. Med. Chem. 42:300 (1999)).

[0468] 대사 증후군을 치료하는데 사용되는 약물은 환자에 존재하는 대사 증후군의 특정 성분을 표적화하도록 맞춤화되어 있다. 스타틴 및 피브레이트를 비롯한 콜레스테롤 강하제가 일부 환자에서 유용하다. 각종 부류의 혈압 약물이 또한 사용될 수 있다. 제2형 당뇨병을 치료하는데 사용되는 약물은 메트포르민을 포함한다.

[0469] 시스테아민 전구체는 상기 제제 중 임의의 것과 조합될 수 있다.

[0470] *바이오마커*

[0471] 본 발명의 치료 방법은 투약 요법 선택 또는 환자 선택에서의 가이드로서 이하의 하나 이상의 바이오마커를 포함할 수 있다. 바이오마커는 다음과 같이 측정될 수 있다:

[0472] 흡수 및 제거 반감기를 결정하기 위한 2-구획 모델에 기초한 혈장 시스테아민 약동학, 및 장내 생산 및 흡수 속도가 제거 속도보다 느린 약물의 "플립-플롭"(flip-flop) 약동학적 프로파일 특성.

[0473] 시스틴증: 1 nmol ½ 시스틴/mg WBC 단백질보다 낮은 투약전 백혈구(WBC) 시스틴 수준, 단 치료는 잘 내성이 있다. 환자는, 투약전 WBC 시스틴 수준이 2 nmol ½ 시스틴/mg 단백질보다 낮은 경우 치료로부터 여전히 유익을 얻을 수 있다.

[0474] 미토콘드리아병: 예시적인 미토콘드리아 활성 마커는, 유리 티올 수준, 글루타티온(GSH), 환원형 글루타티온(GSSH), 총 글루타티온, AOPP(advanced oxidation protein products), FRAP(ferric reducing antioxidant power), 락트산, 피루브산, 락테이트/피루베이트 비, 포스포크레아틴, NADH(NADH+H+) 또는 NADPH(NADPH+H+), NAD 또는 NADP 수준, ATP, 무산소성 역치, 환원된 보조효소 Q, 산화된 보조효소 Q; 총 보조효소 Q, 산화된 사이토크롬 C, 환원된 사이토크롬 C, 산화된 사이토크롬 C/환원된 사이토크롬 C 비, 아세토아세테이트, β-하이드록시 부티레이트, 아세토아세테이트/β-하이드록시 부티레이트 비, 8-하이드록시-2'-데옥시구아노신(8-OHdG), 반응성 산소종의 수준, 산소 소비 수준(VO2), 이산화탄소 방출 수준(VCO2), 및 호흡률(VCO2/VO2)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0475] 신경변성 질환: 신경변성 장애의 시스테아민 활성도가, CNS에서 시냅스 가소성에 필요한 NFkB 경로의 활성화; 서바이빈(BIRC5) 및 Bcl-2-유사 단백질 12(BCL2L12)절(둘 다 잘 특성 규명된 항세포자멸사 단백질임)의 상향 조절; 단백질 올리고머화를 수반하는 신경변성 장애, 예컨대, HD, AD 및 PD에 유익을 미치는 단백질 미스폴딩을 수반하는 병증을 완화시키는, 열 충격 단백질(HSP40, HSP90)의 발현 증가; 추가로 신경 생존 및 성장을 뒷받침하는, BDNF의 증가된 발현 및 분비; 트랜스글루타미나제 및 카스파제의 저해; 또는 단순히 상당히 HD에 영향을 미칠 수도 있는 뇌 내 증가된 유리 시스테인 수준에 잠재적으로 연관될 수 있다.

[0476] 섬유증 질환: 제품의 투여가 시스테아민의 전신 수준을 증가시키고, TGF-β 경로를 통한 신호 전달을 차단하고, 근섬유모세포 활성화 및 증식을 저해하고, 광범위한 매트릭스 성분의 발현을 저해하고 MMP-1 및 MMP-3을 상승시키는 것이 상정된다.

[0477] 기생충 질환: 제품의 투여가 말라리아 및 뇌 말라리아의 치료를 위하여 아르테미시닌 및 유도체와의 상승 효과를 갖는 시스테아민의 전신 수준을 증가시키는 것으로 상정된다.

[0478] 모든 적응증에 대해서, 이상 반응(adverse event)은 적절한 기준을 이용해서 측정될 것이다. 이상 반응은 피부 발진, 피부 병변, 발작, 혼수, 졸림, 우울증, 뇌병증, 위장 궤양 및/또는 출혈, 메스꺼움, 구토, 식욕부진(loss of appetite)(식욕부진증), 설사, 발열 및 복통을 포함한다. AE의 중증도는 CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events), 버전, 3.0[Cancer Therapy Evaluation Program, 2003]을 이용해서, 또는 다르게는 다음과 같이 분류된다: 경미(MILD)(등급 1): 경험이 미미하며 대상체에 상당한 불편, 또는 일상 생활 활동(activities of daily living: ADL)의 변화를 초래하지 않고; 대상체는 증상을 인지하고 있지만 증상은 쉽게 용인된다; 보통(MODERATE)(등급 2): 경험이 대상체에게 불편하거나 영향을 미치며, ADL에 간섭을 유발하지만, 대사에는 ADL을 계속할 수 있다; 중증(SEVERE)(등급 3): 경험이 ADL에 상당한 영향을 미치고 대상체는 무력화되고/되거나 ADL을 계속할 수 없다; 생명-위협(LIFE THREATENING)(등급 4): 조사관의 관점에서, 사건이 발생했을 때(즉, 더 중증의 형태로 발생되었다면 사망을 초래했을 수도 있는 사건은 포함되지 않음) 즉각적으로 사건으로부터 사망의 위험에 처하게 되는 경험. 위에서 정의된 CTCAE 기준에 의해, 등급 5 범주는 사망이다.

[0479] **키트**

[0480] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 중 임의의 것은, 즉, 키트를 형성하기 위하여 설명서 세트와 함께 사용될 수 있다. 키트는 본 명세서에 기재된 바와 같은 요법으로서의 약제학적 조성물의 사용 설명서를 포함한다. 예를 들어, 설명서는 시스테아민 민감성 장애의 치료에서 혈장 내 시스테아민 농도를 조절하기 위하여 본 발명의 화합물의 사용을 위한 투약 및 치료 요법을 제공할 수 있다.

[0481] 조제된 제제는 키트로서 함께 포장될 수 있다. 비제한적인 예는, 예컨대, 2개의 환제, 환제와 분말, 좌제와 환제, 정제 등을 함유하는 키트를 포함한다. 추가로, 단위 용량 키트는 조성물의 제조 및 투여를 위한 설명서를 포함할 수 있다. 키트는, 하나의 환자에 대해서 단일 사용 단위 용량으로서, 특정 환자에 대해서 다수 용량(일정한 용량에서, 또는 개별의 화합물이 요법이 진행됨에 따라서 역가가 변할 수 있는 용량으로)으로서 제조될 수 있거나; 또는 키트는 다수의 환자에 대해서 투여에 적합한 다회 용량("벌크 포장")을 포함할 수 있다. 키트 성분은 카톤, 블리스터 팩, 병, 튜브 등에 조립될 수 있다.

[0482] 본 발명은 이하의 항목별로 기재된 양상 및 실시형태를 포함한다.

[0483] 1. (i) 위체류용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 활성 성분으로서, 위에서 먼저 방출되는, 상기 제1 활성 성분; 및 (ii) 적어도 1종의 약제학적 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0484] 2. 항목 1의 조성물로서, 상기 제1 활성 성분이, 판테틴, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 시스테아민 혼합된 다이설파이드, 판테테인 혼합된 다이설파이드, 4-포스포판테테인 혼합된 다이설파이드, 보조효소 A 혼합된 다이설파이드 또는 N-아세틸시스테아민 혼합된 다이설파이드를 포함하는 시스테아민 전구체 판테테인인, 조성물.

[0485] 3. 항목 2의 조성물로서, 상기 제1 활성 성분이 시스테아민을 티올과 반응시킴으로써 형성된 시스테아민 혼합된 다이설파이드를 포함하는, 항목 2의 조성물.

[0486] 4. 항목 2의 조성물로서, 상기 제1 활성 성분이 판테테인 또는 4-포스포판테테인을 티올과 반응시킴으로써 형성된 판테테인 혼합된 다이설파이드를 포함하는, 조성물.

[0487] 5. 항목 3 또는 4의 조성물로서, 상기 티올이 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올, 3-머캅토피루베이트, 시스테인, 시스테인 에틸 에스터, 시스테인 메틸 에스터, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인 아마이드, 호모시스테인, N-아세틸시스테아민, 시스테이닐글리신, 감마-글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글루타티온, 글루타티온 모노에틸 에스터, 글루타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 다이에틸다이티오카밤산, 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산, 2,3-다이머캅토프로판설폰산, 2,3-다이머캅토-1-프로판올, 부실라민 및 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드로부터 선택되는, 조성물.

[0488] 6. 항목 3 또는 4의 조성물로서, 상기 티올이 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올, 3-머캅토피루베이트, 시스테인, 시스테인 에틸 에스터, 시스테인 메틸 에스터, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인 아마이드, 호모시스테인, N-아세틸시스테아민, 시스테이닐글리신, 감마-글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글루타티온, 글루타티온 모노에틸 에스터, 글루타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 또는 다이에틸다이티오카밤산, 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산, 2,3-다이머캅토프로판설폰산, 2,3-다이머캅토-1-프로판올, 부실라민 및 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드로부터 선택되되, 여기서 티올은 아세틸기, 글루타밀, 숙시닐, 페닐알라닐, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 폴레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기를 더 포함하는, 조성물.

[0489] 7. 항목 1의 조성물로서, 상기 위체류 제형은 부유성 제형, 액상 겔화 제형, 점막접착성 제형, 팽창성 매트릭스 제형, 언폴딩 또는 형상-변화형 제형, 자화 재료를 함유하는 제형, 또는 이들의 조합을 포함하는, 조성물.

[0490] 8. 항목 7의 조성물로서, 상기 위체류 제형은 (i) 1종 이상의 중합체 및 (ii) 발포제를 포함하는 매트릭스를 포함하는 부유성 제형인, 조성물.

[0491] 9. 항목 8의 조성물로서, 상기 발포제는 카보네이트 염 및 산을 포함하는, 조성물.

[0492] 10. 항목 7의 조성물로서, 상기 위체류 제형은 겔화 중합체는 (i) 이온 민감성 겔화 중합체, (ii) 열 민감성 중합체; 및 (iii) pH 민감성 겔화 중합체로부터 선택된 겔화 중화제를 포함하는 액상 겔화 제형인, 조성물.

[0493] 11. 항목 7의 조성물로서, 상기 위체류 제형은 (i) 수-팽윤성 중합체 매트릭스 및 (ii) 폴리알킬렌 옥사이드, 특히 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리(에틸렌 옥사이드)-폴리(프로필렌 옥사이드) 공중합체; 셀룰로스 중합체; 아크릴산 및 메타크릴산 중합체, 공중합체 및 이들의 에스터를 포함하는 군으로부터 선택된, 바람직하게는 아크릴산, 메타크릴산, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 및 이들의 공중합체; 말레산 무수물 공중합체; 폴리말레산; 폴리(아크릴아마이드), 예컨대, 폴리아크릴아마이드 자체, 폴리(메타크릴아마이드), 폴리(다이메틸아크릴아마이드), 및 폴리(N-아이소프로필-아크릴아마이드); 폴리(올레핀성 알코올), 예컨대, 폴리(비닐 알코올), 폴리(N-비닐 락탐), 예컨대, 폴리(비닐 피롤리돈), 폴리(N-비닐 카프로락탐), 및 이들의 공중합체, 폴리올, 예컨대, 글리세롤, 폴리글리세롤(특히 고도로 분지화된 폴리글리세롤), 하나 이상의 폴리알킬렌 옥사이드로 치환된 프로필렌 글리콜 및 트라이메틸렌 글리콜, 예컨대, 모노-, 다이- 및 트라이-폴리옥시에틸화 글리세롤, 모노- 및 다이-폴리옥시에틸화 프로필렌 글리콜, 및 모노- 및 다이-폴리옥시에틸화 트라이메틸렌 글리콜; 폴리옥시에틸화 솔비톨 및 폴리옥시에틸화 글루코스; 폴리(메틸옥사졸린) 및 폴리(에틸옥사졸린)을 비롯한 폴리옥사졸린류; 폴리비닐아민; 폴리비닐 아세테이트, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 폴리이민, 예컨대, 폴리에틸렌이민; 전분 및 전분-기반 중합체; 폴리우레탄 하이드로겔; 키토산; 다당류 검; 제인; 및 셸락, 암모니아화 셸락, 셸락-아세틸 알코올, 및 셸락 N-부틸 스테아레이트로부터 형성된 친수성 중합체를 포함하는 팽창성 매트릭스 제형인, 조성물.

[0494] 12. 약제학적 조성물로서, (i) 지연 방출용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 활성 성분; (ii) 서방출용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 활성 성분으로서, 상기 제1 활성 성분은 소장에서 먼저 방출을 위하여 제형화되고, 상기 제2 활성 성분이 위 또는 소장에서 먼저 방출되는, 상기 제2 활성 성분; 및 (iii) 적어도 1종의 약제학적 부형제의 혼합된 제형을 포함하는, 약제학적 조성물.

[0495] 13. 항목 12의 조성물로서, 상기 제2 활성 성분 대 상기 제1 활성 성분의 비가 1:1보다 큰, 조성물.

[0496] 14. 항목 13의 조성물로서, 상기 제1 활성 성분 및/또는 제2 활성 성분이 판테테인, 판테틴, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 시스테아민 혼합된 다이설파이드, 판테테인 혼합된 다이설파이드, 4-포스포판테테인 혼합된 다이설파이드, 보조효소 A 혼합된 다이설파이드 또는 N-아세틸시스테아민 혼합된 다이설파이드를 포함하는 시스테아민 전구체인, 조성물.

[0497] 15. 항목 14의 조성물로서, 상기 제1 활성 성분 및/또는 제2 활성 성분이 시스테아민을 티올과 반응시킴으로써 형성된 시스테아민 혼합된 다이설파이드를 포함하는, 조성물.

[0498] 16. 항목 14의 조성물로서, 상기 제1 활성 성분 및/또는 제2 활성 성분이 판테테인 또는 4-포스포판테테인을 티올과 반응시킴으로써 형성된 판테테인 혼합된 다이설파이드를 포함하는, 조성물.

[0499] 17. 항목 15의 또는 16의 조성물로서, 상기 티올이 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올, 3-머캅토피루베이트, 시스테인, 시스테인 에틸 에스터, 시스테인 메틸 에스터, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인 아마이드, 호모시스테인, N-아세틸시스테아민, 시스테이닐글리신, 감마-글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글루타티온, 글루타티온 모노에틸 에스터, 글루타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 또는 다이에틸다이티오카밤산, 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산, 2,3-다이머캅토프로판설폰산, 2,3-다이머캅토-1-프로판올, 부실라민 및 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드로부터 선택되는, 조성물.

[0500] 18. 항목 15의 또는 16의 조성물로서, 상기 티올이 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올, 3-머캅토피루베이트, 시스테인, 시스테인 에틸 에스터, 시스테인 메틸 에스터, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인 아마이드, 호모시스테인, N-아세틸시스테아민, 시스테이닐글리신, 감마-글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글루타티온, 글루타티온 모노에틸 에스터, 글루타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 또는 다이에틸다이티오카밤산, 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산, 2,3-다이머캅토프로판설폰산, 2,3-다이머캅토-1-프로판올, 부실라민 및 N,N-'비스(2-머

캅토에틸)아이소프탈아마이드로부터 선택되되, 여기서 티올은 아세틸기, 글루타밀, 숙시닐, 페닐알라닐, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 폴레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기를 더 포함하는, 조성물.

[0501] 19. 항목 1 내지 18 중 어느 하나의 조성물로서, 상기 시스테아민 전구체가 판테테인-N-아세틸-L-시스테인 다이설파이드, 판테테인-N-아세틸시스테아민 다이설파이드, 시스테아민-판테테인 다이설파이드, 시스테아민-4-포스포판테테인 다이설파이드, 시스테아민-감마-글루타밀시스테인 다이설파이드 또는 시스테아민-N-아세틸시스테인 다이설파이드, 모노-시스테아민-다이하이드로리포산 다이설파이드, 비스-시스테아민-다이하이드로리포산 다이설파이드, 모노-판테테인-다이하이드로리포산 다이설파이드, 비스-판테테인-다이하이드로리포산 다이설파이드, 시스테아민-판테테인-다이하이드로리포산 다이설파이드, 및 이들의 염으로부터 선택되는, 조성물.

[0502] 20. 항목 19의 조성물로서, 상기 시스테아민 전구체는 판테테인-N-아세틸-L-시스테인 다이설파이드, 판테테인-N-아세틸시스테아민 다이설파이드, 시스테아민-판테테인 다이설파이드, 및 이들의 염으로부터 선택되는, 조성물.

[0503] 21. 항목 12의 조성물로서, 상기 조성물이 상기 제1 활성 성분의 마이크로입자 및 상기 제2 활성 성분의 마이크로입자를 포함하는, 조성물.

[0504] 22. 항목 1 내지 21 중 어느 하나의 조성물로서, 상기 조성물이 폴리메타크릴레이트, 폴리에틸 아크릴레이트, 아크릴레이트 공중합체, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 메틸 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀락 및 에틸셀룰로스로부터 선택된 중합체를 포함하는 장용 코팅을 포함하는, 조성물.

[0505] 23. 하기의 혼합된 제형을 포함하는 약제학적 조성물:

[0506] (i) 즉시 방출용으로 제형화된 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 활성 성분으로서, 위에서 먼저 방출되는, 상기 제1 활성 성분;

[0507] (ii) 지연 방출용으로 제형화된 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 활성 성분;

[0508] (iii) 서방출용으로 제형화된 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제3 활성 성분;

[0509] (iv) 및 선택적으로, 지연 방출용으로 제형화된 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제4 활성 성분으로서, 대장에서 먼저 방출되는, 상기 제4 활성 성분; 및

[0510] (v) 적어도 1종의 약제학적 부형제.

[0511] 24. 항목 23의 조성물로서, 상기 혼합된 제형이 지연 방출용으로 제형화된 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제4 활성 성분을 포함하되, 여기서 상기 제4 활성 성분이 먼저 대장에서 방출되는, 조성물.

[0512] 25. 항목 24의 조성물로서, 제4 활성 성분이, (i) pH 6.8, 6.9 또는 7.0 초과에서 용해되는 pH 민감성 중합체와; (ii) 췌장 효소에 의해서가 아니라 장내 세균에 의해 분해 가능한 중합체와; (iii) 담체, pH 민감성 중합체, 미생물총 분해성 중합체(microbiota 분해 가능한 polymer), 생분해성 매트릭스(bio분해 가능한 matrix) 또는 하이드로겔과의 공유 결합으로서; (iv) 산화환원-민감성 중합체와; (v) 생체접착성 중합체와; 또는 (vi) 삼투압 제어 제형으로서 제형화되는, 조성물.

[0513] 26. 항목 23 내지 25 중 어느 하나의 조성물로서, 상기 제1 활성 성분, 제2 활성 성분, 제3 활성 성분, 및, 만약 존재한다면, 제4 활성 성분이 판테테인, 판테틴, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 시스테아민 혼합된 다이설파이드, 판테테인 혼합된 다이설파이드, 4-포스포판테테인 혼합된 다이설파이드, 보조효소 A 혼합된 다이설파이드 또는 N-아세틸시스테아민 혼합된 다이설파이드를 포함하는 시스테아민 전구체인, 조성물.

[0514] 27. 항목 23 내지 25 중 어느 하나의 조성물로서, (a) 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분이 시스테아민을 티올과 반응시킴으로써 형성된 시스테아민 혼합된 다이설파이드를 포함하고; 그리고 (b) 상기 제3 활성 성분, 및 만약 존재한다면, 제4 활성 성분이 시스테아민 전구체 대사 증강제, 시스테아민 흡수 증강제, 또는 시

스테아민 이화작용 저해제를 포함하는, 조성물.

[0515] 28. 항목 23 내지 25 중 어느 하나의 조성물로서, (a) 상기 제1 활성 성분 및 상기 제2 활성 성분이, 판테테인 또는 4-포스포판테테인을 티올과 반응시킴으로써 형성된 판테테인 혼합된 다이설파이드를 포함하고; 그리고 (b) 상기 제3 활성 성분, 및 만약 존재한다면, 제4 활성 성분이 시스테아민 전구체 대사 증강제, 시스테아민 흡수 증강제, 또는 시스테아민 이화작용 저해제를 조함하는, 조성물.

[0516] 29. 항목 27 또는 28의 조성물로서, 상기 티올이 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올, 3-머캅토피루베이트, 시스테인, 시스테인 에틸 에스터, 시스테인 메틸 에스터, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인 아마이드, 호모시스테인, N-아세틸시스테아민, 시스테이닐글리신, 감마-글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글루타티온, 글루타티온 모노에틸 에스터, 글루타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 또는 다이에틸다이티오카밤산, 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산, 2,3-다이머캅토프로판설폰산, 2,3-다이머캅토-1-프로판올, 부실라민 및 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드로부터 선택되는, 조성물.

[0517] 30. 항목 27 또는 28의 조성물로서, 상기 티올이 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올, 3-머캅토피루베이트, 시스테인, 시스테인 에틸 에스터, 시스테인 메틸 에스터, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인 아마이드, 호모시스테인, N-아세틸시스테아민, 시스테이닐글리신, 감마-글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글루타티온, 글루타티온 모노에틸 에스터, 글루타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 또는 다이에틸다이티오카밤산, 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산, 2,3-다이머캅토프로판설폰산, 2,3-다이머캅토-1-프로판올, 부실라민 및 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드로부터 선택되되, 여기서 티올은 아세틸기, 글루타밀, 숙시닐, 페닐알라닐, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 폴레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기를 더 포함하는, 조성물.

[0518] 31. 항목 23의 조성물로서, 상기 조성물이 상기 제1 활성 성분, 상기 제2 활성 성분, 상기 제3 활성 성분, 및 만약 존재한다면, 상기 제4 활성 성분의 마이크로입자를 포함하는, 조성물.

[0519] 32. 항목 23 내지 31 중 어느 하나의 조성물로서, 상기 조성물이 폴리메타크릴레이트, 폴리에틸 아크릴레이트, 아크릴레이트 공중합체, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 메틸 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셸락, 및 에틸셀룰로스로부터 선택된 중합체를 포함하는 장용 코팅을 포함하는, 조성물.

[0520] 33. 항목 25의 조성물로서, 상기 제4 활성 성분이 pH 6.8, 6.9, 또는 7.0을 초과에서 용해되는 pH 민감성 중합체로 제형화되는, 조성물.

[0521] 34. 항목 25의 조성물로서, 상기 제4 활성 성분이 췌장 효소에 의해서가 아니라 장내 세균에 의해 분해 가능한 미생물총 분해성 중합체로 제형화되는, 조성물.

[0522] 35. 항목 23의 조성물로서, 상기 제1 활성 성분이 섭취 후 약 10분 내지 30분 사이에 상기 조성물로부터 방출되는, 조성물.

[0523] 36. 항목 12, 23 또는 24의 조성물로서, 상기 제2 활성 성분, 만약 존재한다면, 상기 제3 활성 성분, 및 만약 존재한다면, 상기 제4 활성 성분이 섭취 후 약 1.5시간 내지 8시간 사이에 상기 조성물로부터 방출되는, 조성물.

[0524] 37. 항목 1 내지 36 중 어느 하나의 조성물로서, 대상체에게 투여 후, 시스테아민의 순환 혈장 농도가 적어도 8시간의 기간 동안 5μM 내지 45μM로 연속해서 유지되는, 조성물.

[0525] 38. 항목 1 내지 37 중 어느 하나의 조성물로서, 상기 조성물이 경구 투여용의 액체 제형인, 조성물.

[0526] 39. 항목 1 내지 37 중 어느 하나의 조성물로서, 상기 조성물이 경구 투여용의 재구성 가능한 분말화된 제형인, 조성물.

[0527] 40. 항목 1 내지 37 중 어느 하나의 조성물로서, 상기 조성물이 경구 투여용의 단위 투약 형태인, 조성물.

[0528] 41. 항목 40의 조성물로서, 상기 단위 투약 형태가 정제 또는 캡슐인, 조성물.

[0529] 42. 판테테인-N-아세틸-L-시스테인 다이설파이드, 판테테인-N-아세틸시스테아민 다이설파이드, 시스테아민-판테테인 다이설파이드, 시스테아민-4-포스포판테테인 다이설파이드, 시스테아민-감마-글루타밀시스테인 다이설파이드 또는 시스테아민-N-아세틸시스테인 다이설파이드, 모노-시스테아민-다이하이드로리포산 다이설파이드, 비스-시스테아민-다이하이드로리포산 다이설파이드, 모노-판테테인-다이하이드로리포산 다이설파이드, 비스-판테테인-다이하이드로리포산 다이설파이드, 시스테아민-판테테인-다이하이드로리포산 다이설파이드, 및 이들의 염으로부터 선택된 화합물.

[0530] 43. 항목 42의 화합물로서, 화합물이 판테테인-N-아세틸-L-시스테인 다이설파이드, 판테테인-N-아세틸시스테아민 다이설파이드, 시스테아민-판테테인 다이설파이드, 및 이들의 염으로부터 선택되는, 화합물.

[0531] 44. 항목 42 또는 43의 혼합된 다이설파이드, 또는 이의 염을 포함하는 단위 투약 형태의 약제학적 조성물.

[0532] 45. 혼합된 다이설파이드를 포함하는 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 단위 투약 형태의 약제학적 조성물.

[0533] 46. 항목 44의 약제학적 조성물로서, 상기 혼합된 다이설파이드가 판테테인 및 N-아세틸-L-시스테인; 판테테인 및 N-아세틸시스테아민; 시스테아민 및 N-아세틸-시스테인; 시스테아민 및 호모시스테인; 시스테아민 및 글루타티온; 시스테아민 및 판테테인; 시스테아민 및 4-포스포판테테인; 시스테아민 및 데포스포-보조효소 A; 시스테아민 및 보조효소 A; 4-포스포판테테인 및 보조효소 A; 판테테인 및 N-아세틸-시스테인; 판테테인 및 호모시스테인; 판테테인 및 시스테인; 판테테인 및 글루타티온; 또는 2개의 시스테아민 및 다이하이드로리포산으로부터 형성된, 약제학적 조성물.

[0534] 47. 항목 46의 약제학적 조성물로서, 상기 혼합된 다이설파이드가 판테테인 및 N-아세틸-L-시스테인; 판테테인 및 N-아세틸시스테아민; 또는 시스테아민 및 판테테인으로부터 형성된, 약제학적 조성물.

[0535] 48. 항목 44 내지 47 중 어느 하나의 항목의 약제학적 조성물로서, 상기 활성 성분은 위체류, 즉시 방출, 지연 방출, 서방출, 및/또는 결장-표적화된 방출용으로 제형화된, 약제학적 조성물.

[0536] 49. 항목 48의 약제학적 조성물로서, 상기 약제학적 조성물이 장용 코팅을 포함하는, 약제학적 조성물.

[0537] 50. 항목 48의 약제학적 조성물로서, 상기 약제학적 조성물이 혼합된 다이설파이드의 마이크로입자를 포함하되, 여기서 혼합된 다이설파이드가 시스테아민 전구체인, 약제학적 조성물.

[0538] 51. 항목 48의 약제학적 조성물로서, 상기 위체류 제형이 부유성 제형, 액상 겔화 제형, 점막접착성 제형, 언폴딩 또는 형상-변화형 제형, 자화된 제형, 팽창성 매트릭스 제형, 또는 이들의 조합을 포함하는, 약제학적 조성물.

[0539] 52. 항목 1, 12 및 23 중 어느 하나의 항목의 조성물을 포함하는 단위 투약 형태의 약제학적 조성물로서, 상기 단위 투약 형태가 (i) 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 1,000㎎의 상기 제1 활성 성분을 포함하는, 약제학적 조성물.

[0540] 53. 항목 12 또는 23의 약제학적 조성물로서, 상기 단위 투약 형태가 (i) 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 1,000㎎의 상기 제1 활성 성분 및 (ii) 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 1,000㎎의 상기 제2 활성 성분을 포함하는, 약제학적 조성물.

[0541] 54. 항목 23의 약제학적 조성물로서, 상기 단위 투약 형태가 (i) 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 600㎎의 상기 제1 활성 성분; (ii) 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 400㎎의 상기 제2 활성 성분; (iii) 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 400㎎의 상기 제3 활성 성분; 및 (iv) 단위 용량당 약 50㎎ 내지 약 400㎎의 상기 제4 활성 성분을 포함하는, 약제학적 조성물

[0542] 55. 대상체에서 시스테아민 민감성 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 장애를 치료하기 위하여 치료적 유효량의 항목 1 내지 41 또는 44 내지 54 중 어느 하나의 항목의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0543] 56. 항목 55의 방법으로서, 상기 약제학적 조성물이 적어도 8시간의 기간 동안 5㎛M 내지 45㎛M로 연속해서 유지되는 시스테아민의 평균 순환 혈장 농도를 생성하는 양으로 또는 투약 요법으로 투여되는, 방법.

[0544] 57. 항목 56의 방법으로서, 시스테아민의 평균 순환 혈장 농도가 8시간 내지 24시간의 기간 동안 5㎛M 내지 45㎛M로 연속해서 유지되는, 방법.

[0545] 58. 항목 55 내지 57 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 시스테아민 민감성 장애가 시스틴증; 신경변성 질환; 신경발달 질환; 신경정신 질환; 미토콘드리아병; 신장 간 또는 폐의 섬유증 질환; 기생충 질환; 겸상적혈구병; 암; 뇌졸중을 포함하는 허혈성 질환; 만성 폐쇄성 폐질환(COPD); 낭포성 섬유증(CF); 세균 감염; 바이러스 감염; 비-알코올성 지방간염(NASH); 알코올성 지방간염; 및 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD)으로부터 선택되는, 방법.

[0546] 59. 항목 58의 방법으로서, 상기 민감성 장애가 헌팅톤병, 뇌 철 축적을 지닌 신경변성 장애, 파킨슨병 및 알츠하이머병을 포함하는 군으로부터 선택된 신경변성 질환인, 방법.

[0547] 60. 항목 58의 방법으로서, 상기 민감성 장애가 레트 증후군 및 MECP2 돌연변이와 연관된 기타 장애로부터 선택된 신경발달 장애인, 방법.

[0548] 61. 항목 58의 방법으로서, 상기 민감성 장애는 라이 증후군, MELAS, MERRF, 및 프리드리히 실조증으로부터 선택된 미토콘드리아병인, 방법.

[0549] 62. 항목 58의 방법으로서, 상기 민감성 장애가 알포트병, 국소조각토리굳음증(FSGS), 알코올성 지방간염(ASH), 및 폐 섬유증으로부터 선택된 섬유증 질환으로부터 선택되는, 방법.

[0550] 63. 항목 58의 방법으로서, 상기 민감성 장애가 말라리아 및 뇌 말라리아로부터 선택된 기생충 질환인, 방법.

[0551] 64. 항목 58의 방법으로서, 상기 민감성 장애가 암인, 방법.

[0552] 65. 항목 55 내지 64 중 어느 하나의 방법으로서, 적어도 1종의 추가의 제제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0553] 66. 항목 65의 방법으로서, 상기 추가의 제제가 다이설파이드 결합의 화학적 환원을 촉진시키는 제제; 장내 판테테이나제의 발현 또는 활성도를 촉진시키는 제제; 소장 및/또는 대장에서 시스테아민의 흡수를촉진시키는 제제; 시스테아민의 조절 방출을 촉진시키는 제제; 치료제; 또는 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법.

[0554] 67. 항목 66의 방법으로서, 상기 추가의 제제가 유기 양이온 수송체(OCT)의 발현 또는 활성도 유도체를 포함하는 흡수를 촉진하는 제제인, 방법.

[0555] 68. 항목 66의 방법으로서, 상기 추가의 제제가, 환원제; 시스테아민 분해 저해제; 판테테이나제 유도제; 유기 양이온 수송체 유도제; 또는 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된, 시스테아민 전구체로부터 시스테아민의 조절 방출을 촉진시키는 제제인, 방법.

[0556] 69. 항목 68의 방법으로서, 상기 추가의 제제가 글루타티온, 글루타티온 다이에틸 에스터, 감마 글루타밀 시스테인, 리포산, 다이하이드로리포산, N-아세틸시스테인, 호모시스테인, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 또는 아스코르브산을 포함하는 군으로부터 선택된 환원제인, 방법.

[0557] 70. 항목 68의 방법으로서, 상기 추가의 제제가 PPAR 알파 작용제, PPAR 감마 작용제, 또는 Nrf2 유도제를 포함하는 군으로부터 선택된 판테테이나제 유도제인, 방법.

[0558] 71. 항목 70의 방법으로서, 상기 판테테이나제 유도제가 천연 산물인, 방법.

[0559] 72. 항목 71의 방법으로서, 상기 천연 산물이 설포라판, S-알릴 시스테인, 다이알릴 트라이설파이드, 산화된 지방, 오메가-3 지방산, 또는 올레일에탄올아마이드를 포함하는, 십자화과 채소에 존재하는 아이소티아사이아네이트인, 방법.

[0560] 73. 항목 66의 방법으로서, 상기 추가의 제제가 베타-아드레날린 작용성 수용체 길항제, 칼슘 통로 차단제, 아세틸콜린 에스테라제 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제, 아르테미시닌, 아르테수나트, 다이하이드로아르테미시닌, 겜시타빈, 화학요법제, 또는 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된 치료제인, 방법.

[0561] 74. 항목 65 내지 73 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 적어도 1종의 추가의 제제가 상기 조성물의 투여와 동시에 투여되는, 방법.

[0562] 75. 항목 74의 방법으로서, 상기 추가의 제제가 환원제인, 방법.

[0563] 76. 항목 65 내지 73 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 적어도 1종의 추가의 제제가 상기 조성물의 투여 전에 투여되는, 방법.

[0564] 77. 항목 76의 방법으로서, 상기 추가의 제제가 판테테이나제 유도제 또는 유기 양이온 수송체 유도제인, 방법.

[0565] 78. 항목 65 내지 73중 어느 하나의 방법으로서, 상기 적어도 1종의 추가의 제제가 상기 조성물의 투여에 이어서 투여되는, 방법.

[0566] 79. 항목 77 또는 78의 방법으로서, 상기 제2 제제와 상기 조성물의 투여 간의 시간이 약 30분 내지 최대 약 6시간의 범위인, 방법.

[0567] 80. 항목 77 또는 78의 방법으로서, 상기 제2 제제와 상기 조성물의 투여 간의 시간이 최대 2일인, 방법.

[0568] 81. 항목 55 내지 80 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 조성물이 위체류 제형인, 방법.

[0569] 82. 항목 55 내지 81 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 조성물이 단위 투약 형태로 투여되는, 방법.

[0570] 83. 항목 82의 방법으로서, 상기 단위 투약 형태가 상기 대상체에게 적어도 1일 1회 투여되는, 방법.

[0571] 84. 항목 82의 방법으로서, 상기 단위 투약 형태가 상기 대상체에게 1일 2 또는 3회 투여디는, 방법.

[0572] 85. 항목 55 내지 84 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 대상체가 소아 또는 청소년인, 방법.

[0573] 86. 대상체의 모집단에서 특정 대상체에 대해서항목 1 내지 54 중 어느 하나의 항목의 조성물의 투약 요법을 선택하는 방법으로서,

[0574] (a) 상기 조성물의 투여 전에 상기 대상체로부터 제1 생물학적 샘플을 수집하고 제1 생물학적 샘플로부터 하나 이상의 바이오마커의 발현을 검출하는 단계;

[0575] (b) 적어도 하나의 바이오마커의 발현 수준을 적어도 하나의 바이오마커의 기준 발현 수준과 비교하는 단계로서, 기준 수준에 비해서 적어도 하나의 바이오마커의 발현 수준의 변화가 특정된 투약 요법에 의한 치료에 반응할 공산이 있는 대상체를 식별하는 것인, 상기 비교하는 단계; 및

[0576] (c) 대상체의 식별된 바이오마커 수준에 대응하는 투약 요법을 선택하는 단계를 포함하되, 상기 항목 86의 방법은,

[0577] (d) 선택된 투약 요법에서 특정 대상체에게 상기 조성물을 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0578] 87. 항목 86의 방법으로서, 상기 바이오마커가 VNN1 및/또는 OCT 내의 단일 뉴클레오타이드 다형체(SNP)를 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법.

[0579] 88. 대상체의 모집단에서 특정 대상체가 항목 1 내지 54 중 어느 하나의 항목의 조성물에 의한 치료에 반응하는지의 여부를 결정하는 방법으로서,

[0580] (a) 상기 조성물의 투여 전에 상기 대상체로부터 제1 생물학적 샘플을 수집하고, 제1 생물학적 샘플로부터 시스테아민, 시스테인 또는 글루타티온 대사를 나타내는 하나 이상의 바이오마커를 단리시키는 단계;

[0581] (b) 상기 조성물의 투여 후에 상기 대상체로부터 제2 생물학적 샘플을 수집하고, 제2 생물학적 샘플로부터 시스테아민, 시스테인 또는 글루타티온 대사를 나타내는 하나 이상의 바이오마커를 단리시키는 단계;

[0582] (c) 상기 제1 생물학적 샘플로부터의 적어도 하나의 바이오마커의 발현 수준을 상기 제2 생물학적 샘플로부터의 적어도 하나의 바이오마커와 비교하는 단계로서, 상기 제2 생물학적 샘플로부터의 적어도 하나의 바이오마커에 비해서 상기 제1 생물학적 샘플로부터의 상기 적어도 하나의 바이오마커의 발현 수준의 변화가 치료에 대한 상기 대상체의 반응의 수준을 나타내는 것인, 상기 비교하는 단계를 포함하는, 방법.

[0583] 89. 항목 88의 방법으로서, 상기 바이오마커가 백혈구(WBC) 시스틴의 수준인, 방법.

[0584] 90. 항목 88의 방법으로서, 상기 바이오마커가 글루타티온(GSH), 환원형 글루타티온(GSSH), 총 글루타티온, AOPP(advanced oxidation protein products), FRAP(ferric reducing antioxidant power), 락트산, 피루브산, 락테이트/피루베이트 비, 포스포크레아틴, NADH(NADH+H^+) 또는 NADPH(NADPH+H^+), NAD 또는 NADP 수준, ATP 수준, 무산소성 역치, 환원된 보조효소 Q, 산화된 보조효소 Q; 총 보조효소 Q, 산화된 사이토크롬 C, 환원된 사이토크롬 C, 산화된 사이토크롬 C/환원된 사이토크롬 C 비, 아세토아세테이트, β-하이드록시 부티레이트, 아세토아세테이트/β-하이드록시 부티레이트 비, 8-하이드록시-2'-데옥시구아노신(8-OHdG), 반응성 산소종의 수준, 산소 소비 수준(VO2), 이산화탄소 방출 수준(VCO2), 및 호흡률(VCO2/VO2)을 포함하는 군으로부터 선택된 1개 이상의 미토콘드리아 활성 마커를 포함하는, 방법.

[0585] 91. 항목 88의 방법으로서, 상기 바이오마커가 상기 생물학적 샘플에서 1종 이상의 유리 티올의 수준의 척도인, 방법.

[0586] 92. 항목 86 내지 91 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 생물학적 샘플이 혈액, 조직 및 세포를 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법.

[0587] 93. 항목 1 내지 54 중 어느 하나의 조성물을 포함하는 키트로서, 상기 키트가 상기 조성물을 포함하는 병, 바이알, 앰플, 튜브, 패키지, 사쉐 또는 카트리지, 및 상기 조성물을 투여하기 위한 설명서를 포함하는, 키트.

[0588] 94. 항목 93의 키트로서, 상기 조성물이 고체, 겔, 또는 액체 제형을 포함하는, 키트.

[0589] 95. 항목 94의 키트로서, 상기 제형이 분말, 정제, 또는 캡슐로서 제조된, 키트.

[0590] 96. 항목 93 내지 95 중 어느 하나의 키트로서, 용매, 용액, 또는 완충액을 더 포함하는, 키트.

[0591] 97. 키트로서,

[0592] (i) 즉시 방출용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 활성 성분을 포함하는 제1 단위 투약 형태의 약제학적 조성물(여기서 상기 제1 활성 성분이 위에서 먼저 방출됨); 및

[0593] (ii) 적어도 1종의 약제학적 부형제를 포함하는, 키트.

[0594] 98. 항목 97의 키트로서,

[0595] (i) 위체류 방출을 위하여 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 활성 성분을 포함하는 제2 단위 투약 형태의 약제학적 조성물; 및

[0596] (ii) 적어도 1종의 약제학적 부형제를 더 포함하는, 키트.

[0597] 99. 항목 97 또는 98의 키트로서,

[0598] (i) 지연 방출용으로 제형화된 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 활성 성분을 포함하는 제3 단위 투약 형태의 약제학적 조성물; 및

[0599] (ii) 적어도 1종의 약제학적 부형제를 더 포함하는, 키트.

[0600] 100. 항목 97 내지 99 중 어느 하나의 키트로서,

[0601] (i) 서방출용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 활성 성분을 포함하는 제4 단위 투약 형태의 약제학적 조성물; 및

[0602] (ii) 적어도 1종의 약제학적 부형제를 더 포함하는, 키트.

[0603] 101. 항목 97 내지 100 중 어느 하나의 키트로서,

[0604] (i) 결장-표적화된 방출용으로 제형화된, 시스테아민 전구체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 활성 성분을 포함하는 제5 단위 투약 형태의 약제학적 조성물; 및

[0605] (ii) 적어도 1종의 약제학적 부형제를 더 포함하는, 키트.

[0606] 102. 항목 97 내지 101 중 어느 하나의 키트로서, 상기 활성 성분이 판테테인, 판테틴, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 시스테아민 혼합된 다이설파이드, 판테테인 혼합된 다이설파이드, 4-포스포판테테인 혼합된 다이설파이드, 보조효소 A 혼합된 다이설파이드 또는 N-아세틸시스테아민 혼합된 다이설파이드를 포함하는 시스테아민 전구체인, 키트.

[0607] 103. 항목 97 내지 101 중 어느 하나의 키트로서, 상기 활성 성분이 시스테아민을 티올과 반응시킴으로써 형성된 시스테아민 혼합된 다이설파이드인, 키트.

[0608] 104. 항목 97 내지 101 중 어느 하나의 키트로서, 상기 활성 성분이 판테테인 또는 4-포스포판테테인을 티올과 반응시킴으로써 형성된 판테테인 혼합된 다이설파이드인, 키트.

[0609] 105. 항목 103 또는 104의 키트로서, 상기 티올이 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올, 3-머캅토피루베이트, 시스테인, 시스테인 에틸 에스터, 시스테인 메틸 에스터, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인 아마이드, 호모시스테인, N-아세틸시스테아민, 시스테이닐글리신, 감마-글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시

스테인 에틸 에스터, 글루타티온, 글루타티온 모노에틸 에스터, 글루타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 또는 다이에틸다이티오카밤산, 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산, 2,3-다이머캅토프로판설폰산, 2,3-다이머캅토-1-프로판올, 부실라민 및 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드로부터 선택되는, 키트.

[0610] 106. 항목 103 또는 104의 키트로서, 상기 티올이 시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A, 알릴 머캅탄, 푸르푸릴 머캅탄, 벤질 머캅탄, 티오터피네올, 3-머캅토피루베이트, 시스테인, 시스테인 에틸 에스터, 시스테인 메틸 에스터, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인 아마이드, 호모시스테인, N-아세틸시스테아민, 시스테이닐글리신, 감마-글루타밀시스테인, 감마-글루타밀시스테인 에틸 에스터, 글루타티온, 글루타티온 모노에틸 에스터, 글루타티온 다이에틸 에스터, 머캅토에틸글루콘아마이드, 티오살리실산, 티오시스테인, 티오프로닌 또는 다이에틸다이티오카밤산, 다이하이드로리포산, 메조-2,3-다이머캅토숙신산, 2,3-다이머캅토프로판설폰산, 2,3-다이머캅토-1-프로판올, 부실라민 및 N,N'-비스(2-머캅토에틸)아이소프탈아마이드로부터 선택되되, 여기서 티올 또는 다이티올은 아세틸기, 글루타밀, 숙시닐, 페닐알라닐, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 폴레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기를 더 포함하는, 키트.

[0611] 107. 항목 103 또는 104의 키트로서, 상기 혼합된 다이설파이드가 판테테인 및 N-아세틸-L-시스테인; 판테테인 및 N-아세틸시스테아민; 시스테아민 및 N-아세틸-시스테인; 시스테아민 및 호모시스테인; 시스테아민 및 글루타티온; 시스테아민 및 판테테인; 시스테아민 및 4-포스포판테테인; 시스테아민 및 데포스포-보조효소 A; 시스테아민 및 보조효소 A; 4-포스포판테테인 및 보조효소 A; 판테테인 및 N-아세틸-시스테인; 판테테인 및 호모시스테인; 판테테인 및 시스테인; 판테테인 및 글루타티온; 또는 2개의 시스테아민 및 다이하이드로리포산으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

[0612] 108. 항목 107의 키트로서, 상기 혼합된 다이설파이드가 판테테인 및 N-아세틸-L-시스테인; 판테테인 및 N-아세틸시스테아민; 또는 시스테아민 및 판테테인을 포함하는 군으로부터 선택되는, 키트.

[0613] 109. 항목 99의 키트로서, 지연 방출용으로 제형화된 활성 성분을 포함하는 상기 제3 단위 투약 형태가 장용 코팅을 포함하는, 키트.

[0614] 110. 항목 109의 키트로서, 상기 활성 성분이 복수의 장용 코팅된 마이크로입자를 포함하는, 키트.

[0615] 111. 항목 101의 키트로서, 상기 결장 표적화된 제형이 담체와의 공유결합, pH 민감성 중합체, 미생물총 분해성 중합체, 생분해성 매트릭스 또는 하이드로겔, 다층화된 시간 방출 제형, 산화환원-민감성 중합체, 생체접착성 중합체, 삼투 제어형 제형, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 키트.

[0616] 112. 항목 111의 키트로서, 상기 pH 민감성 중합체가 pH 6.8, 6.9, 또는 7.0 초과에서 용해되는, 키트.

[0617] 113. 항목 111의 키트로서, 상기 미생물총 분해성 중합체가 췌장 효소에 의해서가 아니라 장내 세균에 의해 생분해 가능한, 키트.

[0618] 114. 항목 97 내지 113 중 어느 하나의 키트로서, 상기 제1 단위 투약 형태가 상기 조성물 섭취 후 약 10분 내지 30분 사이에 상기 조성물로부터 방출되는, 키트.

[0619] 115. 항목 98 내지 114 중 어느 하나의 키트로서, 상기 제2 단위 투약 형태가 섭취 후 약 1시간 내지 8시간 사이에 상기 조성물로부터 방출되는, 키트.

[0620] 116. 항목 97 내지 115 중 어느 하나의 키트로서, 상기 제1 단위 투약 형태가 경구 또는 직장 투여용으로 제형화된, 키트.

[0621] 117. 항목 97 내지 115 중 어느 하나의 키트로서, 상기 제1 단위 투약 형태가 분말, 액체, 정제, 또는 캡슐인, 키트.

[0622] 118. 항목 97의 키트로서, 상기 제1 단위 투약 형태가 단위 용량으로서 약 50㎎ 내지 약 5,000㎎의 상기 제1 활성 성분을 포함하는, 키트.

[0623] 119. 항목 98의 키트로서, 상기 (i) 제1 단위 투약 형태가 단위 용량으로서 약 50㎎ 내지 약 2,500㎎의 상기 제1 활성 성분을 포함하고, (ii) 상기 제2 단위 투약 형태가 단위 용량으로서 약 50㎎ 내지 약 3,000의 상기 제2 활성 성분을 포함하는, 키트.

[0624] 120. 항목 99의 키트로서, 상기 (i) 제1 단위 투약 형태가 단위 용량으로서 약 50㎎ 내지 약 600㎎의 상기 제1

활성 성분을 포함하고; (ii) 제2 단위 투약 형태가 단위 용량으로서 약 50㎎ 내지 약 4,000㎎의 상기 제2 활성 성분을 포함하며; (iii) 제3 단위 투약 형태가 단위 용량으로서 약 50㎎ 내지 약 800㎎의 상기 제3 활성 성분을 포함하는, 키트.

[0625] 121. 항목 100의 키트로서, 상기 (i) 제1 단위 투약 형태가 단위 용량으로서 약 50㎎ 내지 약 600㎎의 상기 제1 활성 성분을 포함하고; (ii) 제2 단위 투약 형태가 단위 용량으로서 약 50㎎ 내지 약 4,000㎎의 상기 제2 활성 성분을 포함하며; (iii) 제3 단위 투약 형태가 단위 용량으로서 약 50㎎ 내지 약 800㎎의 상기 제3 활성 성분을 포함하고; (iv) 제4 단위 투약 형태가 단위 용량으로서 약 50㎎ 내지 약 800㎎의 상기 제4 활성 성분을 포함하는, 키트.

[0626] 122. 항목 97 내지 121 중 어느 하나의 키트로서,

[0627] (i) 시스테아민 전구체 대사 증강제; 시스테아민 흡수 증강제; 또는 시스테아민 이화작용 저해제를 포함하는 단위 투약 형태의 약제학적 조성물; 및

[0628] (ii) 적어도 1종의 약제학적 부형제를 더 포함하는, 키트.

[0629] 123. 항목 97 내지 122 중 어느 하나의 키트로서, 상기 약제학적 부형제가 탄산칼슘, 인산칼슘, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소수성 불활성 매트릭스, 카보머, 하이프로멜로스, 겔루시레 43/01, 도큐세이트 나트륨, 및 백랍을 포함하는 군으로부터 선택되는, 키트.

[0630] 124. 항목 55 내지 85 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 시스테아민 민감성 장애가 질환 조직에서 판테테이나제의 발현을 특징으로 하며, 상기 방법이 대상체에게 4-포스포판테테인 또는 이의 전구체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0631] 125. 항목 55 내지 85 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 시스테아민 민감성 장애가 질환 조직에서 판테테이나제의 발현을 특징으로 하며, 상기 방법이 상기 조직을 4-포스포판테테인 또는 이의 전구체와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0632] 126. 항목 124 또는 125의 방법으로서, 상기 시스테아민 민감성 장애가 신장 질환, 폐 질환, 간 질환, 염증성 질환, 감염, 및 판토테네이트 키나제 연관된 신경변성으로부터 선택되는, 방법.

[0633] 127. 항목 126의 방법으로서, 상기 시스테아민 민감성 장애가 시스틴증, 시스틴뇨증, 사구체신염, 특발성 폐 섬유증, 낭포성 섬유증, 만성 폐쇄성 폐질환, 비-알코올성 지방간 질환, 비-알코올성 지방간염, 인플루엔자 바이러스 감염, 세균성 폐렴, 말라리아 및 판토테네이트 키나제 연관된 신경변성으로부터 선택되는, 방법.

[0634] **실시예**

[0635] 이하의 실시예는 당업자에게 본 명세서에서 청구된 방법 및 시스템이 어떻게 수행되고 평가되는지의 완전한 논의 및 설명을 제공도록 제시되며, 본 발명의 단지 예시적인 것이 되도록 의도되며 발명자들이 그들의 발명으로서 간주하는 범위를 제한하고자 의도된 것은 아니다.

[0636] 실시예 1. 혼합된 다이설파이드의 효율적인 합성

[0637] 혼합된 다이설파이드의 효율적인 합성을 위한 다양한 방법은, 시스테인 및 시스테인 유사체에 특이적인 방법을 비롯하여(예컨대, Szymelfejnik et al. Synthesis 22:3528 (2007); Gormer et al. J. Org. Chem. 75.5:1811 (2010)), 몇 가지 연구 그룹에 의해 기술된 바 있다(문헌 [Witt et al. Langmuir 23:2318 (2007); Musiejuk et al. Org. Prep. and Proc. 47.2:95 (2015)]에 의한 검토 참조). 최근의 개선은, 예를 들어, 티올-다이설파이드 교환을 용이하게 하기 위하여 2,3-다이클로로-5,6-다이사이아노벤조퀴논(DDQ)의 사용에 기반하여 보고되어 있었다(Musiejuk et al. RSC Advances 5.40:31347 (2015)).

[0638] 이들 방법은 2종의 상이한 티올을 조합할 경우 혼합된 다이설파이드(대 2종의 호모다이머성 다이설파이드)의 우선적인 합성을 허용한다. 본 실시예에서, 티올 시스테아민과 판테테인은 문헌[Antoniow et al., Synthesis 3:363 (2007)]에 의해 기재된 절차를 이용해서 커플링된다. 티올의 다른 쌍은 또한 이 절차의 변형을 이용해서 선택적으로 커플링될 수 있다.

[0639] 이 절차를 위한 시약은 (i) 비스(5,5-다이메틸-2-티오노-1,3,2-다이옥사포스포리나닐)다이설파이드(줄여서 "다이티오인산 시약"이라 지칭됨), (ii) 브로민, (iii) 시스테아민, (iv) 다이클로로메탄 및 (v) 판테테인이다. 이들 시약은 모두 의약품 등급이다.

[0640] 단계 1. -5℃에서 질소 분위기 하에 건조(무수) 다이클로로메탄 중 7 밀리몰의 다이티오인산 시약 용액을 제조한다(예컨대, 1 리터의 다이클로로메탄에 27.6 그램의 다이설파이드 시약을 첨가한다).

[0641] 단계 2. -5℃에서 질소 분위기 하에 상기 용액에 브로민을 6 밀리몰의 최종 농도로 첨가한다.

[0642] 단계 3. 건조 다이클로로메탄 중 11 밀리몰의 판테테인 용액을 첨가한다.

[0643] 단계 4. 단계 2를 완료한 후 30분에, 단계 2에서 제조된 용액의 5 퍼센트의 용적인 (단계 3으로부터의) 판테테인 용액의 용적을 첨가한다(예컨대, 1 리터의 단계 2 용액에 50㎖의 판테테인 용액을 첨가한다). 실온에서 30분 동안 교반한다.

[0644] 단계 5. 반응 생성물을 탈이온수(500 밀리리터)로 세척하고, 이어서 무수 MgSO4 상에서 건조시키고, 여과 후 진공 하에 증발시킨다.

[0645] 단계 6. 칼럼 크로마토그래피(SiO2; CH2Cl2-헥산, 1:1)에 의해 잔사를 정제시켜 다이설파이드 시약 - 판테테인의 순수한 다이설파이드(DR-P)를 수득한다.

[0646] 단계 7. 다이클로로메탄에 현탁된 0.5 밀리몰의 DR-P 용액에 시스테아민(0.5 밀리몰, 건조 다이클로로메탄 중) 및 트라이에탄올아민(2 밀리몰)을 6:4:2(DR-P:시스테아민:트라이에탄올아민)의 비로 첨가하고 실온에서 15분 동안 교반한다.

[0647] 단계 8. 단계 7의 반응 용적에 (i) 5 용적의 다이클로로메탄, (ii) 5 용적의 증류수 및 (iii) 5 용적의 (a) NaHCO3의 포화 수성 용액 또는 (b) 1M HCl 중 하나를 첨가한다.

[0648] 단계 9. 단계 8로부터의 유기층을 무수 MgSO4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 증발시킨다.

[0649] 단계 10. 단계 9로부터의 잔사를 현탁시키고 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시킨다.

[0650] 상기 프로토콜에 대한 상세 및 선택적 다이설파이드 합성에 대한 수많은 다른 프로토콜에 대한 참조는 문헌 [Musiejuk, M. and D. Witt. Organic Preparations and Procedures International 47:95 (2015)]에서 찾을 수 있다.

[0651] 실시예 2. 시스테인 또는 시스테인 유사체를 함유하는 혼합된 다이설파이드의 선택적 합성

[0652] 혼합된 다이설파이드를 제조하는데 유용한 티올 중에서, 시스테아민 전구체는 시스테인, 시스테인 에틸 에스터, 시스테인 메틸 에스터, N-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인 에틸 에스터, N-아세틸시스테인 아마이드 및 호모시스테인뿐만 아니라, 시스테이닐글리신, 감마 글루타밀시스테인, 감마 글루타밀시스테인 에틸 에스터뿐만 아니라, 글루타티온(L-시스테인의 아미노 모이어티를 지니는 아이소펩타이드 결합을 갖는 L-글루타메이트와 글리신, L-시스테인, 및 L-글루타메이트의 트라이펩타이드임) 및 글루타티온 유도체를 포함하는 화합물을 함유하는 시스테인이다.

[0653] 전술한 것들 및 다른 시스테인 유도체 또는 시스테인 함유 화합물을 시스테아민, N-아세틸시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 또는 이들 화합물의 적합한 유사체 또는 유도체에 커플링시키는 유용한 프로토콜은, 문헌[Szymelfejnik et al., Synthesis 22:3528 (2007)]에 기재되어 있다.

[0654] 이 방법은 거의 배타적으로 비대칭 다이설파이드를 생성하기 위하여 시스테인 유도체를 향한 5,5-다이메틸-2-티옥소-1,3,2-다이옥사포스포리난-2-일다이설파닐 유도체의 선택적 반응성을 이용한다. 예를 들어, 각종 비대칭 다이설파이드가 각각 93% 및 98% 수율로 수득되도록 N-아세틸시스테인 및 시스테인 에틸 에스터와 합성되었다 (Szymelfejnik et al. Synthesis 2007).

[0655] 본 실시예에서, 판테테인은 시스테인 에틸 에스터에 커플링된다. (도 18의 다이설파이드 표 1B 참조; 다이설파이드 시스테아민 전구체 "2 + 13"은 시스테인 에틸 에스터에 결합된 판테테인 다이설파이드 결합이다.)

[0656] 이 절차의 제1 단계는 (5,5-다이메틸-2-티옥소-1,3,2-다이옥사포스포리난-2-일)다이설파닐 브로마이드의 합성이며, 이것은 이어서 단계 2에서 판테테인에 커플링된다. 단계 5에서 시작하여, 판테테인은 시스테인 에틸 에스터에 결합된 다이설파이드이며, 이는 다이티오포스페이트 음이온의 우수한 이탈기 특성을 활용한다.

[0657] 단계 1. 무수 다이클로로메탄(100㎖) 중 5,5-다이메틸-2-티옥소-1,3,2-다이옥사포스포리난-2-일)다이설파이드(예컨대, 2.76 그램; 7.0 밀리몰)의 용액에 -30℃에서 질소 기체 하에 브로마이드(0.96 그램; 6.0 밀리몰)를 첨가한다. 반응은 15분 동안 진행시킨다.

[0658] 단계 2. 상기에 무수 다이클로로메탄(5㎖) 중 판테테인(3.062 그램, 11 밀리몰)의 용액을 첨가한다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한다.

[0659] 단계 3. 이 혼합물을 증류된 탈이온수(50㎖)로 세척하고, 무수 MgSO4를 이용해서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 증발시킨다.

[0660] 단계 4. 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 1:1 다이클로로메탄: 헥산 혼합물을 이용)에 의해 정제시켜 (5,5-다이메틸-2-티옥소-1,3,2-다이옥사포스포리난-2-일)다이설파닐-판테테인(후속 단계에서 다이설파이드 1로서 지칭됨)을 수득한다.

[0661] 단계 5. 다이클로로메탄(6㎖) 중 다이설파이드 1(0.5 밀리몰)의 용액에 다이클로로메탄(4㎖) 중 시스테인 에틸 에스터 염산염(0.5 밀리몰) 및 트라이에틸아민(0.28㎖, 2.0 밀리몰)의 용액을 첨가한다. 15분 동안 실온에서 교반한다.

[0662] 단계 7. 이 혼합물을 다이클로로메탄(50㎖)로 희석시키고, 이어서 (i) 1M KHSO4(25㎖) 또는 (ii) 0.25M NaOH(25㎖) 중 하나로 세척한다.

[0663] 단계 8. 무수 MgSO4를 이용해서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 증발시킨다.

[0664] 단계 8. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 다이클로로메탄:메탄올의 25:1의 혼합물을 이용)에 의해 정제시키거나, 또는 클로로폼에서 재결정화시킨다.

[0665] 이 소규모 합성은 최적 합성 조건(예컨대, 90% 초과, 또는 95% 초과의 혼합된 다이설파이드를 수득)을 찾도록 조절될 수 있다. 이어서, 반응은 약리학적 양의 다이설파이드를 생성하도록 규모 확대될 수 있다. 기타 시스테인 유사체는 이 절차의 변형을 이용해서 시스테아민, N-아세틸시스테아민, 판테테인, 4-포스포판테테인, 데포스포-보조효소 A, 보조효소 A 또는 적합한 유사체 또는 유도체에 커플링될 수 있다.

[0666] 추가의 상세에 대해서는 문헌[Szymelfejnik et al., Synthesis 22:3528 (2007)]을 참고한다.

[0667] 실시예 3. 판테테인의 제형

[0668] 구백오십(950) 중량부의 판테테인 염산염($C_{11}H_{23}N_2O_4SCl$), 육백사십(640) 중량부의 증류수, 및 이백(2000) 중량부의 식품 등급 미세결정질 셀룰로스를 실온에서 철저하게 배합한다. 최종 분말 혼합물을 캡슐당 600 밀리그램의 표준 2-부분 경질 젤라틴 캡슐을 채우는데 사용된다.

[0669] 실시예 4. 시스테아민-글루타티온 다이설파이드 및 판테틴의 공동-제형

[0670] 이백(200) 중량부의 시스테아민-글루타티온 다이설파이드 염산염($C_{10}H_{16}N_3O_6S$-$SCH_2CH_2NH_2$·2HCl), 삼백(300) 중량부의 판테틴 이염산염($C_{22}H_{42}N_4O_8S_2$·2HCl), 육백사십(640) 중량부의 증류수, 및 이백(2000) 중량부의 식품 등급 미세결정질 셀룰로스를 실온에서 철저하게 배합한다. 얻어진 분말 혼합물은 캡슐당 600㎎으로 표준 2-부분 경질 젤라틴 캡슐을 채우는데 사용된다.

[0671] 실시예 5. 판테테인-시스테아민 다이설파이드 및 판테테인-시스테인 다이설파이드의 공동-제형

[0672] 일백(100) 중량부의 판테테인-시스테아민 이염산염($C_{11}H_{22}N_2O_4S$-$SCH_2CH_2NH_2$·2HCl), 삼백(300) 중량부의 판테테인-시스테인 이염산염($C_{11}H_{22}N_2O_4S$-SC_3H6NO_2·2HCl), 오백(500) 중량부의 판테테인-보조효소 A($C_{11}H_{22}N_2O_4S$-$C_{21}H_{35}N_7O_{16}P_3S$·2HCl), 육백사십(640) 중량부의 증류수, 및 2,000 중량부의 식품 등급 미세결정질 셀룰로스를 실온에서 철저하게 배합한다. 얻어진 분말 혼합물은 캡슐당 800㎎으로 표준 2-부분 경질 젤라틴 캡슐을 채우는데 사용된다.

[0673] 실시예 6. 시스테아민-글루타티온 다이설파이드, 판테테인 및 시스테아민-N-아세틸시스테인 다이설파이드의 공동-제형

[0674] 이백오십(250) 중량부의 시스테아민-글루타티온 염산염($C_{10}H_{16}N_3O_6S$-$SCH_2CH_2NH_2$·2HCl), 삼백오십(350) 중량부의 판테테인 염산염($C_{11}H_{23}N_2O_4SCl$), 사백(400) 중량부의 시스테아민-n-아세틸시스테인 이염산염($C_6H_8NO_2S$

-$SCH_2CH_2NH_2$·2HCl), 팔백(800) 중량부의 판테테인-글루타티온 이염산염($C_{11}H_{22}N_2O_4S$-$SC_{10}H_{16}N_3O_6$·2HCl), 및 일천구십(1090) 중량부의 증류수 및 이백(2000) 중량부의 식품-등급 미세결정질 셀룰로스를 실온에서 철저하게 배합한다. 얻어진 분말 혼합물은 사쉐당 3,000 밀리그램으로 종이 사쉐를 채우는데 사용된다.

[0675] 실시예 7. 판테테인의 위체류 제형

[0676] 본 발명의 예시적인 위체류 제형은 약물 전달을 최적화시키도록 설계된 중합체-기반 수법인 Acuform®(Depomed)이다. Acuform은 대략 5 내지 10시간 동안 위에서 조성물의 정제가 체류되는 것을 허용하는 독특한 팽윤성 중합체의 사용을 통해서 상부 위장(GI)관으로 판테테인의 약제학적 조성물의 표적화된 조절 전달을 허용한다. 이 시간 동안, 정제의 활성 성분인 판테테인은, 목적하는 속도 및 시간에 상부 GI관에 지속적으로 전달된다. 이 점차적인 서방출은 더 많은 약물이 상부 GI관에 흡수되는 것을 허용하여, 1일 1회 또는 1일 2회 투약의 편리성과 함께 더 큰 치료 효능 및 증가된 치료 내약성에 대한 잠재성을 제공한다.

[0677] 실시예 8. 신장병증성 시스틴증의 요법

[0678] 환자 모집단의 인구학적 가변성과 개체간 약물 흡수의 생화학적 변동, 대사 및 반응이 본 발명에 의해 제공되는 약물 및 투약 형태 유연성을 이용함으로써 어떻게 성과를 이룰 수 있는지의 둘 다를 예시하기 위하여, 시스틴증을 지니는 3명의 환자에 대해서 용량 제형 및 치료 요법이 기술된다. 이들 예는 시스테아민 전구체 선택, 투약 형태 선택 및 용량 요법 개별화의 원리를 예시한다.

[0679] 환자 1: 신장 판코니 증후군으로 인해 성장 실패 및 과도한 배뇨가 제시된 후 시스틴증으로 새롭게 진단된 18개월 유아. 고형 약물은 이 환자에게 허용 가능하지 않다. 현재 입수 가능한 부류의 고형 약물은, 원칙적으로 부수어 음식과 혼합될 수 있었지만, 실제 용량은 이어서 (i) 섭취된 약물-음식 혼합물의 양, (ii) 모두 소비되지 않았다면, 혼합물의 균질성, (iii) 가능한 약물-음식 상호작용 및 (iv) 특히 미소비된 약물-음식 혼합물이 미소비된 약물에 대한 돈의 소비를 회피하기 위하여 장래의 식사를 위하여 절약된 경우, 음식을 저장하고 제조하는데 사용된 조건(예컨대, 가열)을 비롯하여 각종 불량하게 조절된 변수에 의존될 것이다. 추가의 문제는, 6시간 투약 간격(시스테아민의 즉석 방출 제형인 Cystagon®로 요구되는 바와 같음)이 유아의 식사 시간 또는 환자의 수면 스케줄과 일치하지 않는 다는 점이다.

[0680] 바람직한 투약 형태는, 유아의 식사 시간이 아닌 경우에도, 완전히 소비될 것이고; 균질 농도의 약물을 함유할 것이며; 그리고 소량의 미소비된 또는 역류된 약물이 오직 섭취된 총 용량에 작은 효과를 가질 것이라는 것을 충분히 희석시킬 것이다. 또한, 처방된 요법에 의한 순응도는 투약 간격이 6시간보다 오히려 12시간으로 연장될 수 있다면 개선될 것이다(이 경우에 유아 환자에 의한 순응도).

[0681] 이 14㎏ 유아에 대해 선택된 투약 형태는, 시럽 1 밀리리터당 50㎎의 시스테아민 유리 염기의 농도에서 달콤한 마실 수 있는 시럽에 지연 방출 마이크로입자로서 제형화된 시스테아민-판테테인 혼합된 다이설파이드이다.

[0682] (시스테아민 유리 염기는 시스테아민 전구체 중 시스테아민의 양을 나타내는 유용한 방식이며, 시스테아민 바이타트레이트 용량과의 비교를 용이하게 하며, 이것은 또한 전형적으로 시스테아민 유리 염기로 환산해서 표현된다. 시스테아민-판테테인 다이설파이드의 MW는 353.52 달톤(77.15 + 278.37 - 2)이므로, 154.3 달톤(77.15 + 77.15)의 질량을 가진 얻어지는 2개의 시스테아민은 43.64%의 약물 용량을 포함한다. 역으로, 유리 시스테아민에 대한 시스테아민-판테테인의 비는 0.4364, 또는 2.29112으로 나눈 1이다. 도 17은 수백개의 다이설파이드 시스테아민 전구체 중 시스테아민 유리 염기의 분획량을 나타낸다.)

[0683] 14㎏ 유아에 대한 목표 용량은, 12시간 간격에서 2분할된 용량으로 투여된 800 ㎎/일 시스테아민 유리 염기 또는 약 8㎖의 시럽에 상당하는 400㎎/용량이다. (800㎎의 시스테아민 염기는 위에서 설명된 2.29112 전환 인자를 사용해서 계산된 1,833㎎의 시스테아민-판테테인에 상당한다.) 환자는 이 용량이 서서히 증가되면 시스테아민을 더 양호하게 허용하는 경향이 있고, 따라서 권장되는 출발 용량은 목표 용량의 약 1/6, 또는 150 ㎎/일 시스테아민 유리 염기이며, 목표 용량에 도달할 때까지 또는 부작용이 생길 때까지(전형적으로 위장장애) 150 ㎎/일의 증분으로 주마다 증가되며, 그 경우에 용량은 더욱 2 내지 4주 동안 얻어진 최고 수준에서 유지되고, 이어서 부작용이 진정되면 증가되거나, 또는 내약 용량에 도달할 때까지 이들이 지속되면 100 ㎎/일씩 감소된다.

[0684] 질환 조절은 백혈구 시스틴 수준의 주기적 측정을 통해서 모니터링된다. 모든 시스틴증 환자에 대해서와 같이 치료적 목표는 WBC 단백질 1㎎당 1 나노몰 미만의 ½ 시스틴으로 백혈구(WBC) 시스틴을 억제시키는 것이다. 제1 시스틴 측정이, 전형적으로 요법의 개시 후 4 내지 6주에서 수행되면, 부적절한 시스틴 억제를 드러내, 용량은 2분할된 용량에서 1000 ㎎/일까지 증가될 수 있다. 이 더 높은 용량이 WBC 시스틴 수준을 조절함에 있어서 여전

히 효과적이지 않다면, 용량은 150 ㎎/일의 증분으로 더욱 증가될 수 있다. (고용량의 시스테아민-판테테인 다이설파이드는 시스테아민 바이타트레이트 제형과 연관된 높은 Cmax를 생성하지 못하므로, 필요에 따라서 더욱 용량을 증가시키는 상당한 범위가 있다.)

[0685] WBC 시스틴의 적절한 억제가 1,500 ㎎/일에서 도달되지 않는다면, 부작용을 모니터링하면서 용량은 더욱 증가될 수 있거나, 또는 시스테아민-판테테인의 제2 제형이 12시간 투약 기간에 늦게 증가된 혈장 시스테아민 수준을 달성하기 위하여 첨가될 수 있다. 예를 들어, 섭취 후 6 내지 12시간 간격 동안 주로 시스테아민을 제공하도록 설계된 서방출 액체 마이크로입자 제형은 혈장 시스테아민 수준 또는 바람직하게는 WBC 시스틴 수준을 측정함으로써 실험적으로 결정된 비에서 원래의 시럽과 혼합될 수 있다.

[0686] 단, 우수한 약동학의 시스테아민-판테테인 다이설파이드는 즉시 방출 시스테아민 바이타트레이트(Cystagon®, Mylan Laboratories), 또는 지연 방출 시스테아민 바이타트레이트(Procysbi®, Raptor Pharmaceuticals) 중 하나로 요구되던 것보다 더 낮은 용량을 허용한다. 구체적으로는, 800 ㎎/일에서의 시스테아민-판테테인 다이설파이드의 목표 용량(모든 용량은 시스테아민 유리 염기로 환산해서 표현됨)은 Cystagon®의 권장 용량의 대략 2/3(1,200 ㎎/일) 및 Procysbi®의 권장 용량(900 ㎎/일)의 대략 89 퍼센트이다. 더 낮은 용량이 가능한데, 그 이유는 지연 방출용으로 제형화된 시스테아민-판테테인 다이설파이드의 시간-농도 곡선(이하에 더욱 상세히 기술됨)이 시스테아민 바이타트레이트 약동학의 높은 첨예한 피크 수준과 후속의 후속의 낮은 저점 특징을 결여하기 때문이다. 피크 또는 최대 농도(Cmax)는 전형적으로 부작용과 연관되고, 낮은 저점은 높은 피크가 요구되는 이유이다. 더 평활하고 연속적으로 상승된 혈장 시스테아민 수준을 제공함으로써, 더 낮은 용량의 시스테아민-판테테인이 더 낮은 비용으로, 더 작은 부작용의 위험과 신속한 질환 조절을 달성할 공산이 더 양호하게 투여될 수 있다.

[0687] 시스테아민-판테테인 다이설파이드를 선택하는 이유는 시스테아민에 대해서 유요한 전달 비히클이고(전구체 분자당 2개의 시스테아민 분자; 43.64%가 시스테아민으로 전환 가능함), 그리고 적어도 8시간 내지 최대 10 내지 12시간에 걸쳐서 시스테아민의 생체내 생성을 제공하기 때문이다: 초기에 시스테아민은 다이설파이드 결합 환원 시 생성되고, 이것은 소장에서 주로 일어나는 한편, 더 연장된 파의 시스테아민 생성은 판테테이나제에 의해 판테테인(또한 다이설파이드 결합 환원 시 방출된 것)의 시스테아민으로의 전환으로부터 수행되며, 또한 이것은 소장에서 주로 일어날 뿐만 아니라 대장에서도 일어난다. 즉, 시스테아민-판테테인 혼합된 다이설파이드의 절반이 시스테아민으로부터의 하나의 대사 단계이고 나머지 절반이 시스테아민으로붜의 2개의 대사 단계이며, 이들은 이상성 방출 패턴을 제공한다. 투약 후 8 내지 12시간 이내에 시스테아민-판테테인의 2개의 시스테아민으로의 상당한 분획의 전환은 매우 어린 소아의 비교적 짧은 위장 이행 시간 특징과 견줄 만하다.

[0688] 액체 제형은 식사와 함께 또는 식사(모유, 조제유 또는 이유식이든지 간에) 사이에를 포함하여 임의의 시간에 신속한 투여에 적합하다. 9 내지 10㎖ 용량의 용적은, 소비되는 18개월 동안의 트라이바이알 양이지만, (예컨대, 구강 또는 트림으로부터의 누설로 인해) 소량을 소비하는데 실패가 총 용량에 많은 영향을 미치지 않는다 점에서 충분하다. 감미료는 약물의 매력을 증대시킨다.

[0689] 지연 방출 마이크로입자 제형은 약물이 보호된 형태로 위를 이행하도록 하며; 위 자극은 시스테아민 부작용의 통상적인 원인이다. 환원제, 예컨대, 글루타티온과 시스테인이 고농도로 (담즙을 통해서) 존재하는 소장에서의 방출은, 시스테아민 흡수가 효과적인 개소에서 시스테아민-판테테인 다이설파이드의 다이설파이드 결합 환원을 확실하게 해준다.

[0690] 마이크로입자는 50 내지 500 마이크로미터, 바람직하게는 100 내지 400 마이크로미터의 크기 범위이므로, 액체 연장된 기간 동안, 특히 현탁제(예컨대, 3%의 저분자량 카복시메틸셀룰로스 및 0.25% TWEEN 20)의 존재 하에 액체에 현탁된 채로 있게 할 수 있다. 그 크기 범위 이내에서 별도로 생성된 입자의 배취는 최종 산물에 혼합되어 약물 방출의 지속기간을 확장시킨다(예컨대, 75, 150 및 450 마이크로미터의 입자의 별도의 배취는 1:2:1 비로 혼합된다). 입자 크기는 ASTM 사양을 따르는 USP 표준 와이어 메쉬 체를 가진 시브 셰이커(sieve shaker)를 통한 체거름 분석을 이용해서 결정될 수 있다.

[0691] 입자는 습식 혼련 공정을 이용해서 1종 이상의 매트릭스 부형제로 균질하게 혼합되고, 적어도 3개의 코팅으로 둘러싸인 약물의 내부 코어로 이루어진다. 코어 부형제는 미세결정질 셀룰로스, 전분, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체, 또는 습식 혼련 공정과 양립 가능한 임의의 다른 부형제이다. 약물 장입량(최종 생성물 중 약물의 분획, 질량 기준)은 50 내지 90 퍼센트이다.

[0692] 제1 코팅은 입자의 크기를 고정시키는 것을 돕고 확산막으로서 역할하여, 조절된 약물 방출을 가능하게 하며;

이것은 (i) 셀룰로스 유도체(예컨대, 하이드록시프로필 셀룰로스 프탈레이트, 에틸셀룰로스, 카복실메틸 셀룰로스 아세테이트, 카복실메틸-셀룰로스 아세테이트 부티레이트), 또는 메타크릴산 및 아크릴산의 에스터, 또는 메틸 메타크릴레이트의 공중합체, (ii) 지질 부형제(예컨대, 수소첨가 면실유 또는 피마자유), 및 (iii) 적합한 가소제(예컨대, 다이에틸 프탈레이트 또는 모노 글리세롤 아세테이트)의 3부분 혼합물로 이루어진다.

[0693] 제2, 제3 및 임의의 추가의 코팅이 친수성 층과 친지성 층 사이에 교대로 위치하고 최외부에는 친수성 층을 갖는다. 이 외부 친수성 층은 중성 또는 거의-중성 pH(예컨대, 6 초과의 pH)에서 용해되기 쉽지만 산성 pH에서 용해에 저항하는 pH 민감성 부형제, 예컨대, 다이메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 메타크릴산, 및 메타크릴산 에스터(때때로 일괄적으로 폴리(메트)아크릴레이트 또는 메타크릴산/에틸 아크릴레이트 공중합체라 지칭됨)로 다양한 비율로, 선택적으로 하이드록시프로필메틸 셀룰로스와 배합되어 형성된 장용 코팅을 제공한다. 이들 부형제로 제조된 장용 코팅의 상업적 버전은 브랜드명 Acryl-EZE, Acryl-EZE MP(Colorcon, Inc.), Eastacryl 30D(Eastman Chemical Co.), 각종 Eudragit 제품, 예컨대, Eudragit L 100(Evonik Industries); Kollicoat MAE 30 D 및 Kollicoat MAE 30 DP(BASF Chemicals) 하에 판매된다.

[0694] 친지성 코팅(들)은 지방산, 카르나우바 왁스, 밀랍 등을 포함할 수 있다.

[0695] 입자는, 적어도 6시간, 바람직하게는 8시간 이상 지속되는 연장된 약물 방출 프로파일을 달성하기 위하여, 상이한 배취에 상이한 수의 코팅, 상이한 코팅 두께 또는 상이한 코팅 조성물로 별도의 배취로 제조될 수 있다.

[0696] 약물은 감미제 및 현탁제와 함께 마이크로입자의 수성 현탁액으로서 제공될 수 있거나, 또는 사용 시간에 재구성을 위하여 설계된 건조 혼합물로서 제공될 수 있다. 어느 경우에도, 액체 제형은 마이크로입자의 연장된 현탁액을 용이하게 하는 유동학적 특성을 지닌다.

[0697] 액체 전달용으로 제형화된 조절 방출 마이크로입자는 미국 특허 제5,405,619호에 개시되어 있으며, 여기에서는 위에서 기재된 다수의 요소를 포함하는 한편, 추가의 유용한 부형제 및 제형에 대한 상세 및 제조 방법을 제공한다.

[0698] 환자 2: 시스틴증을 지닌 10세의 35kg 소년이 7년 동안 Cystagon®로 치료된다. 그의 현재 용량은 1일당 35kg 환자에 대해서 특이하게 높은 1일당 4회 700mg(1일당 2.8 그램)이다. 용량은 매 6시간마다 6개 환제(4개 150mg 및 2개 50mg 정제), 또는 1일당 24 환제이 양이다. 어린 환자는 한밤중에 깨는 것을 싫어하여, 오전 6시에 그의 약물을 섭취하고, 거대한(크기 0) 환제를 삼키기 싫어하며, Cystagon®가 종종 일으키는 체취 및 구취를 싫어한다(그의 친구가 이것을 알고 그를 놀린다). 그는, 약을 빼먹거나, 이것이 가능하지 않은 경우 시스테아민 부작용을 줄이는 각종 전략을 개발하였다. 그는, 예를 들어, 푸짐한 식사와 함께 또는 그 직후에 그의 약물을 섭취함으로써 일부 부작용을 회피할 수 있고, 더 적은 시스테아민이 음식, 특히 단백질 또는 지방으로 흡수되게 하는 것을 학습하였다. 그는 점심 식사 시작 전에 그의 환제를 모두 삼기는 것을 관찰하는 학교 간호사가 있을 않을 때는 언제든지 학교에서 이를 달성할 수 있고 그는 일반적으로 각 환제를 삼기는 데 긴 시간이 걸리게 함으로써 배열할 수 있다. 이들 회피 대책의 결과, 그의 WBC 시스틴 수준이 전형적으로 2.5 나노몰 초과의 ½ 시스틴/단백질 mg이었다. 부적절한 대사 조절을 해소하기 위하여, 그의 의사는 소년의 시스테아민 용량을 그의 현재의 최고 수준으로 증가시켰으며, 이는 실제로 처방된 대로 섭취하게 되면 과-치료가 될 것이었다. 이 과도한 용량의 결과로서, 소년은, 처방된 바와 같이, 빈 위에 전체 용량을 실제로 섭취한 때에 그 경우에 부작용을 경험할 공산이 더 많다.

[0699] 이 환자에 대한 바람직한 투약 형태는 그가 경험한 부작용의 대부분의 근사 요인인 약물 섭취를 수반하는 높은 피크 시스테아민 혈중 수준을 제거하고; 환자 및 그의 부모에게 지장을 주는 한밤중과 오전 6시 기상에 대한 필요성을 제거하고; 매 6시간마다 6개의 환제를 삼키는 부담을 줄여주고; 학교에서 ㅜ투약할 필요를 제거하고, 이들은 모두 연관된 극적인 것이며; 더 양호한 순응도를 고무시킴으로써, 더 양호한 질환 조절을 달성하면서 고용량을 저감시키는 것을 허용하는 것일 것이다.

[0700] 이 환자에 대해서 초기에 선택된 투약 형태는 즉시 방출(IR)(30%)용으로, 지연 방출(DR)(40%)용으로 그리고 서방출(SR)(30%)용으로 별도로 제형화된 시스테아민-판테테인 다이설파이드이다. 3가지 모든 제형은 개방될 수 있고 필요량으로 음식과 함께 조합될 수 있는 각종 크기의 컬러 코딩된 사쉐에 포장된 분말화된 무맛 형태의 마이크로입자로서 제공된다. 분말은 우유와 슈거 시리얼(환자의 바람직한 아침식사)와 함께, 그리고 지방 및 단백질-풍부 식사를 비롯하여 대부분의 다른 식사와 함께 혼합될 수 있다.

[0701] IR, DR 및 SR 분말은 12시간 투약 간격을 가로질러 상승된 혈장 시스테아민 수준을 제공하도록 설계되어 있다. 3개의 분말의 비는 개별적인 환자에서 시스테아민 시간-농도 프로파일을 최적화시키도록 용이하게 조정될 수 있

다. 즉시 방출 분말은 위에서 용해되어 섭취 후 즉시 약물을 방출하지만, 위의 산성 환경에서 다이설파이드 결합 환원이 아주 적으므로, 적은 시스테아민이 장상피(위장 증상의 원인)와 접촉하게 된다(위장 증상의 근원). 스테아민-판테테인 다이설파이드가 작은 음식 입자와 함께 위로부터 서서히 방출됨에 따라서, 십이지장으로 유입되어, 담즙에 존재하는 글루타티온에 의해 저감된다. 얻어지는 시스테아민은 즉시 흡수될 수 있는 한편, 판테테인은 판테테이나제에 의해 먼저 절단되어야 하고, 이것은 2상 시스테아민 생성 프로파일을 제공한다. DR 및 SR 제형화된 약물은 용해되는데 일부 시간 걸리지만 IR 약물과 같은 시간 부근에 소장에 도달하여 수 시간의 지체를 일으킨다. SR 제형화된 분말은 DR 제형화된 분말보다 용해되는 데 더 오래 걸리므로 투약 간격에서 시스테아민을 더 늦게 제공한다.

[0702] 시스테아민-판테테인 다이설파이드는 식사와 함께 섭취될 수 있는데, 그 이유는, 유리 시스테아민과 접촉 시에, 위의 산성 환경에서 음식 중의 화학물질(예컨대, 유리 티올기)와 고도로 반응성이지 않기 때문이다. 다이설파이드가 도달될 경우에만 소장의 환원 환경은 시스테아민 및 판테테인을 생성한다. 더 많은 약물이 식사 후에 수시간 동안 위에서 남는데, 이는 미세한 음식 입자와 함께 유문으로부터 서서히 방출되어, 소장으로 다이설파이드 전구체의 3가지 모든 제형의 천연 서방출을 생성한다. 따라서, 소장의 대략 3 내지 4시간 이행(빈 위에서 섭취된 약물에 대해서 1분 내에 시작됨)은 연장되어, 12시간 투약 간격에 잘 맞는 시스테아민 및 판테테인 생산 기간을 연장시킨다.

[0703] 10세 환자에 대한 목표 용량(시스테아민 유리 염기로서 표현됨)은 1,800 mg/일이다: 540mg의 즉시 방출 분말, 720mg의 지연 방출 분말 및 540mg의 서방출 분말. 1,800mg의 시스테아민 유리 염기는 환자의 Cystagon® 용량의 약 2/3이다. 용량 저감이 가능한데 그 이유는 시스테아민 전구체의 우수한 약동학이기 때문이고 그리고 더 낮은 부작용 프로파일이 더 양호한 순응도와 조우하기 때문이다.

[0704] 개선된 새로운 약물 요법과의 순응도 - 소년(및 그의 가족)의 생활의 많은 다른 측면과 함께 - 가 개선되었기 때문에, WBC 시스틴 수준이 떨어진다. 그러나, 2개월 후 시스틴 수준이 여전히 단백질 1mg당 1.34 나노몰의 ½ 시스틴으로 목표를 여전히 상회한다. 새로운 약물 및 제형이 어떻게 작용하는지를 더 잘 이해하기 위하여 소년의 의사는 혈장 시스테아민 수준에 대해서 아침 용량 후 6시간 및 12시간으로의 시험을 주문하였다. 6시간 수준은 22 마이크로몰이었지만, 12시간 시스테아민 수준(저녁 용량 직전)은 단지 4 마이크로몰이다. 12시간에 시스테아민의 수준을 증가시키기 위하여, 의사는 즉시 방출 용량과 지연 방출 용량을 고정시킨 채로 서방출 성분의 용량을 540 mg/일에서 800 mg/일로 50%만큼 증가시켰다. 다음 WBC 시스틴 수준은 단백질 1mg당 0.9 나노몰의 ½ 시스틴이다.

[0705] 시스테아민-판테테인 다이설파이드의 분말화된 제형은 즉시 방출, 지연 방출 또는 서방출을 제공하기 위하여 각종 선택적 코팅을 가진 이온 교환 수지 코어ㄹ르 사용한다. 얻어진 분말은 물 또는 다른 액체에서 현탁 후에 또는 직접 음식에 첨가할 수 있다.

[0706] 즉시 방출 분말은 미코팅된 이온 교환 수지, 예컨대, 나트륨 폴리스티렌 설포네이트(예컨대, Amberlite® IRP 69 수지의 브랜드, Rohm and Haas에서 판매)와 혼합된 약물로 이루어진다. 합성 단계는 다음과 같다:

[0707] 단계 1. 증류수에 시스테아민-판테테인 다이설파이드를 용해시킨다.

[0708] 단계 2. Amberlite® IRP 69를 단계 1 용액에 서서히 첨가하고 1시간 동안 교반하며, 이 동안에 약물-수지 복합체가 형성된다.

[0709] 단계 3. 여과에 의해 물을 제거하고 약물-수지 혼합물을 증류수로 2회 헹구어 어떠한 염 이온도 제거한다.

[0710] 단계 4. 약물-수지 혼합물을 수분 함량이 3% 내지 7%가 될 때까지 표준 40 메쉬 스크린이 장착된 CO-MIL 디바이스(Quadro Engineering Corp.)에 통과시킨다(이것은 약 410 마이크로미터를 넘는 입상체 크기를 가진 과립의 통과를 규제한다(즉, 메쉬를 통과하는 과립은 약 410 마이크로미터보다 작은 것이다)).

[0711] 얻어진 미코팅된 시스테아민-판테테인 다이설파이드-이온 교환 수지 마이크로입자는 이어서 이들을 다음과 같이 폴리비닐피롤리돈(예컨대, Kollidon® K30 브랜드, BASF에서 판매)과 조합함으로써 예비-코팅될 수 있다:

[0712] 단계 1. Kollidon® K30을 증류수에 용해시켜 PVP 용액을 만든다(예컨대, 2.629㎖의 증류수에 657 그램의 Kollidon® K30을 용해시킨다).

[0713] 단계 2. 미코팅된 시스테아민-판테테인-수지 복합체를 PVP 용액에 첨가하고 7.73%의 중합체 중량 이득이 달성될 때까지 계속해서 교반한다

[0714] 단계 3. 젖은 덩어리를 수분 함량이 15 내지 25%가 될 때까지 건조시킨다.

[0715] 단계 4. 반건조된 물질을 표준 40 메쉬 스크린(약 410 마이크로미터)이 장착된 CO-MIL 디바이스에 통과시킨다.

[0716] 단계 5. 분쇄된 재료를 수분 함량이 3% 내지 7%가 될 때가지 건조시킨다.

[0717] 단계 6. 분쇄된 재료를 표준 40 메쉬 스크린이 장착된 CO-MIL 디바이스에 재차 통과시킨다.

[0718] 얻어진 예비-코팅된 시스테아민-판테테인 다이설파이드-이온 교환 수지 마이크로입자는 이어서 서방출을 제공하는 pH-둔감성 부형제, 예컨대, 폴리비닐 아세테이트(예컨대, Kollicoat® SR30D, BASF에서 시판, 2.7% 포비돈 및 0.3% 라우릴황산나트륨으로 안정화된 수중 30% 폴리비닐 아세테이트 분산액)로 다음과 같이 코팅될 수 있다:

[0719] 단계 1. Kollicoat® SR30D(30% 수성 분산액으로서 제공됨), 트라이아세틴(가소제) 및 증류수를 혼합함으로써 코팅 용액을 제조한다.

[0720] 단계 2. 코팅은 마이크로입자의 중량이 30%만큼 증가될 때까지 예비코팅된 시스테아민-판테테인 다이설파이드-이온 교환 수지 마이크로입자(위에서 기재된 바와 같이 제조됨)에 코팅 용액을 도포함으로써 Wurster 칼럼이 장착된 유동층 프로세서에서 수행된다.

[0721] 단계 3. Kollicoat® SR30D-트라이아세틴 코팅된 마이크로입자를 오븐 속에서 60℃에서 5시간 동안 경화시킨다.

[0722] 단계 4. 경화된 마이크로입자를 위에서 기재된 바와 같은 표준 40 메쉬 스크린에 통과시킨다.

[0723] 대안적으로 예비-코팅된 시스테아민-판테테인 다이설파이드-이온 교환 수지 마이크로입자는, 메타크릴산/에틸 아크릴레이트 공중합체(예컨대, Kollicoat MAE 30 DP)와 같은 pH-민감성 부형제로 코팅하여, 위의 산성 환경으로의 이행 후에 지연 방출을 제공할 수 있다.

[0724] 환자 3. 신장 이식 후 당뇨병, 당뇨병, 갑상선 기능저하증 및 연하 이상을 앓고 있는 22세의 시스틴증 환자가 1일 수회 만많이 투여되는 수십 가지 이상의 약물로 치료된다. 그녀의 시스틴증은 2분할된 용량으로(8 크기 - 용량당 0 150mg 캡슐), 2,400 mg/일 Procysbi®로 치료되었다. 그러나 그녀는 Procysbi® 섭취 후의 심한 복통뿐만 아니라 메스꺼움 및 구토를 빈번하게 경험하였으며, 이들 위장 부작용은 종종 그녀가 그녀의 약물을 스케줄대로 섭취하는 것을 막거나 또는 다른 약물의 구토를 유발하였다. 이것은 특히 그녀가 그의 이식된 신장을 소실할 위험 없이 그녀의 면역억제 요법에 관한 문제이다.

[0725] WBC 시스틴의 조절은 상이한 방문 시에 단백질 1mg당 1 내지 1.45 나노몰의 ½ 시스틴의 범위로 가까스로 적절하다. 위장 부작용의 원인을 발견하려는 노력으로, 그녀의 의사는 섭취 후 1시간에 그녀의 혈장 시스테아민 수준을 측정하고 이것이 78 마이크로몰인 것을 발견한다. 그 높은 수준은 그녀의 위장 증상을 확실하게 설명할 수 있지만, 그녀의 의사는 미미한 시스틴 조절의 관점에서 그녀의 Procysbi® 용량을 저감시키는 것을 꺼려한다.

[0726] 이 환자에 대한 바람직한 투약 형태는, 환자의 다른 약물과 함께 상당한 물리적 및 생리적 부담을 나타내는 환제의 개수를 저감시키면서도, 높은 피크 시스테아민 혈중 수준에 의해 초래되는 공산이 있는 위장 부작용을 제거하거나 또는 적어도 줄이는 것이다.

[0727] 이 환자에 대해서 선택된 투약 형태는 둘 다 겔화 액체로서 위체류 방출용으로 제형화된 2개의 시스테아민 전구체의 조합이다. 50 퍼센트의 용량이 시스테아민-판테테인 혼합된 다이설파이드이고, 나머지 50%가 시스테아민-N-아세틸시스테아민 혼합된 다이설파이드이다.

[0728] 시작 용량은 2,000 mg/일(매 12시간마다 1,000)이고, 더 긴 노출로 인해 WBC 시스틴이 단백질 1mg당 1 nmol ½ 시스틴보다 상당히 낮다면, 1개월 후에 잠재적으로 총 1일 용량을 더 많이 저감시키도록 조절한다.

[0729] 겔화 액체는 위 내용물과 접촉 시 액체로부터 게로 상을 변화시킨다. 상 변화는 위 내용물의 산성 pH에 의해 촉발된다.

[0730] 실시예 9. 비-알코올성 지방간염(NASH)의 요법

[0731] 내당능장애, 위식도역류병(GERD) 및 36의 체질량 지수(BMI)를 지니는 과체중의 50세 만성 비음주자가 일상적인 검사에서 상승된 간 효소를 지니는 것을 알게 되었다; 아스파테이트 아미노전달효소(AST)와 알라닌 아미노전달효소(ALT)는 둘 다 정상 범위의 상한치의 4배를 넘는다. 상당히 상승된 간 효소의 지견은 간 세포 손상을 연상시키고, 간 질환에 대한 정밀 진단을 하는 것이다. 간 암 및 바이러스 간염에 대한 시험은 음성이고 상승된 간 효소의 다른 잠재적인 감염성 및 독물학적 원인은 배제되고 간 생검이 촉발된다. 생검은 지방증, 간세포 팽창,

염증 및 상당한 섬유증을 나타낸다. 이들 지견은 임상적 사진의 맥락에서, 비-알코올성 지방간염(NASH)의 진단으로 유도한다.

[0732] 환자는 그의 규정식을 변화시키고 적당한 운동 프로그램을 시작하도록 지시받는다. 6개월의 규정식 및 라이프스타일 카운셀링은 체중 감량, 글루코스 내성 재선 또는 ALT 또는 AST 수준의 저감에 실패하여, 약리요법의 개시를 촉구한다. 환자는 인시추 겔화 액체로서 제형화된 다이설파이드 시스테아민 전구체 시스테아민-N-아세틸시스테인으로 치료된다. 목표 용량은 체중 1kg당 20mg 시스테아민 유리 염기이고, 시작 용량은 그 양의 1/4이고, 임의의 부작용을 조절하면서(즉, 상당한 부작용의 이벤트에서 더 느린 용량 상승 또는 더 낮은 최종 용량) 4 내지 6주에 걸쳐서 목표 용량까지 점차로 증가시킨다.

[0733] 환원제 비타민 C 및 비타민 E가, 위장관에서의 다이설파이드 결합 환원을 증대(따라서 시스테아민-N-아세틸시스테인의 그의 2개의 성분 티올으로의 전환을 최대화)시키키기 위하여, 보완 치료제로서, 각 시스테아민-N-아세틸시스테인 용량 후에, 환자의 편의(예컨대, 점심 전과 취침 전)에 따라 2 내지 4시간에 근위 소장에서 지연 방출용으로 제형화된 캡슐 형태로 투여된다. 비타민 C의 1일 용량은 2 그램이고 비타민 E의 1일 용량은 알파 토코페롤, RRR 입체이성질체의 800 국제 단위이며, 이는 1일당 533.3 밀리그램의 양이다(1IU의 토코페롤은 ⅔ 밀리그램의 RRR-알파-토코페롤로서 정의된다). 이들 양의 절반이 1일당 2회 투여된다. 비타민 C 및 비타민 E의 요법은 NASH 환자에서 간 섬유증 점수를 저감시키는데 있어서 효과적인 것으로 제시되었다(문헌[Harrison et al., Am J Gastroenterol. 98:2485 (2003)] 참조).

[0734] 치료 시간에 체중이 293 파운드(132.9kg)인 환자는 20 mg/kg 시스테아민-N-아세틸시스테인의 목표 용량이 1일당 2,658mg이 되도로 개시된다. 약물은 10 내지 12시간 간격으로 아침과 저녁으로 2회 나뉜 용량(각각 1,392mg)으로 투여된다.

[0735] 시스테아민-N-아세틸시스테인 다이설파이드의 분자량은 238.35 달톤이고, 이중 32.4%가 다이설파이드 결합 환원 시 시스테아민으로 전환 가능하다. 따라서, 2,658mg의 시스테아민 유리 염기의 목표 용량은 대략 8.2 그램의 다이설파이드(즉, 약물이 실제로 투여됨)로 전환된다. 몰 환산으로, 1일 용량은 34.5 밀리몰이다.

[0736] 정제 또는 캡슐 형태 중 이 상당한 양의 약물을 섭취하기 위하여 환자에 대한 시련인 1일당 12개의 커다란 환제(다른 약물을 포함하지 않음)에 대한 연하를 수반한다. 약물의 임의의 불쾌한 맛을 가리는 부형제와 감미된 음료로서 제공되는 액체 제형은 식사와 함께 삼키도록 설계되어, 약물 섭취를 쉽게 만듦으로써 순응도를 향상시킨다. (사실상 실질적으로 더 많은 양의 시스테아민 전구체가 액체 제형을 ㅗ통해서 투여될 수 있다.) 액상 겔화 제형의 제2 유익은 음식보다 더 가벼워서 겔 형태로 유미즙의 상부에 부유하여 산성 위 내용물의 식도로의 환류를 보호하는 층을 제공한다. (액체 겔화 제형, 예컨대, Gaviscon® Algicon® 및 Gastron®은 위식도 역류의 요법에 대해서 먼저 개발되었다.)

[0737] 다이설파이드 결합 환원 시 생성된 N-아세틸시스테인은 물론 시스테아민 유리 염기 계산에서 계수되지 않지만, 이것은 또한 환원제로서, 글루타티온 합성을 위한 전구체로서 그리고/또는 다른 기전을 통해서 치료적 유익을 지닐 수도 있다.

[0738] 1일당 2 그램인 비타민 C의 용량은 5.68 밀리몰(176.12 그램/몰)으로 해석되는 한편 1일당 533.3 밀리그램인 알파 토코페롤의 용량은 1.238 밀리몰(430.71 그램/㏖)으로 해석된다. 따라서, 비타민 C + 비타민 E의 몰랄은 6.92 밀리몰의 양이고, 이는 시스테아민-N-아세틸시스테인(34.5 밀리몰)의 몰랄량 미만이지만, 그럼에도 불구하고 장용 코팅된 캡슐의 방출 시에 근위 소장에서 남아 있는 다이설파이드의 보통의 양의 저감을 가져오기에 충분하다.

[0739] 요법으로부터의 임상적 유익을 예측하기 위하여, 반응의 각종 대용 마커가 모니터링될 수 있으며, 치료 전 및 치료 동안 측정되는 치료전 바이오마커와 반응의 바이오마커 둘 다를 포함하는 반응의 각종 대용 마커가 모니터링될 수 있다. 제1 범주에서 반응의 치료 전 예측변수는 상승된 ALT 및 혈청 렙틴과 낮은 초산화물 디스뮤타제를 포함할 수 있다.

[0740] 제2 범주(약물 반응의 역학 마커)에서 혈장 내 ALT 및 AST의 수준은 진행 중인 간세포 손상의 지수로서 시간 경과를 따랐다. ALT 및 AST가 둘 다 요법을 개시하기 6주 이내에 적어도 50%로 떨어진 경우, 환자는 위에서 기재된 시스테아민-N-아세틸시스테인, 비타민 C 및 비타민 E의 요법을 계속하였다. ALT 및 AST 수준이 50%만큼 떨어지지 않았다면, 요법은 중단되었을 것이다.

[0741] 실시예 10. N-아세틸시스테아민-(R)-판테테인 다이설파이드(TTI-0602)의 약동학적 연구

[0742] N-아세틸시스테아민-(R)-판테테인 다이설파이드(다이설파이드 도 17에서 티올 6과 2를 조합함으로써 제조, 따라서 TTI-0602라 지칭됨)는 도 25에 예시된 바와 같이 합성하였다. 이어서, 특히 시스테아민 생산의 시간 과정에 관하여 그의 약동학(PK) 파라미터를 평가하기 위하여 TTI-0602를 수컷 스프래그-다우리 래트에 3개 용량 수준에서 경구 투여하였다.

[0743] 체중 1킬로그램당 시스테아민 염기의 밀리그램으로 표현된 용량은, 다음과 같이 본 명세서에서 계산하고 표현한다: 다이설파이드 결합 환원, 탈아세틸화 of N-아세틸시스테아민의 탈아세틸화(시스테아민을 수득) 및 판테테이나제에 의한 판테테인의 절단(1개의 시스테아민 및 1개의 판토텐산을 생성함) 시, 1분자의 TTI-0602는 2분자의 시스테아민을 수득한다. 따라서, 395.54 그램 중량의 1몰의 TTI-0602는, 2몰의 시스테아민을 수득하며, 각각의 중량은 77.15 그램/몰 × 2 = 154.3 그램이다. 따라서, 중량 기반으로 154.3/395.54 = 38.5%의 TTI-0602가 분해 후에 시스테아민으로 전환 가능하다. 역으로, 시스테아민 염기로 환산해서 TTI-0602의 용량을 계산하기 위하여, 시스테아민 염기의 용량은 × 2.5974로 승산된다. 예를 들어, 30 ㎎/㎏ 시스테아민 염기-등가 용량의 TTI-0602를 계산하기 위하여 승산하면 30 ㎎/㎏ × 2.5974 = 77.92 ㎎/㎏이 된다. 따라서, 이하의 논의에서 그리고 첨부 도면에서, "30 ㎎/㎏" 용량의 TTI-0602는 77.92 ㎎/㎏이 투여된 것을 의미하고, "60 ㎎/㎏" 용량의 TTI-0602는 155.84 ㎎/㎏이 투여된 것을 의미하며, "120 ㎎/㎏" 용량의 TTI-0602는 311.68 ㎎/㎏가 투여된 것을 의미한다. 시스테아민 염에 관한 문헌에서 널리 이용되는 이 명명의 목적은, 상이한 시스테아민 전구체 및 시스테아민 염의 용량의 비교를 용이하게 하기 위함이다.

[0744] TTI-0602를 대략 30 ㎎/㎏ (제1군), 60 ㎎/㎏ (제2군) 및 120 ㎎/㎏(제3군)의 시스테아민 염기를 전달하도록 선택된 3개 래트군(군당 3마리의 래트)에 위관영양을 통해서 투여하였다. 모든 용량은 절식 래트에 투여 전에 3 밀리리터의 식염수에 용해시켰다(그러나, 120 ㎎/㎏ 용량은 식염수에 완전히 용해되지 않았으므로, 이들 래트는 실제로 계획된 것보다 낮은 용량을 공급받았다: 이하의 조직 분석의 논의 참조).

[0745] TTI-0602 용량은 250 그램 래트에 대해서 준비하였지만, 약물 투여 시 래트의 실제 질량은 267 그램에서부터 300 그램까지 다양했으므로, 체중으로 정규화된 실제 용량 수준은 제1군에서 26.1 내지 27.1 ㎎/㎏의 범위였고, 제2군에서 51.7 내지 56.2 ㎎/㎏, 제3군에서 108.3 내지 109.5 ㎎/㎏의 범위였다. 그럼에도 불구하고, 편의상, 이들 용량은 30, 60 and 120 ㎎/㎏로서 지칭한다.

[0746] 대조군 래트(제5군)는 30 ㎎/㎏의 시스테아민염기를 전달하도록 선택된 용량에서 위관영양을 통해서 3 밀리리터의 식염수 중의 시스테아민 염산염을 투여하였다. (시스테아민 HCl의 질량은 113.6 달톤이었는데, 그 중 77.15 달톤, 또는 67.91%가 시스테아민 염기이고; 역으로, 시스테아민 염기의 용량으로부터 시스테아민 HCl의 용량을 계산하기 위하여 후자 × 1.47를 승산한다. 예를 들어, 30 ㎎/㎏ 시스테아민 염기를 전달하게 될 시스테아민 HCl 용량을 계산하기 위하여 30 × 1.47 = 44.2 ㎎/㎏를 승산한다.) 시스테아민 염산염 용량은 250 그램 래트에 대해서 준비하였지만, 약물 투여 시 래트의 실제 질량은 281 그램에서부터 285 그램까지 다양했으므로, 체중으로 정규화된 실제 용량 수준은 제5군에서 26.3 내지 26.7 ㎎/㎏의 범위였다.

[0747] 혈액 샘플은 투약 직전에, 그리고 PK 연구 직전에 외과적으로 이식된 총경동맥 카테터를 통한 투약 후 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 및 600분에 래트로부터 얻었다. 혈장은 원심분리에 의해 혈액으로부터 얻어 스냅 동결시켰다. 수일 후에 혈장 샘플을 얼음 위에서 해동시키고 각 혈장 샘플을 두개의 쌍을 이룬 튜브(튜브당 20㎕)에 분취하였는데, 그 중 하나는 티올의 측정용으로 처리된 반면(정량적 다이설파이드 결합 환원 후), 다른 하나는 다이설파이드의 분석을 위하여 처리되었다.

[0748] 다이설파이드 결합을 정량적으로 환원시키기 위하여, 제1 튜브 내 혈장을 문헌[Dohil et al. (2012)]에 보고된 프로토콜을 이용해서 선택적이고도 강력한 다이설파이드 결합 환원제인 5mM 트리스(2-카복시에틸)포스핀(TCEP)으로 처리하였다. 요약하면, 2.2ul의 새롭게 제조된 50mM TCEP 스톡 용액을 20ul의 혈장에 첨가하고, 샘플을 37℃에서 45분 동안 항온처리하였다. 쌍을 이룬(비환원된) 샘플 중 혈장의 용적을 2.2ul의 탈이온수를 첨가함으로써 조절하였다.

[0749] TCEP 환원 단계 후에, 내부 표준(77㎕의 ACN/1% FA 용액을 22.2㎕의 혈장에 첨가함)을 함유하는 3.5 용적의 빙랭 아세토나이트릴(ACN)/1% 폼산(FA) 용액을 첨가함으로써 모든 혈장 샘플에서 단백질제거하였다. 내부 표준은 중수소화된 (d4) 시스테아민(Toronto Research Chemicals), 중수소화된 (d8) 발린 및 변성된 (d8) 페닐알리닌(둘 다 Cambridge Isotope Laboratories로부터 얻음; 매사추세츠주 앤도버 소재)였고, 각각 ACN/1% FA 용액 중 0.2 ug/㎖의 최종 농도였다.

[0750] 변성된 단백질을 Eppendorf 마이크로원심분리기에서 14,000 rpm에서 10분 동안 4℃에서 원심분리에 의해 펠릿화

하였다. 상청액(25ul)을 새로운 튜브로 보내어, 75ul의 ACN/0.1%FA 용액과 혼합하고 150 X 2㎜ Atlantis 친수성 상호작용 액체 크로마토그래피(HILIC) 칼럼(Waters; 매사추세츠주 밀퍼드 소재)에 직접 주입하였다. 대사산물은 Nexera X2 U-HPLC(Shimadzu) 및 Q-Exactive 하이브리드 쿼드러플 오르비트랩(hybrid quadrupole Orbitrap) 질량 분광계(Thermo Fisher Scientific)를 이용해서 분석하였다. 칼럼을 5% 이동상 A(10 mM 폼산암모늄 및 수중 0.1% 폼산)로 1분 동안 360 ㎕/분의 유량에서 등용매적으로 용리시키고 나서 40% 이동상 B (0.1% 폼산을 지닌 아세토나이트릴)로 선형 구배에 의해 7분에 걸쳐서 용리시켰다. 전기분무 이온화 전압은 3.5kV였고, 데이터는 70,000 해상도 및 3 Hz 데이터 획득률에서 m/z 70-800에 걸쳐서 전체 주사 분석을 이용해서 획득하였다. 양이온 모드에서의 질량분광법은 관심대상 피분석물로부터 더 양호한 신호를 내는 것으로 확인되었다. 이온화 공급원 전압은 -3.0 kV였고, 공급원 온도는 325℃였다. MS 데이터는 Tracefinder(버전 3.2, Thermo Fisher Scientific)를 사용해서 처리하였다.

[0751] 표준 곡선은 혈장에서 연속 희석(100, 75, 50, 25, 15, 10, 5, 3, 1 및 0.5uM)에 의해 시스테아민, N-아세틸시스테아민 및 판테테인(모두 Sigma-Aldrich사 제품)에 대해서 생성되었으며, 이어서 LC-MS 이온 계수치로부터 이들 물질의 혈장 농도를 내삽하는데 사용되었다.

[0752] 혈장 샘플에 부가해서, 위장 내용물(위 내용물, 근위 소장 내용물, 원위 소장 내용물 및 맹장/결장 내용물), 간, 신장 및 비장은 연구의 말기에(투약 후 10.5시간) 래트로부터 얻어, 스냅 동결시켰다. 시스테아민, N-아세틸 시스테아민 및 판토텐산의 조직 수준은 위장 내용물에서 그리고 간 및 신장 조직에서 측정하였다. 조직 분석에 대한 프로토콜은, (i) 작은 조각이 얻어지도록 건조 동안 조직 분획을 스매싱 동결시키고; (ii) 수개의 동결된 조직 조각(~25 내지 150 ug)을 2개의 금속볼 베어링을 구비한 용기 무게를 공제한 1.5㎖ 마이크로원심분리관에서 칭량하고 건조 아이스 상에 즉시 저장하고; (iii) 250헤르츠에서 5분 동안 Retsch Cryomill을 이용해서 조직 분획을 저온 균질화시키고; (iv) 샘플을 2개의 튜브에 나누어 2.2ul의 50mM TCEP(5 mM 최종 농도)를 지니는 20ul의 현탁된 균질화된 조직 분말을 45분 동안 37℃에서 항온처리하거나, 또는 2.2ul의 탈이온수를 첨가하고, (v) 등용적(w:v)의 아세토나이트릴:메탄올(1:1)을 두 샘플(TCEP, TCEP 없음)에 첨가하고, Eppendorf 마이크로원심분리기에서 4℃에서 14,000 rpm에서 10분 동안 원심분리에 의해 석출된 단백질을 펠릿화하고; (vi) 25ul의 상청액을 75ul의 ACN/0.1% FA를 함유하는 새로운 튜브로 옮기고; (vii) 혈장 샘플에 대한 것과 동일한 칼럼 및 가동 조건을 이용해서 위에서 기재된 LC-MS 장치 상에서 샘플을 주입하는 것을 수반한다.

[0753] 결과: TTI-0602 투약된 래트에서 시스테아민을 제조하고 시스테아민 HCl 투약된 래트보다 충분히 더 긴 시간 기간에 걸쳐서 흡수시켰다. 시스테아민 HCl-투약된 래트에서의 피크 시스테아민 혈장 농도(Cmax)는 위관영양 후 15분에 생겼다. 그 후, 시스테아민 농도가 90분에 절반 최대치 미만으로 감소되었다(도 30A). 이와 대조적으로, TTI-0602 투약된 래트(120 mg/kg; 제3군)에서의 피크 시스테아민 농도는 180분에 생겼다(도 30B). 또한, 시스테아민 염산염-투약된 래트에서의 혈장 농도-시간 곡선의 형상은 높은 첨예한 피크이고, TTI-0602-투약된 래트에서는 혈장 농도-시간 곡선이 더욱 근사하게 안정기에 가까웠다(도 30A 및 도 30B 비교). 시스테아민 HCl 투약된 래트(200uM 초과)에서의 피크 혈장 시스테아민 농도는 인간 대상체에서 관찰된 것보다 더 높고, 인간에서의 심각한 독성과 연관될 것이다. 스프래그-다우리 래트에 더 낮은 용량(20 mg/kg 시스테아민 염기 당량)으로 투여된 경우, 시스테아민 바이타트레이트는 81.9uM의 Cmax를 생성하였으며, 투여 후 5 내지 22.5분에 생겼고, 시스테아민 수준은 2시간에 기준선으로 회복되었다(Dohil et al. 2012).

[0754] (120 mg/kg 래트로부터의 위장 내용물의 분석은 실질적인 양의 남아 있는 미용해 약물이 래트 8 및 9의 위에서 투약 후 10시간에 점착되는 것으로 드러났으며, 이는 이들 래트가 전체 용량을 공급받지 못하였음을 나타낸다. 따라서, 도 30B의 곡선은 전체 용량으로 달성된 시스테아민 노출의 과소평가이다.)

[0755] 30 mg/kg, 60 mg/kg 및 120 mg/kg TTI-0602 용량의 비교(도 31A)는 Cmax의 점진적인 증가 및 Tmax의 균등하게 중요한 점진적인 지연을 드러내고, Cmax가 생기는 시간: 30 mg/kg군에서의 피크 혈장 농도가 초기에 30분에 생기고, 이어서 그 수준이 이들 사이에 매우 작은 하락을 지닌 채 90분에 재차 도달하였다. 60 mg/kg 군에서의 Tmax는 90분에 생기고, 120 mg/kg 군에서는 180분에 생겼다. 이들 세 용량 모두에서 시스테아민 농도 시간 곡선에 이상성 특징이 있는 바, 대략 30분에 초기 상승 피크를 갖고 이어서 제2(및 60 및 120 mg/kg 용량 군, 더 높음) 피크를 1.5 내지 3시간에 갖는다.

[0756] 위장관에서의 다이설파이드 결합 환원 시, TTI-0602는 2개의 티올 모이어티인 N-아세틸시스테아민 및 판테테인을 산출시킨다. 시스테아민은 이어서 2가지 독립적인 처리: 전자의 탈아세틸화와 후자의 판테테이나제 절단에 의해 생산된다. 이들 두 처리의 시간 과정은 N-아세틸시스테아민 및 판토텐산의 내장 및 혈장 수준을 관찰함으로써 모니터링될 수 있으며, 이는 판테테인이 절단될 때 (시스테아민과 함께) 생성된다. (판토텐산이 남성에서

시스테아민보다 더 긴 반감기를 갖는데, 이것은 래트에서 나타난다). 도 31B는 (i) N-아세틸시스테아민이 (이전에 알려져 있지 않은) 실질적으로 시스테아민과 유사한 반응속도로 혈액으로 흡수되는 것을 나타내는데, 이것은 유사한 수송 기전을 시사한다. 또한, 위장관(여기서 N-아세틸시스테아민과 시스테아민 둘 다가 존재함) 및 혈액 둘 다에서 N-아세틸시스테아민의 시스테아민으로의 진행 중인 전환이 있어 높은 시스테아민 수준을 설명해야 한다. 판토텐산은 또한 내장 내용물 및 혈장에 존재한다. 판토텐산 수준이 첫 시간에 신속하게 증가하는데, 이것은 판테테인의 판테테이나제 절단에 의한 시스테아민의 생산을 나타내며, 이어서 90분에 다소 하락하고, 이어서, 240분까지 매우 느린 점차적인 상승을 재개하는데(도 31B), 이는 판테테인 절단으로부터 시스테아민 혈장 수준으로의 조기 및 말기 기여 둘 다를 나타낸다.

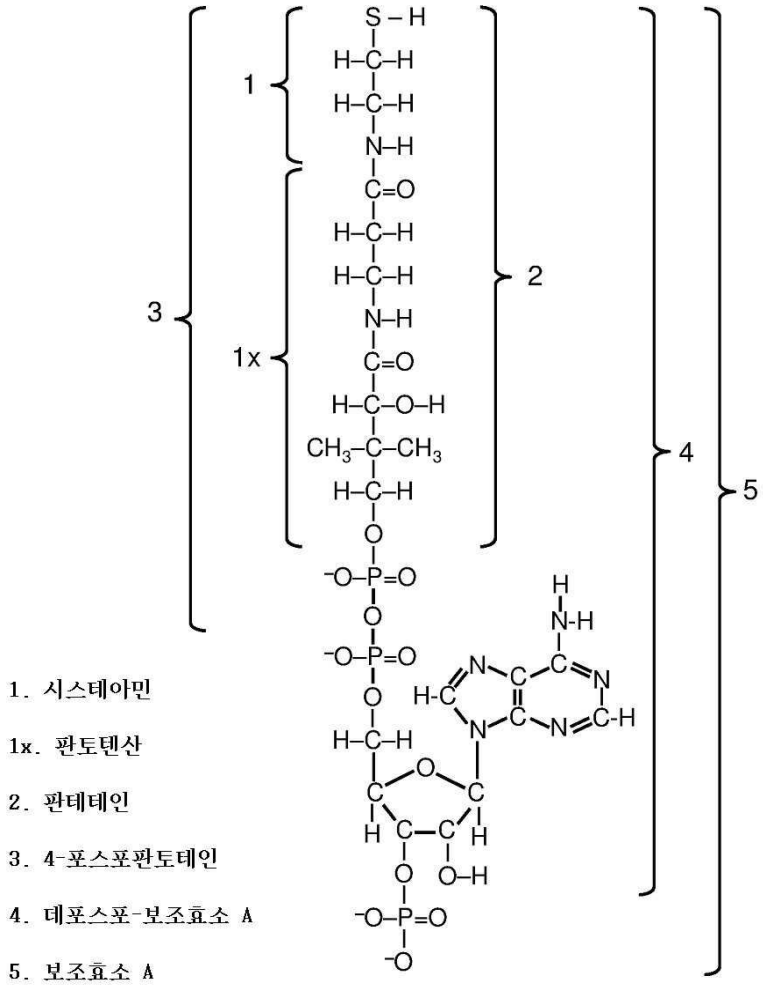
[0757] 10.5시간에서의 시스테아민의 조직 수준은, 현저하게는, 120㎎/군 ㎏에서 모두 3마리의 래트로부터 간 및 신장 샘플 둘 다 중에서 50uM을 초과하였다(투약군 3을 포함하는 래트 7, 8 및 9; 도 32). 10시간에서의 이들 3마리의 래트에서의 혈장 시스테아민 수준은 1.1, 0 및 1.5uM이었다. 훨씬 더 높은 조직 수준은 (i) 혈액에 비해서 조직 내 판테테이나제의 더 낮은 수준(또는 더욱 구체적으로는, 판테테이나제가 일부 신장 세포에서 발현되므로, 소정의 특정 세포 유형에서 더 낮은 판테테이나제 수준); 및/또는 (ii) 혈장에 비해서 조직 내 더 많은 데아세틸라제를 반영할 수 있어, 혈액에서보다 조직에서 N-아세틸시스테아민의 시스테아민으로의 더 효율적인 전환을 초래한다. 비교를 위하여, 스프래그-다우리 래트에 시스테아민 바이타트레이트(20 ㎎/㎏)가 투여된 경우, 시스테아민의 조직 반감기는 25 내지 29분에서 추정되었으며, 시스테아민의 95% 초과분이 150분에 제거될 것임이 암시되었다(Dohil et al. 2012). 시스테아민의 치료 효과의 대부분이 혈액이 아니라 조직에서 일어나므로(신장이 시스틴증을 가진 환자에서 가장 먼저 파괴되는 장기임), 투약 후 10시간에 신장 및 간에서의 시스테아민의 존재는 치료적으로 고도로 유의한 것이다.

[0758] **기타 실시형태**

[0759] 본 발명은 이의 특정 실시형태와 관련하여 설명했지만, 추가의 변형이 가능하고 본 특허 출원은 일반적으로 본 발명의 원리에 따라 그리고 본 발명이 속하는 당해 기술분야의 통상의 기술 범위 내에 들어가는 바와 같은 본 개시내용으로부터의 이러한 출발을 비롯하여 본 발명의 정신 내에서 앞서 기재된 필수적인 특징에 적용될 수 있는 바와 같은 임의의 변화, 용도 또는 적응을 포함하도록 의도되는 것임이 이해될 것이다.

도면

도면1



1. 시스테아민

1x. 판토텐산

2. 판테테인

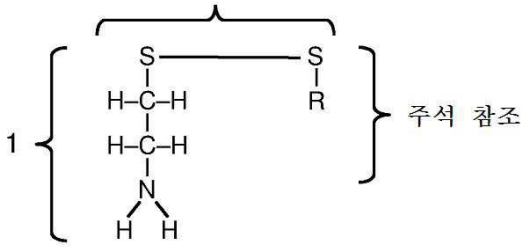
3. 4-포스포판토테인

4. 데포스포-보조효소 A

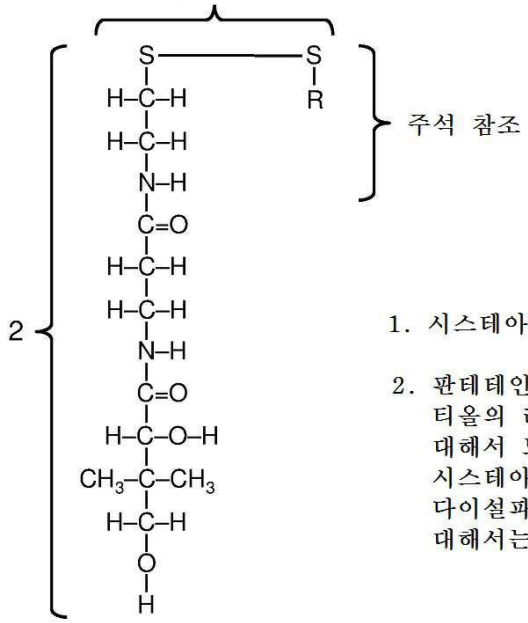
5. 보조효소 A

도면2

시스테아민 혼합된 다이설파이드



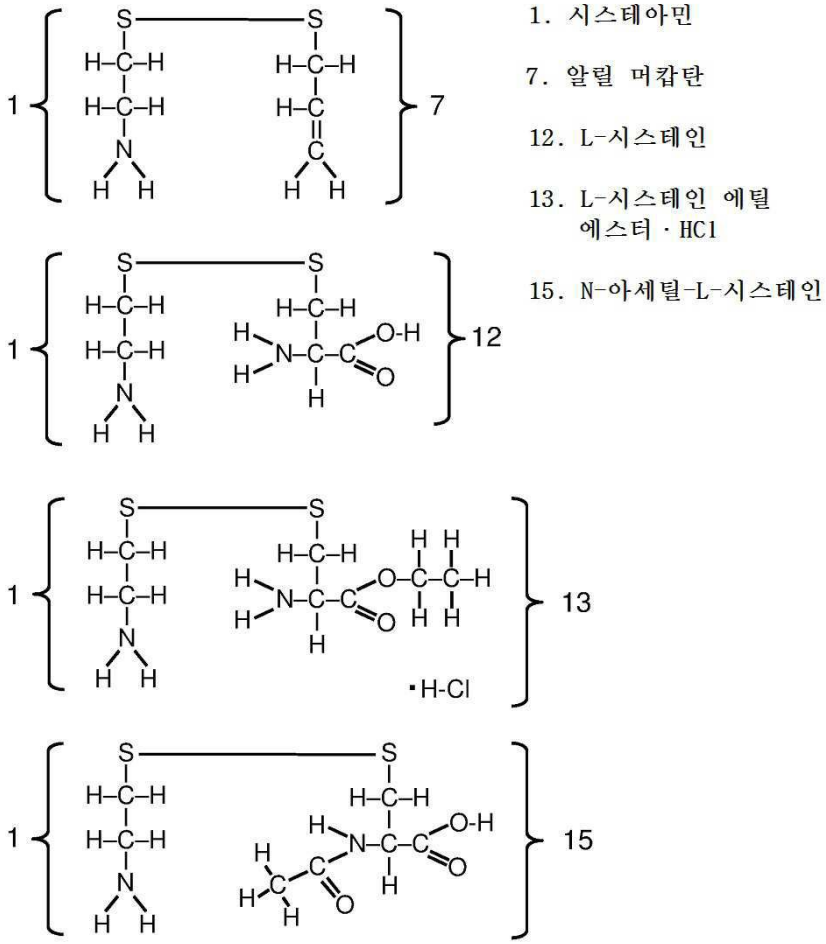
판테테인 혼합된 다이설파이드



1. 시스테아민

2. 판테테인 주석: S-R 티올의 리스트에 대해서 도 17 참조, 시스테아민 및 판테테인 다이설파이드에 대해서는 도 18 참조

도면3



1. 시스테아민

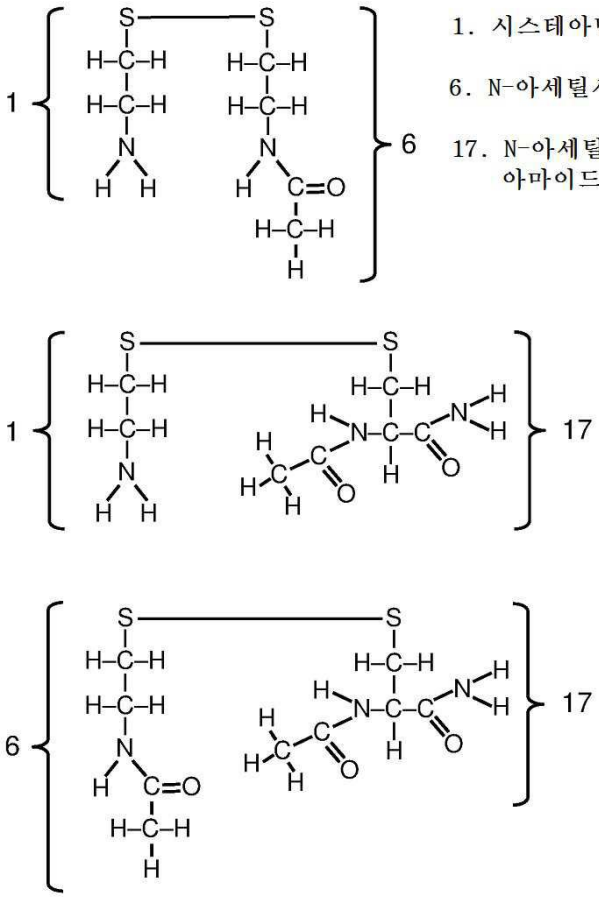
7. 알릴 머캅탄

12. L-시스테인

13. L-시스테인 에틸 에스터 · HCl

15. N-아세틸-L-시스테인

도면4

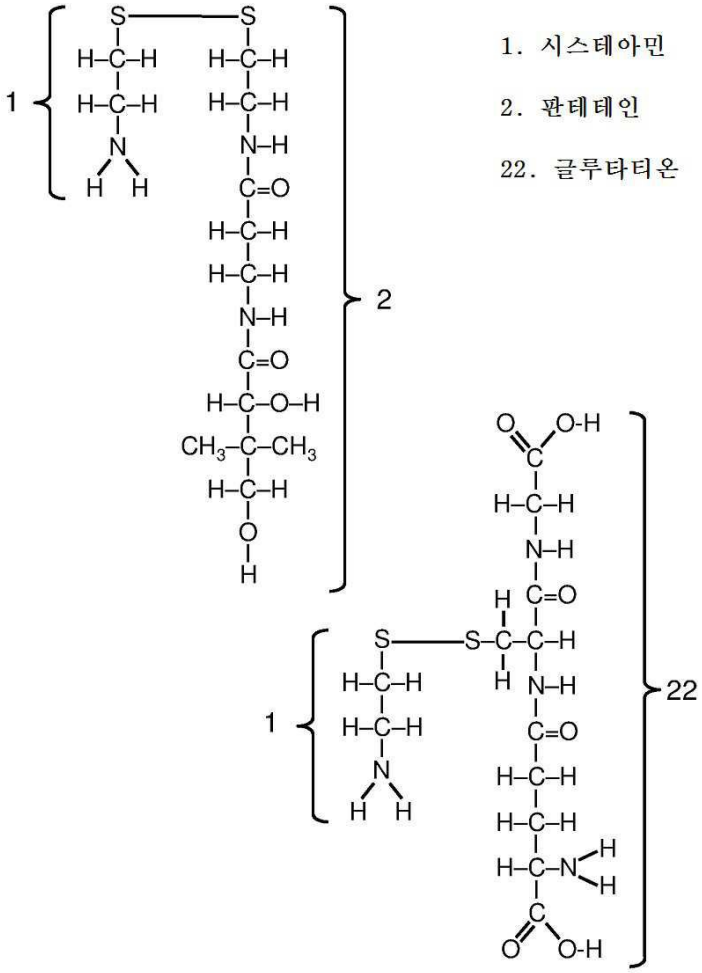


1. 시스테아민

6. N-아세틸시스테아민

17. N-아세틸시스테인 아마이드

도면5

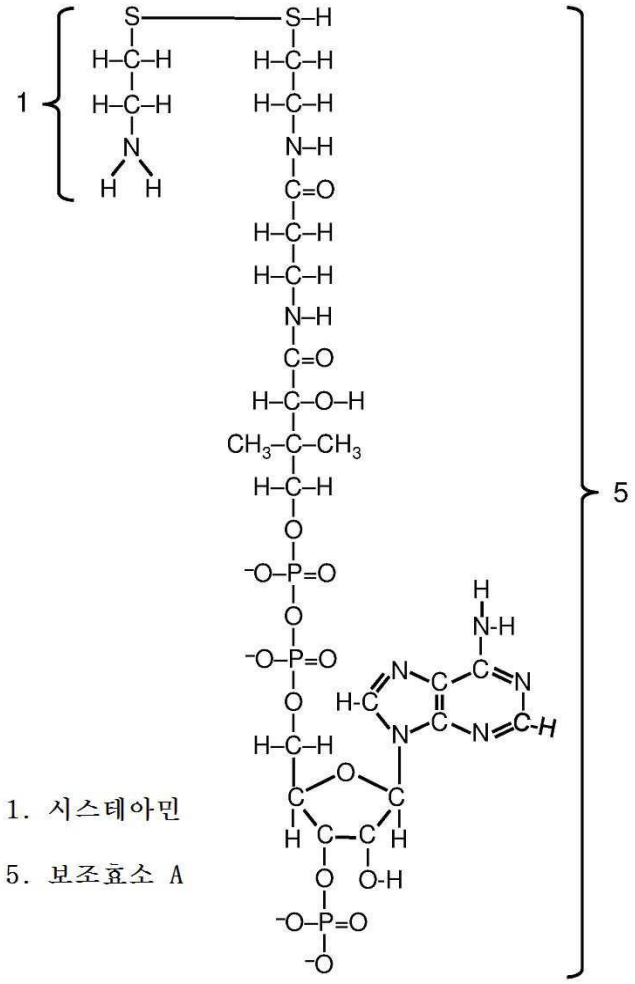


1. 시스테아민

2. 판테테인

22. 글루타티온

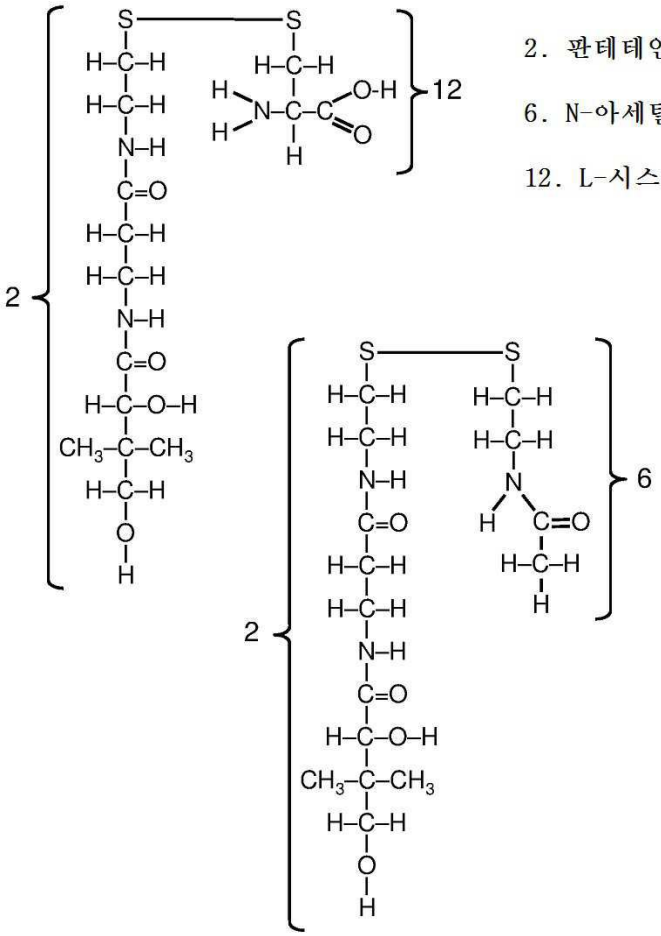
도면6



1. 시스테아민

5. 보조효소 A

도면7

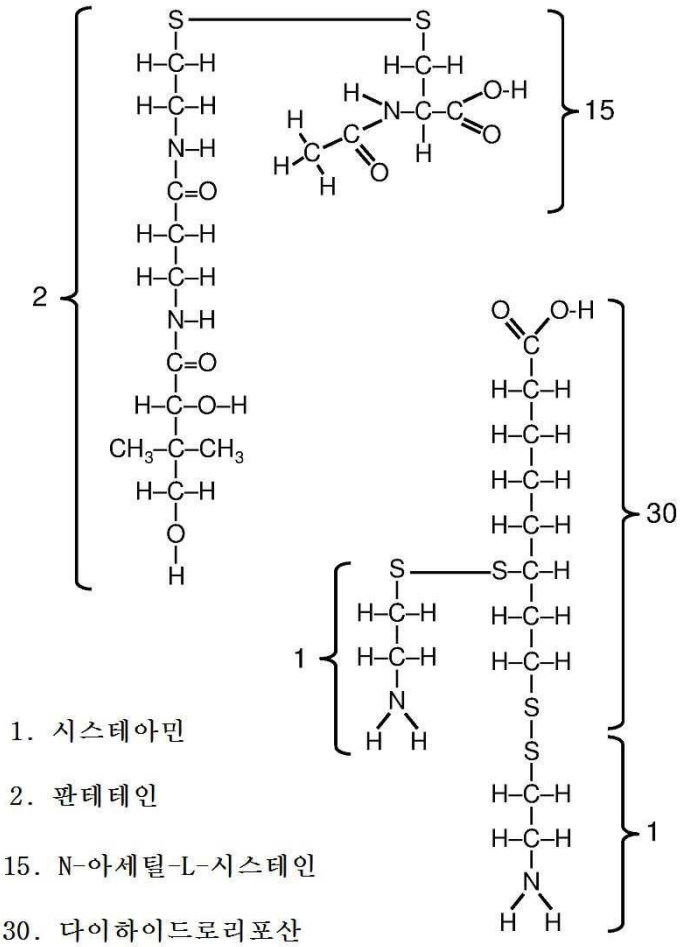


2. 판테테인

6. N-아세틸시스테아민

12. L-시스테인

도면8



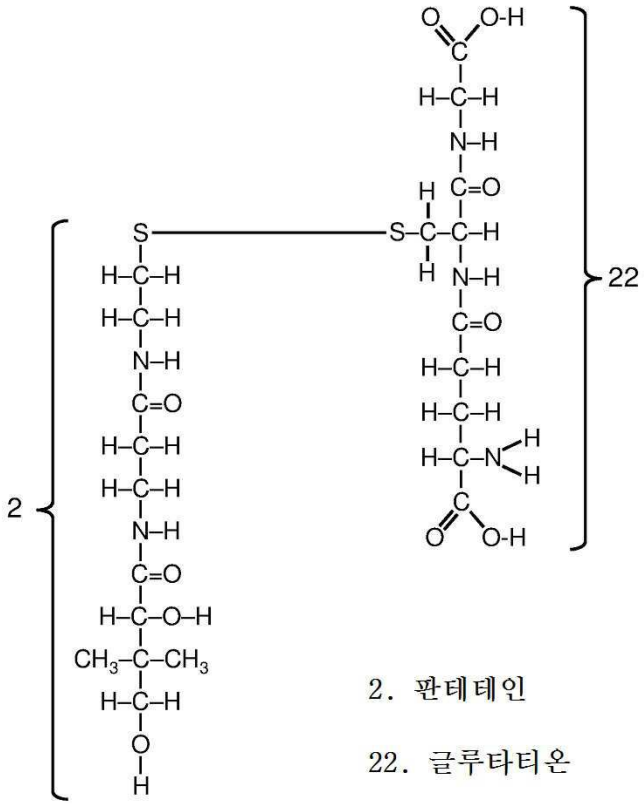
1. 시스테아민

2. 판테테인

15. N-아세틸-L-시스테인

30. 다이하이드로리포산

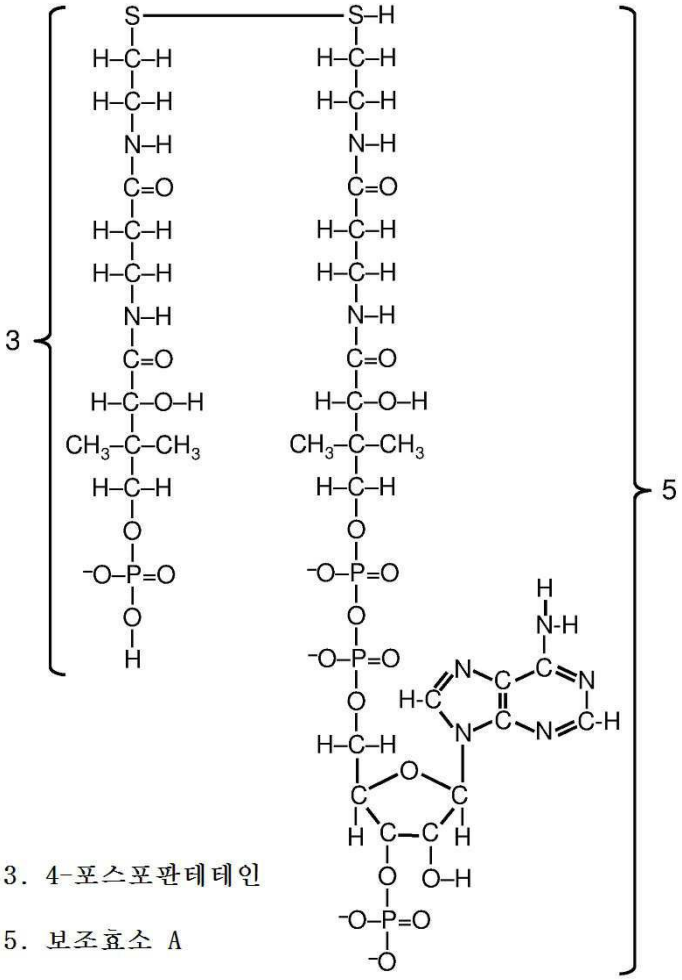
도면9



2. 판테테인

22. 글루타티온

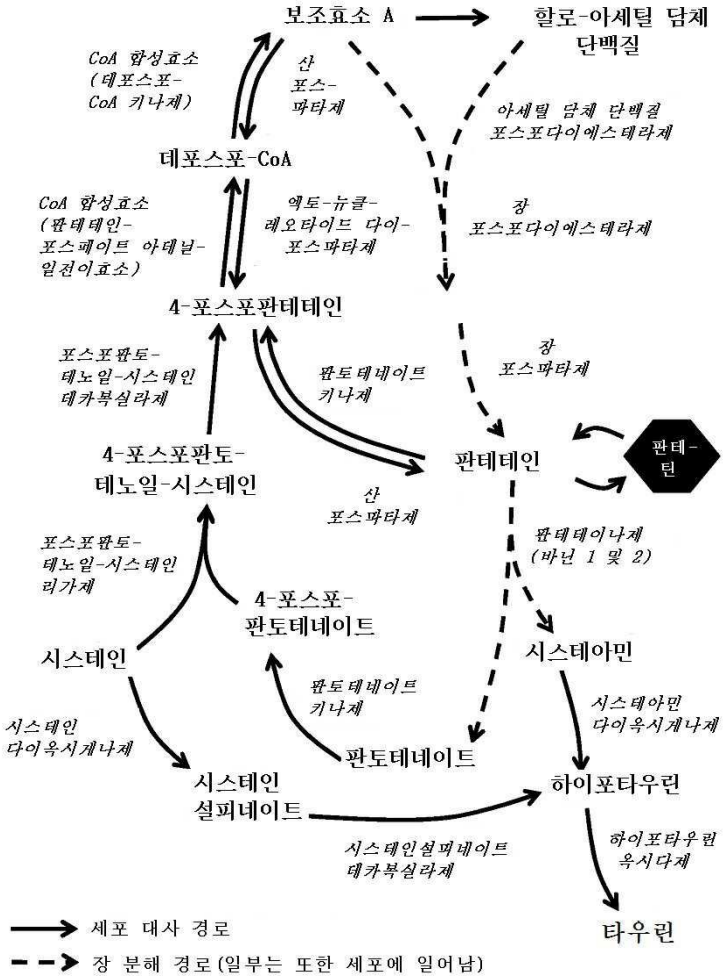
도면10



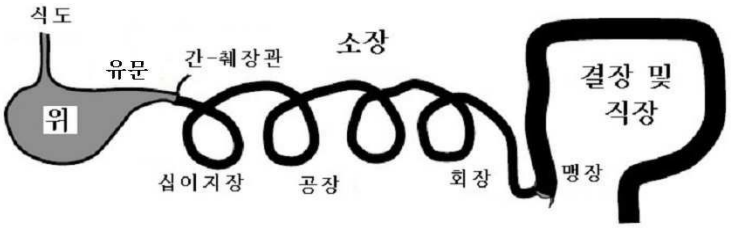
3. 4-포스포판테테인

5. 보조효소 A

도면11


보조효소 A
할로-아세틸 담체 단백질
CoA 합성효소 (데포스포-CoA 키나제)
산 포스-파타제
아세틸 담체 단백질 포스포다이에스테라제
데포스포-CoA
CoA 합성효소 (판테테인-포스페이트 아데닐-일전이효소)
엑토-뉴클-레오타이드 다이-포스파타제
장 포스포다이에스테라제
4-포스포판테테인
포스포판토-테노일-시스테인 데카복실라제
판토테네이트 키나제
장 포스파타제
4-포스포판토-테노일-시스테인
판테테인
판테-틴
산 포스파타제
판테테이나제 (바닌 1 및 2)
포스포판토-테노일-시스테인 리가제
4-포스포-판토테네이트
시스테인
시스테아민
판토테네이트 키나제
시스테인 다이옥시게나제
판토테네이트
시스테아민 다이옥시게나제
시스테인 설피네이트
하이포타우린
시스테인설피네이트 데카복실라제
하이포타우린 옥시다제
타우린
세포 대사 경로
장 분해 경로(일부는 또한 세포에 일어남)

도면12



		위	소장	결장 및 직장
해부구조	길이:	0.25 – 0.3 미터	3.5 – 8.8 m	1.5 m
	직경:	1 - 1.3 cm (유문)	2 - 3 cm	8 cm
	표면적:	<1 제곱미터	30 제곱미터	2 제곱미터
	정맥 배액:	간(문맥 순환)	간(문맥 순환)	간, 심장으로 배액되는 ⅔ 직장 제외
생리학적	pH:	1 – 2 (식사 후 4-5)	5.5 - 6.5 (십이지장) 6.5 - 7.4 (공장, 회장)	5.7 – 7.2
	GSH 수준:	매우 낮음	높은(담즙에서 3-4mM)	중간
	식품 이행 시간:	절식 시 1 – 40분 식사 후 3 – 5시간	3 – 4시간	15 – 40 시간
	장내 세균:	희박(100 – 10,000/㎖)	회장까지 희박 (100-10,00/㎖)	치밀 (~1000억/㎖)

시스테아민 제형 및 흡수 / 수송체 판테테이나제	RNA	단백질	RNA	단백질	RNA	단백질
VNN1:	2	낮음	91-153	0 - 중간	13	0 - 낮음
VNN2:	10	낮음	3	중간	3 - 29	0 – 낮음
VNN3:	1	높음	0	높음	0 - 5	중간 – 높음
OCT1:	0	중간	0	중간	0 – 1	중간
OCT2:	0	0	0	0	0	0
OCT3:	4	중간	2 – 3	중간	2 – 4	중간 – 높음

도면13

시스테아민 전구체의 분류		시스테아민을 생성하는 단계				증강제	약동학적 특성
카테고리	성분	#	다이설파이드 환원	판테테인으로 이화작용	판테테이나제 절단		
시스테아민 혼합된 다이설파이드	시스테아민 + 판테테인	2	요구됨	요구되지 않음	½ 환원된 티올 요구됨	RA PI	신속 및 더 느린 시스테아민 생성, 산화환원
	시스테아민 + 4PP, dp-coA 또는coA	2	요구됨	½ 환원된 티올 요구됨	½ 환원된 티올 요구됨	RA PI	
	시스테아민 + 다른 티올 또는 다이티올	1 2	요구됨	요구되지 않음	요구되지 않음	RA	신속한 시스테아민 생성, 산화환원
판테테인 다이설파이드	판테테인 + 판테테인	2	요구됨	요구되지 않음	모든 환원된 티올 요구됨	RA PI	산화환원 수준, 판테테이나제, 기타 효소에 따른 더 느린 시스테아민 생성
	판테테인 + 4PP, dp-coA 또는coA	2	요구됨	½ 환원된 티올 요구됨	모든 환원된 티올 요구됨	RA PI	
	판테테인 + 다른 티올 또는 다이티올	1 2	요구됨	요구되지 않음	½ 환원된 티올 요구됨	RA PI	
다른 다이설파이드	4PP, dp-coA 또는coA + 4PP, dp-coA또는coA	2	요구됨	모든 환원된 티올 요구됨	모든 환원된 티올 요구됨	RA PI	산화환원, 수종의 효소에 따른 느린 시스테아민 생성
	4PP, dp-coA또는coA+ 다른 티올 또는 다이티올	1 2	요구됨	½ 환원된 티올 요구됨	½ 환원된 티올 요구됨	RA PI	

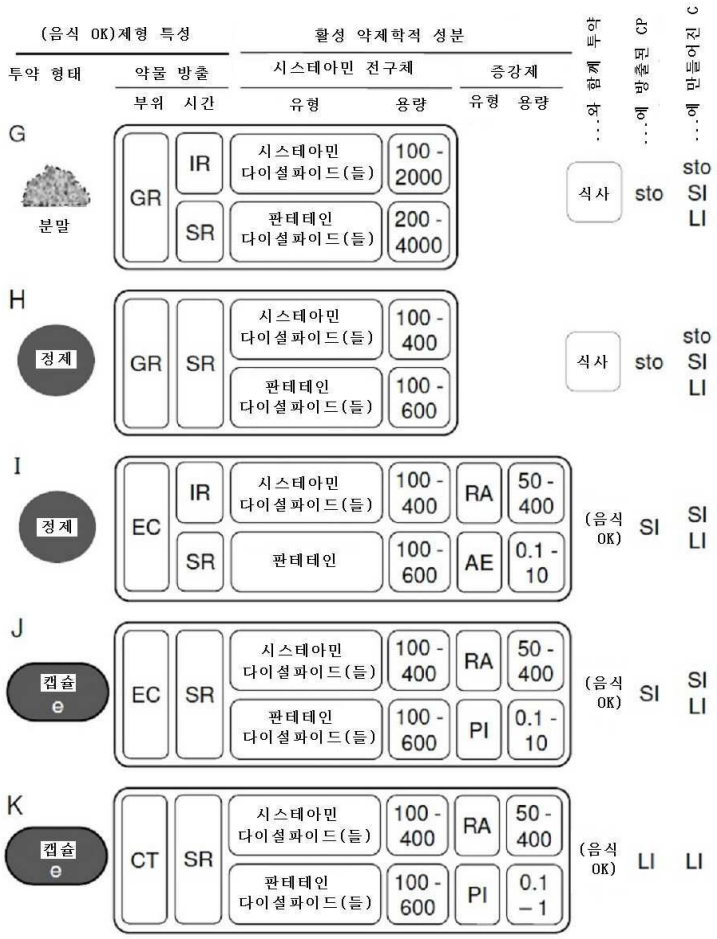
약어: 4PP = 4-포스포판테테인; dp-coA = 데포스포-coA; coA = 보조효소 A; RA = 환원계; PI = 판테테이나제 유도제

도면14



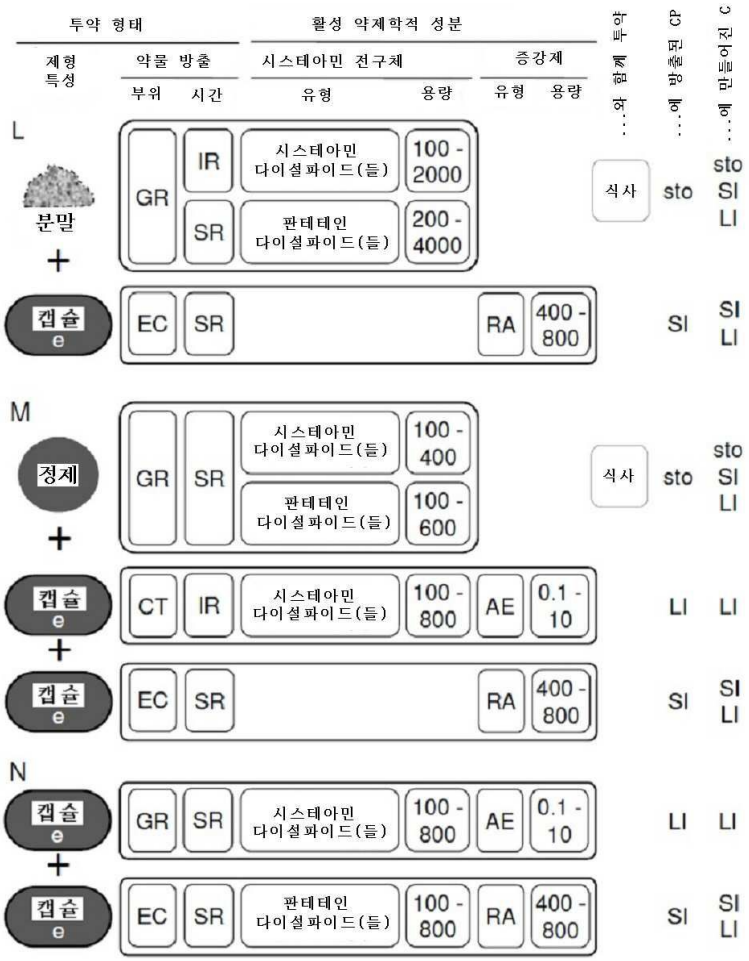
GR: 위체류형, IR: 즉시 방출, SR: 서방출, EC: 장용 코팅됨,
CT: 표적화된 결장, 4PP: 4-포스포판테테인,
de-coA: dp-coA : 데포스포-보조효소 A; RA: 환원제,
PI: 판테테이나제 유도제, sto: 위, SI: 소장,
LI: 대장, CP: 시스테아민 전구체, C: 시스테아민.

도면15



약어에 대해서는 도 13 참조, AE: 흡수 증강제, 용량은 밀리그램 단위이다.

도면16



약어에 대해서는 도 13 및 도 14 참조. 용량은 밀리그램 단위이다.

도면17

#	티올류(관용명)	CAS#	화학식	MW
1	시스테아민	60-23-1	C2 H7 N S	77.15
2	판테테인	496-65-1	C11 H22 N2 O4 S	278.37
3	4-포스포판테테인	2226-71-3	C11 H23 N2 O7 P S	358.35
4	데포스포-보조효소 A	3633-59-8	C21 H35 N7 O13 P2 S	687.55
5	보조효소 A	85-61-0	C21 H36 N7 O16 P3 S	1075.99
6	N-아세틸시스테아민	1190-73-4	C4 H9 N O S	119.185
7	알릴 머캅탄	870-23-5	C3 H6 S	74.145
8	푸르푸릴 머캅탄	98-02-2	C5 H6 O S	114.165
9	벤질 머캅탄	100-53-8	C7 H8 S	124.203
10	티오터피네올	71159-90-5	C10 H18 S	170.31
11	3-머캅토피루베이트	2464-23-5	C3 H4 O3 S	119.12
12	L-시스테인	52-90-4	C3 H7 N O2 S	121.15
13	L-시스테인 에틸 에스터 HCl	868-59-7	C5 H11 N O2 S * HCl	185.672
14	L-시스테인 메틸 에스터 HCl	18598-63-5	C4 H9 N O2 S * HCl	171.646
15	N-아세틸-L-시스테인	7218-04-4	C5 H9 N O3 S	163.195
16	N-아세틸시스테인 에틸 에스터	59587-09-6	C7 H13 N O3 S	191.25
17	N-아세틸시스테인 아마이드	38520-57-9	C5 H10 N2 O2 S	162.21
18	L-호모시스테인	6027-13-0	C4 H9 N O2 S	135.185
19	시스테인글리신	19246-18-5	C5 H10 N2 O3 S	178.21
20	γ-글루타밀시스테인	686-58-8	C8 H14 N2 O5 S	250.272
21	γ-글루타밀시스테인 에틸 에스터	114627-30-4	C10 H18 N2 O5 S	278.325
22	글루타티온	70-18-8	C10 H17 N3 O6 S	307.32
23	글루타티온 모노에틸 에스터	118421-50-4	C12 H21 N3 O6 S	335.377
24	글루타티온 다이에틸 에스터	97451-40-6	C14 H25 N3 O6 S	363.43
25	머캅토에틸글루콘아마이드	3786-84-3	C8 H17 N O6 S	255.289
26	티오살리실산	147-93-3	C7 H6 O2 S	154.186
27	티오시스테인	5652-32-4	C3 H7 N O2 S2	153.223
28	티오프로닌	1953-02-2	C5 H9 N O3 S	163.195
29	다이에틸다이티오카밤산	147-84-2	C5 H11 N S2	149.277
	다이티올류(관용명)	CAS#	화학식	MW
30	다이하이드로리포산	462-20-4	C8 H16 O2 S2	208.341
31	메조-2,3-다이머캅토숙신산	304-55-2	C4 H6 O4 S2	182.218
32	2,3-다이머캅토프로판설폰산	74-61-3	C3 H8 O3 S3	188.289
33	2,3-다이머캅토-1-프로판올	59-52-9	C3 H8 S2 O	124.225
34	부실라민	65002-17-7 R	C7 H13 N O3 S2	223.313

도면18

다이설파이드 표 1A
시스테아민 다이설파이드

티올류	MW (달톤)	시스테아민 수율		
		#	퍼센트	단계
1 + 2	353.52	2	43.6%	1/2
1 + 3	433.50	2	35.6%	1/3
1 + 4	762.70	2	20.2%	1/4
1 + 5	1151.14	2	13.4%	1/4+
1 + 6	194.34	2	79.4%	1/2
1 + 7	149.30	1	51.7%	1
1 + 8	189.32	1	40.8%	1
1 + 11	194.27	1	39.7%	1
1 + 12	196.30	1	39.3%	1
1 + 9	199.35	1	38.7%	1
1 + 33	199.38	1	38.7%	1
1 + 18	210.34	1	36.7%	1
1 + 29	224.43	1	34.4%	1
1 + 27	228.37	1	33.8%	1
1 + 26	229.34	1	33.6%	1
1 + 17	237.36	1	32.5%	1
1 + 28	238.35	1	32.4%	1
1 + 15	238.35	1	32.4%	1
1 + 10	245.46	1	31.4%	1
1 + 14	246.80	1	31.3%	1
1 + 19	253.36	1	30.5%	1
1 + 31	257.37	1	30.0%	1
1 + 13	260.82	1	29.6%	1
1 + 32	263.44	1	29.3%	1
1 + 16	266.40	1	29.0%	1
1 + 30	283.49	1	27.2%	1
1 + 34	298.46	1	25.8%	1
1 + 20	325.42	1	23.7%	1
1 + 25	330.44	1	23.3%	1
1 + 21	353.48	1	21.8%	1
1 + 35	359.54	1	21.5%	1
1 + 22	382.47	1	20.2%	1
1 + 23	410.53	1	18.8%	1
1 + 24	438.58	1	17.6%	1

다이설파이드 표 1B
판테테인 다이설파이드

티올류	MW (달톤)	시스테아민 수율		
		#	퍼센트	단계
2 + 2	554.74	2	27.8%	2/2
2 + 3	634.72	2	24.3%	2/3
2 + 4	963.92	2	16.0%	2/4
2 + 5	1352.36	2	11.4%	2/4+
2 + 6	395.56	2	39.0%	2/2
2 + 7	350.52	1	22.0%	2
2 + 8	390.54	1	19.8%	2
2 + 11	395.49	1	19.5%	2
2 + 12	397.52	1	19.4%	2
2 + 9	400.57	1	19.3%	2
2 + 33	400.60	1	19.3%	2
2 + 18	411.56	1	18.7%	2
2 + 29	425.65	1	18.1%	2
2 + 27	429.59	1	18.0%	2
2 + 26	430.56	1	17.9%	2
2 + 17	438.58	1	17.6%	2
2 + 28	439.57	1	17.6%	2
2 + 15	439.57	1	17.6%	2
2 + 10	446.68	1	17.3%	2
2 + 14	448.02	1	17.2%	2
2 + 19	454.58	1	17.0%	2
2 + 31	458.59	1	16.8%	2
2 + 13	462.04	1	16.7%	2
2 + 32	464.66	1	16.6%	2
2 + 16	467.62	1	16.5%	2
2 + 30	484.71	1	15.9%	2
2 + 34	499.68	1	15.4%	2
2 + 20	526.64	1	14.6%	2
2 + 25	531.66	1	14.5%	2
2 + 21	554.70	1	13.9%	2
2 + 35	560.76	1	13.8%	2
2 + 22	583.69	1	13.2%	2
2 + 23	611.75	1	12.6%	2
2 + 24	639.80	1	12.1%	2

도면19

다이설파이드 표 1C
4-포스포판테테인 다이설파이드

티올류	MW (달톤)	시스테아민 수율		
		#	퍼센트	단계
3 + 3	714.70	2	21.6%	3/3
3 + 4	1043.90	2	14.8%	3/4
3 + 5	1432.34	2	10.8%	3/4+
3 + 6	475.54	2	32.4%	3/2
3 + 7	430.50	1	17.9%	3
3 + 8	470.52	1	16.4%	3
3 + 11	475.47	1	16.2%	3
3 + 12	477.50	1	16.2%	3
3 + 9	480.55	1	16.1%	3
3 + 33	480.58	1	16.1%	3
3 + 18	491.54	1	15.7%	3
3 + 29	505.63	1	15.3%	3
3 + 27	509.57	1	15.1%	3
3 + 26	510.54	1	15.1%	3
3 + 17	518.56	1	14.9%	3
3 + 28	519.55	1	14.8%	3
3 + 15	519.55	1	14.8%	3
3 + 10	526.66	1	14.6%	3
3 + 14	528.00	1	14.6%	3
3 + 19	534.56	1	14.4%	3
3 + 31	538.57	1	14.3%	3
3 + 13	542.02	1	14.2%	3
3 + 32	544.64	1	14.2%	3
3 + 16	547.60	1	14.1%	3
3 + 30	564.69	1	13.7%	3
3 + 34	579.66	1	13.3%	3
3 + 20	606.62	1	12.7%	3
3 + 25	611.64	1	12.6%	3
3 + 21	634.68	1	12.2%	3
3 + 35	640.74	1	12.0%	3
3 + 22	663.67	1	11.6%	3
3 + 23	691.73	1	11.2%	3
3 + 24	719.78	1	10.7%	3

다이설파이드 표 1D
데포스포-보조효소 A 다이설파이드

티올류	MW (달톤)	시스테아민 수율		
		#	퍼센트	단계
4 + 4	1373.10	2	11.2%	4/4
4 + 5	1761.54	2	8.8%	4/4+
4 + 6	804.74	2	19.2%	4/2
4 + 7	759.70	1	10.2%	4
4 + 8	799.72	1	9.6%	4
4 + 11	804.67	1	9.6%	4
4 + 12	806.70	1	9.6%	4
4 + 9	809.75	1	9.5%	4
4 + 33	809.78	1	9.5%	4
4 + 18	820.74	1	9.4%	4
4 + 29	834.83	1	9.2%	4
4 + 27	838.77	1	9.2%	4
4 + 26	839.74	1	9.2%	4
4 + 17	847.76	1	9.1%	4
4 + 28	848.75	1	9.1%	4
4 + 15	848.75	1	9.1%	4
4 + 10	855.86	1	9.0%	4
4 + 14	857.20	1	9.0%	4
4 + 19	863.76	1	8.9%	4
4 + 31	867.77	1	8.9%	4
4 + 13	871.22	1	8.9%	4
4 + 32	873.84	1	8.8%	4
4 + 16	876.80	1	8.8%	4
4 + 30	893.89	1	8.6%	4
4 + 34	908.86	1	8.5%	4
4 + 20	935.82	1	8.2%	4
4 + 25	940.84	1	8.2%	4
4 + 21	963.88	1	8.0%	4
4 + 35	969.94	1	8.0%	4
4 + 22	992.87	1	7.8%	4
4 + 23	1020.93	1	7.6%	4
4 + 24	1048.98	1	7.4%	4

도면20

다이설파이드 표 1E
보조효소 A 다이설파이드

티올류	MW (달톤)	시스테아민 수율		
		#	퍼센트	단계
5 + 5	2149.98	2	7.2%	4+/4+
5 + 6	1193.18	2	12.9%	4+/2
5 + 7	1148.14	1	6.7%	4+
5 + 8	1188.16	1	6.5%	4+
5 + 11	1193.11	1	6.5%	4+
5 + 12	1195.14	1	6.5%	4+
5 + 9	1198.19	1	6.4%	4+
5 + 33	1198.22	1	6.4%	4+
5 + 18	1209.18	1	6.4%	4+
5 + 29	1223.27	1	6.3%	4+
5 + 27	1227.21	1	6.3%	4+
5 + 26	1228.18	1	6.3%	4+
5 + 17	1236.20	1	6.2%	4+
5 + 28	1237.19	1	6.2%	4+
5 + 15	1237.19	1	6.2%	4+
5 + 10	1244.30	1	6.2%	4+
5 + 14	1245.64	1	6.2%	4+
5 + 19	1252.20	1	6.2%	4+
5 + 31	1256.21	1	6.1%	4+
5 + 13	1259.66	1	6.1%	4+
5 + 32	1262.28	1	6.1%	4+
5 + 16	1265.24	1	6.1%	4+
5 + 30	1282.33	1	6.0%	4+
5 + 34	1297.30	1	5.9%	4+
5 + 20	1324.26	1	5.8%	4+
5 + 25	1329.28	1	5.8%	4+
5 + 21	1352.32	1	5.7%	4+
5 + 35	1358.38	1	5.7%	4+
5 + 22	1381.31	1	5.6%	4+
5 + 23	1409.37	1	5.5%	4+
5 + 24	1437.42	1	5.4%	4+

다이설파이드 표 1F
N-아세틸시스테아민 다이설파이드

티올류	MW (달톤)	시스테아민 수율		
		#	퍼센트	단계
6 + 6	236.37	2	65.3%	2/2
6 + 7	191.33	1	40.3%	2
6 + 8	231.35	1	33.3%	2
6 + 11	236.31	1	32.6%	2
6 + 12	238.34	1	32.4%	2
6 + 9	241.39	1	32.0%	2
6 + 33	241.41	1	32.0%	2
6 + 18	252.37	1	30.6%	2
6 + 29	266.46	1	29.0%	2
6 + 27	270.41	1	28.5%	2
6 + 26	271.37	1	28.4%	2
6 + 17	279.40	1	27.6%	2
6 + 28	280.38	1	27.5%	2
6 + 15	280.38	1	27.5%	2
6 + 10	287.50	1	26.8%	2
6 + 14	288.83	1	26.7%	2
6 + 19	295.39	1	26.1%	2
6 + 31	299.40	1	25.8%	2
6 + 13	302.86	1	25.5%	2
6 + 32	305.47	1	25.3%	2
6 + 16	308.44	1	25.0%	2
6 + 30	325.53	1	23.7%	2
6 + 34	340.50	1	22.7%	2
6 + 20	367.46	1	21.0%	2
6 + 25	372.47	1	20.7%	2
6 + 21	395.51	1	19.5%	2
6 + 35	401.58	1	19.2%	2
6 + 22	424.51	1	18.2%	2
6 + 23	452.56	1	17.0%	2
6 + 24	480.61	1	16.1%	2

도면21

표 2A. 다이티올-함유 다이설파이드는 2개의 시스테아민을 수득

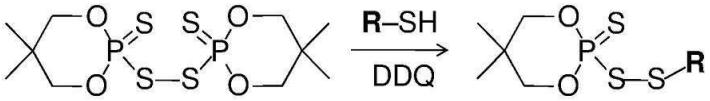
다이티올 + 티올 + 티올	MW 범위 (달톤)	시스테아민 수율 (범위)
30 + (티올 1-6 중 임의) + (티올 1-6 중 임의)	358.64 - 2,356.32	6.5% - 43%
31 + (티올 1-6 중 임의) + (티올 1-6 중 임의)	332.52 - 2,330.20	6.6% - 46.4%
32 + (티올 1-6 중 임의) + (티올 1-6 중 임의)	338.59 - 2,336.27	6.6% - 45.6%
33 + (티올 1-6 중 임의) + (티올 1-6 중 임의)	274.53 - 2,272.21	6.8% - 56.2%
34 + (티올 1-6 중 임의) + (티올 1-6 중 임의)	373.61 - 2,371.30	6.5% - 41.3%
예: 30 + 1 + 1	358.64	43.0% (1/1 단계)
예: 30 + 1 + 2	559.86	27.6% (1/2 단계)
예: 30 + 2 + 2	761.08	20.3% (2/2 단계)

표 2B. 다이티올-함유 다이설파이드는 1개의 시스테아민을 수득

다이티올 + 티올 + 티올	MW 범위 (달톤)	시스테아민 수율 (범위)
30 + (티올 1-6 중 임의)+(티올 7-35 중 임의)	355.64 - 1,643.76	0.047 - 0.217
31 + (티올 1-6 중 임의)+(티올 7-35 중 임의)	329.51 - 1,617.64	0.048 - 0.234
32 + (티올 1-6 중 임의)+(티올 7-35 중 임의)	335.58 - 1,623.71	0.048 - 0.230
33 + (티올 1-6 중 임의)+(티올 7-35 중 임의)	271.52 - 1,559.65	0.049 - 0.284
34 + (티올 1-6 중 임의)+(티올 7-35 중 임의)	370.61 - 1,658.73	0.047 - 0.208
예: 30 + 1 + 16	472.74	16.3% (1 단계)
예: 30 + 2 + 16	673.96	11.4% (2 단계)
예: 33 + 1 + 16	388.63	19.9% (1 단계)

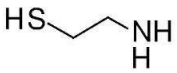
도면22

단계 1: 티올을 활성화

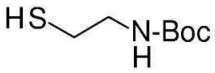


1 2

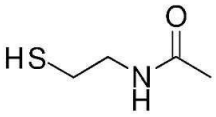
R–SH =



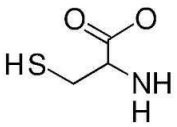
3



4

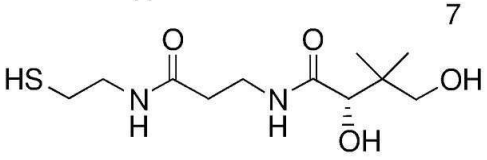


5

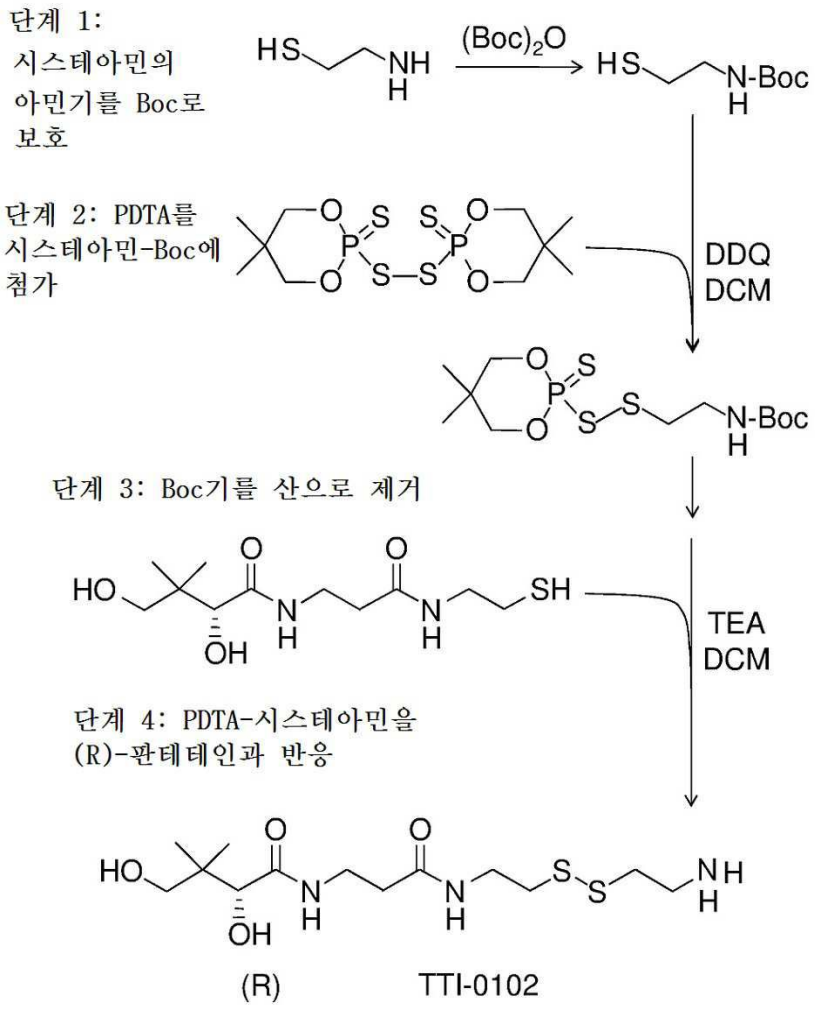


6

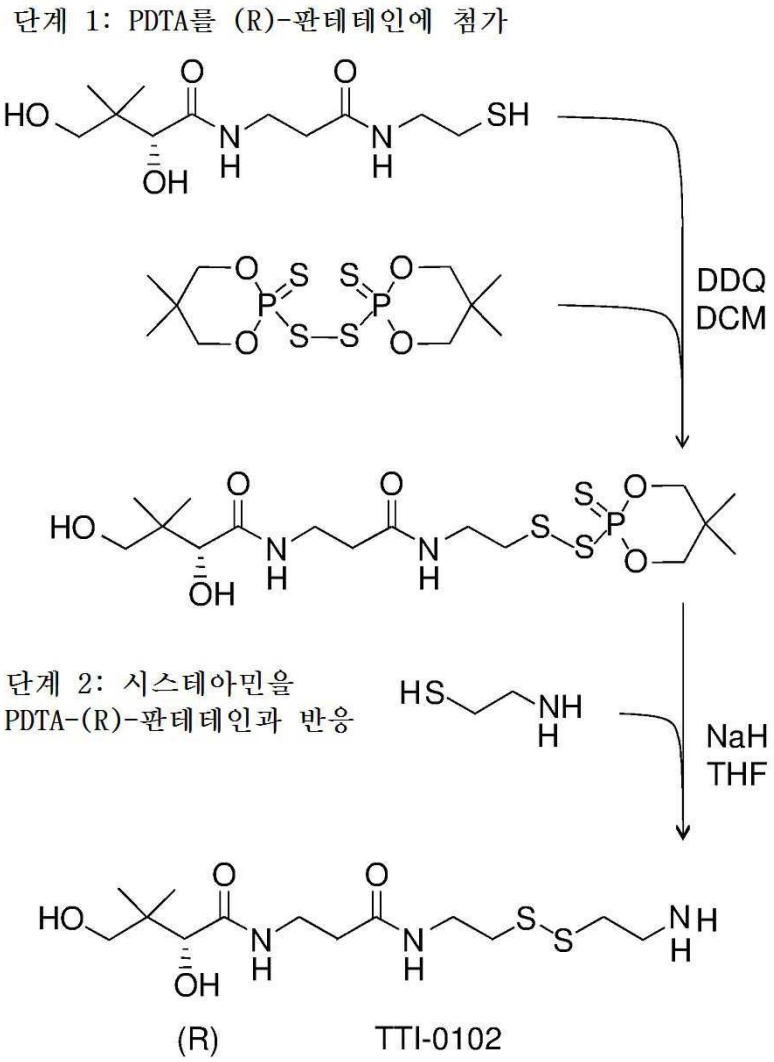
7



도면23

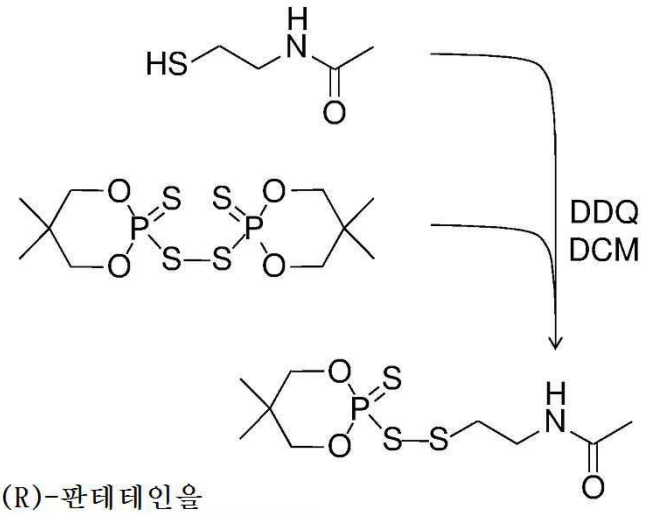

단계 1:
시스테아민의
아민기를 Boc로
보호
HS
NH
H
(Boc)2O
HS
N-Boc
H
단계 2: PDTA를
시스테아민-Boc에
첨가
DDQ
DCM
N-Boc
H
단계 3: Boc기를 산으로 제거
HO
OH
SH
TEA
DCM
단계 4: PDTA-시스테아민을
(R)-판테테인과 반응
HO
OH
NH
H
(R)
TTI-0102

도면24

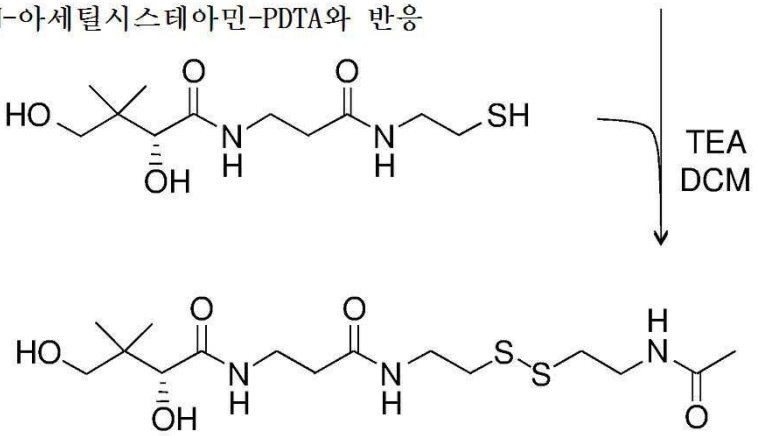

단계 1: PDTA를 (R)-판테테인에 첨가
DDQ
DCM
단계 2: 시스테아민을
PDTA-(R)-판테테인과 반응
NaH
THF
(R)
TTI-0102

도면25

단계 1: PDTA를 N-아세틸시스테아민에 첨가

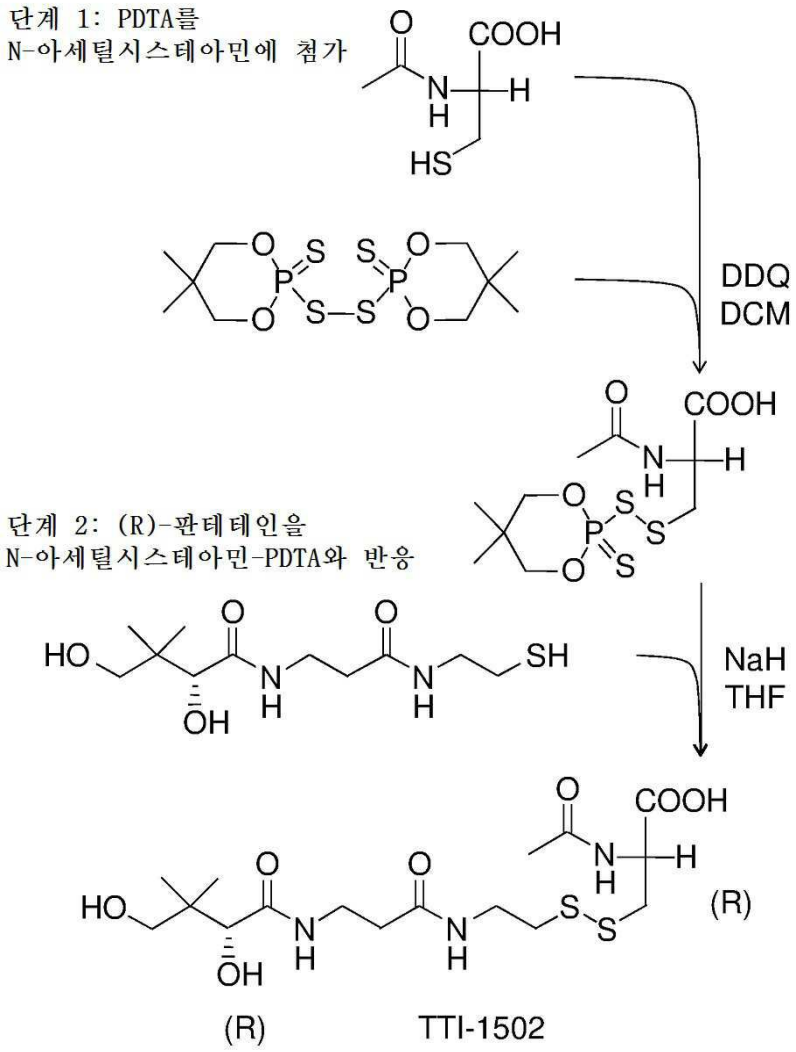


단계 2: (R)-판테테인을
N-아세틸시스테아민-PDTA와 반응



(R) TTI-0602

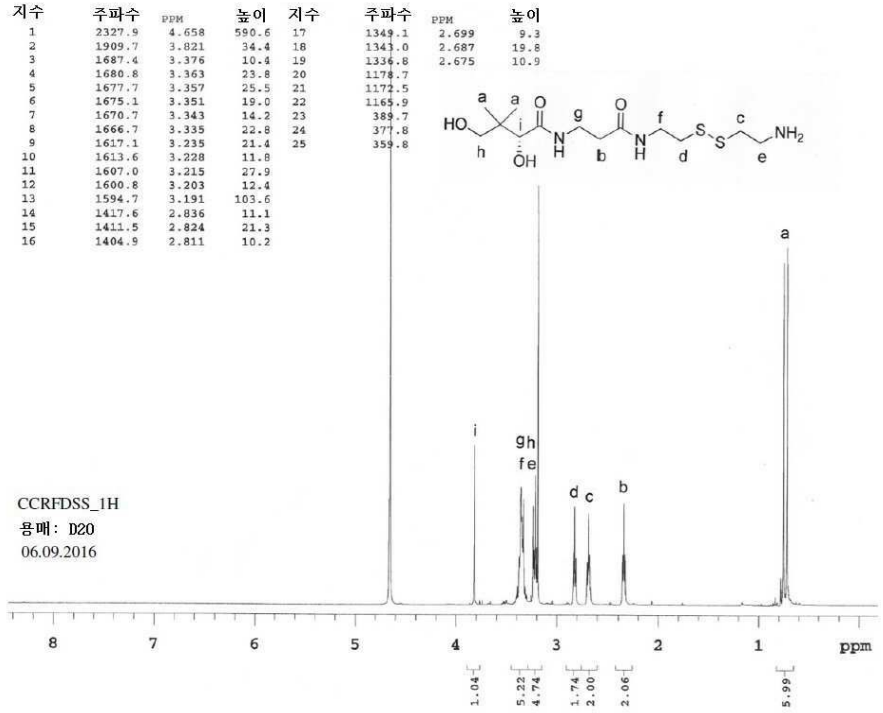
도면26


단계 1: PDTA를
N-아세틸시스테아민에 첨가
DDQ
DCM
단계 2: (R)-판테테인을
N-아세틸시스테아민-PDTA와 반응
NaH
THF
(R)
(R)
TTI-1502

도면27

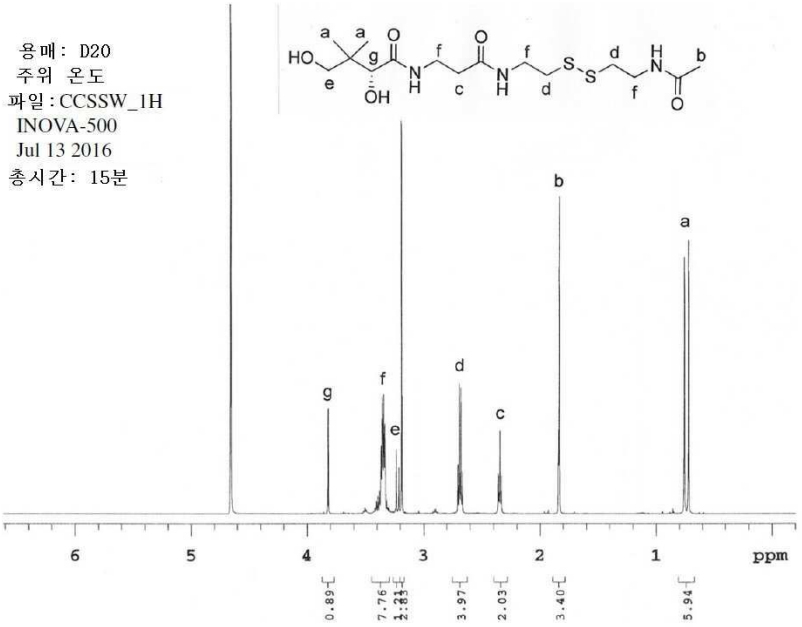
시스테아민-(R)-판테테인 다이설파이드
(TTI-0102)
핵자기공명 스펙트럼 (Varian INVOA-500)

지수	주파수	PPM	높이	지수	주파수	PPM	높이
1	2327.9	4.658	590.6	17	1349.1	2.699	9.3
2	1909.7	3.821	34.4	18	1343.0	2.687	19.8
3	1687.4	3.376	10.4	19	1336.8	2.675	10.9
4	1680.8	3.363	23.8	20	1178.7		
5	1677.7	3.357	25.5	21	1172.5		
6	1675.1	3.351	19.0	22	1165.9		
7	1670.7	3.343	14.2	23	389.7		
8	1666.7	3.335	22.8	24	377.8		
9	1617.1	3.235	21.4	25	359.8		
10	1613.6	3.228	11.8				
11	1607.0	3.215	27.9				
12	1600.8	3.203	12.4				
13	1594.7	3.191	103.6				
14	1417.6	2.836	11.1				
15	1411.5	2.824	21.3				
16	1404.9	2.811	10.2				



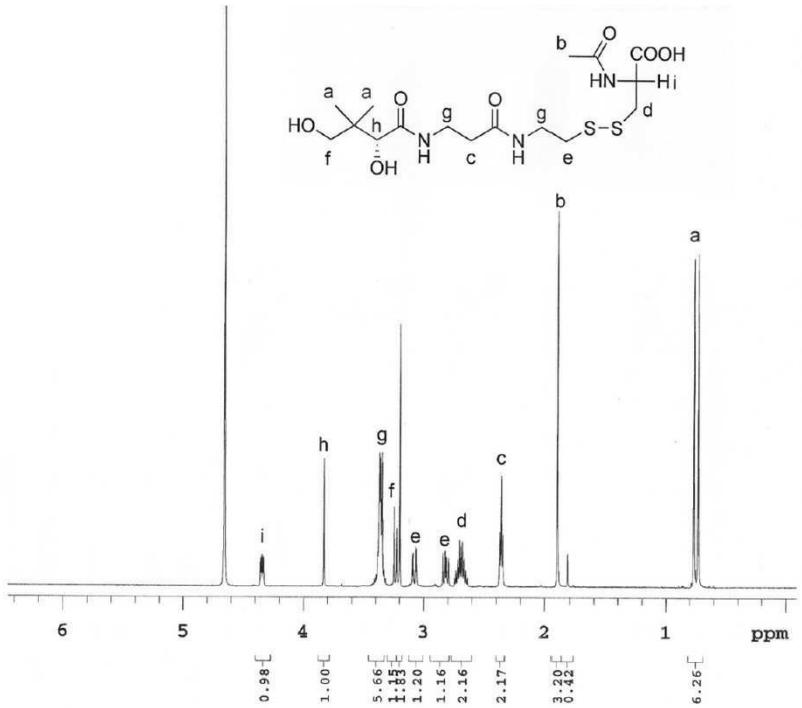
도면28

N-아세틸시스테아민-(R)-판테테인 다이설파이드
(TTI-0602)
핵자기공명 스펙트럼 (Varian INVOA-500)

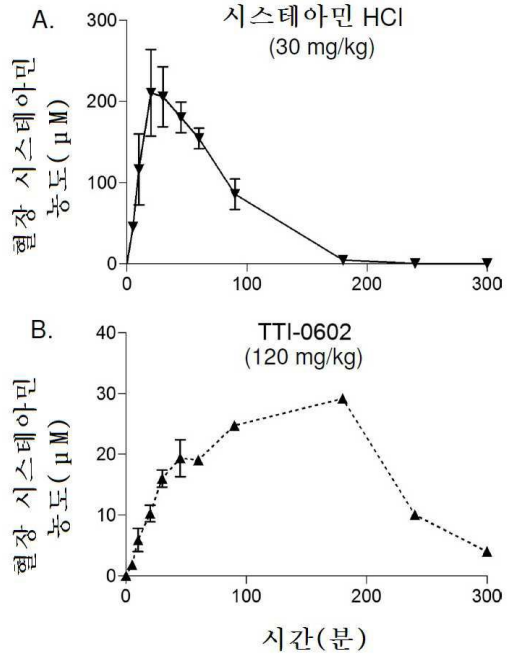


도면29

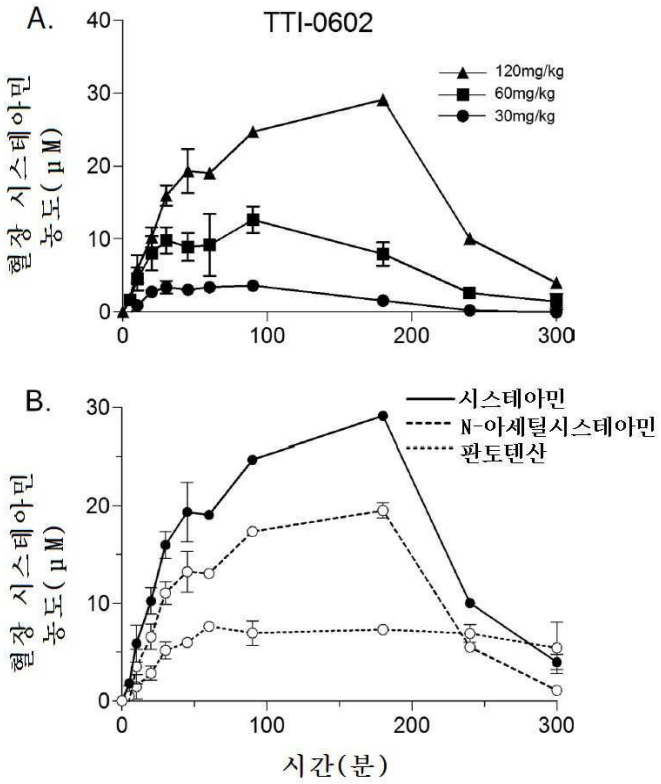
N-아세틸-L-시스테아민-(R)-판테테인 다이설파이드
(TTI-1502)
핵자기공명 스펙트럼 (Varian INVOA-500)



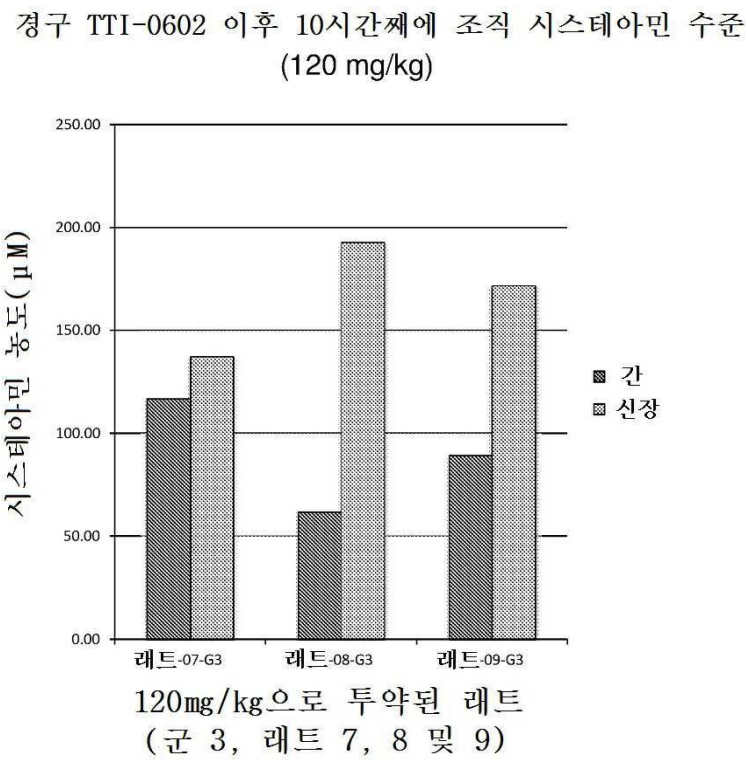
도면30



도면31


A.
TTI-0602
120mg/kg
60mg/kg
30mg/kg
혈장 시스테아민 농도(μM)
B.
시스테아민
N-아세틸시스테아민
판토텐산
혈장 시스테아민 농도(μM)
시간(분)

도면32


경구 TTI-0602 이후 10시간째에 조직 시스테아민 수준
(120 mg/kg)
시스테아민 농도(μM)
간
신장
래트-07-G3
래트-08-G3
래트-09-G3
120mg/kg으로 투약된 래트
(군 3, 래트 7, 8 및 9)