



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0130455

(43) 공개일자 2015년11월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/198 (2006.01) A23L 1/302 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01) A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01) A61K 31/706 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 47/18 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/198 (2013.01)
A23L 1/302 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7028435

(22) 출원일자(국제) 2014년03월13일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년10월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/026816

(87) 국제공개번호 WO 2014/152016

국제공개일자 2014년09월25일

(30) 우선권주장

61/800,363 2013년03월15일 미국(US)

(71) 출원인

뉴서트 사이언시스, 인크.

미국 37203 테네시주 내슈빌 스위트 580 디비전
스트리트 1600

(72) 발명자

제멜, 마이클

미국 37934 테네시주 녹스빌 노쓰 몬티첼로 درا
이브 11500

브룩바우어, 안트예

미국 37922 테네시주 녹스빌 사우쓰 노쓰쇼어 드
라이브 8922

(74) 대리인

양영준, 김영

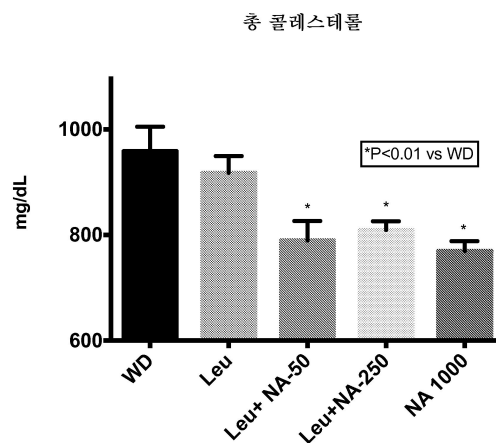
전체 청구항 수 : 총 103 항

(54) 발명의 명칭 지질 수준을 감소시키는 류신 및 니코틴산

(57) 요약

본원은 고지혈증 병태를 치료하는데 유용한 조성물, 방법, 및 키트를 제공한다. 그러한 조성물은 상승작용적 양의 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물을 류신 및/또는 류신 대사물과 조합으로, 레스베라트롤과 함께 또는 레스베라트롤 없이 함유할 수 있다.

대표도 - 도5



(52) CPC특허분류

A23L 1/3051 (2013.01)

A61K 31/05 (2013.01)

A61K 31/455 (2013.01)

A61K 31/706 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 47/183 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A23V 2200/30 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

- a. 적어도 약 250 mg의 류신 및/또는 적어도 약 25 mg의 하나 이상의 류신 대사물; 및
- b. 적어도 약 1 mg의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 포함하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 니코틴 아미드가 실질적으로 없는 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 니코틴산 대사물이 실질적으로 없는 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 각각의 니코티닐 CoA, 니코티누르산, 니코티네이트 모노뉴클레오티드, 니코티네이트 아데닌 디뉴클레오티드, 및 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드가 실질적으로 없는 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 조성물 중 성분 (b)가 니코틴산인 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 조성물 중 성분 (a)가 류신인 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물의 양이 약 1 g 미만인 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양이 약 1g 미만인 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양이 약 250 mg 미만인 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양이 약 1-100 mg인 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양이 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 혈청 수준을 약 100 nM 미만으로 달성할 수 있는 것인 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양이 니코틴

산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 혈청 수준을 약 10 nM으로 달성할 수 있는 것인 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양이 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 혈청 수준을 약 1-100 nM으로 달성할 수 있는 것인 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 대상체에서 트리글리세리드 수준, 총 콜레스테롤 또는 LDL 수준을 적어도 약 5% 만큼 감소시키는데 효과적인 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 성분 (a) 및 (b)의 양이, 대상체에 투여될 때 상기 대상체에서 지질 함량을 상승작용적으로 감소시키는 것인 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 성분 (a) 및 성분 (b)가 대상체의 체중 증가의 감소, 대상체의 지방 산화의 증가, 또는 대상체에서 Sirt1 활성화의 증가를 상승작용적으로 향상시키는 것인 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양이 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물의 부재 하에 지질 함량을 감소시키는데 불충분한 것인 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 식품 내 함유되는 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물의 일부가 유리 형태인 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물의 일부가 염 형태인 조성물.

청구항 21

제1항에 있어서, 레스베라트롤을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 22

제1항에 있어서, 경구 투여를 위해 제제화되는 조성물.

청구항 23

제1항에 있어서, 정제, 캡슐, 환제, 과립, 에멀전, 젤, 캡슐 내 캡슐화된 복수의 비드, 분말, 현탁액, 액체, 반액체, 반고체, 시럽, 슬러리 또는 chewable 형태인 조성물.

청구항 24

제1항에 있어서, 성분 (a) 및 성분 (b)가 개별적으로 포장되는 것인 조성물.

청구항 25

제1항에 있어서, 성분 (a) 및 성분 (b)가 혼합되는 것인 조성물.

청구항 26

제1항에 있어서, 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 발린, 이소류신 및 티로신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 각 아미노산이 실질적으로 없는 조성물.

청구항 27

제1항에 있어서, 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 발린, 이소류신 및 티로신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 각 유리 아미노산이 실질적으로 없는 조성물.

청구항 28

제1항에 있어서, 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 발린, 이소류신 및 티로신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 각 유리 아미노산을 약 0.1% 미만으로 함유하는 조성물.

청구항 29

제1항에 있어서, 약 10% 미만의 비-류신 아미노산을 함유하는 조성물.

청구항 30

제1항에 있어서, 하나 이상의 류신 대사물이 케토-이소카프로산 (KIC), 알파-히드록시-이소카프로산, 및 HMB로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 31

제1항에 있어서, 니코틴아미드를 함유하지 않는 조성물.

청구항 32

제1항에 있어서, 지질 축적을 감소시킬 수 있는 하나 이상의 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 하나 이상의 치료제가 HMG-CoA 억제제, 피브레이트, 담즙산 격리제, 에제티미브, 로미타피드, 피토스테롤, CETP 길항제, 오를리스타트, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 34

제1항에 있어서, 조성물 중 성분 (b)에 대한 성분 (a)의 물비가 약 20 초과인 조성물.

청구항 35

제1항에 있어서, 단위 투여량 형태로 제제화되는 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항의 조성물의 단위 투여량의 복수일 공급물 및 수일의 기간에 걸친 상기 복수일 공급물의 투여를 지시하는 지침서를 포함하는 키트.

청구항 37

총 콜레스테롤 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에게 제1항의 조성물을 투여하여 대상체에서 총 콜레스테롤 수준에 영향을 주는 것을 포함하는, 상기 대상체 에서 총 콜레스테롤 수준을 감소시키는 방법.

청구항 38

총 지질 함량의 감소를 필요로 하는 대상체에게 제1항의 조성물을 투여하여 대상체에서 총 지질 함량에 영향을 주는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 총 지질 함량을 감소시키는 방법.

청구항 39

- a. 적어도 약 250 mg의 류신 및/또는 적어도 약 25 mg의 하나 이상의 류신 대사물; 및
- b. 일정량의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 포함하는 조성물로서, 각각의 알라닌, 글리신, 글루탐산, 및 프롤린이 실질적으로 없는 조성물.

청구항 40

- a. 적어도 약 250 mg의 류신 및/또는 약 25 mg 이상의 하나 이상의 류신 대사물; 및
- b. 일정량의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물을 포함하는 조성물로서, 니코틴산 및/또는 니코틴산 대사물의 양이 성분 (a)의 부재 하에 지질 함량을 감소시키는데 불충분한 것인 조성물.

청구항 41

- a. 일정량의 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물; 및
- b. 일정량의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 포함하는 조성물로서,

상기 조성물이 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되고, 또한 대상체에서 지질 함량을 감소시키는데 있어 상기 조성물과 동일한 유효성을 갖는 일정 용량의 니코틴산 단독과 비교하여 투여받는 대상체에서 감소된 정도의 피부 혈관확장을 초래하는 것인 조성물.

청구항 42

- a. 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물; 및
- b. 적어도 약 1 mg의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 포함하는 조성물로서, 상기 조성물 중 성분 (b)에 대한 성분 (a)의 물비가 약 20 초과인 조성물.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 적어도 약 500 mg의 류신 및/또는 적어도 약 200 mg의 하나 이상의 류신 대사물을 포함하는 조성물.

청구항 44

제41항 또는 제42항에 있어서, 적어도 약 250 mg의 류신 및/또는 약 25 mg의 하나 이상의 류신 대사물을 포함하는 조성물.

청구항 45

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 니코틴아미드가 실질적으로 없는 조성물.

청구항 46

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 니코틴산 대사물이 실질적으로 없는 조성물.

청구항 47

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 니코티닐 CoA, 니코티누르산, 니코티네이트 모노뉴클레오타이드, 니코티네이트 아데닌 디뉴클레오타이드, 및 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타드가 실질적으로 없는 조성물.

청구항 48

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 성분 (b)가 니코틴산인 조성물.

청구항 49

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 성분 (a)가 류신인 조성물.

청구항 50

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물의 양이 약 1g 미만인 조성물.

청구항 51

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양이 약 1g 미만인 조성물.

청구항 52

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양이 약 250 mg 미만인 조성물.

청구항 53

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양이 약 1-100 mg인 조성물.

청구항 54

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양이 적어도 약 1 mg인 조성물.

청구항 55

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양이 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 혈청 수준을 약 100 nM 미만으로 달성할 수 있는 것인 조성물.

청구항 56

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양이 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 혈청 수준을 약 10 nM으로 달성할 수 있는 것인 조성물.

청구항 57

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양이 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 혈청 수준을 약 1-100 nM으로 달성할 수 있는 것인 조성물.

청구항 58

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 트리글리세리드 수준, 총 콜레스테롤 또는 LDL 수준을 적어도 약 5% 만큼 감소시키는데 효과적인 조성물.

청구항 59

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 성분 (a) 및 (b)의 양이, 대상체에 투여될 때 상기 대상체에서 지질 함량을 상승작용적으로 감소시키는 것인 조성물.

청구항 60

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 성분 (a) 및 성분 (b)가 대상체의 체중 증가의 감소, 대상체의 지방 산화의 증가, 또는 대상체에서 Sirt1 활성화의 증가를 상승작용적으로 향상시키는 것인 조성물.

청구항 61

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양이 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물의 부재 하에 지질 함량을 감소시키는데 불충분한 것인 조성물.

청구항 62

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 식품 내 함유되는 조성물.

청구항 63

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물의 일부가 유리 형태인 조성물.

청구항 64

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물의 일부가 염 형태인 조성물.

청구항 65

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 레스베라트롤을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 66

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 투여를 위해 제제화되는 조성물.

청구항 67

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 정제, 캡슐, 환제, 과립, 에멀전, 젤, 캡슐 내 캡슐화된 복수의 비드, 분말, 현탁액, 액체, 반액체, 반고체, 시럽, 슬러리 또는 츄어블 형태인 조성물.

청구항 68

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 성분 (a) 및 성분 (b)가 개별적으로 포장되는 것인 조성물.

청구항 69

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 성분 (a) 및 성분 (b)가 혼합되는 것인 조성물.

청구항 70

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 발린, 이소류신 및 티로신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 각 아미노산이 실질적으로 없는 조성물.

청구항 71

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 발린, 이소류신 및 티로신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 각 유리 아미노산이 실질적으로 없는 조성물.

청구항 72

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐

산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 발린, 이소류신 및 티로신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 각 유리 아미노산을 약 0.1% 미만으로 함유하는 조성물.

청구항 73

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 약 10% 미만의 비-류신 아미노산을 함유하는 조성물.

청구항 74

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 류신 대사물이 케토-이소카프로산 (KIC), 알파-히드록시-이소카프로산, 및 HMB로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 75

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 니코틴아미드를 함유하지 않는 조성물.

청구항 76

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 지질 축적을 감소시킬 수 있는 하나 이상의 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 77

제76항에 있어서, 하나 이상의 치료제가 HMG-CoA 억제제, 피브레이트, 담즙산 격리제, 에제티미브, 로미타피드, 피토스테롤, CETP 길항제, 오를리스타트, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 78

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 성분 (b)에 대한 성분 (a)의 물비가 약 20 초과인 조성물.

청구항 79

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 단위 투여량 형태로 제제화되는 조성물.

청구항 80

제39항 내지 제79항 중 어느 한 항의 조성물의 단위 투여량의 복수일 공급물 및 수일의 기간에 걸친 상기 복수일 공급물의 투여를 지시하는 지침서를 포함하는 키트.

청구항 81

총 콜레스테롤 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에게 제39항 내지 제42항 중 어느 한 항의 조성물을 투여하여 대상체에서 총 콜레스테롤 수준에 영향을 주는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 총 콜레스테롤 수준을 감소시키는 방법.

청구항 82

총 지질 함량의 감소를 필요로 하는 대상체에게 제39항 내지 제42항 중 어느 한 항의 조성물을 투여하여 대상체에서 총 지질 함량에 영향을 주는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 총 지질 함량을 감소시키는 방법.

청구항 83

총 콜레스테롤 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에게 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물 및 일정량의 니코틴산 및/또는 니코틴산 대사물을 포함하는 조성물의 일정 용량을 투여하여 대상체에서 총 콜레스테롤 수준에 영향을 주는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 총 콜레스테롤 수준을 감소시키는 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양이 약 250 mg 미만인

방법.

청구항 85

제83항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양이 약 100 mg 미만인 방법.

청구항 86

제83항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양이 약 25 mg 미만인 방법.

청구항 87

제83항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양이 약 10 mg 미만인 방법.

청구항 88

제83항에 있어서, 용량이 단위 용량인 방법.

청구항 89

니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 부작용을 감소시키는 방법으로서, 상기 부작용은 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 투여받는 대상체에서의 피부 혈관확장 증가를 특징으로 하고, 니코틴산 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 투여받는 상기 대상체에게 유효량의 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 조성물이 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 91

제89항에 있어서, 유효량이 적어도 약 500 mg의 류신 및/또는 적어도 약 200 mg의 하나 이상의 류신 대사물을 포함하는 것인 방법.

청구항 92

제89항에 있어서, 유효량이 적어도 약 250 mg의 류신 및/또는 적어도 약 25 mg의 하나 이상의 류신 대사물을 포함하는 것인 방법.

청구항 93

제89항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물이, 단독으로 투여되는 경우 치료량 미만인 방법.

청구항 94

제89항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물이 약 1 g 미만의 양인 방법.

청구항 95

제89항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물이 약 250 mg 미만의 양인 방법.

청구항 96

제89항에 있어서, 니코틴산 및 또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양이 약 1-

100 mg인 방법.

청구항 97

제89항에 있어서, 니코틴산 및 또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양이 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 혈청 수준을 약 1-100 nM으로 달성할 수 있는 것인 방법.

청구항 98

아테롬성동맥경화판 크기의 감소를 필요로 하는 대상체에게 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물 및 일정량의 니코틴산 및/또는 니코틴산 대사물을 포함하는 조성물의 일정 용량을 투여하여 대상체에서 총 아테롬성동맥경화판 크기에 영향을 주는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 아테롬성동맥경화판 크기를 감소시키는 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양이 약 250 mg 미만인 방법.

청구항 100

제98항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양이 약 1-100 mg인 방법.

청구항 101

제98항에 있어서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양이 약 25 mg 미만인 방법.

청구항 102

제98항에 있어서, 조성물이 적어도 약 1년 동안 대상체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 103

제98항에 있어서, 용량이 단위 용량인 방법.

발명의 설명

배경 기술

상호 참조

본 출원은 2013년 3월 15일자로 출원된 미국 특허 가출원 제 61/800,363호를 우선권으로 주장하고, 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

발명의 배경

대사 장애, 예컨대 고지혈증 및 비만, 및 건강 및 사망률에 대한 관련 영향은 공중 보건에 상당한 부담을 제시한다. 예를 들어, 체질량 지수 30 kg/m^2 초과로서 임상적으로 정의되는 비만은, 미국 성인 인구의 35.7%에게서 발생하는 것으로 추정된다. 미국에서, 비만은 매년 대략 110,000-365,000의 사망을 야기하는 것으로 추정된다. 비만은 혈류 중 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 인지질, 및 트리글리세리드를 포함하는 지질의 과잉을 특징으로 하는 고지혈증을 초래할 수 있고, 당뇨병, 혈관 질환, 암, 신질환, 감염성 질환, 외부 원인, 고의적 자해, 신경계 장애, 및 만성 폐질환을 추가로 초래할 수 있다 (문헌 [N Engl J Med 2011; 364:829-841] 참조). 대상체에 중심부 비만 및 2개 이상의 다른 대사 장애 (예컨대 고콜레스테롤, 고혈압 또는 당뇨병)가 존재하는 대사 증후군은, 미국 인구의 25%에게서 발생하는 것으로 추정된다.

비만 및 기타 병태의 증상 중 하나인 고지혈증은 니코틴산을 포함하는 다양한 의약으로 치료될 수 있다. 니코

탄산은 비타민 B3 (니아신)의 형태이다. 고용량 (1-3 g/일)으로 섭취할 경우, 니코틴산은 혈류 중 총 지질, LDL, 콜레스테롤, 트리글리세리드, 및 지단백질을 감소시키거나 또는 HDL 지단백질을 증가시킬 수 있기 때문에 고지혈증을 치료할 수 있다. 이는 또한 아테롬성동맥경화관 진행 및 관상동맥 심장 질환 이환율 및 사망률을 감소시킬 수 있다.

[0006] 그러나, 니코틴산은 유의한 부작용을 가질 수 있고 따라서 일반적으로 잘 허용될 수 없다. 한 유의한 부작용은 중증 피부 혈관확장 및 홍조 반응일 수 있고, 널리 입증된 안전성 및 효능에도 불구하고 결과적으로 드물게 처방된다 (문헌 [Carlson LA. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. J Int Med 2005; 258:94-114] 참조). 부작용은 지속 방출 (SR) 및 연장 방출 (ER) 제제에서 다소 약화되지만, 부작용은 약물 사용을 제한할 정도로 충분히 계속된다. 따라서, 니코틴산의 치료 효과의 감소 없이 니코틴산의 부작용을 감소시킬 절실한 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0007] 발명의 개요

[0008] 본 출원은 대상체에서 고지혈증을 치료하기 위한 조성물, 방법, 및 키트를 제공한다. 조성물, 방법, 및 키트는 류신 및/또는 류신 대사물을 니코틴산과의 조합으로 포함할 수 있다. 본 발명은 고용량의 니코틴산으로 대상체를 치료하는 것의 부정적 부작용을 다룬다.

[0009] 본 발명의 조성물은 경구로 또는 기타 경로, 예컨대 정맥내 투여를 통해 투여될 수 있다. 경구 투여를 위한 조성물은 환제, 정제, 캡슐 등을 포함할 수 있다.

[0010] 한 측면에서, 본 발명은 적어도 약 250 mg의 류신 및/또는 약 25 mg의 하나 이상의 류신 대사물; 및 적어도 약 1 mg의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0011] 본 발명의 또 다른 측면에서, 조성물은 적어도 약 250 mg의 류신 및/또는 약 25 mg의 하나 이상의 류신 대사물; 및 일정량의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 포함하는 것으로 제공되고, 조성물에는 각각의 알라닌, 글리신, 글루탐산, 및 프롤린이 실질적으로 없다.

[0012] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 적어도 약 250 mg의 류신 및/또는 약 25 mg의 하나 이상의 류신 대사물; 및 일정량의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물을 포함하는 조성물을 제공하고, 니코틴산 및/또는 니코틴산 대사물의 양은 성분 (a)의 부재 하에 지질 함량을 감소시키기에 불충분하다.

[0013] 본 발명의 또 다른 측면에서, 조성물은 일정량의 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물; 및 일정량의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 포함하는 것으로 제공되고, 조성물이 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 또한 조성물은 대상체에서 지질 함량을 감소시키는데 있어 조성물과 동일한 유효성을 갖는 일정 용량의 니코틴산 단독과 비교하여 투여받는 대상체에서 감소된 정도의 피부 혈관확장을 초래한다.

[0014] 또 다른 측면에서, 본 발명은 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물; 및 적어도 약 1 mg의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 포함하는 조성물을 추가로 제공하고, 상기 조성물 중 성분 (b)에 대한 성분 (a)의 물비는 약 20 초과이다.

[0015] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 적어도 약 500 mg의 류신 및/또는 적어도 약 200 mg의 하나 이상의 류신 대사물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 250 mg의 류신 및/또는 약 25 mg의 하나 이상의 류신 대사물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물의 양은 약 1 g 미만이다. 일부 실시양태에서, 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물의 양은 3 g 미만이다.

[0016] 본원에 기재된 조성물에는 니코틴아미드가 실질적으로 없을 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물에는 니코틴산 대사물이 실질적으로 없을 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 조성물에는 각각의 니코티닐 CoA, 니코티누르산, 니코티네이트 모노뉴클레오타이드, 니코티네이트 아데닌 디뉴클레오타이드, 및 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드가 실질적으로 없을 수 있다. 일부 실시양태에서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물은 니코틴산이다.

[0017] 본원에 기재된 조성물에는 류신 대사물이 실질적으로 없을 수 있다. 일부 실시양태에서, 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물은 류신이다.

- [0018] 일부 경우에, 본원에 기재된 조성물은 약 1 g 미만일 수 있는 일정량의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양은 약 250 mg 미만일 수 있다. 일부 실시양태에서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양은 약 1-100 mg일 수 있다. 다른 일부 실시양태에서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양은 적어도 약 1 mg일 수 있다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 혈청 수준을 약 100 nM 미만으로 달성할 수 있는 일정량의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 포함할 수 있다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양은 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 혈청 수준을 약 10 nM로 달성할 수 있는 것일 수 있다. 또 다른 측면에서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양은 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 혈청 수준을 약 1-100 nM로 달성할 수 있는 것일 수 있다.
- [0020] 일부 경우에, 본원에 개시된 조성물은 대상체에서 트리글리세리드 수준, 총 콜레스테롤 또는 LDL 수준을 적어도 약 5% 만큼 감소시키는데 효과적일 수 있다. 일부 경우에, 조성물 중 성분 (a) 및 (b)의 양은 대상체에 투여될 때 상기 대상체에서 지질 함량을 상승작용적으로 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 성분 (a) 및 성분 (b)는 대상체의 체중 증가의 감소, 대상체의 지방 산화의 증가, 또는 대상체에서 Sirt1 활성화의 증가를 상승작용적으로 향상시킬 수 있다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양은 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물의 부재 하에 지질 함량을 감소시키는데 불충분할 수 있다.
- [0022] 일부 경우에, 본원에 개시된 조성물은 식품 내 함유될 수 있다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 유리 형태인 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물의 일부를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물의 일부는 염 형태일 수 있다.
- [0024] 본 발명의 일부 측면에서, 조성물은 레스베라트롤을 추가로 포함할 수 있다.
- [0025] 일부 경우에, 조성물은 경구 투여를 위해 제제화될 수 있다. 일부 경우에, 조성물은 정제, 캡슐, 환제, 과립, 에멀전, 젤, 캡슐 내 캡슐화된 복수의 비드, 분말, 현탁액, 액체, 반액체, 반고체, 시럽, 슬러리 또는 츄어블 형태일 수 있다.
- [0026] 일부 경우에, 본원에 기재된 바와 같이 조성물에 포함된 성분 (a) 및 성분 (b)는 개별적으로 포장될 수 있다. 일부 실시양태에서, 성분 (a) 및 성분 (b)는 혼합될 수 있다.
- [0027] 본원에 기재된 조성물에는 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 발린, 이소류신 및 티로신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 각 아미노산이 실질적으로 없을 수 있다. 일부 경우에, 조성물에는 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 발린, 이소류신 및 티로신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 각 유리 아미노산이 실질적으로 없을 수 있다. 일부 경우에, 조성물은 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 발린, 이소류신 및 티로신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 각 유리 아미노산의 약 0.1% 미만을 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 10% 미만의 비-류신 아미노산을 함유할 수 있다.
- [0028] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 바와 같이 조성물에 포함될 수 있는 하나 이상의 류신 대사물은 케토-이소카프로산 (KIC), 알파-히드록시-이소카프로산, 및 HMB로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 니코틴아미드를 함유하지 않을 수 있다.
- [0029] 또 다른 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 지질 축적을 감소시킬 수 있는 하나 이상의 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물에 포함될 수 있는 하나 이상의 치료제는 HMG-CoA 억제제, 피브레이트, 담즙산 격리제, 에세티미브, 로미타피드, 피토스테롤, CETP 길항제, 오를리스타트, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

- [0030] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중 성분 (b)에 대한 성분 (a)의 몰비는 약 20 초과일 수 있다.
- [0031] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 단위 투여량 형태로 제제화될 수 있다.
- [0032] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 본원에 기재된 조성물의 단위 투여량의 복수일 공급물 및 수일의 기간에 걸친 상기 복수일 공급물의 투여를 지시하는 지침서를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0033] 또 다른 측면에서, 본 발명은 총 콜레스테롤 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 조성물을 투여하여 대상체에서 총 콜레스테롤 수준에 영향을 주는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 총 콜레스테롤 수준을 감소시키는 방법을 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 또한 총 지질 함량의 감소를 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 조성물을 투여하여 대상체에서 총 지질 함량에 영향을 주는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 총 지질 함량을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0034] 한 측면에서, 본 발명은 또한 총 콜레스테롤 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에게 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물 및 일정량의 니코틴산 및/또는 니코틴산 대사물을 포함하는 조성물의 일정 용량 투여하여 대상체에서 총 콜레스테롤 수준에 영향을 주는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 총 콜레스테롤 수준을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0035] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용될 수 있는 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양은 약 250 mg 미만일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용될 수 있는 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양은 약 100 mg 미만일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있는 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양은 약 25 mg 미만일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있는 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양은 약 10 mg 미만일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용될 수 있는 조성물의 용량은 단위 용량일 수 있다.
- [0036] 본 발명의 또 다른 측면에서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 부작용을 감소시키는 방법이 개시되고, 부작용은 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 투여받는 대상체에서의 피부 혈관확장 증가를 특징으로 할 수 있고, 방법은 니코틴산 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 투여받을 수 있는 상기 대상체에게 유효량의 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0037] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 방법은 조성물을 경구로 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0038] 일부 경우에, 본원에 기재된 방법에서 사용되는 유효량의 류신 및/또는 류신 대사물은 적어도 약 500 mg의 류신 및/또는 적어도 약 200 mg의 하나 이상의 류신 대사물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효량의 류신 및/또는 류신 대사물은 적어도 약 250 mg의 류신 및/또는 적어도 약 25 mg의 하나 이상의 류신 대사물을 포함할 수 있다.
- [0039] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 단독으로 투여되는 경우 치료량 미만인 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에서 사용되는 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물은 약 1 g 미만인 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용되는 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물은 약 250 mg 미만인 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에서 사용되는 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양은 약 1-100 mg일 수 있다.
- [0040] 일부 경우에, 본원에 기재된 방법은 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 혈청 수준을 약 1-100 nM로 달성할 수 있는 일정량의 니코틴산 및 또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 사용할 수 있다.
- [0041] 본 발명의 또 다른 측면에서, 아테롬성동맥경화판 크기의 감소를 필요로 하는 대상체에서 아테롬성동맥경화판 크기를 감소시키는 방법이 제공된다. 방법은 상기 대상체에게 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물 및 일정량의 니코틴산 및/또는 니코틴산 대사물을 포함하는 조성물의 일정 용량을 투여하여 대상체에서 총 아테롬성동맥경화판 크기에 영향을 주는 것을 포함한다.
- [0042] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있는 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양은 약 250 mg 미만일 수 있다. 일부 실시양태에서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보

시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양은 약 1-100 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양은 약 25 mg 미만일 수 있다.

[0043] 일부 경우에, 본원에 기재된 방법은 적어도 약 1년 동안 대상체에게 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0044] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에서 사용되는 조성물의 용량은 단위 용량일 수 있다.

[0045] **참조로서의 인용**

[0046] 각각의 개별적인 공개문헌, 특허, 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로서 인용된 것과 동일한 정도로, 본 명세서에 언급된 모든 공개문헌, 특허, 및 특허 출원이 본원에 참조로서 인용된다.

도면의 간단한 설명

[0047] 본 발명의 신규한 특징은 특허 첨부된 청구범위에서 제시된다. 본 발명의 원리가 이용되는 예시적 실시양태를 제시하는 하기의 상세한 설명 및 하기와 같은 첨부 도면을 참조로 하여 본 발명의 특징 및 이점을 더 잘 이해할 것이다:

도 1은 니코틴산 및 니코틴아미드 리보시드의 화학 구조를 도시한다.

도 2는 C2C12 근관에서의 Sirt1 활성화에 대한 니코틴산 및 류신, 및/또는 레스베라트롤의 효과를 도시한다. NA는 니코틴산을 나타내고, Leu는 류신을 나타내고, R은 레스베라트롤을 나타낸다. * $p < 0.05$; ** $p = 0.0001$. 데이터는 대조군 값으로부터의 % 변화로 나타났다.

도 3은 3T3-L1 지방세포에서의 P-AMPK/AMPK 비에 대한 니코틴산 및 류신, 및/또는 레스베라트롤의 효과를 도시한다. NA는 니코틴산을 나타내고, Leu는 류신을 나타내고, R은 레스베라트롤을 나타낸다. * $p < 0.01$. 데이터는 대조군 값으로부터의 % 변화로 나타났다.

도 4는 C. 엘레강스 (C. elegans)에서의 지질 수준에 대한 류신 (0.5 mM)/니코틴산 (10 nM)의 효과를 도시한다 (* $p = 0.012$). NA는 니코틴산을 나타내고, Leu는 류신을 나타낸다.

도 5는 LDL 수용체 녹아웃 마우스에서 서구식 식이 (WD)에 첨가된 류신 (Leu, kg 식이 당 24 g), Leu (kg 식이 당 24 g) + 니코틴산 (NA, kg 식이 당 50 mg), Leu (kg 식이 당 24 g) + NA (kg 식이 당 250 mg) 및 NA (kg 식이 당 1,000 mg)로의 4주 치료의 혈장 총 콜레스테롤에 대한 효과를 도시한다.

도 6은 LDL 수용체 녹아웃 마우스에서 서구식 식이 (WD)에 첨가된 류신 (Leu, kg 식이 당 24 g), Leu (kg 식이 당 24 g) + 니코틴산 (NA, kg 식이 당 50 mg), Leu (kg 식이 당 24 g) + NA (kg 식이 당 250 mg) 및 NA (kg 식이 당 1,000 mg)로의 4주 치료의 혈장 콜레스테롤 에스테르에 대한 효과를 도시한다.

도 7은 LDL 수용체 녹아웃 마우스에서 서구식 식이 (WD)에 첨가된 류신 (Leu, kg 식이 당 24 g), Leu (kg 식이 당 24 g) + 니코틴산 (NA, kg 식이 당 50 mg), Leu (kg 식이 당 24 g) + NA (kg 식이 당 250 mg) 및 NA (kg 식이 당 1,000 mg)로의 4주 치료의 혈장 트리글리세리드에 대한 효과를 도시한다.

도 8은 C. 엘레강스의 수명에 대한 니코틴산 및 류신의 효과를 도시한다. NA는 니코틴산을 나타내고, Leu는 류신을 나타낸다. * $p < 0.0001$. 데이터는 시간에 걸친 % 생존으로 나타났다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 본원에서 사용된 용어는 특정한 실시양태를 기재하는 목적을 위한 것일 뿐이며 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 본원에서 사용된 바와 같이, 단수형 (a, an, the)은 문맥상 명확하게 달리 기재하지 않는 한 복수형을 또한 포함함을 의도로 한다. 또한, 용어 "포함하는", "포함한다", "갖는다", "갖는" (including, includes, having, has, with) 또는 이들의 변형된 용어가 상세한 설명 및/또는 청구범위에서 사용되는 정도까지, 그러한 용어들은 용어 "포함하는 (comprising)"과 유사한 방식으로 포괄적인 것으로 의도된다.

[0049] 용어 "약 (about)" 또는 "대략 (approximately)"은 통상의 기술자에 의해 결정된 특정 값에 대해 허용가능한 오차범위 내에 있음을 의미하고, 이는 상기 값이 어떻게 측정 또는 결정되는지, 즉 측정 시스템의 한계에 따라 부분적으로 달라질 것이다. 예를 들어, "약"은 기술 분야의 실시에 따라 하나 이상의 하나의 표준 편차 이내임을 의미할 수 있다. 다르게는, "약"은 주어진 값의 20% 이하, 10% 이하, 5% 이하, 또는 1% 이하의 범위를 의미할 수 있다. 또는, 특히 생물계 또는 생물학적 과정에 관하여, 상기 용어는 값의 배수, 바람직하게는 5배 이내, 및 보다 바람직하게는 2배 이내를 의미할 수 있다. 명세서 및 청구범위 중 특정 값이 기재된 곳에서, 달리 언

급되지 않는 한 용어 "약"은 특정 값에 대한 허용가능한 오차 범위 이내임을 의미하는 것으로 추정되어야 한다.

[0050] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 또는 "개체"는 포유동물을 포함한다. 포유동물의 비제한적 예는 인간, 및 트랜스제닉 및 비-트랜스제닉 마우스를 비롯한 마우스를 포함한다. 본원에 기재된 방법은 전임상 인간 치료 및 수의학적 적용 모두에서 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서 대상체는 포유동물이고, 일부 실시양태에서 대상체는 인간이다. 다른 포유동물은 유인원, 침팬지, 오랑우탄, 원숭이; 길들여진 동물 (애완 동물), 예컨대 개, 고양이, 기니 피그, 햄스터, 마우스, 래트, 토끼 및 페릿; 길들여진 가축, 예컨대 소, 버팔로, 들소, 말, 당나귀, 돼지, 양 및 염소; 또는 전형적으로 동물원에 있는 외래 동물, 예컨대 곰, 사자, 호랑이, 표범, 코끼리, 하마, 리노세로스, 기린, 영양, 나무늘보, 가젤영양, 얼룩말, 누, 프레리 도그, 코알라, 캥거루, 팬더, 자이언트 팬더, 하이에나, 바다표범, 바다사자, 및 코끼리 바다물범을 포함하고 이에 제한되지는 않는다.

[0051] 용어 "투여하다", "투여된", "투여하는", 및 "투여"는, 투여의 정맥내, 동맥내, 경구, 비경구, 협측, 국소, 경피, 직장, 근육내, 피하, 골내, 경점막 또는 복강내 경로를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 관련 기술분야에 공지된 경로를 통해 대상체에게 조성물을 제공하는 것으로서 정의된다. 본원의 특정 실시양태에서, 조성물을 투여하는 경구 경로가 바람직할 수 있다.

[0052] 본원에 사용되는 바와 같이, "작용제" 또는 "생물학적 활성제"는 생물학적, 제약적, 또는 화학적 화합물 또는 다른 모이어티를 지칭한다. 비제한적 예는 단일 또는 복합 유기 또는 무기 분자, 펩티드, 단백질, 펩티드 핵산 (PNA), 올리고뉴클레오타이드 (예를 들어, 아파머 및 폴리뉴클레오타이드 포함), 항체, 항체 유도체, 항체 단편, 비타민 유도체, 탄수화물, 독소, 또는 화학요법 화합물을 포함한다. 다양한 화합물, 예를 들어 소분자 및 올리고머 (예를 들어, 올리고펩티드 및 올리고뉴클레오타이드), 및 다양한 코어 구조에 기초한 합성 유기 화합물이 합성될 수 있다. 또한, 다양한 천연 공급원이 식물 또는 동물 추출물 등과 같은 스크리닝을 위한 화합물을 제공할 수 있다. 통상의 기술자는 본 발명의 작용제의 구조적 본질에 관해서는 어떤 제한도 없음을 용이하게 인식할 수 있다.

[0053] 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은, 하기 정의된 바와 같은 질환 또는 상태 치료를 포함하나 이에 제한되지는 않는 의도된 적용에 영향을 주기에 충분한, 본원에 기재된 화합물의 양을 지칭한다. 치료 유효량은 의도된 적용 (시험관내 또는 생체내), 또는 치료될 대상체 및 질환 상태, 예를 들어 대상체의 체중 및 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 달라질 수 있으며, 이는 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 이 용어는 또한 표적 세포에서 특정한 반응, 예를 들어, 증식의 감소 또는 표적 단백질의 활성의 하향 조절을 유도할 용량에 적용된다. 구체적인 용량은 선택된 특정 화합물, 이어질 투여 요법, 다른 화합물과의 조합 투여 여부, 투여 시점, 투여될 조직 및 수행될 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 것이다.

[0054] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "에너지 대사"는 세포 대사 및 미토콘드리아 생물발생을 포함하는, 신체에서 생화학적 반응을 수반하는 에너지의 변환을 지칭한다. 에너지 대사는 본원에 기재된 다양한 측정, 예를 들어 및 비제한적으로, 체중-손실, 지방-손실, 인슐린 감수성, 지방산 산화, 글루코스 활용, 트리글리세리드 함량, Sirt 1 발현 수준, AMPK 발현 수준, 산화성 스트레스 및 미토콘드리아 바이오매스를 사용하여 정량화될 수 있다.

[0055] 본 발명의 성분, 예를 들어 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 PDE 5 억제제, 류신 및 류신 대사물 (예컨대 HMB), 및 레스베라트롤에 적용되는 용어 "단리된"은, 물질 또는 유사한 물질이 자연적으로 발생하거나 초기에 수득된 곳에서 또한 존재할 수 있는 다른 성분 중 적어도 일부가 결여된 물질의 제조를 지칭한다. 따라서, 예를 들어, 단리된 물질은 공급원 혼합물로부터 그것을 농후하게 하기 위한 정제 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 농후화는 절대적 기준, 예컨대 용액의 부피당 중량으로 측정될 수 있거나, 또는 공급원 혼합물에 존재하는 제2 잠재적 간섭 물질과 관련하여 측정될 수 있다. 본 발명의 실시양태의 농후화를 증가시키는 것은 갈수록 더 바람직하다. 따라서, 예를 들어, 2배 농후화가 바람직하고, 10배 농후화는 더 바람직하고, 100배 농후화는 더 바람직하고, 1000배 농후화는 더욱 더 바람직하다. 물질은 또한 인공 어셈블리의 과정에 의해, 예컨대 화학적 합성에 의해 단리된 상태로 제공될 수 있다.

[0056] 작용제, 활성화제 또는 치료제의 "치료량 미만"은, 의도된 적용에 대해 그 작용제, 활성화제 또는 치료제의 유효량 미만의 양이지만, 또 다른 작용제 또는 치료제의 유효량 또는 치료량 미만과 조합할 경우, 예를 들어, 생성되는 효과적인 효과, 및/또는 감소된 부작용에서 상승작용으로 인해, 원하는 결과를 초래할 수 있다.

[0057] "상승작용적" 또는 "상승작용" 효과는 조합 조성물의 하나 이상의 효과가 각 성분 단독의 하나 이상의 효과보다

크거나, 또는 각 성분 단독의 하나 이상의 효과의 합보다 크도록 하는 것일 수 있다. 상승작용 효과는, 성분 중 하나 단독의 대상체에 대한 효과, 또는 개별 투여시 성분 각각의 상가 효과의 약 10, 20, 30, 50, 75, 100, 110, 120, 150, 200, 250, 350, 또는 500% 또는 초과, 또는 상기 값들의 초과일 수 있다. 효과는 본원에 기재된 임의의 측정가능한 효과일 수 있다.

[0058] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "실질적으로 없는"은 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 1% 미만, 약 0.5% 미만, 0.1% 미만 또는 그 미만의 명시된 성분을 갖는 조성물을 지칭한다. 예를 들어 비-분지쇄 아미노산이 실질적으로 없는 조성물은 약 1% 미만의 비-분지쇄 아미노산 리신을 가질 수 있다. 백분율은 총 조성물의 퍼센트 또는 조성물의 하위세트의 퍼센트로서 결정될 수 있다. 예를 들어, 비-분지쇄 아미노산이 실질적으로 없는 조성물은 총 조성물의 퍼센트로서, 또는 조성물 중 아미노산의 퍼센트로서 1% 미만의 비-분지쇄 아미노산을 가질 수 있다. 백분율은 질량, 몰, 또는 부피 백분율일 수 있다.

[0059] 용어 "임상 유의성" 또는 "임상적으로 유의한"은 정상의 범위를 벗어나는 것으로 간주되고, 일상적인 기능 수행의 장애 및 곤란으로 표시되는 행동 및 증상을 가리킨다. 예를 들어, 임상적으로 유의한 피부 혈관확장은 급성 혈관확장에 대해 2차적인 불편함, 예컨대 홍조, 가려움증 및/또는 자통감에 관한 환자 호소증상을 유도하기에 충분한 수준일 것이다. 피부 혈관확장의 수준은 또한 의학계에 공지된 임의의 방법, 예컨대 문헌 [Saumet J.L. et al., "Non-invasive measurement of skin blood flow: comparison between plethysmography, laser-Doppler flowmeter and heat thermal clearance method" Int. J. Microcirc. Clin. Exp. 1986;5:73-83]에 개시된 레이저-도플러 혈류계를 포함하는 방법에 의해 측정될 수 있다. 피부 혈관확장의 임상적으로 유의한 수준은 또한 통계학적으로 유의한 수준일 수 있다. 피부 혈관확장의 임상적으로 유의한 수준은 또한 통계학적으로 유의하지 않은 수준일 수도 있다.

[0060] 용어 "지질 함량" 또는 "지질 수준"은 대상체의 내부에서 측정된 지질 또는 지단백질 분자의 함량 또는 수준을 지칭한다. 이는 순환 혈류, 또는 체지방의 총량 중 지질 분자의 농도일 수 있다. 지질 또는 지단백질 분자는 트리글리세리드, 콜레스테롤, LDL, 또는 HDL을 포함할 수 있다.

[0061] 조성물

[0062] 본 발명의 조성물은 (i) 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물, 및 (ii) 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 조합물을 포함한다. 조성물은 고지혈증을 치료하는데 사용될 수 있다. 조성물은 지질 수준을 감소시킬 수 있는 하나 이상의 치료제 또는 레스베라트롤을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 성분의 조합물이 지질 함량의 감소, 총 콜레스테롤 수준의 감소, LDL 수준의 감소, 트리글리세리드 수준의 감소 또는 HDL 수준의 증가에 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 성분은 지방 함량의 추가적인 감소 또는 대상체에 감소된 부작용을 초래하는 투여량의 감소를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 상승작용 효과를 제공하도록 제제화된다. 조합물은 지질 함량을 감소시키는데 조성물과 동일한 유효성을 갖는 일정 용량의 니코틴산 단독과 비교하여 대상체에서 피부 혈관확장의 감소된 정도를 유발하면서 지질 함량을 감소시키는데 특히 효과적일 수 있다. 조성물 중 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양은 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물의 부재 하에 치료량 미만일 수 있다.

[0063] 한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물; 및 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물을 포함하고, 조성물은 적어도 약 250 mg의 류신 및/또는 적어도 약 25 mg의 하나 이상의 류신 대사물을 포함하고, 또한 조성물은 적어도 약 1 mg의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 포함한다.

[0064] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물; 및 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물을 포함하고, 조성물은 적어도 약 250 mg의 류신 및/또는 적어도 약 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 mg의 하나 이상의 류신 대사물을 포함하고, 또한 조성물에는 알라닌, 글리신, 글루탐산 및 프롤린을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 각각의 아미노산이 실질적으로 없다.

[0065] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물; 및 일정량의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물을 포함하고, 조성물은 적어도 약 250 mg의 류신 및/또는 적어도 약 25 mg의 하나 이상의 류신 대사물을 포함하고, 또한 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양은 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물의 부재 하에 치료 효과, 예컨대 지질 함량을 감소시키는 것을 입증하는데 불충분하다. 일부 실시양태에서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물의 양은 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물 없이 투여될 경우 치료량 미만

이다.

- [0066] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물; 및 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물을 포함하고, 조성물은 지질 함량을 감소시키는데 조성물과 동일한 유효성을 갖는 일정 용량의 니코틴산 단독과 비교하여 지질 함량의 감소를 필요로 하는 대상체에서 피부 혈관확장의 감소된 정도를 유발하면서 상기 대상체에서 지질 함량을 감소시키는데 효과적이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 임상적으로 유의한 피부 혈관확장을 유발하지 않으면서 지질 함량의 감소를 필요로 하는 대상체에서 지질 함량을 감소시키는데 효과적이다.
- [0067] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 (a) 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물; 및 (b) 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물을 포함하고, (b)에 대한 (a)의 질량비는 적어도 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 또는 100이고, 조성물은 적어도 약 1 mg의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물을 포함한다. 본원에 기재된 바와 같이, 적어도 약 1 mg의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 투여량은 충분한 질량비의 류신 또는 류신 대사물과 조합할 경우 효과적일 수 있는 치료적 투여량 미만을 제공할 수 있다.
- [0068] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 (a) 류신 및/또는 하나 이상의 류신; 및 (b) 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 포함하고, 성분 (a) 및 성분 (b)는 상승작용 효과를 갖는다. 상승작용 효과는 대상체의 체중 증가의 감소, 지질 함량 감소의 감소, LDL 수준의 감소, HDL 수준의 증가, 콜레스테롤 수준의 감소, 트리글리세리드 수준의 감소, 대상체의 지방 산화의 증가, 또는 대상체에서 Sirt1 활성화의 증가를 상승작용적으로 향상시킬 수 있다.
- [0069] 본 발명의 한 측면에서, 본 발명의 조성물은 (a) 류신 및/또는 하나 이상의 류신; 및 (b) 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 하나 이상의 니코틴산 대사물을 포함한다. 조성물은 적어도 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 또는 1 μ g의 레스베라트롤을 추가로 포함한다.
- [0070] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은(a) 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물; 및 (b) 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물을 포함하고, (b)는 대상체에서 약 1-100 nM의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 순환 수준을 달성하는데 효과적인 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 순환 수준은 10 nM이다. 이러한 표적화된 순환 수준은 본원에 기재된 치료 농도에 상응하고 (실시에 참조), 이는 대상체에서 고지혈증 병태에 대해 유익한 효과를 제공하는 것으로 나타났다.
- [0071] 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및 니코틴산 대사물
- [0072] 본 발명은 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물을 포함하는 조성물을 제공한다. 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물은 유리 형태로 사용될 수 있다. 성분과 관련하여 본원에서 사용된 바와 같은 용어 “유리”는 더 큰 분자 복합체에 혼입되지 않은 성분을 가리킨다. 일부 실시양태에서, 니코틴산은 니아신 중에 포함될 수 있다. 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물은 염 형태일 수 있다.
- [0073] 일부 실시양태에서, 조성물에는 니코틴아미드 및/또는 니코틴아미드 대사물이 실질적으로 없을 수 있다. 니코틴아미드 및/또는 니코틴아미드 대사물이 니코틴산 또는 니코틴아미드 리보시드의 효과에 대응할 수 있다. 고용량의 니코틴아미드는 간에 해로울 수 있다 (<http://www.livestrong.com/article/448906-therapeutic-levels-of-niacin-to-lower-cholesterol-levels/#ixzz2N03KhdZu>에 게시된 바와 같음). 니코틴아미드 및/또는 니코틴아미드 대사물의 질량 또는 몰량은 총 조성물의 약 0.01, 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 또는 10% 미만일 수 있다. 니코틴아미드 및/또는 니코틴아미드 대사물의 질량 또는 몰량은 총 조성물의 약 0.01, 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 또는 10% 미만일 수 있다.
- [0074] 이론에 제한되지 않고, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 섭취는 지질 함량, 트리글리세리드 수준, LDL 수준, 총 콜레스테롤 수준을 감소시킬 수 있거나, 또는 HDL 수준을 증가시킬 수 있다. 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 섭취는 또한 지방 산화를 증가시킬 수 있거나 또는 Sirt1 및 Sirt3 활성화의 증가를 비롯한 시르투인 신호전달을 자극할 수 있다. 일부 실시양태에서, 임의의 본원에 기재된 조성물은 니코틴산의 염, 유도체, 대사물, 이화대사물, 동화물, 전구체, 및 유사체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 대사물은 니코티닐 CoA, 니코티누르산, 니코티네이트 모노뉴클레오타이드, 니코티네이트 아데닌 디뉴클레오타이드, 또는 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 실시양태

에서, 조성물은 니코틴아미드를 포함할 수 없다. 일부 실시양태에서, 조성물은 니코틴아미드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물에는 니코틴산 대사물이 실질적으로 없을 수 있다.

[0075] 류신 및 류신 대사물

[0076] 본 발명은 류신 및/또는 류신 대사물을 포함하는 조성물을 제공한다. 류신 및/또는 류신 대사물은 유리 형태로 사용될 수 있다. 성분과 관련하여 본원에서 사용된 바와 같은 용어 “유리”는 더 큰 분자 복합체에 혼입되지 않은 성분을 가리킨다. 예를 들어, 조성물은 단백질에 혼입되지 않은 유리 류신 또는 유리 히드록시메틸부티레이트를 포함할 수 있다. 류신은 L-류신일 수 있다. 류신 및/또는 류신 대사물은 염 형태일 수 있다.

[0077] 이론에 제한되지 않고, 분지쇄 아미노산, 예컨대 류신의 섭취는, AMPK 신호전달뿐만 아니라 시르투인 신호전달, 예컨대 Sirt1 및 Sirt3를 자극할 수 있고, 이들 중 하나 이상은 염증성 시토카인 패턴을 유리하게 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 임의의 본원에 기재된 조성물은 류신의 염, 유도체, 대사물, 이화대사물, 동화물, 전구체, 및 유사체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 대사물은 히드록시메틸부티레이트 (HMB), 케토-이소카프로산 (KIC), 및 케토 이소카프로에이트를 포함할 수 있다. HMB는 다양한 형태, 예컨대 칼슘 3-히드록시-3-메틸부티레이트 수화물일 수 있다.

[0078] 본 발명의 특정 실시양태에서, 임의의 본원에 기재된 조성물은 리신, 글루타메이트, 프롤린, 아르기닌, 발린, 이소류신, 아스파르트산, 아스파라긴, 글리신, 트레오닌, 세린, 페닐알라닌, 티로신, 히스티딘, 알라닌, 트립토판, 메티오닌, 글루타민, 타우린, 카르니틴, 시스틴 및 시스테인으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산을 함유하지 않도록 (또는 배제하도록) 제제화될 수 있다.

[0079] 일부 실시양태에서, 조성물에는 하나 이상의, 또는 모든 비-류신 아미노산이 실질적으로 없을 수 있다. 예를 들어, 조성물에는 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 및/또는 발린이 없을 수 있다.

[0080] 조성물에는 유리 비-류신 아미노산 예컨대 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 및/또는 발린이 실질적으로 없을 수 있다.

[0081] 일부 실시양태에서, 조성물에는 하나 이상의, 또는 모든 비-분지쇄 또는 비-류신 아미노산이 실질적으로 없을 수 있다. 예를 들어, 조성물에는 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 및/또는 티로신이 없을 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물에는 이소류신 및/또는 발린이 실질적으로 없을 수 있다. 본 발명의 조성물에는 개별적인 아미노산 알라닌, 글리신, 글루탐산, 및 프롤린이 실질적으로 없을 수 있다. 본 발명의 조성물에는 하나 이상의 개별적인 아미노산 알라닌, 글리신, 글루탐산, 및 프롤린이 실질적으로 없을 수 있다. 본 발명의 조성물에는 알라닌이 실질적으로 없을 수 있다. 본 발명의 조성물에는 글리신이 실질적으로 없을 수 있다. 본 발명의 조성물에는 발린이 실질적으로 없을 수 있다. 조성물에는 임의의 비-분지쇄 아미노산이 실질적으로 없을 수 있다. 비-분지쇄 아미노산의 질량 또는 몰량은 총 조성물 또는 조성물 중 총 아미노산의 약 0.01, 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 또는 10% 미만일 수 있다. 비-류신 아미노산의 질량 또는 몰량은 총 조성물 또는 조성물 중 총 아미노산의 약 0.01, 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 또는 10% 미만일 수 있다.

[0082] 명료하게 하기 위해, 본원에 기재된 아미노산은 유리 형태 또는 그의 염 형태로 존재하는 무손상 아미노산일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물에는 유리 아미노산, 예컨대 알라닌, 글리신, 글루탐산, 및 프롤린이 실질적으로 없을 수 있다. 비-분지쇄 아미노산, 임의의 아미노산, 또는 임의의 비-류신 아미노산의 질량 또는 몰량은 총 조성물, 조성물 중 총 아미노산, 또는 조성물 중 총 유리 아미노산의 약 0.01, 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 또는 10% 미만일 수 있다.

[0083] 치료제

[0084] 본 발명의 조성물은 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물을 제외한 하나 이상의 제약 활성제 또는 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 치료제 또는 제약 활성제는 관련 기술분야에 공지된 임의의 작용제일 수 있다. 예를 들어, 조합 조성물은 제약 활성 항고지혈증제, 또는 지질 함량에 또한 영향을 줄 수 있는 식이 보충제를 추가로 포함할 수 있다. 항고지혈증제는 경구 작용제 또는 주사가능한 작용제일 수 있다. 항고지혈증제는 총 지질 함량 또는 트리글리세리드의 수준, LDL 또는 콜레스테롤 수준을 감소시키거나, 또는 HDL 수준을 증가시키는데 치료량 미만일 수 있다. 관련 기술분야에 공지된 항고지혈증제의 유형은 HMG-CoA

억제제 (또는 스타틴), 피브레이트, 니코틴산, 담즙산 격리제 (수지), 콜레스테롤 흡수 억제제 (에제티미브), 로미타피드, 피토스테롤, 오를리스타트 또는 다른 것들을 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 스타틴 유형 항고지혈증제는 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 피타바스타틴, 세리바스타틴, 로수바스타틴, 또는 로바스타틴/니아신 ER을 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 콜레스테롤 흡수 억제제는 에제티미브, 및 에제티미브와 심바스타틴의 조합물을 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 항고지혈증제의 피브레이트 유형은 겐피프로질, 페노피브레이트, 페노피브르산 산, 클로피브레이트, 또는 마이크로화 페노피브레이트를 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 담즙산 격리제는 콜레스티폴, 콜레스티라민, 또는 콜레세벨람을 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 항고지혈증제의 다른 유형은 텍스트로티록신 나트륨 또는 이코사펜트를 포함할 수 있다. 이러한 예시는 단지 논의 목적을 위해서만 제공되고, 본 발명의 다양한 약물로의 광범위한 응용가능성을 입증하기 위함을 의도로 한다. 이는 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로든 제한함을 의미하지 않는다.

[0085]

본 발명의 조성물은 약초 및/또는 보충제인 하나 이상의 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 약초 및/또는 보충제는 과학적으로 입증되지 않은 치료 효과를 가질 수 있다. 약초 및/또는 보충제의 예는 하기의 것들일 수 있지만 이에 제한되지는 않는다: 아사이, 알팔파, 알로에, 알로에 베라, 아리스톨로코산, 아시아 인삼, 황기, 바실러스 코아굴린스, 벨라돈나, 베타-카로틴, 비퍼더스 균, 빌베리(Bilberry), 빌베리, 비오틴, 등자 (Bitter Orange), 승마 (Black Cohosh), 승마, 흑색 차전자 (psyllium), 홍차, 블래더랙, 블레스트 엉겅퀴, 블론드 사일림 (Blond psyllium), 블루베리, 청색-녹색 조류, 봉소, 브로멜라인, 머위, 갈슘, 칼렌듈라, 캔셀/칸트론.프로토셀 (Cancell/Cantron/Protocol), 연골 (소 및 상어), 계피 (Cassia cinnamon), 캣츠 클러 (Cat's Claw), 카모마일, 체스베리, 콘드로이틴 술페이트, 크로뮴, 시나몬, 클로브, 조효소 Q-10, 콜로이드성 은 생성물, 크랜베리, 크레아틴, 서양민들레, 서양민들레, 데블스 클러 (Devil's claw), DHEA, 당귀, 에키나세아 (Echinacea), 에페드라 (Ephedra), 에시악/플로르-에센스 (Essiac/Flor-Essence), 유칼립투스, 유러피언 엘더 (엘더베리), 유러피언 미슬토, 달맞이꽃 오일, 페누그릭, 피버휴, 어유, 아마씨, 아마씨 오일, 폴레이트, 폴산, 마늘, 생강, 은행, 인삼, 글루코사민 히드로클로라이드, 글루코사민 술페이트, 골든셀, 포도씨 추출물, 녹차, 산사나무, 후디아, 철엽수, 속새, 히드라진 술페이트, 아이오딘, 철, 카바, 락토바실러스, 레이어드릴/아미그달린 (Laetrole/Amygdalin), L-아르기닌, 라벤더, 감초, 구기자, 리코펜, 마그네슘, 망가니즈, 멜라토닌, 밀크시슬, 미슬토 추출물, 노니, 경구 프로바이오틱, 판토텐산 (비타민 B5), 시계꽃, PC-SPES, 페니로얄 (Pennyroyal), 페퍼민트, 포스페이트 염, 석류, 프로폴리스, 피크노게놀, 피리독신 (비타민 B6), 붉은 토끼풀, 적색 효모, 리보플라빈 (비타민 B2), 로마 카모마일, 사카로미세스 볼라디 (Saccharomyces boulardii), S-아데노실-L-메티오닌 (SAME), 세이지, 소팔메토, 선택 채소/선 수프 (Sun's Soup), 셀레늄, 쉰나, 대두, 세인트 존스 워트, 당귀 에센스, 티트리 오일, 티아민 (비타민 B1), 뇌공동 (Thunder God Vine), 강황, 쥐오줌풀 (Valerian), 비타민 A, 비타민 B12, 비타민 C, 비타민 D, 비타민 E, 비타민 K, 야생 참마, 요힘베 (Yohimbe), 아연 또는 5-HTP.

[0086]

본원에 기재된 조합 조성물에 사용된 제약 작용제 또는 임의의 다른 성분의 양은 치료량 미만의 양으로 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료량 미만의 작용제 또는 성분을 사용하는 것은 작용제의 부작용을 감소시킬 수 있다. 치료량 미만의 사용은, 특히 다른 작용제 또는 성분과 상승작용적으로 사용시 더욱 효과적일 수 있다.

[0087]

치료량 미만의 작용제 또는 성분은 이것이 치료제로 간주될 수 있는 양 미만하도록 하는 것일 수 있다. 예를 들어, FDA 지침은 특정한 상태를 치료하기 위해 명시된 수준의 투여를 제시할 수 있고, 치료량 미만은 FDA가 제시한 투여 수준 미만인 임의의 수준일 것이다. 치료량 미만은 치료량으로 간주되는 양의 약 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 50, 75, 90, 또는 95% 미만일 수 있다. 치료량은 개별 대상체, 또는 대상체의 군에 대해 평가될 수 있다. 대상체의 군은 모든 잠재적인 대상체, 또는 연령, 체중, 인종, 성별, 또는 신체 활동 수준과 같은 특정한 특징을 갖는 대상체일 수 있다.

[0088]

지질 함량을 감소시키기 위해 니코틴산이 단독으로 투여되는 경우에, 의사가 제시한 출발 용량은 일일 1000-3000 mg이고, 류신 및/또는 류신 대사물과 함께 투여될 때 일일 1 mg 내지 최대 1000 mg의 범위를 갖는 대상체 특이적 투여를 갖는다. 대상체에 관한 특정 투여는 임상상에 의해 용량을 적정하고 치료 반응을 측정함으로써 결정될 수 있다. 치료 투여 수준은 임상적으로 유의한 피부 혈관확장을 유발하지 않는 공복 혈장 콜레스테롤 및 LDL 수준을 측정함으로써 결정될 수 있다. 치료량 미만은 니코틴산의 권장 투여 미만일 임의의 수준일 수 있다. 예를 들어, 대상체의 치료 투여 수준이 일일 700 mg으로 결정되는 경우, 600 mg 용량은 치료량 미만일 것이다. 대안적으로, 치료량 미만은 개별 대상체보다는 대상체의 군에 관해 결정될 수 있다. 예를 들어, 체중

이 300 lb 초과인 대상체에 대해 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 또는 니코틴산 대사물의 평균 치료량이 2000 mg이라면, 치료량 미만은 2000 mg 미만의 임의의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여는 환자의 의사, 간호사, 영양학자, 약사, 또는 다른 건강 관리 전문가를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 건강 관리 제공자에 의해 권장될 수 있다. 건강 관리 전문가는 건강 관리 시스템과 관련된 개인 또는 실체를 포함할 수 있다. 건강 관리 전문가의 예는 외과의, 치과의, 청능 훈련사, 언어병리학자, 의사 (일반의 및 전문의 포함), 의료 보조자, 간호원, 조산사, 제약전문가/약사, 영양사, 치료사, 심리학자, 물리 치료사, 사혈 전문의, 직업 치료사, 검안사, 척추 지압사, 임상 관리자, 응급 구조 대원, 준 의료 활동 종사자, 의무 실험실 기술자, 방사선 촬영기사, 의료 보철 기술자, 사회 복지사, 및 건강 관리 서비스의 일부 유형을 제공하기 위해 훈련된 매우 다양한 다른 인적 자원을 포함할 수 있다.

[0089]

니코틴산, 니코틴아미드 리보시드, 또는 니코틴산 대사물의 경우에, 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드, 니코틴산 대사물의 치료 유효 수준은 약 1-100 nM의 순환 수준일 수 있다. 치료 수준 미만의 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드, 또는 니코틴산 대사물은 단독으로 또는 임의의 조합으로 적어도 약 1, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 nM, 상기 값들의 미만, 또는 상기 값들의 초과인 임의의 순환 수준일 수 있다. 투여를 위해 제제화된 본 발명의 조성물 중 치료 수준 미만의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물은 약 1, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 750, 800, 900 또는 1000 mg 미만의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물일 수 있다.

[0090]

본원에 기재된 임의의 성분, 예를 들어 류신, HMB, KIC, 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드, 및 레스베라트롤은 천연 공급원으로부터 정제되고/되거나 합성 공급원으로부터 정제 또는 제조된 유리 형태, 단리된 형태로 본 발명의 조성물 중에서 사용될 수 있다. 천연 공급원은 동물 공급원 또는 식물 공급원일 수 있다. 성분은 적어도 약 95, 97, 99, 99.5, 99.9, 99.99, 또는 99.999%로 순수할 수 있다.

[0091]

투여량

[0092]

본 발명은 하나 이상의 공급원으로부터 단리된 류신, 류신의 대사물, 예컨대 HMB, 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드, 및/또는 레스베라트롤과 같은 단리된 성분의 조합인 조성물을 제공한다. 본 발명은 류신, 류신의 대사물, 예컨대 HMB, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드, 및/또는 레스베라트롤이 농후화된 조성물을 제공한다. 성분은 천연 공급원으로부터 단리되거나 합성 공급원으로부터 생성되고, 이어서 농후화되어 성분의 순도를 증가시킬 수 있다. 추가로, 류신은 천연 공급원으로부터 단리되고, 이어서 하나 이상의 분리에 의해 농후화될 수 있다. 단리되고 농후화된 성분, 예컨대 류신은 이어서 대상체에 투여를 위해 조합되고 제제화될 수 있다.

[0093]

일부 실시양태에서, 조성물은 일정량의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물을 포함한다. 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양은 치료량 미만, 및/또는 조성물 중 하나 이상의 다른 화합물 또는 조성물과 동시에 또는 바로 가까이에 투여된 화합물 중 하나 이상과의 상승작용적인 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물은 저용량, 중용량 또는 고용량으로 투여되며, 이는 두 용량 사이의 관계를 기술하고, 일반적으로 임의의 특별한 용량 범위를 규정하지 않는다. 조성물은 대상체가 조성물의 선택된 총 일일 용량을 투여 받도록 대상체에 투여될 수 있다. 총 일일 용량은 24시간 기간에 걸쳐 투여된 용량의 합에 의해 결정될 수 있다.

[0094]

단위 용량일 수 있는 용량은 약 200, 250, 400, 500, 550, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1250, 1300 mg 또는 초과, 상기 값들의 초과, 또는 상기 값들의 미만의 류신을 포함할 수 있다. 류신은 유리 류신일 수 있다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 적어도 약 1000 mg의 유리 류신을 포함할 수 있다. 조성물은 약 10-1250, 200-1250, 또는 500-1250 mg의 류신을 포함할 수 있다. 단위 용량일 수 있는 용량은 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 200, 250, 400, 500, 550, 600, 700, 800, 900, 1000, 1250, 1300 mg 또는 초과, 상기 값들의 초과, 또는 상기 값들의 미만의 류신 대사물, 예컨대 HMB 또는 KIC를 포함할 수 있다. 류신 대사물은 유리 류신 대사물일 수 있다. 조성물 약 10-900, 50-750, 또는 400-650 mg의 류신 대사물, 예컨대 HMB 또는 KIC를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 적어도 약 400 mg의 유리 HMB를 포함할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 류신 및 류신 대사물의 양은 매일 또는 동시에 투여될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 양은 하나의 용량으로 또는 다중 용량으로 분리되어 매일 투여될 수 있다.

[0095]

일부 실시양태에서, 류신의 일일 용량은 약 0.25-3 또는 0.5 - 3.0 g/일, 약 0.25-3 또는 0.5 - 3.0 g/일 미만, 또는 약 0.25-3 또는 0.5 - 3.0 g/일 초과일 수 있다 (예를 들어 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5,

3 g/일 또는 초과). HMB의 일일 용량은 약 0.20 - 3.0 g/일, 약 0.20 - 3.0 g/일 미만, 또는 약 0.20 - 3.0 g/일 초과일 수 있다 (예를 들어 0.2, 0.4, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3 g/일 또는 초과). KIC의 일일 용량은 약 0.2 - 3.0 g/일, 약 0.2 - 3.0 g/일 미만, 또는 약 0.2 - 3.0 g/일 초과일 수 있다 (예를 들어 0.2, 0.4, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3 g/일 또는 초과).

[0096]

류신 또는 그의 대사물의 용량은 치료 용량일 수 있다. 류신 또는 그의 대사물의 용량은 치료 용량 미만일 수 있다. 치료 용량 미만의 류신은 약 0.25 - 3.0 g, 약 0.25 - 3.0 g 미만, 또는 약 0.25 - 3.0 g 초과일 수 있다 (예를 들어 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3 g 또는 초과). 치료 용량 미만의 류신은 약 0.25 - 3.0 g/일, 약 0.25 - 3.0 g/일 미만, 또는 약 0.25 - 3.0 g/일 초과일 수 있다 (예를 들어 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3 g/일 또는 초과). 일부 실시양태에서, 조성물은 3.0 g 미만의 일일 투여량의 류신을 포함한다. 치료 용량 미만의 HMB는 약 0.05 - 3.0 g, 약 0.05 - 3.0 g 미만, 또는 약 0.05 - 3.0 g 초과일 수 있다 (예를 들어 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3 g 또는 초과). 치료 용량 미만의 HMB는 약 0.05 - 3.0 g/일, 약 0.05 - 3.0 g/일 미만, 약 0.05 - 3.0 g/일 초과일 수 있다 (예를 들어 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3 g/일 또는 초과). 치료 용량 미만의 KIC는 약 0.1 - 3.0 g, 약 0.1 - 3.0 g 미만, 또는 약 0.1 - 3.0 g 초과일 수 있다 (예를 들어 0.1, 0.2, 0.4, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3 g 또는 초과). 치료 용량 미만의 KIC는 약 0.1 - 3.0 g/일, 약 0.1 - 3.0 g/일 미만, 또는 약 0.1 - 3.0 g/일 초과일 수 있다 (예를 들어 0.1, 0.2, 0.4, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3 g/일 또는 초과).

[0097]

단위 용량일 수 있는 용량은 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 200, 250, 400, 500, 800, 1000, 또는 1500 mg, 상기 값들의 초과, 또는 상기 값들의 미만의 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드, 또는 니코틴산 대사물질일 수 있는 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 또는 니코틴산 대사물질을 포함할 수 있다. 조성물은 약 1-100, 5-50, 또는 10-20 mg의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물질을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 적어도 약 1 mg의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물질을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 250 mg 미만의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물질을 포함할 수 있다. 투여량은 투여 의도되는 대상체에 대해 조절될 수 있다. 예를 들어, 개에게 적합한 용량은 인간에게 적합한 용량 미만일 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양은 매일 또는 동시에 투여될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 양은 하나의 용량으로 또는 다중 용량으로 분리되어 매일 투여될 수 있다.

[0098]

일부 실시양태에서, 조성물은 니코틴산 및 니코틴아미드 리보시드를 모두 포함하고, 니코틴산 및 니코틴아미드 리보시드의 총량은 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 200, 250, 400, 500, 600, 800, 900, 1000, 또는 1500 mg, 상기 값들의 초과, 또는 상기 값들의 미만일 수 있다.

[0099]

다른 실시양태에서, 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 일일 용량은 약 0.0001 mg/kg (용량을 받는 대상체의 kg 당 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 mg), 0.005 mg/kg, 0.01 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg, 12.5 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg, 또는 초과, 상기 값들의 초과, 또는 상기 값들의 미만일 수 있다.

[0100]

단위 용량일 수 있는 용량은 약 1, 5, 10, 25, 35, 50, 51, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 mg 또는 초과, 상기 값들의 미만, 또는 상기 값들의 초과를 포함할 수 있다. 조성물은 약 5-500, 30-250, 또는 35-100 mg의 레스베라트롤을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 적어도 약 35 mg의 레스베라트롤을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 레스베라트롤의 양은 매일 또는 동시에 투여될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 양은 하나의 용량으로 또는 다중 용량으로 분리되어 매일 투여될 수 있다.

[0101]

레스베라트롤의 일일 저용량은 약 0.5 mg/kg (용량을 받는 대상체의 kg 당 레스베라트롤의 mg), 1 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg, 12.5 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 또는 초과, 상기 값들의 미만, 또는 상기 값들의 초과를 포함할 수 있고, 레스베라트롤의 일일 중용량은 약 20 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 175 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 또는 초과, 상기 값들의 미만, 또는 상기 값들의 초과를 포함할 수 있으며, 레스베라트롤의 일일 고용량은 약 150 mg/kg, 175 mg/kg, 200 mg/kg, 225 mg/kg, 250 mg/kg, 300 mg/kg, 350 mg/kg, 400 mg/kg, 또는 초과, 상기 값들의 미만, 또는 상기 값들의 초과를 포함할 수 있다. 저, 중, 또는 고로 정의된 투여 범위는 용량을 받는 대

상체에 따라 다를 수 있고, 대상체에 따라 다양하다.

- [0102] 일부 실시양태에서, 단위 용량으로서 제제화될 수 있는 조성물은 (a) 적어도 약 250 mg의 류신 및/또는 적어도 약 25 mg의 하나 이상의 류신 대사물을 포함할 수 있다. 조성물은 적어도 약 35 mg의 레스베라트롤을 추가로 포함할 수 있다.
- [0103] 본 발명의 일부 실시양태에서, 조합 조성물은 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물에 대한 류신 및/또는 그의 대사물의 특정한 비를 가질 수 있다. 특정한 비는 고지혈증 병태의 효과적 및/또는 상승작용적 치료, 예를 들어, 총 지질 함량의 감소, 콜레스테롤 수준의 감소, 트리글리세리드 수준의 감소, LDL 수준의 감소, 체중의 감소, 및/또는 HDL 수준의 증가로서 측정될 수 있는 것을 제공할 수 있다. 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물에 대한 류신 아미노산 및/또는 그의 대사물의 비는 중량비, 몰비, 또는 부피 비율일 수 있다.
- [0104] 일부 실시양태에서, 조성물은 (a) 류신 및/또는 그의 대사물 (예를 들어 HMB) 및 (b) 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물을 포함할 수 있고, (b)에 대한 (a)의 질량비는 약 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 또는 800, 상기 값들의 미만, 또는 상기 값들의 초과일 수 있다. 일부 실시양태에서, (b)에 대한 (a)의 질량비는 적어도 약 25이다. 일부 실시양태에서, (b)에 대한 (a)의 질량비는 적어도 약 50이다. 조성물은 또한 최소량의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물, 예컨대 5, 10 또는 50 mg의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물 또는 일정 범위의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물 양, 예컨대 5-250 mg의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물을 포함할 수 있다.
- [0105] 다른 실시양태에서, 조성물은 (a) 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물 및 (b) 레스베라트롤을 포함할 수 있고, (b)에 대한 (a)의 질량비는 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 또는 650, 상기 값들의 미만, 또는 상기 값들의 초과일 수 있다.
- [0106] 일부 실시양태에서, 류신, 임의의 류신 대사물, 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드, 임의의 니코틴산 대사물, 및 레스베라트롤의 투여는 류신, 류신의 대사물, 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드, 니코틴산의 대사물 및/또는 레스베라트롤의 특정한 생리적 농도 또는 순환 수준을 수득하도록 설계될 수 있다. 생리적 농도는 대상체의 혈청 또는 혈류에서 측정된 순환 수준일 수 있다. 대상체는 인간 또는 동물일 수 있다. 선택된 투여는 대상체의 특징, 예컨대 중량, 에너지 대사율, 유전학, 인종, 키, 또는 임의의 다른 특징에 기반하여 달라질 수 있다.
- [0107] 일부 실시양태에서, 조성물의 선택된 용량은 대상체가 조성물의 목적 순환 수준을 수득하도록 대상체에 투여될 수 있다. 성분의 목적 순환 수준은 치료 유효 수준 또는 치료 수준 미만일 수 있다.
- [0108] 단위 용량의 류신의 양은 대상체 중 류신의 순환 수준이 약 0.25 mM, 0.5 mM, 0.75 mM, 또는 1 mM, 또는 상기 값들의 초과가 되도록 하는 것일 수 있다. 약 1,125 mg 류신 (예컨대, 유리 류신)의 투여는 약 0.5 mM의 대상체 중 류신의 순환 수준을 성취할 수 있다. 약 300 mg 류신 (예컨대, 유리 류신)의 투여는 약 0.25 mM의 대상체 중 류신의 순환 수준을 성취할 수 있다.
- [0109] 조성물의 목적 순환 수준은 적어도 약 0.25, 0.5, 0.75, 1 mM 또는 초과의 류신일 수 있다. 조성물의 목적 순환 수준은 적어도 약 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 10, 20, 40, 60 μ M 또는 초과, 상기 값들의 미만, 상기 값들의 초과의 류신 대사물 (예컨대 HMB)일 수 있다. 조성물의 목적 순환 수준은 적어도 약 0.25, 0.5, 0.75, 1 mM 또는 초과의 KIC일 수 있다.
- [0110] 조성물의 목적 순환 수준은 적어도 약 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 200, 400, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 또는 3000 nM 또는 초과, 상기 값들의 미만, 또는 상기 값들의 초과의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물일 수 있다. 치료 유효 수준의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물은 44-111 μ M일 수 있고, 이는 약 10-20 μ g/mL에 상응한다.
- [0111] 조성물의 목적 순환 수준은 적어도 약 40, 60, 80, 100, 120, 150, 200, 300, 400, 800, 1600, 3000, 또는 5000 nM 또는 초과, 상기 값들의 미만, 또는 상기 값들의 초과의 레스베라트롤일 수 있다. 선택된 용량은 대상체의 특징, 예컨대 중량, 키, 인종, 또는 유전학을 기준으로 하여 선택될 수 있다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 조성물은 류신 및 니코틴산을 대상체 중 약 0.3-1 mM 류신 및 약 1-100 nM 니코틴산의 순환

수준을 수득하는데 효과적인 양으로 포함한다.

[0113] 약 1,125 mg 류신의 경구 투여는 약 0.5 mM 류신인 대상체 중 류신의 순환 수준을 성취할 수 있다. 약 300 mg 류신의 경구 투여는 약 0.25 mM인 대상체 중 류신의 순환 수준을 성취할 수 있다.

[0114] 약 500 mg의 HMB의 경구 투여는 약 5 μ M HMB인 대상체 중 HMB의 순환 수준을 성취할 수 있다. 약 100 mg의 HMB의 경구 투여는 약 0.8 μ M HMB인 대상체 중 HMB의 순환 수준을 성취할 수 있다.

[0115] 약 3,000 mg 니코틴산 또는 니코틴아미드 리보시드의 경구 투여는 약 10 μ M 니코틴산 또는 니코틴아미드 리보시드인 대상체 중 니코틴산 또는 니코틴아미드 리보시드의 순환 수준을 성취할 수 있다. 약 50 mg 니코틴산 또는 니코틴아미드 리보시드의 경구 투여는 약 10-100 nM 니코틴산 또는 니코틴아미드 리보시드 인 대상체 중 니코틴산 또는 니코틴아미드 리보시드의 순환 수준을 성취할 수 있다.

[0116] 약 1100 mg의 레스베라트롤의 경구 투여는 약 0.5 mM 레스베라트롤인 대상체 중 레스베라트롤의 순환 수준을 성취할 수 있다. 약 50 mg의 레스베라트롤의 경구 투여는 약 200 nM 레스베라트롤인 대상체 중 레스베라트롤의 순환 수준을 성취할 수 있다.

[0117] 일부 실시양태에서, 조성물은 대상체에 하나 이상의 조성물을 투여한 후에 수득하는 목적 순환 몰비 또는 질량비를 성취하기 위해 제제화될 수 있다. 조성물은 본원에 기재된 조합 조성물일 수 있다. 몰비는 조합 조성물의 하나 이상의 성분의 생체이용률, 흡수, 및 대사 처리를 평가하기 위해 조절될 수 있다. 예를 들어, 한 성분의 생체이용률이 낮다면, 그 성분의 몰량은 조합 조성물 중 다른 성분에 비해 증가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 순환 몰비 또는 질량비는 투여 후 약 0.1, 0.5, 0.75, 1, 3, 5, 또는 10, 12, 24, 또는 48시간 이내에 수득한다. 순환 몰비 또는 질량비는 약 0.1, 1, 2, 5, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 72, 또는 96시간의 시간 기간, 또는 약 0.1, 1, 2, 5, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 72, 또는 96시간 초과 시간 기간 동안 유지될 수 있다.

[0118] 일부 실시양태에서, 니코틴산 또는 니코틴아미드 리보시드에 대한 류신의 순환 몰비는 약 1, 5, 10, 20, 50, 100, 500, 1000, 5000, 또는 10000, 상기 값들의 미만, 또는 상기 값들의 초과이다. 일부 실시양태에서, 니코틴산 또는 니코틴아미드 리보시드에 대한 HMB의 순환 몰비는 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 또는 100, 또는 상기 값들의 초과, 또는 상기 값들의 미만이다. 일부 실시양태에서, 레스베라트롤에 대한 니코틴산 또는 니코틴아미드 리보시드의 순환 몰비는 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 또는 100, 상기 값들의 미만, 또는 상기 값들의 초과이다.

[0119] 투여 형태

[0120] 본원에 기재된 조성물은 다양한 상이한 투여 형태로 배합될 수 있다. 이는 정제, 캡슐, 환제, 과립, 에멀전, 젤, 캡슐 내 캡슐화된 복수의 비드, 분말, 현탁액, 액체, 반액체, 반고체, 시럽, 슬러리, 츄어블 형태, 캐플릿, 연질 젤라틴 캡슐, 로젠지 또는 용액으로서 경구로 사용될 수 있다. 다르게는, 조성물은 흡입 또는 정맥내 전달을 위해 제제화될 수 있다. 조성물은 또한 용액 형태일 경우 비강 스프레이로서 또는 주사를 위해 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 경구 소비에 적합한 액체 조성물 일 수 있다.

[0121] 흡입을 위해 제제화된 조성물은 관련 기술분야에 공지된 기술을 사용하여 흡입기에 포장될 수 있다. 흡입기는 흡입 당 0.25, 0.5, 또는 1 단위 용량을 분배하도록 설계될 수 있다. 흡입기는 흡입을 위해 제제화된 본 발명의 조성물을 수용하는 캐니스터, 계량된 양의 제제가 각 작동과 함께 분배되도록 하는 계량 밸브, 및 장치가 작동되어 본 발명의 조성물을 대상체의 폐로 보내도록 하는 작동기 또는 마우스피스를 가질 수 있다. 제제화된 조성물은 액화 기체 추진제 및 가능하다면 안정화 부형제를 포함할 수 있다. 작동기는 캐니스터 및 더스트 캡에 연결되는 접합형(mating) 방출 노즐을 가져 작동기의 오염을 방지할 수 있다. 작동하자마자, 본 발명의 조성물은 휘발될 수 있고, 이는 본 발명의 조성물의 액적의 형성을 초래한다. 액적은 빠르게 증발하여 이어서 대상체에 의해 흡입되는 마이크로미터 크기의 입자를 생성할 수 있다. 흡입기 및 흡입을 위한 조성물을 제제화하는 방법은 미국 특허 제 5,069,204호, 제 7,870,856호 및 미국 특허 출원 제 2010/0324002호에 기재되고, 이들의 전문이 본원에 참조로서 인용된다.

[0122] 경구 투여에 적합한 본 발명의 조성물은, 이산 투여 형태, 예컨대 캡슐, 카세트, 또는 정제, 또는 액체 또는 에어로졸 스프레이 (각각은 미리 결정된 양의 활성 성분을 분말로서 또는 과립으로 함유), 용액, 또는 수성 또는 비수성 액체 중 현탁액, 수중유 에멀전, 또는 유중수 액체 에멀전 (액체 투여 형태 (예를 들어 현탁액 또는 슬러리), 및 경구 고체 투여 형태 (예를 들어 정제 또는 벌크 분말) 포함)으로서 존재할 수 있다. 경구 투여 형태는 치료될 환자 또는 개인에 의한 경구 섭취를 위해 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 에멀전, 친지성 및 친수성 현탁

액, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로서 제제화될 수 있다. 이러한 투여 형태는 임의의 제제화 방법의 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 활성 성분은 담체와 혼합될 수 있고 이는 하나 이상의 필수 성분을 구성한다. 경구 투여에 적합한 캡슐은 젤라틴으로 제조된 푸시-피트(push-fit) 캡슐뿐만 아니라, 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의 밀봉 캡슐이 포함된다. 푸시-피트 캡슐은 활성 성분을 충전제, 예컨대 락토스, 결합제, 예컨대 전분, 및/또는 윤활제, 예컨대 활석 또는 스테아르산마그네슘, 및 임의로 안정화제와의 혼합물로 함유할 수 있다. 임의로, 경구 사용을 위한 본 발명의 조성물은 조성물을 고체 부형제와 혼합하고, 임의로 생성 혼합물을 분쇄하고, 원하는 경우, 적합한 보조제를 첨가한 후, 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득될 수 있다. 적합한 부형제는, 특히, 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 비롯한 당; 셀룰로스 제제, 예컨대, 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 겔, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP)이다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 혼합한 후, 필요한 경우에, 생성물을 원하는 외형으로 형상화함으로써 제조된다. 예를 들어, 정제는 임의로 하나 이상의 부 성분과 함께 압축 또는 몰딩함으로써 제조될 수 있다. 압축 정제는 활성 성분을 자유 유동 형태, 예컨대 분말 또는 과립으로, 임의로, 예컨대 결합제, 윤활제, 불활성 회석제 및/또는 표면 활성화제 또는 분산제이지만 이에 제한되지는 않는 부형제와 혼합하여, 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 불활성 액체 회석제로 습윤화된 분말화 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 몰딩함으로써 제조될 수 있다.

[0123] 본원에 개시된 제제가 경구 투여를 위해 또는 주사에 의해 혼입될 수 있는 액체 형태는, 수용액, 적합하게 향미 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 및 향미 에멀전과 식용 오일, 예컨대 목화씨 오일, 참깨 오일, 코코넛 오일, 또는 땅콩 오일뿐만 아니라 엘릭시르 및 유사 제약 비히클을 포함한다. 수성 현탁액에 적합한 분산제 또는 현탁제는 합성 천연 겔, 예컨대 트라가칸트, 아카시아, 알기네이트, 텍스트란, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴을 포함한다.

[0124] 대상체는 주사 가능한 조성물 및 경구로 섭취된 조성물의 조합에 의해 치료될 수 있다.

[0125] 경구 투여용 액체 제제는, 예를 들어, 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 이들은 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클과 재구성하기 위한 건조 제품으로서 존재할 수 있다. 이러한 액체 제제는 제약상 허용되는 첨가제, 예컨대 현탁제 (예를 들어 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로스 또는 수소화 식용 지방); 유화제 (예를 들어 레시틴 또는 아카시아); 비수성 비히클 (예를 들어 아몬드 오일, 유성 에스테르 또는 에틸 알콜); 보존제 (예를 들어 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산); 및 인공 또는 천연 색소 및/또는 감미제를 사용하여 통상적인 방식에 의해 제조될 수 있다.

[0126] 본 발명의 제약 조성물, 예를 들어 경구 및 흡입용 제제의 제조는 제약 제제의 제조에 관해 일반적으로 허용되는 절차에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 18th Edition (1990), E. W. Martin ed., Mack Publishing Co., PA]를 참조한다. 투여의 의도된 용도 및 방식에 따라, 추가로 제약 조성물의 제조에서 마그네슘-반대이온 화합물을 가공하는 것이 요망될 수 있다. 적절한 가공은 적절한 무독성 및 무간섭 성분과의 혼합, 멸균, 용량 단위로의 분할, 전달 장치 내의 봉입을 포함할 수 있다.

[0127] 본 발명은 활성 성분을 포함하는 무수 조성물 및 투여 형태를 추가로 포괄하는데, 이는 물이 일부 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문이다. 예를 들어, 물은 관련 기술분야에서 시간 경과에 따른 제제의 보관-수명 또는 안정성과 같은 특징을 결정하기 위해 장기 저장을 시뮬레이션하는 수단으로서 첨가될 수 있다 (예를 들어 5%). 본 발명의 무수 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습도 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 락토스를 함유하는 본 발명의 조성물 및 투여 형태는, 제조, 포장, 및/또는 저장 동안 수분 및/또는 습도와의 실질적인 접촉이 예상되는 경우에 무수 상태로 만들어질 수 있다. 무수 조성물은 그의 무수 성질이 유지되도록 제조되고 저장될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 이들이 적합한 처방 키트 (formulary kit)에 포함될 수 있도록 물에 노출되는 것을 방지하는 것으로 공지된 물질을 사용하여 포장될 수 있다. 적합한 포장의 예는 기밀 포일, 플라스틱 등, 단위 투여 용기, 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0128] 본원에 기재된 구성성분은 통상적인 제약 배합 기술에 따라 제약 담체와 친밀 혼합물로 조합될 수 있다. 담체는 투여에 요망되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태를 위한 조성물 제조에서, 임의의 보통의 제약 매질은, 담체, 예컨대, 예를 들어, 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제, 착색제 등으로서 경구 액체 제제 (예컨대 현탁액, 용액 및 엘릭시르) 또는 에어로졸의 경우에 이용될 수 있거나; 담

체, 예컨대 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 회석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 및 봉해제는 경구 고체 제제의 경우에 일부 실시양태에서 락토스를 사용하지 않고 사용될 수 있다. 예를 들어, 적합한 담체는, 고체 경구 제제와 함께 분말, 캡슐, 및 정제를 포함한다. 요망된다면, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0129] 제약상 허용되는 담체의 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: (1) 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원 무함유 물; (17) 등장성 염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알콜; (20) 포스페이트 완충제 용액; 및 (21) 제약 제제에 사용되는 다른 비-독성 상용성 물질.

[0130] 투여 형태로 사용하기에 적합한 결합제는, 옥수수 전분, 감자 전분, 또는 다른 전분, 젤라틴, 천연 및 합성 검 예컨대 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 다른 알기네이트, 분말화 트라가칸트, 구아 검, 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 예비-젤라틴화 전분, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0131] 본 발명의 조성물 및 투여 형태를 형성하기 위해 사용될 수 있는 윤활제는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 미네랄 오일, 경질 미네랄 오일, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 소듐 라우릴 술페이트, 활석, 수소화 식물성 오일 (예를 들어, 땅콩 오일, 목화씨 오일, 해바라기 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 및 대두 오일), 스테아르산아연, 에틸 올레이트, 에틸 라우레이트, 한천, 또는 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가적인 윤활제는, 예를 들어 실로이드 실리카 겔, 합성 실리카의 응집 에어로졸 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 윤활제는 조성물의 약 1 중량 퍼센트 미만의 양으로 임의로 첨가될 수 있다.

[0132] 윤활제는 또한 조직 장벽과 함께 사용될 수 있으며, 이는 폴리스카라이드, 폴리글리칸, 세프라필름, 인터시드 및 히알루론산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0133] 봉해제는 본 발명의 조성물에 사용되어 수성 환경에 노출시 붕괴하는 정제를 제공한다. 너무 많은 봉해제는 병속에서 붕괴할 수 있는 정제를 생성할 수 있다. 너무 적은 경우는 붕괴가 일어나기에는 불충분할 수 있고 따라서 투여 형태로부터 활성 성분(들)의 방출 속도 및 정도를 변경할 수 있다. 따라서, 너무 적지도 또는 너무 많지도 않아 활성 성분(들)의 방출을 불리하게 변경시키지 않는 충분한량의 봉해제를 사용하여 본원에 개시된 화합물의 투여 형태를 형성할 수 있다. 사용된 봉해제의 양은 제제의 유형 및 투여의 방식을 기준으로 다양할 수 있고, 통상의 기술자에게 용이하게 인식될 수 있다. 약 0.5 내지 약 15 중량 퍼센트의 봉해제, 또는 약 1 내지 약 5 중량 퍼센트의 봉해제가 제약 조성물에서 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 투여 형태를 형성하기 위해 사용될 수 있는 봉해제는 한천-한천, 알긴산, 탄산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 폴라크릴린 포타슘, 소듐 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 다른 전분, 예비-젤라틴화 전분, 다른 전분, 점토, 다른 알긴, 다른 셀룰로스, 검 또는 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0134] 본원에 개시된 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 충전제의 예는 활석, 탄산칼슘 (예를 들어 과립 또는 분말), 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비-젤라틴화 전분 및 이들의 혼합물 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0135] 수성 현탁액 및/또는 엘릭시르가 경구 투여에 요망되는 경우, 그 안의 활성 성분은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료 및, 원한다면, 유화제 및/또는 현탁제와, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 이들의 다양한 조합물과 같은 회석제와 함께 조합될 수 있다.

[0136] 정제는 공지된 기술에 의해 코팅되지 않거나 코팅될 수 있어 위장관에서의 붕괴 및 흡수를 지연시키고 그로 인해 장기간에 걸쳐 지속 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 경구용 제제는 또한 경질 젤라틴 캡슐 (여기서 활성 성분

은 불활성 고체 회석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합됨), 또는 연질 젤라틴 캡슐 (여기서 활성 성분은 물 또는 오일 매질, 예를 들어, 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합됨)로서 존재할 수 있다.

[0137] 한 실시양태에서, 조성물은 가용화제를 포함하여 본 발명의 화합물의 양호한 가용화 및/또는 용해를 보장하고 본 발명의 화합물의 침전을 최소화할 수 있다. 이는 비경구용 조성물, 예를 들어, 주사용 조성물에 특히 중요할 수 있다. 가용화제가 또한 첨가되어 친수성 약물 및/또는 다른 성분, 예컨대 계면활성화제의 용해도를 증가시키거나, 조성물을 안정하거나 균질한 용액 또는 분산액으로서 유지할 수 있다.

[0138] 조성물은 하나 이상의 제약상 허용되는 첨가제 및 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 첨가제 및 부형제는, 비제한적으로, 점착 감소제, 소포제, 완충제, 중합체, 항산화제, 보존제, 킬레이트제, 점도 조절제, 긴장제, 향미제, 착색제, 부취제, 불투명화제, 현탁화제, 결합제, 충전제, 가소제, 윤활제, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 부형제의 예의 비포괄적 열거는 모노글리세리드, 스테아르산마그네슘, 개질된 식품 전분, 젤라틴, 미세결정질 셀룰로스, 글리세린, 스테아르산, 실리카, 황색 밀랍, 레시틴, 히드록시프로필셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐 및 크로스포비돈을 포함한다.

[0139] 본원에 기재된 조성물은 또한 하나 이상의 성분이 시간 경과에 따라 방출되도록 연장 방출, 지속 방출 또는 기간 방출로서 제제화될 수 있다. 지연 방출은 다양한 물질의 매트릭스에서 하나 이상의 성분을 제제화함으로써 또는 미세캡슐화에 의해 달성될 수 있다. 조성물은 1, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 또는 48시간의 기간에 걸쳐 하나 이상의 성분을 방출하도록 제제화될 수 있다. 하나 이상의 성분은 일정한 또는 변하는 속도로 방출될 수 있다.

[0140] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 본 발명의 조성물은, 본 발명의 조성물의 입자가 수불용성 플라스틱의 매트릭스 중에 포매되고 포매된 락토스의 입자를 함유하는 수불용성 플라스틱의 막에 의해 봉입되고, 본 발명의 조성물의 혈장 수준을 표적 치료 범위 내로 만들고 유지하는 매트릭스 펠릿으로서 제제화될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 본 발명의 조성물로 주로 구성되는 코어 과립을 소수성 물질 및 플라스틱 부형제로 구성되고 임의로 장용 중합체 물질을 함유하는 코팅 필름의 층으로 코팅하여 코팅된 과립을 형성하고 이어서 코팅된 과립을 봉해 부형제와 함께 압축함으로써 수득되는 지속 방출 정제로서 제제화될 수 있다. 지속 방출 제제는 미국 특허 제 4,803,080호, 및 제 6,426,091호에 기재되고, 그의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0141] 본원에 제공된 제어 방출 투여 형태를 사용하여, 하나 이상의 보조인자는 그의 투여 형태로 동일 양의 성분의 즉시 방출 제제에 관해 관찰된 것보다 느린 속도로 방출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제어 방출 제제에 대해 투여부터 최대 농도에 이르기까지 한정된 기간에 걸친 농도의 변화로서 측정된 생물학적 샘플의 변화 속도는 즉시 방출 제제 속도의 약 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 또는 10% 미만이다. 더욱이, 일부 실시양태에서, 시간 경과에 따른 농도의 변화 속도는 즉시 방출 제제에 대한 속도의 약 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 또는 10% 미만이다.

[0142] 일부 실시양태에서, 시간 경과에 따른 농도의 변화 속도는 비교적 비례적인 방식으로 최대 농도에 이르기까지의 시간을 증가시킴으로써 감소된다. 예를 들어, 최대 농도에 대한 시간의 2배 증가는 농도의 변화 속도를 대략 2배만큼 감소시킬 수 있다. 결과적으로, 하나 이상의 보조인자가 제공되어 그것이 즉시 방출 투여 형태에 비해 상당히 감소된 속도로 그의 최대 농도에 이르도록 할 수 있다. 본 발명의 조성물을 24시간, 16시간, 8시간, 4시간, 2시간, 또는 적어도 1시간까지 최대 농도의 이동을 제공하도록 제제화할 수 있다. 농도의 변화 속도에서의 관련 감소는 약 0.05, 0.10, 0.25, 0.5 또는 적어도 0.8배일 수 있다. 특정 실시양태에서, 이는 하나 이상의 보조인자의 약 30%, 50%, 75%, 90%, 또는 95% 미만을 이러한 투여의 1시간 이내에 순환으로 방출시킴으로써 달성된다.

[0143] 임의로, 제어 방출 제제는 동일 보조인자의 동일 투여의 즉시 방출 제제의 것의 75%, 50%, 40%, 30%, 20% 또는 10% 미만의 초기 (예를 들어 투여 후 2시간 내지 투여 후 4시간) 경사를 갖는 혈장 농도 곡선을 나타낸다.

[0144] 일부 실시양태에서, 용해 연구에서 측정된 보조인자의 방출 속도는 최초 1, 2, 4, 6, 8, 10, 또는 12시간에 걸쳐 동일 보조인자의 즉시 방출 제제에 대한 속도의 약 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 또는 10% 미만이다.

[0145] 본원에 제공된 제어 방출 제제는 다양한 포맷을 취할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제는 본원에 기재된 것과 같으나 이에 제한되지는 않는, 액체 투여 형태 (예를 들어 현탁액 또는 슬러리), 및 경구 고체 투여 형태 (예를 들어 정제 또는 벌크 분말)를 비롯한 경구 투여 형태이다.

- [0146] 본원에 개시된 제제의 제어 방출 정제는 매트릭스, 저장소 또는 삼투 시스템일 수 있다. 상기 세 시스템 중 임의의 것이 적합하지만, 후자의 두 시스템이 비교적 큰 질량을 캡슐화하는데, 개인의 유전자 구성에 따라, 예컨대 대량의 단일 보조인자의 개제를 위해, 또는 복수의 보조인자의 개제를 위해, 더 최적의 용량을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 서방성 정제는 저장소 시스템을 기반으로 하며, 여기서 하나 이상의 보조인자를 함유하는 코어는, 수화시, 하나 이상의 보조 인자가 이를 통해 확산가능한 다공성 막 코팅에 의해 캡슐화된다. 유효 성분의 합해진 질량이 일반적으로 그램 양이기 때문에, 효율적인 전달 시스템은 최적의 결과를 제공할 수 있다.
- [0147] 따라서, 정제 또는 환제가 또한 코팅될 수 있거나 그렇지 않으면 배합되어 지속성 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여 성분 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있으며, 후자는 전자 위의 외피의 형태이다. 두 성분은 위에서의 붕괴에 저항하는 역할을 하고 내부 성분이 십이지장 내로 온전하게 들어가거나 방출이 지연되도록 할 수 있는 장용 층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 이러한 장용 층 또는 코팅물에 사용될 수 있으며, 이러한 물질은 다수의 중합체산 및 중합체산과 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 복수의 보조인자를 포함하는 제제는 상이한 속도 또는 상이한 시간으로 방출되는 상이한 보조인자를 가질 수 있다. 예를 들어, 장용 층에 산재된 추가의 층의 보조인자가 존재할 수 있다.
- [0148] 지속 방출 정제의 제조 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 공보 제 2006/051416호 및 제 2007/0065512호, 또는 본원에 개시된 다른 참조문헌을 참조한다. 미국 특허 제 4,606,909호, 제 4,769,027호, 제 4,897,268호 및 제 5,395,626호에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 개인의 유전자 구성에 의해 결정되는 하나 이상의 보조인자의 지속 방출 제제를 제조할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제는 미국 특허 제 6,919,373호, 제 6,923,800호, 제 6,929,803호, 및 제 6,939,556호에 기재된 바와 같은 OROS® 기술을 사용하여 제조된다. 미국 특허 제 6,797,283호, 제 6,764,697호, 및 제 6,635,268호에 기재된 바와 같은 다른 방법을 또한 사용하여 본원에 개시된 제제를 제조할 수 있다.
- [0149] 일부 실시양태에서, 조성물은 식품 조성물로 제제화될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 식품 담체가 있거나 없는, 음료 또는 다른 액체, 고체 식품, 반고체 식품일 수 있다. 예를 들어, 조성물은 본원에 기재된 임의의 조성물로 보충된 홍차를 포함할 수 있다. 조성물은 본원에 기재된 임의의 조성물로 보충된 유제품일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 식품 조성물로 제제화될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 음료, 고체 식품, 반고체 식품, 또는 식품 담체를 포함할 수 있다.
- [0150] 일부 실시양태에서, 액체 식품 담체를, 예컨대 음료, 예컨대 보충 주스, 커피, 차, 탄산수, 향미 물 등의 형태로 사용할 수 있다. 예를 들어, 음료는 제제뿐만 아니라 통상적인 음료에 존재하는 액체 성분, 예컨대 다양한 탈취제 또는 천연 탄수화물을 포함할 수 있다. 천연 탄수화물의 예는, 모노사카라이드, 예컨대 글루코스 및 프럭토스; 디사카라이드, 예컨대 말토스 및 수크로스; 통상의 당, 예컨대 벡스트린 및 시클로벡스트린; 및 당 알콜, 예컨대 자일리톨 및 에리트리톨을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 천연 탈취제, 예컨대 타우마틴, 스테비아 추출물, 레바우디오시드 A, 글리시리진, 및 합성 탈취제, 예컨대 사카린 및 아스파르탐을 또한 사용할 수 있다. 작용제, 예컨대 향미제, 착색제 등을 또한 사용할 수 있다. 예를 들어, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호 콜로이드성 접착제, pH 제어제, 안정화제, 보존제, 글리세린, 알콜, 또는 탄화제를 또한 사용할 수 있다. 과일 및 채소를 또한 본원에 논의된 제제를 포함하는 식품 또는 음료를 제조하는데 사용할 수 있다.
- [0151] 대안적으로, 조성물은 본원에 기재된 임의의 조성물로 보충된 스낵바일 수 있다. 예를 들어, 스낵바는 초콜릿 바, 그레놀라바, 또는 트레일 믹스바(trail mix bar)일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 식이 보충제 또는 식품 조성물을 소비를 위해 적합하고 바람직한 맛, 식감 및 점도를 갖도록 제제화할 수 있다. 임의의 적합한 식품 담체를 본 식품 조성물에서 사용할 수 있다. 본 발명의 식품 담체는 실제로 임의의 식품 제품을 포함한다. 이러한 식품 담체의 예는 식품 바 (그레놀라바, 단백질바, 캔디바 등), 시리얼 제품 (오트밀, 아침 식사용 시리얼, 그레놀라 등), 베이커리 제품 (빵, 도넛, 크래커, 베이글, 패스트리, 케이크 등), 음료 (우유-함유 음료, 스포츠 음료, 과일 주스, 알콜성 음료, 병에 든 생수), 파스타, 곡물 (벼, 옥수수, 귀리, 호밀, 밀, 밀가루 등), 난제품, 스낵 (캔디, 칩, 견, 초콜릿 등), 육류, 과일, 및 야채를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 본원에 이용된 식품 담체는 바람직하지 않은 맛 (예를 들어 쓴 맛)을 차폐할 수 있다. 원하는 경우, 본원에 제시된 식품 조성물은 본원에 기재된 임의의 성분보다 더 바람직한 식감 및 향기를 나타낸다. 예를 들어, 액체 식품 담체를 본 발명에 따라 사용하여 음료, 예컨대 보충 주스, 커피, 차 등의 형태로 본 식품 조성물을 수득할 수 있다. 다른 실시양태에서, 고체 식품 담체를 본 발명에 따라 사용하여 식사 대용물,

예컨대 보충 스낵 바, 파스타, 빵 등의 형태로 본 식품 조성물을 수득할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 반고체 식품 담체를 본 발명에 따라 사용하여 겔, 츄잉 캔디 또는 스낵 등의 형태로 본 식품 조성물을 수득할 수 있다.

[0152] 조합 조성물의 투여는 일일 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 또는 초과, 상기 값들의 미만의 횟수, 또는 상기 값들의 초과 횟수로 투여될 수 있다. 대상체는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 또는 초과 일, 주 또는 개월; 상기 값들의 미만; 또는 상기 값들의 초과 기간 동안 투여를 받을 수 있다. 단위 용량은 일일 용량의 분할분, 예컨대 일 당 투여될 단위 용량의 수로 나눈 일일 용량일 수 있다. 단위 용량은 일일 용량의 분할분일 수 있고 이는 일 당 투여될 단위 용량의 수로 나누고 추가로 투여 당 단위 용량 (예를 들어 정제)의 수로 나눈 일일 용량이다. 투여 당 단위 용량의 수는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 초과, 상기 값들의 미만, 또는 상기 값들의 초과일 수 있다. 일 당 용량의 수는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 초과, 상기 값들의 미만, 또는 상기 값들의 초과일 수 있다. 일 당 단위 용량의 수는 일일 용량을 단위 용량으로 나눔으로써 결정될 수 있고, 일 당 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 초과, 상기 값들의 미만, 또는 상기 값들의 초과 단위 용량일 수 있다. 예를 들어, 단위 용량은 약 1/2, 1/3, 1/4, 1/5, 1/6, 1/7, 1/8, 1/9, 1/10일 수 있다. 단위 용량은 일일 양의 약 3분의 1이고 대상체에게 매일 3회 투여될 수 있다. 단위 용량은 일일 양의 약 2분의 1이고 대상체에게 매일 2회 투여될 수 있다. 단위 용량은 일일 양의 약 4분의 1이고 여기서 2 단위 용량이 대상체에게 매일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 50 mg, 약 50 mg 미만, 또는 약 50 mg 초과 레스베라트롤을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 550 mg, 약 550 mg 미만, 또는 약 550 mg 초과 류신을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 200 mg, 약 200 mg 미만, 또는 약 200 mg 초과 하나 이상의 류신 대사물을 포함한다.

[0153] 일부 실시양태에서, 단위 용량 (예를 들어 하나 이상의 류신 대사물, 예컨대 HMB를 포함하는 단위 용량)은 일 당 2회 1 단위 용량으로서 투여된다. 단위 용량은 하나 초과 캡슐, 정제, 바이알, 또는 독립체를 포함할 수 있다.

[0154] 본원에 개시된 조성물은 향미제를 추가로 포함할 수 있고 고체, 액체, 젤 또는 에멀전일 수 있다.

[0155] 투여되는 본 발명의 조성물이 하나 이상의 치료제를 추가로 포함하고, 치료제가 류신 및/또는 류신 대사물, 또는 니코틴산 및/또는 니코티아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물보다 짧은 반감기를 갖는 경우, 치료제 및 류신 및/또는 류신 대사물, 또는 니코틴산 및/또는 니코티아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 단위 투여 형태가 이에 따라 조절될 수 있다.

[0156] 방법

[0157] 본 발명의 조성물은 고지혈증 병태를 완화하는데 특히 유용하다. 한 실시양태에서, 본 발명은 총 지질 함량 감소 또는 총 콜레스테롤, LDL, 또는 트리글리세리드의 수준 감소, HDL 수준 증가, 또는 아테롬성동맥경화판 크기 감소를 필요로 하는 대상체에게 임의의 본 발명의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 총 지질 함량 감소 또는 총 콜레스테롤, LDL, 또는 트리글리세리드의 수준 감소, HDL 수준 증가, 또는 아테롬성동맥경화판 크기 감소 방법을 제공한다. 본원에 기재된 수준 또는 함량은 혈청 또는 혈류 중 순환 농도, 또는 대상체의 신체 중 총량일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 대상체의 체중 감소의 증가에 유용하고, 대상체의 sirt1 활성화 또는 지방 산화를 증가시킨다. 본 발명의 다양한 실시양태에서, 조성물은 대상체의 고지혈증 병태를 완화하기에 충분한 상승작용적 양의 류신 및/또는 그의 대사물, 니코틴산 및/또는 니코티아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물, 및/또는 레스베라트롤을 전달하는 양으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 니코틴산, 니코티아미드 리보시드 또는 니코틴산 대사물은 류신 또는 류신 대사물 없이 그의 치료 용량으로서 대상체에게 투여될 경우에 부작용 (예컨대, 피부 혈관확장)을 유발할 수 있다. 본원에 기재된 방법은 또한 니코틴산, 니코티아미드 리보시드 또는 니코틴산 대사물의 치료적 유효성의 손실 없이 부작용을 완화하는데 유용할 수 있다. 다양한 측면, 특징, 실시양태, 및 실시예의 기재가 본원에 제공된다.

[0158] 류신 및/또는 류신 대사물을 니코틴산 및/또는 니코티아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물과 함께 사용하는 것을 포함하는 본 발명의 방법은 고지혈증을 겪고 있는 대상체, 고지혈증을 겪을 위험이 있는 대상체, 및/또는 고지혈증과 연관된 병태, 예컨대 심혈관 상태를 겪고 있는 대상체에게 투여하는데 적용가능할 수 있다. 일부 경우에, 의학계에 공지된 유효량의 추가의 치료제 또는 제약 활성제 (예컨대, 항고지혈증제)가 대상체에게 임의의 본 발명의 조성물과 함께 투여될 수 있다.

- [0159] 고지혈증은 대상체 중 높은 수준의 총 지질 함량 또는 수준을 특징으로 할 수 있다. 고지혈증은 또한 대상체의 높은 수준의 체중 또는 BMI를 특징으로 할 수 있다. 지질의 유형은 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 인지질 및 트리글리세리드를 포함할 수 있다. 지질의 함량 또는 수준은 대상체의 혈류, 혈장 또는 혈청에서 측정되는 순환 수준일 수 있다. 지질의 함량은 또한 대상체의 체중과 상관관계가 있을 수 있다. 이러한 지질은 그들의 밀도를 기준으로 큰 지단백질, 예컨대 키로마이크론, 초저밀도 지단백질 (VLDL), 중간 밀도 지단백질 (IDL), 저밀도 지단백질 (LDL) 및 고밀도 지단백질 (HDL)로서 혈액에 수송될 수 있다. 대부분의 트리글리세리드는 키로마이크론 또는 VLDL에 수송될 수 있고 대부분의 콜레스테롤은 LDL 및 HDL에 전달될 수 있다. 순환 중 높은 수준의 지질은 동맥 벽 상의 지질 축적을 유발할 수 있고, 아테롬성동맥경화관 형성을 추가로 초래하여 동맥을 좁힐 수 있다. 고지혈증을 겪고 있는 대상체는 심혈관 상태를 획득할 위험이 높다. 고지혈증은 또한 높은 수준의 일부 지단백질 또는 낮은 수준의 HDL을 특징으로 할 수 있다. 대상체가 겪고 있거나 또는 대상체가 겪을 위험이 있는 상태는 대상체 중 비정상적 수준의 지단백질 또는 지질과 관련된 상태일 수 있다. 본 발명의 조성물은 대상체 중 하나 이상의 지질 또는 지단백질의 수준을 변화하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 그 수준이 본 발명의 조성물 및 방법에 의해 영향을 받을 수 있는 지질 또는 지단백질의 유형은 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 지단백질 및/또는 지질일 수 있다: 총 콜레스테롤, 트리글리세리드, HDL, IDL, VLDL 또는 LDL.
- [0160] 다수의 방법이 대상체 중 지단백질 및/또는 지질의 수준을 평가하는데 사용될 수 있다. 이러한 방법들은 사용된 샘플의 유형 및 분석 기술이 서로 다를 수 있다. 그러한 수준을 측정하는데 사용될 수 있는 샘플의 유형은 하기를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다: 혈청, 혈장, 전혈, 적혈구 또는 조직 샘플. 원하는 경우, 지단백질 및/또는 지질의 수준은 공복 상태 하에, 예를 들어, 적어도 약 8시간, 10시간, 12시간, 15시간, 24시간, 또는 더 오랫동안 식품을 섭취하지 않고 측정될 수 있다.
- [0161] 아테롬성동맥경화관 또는 병변의 크기는 관련 기술 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 판 비에이 등 (Phan BA et al.)의 문헌 ["Effects of niacin on glucose levels, coronary stenosis progression, and clinical events in subjects with normal baseline glucose levels (100 mg/dl): a combined analysis of the Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), Armed Forces Regression Study (AFREGS), and Carotid Plaque Composition by MRI during lipid-lowering (CPC) study", Am J Cardiol. 2013 Feb 1;111(3):352-5], 및 레만 에스제이 등 (Lehman SJ et al.)의 문헌 ["Assessment of Coronary Plaque Progression in Coronary CT Angiography Using a Semi-Quantitative Score", JACC Cardiovasc Imaging. 2009 November; 2(11): 1262-1270]에 기재된 방법. 아테롬성동맥경화관 또는 병변의 크기를 측정하는 방법의 비제한적 예는 정량적 관상 혈관조영일 수 있다.
- [0162] 일부 실시양태에서, 조성물 중 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 양은, 대상체에 단독으로 류신, 류신 대사물, 또는 레스베라트롤 없이 투여되는 경우, 대상체에서 치료 효과를 유발할 수 없다. 추가로, 류신, 류신 대사물, 또는 레스베라트롤의 양은, 대상체에 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 또는 니코틴산 대사물 없이 투여되는 경우, 대상체에 대해 치료 효과를 가질 수 없다. 하지만, 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물이 류신, 류신 대사물, 또는 레스베라트롤과 함께 투여되는 경우, 치료 효과가 관찰될 수 있다. 본원에 기재된 "치료 효과"는 투여받는 대상체 중 감소된 총 지질 함량, 감소된 총 콜레스테롤 수준, 감소된 트리글리세리드 수준, 증가된 HDL 수준, 감소된 LDL 수준 또는 감소된 아테롬성동맥경화관이다. 따라서, 본 발명은 (a) 류신 및/또는 하나 이상의 류신 대사물 및 치료량 미만으로 존재하는 (b) 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물을 포함하는 조성물을 투여하는 방법을 제공하고, 여기서 조성물은 단독으로 사용될 때 성분 (b)의 것과 비교하여 고지혈증 병태의 치료를 증가시키는데 효과적이다. 조성물 중 류신의 양이 또한 치료량 미만일 수 있다.
- [0163] 치료 효과의 정량화는, (a) 류신 또는 류신 대사물 및 (b) 치료량 미만의 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 또는 니코틴산 대사물을 포함하는 조성물의 효과가, (a) 및 (b)의 단독 상가 효과 및 효과가 상승작용적임을 가정하면, (a) 또는 (b)를 단독으로 투여하는 것의 예측되는 효과보다 초과를 보여줄 수 있다. 상승작용 효과는 조성물의 성분의 예측되는 단독 상가 효과 초과로 측정된 효과로서 정량화될 수 있다. 예를 들어, 성분 (a)의 단독 투여가 대조군에 비해 10%의 효과를 수득하고, 성분 (b)의 단독 투여가 대조군에 비해 15%의 효과를 수득하며, (a) 및 (b) 모두를 포함하는 조성물의 투여가 대조군에 비해 60%의 효과를 수득한다면, 상승작용 효과는 60%-(15%+10%), 또는 35%일 것이다.
- [0164] 일부 실시양태에서, 치료량의 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물은 피부 혈관확장 증가를 특징으로 할 수 있는 부작용을 유발할 수 있다. 피부 혈관확장의 증가는 임상적으로 유의할 수 있다. 치료

량 미만의 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물은 치료량의 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물과 비교하여 투여받는 대상체에서 임상적으로 유의한 피부 혈관확장을 유발할 수 없거나, 또는 피부 혈관확장 정도를 감소시킬 수 있다. 본원에 기재된 본 발명의 조성물 및 방법은 류신 및/또는 류신 대사물과 함께 사용되는 치료량 미만의 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물을 포함하여 치료량의 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물이 류신 및/또는 류신 대사물 없이 사용되는 경우에 보통 유발할 수 있는 정도의 부작용을 유발하지 않으면서 치료량 미만의 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물의 치료적 정도의 효과를 초래한다. 피부 혈관확장의 수준은 의학계에 공지된 임의의 방법, 예컨대 레이저-도플러 혈류계를 포함하는 방법에 의해 측정될 수 있다. 같은 수준의 치료 효과 (예를 들어 콜레스테롤 수준을 적어도 5%만큼 감소시킴)로, 본 발명의 조성물이 유발하는 피부 혈관확장의 수준은 류신 및/또는 류신 대사물이 없는 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물과 비교하여 감소될 수 있다. 예를 들어, 치료량의 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물이 유발하는 수준의 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 미만이다.

[0165] 류신 및/또는 류신 대사물의 양은 적어도 약 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 mg일 수 있다. 치료량 미만의 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드, 및/또는 니코틴산 대사물은 1 g, 500, 250, 100, 50 또는 10 mg 미만일 수 있다. 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드, 및/또는 니코틴산 대사물의 양은 약 1-100 mg일 수 있다. 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드, 및/또는 니코틴산 대사물의 양은 약 1-100 nM, 약 100 nM 초과 또는 적어도 약 10 nM인 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드, 및/또는 니코틴산 대사물의 순환 수준을 성취하는 것이 가능할 수 있다.

[0166] 따라서, 본원에 기재된 다중 성분 조성물 (예컨대 니코틴산/류신, 니코틴산/류신/레스베라트롤, 니코틴아미드 리보시드/류신, 및 니코틴아미드 리보시드/류신/레스베라트롤)은 총 지질 함량 감소, 총 콜레스테롤 수준 감소, 트리글리세리드 수준 감소, HDL 수준 증가, 및/또는 LDL 수준 감소에 유익하거나 또는 상승작용적인 효과를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 대상체에 이를 투여하기 전의 지단백질 및/또는 지질의 최초 수준에 비해 대상체에서 지단백질 및/또는 지질의 수준을 적어도 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 또는 60% 만큼 또는 심지어 그보다 더 많이 변화시키는데 효과적일 수 있다. 수준은 약 19%-24%, 14%-29%, 12%-35%, 10%-40%, 8%-45%, 5%-50%, 2%-60%, 또는 1%-70% 만큼 감소될 수 있다. 수준은 순환 수준일 수 있다.

[0167] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 대상체에 이를 투여하기 전의 아테롬성동맥경화판의 최초 크기에 비해 대상체에서 아테롬성동맥경화판 크기를 적어도 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 또는 60% 만큼 또는 심지어 그보다 많이 감소시키는데 효과적일 수 있다. 수준은 약 19%-24%, 14%-29%, 12%-35%, 10%-40%, 8%-45%, 5%-50%, 2%-60%, 또는 1%-70% 만큼 감소될 수 있다.

[0168] SIRT1 및 SIRT3 활성을 증가시키는 본원에 기재된 조성물의 투여는 간세포, 지방세포 또는 하나 이상의 이들의 근육, 예를 들어, 골격근, 평활근 또는 심근 또는 이들의 근육 세포의 대사 활성화를 필요로 하는 임의의 대상체에서 유용할 수 있다. 대상체는 악액질 또는 근육 소모를 갖는 대상체일 수 있다. SIRT3 활성의 증가는 또한 체온을 예를 들어, 저체온의 대상체에서 증가 또는 유지하는데 사용될 수 있고, SIRT1 활성의 증가는 대상체에서 고지혈증, 당뇨병 (제2형 당뇨병) 및 글루코스 내성 장애를 치료하고 염증 반응을 감소시키는데 유익하다. 간세포, 지방세포 또는 이들의 근육 중 하나 이상의 대사 활성화의 증가는 대상체의 지질 함량을 감소시키고 체중 감소를 증가시키는데 유용할 수 있다. 지질 및 지단백질의 함량 또는 수준이 감소될 수 있다.

[0169] SIRT3 활성의 증가는 또한 고지혈증, 심혈관 질환을 치료하거나 예방하고, 혈관확장에 의한 혈압을 감소시키고, 심혈관 건강을 증가시키고, 혈관 조직, 예를 들어, 혈관 및 동맥의 수축성 기능을 (예를 들어, 평활근에 영향을 미침으로써) 증가시키는데 사용될 수 있다. 일반적으로, SIRT3의 활성화는 간세포, 지방세포 또는 임의의 유형의 근육, 예를 들어, 장 또는 소화기계의 근육의 대사, 또는 요로를 자극하는데 사용될 수 있고, 그에 따라 장 운동성, 예를 들어, 변비, 및 실금을 제어하는데 사용될 수 있다. SIRT3 활성화는 또한 발기 기능장애에서 유용할 수 있다. 이는 또한 정자 운동성을 자극하는데 사용될 수 있고, 예를 들어, 가임 약물로서 사용될 수 있

다. SIRT3를 증가시키는데 유용할 다른 실시양태는, 예컨대 수술 또는 사고 후 근육의 복구, 근육 질량의 증가, 및 운동경기 수행력의 증가를 포함한다.

[0170] 따라서 본 발명은 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 그의 임의의 대사물을 SIRT1 또는 SIRT3의 단백질 또는 활성 수준을 증가시키는 류신 및/또는 류신 대사물과 함께 섭취하여 유익한 효과를 생성하는 방법을 제공한다. SIRT1 및 SIRT3의 활성은 대상체 중 근육 세포 및/또는 간세포에서 증가될 수 있다. 이러한 방법은 하기 사항 중 하나 이상을 효과적으로 용이케 하거나, 증가시키거나 또는 자극한다: 간세포 또는 근육 세포에서의 운동 또는 칼로리 제한의 이익 모방, 미토콘드리아 생물발생 또는 대사 증가, 간세포 또는 근육 세포에서의 미토콘드리아 활성 및/또는 지구력 증가, 인슐린에 대한 근육 세포의 민감화, 근육 세포에서의 지방산 산화 증가, 근육 세포에서의 반응성 산소 종 (ROS) 감소, 간세포 또는 근육 세포에서의 PGC-1 α 및/또는 UCP3 및/또는 GLUT4 발현의 증가, 및 간세포 또는 근육 세포에서의 AMP 활성화 단백질 키나제 (AMPK) 활성화. 다양한 유형의 근육 세포를 본 발명에 따라 접촉시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 근육 세포는 골격근 세포이다. 특정 실시양태에서, 근육 세포는 지근 (slow-twitch muscle)의 세포, 예컨대 가자미근 세포이다.

[0171] 조성물은 대상체에 경구로 또는 임의의 다른 방법에 의해 투여될 수 있다. 경구 투여의 방법은 조성물을 식이 보충제 또는 식품의 형태로 섭취될 수 있는 액체, 고체, 또는 반고체로서 투여하는 것을 포함한다.

[0172] 조성물은 주기적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 하루에 1, 2, 3, 4회, 또는 보다 더 자주 투여될 수 있다. 대상체는 매 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일 마다 투여받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 매일 3회 투여될 수 있다. 투여는 대상체의 식사 시간과 동시일 수 있다. 치료 또는 식이 보충의 기간은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9일, 2주, 1-11개월, 또는 1년, 2년, 3년, 4년, 5년 동안이거나 또는 더 길 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 투여량은 치료 기간에 걸쳐 변할 수 있거나 또는 일정하게 유지될 수 있다. 예를 들어, 일일 투여량은 투여 기간에 걸쳐 증가 또는 감소할 수 있다.

[0173] 투여 기간의 길이 및/또는 투여량은 의사 또는 임의의 다른 유형의 임상가에 의해 결정될 수 있다. 의사 또는 임상가는 투여된 조성물에 대한 대상체의 반응을 관찰하고 대상체의 행동 (performance)를 기준으로 투여를 조절할 수 있다. 예를 들어, 에너지 조절에서 감소된 효과를 나타내는 대상체에 대한 투여를 증가시켜 목적 결과를 성취할 수 있다.

[0174] 일부 실시양태에서, 조성물 중 성분들은 동일한 경로로 동시에 함께 투여되거나, 또는 분리되어 투여될 수 있다. 조성물 중 성분들은 또한 후속적으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 류신 및/또는 류신 대사물은 대상체에 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물과 함께 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 성분들은 동일하거나 또는 상이한 투여 경로에서 투여될 수 있다. 예를 들어, 류신 및/또는 류신 대사물은 경구로 투여될 수 있는 반면에 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물은 정맥내 주사를 통해 투여될 수 있다. 각각의 대사물은 동일하거나 또는 상이한 투여 경로를 통해 투여될 수 있다.

[0175] 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 조성물은 주어진 대상체에 대해 최적화될 수 있다. 예를 들어, 조합 조성물 중 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물 또는 특정 성분에 대한 류신 및/또는 류신 대사물의 비가 조절될 수 있다. 상기 비 및/또는 특정 성분은 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물 또는 다양한 조합 조성물 성분에 대한 류신 및/또는 류신 대사물의 다양한 비를 갖는 하나 이상의 조성물을 투여받은 후의 대상체를 평가한 후에 선택될 수 있다.

[0176] 본 발명의 또 다른 측면은 구체화된 시간 기간 동안 본원에 기재된 조합 조성물을 투여한 후에 하나 이상의 대상체에서의 목적 효과를 성취하는 것을 제공한다. 예를 들어, 본원에 기재된 조성물의 유익한 효과가 대상체에게 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 또는 52주 동안 조성물을 투여한 후에 관찰된다.

[0177] 본 발명은 치료 대상일 수 있는 대상체의 군을 식별하는 것을 포함하는, 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 식별 단계는 하나 이상의 스크리닝 검사 또는 검정을 포함할 수 있다. 예를 들어, 고지혈인 것으로 식별되거나, 또는 평균 체질량 지수 (BMI) 및/또는 체중 초과 또는 그보다 유의하게 초과인 것을 갖는 것으로 식별되는 대상체가 치료를 위해 선택될 수 있다. 대상체는 과체중 또는 비만일 수 있고, 이는 대상체의 이상적인 체중 초과 또는 25, 30, 40, 또는 50 초과의 BMI에 의해 표시될 수 있다. 대상체는 약 50, 75, 100, 125, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 또는 400 lbs 초과로 무게가 나갈 수 있다. 고지방 식이를 해 온 대상체가 또한 치료를 위해 선택될 수 있다. 식별된 대상체는 이어서 하나 이상의 본원에 기재된 조성물로 치료될 수 있다. 예

를 들어, 그들은 니코틴산 및 분지형-쇄 아미노산을 포함하는 조합 조성물로 치료될 수 있다.

[0178] 본 발명은 또한 본원에 기재된 조성물을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물의 제조는 2 이상의 성분을 혼합 또는 조합하는 것을 포함한다. 이러한 성분들은 니코틴산, 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물, 및 류신 또는 이의 대사물 (예컨대 HMB, 또는 KIC)을 포함할 수 있다. 성분의 양 또는 비는 본원에 기재된 바와 같은 것일 수 있다. 예를 들어, 레스베라트롤에 대한 류신의 질량비가 약 80 초과일 수 있다.

[0179] 일부 실시양태에서, 조성물은 제약 활성제 또는 치료제, 담체, 및/또는 부형제와 조합 또는 혼합될 수 있다. 그러한 성분들의 예가 본원에 기재된다. 조합된 조성물은 정제, 캡슐, 겔 캡슐, 서방성 정제 등으로서 단위 투여량으로 형성될 수 있다.

[0180] 일부 실시양태에서, 조성물은, 하나 이상의 성분의 실질적 균질 혼합물을 함유하는 고체 조성물을 수득하도록, 하나 이상의 성분이 조성물에 걸쳐 고르게 분산되어 조성물이 동등하게 효과적인 단위 투여 형태, 예컨대 정제, 환제 및 캡슐로 용이하게 분할될 수 있도록 제조된다.

[0181] **키트**

[0182] 본 발명은 또한 키트를 제공한다. 키트는 적합한 포장 내에 본원에 기재된 하나 이상의 조성물을 포함하고, 사용상의 주의, 임상 연구의 논의, 부작용의 열거 등을 포함할 수 있는 설명서를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 키트는 또한 정보, 예컨대 학술 참고문헌, 패키지 삽입 물질, 임상 실험 결과 및/또는 이들의 요약서 등을 포함할 수 있으며, 이는 조성물의 활성 및/또는 이점을 나타내거나 수립하고/하거나 용량, 투여, 부작용, 약물 상호작용, 또는 건강 관리자에게 유용한 다른 정보를 기재한다. 이러한 정보는 다양한 연구, 예를 들어 생체내 모델을 수반하는 실험 동물을 사용한 연구 및 인간 임상 실험을 바탕으로 하는 연구의 결과를 기초로 할 수 있다. 키트는 본원에 기재된 하나 이상의 단위 용량을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 키트는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 31, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 또는 초과, 상기 값들의 미만, 또는 상기 값들의 초과인 단위 용량을 포함한다. 사용 지침서는 투여 지침서, 예컨대 일일 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회, 또는 초과인 횟수로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 초과인 단위 용량을 취하는 지침서를 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트는 분리되어 각 정제 포장을 갖는 하나의 정제, 투여 당 단위 용량의 수에 따라 분리되어 포장된 다수의 정제 (예를 들어 정제의 쌍), 또는 함께 포장된 모든 정제 (예를 들어 병 속)로서 공급되는 단위 용량을 포함할 수 있다. 추가의 예로서, 키트는 병입된 음료로서 공급되는 단위 용량을 포함할 수 있고, 키트는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 24, 28, 36, 48, 72, 또는 초과인 병을 포함한다.

[0183] 키트는 또 다른 작용제를 추가로 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 작용제는 키트 내에서 분리된 용기에 분리된 조성물로서 제공 또는 포장된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 작용제는 키트에서 용기 내의 단일 조성물로서 제공 또는 포장된다. 사용하기에 적합한 포장 및 추가의 물품 (예를 들어 액체 제제를 위한 측정 컵, 공기로의 노출을 최소화하기 위한 호일 래핑 등)은 관련 기술분야에 공지되고 키트에 포함될 수 있다. 본원에 기재된 키트는 의사, 간호사, 약사, 공인 공무원 (formulary officials) 등을 비롯한 건강 관리자에게 제공, 판매 및/또는 홍보될 수 있다. 키트는 또한, 일부 실시양태에서, 소비자에게 직접적으로 판매될 수 있다.

[0184] 일부 실시양태에서, 키트는 단위 투여량의 복수 일 공급물을 포함할 수 있다. 단위 투여량은 본원에 기재된 임의의 단위 투여량일 수 있다. 키트는 복수 일 기간 동안 단위 투여량의 복수 일 공급물의 투여를 지시하는 지침서를 포함할 수 있다. 복수 일 공급물은 1개월 공급, 30일 공급 또는 여러 주 공급물일 수 있다. 복수 일 공급물은 90일, 180일, 3개월 또는 6개월 공급물일 수 있다. 키트는 포장된 일일 단위 투여량, 예컨대 1, 2, 3, 4 또는 5 단위 투여량의 포장을 포함할 수 있다. 키트는 다른 식이 보충제, 비타민, 및 식사 대체 바, 믹스, 및 음료와 함께 포장될 수 있다.

[0185] **실시예**

[0186] 실시예 1: 시험관내 근육 세포에서 Sirt1 수준에 대한 니코틴산/류신 및 니코틴산/류신/레스베라트롤의 효과

[0187] 본원에 기재된 바와 같은 니코틴산 및 류신을 포함하는 조성물의 사용을 조사하였고, 조성물은 유리 류신 및 치료량 미만의 니코틴산을 포함하였다. 조성물은 근육 세포에서 Sirt1을 활성화시켰고 고지혈증 병태를 완화하기 위해 사용될 수 있다. 레스베라트롤을 추가로 포함하는 조성물을 또한 조사하였다.

- [0188] C2C12 마우스 근모세포 (아메리칸 타입 컬처 콜렉션)를 8000 세포/cm²의 밀도로 플레이팅하고 (10 cm² 접시) 10% 태아 소 혈청 (FBS)을 함유하는 돌베코 (Dulbecco) 변형 이글 (eagle) 배지 (DMEM), 및 항생제 (성장 배지)에서 37℃에서 5% CO₂ 중에 성장시켰다. C2C12 세포의 분화를 위해, 세포를 100% 전면생장물로 성장시켰고, 분화 배지 (2% 말 혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신을 갖는 DMEM)로 전달하고, 근관이 완전히 형성될 때 (3일)까지 매일 신선한 분화 배지를 공급하였다.
- [0189] 연구된 변수에 대해 효과를 발휘하지 않는 치료량 미만의 니코틴산을 찾기 위해 상이한 농도의 니코틴산을 세포에 투여하여 용량-반응 연구를 수행하였다. 100 nM 미만의 니코틴산 농도만이 효과를 발휘하지 않는 것으로 발견되었고, 따라서 실험 농도를 이 수준 이하, 즉 10 nM로 설정하였다. 이 치료 수준 미만의 니코틴산을 이어서 류신 및 HMB와 조합하여 시험하였다. 류신 및 HMB는 단독으로 투여 되는 경우 (류신의 경우 0.5 mM 및 HMB의 경우 5 μM) 각각이 이러한 변수들에 대해 치료 효과를 갖지 않으면서 식이로 또는 보충제로부터 달성가능한 것으로 앞서 나타난 농도였다.
- [0190] C2C12 세포 근관에 10 nM 니코틴산 (NA), 10 nM 니코틴산과 0.5 mM 류신 (NA/Leu), 10 nM 니코틴산과 0.5 mM 류신 및 200 nM 레스베라트롤 (NA/R/Leu), 200 nM 레스베라트롤 및 0.5 mM 류신 (R/Leu), 및 10 μM 니코틴산을 24시간 동안 투여하였다.
- [0191] 셀 시그널링(Cell Signaling) (미국 매사추세츠주 덴버 소재)으로부터 입수한 SIRT1 항체로 웨스턴 블롯팅을 수행하였다. 단백질을 BCA 키트 (써모 사이언티픽(Thermo Scientific))로 측정하였다. 세포 용해물로부터 총 35 μg의 단백질을 10% 트리스/HCL 폴리아크릴아미드 겔 (기준 프리캐스트 겔, 바이오-라드 레보라토리스(Bio-Rad Laboratories), 미국 캘리포니아주 허큘리스 소재) 상에 분리하고, PVDF 막으로 전달하고, 차단 완충제 (TBS 중 3% BSA) 중에 인큐베이션하고, 1차 항체로 인큐베이션하고, 세척하고, 2차 양고추냉이 퍼옥시다제-접합된 항체로 인큐베이션하였다. 가시화 및 화학발광 검출을 바이오라드 케미독(BioRad ChemiDoc) 기기 및 소프트웨어 (바이오-라드 레보라토리스, 미국 캘리포니아주 허큘리스 소재)를 사용하여 수행하였다. 백그라운드 및 부조정정을 위한 보정을 갖는 이미지 랩(Image Lab) 4.0 (바이오-라드 레보라토리스, 미국 캘리포니아주 허큘리스 소재)을 사용하여 밴드 강도를 평가하였다. Sirt1을 104-115 kDa에서 검출하였다. 데이터를 일원 분산 분석을 통해 분석하였고 최소 유의차 검정을 사용하여 유의하게 상이한 군 평균값을 분리하였다.
- [0192] 니코틴산-류신이 C2C12 근관에서 Sirt1를 상승작용적으로 자극하고 레스베라트롤-류신에 필적하는 효과를 가지는 것을 발견하였다 (도 2, p<0.05). 니코틴산 단독은 Sirt1 수준에 대해 유의한 효과를 갖지 않았다. 류신 (10 nM)/레스베라트롤 (200 nM) 및 니코틴산 (10 nM)의 삼원 조합은 Sirt1 수준의 200% 증가를 가지며 현저히 큰 효과를 발휘하였다 (p=0.0001).
- [0193] **실시예 2: 시험관내 지방 세포에서 P-AMPK/AMPK 수준에 대한 니코틴산/류신 및 니코틴산/류신/레스베라트롤의 효과**
- [0194] 본원에 기재된 바와 같은 니코틴산 및 류신을 포함하는 조성물의 사용을 조사하였고, 조성물은 유리 류신 및 치료량 미만의 니코틴산을 함유하였다. 조성물은 AMPK, 시르투인 경로 중 신호전달 분자, 및 지방 세포 중 p-AMPK/AMPK 수준을 비롯한 시르투인 경로 산출물을 증가시켰고, 고지혈증 병태를 완화하는데 사용될 수 있다. 레스베라트롤을 추가로 포함하는 조성물을 또한 조사하였다.
- [0195] 3T3-L1 지방전구세포 (아메리칸 타입 컬처 콜렉션)을 8000 세포/cm²의 밀도로 플레이팅하고 (10 cm² 접시) 10% 태아 소 혈청 (FBS)을 함유하는 돌베코 변형 이글 배지 (DMEM), 및 항생제 (성장 배지)에서 37℃에서 5% CO₂ 중에 성장시켰다. 10% FBS, 250 nM 텍사메타손, 0.5 mM 3-이소부틸-1-메틸크산틴 (IBMX) 및 1% 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 DMEM 배지로 이루어진 표준 분화 배지를 사용하여 전면생장 3T3-L1 지방전구세포가 지방세포로 분화되도록 유도하였다. 지방전구세포를 이 분화 배지에서 3일 동안 유지하였고 성장 배지에서 후속으로 배양하였다. 배양물을 매 2-3일 마다 재공급하여 90% 초과 세포가 화학적 처리를 수행하기 전에 완전한 분화에 도달 가능하게 하였다.
- [0196] 연구된 변수에 대해 효과를 발휘하지 않는 치료량 미만의 니코틴산을 찾기 위해 상이한 농도의 니코틴산을 세포에 투여하여 용량-반응 연구를 수행하였다. 100 nM 미만의 니코틴산 농도만이 효과를 발휘하지 않는 것으로 발견되었고, 따라서 실험 농도를 이 수준 이하, 즉 10 nM로 설정하였다. 이 치료 수준 미만의 니코틴산을 이어서 류신 및 HMB와 조합하여 시험하였다. 류신 및 HMB는 단독으로 투여 되는 경우 (류신의 경우 0.5 mM 및 HMB의 경우 5 μM) 각각이 이러한 변수들에 대해 치료 효과를 갖지 않으면서 식이로 또는 보충제로부터 달성가능한 것

으로 앞서 나타난 농도였다.

[0197] 분화된 3T3-L1 세포에 10 nM 니코틴산 (NA), 10 nM 니코틴산 및 0.5 mM 류신 (NA/Leu), 10 nM 니코틴산 및 0.5 mM 류신 및 200 nM 레스베라트롤 (NA/R/Leu), 200 nM 레스베라트롤 및 0.5 mM 류신 (R/Leu), 및 10 μ M 니코틴산을 24시간 동안 투여하였다.

[0198] 셀 시그널링 (미국 매사추세츠주 덴버 소재)으로부터 입수한 AMPK 및 포스포-AMPK α (Thr172)에 대한 항체로 웨스턴 블롯팅을 수행하였다. 단백질을 BCA 키트 (썬모 사이언티픽)로 측정하였다. 세포 용해물로부터 총 30 μ g의 단백질을 10% 트리스/HCL 폴리아크릴아미드 겔 (기준 프리캐스트 겔, 바이오-라드 레보라토리스, 미국 캘리포니아주 허큘리스 소재) 상에 분리하고, PVDF 막으로 전달하고, 차단 완충제 (TBS 중 3% BSA) 중에 인큐베이션하고, 1차 항체 (P-AMPK)로 인큐베이션하고, 세척하고, 2차 양고추냉이 퍼옥시다제-접합된 항체로 인큐베이션하였다. 가시화 및 화학발광 검출을 바이오라드 케미독 기기 및 소프트웨어 (바이오-라드 레보라토리스, 미국 캘리포니아주 허큘리스 소재)를 사용하여 수행하였다. 백그라운드 및 부하 조정을 위한 보정을 갖는 이미지 랩 4.0 (바이오-라드 레보라토리스, 미국 캘리포니아주 허큘리스 소재)을 사용하여 밴드 강도를 평가하였다. 62 kDa에서 AMPK를 검출하였고 64-66 kDa에서 P-AMPK를 검출하였다. 데이터를 일원 분산 분석을 통해 분석하였고 최소 유의차 검정을 사용하여 유의하게 상이한 군 평균값을 분리하였다.

[0199] 10 nM의 니코틴산은, 단독으로 투여될 경우에, AMPK 활성화에 유의한 효과를 갖지 않는 것을 발견하였다 (도 3). P-AMPK/AMPK 증가에 의해 입증된 바와 같이 니코틴산-류신의 조합이 류신-레스베라트롤에 필적하는 정도로 AMPK 활성화를 유의하게 자극한 반면에 ($p < 0.01$), 니코틴산-류신-레스베라트롤의 삼원 조합은 이원 류신 조합의 어떤 것보다도 유의하게 상이하지 않았다 (도 2).

[0200] 실시예 3: 생체내 C. 엘레간스 중 지방 함량에 대한 니코틴산/류신 및 니코틴산/류신/레스베라트롤의 효과

[0201] 본원에 기재된 바와 같은 (a) 니코틴산 및 (b) 류신을 포함하는 조성물의 사용을 조사하였고, 조성물은 유리 류신 및 치료량 미만의 니코틴산을 함유하였다. 조성물은 대상체로 조성물을 투여한 후에 대상체에서 지질 함량을 감소시켰다.

[0202] 캐노라디티스 엘레간스(Caenorhabditis elegans) (C 엘레간스) 중 (N2 브리스틀 야생-유형)을 미네소타 대학교의 캐노라디티스 제네틱스 센터(Caenorhabditis Genetics Center) (CGC)로부터 입수하였고 식품 공급원로서 E. 콜라이(E. Coli) (OP50)를 갖는 표준 NGM 플레이트 상에서 20°C에서 성장시켰다. 치료를 위해, 알을 기아 플레이트 상에서 밤새 부화시켰다. 이어서 동기화된 L1 유충을 약 35시간 동안 나타낸 치료제를 함유하는 E. 콜라이 공급된 NGM 플레이트로 이동시켜 L4/유약성충기에 도달하였다. 모든 치료제를 한천에 첨가하였다. 치료제는 10 nM의 니코틴산 및 0.5 mM의 류신을 포함하였다.

[0203] C 엘레간스 중의 지방 함량, 단백질 함량, 지방산 산화를 본원에 기재된 방법을 사용하여 측정하였다.

[0204] 지방 함량을 정량화하기 위한 오일-레드 염색을 위해, 치료된 L4/유약성충을 플레이트로부터 3회 PBS로 세척하고 15 ml 원추형 튜브에 수집하고, 이어서 1000 g에서 30초 동안 원심분리하였다. 상청액을 버리고 펠릿을 10 ml PBS로 세척하였다. 원심분리 후에, 상청액을 400 μ l를 제외하고 버리고, 이를 신규 1.5 ml 에펜드르프 튜브로 이동시켰다. 이어서 500 μ l의 2x MRWB (160 mM KCl, 40 mM NaCl, 14 mM Na2EGTA, 1 mM 스펙트미딘 HCl, 0.4 mM 스펙트민, 30 mM NaPIPES pH 7.4, 0.2% β -메르캅토에탄올) 및 100 μ l의 20% 파라포름알데히드를 첨가하고 샘플을 60분 동안 실온에서 서서히 흔들었다. 이어서 튜브를 1500 g에서 30초 동안 원심분리하고, 이어서 흡인하고 PBS로 1회 세척하고, 다시 원심분리하고 300 μ l로 흡인하였다. 700 μ l의 이소프로판올을 첨가하고, 튜브를 뒤집어서 혼합하고 15분 동안 실온에서 부드럽게 흔들면서 인큐베이션하였다. 이소프로판올을 제거하기 위해 튜브를 원심분리한 후에, 1 ml의 60 % 필터된 오일-레드-0-염료 용액 (100 ml 무수 이소프로판올 중 0.5 g 오일 레드 0, 2일 동안 실온에서 교반하여 평형화하고, 이어서 4 vol ddH2O를 6 vol 염료 용액과 혼합하고 15분 동안 실온에서 평형화하고, 이어서 0.2 M 기공 크기로 필터링함)을 층에 첨가하고 진탕기에서 밤새 회전시켰다. 층을 1200 g에서 30초 동안 원심분리하고, 이어서 4회 ddH2O 세척하여 임의의 미결속 (unbound) 얼룩을 제거하였다. 정량화를 위해, 100% 이소프로판올을 첨가하여 오일 레드 0를 세포로부터 용리하고 200 μ l 분취물 (3중/샘플)의 최적 밀도를 540 nm의 파장에서 바이오텍 시너지 HT 마이크로플레이트 리더 (바이오텍, 미국 버몬트주 위누스키 소재)를 사용하여 결정하였다. 데이터를 피어스 BCA 단백질 검정 키트를 사용하여 단백질 함량으로 정규화하였다.

[0205] 웨스턴 블롯에 의해 단백질 함량을 결정하기 위해서, 치료된 L4/유약성충을 플레이트로부터 M9 완충제로 세척해 버리고 마이크로원심분리 튜브 내로 수집하였다. 원심분리 (500 g에서 5분 동안) 후에, 상청액을 약 100 μ l가

지 제거하였다. 이어서 250 μ l RIPA 완충제에 프로테아제 및 포스파타제 억제제 혼합을 더한 것을 첨가하였다. 샘플을 균질화하고, 이어서 16,000 g에서 10분 동안 40℃에서 원심분리하였다. 투명한 상층액을 추가의 실험을 위해 사용하였다. 단백질 함량을 피어스 BCA 단백질 검정 키트를 사용하여 결정하였다.

[0206]

XF 24 분석기 (시홀스 바이오사이언스(Seahorse Bioscience), 미국 매사추세츠주 빌리리카 소재)를 사용하여 앞서 기재된 바와 같이 (문헌 [Bruckbauer A, Zemel MB. Synergistic effects of metformin, resveratrol, and hydroxymethylbutyrate on insulin sensitivity. Diabetes, Met Syndr Obesity 2013; 6:93-102] 참조) 약간 변형하여 팔미테이트-자극된 산소 소비율을 측정하여 지방산 산화를 측정하였다. 치료된 L4/유약성충을 플레이트로부터 M9 완충제를 사용하여 세척해버리고 15 ml 원추형 튜브 내로 수집하였다. 원심분리 (1000 g에서 1분 동안) 후에, 상층액을 제거하고 충 펠릿을 40마리 충/ μ l의 농도로 희석하였다. 충을 빙수에서 플레이팅 동안 유지하여 움직임을 제한하고, 5 μ l의 충 용액을 24-웰 시홀스 도 플레이트 (islet plate)의 각 웰에 첨가하였다 (~200마리 충/웰). 스크린을 삽입하고 595 μ l의 M9 완충제를 나타낸 치료제와 함께 각 웰에 첨가하였다. 각 플레이트를 측정 시작 전에 10분 동안 냉각시켰다. 기기의 온도 설정을 29℃에서 실험 동안 유지하였다.

[0207]

데이터를 일원 분산 분석을 통해 분석하고 최소 유의차 검정을 사용하여 유의하게 상이한 군 평균을 분리하였다.

[0208]

본 발명자들은 도 4에 도시한 바와 같이 C 엘레간스 중 지질 함량을 측정하였다. C. 엘레간스를 류신 (0.5 mM)-니코틴산 (10 nM) 조합물에 24시간 동안 노출시키는 것이 비-처리 대조군과 비교하여 총 지질 함량의 33% 감소를 초래하였음을 발견하였다.

[0209]

실시예 4: 생체내 트리글리세리드, LDL, HDL 및 콜레스테롤 수준, 및 아테롬성동맥경화판 크기에 대한 니코틴산/류신 및 니코틴산/류신/레스베라트롤의 효과

[0210]

본 발명의 화합물의 효능을 평가하기 위해, 본원에 기재된 바와 같은 (a) 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물 및 (b) 류신 및/또는 류신 대사물을 포함하는 본 발명의 화합물을 마우스에 투여하고, 조성물은 유리 류신 및 치료량 미만의 니코틴산을 포함하였다. 조성물은 마우스에 조성물을 투여한 후에 마우스에서 아테롬성동맥경화판의 크기를 감소시키는데 사용될 수 있을 뿐만 아니라 트리글리세리드, LDL 및 콜레스테롤 수준을 감소시키는데 사용될 수 있다. 레스베라트롤을 추가로 포함하는 조성물을 또한 조사하였다.

[0211]

LDL 수용체 녹아웃 (LDLRKO) 마우스를 찍는 래보라토리스(Jackson Laboratories) (미국 메인주 바 하버 소재)로부터 입수하고, 규칙적인 명암주기를 갖는 습도 제어 환경에서 실온 하에 군으로 거주시켰다. 마우스를 치료 전에 8주 동안 물 및 포화 지방 (팜 오일)으로부터 10% 칼로리 및 0.2 중량% 콜레스테롤을 함유하는 아테롬발생 식이에 자유롭게 접근하도록 하였다. 치료를 위해, 마우스에 (a) kg 식이 당 250 mg 니코틴산, (b) kg 식이 당 250 mg의 니코틴산 및 kg 식이 당 24 g의 류신, (c) kg 식이 당 50 mg 니코틴산, kg 식이 당 24 g 류신, 및 kg 식이 당 12.5 mg 레스베라트롤, (d) kg 식이 당 24 g 류신 및 kg 식이 당 12.5 mg 레스베라트롤, (e) kg 식이 당 10 g 니코틴산 단독을 공급하였다. 치료제를 60일 동안 연속적으로 투여하였다. 비교를 위해 2개의 대조군을 포함하였다: 음성 대조군은 아테롬발생 식이를 치료제 없이 공급받고, 이중-음성 대조군은 정상 식이를 치료제 없이 공급받는다. 모든 화학물질을 시그마(Sigma)로부터 구매하였다.

[0212]

모든 군에서 마우스의 혈액 샘플을 투여 후 7일차, 30일차 및 60일차에 마우스의 꼬리로부터 채취하였다. 트리글리세리드, 콜레스테롤, LDL 및 HDL의 혈청/혈장 수준을 측정하였다. 피부 혈관확장을 레이저-도플러 혈류계로 측정하였다. 60일차에, 대동맥 플라크를 정량화하기 위해 마우스를 희생시켰다. 간략히, 유착 지방 조직의 절개 및 제거 후, 대동맥을 상기 완충제에서 밤새 침지시켰다. 혈관 외막 (adventitia)의 제거 후, 대동맥을 종방향으로 개방하고, 해부 왁스 상에 편평하게 핀으로 고정시키고, 현미경 영상 분석을 위해 오일 레드 O로 염색하였다. 총 대동맥 면적 및 염색된 대동맥 병변 면적을 맵검법으로 수동 개략화하고 어도비 포토샵 (AdobePhotoshop) CS3을 사용하여 분석하고, 총 대동맥 면적 중 백분율로서의 병변 크기를 결정하였다.

[0213]

결과

[0214]

치료제 없이 아테롬발생 식이를 단독으로 공급받은 마우스는 정상 식이를 공급받은 이중 음성 대조군에 비하여 혈류 중 유의하게 더 높은 수준의 트리글리세리드, LDL 및 콜레스테롤을 나타낼 수 있다. 치료군에 관하여, 군 (a)는 통계적 유의 차 없이, 아테롬발생 식이 단독을 공급받는 음성 대조군과 유사한 수준의 트리글리세리드, LDL, 콜레스테롤 및 HDL을 나타낼 수 있다. 군 (b), (c) 및 (e)는 아테롬발생 식이 단독을 공급받는 음성 대조군에 비하여 혈류 중 유의하게 더 낮은 트리글리세리드, LDL 및 콜레스테롤 수준, 및 유의하게 더 높은 HDL 수준을 나타낼 수 있고, 수준은 시간의 경과에 따라 감소 (HDL의 경우 증가)할 수 있다. 군 (d)는 트리글리세리

드, LDL 및 콜레스테롤 수준의 최소 감소를 나타낼 수 있다.

[0215] 아테롬성동맥경화관에 관하여, 군 (b), (c) 및 (e)는 대동맥의 모든 영역에서 유의하게 감소된 아테롬성동맥경화성 병변 크기를 나타낼 수 있다. 군 (a) 및 (d)에서는 아테롬성동맥경화성 병변 크기의 유의한 감소가 기대되지 않는다.

[0216] 또한 kg 식이 당 10 g의 니코틴산 단독을 공급받은 마우스만이 대조군을 포함한 모든 다른 군에 비하여 유의한 더 높은 피부 혈관확장을 나타낼 것으로 기대된다. 피부 혈관확장은 군 (e)에 비하여 군 (a) 내지 (d)에서 더 낮은 것으로 발견될 수 있다.

[0217] 전체적으로, kg 식이 당 24 g 류신과 함께 투여된 kg 식이 당 250 mg의 용량을 갖는 니코틴산은 피부 혈관확장을 유의하게 증가시키지 않으면서 kg 식이 당 10 g 니코틴산 단독과 비교하여 마우스에서 트리글리세리드, LDL, 및 콜레스테롤 수준을 감소시키는 것뿐만 아니라 HDL 수준을 증가시키는 것에 대해 유사한 효과를 나타낼 수 있다. 류신 및 레스베라트롤과 함께 투여된 저용량의 니코틴산이 유사한 효과를 나타낼 것으로 기대된다.

[0218] **실시예 5: 인간에서 트리글리세리드, LDL, HDL 및 콜레스테롤 수준에 대한 니코틴산/류신 및 니코틴산/류신/레스베라트롤의 효과**

[0219] 본 발명의 화합물의 효능을 평가하기 위해, 인간에 본원에 기재된 바와 같은 (a) 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 및/또는 니코틴산 대사물 및 (b) 류신 및/또는 류신 대사물을 포함하는 본 발명의 화합물을 투여하였고, 조성물은 유리 류신 및 치료량 미만의 니코틴산을 포함했다. 조성물은 인간에게 조성물을 투여한 후에 인간에서 트리글리세리드, LDL 및 콜레스테롤 수준을 감소시키는데 사용될 수 있다. 레스베라트롤을 추가로 포함하는 조성물을 또한 조사한다.

[0220] 고지혈증으로 사전에 진단받은 환자에서 랜덤화 및 이중 맹검 연구하였다. 각각의 환자에게 경구로 (a) 50 mg 니코틴산 단독, (b) 50 mg의 니코틴산 및 1135 mg의 류신, (c) 50 mg 니코틴산, 1135 mg 류신, 및 50 mg 레스베라트롤, (d) 1135 mg 류신 및 50 mg 레스베라트롤, (e) 3000 mg 니코틴산 단독, 및 (f) 위약을 투여하였다. 치료제를 경구로 1일 2회 60일 동안 연속적으로 투여하였다.

[0221] 모든 군에서 환자의 혈액 샘플을 투여 후 0일차, 30일차 및 60일차에 채취하였다. 트리글리세리드, 콜레스테롤, LDL 및 HDL의 혈청/혈장 수준을 측정하였다. 피부 혈관확장을 레이저-도플러 혈류계로 측정하고 불쾌감 수준을 환자가 기재하였다.

[0222] **결과**

[0223] 치료군에 관하여, 군 (a) 및 (f)는 통계적 유의 차 없이 0일차 값들과 비교하여 유사한 수준의 트리글리세리드, LDL, 콜레스테롤 및 HDL을 나타낼 수 있다. 군 (b), (c) 및 (e)는 각각의 0일차 값과 비교하여 혈류 중 유의하게 더 낮은 트리글리세리드, LDL 및 콜레스테롤 수준, 및 유의하게 더 높은 HDL 수준을 나타낼 수 있다. 군 (d)는 트리글리세리드, LDL 및 콜레스테롤 수준의 최소 감소를 나타낼 수 있다.

[0224] 또한 3000 mg의 니코틴산 단독을 공급받는 환자만이 위약을 포함한 모든 다른 군에 비하여 환자로부터 유의한 더 높은 피부 혈관확장 및 더 많은 호소증상을 나타내는 것으로 기대된다. 피부 혈관확장은 군 (e)에 비하여 군 (a) 내지 (d)에서 더 낮을 수 있다.

[0225] 전체적으로, 1135 mg 류신과 함께 투여된 50 mg의 용량을 갖는 니코틴산은 피부 혈관확장을 유의하게 증가시키지 않으면서 3 g 니코틴산 단독과 비교하여 환자에서 트리글리세리드, LDL, 및 콜레스테롤 수준을 감소시키는 것뿐만 아니라 HDL 수준을 증가시키는 것에 대해 유사한 효과를 나타낼 수 있다. 50 mg 레스베라트롤과 함께 투여된 50 mg의 니코틴산 + 1135 mg 류신이 유사한 효과를 나타낼 수 있다.

[0226] **실시예 6: 인간에서 아테롬성동맥경화관 크기에 대한 니코틴산/류신 및 니코틴산/류신/레스베라트롤의 효과**

[0227] 본 발명의 화합물의 효능을 평가하기 위해, 인간에 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 투여하였고, 조성물은 유리 류신 및 치료량 미만의 니코틴산을 포함하였다. 조성물은 인간에게 조성물을 투여한 후에 인간에서 아테롬성동맥경화관의 크기를 감소시키는데 사용될 수 있다. 레스베라트롤을 추가로 포함하는 조성물을 또한 조사하였다.

[0228] 급성 흉통을 겪고 고지혈증으로 사전에 진단받은 환자에서 랜덤화 및 이중 맹검 연구하였다. 각각의 환자에게 경구로 (a) 50 mg 니코틴산 단독, (b) 50 mg의 니코틴산 및 1135 mg의 류신, (c) 50 mg 니코틴산, 1135 mg 류신, 및 50 mg 레스베라트롤, (d) 1135 mg 류신 및 50 mg 레스베라트롤, 및 (e) 위약을 투여하였다. 치료제를

경구로 1일 2회, 3년 동안 연속적으로 투여하였다. 아테롬성동맥경화판의 크기를 0일차, 6, 12, 18, 24, 30 및 36개월차에 정량적 관상 혈관조영에 의해 측정하였다.

[0229] **결과**

[0230] 치료군에 관하여, 군 (a) 및 (e)는 통계적 유의 차 없이 0일차 값들과 비교하여 유사한 크기의 아테롬성동맥경화성 병변을 나타낼 수 있다. 군 (b) 및 (c)는 각각의 0일차 값과 비교하여 유의하게 감소된 아테롬성동맥경화판 크기를 나타낼 수 있다. 군 (d)는 아테롬성동맥경화판 크기의 최소 감소를 나타낼 수 있다.

[0231] **실시예 7: 생체내 트리글리세리드, LDL, HDL 및 콜레스테롤 수준에 대한 니코틴산/류신의 효과**

[0232] 본 발명의 화합물의 효능을 평가하기 위해, 본원에 기재된 바와 같은 (a) 니코틴산 및 (b) 류신을 포함하는 본 발명의 화합물을 마우스에 투여하고, 조성물은 유리 류신 및 치료량 미만의 니코틴산을 포함하였다. 조성물은 마우스에 조성물을 투여한 후에 마우스에서 트리글리세리드, LDL 및 콜레스테롤 수준을 감소시켰다.

[0233] LDL 수용체 녹아웃 (LDLRKO) 마우스를 잭슨 래보라토리스 (미국 메인주 바 하버 소재)로부터 입수하고, 규칙적인 명암주기를 갖는 습도 제어 환경에서 실온 하에 군으로 거주시켰다. 마우스를 치료 전에 4주 동안 물 및 지방으로부터 40% 칼로리 및 0.21 중량% 콜레스테롤을 함유하는 아테롬발생 서구식 식이 (WD)에 자유롭게 접근하도록 하였다. 치료를 위해, 마우스에 (a) WD 식이 단독, (b) WD 및 kg 식이 당 24 g의 류신, (c) WD 및 kg 식이 당 24 g의 류신 및 kg 식이 당 50 mg 니코틴산, (d) WD 및 kg 식이 당 24 g의 류신 및 kg 식이 당 250 mg 니코틴산, 또는 (e) WD 및 kg 식이 당 1000 mg 니코틴산을 공급하였고, 이는 대략적으로 고콜레스테롤혈증성 인간에서의 니코틴산의 낮은 치료 용량 (~1,500 mg/일)과 동등한 것이다. 치료제를 28일 동안 연속적으로 투여하였다.

[0234] 모든 군에서 마우스의 혈액 샘플을 투여 후 28일차에 마우스의 꼬리로부터 채취하였다. 트리글리세리드, 총 콜레스테롤 및 콜레스테롤 에스테르의 혈청/혈장 수준을 측정하였다.

[0235] **결과**

[0236] 아테롬발생 서구식 식이는 혈장 콜레스테롤의 상당한 상승 (도 5), 콜레스테롤 에스테르의 상당한 상승 (도 6), 및 트리글리세리드의 상당한 상승 (도 7)을 초래하였다. 치료 용량의 니코틴산 (kg 식이 당 1,000 mg)의 첨가는 총 콜레스테롤의 20% 감소를 초래하였다 ($p < 0.01$, 도 5). 류신은 총 콜레스테롤에 대해 독립적인 효과를 발휘하지 못하지만, 치료 용량 미만의 니코틴산 (kg 식이 당 50 또는 250 mg)에 류신을 첨가하는 것은 치료 용량을 사용하여 발견되는 정도까지 총 콜레스테롤의 필적할만한 감소를 초래하였다 ($p < 0.01$, 도 5). 유사하게, 치료 용량의 니코틴산 (kg 식이 당 1,000 mg)의 첨가는 콜레스테롤 에스테르의 28% 감소를 초래하고 ($p < 0.002$, 도 6), 류신이 치료 용량 미만의 니코틴산 (kg 식이 당 50 또는 250 mg)에 첨가될 때 통계적으로 필적할만한 감소를 발견하였다 ($p < 0.002$, 도 6). 류신은 콜레스테롤 에스테르에 대해 독립적인 효과를 주지 못했다. 혈장 트리글리세리드가 유사하게 영향을 받았다. 치료 용량의 니코틴산 (kg 식이 당 1,000 mg)의 첨가는 혈장 트리글리세리드의 32% 감소를 초래하였고 ($p < 0.01$, 도 7), 치료 용량 미만의 니코틴산 (kg 식이 당 50 또는 250 mg)에 류신이 첨가될 때 트리글리세리드의 통계적으로 필적할만한 감소를 발견하였다 ($p < 0.01$, 도 7).

[0237] **실시예 8: C. 엘레강스에서 수명에 대한 류신-니코틴산의 효과**

[0238] 본원에 기재된 바와 같은 (a) 니코틴산 및 (b) 류신을 포함하는 조성물의 사용을 조사하였고, 조성물은 유리 류신 및 치료량 미만의 니코틴산을 포함하였다. 대상체에 조성물을 투여한 후에 조성물은 대상체에서 수명을 상승작용적으로 연장시켰다.

[0239] 충 (N2 브리스틀 야생-유형)을 미네소타 대학교의 캐노라디티스 제네틱스 센터 (CGC)로부터 입수하였고 식품 공급원로서 E. 콜라이 (OP50)를 갖는 표준 NGM 플레이트 상에서 20°C에서 성장시켰다. 알을 기아 플레이트 상에서 밤새 부화시켰다. 이어서 동기화된 L1 유충을 약 35시간 동안 나타낸 치료제를 함유하는 E. 콜라이 공급된 NGM 플레이트로 이동시켜 L4/유약성충기에 도달하였다. 수명을 연구하기 위해, 50 마리 유약성충을 E.콜라이 균주 OP-50으로 시딩된 NGM 한천 플레이트 상에 두었다 (= 연구 1일차). 모든 치료제를 지시된 농도로 한천 플레이트에 첨가하였다. 치료제는 10 nM의 니코틴산 및 0.5 mM의 류신을 포함하였다.

[0240] 충을 연구 기간에 걸쳐 21°C로 유지하였다. 충을 새로운 플레이트로 매일 이동시켜 자손을 제거하였다. 백금 픽으로 반복 접촉하는 것에 반응하지 않은 경우에 충을 죽은 것으로 점수 매겼다. 마지막 동물이 죽을 때까지 연구를 계속하였다. 데이터를 프리즘(Prism) 6 (그래프패드 소프트웨어(GraphPad Software))을 사용하여 카플란-마이어 생존 곡선을 통해 분석하였고, 통계적 유의성을 로그 순위 (만텔-콕스(Mantel-Cox)) 검정에 의해 결

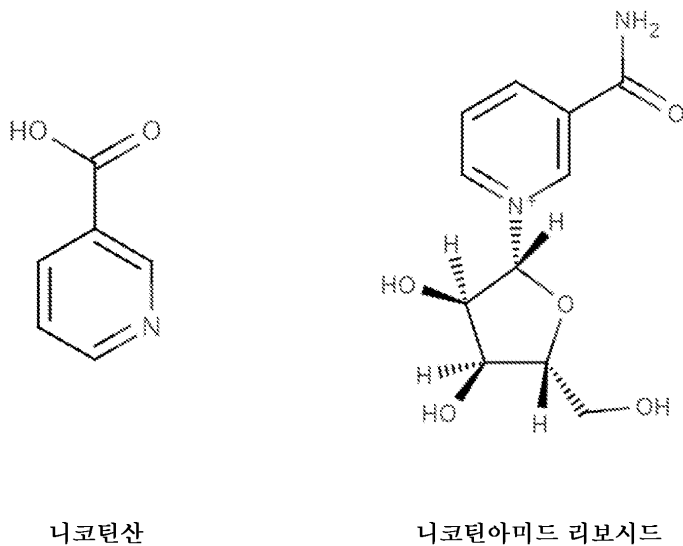
정하였다.

[0241] 류신 (0.5 mM) 및 니코틴산 (10 nM) 각각이 수명에 대해 독립적인 효과를 주지 않았지만, 조합된 경우에 기저 조건하에서 최대 수명을 연장시켰고, 파라쿼트 (0.2 mM)의 투여에 의해 유발된 산화성 스트레스 조건하에서 중앙 수명을 28%만큼 연장시킨 것을 발견하였다 (도 8).

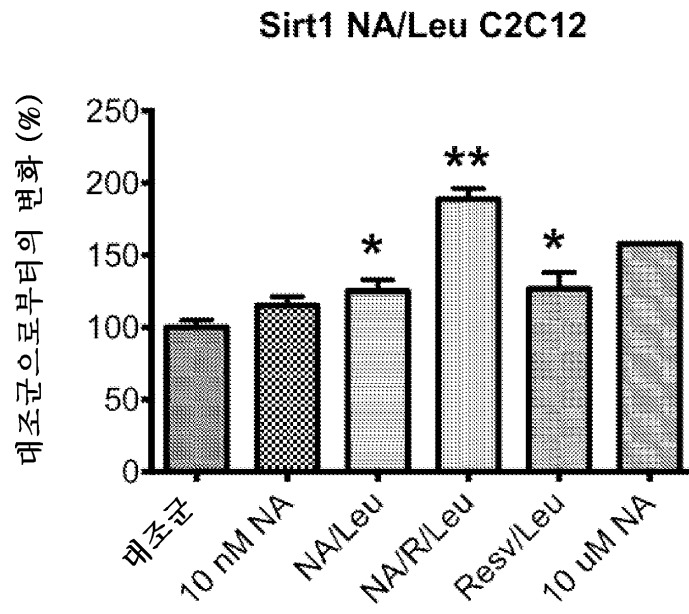
[0242] 본 발명의 바람직한 실시양태를 나타냈고 본원에 기재하였지만, 그러한 실시양태가 단지 예로서 제공되는 것임이 통상의 기술자에게 명확할 것이다. 본 발명에서 벗어나지 않고 다수의 변형, 변화 및 대체물이 통상의 기술자에게 이제 떠오를 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실행하는데 이용될 수 있음을 이해해야 한다. 하기의 청구범위가 본 발명의 범위를 정의하고 이러한 청구범위의 범위 내 방법 및 구조, 및 이들의 동등물이 이들에 의해 포괄됨을 의도로 한다.

도면

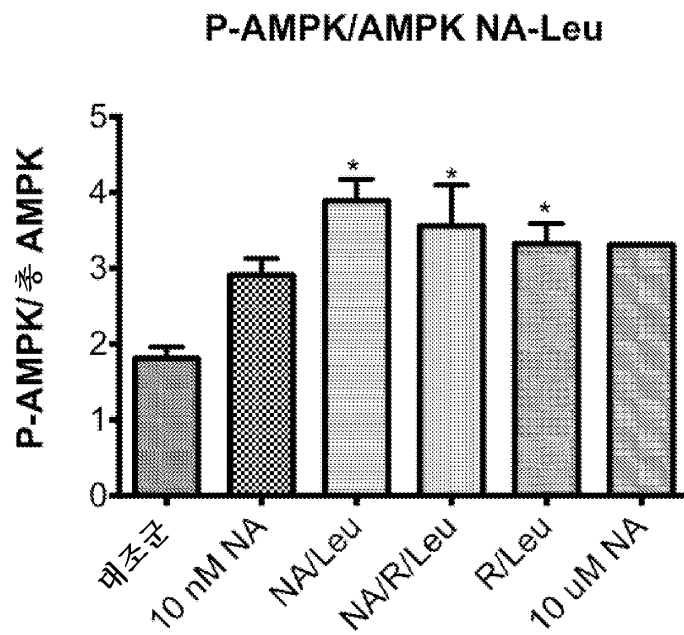
도면1



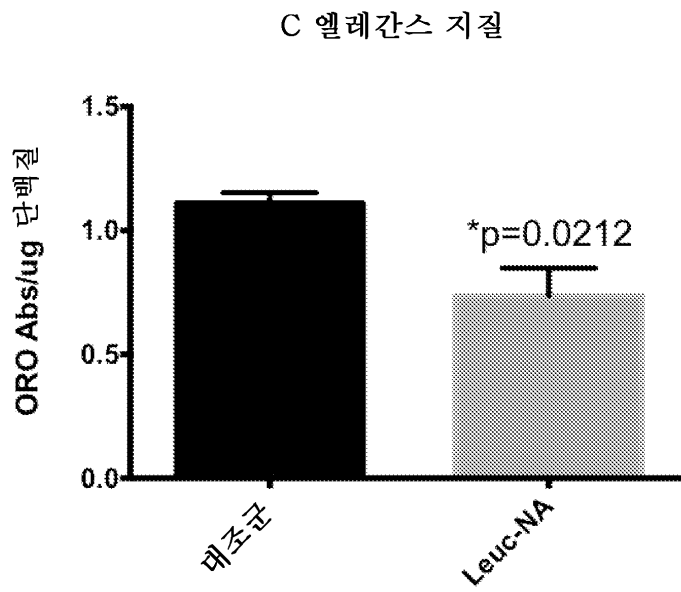
도면2



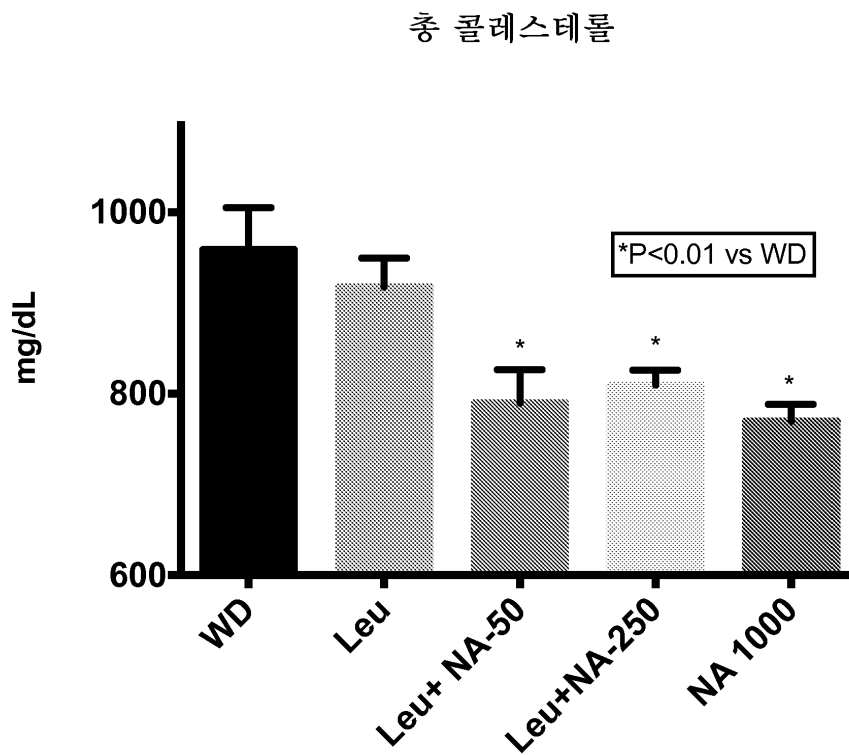
도면3



도면4

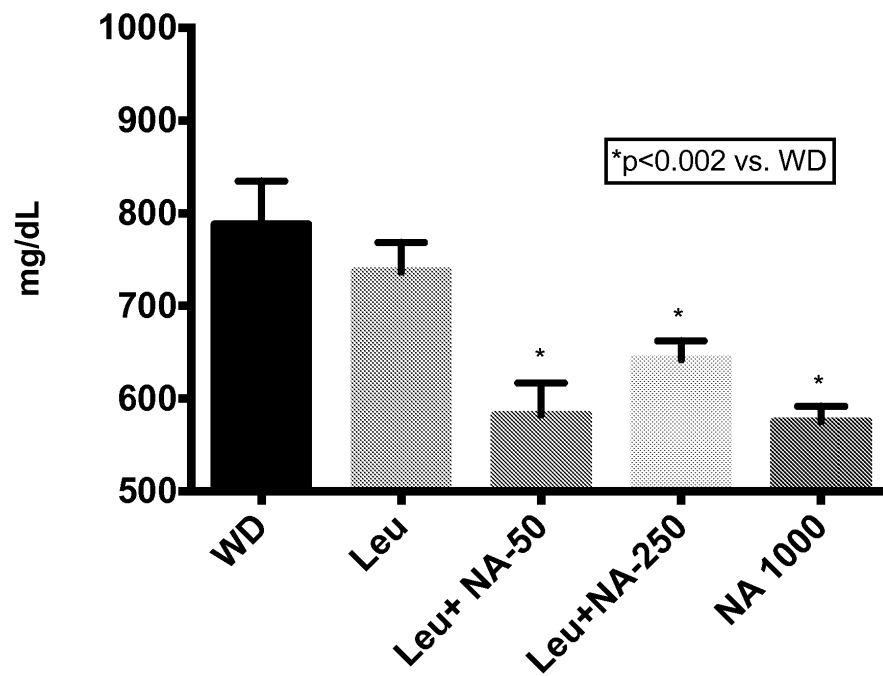


도면5

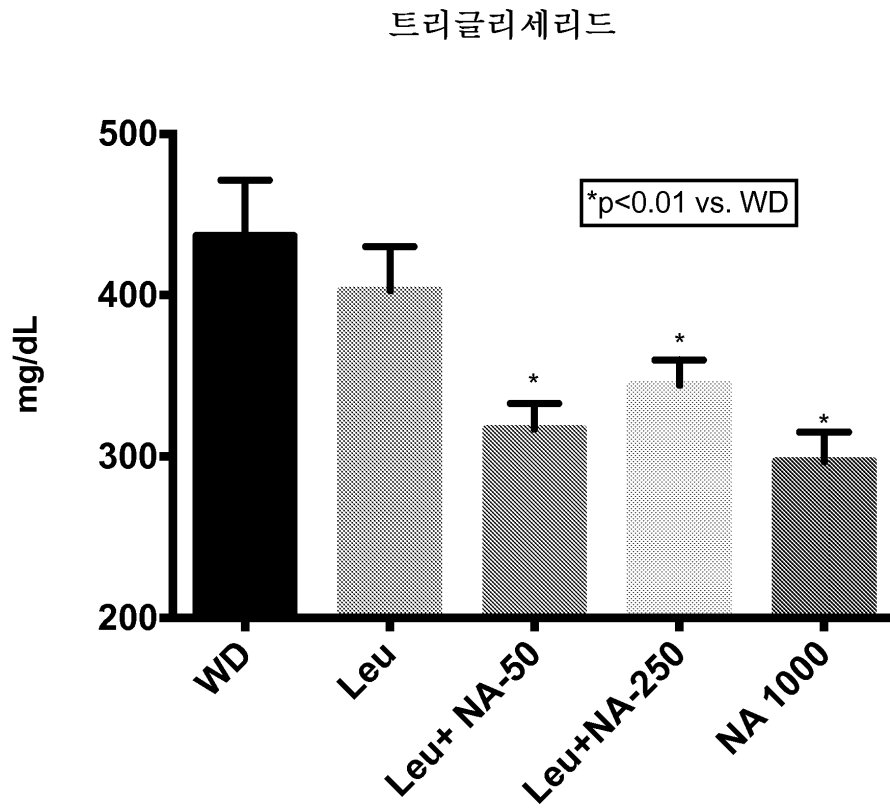


도면6

에스테르화 콜레스테롤



도면7



도면8

