

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0053949 (43) 공개일자 2014년05월08일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 38/48</i> (2006.01) <i>C12Q 1/37</i> (2006.01) <i>A23L 1/305</i> (2006.01) <i>A61P 25/16</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2014-7000673 (22) 출원일자(국제) 2012년06월08일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2014년01월09일 (86) 국제출원번호 PCT/US2012/041674 (87) 국제공개번호 WO 2012/170899 국제공개일자 2012년12월13일 (30) 우선권주장 13/067,581 2011년06월10일 미국(US)		(71) 출원인 프로테라 인코포레이티드 미국 네바다 89521 리노 더블 알. 불러바드 10439 (72) 발명자 움스테드 스티븐 에프. 미국 네바다 89519-6005 리노 에이퍼티 147 플루 마스 스트리트 6155 (74) 대리인 박장원

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 리소좀 축적병의 치료를 위한 프로테아제 함유 의약 조성물 및 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 고세병과 같은 리소좀 축적병에 걸린 대상자에게 상기 질환의 적어도 한가지의 증상을 완화, 경감 또는 개선시키는데 충분한 양의 프로테아제 또는 펩티다제를 적어도 1종 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여 함으로써, 상기 질환을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 리소좀 축적병에 걸린 대상자를 위한 식이보조제 역시도 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

고세병에 걸린 개체에게 고세병의 1 이상의 증상, 징후 또는 마커를 완화, 경감 또는 개선하는데 충분한 양의 1 이상의 프로테아제 또는 펩티다제를 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하여 이루어지는, 고세병의 1 이상의 증상 또는 징후 또는 대리 마커를 완화, 경감 또는 개선하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 완화, 경감 또는 개선되는 증상 또는 징후는 골감소증, 골 통증 및 골절; 간비대; 비장비대; 빈혈; 폐고혈압; 과로; 혈소판수 감소(저혈소판증); 눈의 황반(검열반); 사춘기 지연; 실조; 경직; 발작; 청각 손상; 코피; 인지 저하; 활동떨림; 경직; 운동완서; 무표정 안면; 불명료 또는 단조로운 발음; 간대성경련 반사; 후각 상실; 무혈관 골괴사; 및 치매로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 완화, 경감 또는 개선되는 질병 마커는: 리소좀 산 β -글루코시다제 활성; 지방적 대식세포 ("고세 대식세포")의 존재; 키토트리오시다제의 수준; 간 효소의 수준; 케모카인 PARC/CCL 18의 수준; 안지오텐신 전환효소(ACE)의 수준, 총 산 포스파타제 및 골특이적 산 포스파타제; 빈혈, 저혈소판증, 백혈구감소증, 고감마글로불린혈증, 비장 내 T-임파구량의 감소, 전신 B 세포 과다증식, 형질세포증가증, 혈장 α -시누클레인과 같은 면역학적 결손; 대식세포, 임파구 및 호중구를 포함하는 조직 또는 장기에서 염증성 시토카인의 수준, 염증 발생부위의 존재; 골수 중 고세 세포의 침윤, 트리글리세라이드 수준 감소와 같은 골 결손; 골밀도 및 기타 비정상적인 방사선관찰 결과; 신경학적 증상 예컨대 신경 손상, 신경변성, 비정상적 수평주시, 근간대성 운동, 각막혼탁, 고세 대식세포의 폐 침윤; 고세 환자로부터의 세포에서 산 β -글루코시다제의 ER로부터 리소좀으로의 비정상적인 트래피킹; 엔도솜 경로를 통한 세포 지질의 비정상적인 트래피킹; ER 또는 세포질 중 미스-폴드된 산 β -글루코시다제가 증가된 양으로 존재; GCCase의 독성 축적으로부터 야기되는 스트레스(스트레스-관련 마커의 유전자 및/또는 단백질 발현에 의해 측정됨) 및/또는 ER의 존재; 비정상적인 엔도솜 pH 수준; 단백질 상의 MHCII 및/또는 CD1d의 증가된 혈장막 발현의 존재; 세포 형태학적 이상; 유비퀴틴/프로테아좀 경로의 억제; 유비퀴틴화된 단백질량의 증가; 및 혈청 또는 뇨 중의 생화학적 마커의 변화로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 프로테아제 또는 펩티다제는 경구 투여되는 것인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 프로테아제 또는 펩티다제는 발효된 음식물로부터 유래되는 것인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 프로테아제 또는 펩티다제는 프롤리 펩티다제, 디펩티딜 펩티다제 또는 트리펩티딜 펩티다제인 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 프로테아제 또는 펩티다제는 식품 등급의 미생물, 효모, 조류, 해초, 식물, 척추동물, 무척추동물, 환형동물, 곤충 또는 절지동물로부터 유래된 것인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 프로테아제 또는 펩티다제는 아스페질러스(*Aspergillus*)의 종으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 프로테아제는 디펩티딜 펩티다제 IV 활성을 갖는 프로테아제를 포함하는 아스페질러스(*Aspergillus*) 생성물을 발효시켜 유도된 것인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 조성물은 식이 보조제로서 라벨링되는 것인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 조성물은 건조분말, 정제, 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 젤라틴 캡슐로서 조성되는 것인 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 조성물은 인간이 소비하기에 적합한 섭취가능한 담체 물질 내에 제공되는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 담체 물질은 곡물 제품, 떡(rice cake), 대두 케익, 막대형 식품 (food bar product), 냉간 성형된 막대형 식품, 커스타드, 푸딩, 젤라틴, 쌀가루를 섞은 우유(rice milk), 두유, 으깬 과일 제품, 사탕, 막대 사탕, 사과소스, 요구르트, 음료 및 발효음료로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 14

제11항, 제12항 또는 제13항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 조성물은 비타민, 미네랄, 허브 또는 허브 추출물, 프로바이오틱스 또는 프리바이오틱스, 항산화제, 바이오플라보노이드, 파파인, 락타제, 아밀라제, 프로테아제, 리파제 및 식물 및 동물 농축물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 조성물은 1 이상의 프로테아제를 함유하는 것인 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 조성물은 FDA에 의해 승인된 별도의 의약 조성물과 조합적으로 또는 공동사용되는 것인 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 조성물은 치료적으로 활성적인 소분자를 추가로 함유하는 것인 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, FDA에 의해 승인된 별도의 의약 조성물은 치료 활성적인 소형 분자인 것인 방법.

청구항 19

제2항에 있어서, 고세병에 걸린 개체에서 완화, 경감 또는 개선되는 징후는 비장비대인 것인 방법.

청구항 20

고세병을 치료하는데 적합한 프로테아제 및 펩티다제의 스크리닝 방법으로서, 상기 방법은: (a) 고세병을 앓는 개체(들)에 있어서 고세병의 증상 또는 마커를 정량하는 단계; (b) 상기 개체(들)에게 생리적으로 허용가능한 프로테아제 또는 펩티다제를 공지의 기간 동안 공지의 양으로 약학적으로 허용가능한 담체 중에 조성시켜서 투여하는 단계; 및 (c) 프로테아제 또는 펩티다제 조성물의 투여 결과로서 증상 또는 마커에 있어서 정량적인 변화가 있는지를 평가하기 위하여 전술한 증상 또는 대리 마커를 정량하는 단계를 포함하여 이루어지는 것인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 증상 또는 질병 마커는 제2항 또는 제3항에 설명된 바와 같은 증상 및 질병 마커로 된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 22

리소좀 축적병을 앓는 대상자에게 상기 질환의 1 이상의 증상을 완화, 경감 또는 개선시키는데 충분한 양의 프로테아제 또는 펩티다제를 1종 이상 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하여 이루어지는, 리소좀 축적병을 앓는 대상자의 치료 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 리소좀 축적병을 앓는 대상자는 II형 글리코겐 축적병, 점액다당류증, II형 점액지질증, III형 점액지질증, 점액술파티드증, GM2 활성화제 단백질 결핍 변종 AB, 다논병, 살라병, 테이-사치병, 샌드호프병, 실티리병, 칸자키병, α -만노시드증, β -만노시드증, 푸코시드증, 시알산증, 아스파틸글루코사미누리아, 탄수화물-결핍 당단백질 증후군, 울만병, 파버병, A형, B형 및 C형 니만-피크병, 크랩병, 파브리병, 다발술파타제 결핍증, GM1 강글리오시드증, GM2 강글리오시드증, GM3 강글리오시드증, 갈락토시알산증, 시스틴증, 시알산 축적병, 농축이골증, 이염색백색질장애, 갈락토시알산증, 신경 세로이드 리포푸스신증 (1-9형), 락토실 세라미드증, 폼페병, 및 F형 코발아민 결핍증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병을 앓는 것인 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 대상자는 인간인 것인 방법.

청구항 25

리소좀 축적병을 앓는 대상자에게 적어도 1종의 프로테아제 또는 펩티다제를 포함하는 식이 보조제의 유효량을 투여하는 것을 포함하여 이루어지는, 리소좀 축적병을 앓는 대상자에게 식이 보조제를 제공하는 방법.

청구항 26

고세병 유전자 돌연변이를 하나 이상 갖는 개체에 있어서 파킨슨병의 1 이상의 징후 또는 증상 또는 대리 마커를 완화, 경감 또는 개선시키기 위한 방법으로서 상기 방법은 이를 필요로 하는 개체에게 파킨슨병의 1 이상의 징후 또는 증상 또는 마커를 완화, 경감 또는 개선하는데 충분한 양으로 프로테아제 또는 펩티다제를 1종 이상 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 완화, 경감 또는 개선되는 증상 또는 징후는 활동떨림, 경직 및 운동완서, 무표정 안면, 불명료 또는 단조로운 발음, 간대성경련 반사, 후각 상실 및 무혈관 골괴사, 및 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 리소좀 축적병(lysosomal storage disease) 분야에 관한 것이다. 본 발명은 또한 리소좀 축적병의 효소 대체 치료법 및 이를 위한 조성물에 관한 것이기도 하다. 특히, 본 발명은 고세병(Gaucher's disease)의 예방 및/또는 치료를 위한 방법 및 조성물을 제공한다.

배경 기술

[0002] 리소좀은 단백질, 폴리뉴클레오타이드, 다당류 및 지질과 같은 거대분자를 분해하는 기능을 하는 세포질 소기관이다. 리소좀의 내부 산성 분위기이며 생물학적 거대분자들의 가수분해를 촉매하는 가수분해 효소(hydrolase enzymes)를 함유한다. 리소좀은 또한 세포내이입(endocytosis)을 통한 분자의 흡수에 있어서 어떠한 역할을 하는 것으로 밝혀진 바 있다.

[0003] 리소좀 축적병은 리소좀 단백질이 결손되거나 돌연변이된 경우에 일어난다. 많은 경우에 있어서, 이 단백질은 효소이고, 이 결손 효소의 기질의 비정상적인 축적물(deposits)이 세포 내에 축적되게 된다. 다른 경우, 결손 단백질은 트래피킹, 번역후 프로세싱 또는 리소좀 효소의 보호 또는 활성화와 연관된다. 또 다른 경우, 결손 단백질은 효소가 아니라 리소좀내 공간에 존재하거나 또는 리소좀 막에 걸쳐 있다. 이들 단백질의 일부의 기능은 현재까지도 알려져 있지 않다. 리소좀 축적병에는 다양한 임상적 및 생화학적 이질성이 있는데, 대부분의 지질

축적병, 점액다당류증, 점액지질증 및 당단백질 축적병이 이에 속한다. 현재 니만-피크병(Niemann-Pick disease), 파브리병(Fabry's disease), 고세병(Gaucher disease) 등과 같은 약 50여종의 리소좀 축적병이 알려져 있다. 이 질병은 일반적으로 점진적으로 진행되며 종종 아동 또는 사춘기 청소년에게서 치명적이다. 이 질환을 관리하는데 있어서는 유전학 카운셀링이 중요하며 효소 대체요법과 같은 특수 치료법이 유망하지만 비용이 많이 든다. 일반적으로 이들 환자에 대한 케어는 대체로 대증요법적이다.

[0004] 리소좀 축적병(LSDs: Lysosomal Storage Disorders)은 리소좀에서 기질의 질병적 축적을 선도하여 기질의 빌드업을 일으켜, 세포와 조직의 기능을 악화시키는, 특이적인 리소좀 효소, 수용체 표적, 활성화제 단백질, 막단백질, 또는 트랜스포터의 세포 결손으로부터 야기되는 약 50여 가지의 대사 유전병 군이다. LSD의 가장 뚜렷한 특징은 리소좀 내에 대사물질이 비정상적으로 축적되어 세포체(perikaryon)에서 팽창된(distended) 리소좀이 다수 형성되게 된다는 것이다. LSD를 치료하는데 있어서 주요한 걸림돌은(예컨대 간-특이적 효소병증과 같은 장기 특이적인 효소병증을 치료하는 것과 대조적으로) 다수의 별도 조직에서 리소좀 축적 병인학을 역전시킬 필요가 있다는 것이다.

[0005] 리소좀 축적병은 태어나는 생존아 5,000명 중 1명 내지 10,000명 중 1명의 비율로 발생하며 상당히 높은 임상적 및 생화학적 이질성을 나타낸다. 비록 이 질환들 중 헌터 증후군(MPS II)과 파브리병의 2가지는 X 염색체 연관 질환이지만 리소좀 축적병의 대다수는 보통염색체 열성질환으로서 유전된다. 리소좀 축적병의 정도와 위중도는 이 질환에 의해 축적되는 기질의 종류와 양에 따라 다르지만, 거의 모든 질환은 진행성이다. 대부분의 질환은 중추신경계 발현 및 전신 발현의 두 가지 양상을 모두 나타내는 반면, 몇몇은 중추신경계 또는 신경계 외부 조직에 대하여만 영향을 미친다. 리소좀 축적병에 걸린 많은 환자들은 유아 또는 아동기에 사망하며 성인이 될 때까지 생존한 환자들도 종종 수명이 짧고 이환율이 높다. 리소좀 축적병의 예로는 뮤코다당류(MPS) I-IX의 대사 결손 [헐러(Hurler)병, 셰이(Scheie)병, 헌터(Hunter)병, 산필리포(Sanfilippo)병, 모르퀴오(Morquio)병, 글리코사미노글리칸 마로토-라미(glycosaminoglycans Maroteaux-Lamy)병, 슬라이(Sly) 병, 히알루로니다제 결핍증], 글리칸 아스파틸글루코사미누리아의 분해 결손, 푸코시드증, 만노시드증, 글루코시펑고지질 선돌러병, I형 시알산증, 글리코젠의 분해 결손(폼페(Pompe)병), 글로보트리아오실세라마이드의 분해 결손(파브리병), 지질의 분해 결손(파버(Faber)병), 고세병(1-3형 스펅고지질 성분) GM1-강글리오시드증, GM2-강글리오시드증(테이-사치병, 샌드호프병, GM2 활성화제병), 크랩병, 이염색백색질장애, 니만-피크병(A형 또는 B형), 농축이글증, 지방갈색소증을 일으키는 지방갈색소(lipofuscins)의 분해 또는 전달 결손(콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르의 종류, 결손에 따라 여러가지 종류가 있으며, 몇몇은 아직까지 알려져 있지 않음), 콜레스테롤 에스테르 축적병 및 기타 복합 지질축적병, C형 니만-피크병, 울만(Wolman)병, 다발 리소좀 술파타제 결핍증, 갈락토시알산증, I형, III형 및 IV형 뮤코지질증, 시스틴증, 시알산축적병, 마리네스코-쇠그렌(Marinesco-Sjogren) 유사 증후군, 허만스키-푸드락(Hermansky-Pudlak) 증후군(몇가지 유형), 체디아크-히가시(Chediak-Higashi) 증후군 및 다논(Danon)병을 들 수 있다.

[0006] 고세병은 가장 흔한 리소좀 축적병이며 모든 조직에서의 글루코세레브로시다제(GC; EC 3.2.1.45)의 결핍에 기인한다. 이 효소 결핍은 간, 비장, 폐 및 골수를 비롯한 망상내피계 내 지방적재 대식세포(고세 세포라고도 칭함)에서의 글루코실세라마이드의 축적을 야기한다. 고세병은 다음의 3가지 주요 표현형, 즉: 비신경병성인 1형; 급성 영아 신경병성인 2형; 및 만성 신경병성인 3형으로 분류된다. 1형 고세병의 질병 위중도 스펙트럼은 광범하다. 아동과 성인은 무증상일 수 있으며 또는 골격 퇴행, 빈혈, 저혈소판증 및 간지방비대증을 비롯한 심각한 쇠약 증상을 일으킬 수도 있다. 증상은 어느 연령에서건 나타날 수 있다. 1형 고세병은 모든 인종에서 발생하지만 아슈케나지 유대인 인구 집단에서 보다 많이 발생한다. 2형 고세병은 급속히 진행된다. 생후 6개월에 이르면 대부분의 2형 영아들은 뇌간 장애를 앓게 되고 생후 18-24개월 경에 이르면 호흡정지 또는 흡인폐렴과 같은 합병증에 걸리게 된다. 3형 고세병 환자들은 2형 환자들보다 늦은 나이에 신경계 이상을 일으키며; 대부분은 단지 미묘한 수평 신축안운동(horizontal saccadic eye movement) 결손만을 일으킨다.

[0007] 고세병은 가장 흔한 리소좀 축적병으로서 전세계적으로 약 8,000명 내지 10,000명이 이 병을 앓고 있다. 고세병에서는, 산-베타-글루코시다제 또는 글루코세레브로시다제(GlcCerCase)로 알려진 리소좀 효소의 활성이, 이 효소를 코딩하는 GBA 유전자에서 대략 200개 돌연변이들 중 하나로 인해 심하게 감소되어 있다. 이 질환은 보통염색체 열성 패턴으로 유전되는데, 이는, GBA 유전자의 2개 카피 모두가 돌연변이된 사람들에서 고세병이 일어남을 의미한다. Glc 세라제 활성이 감소되면 비장, 간, 폐, 골수 및 때로는 뇌를 비롯한 조직 내에 글루코세레브로사이드(글루코실세라마이드라고도 칭함)가 축적되게 된다. 이러한 글루코세레브로사이드의 축적은 간 및 비장 비대(비장비대), 골격병 및 때로는 폐, 신장 및 중추신경계 손상을 비롯한 고세병의 다양한 증상과 징후를 유발하는 것으로 믿어진다. 고세병과 파킨슨병 또는 운동성과 균형감에 영향을 미치는 파킨슨 유사병(파킨슨증) 사

이에도 관련성이 있다. 파킨슨증은 고세병 환자 및 이 질병의 유전자 보균자에서 관찰된 바 있다 (Lesage 외, 2011). 이러한 개체에서의 파킨슨증의 징후와 증상으로는:활동떨림, 경직 및 운동완서(bradykinesia), 무표정 안면, 불명료 또는 단조로운 발음(slurred or monotonous speech), 간대성경련 반사(myoclonic jerks), 후각 상실 및 무혈관 골괴사를 들 수 있다 (Neudofor 외, 1996; Bultron 외, 2010). 루이소체 치매 역시도 몇몇 대 상자에서 보고된 바 있다. 이들 징후 및 증상들 중 1종 이상에 대한 효과적인 식이 및/또는 약학적 개재는 이러한 개개인에 있어서 삶의 품질을 유의적으로 개선시킬 것이다.

[0008] 현재로서는, 효소-대체 요법(ERT: enzyme-replacement therapy) 및 기질-감소 치료법이 고세병 환자에 있어서 유일하게 승인된 치료적 선택사항이다 (이에 대한 상세는 Harmanci, 2008 참조). 재조합 이미글루세라제 (imiglucerase)를 이용하는 ERT는 이 질환의 내장(visceral) 및 혈액학적 발현을 개선시키지만, 고세병의 신경 병적 형태에서는 효과가 없다. 뿐만 아니라, ERT에 드는 비용은 환자 1인 당 연간 약 \$ 200,000에 달하기 때문에, 많은 환자들에 있어 이 치료법은 사용하기가 어렵고, 시중에서도 의료 수요를 만족할만한 재조합 효소의 공급은 불충분한 실정이다. 뿐만 아니라, 재조합 이미글루세라제는 정맥내 투여되어야만 하므로 불리하다. 고세병의 최초의 경구 치료제는 기질 감소 치료법에 사용되는, 글루코실세라마이드 합성효소의 이미노슈가 억제제인 미글루스타트(N-부틸데옥시노지리마이신)이다. 미글루스타트는 증상이 경미하거나 보통인 선택된 환자들에 있어서 임상적인 개선을 나타내었으나, 그 반응은 ERT에서 관찰되는 것보다 더 느리고 덜 견고하다. 고세병의 다른 잠재적인 치료법은 여전히 개발 중에 있다 (Futerman, 2004).

[0009] 환자들에게 보다 나은 삶의 질을 제공하고 보다 우수한 임상 결과를 달성할 수 있는 리소좀 축적병의 예방 및/또는 치료법이 오래전부터 필요한 실정이다. 특히, 환자들에게 보다 나은 삶의 질을 제공하고 보다 우수한 임상 결과를 달성할 수 있는 고세병의 예방 및/또는 치료법이 요구되고 있다.

[0010] 따라서, 고세병의 치료를 위해, 개선된 치료방법 및 조성물에 대한 필요성이 여전히 만족되고 있지 않은 실정이다. 특히 경구 이용가능하고 비용 면에서도 효과적인 치료방법 및 조성물이 오래전부터 요구되어 오고 있다. 따라서 종종 치명적인 이 질환을 치료하기 위한 추가적인 치료법이 여전히 필요로 되고 있다. 본 발명의 시스템, 조성물 및 방법은 이러한 충족되지 않은 오랜 요구사항을 만족시킬 뿐만 아니라 종래 치료법이 제공하지 못하는 다른 부가적인 장점들도 제공한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 발명의 목적

[0012] 따라서, 본 발명의 한가지 목적은 리소좀 축적병의 신규한 치료방법을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 리소좀 축적병을 치료하기 위한 프로테아제/펩티다제 조성물을 제공하는데 있다.

[0014] 본 발명의 또 다른 목적은 고세병의 치료를 위한 프로테아제/펩티다제를 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 목적은 고세병의 증상을 경감시키기 위한 방법을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 또 다른 목적은 고세병을 치료하기 위한 프로테아제/펩티다제의 조합 용도이다.

[0017] 본 발명의 이러한 목적 및 그 밖의 목적들은 이어지는 발명의 상세한 설명으로부터 더욱 명확히 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0018] 발명의 개요

[0019] 본 발명은 리소좀 축적병에 걸릴 위험이 있거나 이 병에 걸린 것으로 진단된 환자를 치료하기 위한 신규한 조성물 및 이를 필요로 하는 환자에게 본 발명에 설명된 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하여 이루어지는 상기 조성물을 이용하는 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다.

[0020] 본 발명은 또한 비제한적인 예로서 폼페병, GM1 강글리오시드증, 테이-사치병, GM2 강글리오시드증, 샌드호프병, 파브리병, 고세병, 이염색백색질장애, 크랩병, A형 니만-피크병, B형 니만-피크병, C형 니만-피크병, D형 니만-피크병, 파버병, 울만병, 헐러 증후군, 셰이 증후군, 헐러-셰이 증후군, 헨터 증후군, A형 산필리포 증후군, B형 산필리포 증후군, C형 산필리포 증후군, D형 산필리포 증후군, A형 모르퀴오병, B형

모르퀴오병, 마로토-라미병, 슬라이 증후군, α -만노시드증, β -만노시드증, 푸코시드증, 아스파틸글루코사미누리아, 시알산증, II형 점액지질증, III형 점액지질증, IV형 점액지질증, 골드버그 증후군, 선들러병, 시스틴증, 살라병, 영아 시알산 축적병, 배튼병, 영아 신경 세로이드 리포푸스신증, 또는 프로사포신을 비롯한 리소좀 축적병을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다.

[0021] 본 발명은 또한 II형 글리코겐 축적병, 점액다당류증, III형 점액지질증, III형 점액지질증, 점액술파티드증, GM2 활성화제 단백질 결핍 변종 AB, 다논병, α -만노시드증, β -만노시드증, 푸코시드증, 시알산증, 아스파틸글루코사미누리아, 탄수화물 결핍 당단백질 증후군, 올만병, 파버병, A, B 및 C형 니만-피크병, 고세병, 크랩병, 파브리병, 다발 술파타제 결핍증, GM1 강글리오시드증, GM2 강글리오시드증, GM3 강글리오시드증, 갈락토시알산증, 시스틴증, 시알산 축적병, 농축이글증, 이염색백색질장애, 갈락토시알산증, 신경 세로이드 리포푸스신증 (1-9형), 락토실-세라미드증, 폼페병 및 F형 코발아민 결핍증과 같은 리소좀 축적병을, 상기 리소좀 축적병의 적어도 한 가지 증상 또는 마커를 완화, 경감 또는 개선하는데 충분한 양의 프로테아제 또는 펩티다제 1종 이상으로 치료하는, 리소좀 축적병의 치료적 접근법에 관한 것이다.

[0022] 일 측면에서, 본 발명의 조성물, 방법, 시스템은 치료를 필요로 하는 개체에 있어서 고세병의 1 이상의 증상을 경감시킬 수 있는 생리적으로 허용가능한 조성물을 제공하기 위한 조성물, 방법 및 시스템, 및 이러한 조성물의 제조, 이용 또는 투여 방법에 관한 것이다.

[0023] 또 다른 측면에서, 본 발명의 조성물, 캡슐, 방법은 이를 필요로 하는 개체에서 고세병의 적어도 한 가지 증상을 감소시키기 위한 조성물을 포함한다. 일 구체예에서, 본 발명의 조성물, 방법 등에 의해 경감되는 고세병의 적어도 한 가지 증상은 다음의 증상 또는 증후군 중 하나이다: 골감소증(osteopenia), 골 통증 및 골절을 비롯한 골격이상; 간비대(hepatomegaly) 또는 비장비대(splenomegaly) 또는 양자 모두; 건강한 적혈구 세포의 감소(빈혈); 과로; 혈소판수가 적다는 것을 가리킬 수 있는, 찰과상에 대한 과민성(저혈소판증); 눈의 황반(검열반); 사춘기 지연; 및/또는 코피; 및 인지 저하. 본 발명의 바람직한 구체예에서, 경감되는 증상은 비장비대이다.

[0024] 본 발명의 또 다른 측면에서, 고세병 치료용 조성물의 효능 평가를 위해 고세병의 대리 마커(surrogate marker)가 사용된다. 적절한 질병 마커로는 세포성, 생리적 또는 생화학적 마커를 들 수 있다.

[0025] 또 다른 구체예에서, 생리적으로 허용가능한 조성물, 포물레이션, 방법 등을, 고세병의 증상을 경감시키기 위해,식이 보조제로서 또는 식품 첨가제로서 또는 약제로서 원하는대로 사용할 수 있다. 치료제의 경구 투여가 다른 어떤 경로보다도 선호되기 때문에 경구 투여가 유리하다.

[0026] 이들 생리적으로 허용가능한 조성물 및 방법은 고세병의 다른 치료법과 병용될 수 있다. 예컨대, 조성물을 효소 대체요법(ERT) 또는 기질감소요법(SRT)과 병용할 수 있다.

[0027] 또 다른 측면에서, 본 발명은 리소좀 축적병의 치료를 위한 키트를 제공한다. 본 발명의 키트는 리소좀 축적병의 치료를 위한 적어도 1종의 프로테아제 또는 의약 조성물을 포함한다. 이 키트는 또한 본 발명에 설명된 리소좀 축적병 또는 그의 증상을 치료하기 위한 다른 제제를 포함할 수도 있다. 상기 키트는 일반적으로 1 이상의 프로테아제 및 임의의 제2 치료제의 복수 투여량을 포함한다. 키트는 각 제제를 1주일, 2주일, 3주일, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월 또는 그 이상 동안 대상자를 치료하는데 충분한 양으로 포함할 수 있다. 키트는 또한 약제 투여를 위해 숟가락, 주사바늘 등과 같은 기구를 포함할 수도 있다. 일반적으로 키트는 또한 키트에 포함된 제제들에 관한 처방 정보를 포함한다.

[0028] 본 발명에 설명된 방법은 건강관리 전문가 및/또는 소비자에게 고세병 증상의 경감에 사용되기 위한 조성물을 라벨링, 판매 및 제공하기 위한 방법, 키트, 라벨 및 시스템을 포함한다.

[0029] 본 발명의 또 다른 측면에서 생리적으로 허용가능한 단백질분해 효소(들)은 인간이 소비하기에 적합한 음식물에서 발견될 수도 있다. 일 측면에서, 생리적으로 허용가능한 프로테아제(들)/펩티다제(들)은 발효된 식품에서 발견된다.

[0030] 본 발명의 또 다른 측면에서 생리적으로 허용가능한 프로테아제 또는 펩티다제는 식품 등급의 미생물, 효모, 조류(algae) 또는 해조류, 해양식물, 척추동물, 무척추동물, 환형동물, 곤충 또는 절지동물에서 발견될 수도 있다.

[0031] 또 다른 구체예에서, 생리적으로 허용가능한 효소는 프롤릴 올리고펩티다제 활성, 디펩티딜 펩티다제 활성 또는 트리펩티딜펩티다제 활성을 갖는 펩티다제 또는 프로테아제-펩티다제 복합체이다.

- [0032] 본 발명의 또 다른 구체예에 따라, 생리적으로 허용가능한 효소는 DPP-IV 아미노펩티다제 활성을 갖는다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 구체예에 따라, 효소는 DPP-IV 아미노펩티다제 활성을 갖는 아스퍼질러스 프로테아제이다.
- [0034] 본 발명의 바람직한 측면에서, 조성물은 다른 성분들 중에서도 특히 프프플프로테아제와 DPP-IV 활성을 갖는 식이 보조제인 SerenAid[®]를 포함하는 것이 좋다.
- [0035] 본 발명의 또 다른 측면에서, 프로테아제 또는 펩티다제는 다음 중 1 이상과의 조합으로서 주어진다: 비타민, 미네랄, 항산화제, 바이오플라보노이드, 기타 효소, 허브, 허브 추출물, 식물 및 동물 농축물, 프로바이오틱스 또는 기타 성분들.
- [0036] 본 발명의 또 다른 측면에서, 방법, 조성물 등은 상승작용의 조성물 중 2 이상의 프로테아제 또는 펩티다제를 포함한다.
- [0037] 일 구체예에서 프로덕트는 본 발명의 조성물, 캡슐이 약학적으로 허용가능한 용기에 포함되어 있는 키트 또는 시스템일 수 있고, 프로덕트가 고세병의 1 이상의 증상을 경감시킬 수 있음을 설명하는 서면 설명서, 브로셔, 정보 시트, 카탈로그 또는 라벨이 포함될 수 있다. 또한, 프로덕트는 그 프로덕트가 고세병의 1 이상의 증상을 경감시킬 수 있음을 설명하는 서면 설명서, 브로셔, 정보 시트, 카탈로그 또는 라벨과 함께 판매될 수 있다.
- [0038] 상기한 그리고 그 밖의 측면, 특성 및 구체예들이 후술하는 상세한 설명을 비롯하여 본 명세서에 개시되어 있다. 달리 명시하지 않는 한, 모든 구체예, 측면, 특성등은 원하는 방식으로 어떻게든 혼합, 맷치, 결합 및 변경될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 바람직한 구체예의 설명

- [0040] 최광의에서, 본 발명은 생리적으로 허용가능한 1종 이상의 경구 투여용의 유효량의 단백질분해 효소의, 포유동물에 있어서 리소좀 축적병의 증상을 한 가지 이상 경감, 개선 또는 치료하기 위한 용도를 교시한다.
- [0041] 본 발명은 생리적으로 허용가능한 경구 투여용의 유효량의 단백질분해 효소의, 포유동물에 있어서 고세병의 증상을 한 가지 이상 경감, 개선 또는 치료하기 위한 용도를 교시한다.
- [0042] 본 발명은 또한 생리적으로 허용가능한 경구 투여용의 단백질분해 효소가 인간에 있어서 고세병의 증상을 한 가지 이상 경감, 개선 또는 치료하는데 사용될 수 있음을 교시한다.
- [0043] 본 발명은 II형 글리코겐 축적병, 점액다당류증, II형 점액지질증, III형 점액지질증, 점액술파티드증, GM2 황산화제 단백질 결핍 변종 AB, 다논병, 살라병, 테이-사치병 샌드호프병, 언들러병, 칸자키병, α -만노시드증, β -만노시드증, 푸코시드증, 시알산증, 아스파틸글루코사미누리아, 탄수화물-결핍 당단백질 증후군, 울만병, 파버병, A형, B형, 및 C형 니만-피크병, 고세병, 크랩병, 파브리병, 다발 술파타제 결핍증, GM1 강글리오시드증, GM2 강글리오시드증, GM3 강글리오시드증, 갈락토시알산증, 시스틴증, 시알산 축적병, 농축이골증, 이염색백색 질환, 갈락토시알산증, 신경 세로이드 리포푸스신증(1-9형), 락토실세라미드증, 폼페병 및 F형 코발아민 결핍증과 같은 리소좀 축적병을 파네실 트랜스퍼라제 저해제를 이용하여 치료하는, 상기 질환의 치료적 접근법에 관한 것이다.
- [0044] 일 측면에서, 본 발명은 적어도 1종의 프로테아제, 펩티다제 또는 프로테아제/펩티다제 복합체의 치료적 유효량을 투여함으로써 리소좀 축적병에 걸린 대상자를 치료하기 위한 방법을 제공한다.
- [0045] 또 다른 측면에서, 본 발명은 고세병에 걸린 환자 또는 보균자인 대상자에 있어서 파킨슨병의 한 가지 이상의 증상 또는 증후군을 치료하기 위한 방법을 제공한다.
- [0046] 적어도 1종의 프로테아제, 펩티다제 또는 프로테아제/펩티다제 복합체를 포함시키는 것이 본 발명에 있어서 필수적이다.
- [0047] 프로테아제는 식물, 동물 및 미생물을 비롯한 다양한 소스에 존재하는 혼한 효소이다. 이들은 단백질과 펩타이드에 존재하는 펩타이드 결합의 가수분해 절단을 촉매한다. 본 발명에서 '펩티다제' 및 '프로테아제'라는 용어는 호환적으로 사용된다. 후보 프로테아제는 단독으로 또는 비타민, 미네랄, 항산화제, 바이오플라보노이드, 기타 효소, 허브, 허브 추출물, 식물 및 동물 농축물, 프로바이오틱스 또는 기타 약학적으로 활성적인 성분들과 조합적으로 사용되어, 설명된 바와 같은 소망되는 효과를 나타내는 약학적으로 허용가능한 프로테아제이면 어느

것이든 무방하다.

- [0048] 본 발명에 사용하기에 적합한 프로테아제의 동정 및 선택은 실험적 수단에 의해 달성될 수 있다. 예컨대, 본 발명의 주제인 생리학적으로 허용가능한 적절한 조성물들을 고세병을 앓는 개체에게 투여하여 고세병의 1 이상의 증상 또는 징후를 모니터링하여 상기 증상을 감소시키는 조성물의 효능을 평가할 수 있다.
- [0049] 개선 여부에 대해 모니터링할 수 있는 고세병의 증상 또는 징후에는 다음 중 한 가지 이상이 포함된다: 골감소증(osteopenia), 골 통증 및 골절을 비롯한 골격이상; 간비대(hepatomegaly) 또는 비장비대(splenomegaly) 또는 양자 모두; 건강한 적혈구 세포의 감소(빈혈); 과로; 혈소판수가 적다는 것을 가리킬 수 있는, 찰과상에 대한 과민성(저혈소판증); 눈의 황반(검열반); 사춘기 지연; 및/또는 코피; 및 인지 저하. 또 다른 측면에서, 파킨슨병과 연관된 고세병 유전자 돌연변이가 적어도 1개 있는 개체에서 다음의 질병 증상 또는 징후 중 1 이상의 개선 여부를 모니터링할 수 있다: 활동떨림, 경직 및 운동완서, 무표정 안면, 불명료 또는 단조로운 발음, 간대성경련 반사, 후각 상실, 무혈관 골괴사 및 치매.
- [0050] 본 발명의 조성물, 캡슐, 방법 등은 적어도 한 가지의 고세병의 증상 또는 징후를 경감시킴으로써 일반적으로 상기 한 가지 이상의 증상 또는 징후를 개선시킬 수 있는 조성물을 포함한다. 본 발명의 바람직한 일 구체예에서, 경감되는 징후는 비장비대이다.
- [0051] 고세병의 세포성, 생리학적 및 생화학적 마커 역시도 본 발명에서 사용하는데 가장 적합한 프로테아제를 선정하는데 유용할 수 있다. 잠재적인 질병 마커는 예컨대 미국특허출원 2010/0196279, 미국특허출원 2010/0120056; 및 Lieberman, 1976에서 찾아볼 수 있다.
- [0052] 많은 프로테아제와 펩티다제들은 일반적으로 인간이 사용하기에 안전한 것으로 인식되어 있고, 즉, 이들은 생리적으로 허용가능하다. 과학문헌 및 특허문헌에서 많은 소스를 발견할 수 있다. 예를 들어, 보조식이 효소 포물레이션은 영양소 흡수를 향상시키고 (미국특허 7,235,390), 속쓰림과 소화불량을 경감시키며 (미국특허 7,067,124); 외과수술의 신속한 회복을 촉진하며 (미국특허 6,900,173); 기도 점막 과분비성 위병증을 개선시키고 (Rogers, 2007); 및 간기능, 낭성섬유증, 콜레스테롤 흡수 및 담석증을 개선(미국특허 5,324,514)시키는 것으로 나타났다. 식물성 프로테아제인 브로멜라인은 염증, 혈액-응고-관련 및 악성 질환의 경구 전신 치료에 사용되어왔다 (Maurer, 2001).
- [0053] 경구 이용가능한 프로테아제 및 펩티다제는 체장염을 앓는 포유동물에 있어서 포유동물의 혈장의 콜레스티로닌의 기저 수준을 유지하고 복통을 치료하는데 이용되어 왔다 (미국특허 7,459,155). 이러한 많은 효소들은 장에서의 그들의 활성을 유지할 뿐만 아니라, 위장관을 통해 온전히 흡수되어 혈류에서의 활성을 유지한다 (예컨대 Castell 외, 1997; Fujita 외, 1995). 본 발명의 목적상, 원하는 효과가 달성되는 한, 프로테아제 또는 펩티다제의 정확한 작용 메커니즘을 알아야 할 필요는 없다.
- [0054] 생리적으로 허용가능한 단백질분해 효소들은 특정 세균, 곰팡이(fungi), 효모 및 곰팡이(molds)에서 발견될 수 있다 (Rao 외, 1998; Sumatha 외, 2006; Peng 외, 2005). 예를 들어, 프로테아제와 펩티다제는 많은 전통적인 음식물의 발효에 사용되어 온 곰팡이에서 발견될 수 있다. 적절한 종으로는 푸사리움, 리조푸스, 악티노뮤코, 아스퍼질러스 및 뉴로스포라 종을 들 수 있다 (예컨대 미국특허 6,413,512; 미국특허 3,932,618; 미국특허출원 2009/0155239; Sriranganadane 외, 2010; O'Toole, 1999; Kudryavtseva 외, 2008; Frish, 1974; Machida, 2010; Luisetti 외, 1991; Meyer 외, 2010; 및 1963).
- [0055] 프로테아제 및 펩티다제 역시 요구르트 및 기타 발효 유제품 제조에 사용되는 유산균에서 발견될 수 있다 (Liu 외, 2010). 나토키나제, 시프로즈(seaprose) 세라티오펩티다제, 프로나제, 푸사리움 프로테아제, 스페리카제(sfericase)는 생리학적으로 허용가능한 단백질가수분해 효소의 예이다 (예컨대 미국특허 5,296,233; Majija Y. 외, 1988; Pant KK 외, 2008; Yoshida K, 1983; Sumi H. 외, 1990).
- [0056] 프롤릴 올리고펩티다제는 세린 펩티다제(EC 3.4.21.26)의 특수한 클래스에 속한다. 이 효소들은 프롤린 잔기들의 카르복시-말단 측면의 펩타이드 결합을 절단한다. 이 펩티다제들은 불안, 정신병 및 우울증, 인지장애, 동통 인지 및 신경변성 질환 예컨대 레비소체 치매, 파킨슨병 및 헌팅턴병과 같은 질병 및 장애에 연루되어 왔다 (Goossens 외, 1996; Sedo 외, 1991; Mantle 외, 1996). 프롤릴 엔도펩티다제 활성 감소는 주요 우울증의 병생리학에 있어서 어떤 역할을 할 수도 있다 (Maes 외, 1995). 프롤릴 올리고펩티다제의 분포 및 치료적 발견에 있어서의 이들의 잠재성에 관하여 최근 연구된 바 있다 (Rosenblum 외, 2003). N-말단 프롤린 및 히드록시프롤린 잔기를 펩타이드로부터 제거하는 프롤릴 아미노펩티다제가 아스퍼질러스 나이저에서 동정된 바 있다 (Basten 외, 2005).

- [0057] 디펩티딜 아미노펩티다제는 폴리펩타이드의 N-말단으로부터 디펩티딜 모이어티를 절단한다 (Keil, 1990). IV형의 디펩티딜 아미노펩티다제(DPP-IV)는 프로린에 인접한 결합들을 절단할 수 있는 특수화된 프로테아제 세트에 속한다 (Cunningham 및 O'Connor 1997; Lambeir 외, 2003). 이 도메인은 EC 3.4.14.5에 속하는 세린 펩티다제를 정의한다. EC 3.4.14.5 효소 클래스는 사료, 식품 가공 및 식이보조제 산업에서 널리 이용되고 있다. 사람에게 있어서, DPP-IV (CD 26으로도 알려져 있음)는 정신신경내분비 기능, 영양 및 면역보호와 관련이 있는 것으로 여겨지고 있다 (Hildebrandt 외, 2000). DPP-IV 프로테아제는 효모, 곰팡이, 곤충 및 개구리와 같은 다양한 생명체에서 발견될 수 있다. 아스퍼질러스 오리제, 아스퍼질러스 나이저 및 아스퍼질러스 펠레우스를 비롯한 몇몇 아스퍼질러스 종으로부터 세포외 DPP-IV가 특징지어진 바 있다 (Dumas 외, 1998, Tachi 외, 1992; Jalving 외, 2005).
- [0058] 셀리악병 또는 복강 스프루(celiac sprue)의 장병원성 발현을 비롯한 식품으로 인한 악성 반응을 치료하기 위해 프롤릴 엔도펩티다제가 들어있는 경구 보조제가 제안되어 왔다. 이 문제점을 완화시키기 위해 식이 글루텐을 분해할 수 있는 식품 등급의 프로테아제가 제안되어 왔다 (미국특허 7,747,094). Ehren 등 (2009)은 2가지 식품 등급 효소, 즉 아스퍼질러스 나이저로부터의 아스퍼질로펩신(ASP: EC 3.4.23.18)과 아스퍼질러스 오리제로부터의 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP-IV: EC 3.4.21.63)과의 조합을 제안한 바 있다. Mitea 등 (2008)은 폴리올 엔도펩티다제를 글루텐-함유 식사와 함께 섭취할 경우 글루텐 독성이 제거될 수도 있을 것으로 제안한 바 있다. Byun 등 (2001)은 단백질 가수분해에 있어서 X-프롤릴 디펩티딜 아미노펩티다제와 비특이적 아미노펩티다제와의 상승 작용에 관하여 보고한 바 있다. 상스의 조성물은 또한 본 발명에서도 고려된 바 있다.
- [0059] 카제인과 글루텐이 분해되는 동안 방출되는 프롤릴 펩타이드는 자폐 스펙트럼 장애(ASD)에 걸린 개체에 있어서 신경행동 증상을 매개하거나 악화시킬 수 있는 엑소르핀 또는 아편유사제 수용체 길항체로서 작용하는 것으로 믿어진다. 이들 아편유사제 펩타이드들은 카소모르핀 및 글루테오모르핀으로서 칭해져 왔다. DPP-IV는 또한 카소모르핀에 대한 그의 단백질분해 활성으로 인해 카소모르핀나제로서 칭해지기도 한다. ASD (US 6,251,391; 미국특허 6,413,512; 미국특허 6,447,772; 미국특허 6,808,708; 미국특허 6,821,514; 미국특허 6,899,876).
- [0060] 트리펩티딜 펩티다제 또는 세도리신은 아스퍼질러스 종을 비롯한 균사자낭균(filamentous ascomycetes)에 널리 분포한다 (Reichard et al, 2006; Gotou 외, 2009). 인간에 있어서, 트리펩티딜-펩티다제 I를 인코딩하는 유전자의 돌연변이는 치명적인 신경변성 질환인 때 늦은 영아 신경 세로이드 리포푸스신증을 일으키지만, 고세병에 있어서 트리펩티딜-디펩티다제 I의 활성은 보고된 바 없다.
- [0061] 비록 많은 단백질가수분해 효소들이 전술한 바와 같이 인간에서 사용가능하도록 생리적으로 허용가능하지만, 전술한 문헌들 중 어떠한 문헌도 프로테아제나 펩티다제를 고세병 치료를 위한 조성물에 사용하는 것을 예견한 바 없다.
- [0062] 본 발명의 의약 조성물에 있어서 활성 성분들의 실제 투여 수준은 특정 환자, 조성물, 투여 방식에 대하여 환자에 대한 독성을 일으키지 않아, 원하는 치료 반응을 달성하는데 효과적인 양이 얻어지도록 조정할 수 있다.
- [0063] 선택된 투여량 수준은 사용된 본 발명의 특정 프로테아제 또는 펩티다제 또는 그의 유도체의 활성, 경구 투여, 투여 시간, 사용된 특정 프로테아제의 배설률 또는 대사율, 치료 기간, 사용된 특정 프로테아제와 조합적으로 병용된 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료받는 환자의 연령, 성별, 체중, 컨디션, 일반적인 건강 상태 및 이전의 질병 이력 및 의료 기술 분야에 알려진 인자들을 비롯한 다양한 인자들에 따라 변할 수 있다.
- [0064] 본 발명의 속한 기술 분야의 의사라면 요구되는 의약 조성물의 유효량을 용이하게 결정하여 처방할 수 있을 것이다. 예를 들어, 의사는 의약 조성물에 사용되는 본 발명의 프로테아제 또는 펩티다제의 출발 투여량을 소망되는 치료 효과 달성에 필요한 수준보다 낮게 설정하여 투여한 다음 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 늘려갈 수 있을 것이다.
- [0065] 다음의 실시예들은 본 발명의 범위 내에서 여러 구체예들을 더욱 설명하고 입증해준다. 이들 실시예들은 어디까지나 설명 목적을 위해 제시되는 것일 뿐, 본 발명의 정신 또는 범위를 일탈함이 없이 다른 많은 변형이 가능한 점에 비추어 볼 때, 본 발명을 이들 실시예로 제한하는 것으로 판단되어서는 아니된다.
- [0066] **실시예 1**
- [0067] SerenAid[®]로서 알려져 있는 프로덕트는 디펩티딜 펩티다제 IV(DPP-IV) 활성을 갖는 프로테아제를 비롯한 6종의 식물-유래 효소들의 혼합물이다 (예컨대 미국특허 6,251,391 참조). SerenAid[®]는 카제인(우유 및 유제품), 글루텐(밀, 호밀, 귀리, 보리 및 기타 곡물) 및 대두 단백질을 비롯한 동식물 단백질의 분해를 돕도록

조성된다. SerenAid[®]의 경구 투여 개시 후, 고세병 환자들에 있어서 비장비대 증상의 감소와 활력 증가가 관찰되었다. 본 발명은 고세병 치료를 위한 개체에서 고세병의 1 이상의 증상, 징후 또는 마커를 개선시키기 위한 SerenAid[®]의 용도를 제공한다.

[0068] 실시예 2

적절한 프로테아제를 그들의 천연 공급원으로부터 분리하거나 또는 이들을 배양중의 세균, 효모, 곰팡이, 식물, 곤충 또는 포유동물 숙주 세포 중 어느 하나로부터 선택되는 적절한 숙주 세포에 의해 재조합 DNA 기술을 통해 생산할 수 있다. 예를 들어, 미국특허 6,309,868 및 Dumas 등, 1998 참조. 재조합 효소에는 자연발생적인 효소 서열로부터의 핵산을 포함하거나 또는 이들에 의해 인코딩된다. 또한, 재조합 효소들은 자연발생적인 서열과 동종이거나 또는 실질적으로 동일한 아미노산 서열은 물론 자연발생적인 프로테아제를 인코딩하는 핵산과 동종이거나 실질적으로 동일한 핵산에 의해 인코딩되는 효소들도 포함한다. 또는, 본 발명의 조성물과 방법에서 유용한 효소들은 통상적인 펩타이드 합성 기술에 의해 합성될 수 있다. 프로테아제 및 펩티다제를 비롯한 효소들의 생산 및 정제 방법은 통상의 기술자에게 잘 알려져 있다.

많은 시판 공급업체들이 본 발명에서 사용가능한 정제된 프로테아제와 펩티다제를 판매한다. 예컨대 Sumantha 등 2006 참조. 시판 공급업체의 몇가지 예로는: Amano Enzyme Inc; Novozymes; 및 National Enzyme Company를 들 수 있다.

[0071] 실시예 3

본 발명의 대상인 조성물들의 의약으로서의 투여와 관련하여, 단백질의 안정화, 변형 및 배합을 위한 수많은 잠재적인 방법들이 통상의 기술자에게 알려져 있다. 예컨대 미국특허 6,613,332; 미국특허출원 20080311214; 미국특허출원 20080317726; Singh 외, 2008; McNally 및 Hastedt, 2008; Mahato 외, 2003; Rao, 2008을 참조할 수 있다. 이들 및 기타 방법들을 본 발명에 이용할 수 있다.

이들 조성물 및 상승적 조성물의 배합 및 투여 방법은 본 명세서에 제시된 실시예들로 한정되는 것은 아니며; 본 발명이 속한 기술분야의 통상의 기술자라면 또 다른 부가적인 방법 및 신규한 포물레이션이 고안될 수 있음을 이해할 것이다.

[0074]	미국특허	일자	발명자
[0075]	3,932,618	1976년 1월	Fujii, S
[0076]	5,296,223	1994년 3월	Nakanishi 등
[0077]	5,324,514	1994년 6월	Sipos
[0078]	5,387,422	1995년 2월	Handel 등
[0079]	5,750,650	1998년 5월	Nakanishi 등
[0080]	6,251,391	2001년 6월	Wilkinson 등
[0081]	6,309,868	2001년 10월	Monod 등
[0082]	6,413,512	2002년 7월	Houston
[0083]	6,447,772	2002년 9월	Houston
[0084]	6,613,332	2003년 9월	Michael 등
[0085]	6,808,708	2004년 10월	Houston
[0086]	6,821,514	2004년 11월	Houston
[0087]	6,844,180	2005년 1월	Oi 등
[0088]	6,899,876	2005년 5월	Houston
[0089]	6,900,173	2005년 5월	Martin 등

[0090]	6,994,987	2006년 2월	Yamamoto 등
[0091]	7,067,124	2006년 6월	Davidson 등
[0092]	7,141,582	2006년 11월	Fan 등
[0093]	7,235,390	2007년 6월	Gibbs
[0094]	7,459,155	2008년 12월	Margolin 등
[0095]	7,718,169	2010년 5월	Margolin 등

[0096] 미국특허출원

[0097]	2003/0096392	2003년 5월 22일	Hunter 등
[0098]	2006/0062859	2006년 3월 23일	Blum 등
[0099]	2008/0118492	2008년 5월 22일	Cerceo, J.
[0100]	2008/0311214	2008년 12월 18일	Rao, K.
[0101]	2008/0317726	2008년 12월 25일	Svensen, A.
[0102]	2009/0155239	2009년 6월 18일	Nakamura, T.
[0103]	2010/0120056	2010년 5월 13일	Bar-Or, D, 및 Bar-Or, R.
[0104]	2010/0196279	2010년 8월 5일	Lockhart

[0105] 기타 참조문헌

- [0106] 1. Basten DE 등 Characterisation of *Aspergillus niger* prolyl aminopeptidase. *Mol Genet Genomics* 2005;272(6): 673-9.
- [0107] 2. Bergkvist R, Svard PO. Studies on the thrombolytic activity of a protease from *Aspergillus oryzae*. *Acta Physiologica Scandinavica* 1964;-60(4) :-363 - 371, 2008.
- [0108] 3. Bultron G 등 The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33(2): 167-173.
- [0109] 4. Byun T, Kofod L, Blinkovsky A. Synergistic action of an X-prolyl dipeptidyl aminopeptidase and a non-specific aminopeptidase in protein hydrolysis. *J Agric Food Chem* 2001;49(4):2061-3.
- [0110] 5. Castell JV 등 Intestinal absorption of undegraded proteins in men: presence of bromelain in plasma after oral intake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1997; 273: G139- G146.
- [0111] 6. Dumas A 등 Characterization of the Prolyl Dipeptidyl Peptidase Gene (dppIV) from the Koji Mold *Aspergillus oryzae*. *Appl Environ Microbiol* 1998;64(12):4809-4815.
- [0112] 7. Ehren J 등 A Food-Grade Enzyme Preparation with Modest Gluten Detoxification Properties. *PLoS One* 2009;4(7):e6313.
- [0113] 8. Frish, E. Clinical Review on Brinase, a Protease from *Aspergillus oryzae*. *Folia Haematol* 1974;101(1):63- 82.
- [0114] 9. Fujita, M. 등 Transport of nattokinase across the rat intestinal tract. *Biol Pharm Bull* 1995;18(9): 1194-1196.
- [0115] 10. Futerman AH 등 New directions in the treatment of Gaucher disease. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25(3): 147-151.
- [0116] 11. Goossens F 등 Distribution of prolyl oligopeptidase in human peripheral tissues and body

fluids. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34: 17-22.

- [0117] 12. Gotou T 등 Purification and identification of proteolytic enzymes from *Aspergillus oryzae* capable of producing the antihypertensive peptide Ile-Pro-Pro. *J Biosci Bioeng* 2009;107(6):615-9.
- [0118] 13. Harmanci O, Bayraktar Y. Gaucher disease: New developments in treatment and etiology. *World J Gastroenterol* 2008;14(25): 3968-3973.
- [0119] 14. Hildebrandt M 등 A guardian angel: the involvement of dipeptidyl peptidase IV in psychoneuroendocrine function, nutrition and immune defence. *Clin Sci (Lond)* 2000;99(2):93- 104.
- [0120] 15. Imamura K, Tsuyama Y, and Hirata T. Identification and characterization of a novel fermented substance produced by edible *Aspergillus oryzae* AO-1 that inhibits DPP-IV activity. *J. Biosci. Bioeng* 2010; In Press.
- [0121] 16. Jalving R 등 Characterisation of the *Aspergillus niger* dapB gene, which encodes a novel fungal type IV dipeptidyl aminopeptidase. *Mol Genet Genomics* 2005; 273(4):319-325.
- [0122] 17. Kolodny, A. Double blind evaluation of asperkinase, a new proteolytic enzyme. *Am J Orthopedics* 1963;5:234-235.
- [0123] 18. Kreil G. Processing of precursors by dipeptidylaminopeptidases: a case of molecular ticketing. *Trends Biochem Sci* 1990; 15(1):23-26.
- [0124] 19. Kudryavtseva OA 등 Fungal proteolytic enzymes: features of the extracellular proteases of xylotrophic basidiomycetes. *Microbiology* 2008; 77(6): 643-653.
- [0125] 20. Lambeir AM 등 Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP-IV. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40(3):209-94.
- [0126] 21. Lesage S, Anheim M, Condroyer C 등 Large-scale screening of the Gaucher's disease-related glucocerebrosidase gene in Europeans with Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2011; 20(1):202-10.
- [0127] 22. Lieberman J, Beutler E. Elevation of angiotensin-converting enzyme in Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1976;294: 1442-1444.
- [0128] 23. Liu M 등 The proteolytic system of lactic acid bacteria revisited: a genomic comparison. *BMC Genomics* 2010;11 :36.
- [0129] 24. Luisetti M 등 Some properties of the alkaline proteinase from *Aspergillus melleus*. *Int J Tissue React* 1991; 13(4): 187-92.
- [0130] 25. Machida M, Gomi K, eds. *Aspergillus: Molecular Biology and Genomics*. 2010;Caister Academic Press, UK.
- [0131] 26. Maes 등 Alterations in plasma prolyl endopeptidase activity in depression, mania, and schizophrenia: effects of antidepressants, mood stabilizers, and antipsychotic drugs. *Psychiatry Res* 1995;58:217-225.
- [0132] 27. Mahato RI. Emerging trends in oral delivery of peptide and protein drugs. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2003;20(2&3): 153-214.
- [0133] 28. Majima Y. 등 The effect of an orally administered proteolytic enzyme elasticity and viscosity of nasal mucus. *Arch Otorhinolaryngol* 1988;244(6):355-359.
- [0134] 29. Mantle 등 Comparison of proline endopeptidase activity in brain tissue from normal cases and cases with Alzheimer's disease, Lewy body dementia, Parkinson's disease and Huntington's disease. *Clin Chim Acta* 1996; 249: 129-139.
- [0135] 30. Maurer HR. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cell Mol Life Sci* 2001;58 (9): 1234-1245.

- [0136] 31. McNally EJ, Hastedt JE, eds. Protein formulation and delivery. 2nd edition. 2008, Informa Healthcare USA Inc.
- [0137] 32. Meyer V, Wu B, Ram AF. Aspergillus as a multi-purpose cell factory: current status and perspectives. *Biotechnol Lett* 2010 Nov 19. [Epub ahead of print]
- [0138] 33. Mitea C 등 Efficient degradation of gluten by a prolyl endoprotease in a gastrointestinal model: implications for coeliac disease. *Gut* 2008;57(1):25-32.
- [0139] 34. Miyata K 등 Serratia protease part I. Purification and general properties of the enzyme. *Agr Biol Chem* 1970;34(2):310-318.
- [0140] 35. Neudorfer O 등 Occurrence of Parkinson's syndrome in type I Gaucher disease. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 1996; 89(9):691-4.
- [0141] 36. O'Toole, DK. Characteristics and use of okara, the soybean residue from soy milk production - a review. *J Agric Food Chem* 1999;47(2):363-371.
- [0142] 37. Pal A 등 Structure of tripeptidyl-peptidase I provides insight into the molecular basis of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Biol Chem* 2009;284(6):3976-3984.
- [0143] 38. Pant KK 등 Parflex -a very useful drug for management of surgical pain. *J Indian Med Assoc* 2008;106(6):409-411.
- [0144] 39. Peng 등 Microbial fibrinolytic enzymes: an overview of source, production, properties, and thrombolytic activity in vivo. *Appl Microbiol Biotechnol* 2005;69: 126-132.
- [0145] 40. Rao MB 등 Molecular and biotechnological aspects of microbial proteases. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998;62(3): 597-635
- [0146] 41. Reichard U 등 Sedolisins, a new class of secreted proteases from *Aspergillus fumigatus* with endoprotease or tripeptidyl-peptidase activity at acidic pH. *Appl Environ Microbiol* 2006;72(3): 1739- 1748.
- [0147] 42. Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care* 2007;52(9): 1176-93.
- [0148] 43. Rosenblum JS, Kozarich JW. Prolyl peptidases: a serine protease subfamily with high potential for drug discovery. *Curr Opin Chem Biol* 2003;4:496-504.
- [0149] 44. Sedo 등 Dipeptidyl peptidase IV, prolyl endopeptidase and cathepsin B activities in primary human lung tumours and lung parenchyma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991 ;117:249-253.
- [0150] 45. Singh R 등 Past, present, and future technologies for oral delivery of therapeutic proteins. *J Pharm Sci* 2008;97:2497-2523.
- [0151] 46. Sriranganadane D 등 Aspergillus protein degradation pathways with different secreted protease sets at neutral and acidic pH.- *J Proteome Res*. 2010;9(7):3511-9.
- [0152] 47. Sumantha A 등 Microbiology and industrial biotechnology of food grade proteases. *Food Technol Biotechnol* 2006;44(2):211-220.
- [0153] 48. Sumi H 등 Enhancement of the fibrinolytic activity in plasma by oral administration of nattokinase. *Acta Haematol* 1990;84(3): 139-143.
- [0154] 49. Tachi H, Ito H, Ichishima E. An X-prolyl dipeptidyl-aminopeptidase from *Aspergillus oryzae*. *Phytochemistry* 1992;31 :3707-3709.
- [0155] 50. Yoshida, K. Sfericase, a novel proteolytic enzyme. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983;21(9):439-46.
- [0156] 이제까지 본 발명을 특정 구체예를 들어 설명하였으나, 이러한 상세한 설명은 첨부된 특허청구범위에 이들이 포

함되는 한도 내에서만 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 이해되어야 한다.