



등록특허 10-2779733



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월12일
(11) 등록번호 10-2779733
(24) 등록일자 2025년03월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/048 (2006.01) *C07H 1/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07H 19/048 (2013.01)
C07H 1/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7011822
- (22) 출원일자(국제) 2016년09월30일
심사청구일자 2021년09월28일
- (85) 번역문제출일자 2018년04월25일
- (65) 공개번호 10-2018-0073582
- (43) 공개일자 2018년07월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/054776
- (87) 국제공개번호 WO 2017/059249
국제공개일자 2017년04월06일
- (30) 우선권주장
62/236,657 2015년10월02일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
Beta-Nicotinamide Mononucleotide, Item No. 16411 Product information, Cayman Chemical, (2014.03.11), <URL: <http://www.caymaneurope.com/pdfs/16411.pdf>>
PLoS ONE, 2014, 9, e98972 (2014.06.06.)

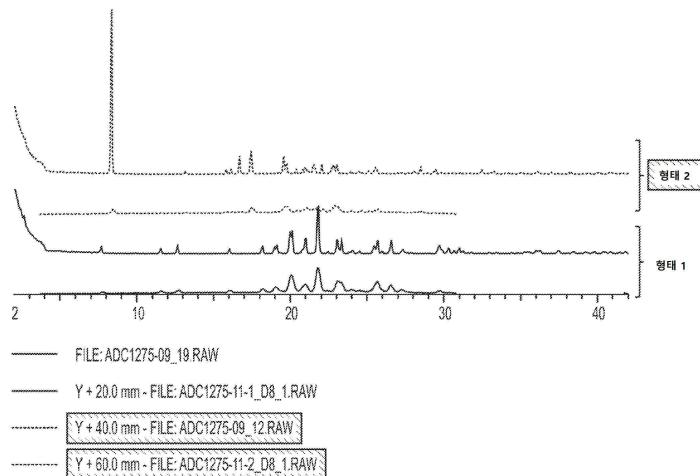
- (73) 특허권자
메트로 인터내셔널 바이오테크 엘엘씨
미국, 매사추세츠 01606, 우스터 바버 애비뉴 100
- (72) 발명자
카, 앤드류
영국 캠브릿지 씨비23 6에이유 랑카스터 케이트 91
페르난데스, 필립
영국 캠브릿지 씨비4 1제이엘 맨하탄 드라이브 19
리빙스톤, 데이비드, 제이.
미국 로드아일랜드주 02806 배링턴 제니스 레인 52
- (74) 대리인
특허법인 광장리앤고

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 변진석

(54) 발명의 명칭 **β-니코틴아미드 모노뉴클레오티드의 결정 형태****(57) 요약**

본 발명은 β -니코틴아미드 모노뉴클레오티드의 결정형 형태, 그의 제조 방법, 및 그의 관련 약학 제제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 기능식품, 수의학 및 농업 관련 용도를 위해 적합한 제제에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1

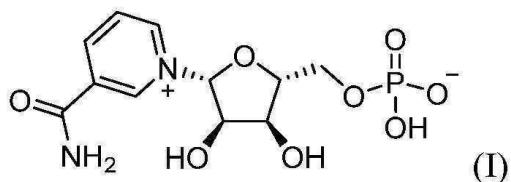
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 구조를 가진 무수 결정형 화합물로서, XRD 패턴에서 20.03; 20.14; 21.03; 21.83; 및 25.73의 2θ 값을 가진 무수 결정형 화합물:

[화학식 I]



청구항 2

제1항에 있어서, XRD 패턴에서 20.03; 20.14; 21.03; 21.83; 23.08; 23.39; 25.73; 및 26.59의 2θ 값을 가진 결정형 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, XRD 패턴에서 7.70; 11.54; 12.64; 16.03; 18.99; 20.03; 20.14; 20.83; 21.03; 21.83; 23.08; 23.39; 25.48; 25.73; 26.59; 및 29.78의 2θ 값을 가진 결정형 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, XRD 패턴에서 7.70; 9.95; 11.54; 12.64; 16.03; 18.18; 18.99; 19.16; 19.44; 20.03; 20.14; 20.83; 21.03; 21.83; 22.44; 23.08; 23.39; 23.89; 24.08; 24.53; 24.68; 25.05; 25.48; 25.73; 26.08; 26.59; 27.33; 27.67; 29.78; 및 29.92의 2θ 값을 가진 결정형 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 결정형 화합물 및 하나 이상의 약학적 허용 부형제를 포함하는 약학 조성물로서, 지질 질환, 뇌졸중, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 심혈관 질병, 신경퇴행성 질병, 미토콘드리아 질병 또는 망막 질병의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 6

- a) 용매 내의 화학식 I의 화합물의 혼합물을 제공하는 단계; 및
 - b) 화학식 I의 화합물을 포함하는 혼합물로부터 화학식 I의 화합물을 결정화하는 단계
- 를 포함하는, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 결정형 화합물의 제조 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 용매가 메탄올인 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 용매가 물인 방법.

청구항 9

제6항에 있어서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 혼합물이 용액이고, 혼합물로부터 화학식 I의 화합물을 결정화하는 단계가 용액을 과포화시켜 화학식 I의 화합물이 용액으로부터 침전되도록 하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 용액을 과포화시키는 단계가 항-용매(anti-solvent)의 느린 첨가, 용액의 냉각, 용액의 부피 감소 또는 임의의 그 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 용액을 과포화시키는 단계가 용액을 주위 온도 이하로 냉각시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 12

제6항에 있어서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 혼합물이 슬러리인 방법.

청구항 13

제6항에 있어서, 화학식 I의 결정형 화합물을 분리하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 화학식 I의 결정형 화합물을 분리하는 단계가 결정화된 화합물을 혼합물로부터 여과하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 감압하에서 화학식 I의 결정형 화합물을 건조시키는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

발명의 설명**기술 분야****관련 출원의 교차-참조**

[0001] 본 출원은 2015년 10월 2일에 출원되고 그 전체가 참고로 본원에 포함되는 미국 특허 가출원 62/236,657호에 대한 우선권의 이익을 주장한다.

배경 기술

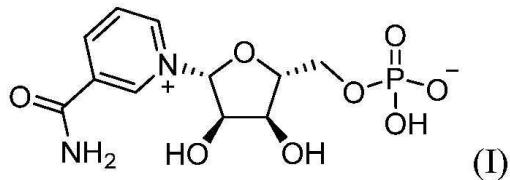
[0003] β -니코틴아미드 모노뉴클레오티드(NMN)는 최근에 노화-관련 비만, 노화-관련 혈액 지질 수준 증가, 노화-관련 인슐린 민감성 감소, 노화-관련 기억 기능 감소, 및 황반 변성과 같은 노화-관련 눈 기능 변화와 같은, 연령-연합 퇴행성 변화의 치료, 완화, 경감, 자연, 중단, 예방 및/또는 역전에서 그 용도에 대해 관심을 끌고 있다.

[0004] 이 화합물과 연합된 치료 효과를 고려할 때, NMN의 개선된 조성물이 필요하다. 또한, β -니코틴아미드 모노뉴클레오티드의 제조 및 제형화를 위한 개선된 방법이 필요하다.

발명의 내용**과제의 해결 수단**

[0005] 본 발명의 일 양태는 화학식 I의 구조를 갖는 결정형 화합물에 관한 것이다:

[화학식 I]



[0007]

[0008] 본 발명의 다른 양태는 화학식 I의 결정형 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0009] 일부 실시형태에서, 본 발명은 화학식 I의 결정형 화합물 및 하나 이상의 약학적 허용 부형제를 포함하는, 인간 환자에게 사용하기에 적합한 약학 제제를 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 약학 제제는 본 명세서에 개시된 병태 또는 질병을 치료하거나 예방하기 위한 용도를 위한 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 약학 제제는 인간 환자에서 정맥내 사용에 적합한 충분히 낮은 발열원 활성을 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1은 β -니코틴아미드 모노뉴클레오티드(NMN) 형태 1 및 2의 XRPD 패턴을 보여준다.

도 2는 형태 1의 시차주사열량계 온도기록도(thermogram)를 보여준다.

도 3은 형태 2의 시차주사열량계 온도기록도를 보여준다.

도 4는 진공하에서의 건조 후 무정형 NMN, NMN 형태 1, 및 NMN 형태 2의 ^1H NMR 스펙트럼을 보여준다. 스펙트럼에 나타난 대로, 형태 1은 실질적으로 무수성이며, 형태 2는 NMN 분자 당 약 1.1-1.2 DMSO 분자를 가진다.

도 5는 무정형 NMN, 저장 후 무정형 NMN, 및 NMN 형태 1의 XRPD 패턴의 비교를 보여준다.

도 6은 무정형 NMN을 위한 동적 증기 수착 등온선(dynamic vapor sorption isotherm)을 보여준다.

도 7은 무정형 NMN을 위한 질량 그래프(mass plot)에서 동적 증기 수착 변화를 보여준다. 무정형 NMN의 샘플이 대기 습도에 노출될 경우, 샘플은 단계를 거친다. 도 7은 시간에 따른 질량 변화를 보여준다. 무정형 샘플은 조해되고 결정화를 시작할 때까지 흡습성이다. 1000분 미만에서의 중량 소실은 결정화 사건을 보여준다. 일단 결정화되면, 물질은 결정형으로 남아 있으며, 이중 싸이클 후 동일한 XRPD 패턴을 보유하지만, 가역적으로 질량을 회복하는 능력을 여전히 보여준다(최대 9% w/w 변화).

도 8은 편광 현미경하에서 관찰된, NMN 형태 1의 단일 결정을 보여주는 이미지이다.

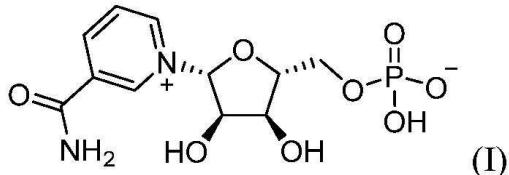
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011]

일부 실시형태에서, 본 발명은 화학식 I의 구조를 갖는 결정형 화합물을 제공한다:

[0012]

[화학식 I]



[0013]

일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형 화합물은 용매화되지 않는다(예를 들어, 결정 격자는 용매 분자를 포함하지 않는다). 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형 화합물은 무수성이거나, 실질적으로 무수성이다. 일부 대안적 실시형태에서, 화학식 I의 결정형 화합물은 용매화된다. 일부 그러한 실시형태에서, 화학식 I의 결정형 화합물은 다이메틸설폐사이드(DMSO) 용매화물이다.

[0015]

본 명세서에 개시된 임의의 결정형 화합물은 본 명세서에 개시된 임의의 질병 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에서 사용될 수 있다.

[0016]

일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 하나보다 많은 결정 형태로 조립될 수 있다. 예시적 실시형태에서, 화학식 I의 구조를 갖는 결정형 화합물은 하기에서 상세히 개시되는 바처럼, "형태 I" 및 "형태 II"로 존재한다. 이를 상이한 형태는 본 명세서에서 "다형체"로서 이해된다.

[0017]

일부 실시형태에서, 결정형 화합물의 다형체는 분말 X-선 회절(XRD)에 의해 규명된다. Θ 는 도(degree)로 측정된 회절각을 나타낸다. 일부 실시형태에서, XRD에서 사용되는 회절계는 회절각 Θ 의 2배로서 회절각을 측정한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 개시된 회절 패턴은 각 2Θ 에 대해 측정된 X-선 강도를 말한다.

[0018]

일부 실시형태에서, 화학식 I의 무수 결정형 화합물은 20.03; 20.14; 21.83; 및 25.73의 2Θ 값을 갖는다. 추가 실시형태에서, 무수 결정형 화합물은 20.03; 20.14; 21.03; 21.83; 23.08; 23.39; 25.73; 및 26.59의 2Θ 값을 갖는다. 추가 실시형태에서, 무수 결정형 화합물은 7.70; 11.54; 12.64; 16.03; 18.99; 20.03; 20.14; 20.83; 21.03; 21.83; 22.44; 23.08; 23.39; 23.89; 24.08; 24.53; 24.68; 25.05; 25.48; 25.73; 26.08; 26.59; 27.33; 27.67; 29.78; 및 29.92의 2Θ 값을 갖는다.

[0019]

일부 실시형태에서, 화학식 I의 무수 결정형 화합물은 실질적으로 도 1의 형태 1로 표시되어 나타난 XRD 패턴을

갖는다.

- [0020] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형 화합물은 용매화되지 않는다(예를 들어, 결정 격자는 용매 분자를 포함하지 않는다). 일부 대안적 실시형태에서, 화학식 I의 결정형 화합물은 용매화된다.
- [0021] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 결정형 DMSO 용매화물은 8.29; 17.39; 19.54; 22.78; 및 22.98의 2θ 값을 갖는다. 추가 실시형태에서, 결정형 DMSO 용매화물은 8.29; 17.39; 19.54; 19.74; 20.98; 21.58; 22.03; 22.78; 22.98; 및 25.53의 2θ 값을 갖는다. 다른 추가 실시형태에서, 결정형 DMSO 용매화물은 8.29; 16.10; 17.39; 19.24; 19.54; 19.74; 20.33; 20.78; 20.98; 21.18; 21.58; 22.03; 22.78; 22.98; 25.53; 28.48; 및 29.48의 2θ 값을 갖는다. 추가 실시형태에서, 결정형 DMSO 용매화물은 8.29; 13.12; 15.79; 16.10; 16.69; 17.39; 19.03; 19.24; 19.54; 19.74; 20.33; 20.78; 20.98; 21.18; 21.58; 22.03; 22.78; 22.98; 23.95; 24.14; 24.48; 24.64; 25.14; 25.53; 25.87; 26.89; 27.18; 27.67; 28.02; 28.13; 28.48; 28.98; 29.34; 29.48; 및 29.92의 2θ 값을 갖는다. .
- [0022] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 결정형 DMSO 용매화물은 실질적으로 도 1에서 형태 2로 표시되어 나타난 XRD 패턴을 갖는다.
- [0023] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 결정형 DMSO 용매화물은 NMN 한 분자에 대하여 약 1.0, 약 1.1, 또는 약 1.2 분자의 DMSO를 함유한다.
- [0024] 일부 실시형태에서, 본 발명은 화학식 I의 결정형 화합물 및 하나 이상의 약학적 허용 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 약학 조성물은 정제, 캡슐 및 혼탁액으로부터 선택된다.
- [0025] 본 명세서에서 사용될 때 용어 "실질적으로 순수한"은 90%보다 더 순수한 결정형 다형체를 말하며, 상응하는 무정형 화합물 또는 결정형 염의 대안적 다형체를 비롯한 임의의 다른 화합물을 10% 미만 함유함을 의미한다. 바람직하게는, 결정형 다형체는 95%보다 더 순수하거나, 또는 심지어 98%보다 더 순수하다.
- [0026] NMN의 결정형 형태의 제조 방법
- [0027] 일부 실시형태에서, 본 발명은 a) 용매 내의 화학식 I의 화합물의 혼합물을 제공하고; b) 화학식 I의 화합물을 포함하는 혼합물로부터 화학식 I의 화합물을 결정화하는 것을 포함하는, 화학식 I의 구조를 가진 결정형 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0028] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 혼합물은 용액이다. 일부 실시형태에서, 혼합물은 슬러리 또는 혼탁액이다.
- [0029] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법에 의해 제조된 결정형 화합물은 무수성이다.
- [0030] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법에 의해 제조된 결정형 화합물은 용매화물, 예를 들어, DMSO 용매화물이다.
- [0031] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 혼합물은 용액이며, 혼합물로부터 화합물을 결정화하는 단계는 용액을 과포화시켜 화학식 I의 화합물이 용액으로부터 침전되도록 하는 것을 포함한다.
- [0032] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 혼합물을 과포화시키는 것은 헵탄, 헥산, 에탄올 또는 유기 용매와 혼화성인 다른 극성 또는 비극성 액체와 같은 항-용매를 느리게 첨가하거나, (용액의 씨딩(seeding)이 있거나 없이) 용액을 냉각시키거나, 용액의 부피를 감소시키거나 또는 임의의 그 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 혼합물을 과포화시키는 것은 항-용매를 첨가하고, 용액을 주위 온도 이하로 냉각시키고, 예를 들어, 용액으로부터 용매의 증발에 의해, 용액의 부피를 감소시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 용액을 냉각시키는 것은 수동적이거나(예를 들어, 용액을 주위 온도에서 정치시킴) 또는 능동적(예를 들어, 용액을 얼음 수조 또는 냉동고에서 냉각시킴)일 수 있다.
- [0033] 일부 실시형태에서, 본 제조 방법은 예를 들어, 결정의 여과에 의해, 결정으로부터 유체를 따라버림으로써, 또는 임의의 다른 적합한 분리 기술에 의해, 결정을 분리하는 것을 추가로 포함한다. 추가 실시형태에서, 본 제조 방법은 결정의 세척을 추가로 포함한다.
- [0034] 일부 실시형태에서, 제조 방법은 결정화의 유도를 추가로 포함한다. 본 방법은 또한 예를 들어, 감압하에서, 결정을 건조시키는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 침전 또는 결정화의 유도는 이차 핵형성을 포함하며, 이때 핵형성은 씨드 결정 또는 환경(결정화기 벽, 교반 임펠러, 음파처리 등)과의 상호작용의 존재에서 발생한다.

[0035] 일부 실시형태에서, 용매는 아세토니트릴, N,N-다이메틸아세트아미드(DMA), 다이메틸 살록사이드(DMSO), 에탄올, 에틸 아세테이트, 헵탄, 헥산, 이소프로필 아세테이트, 메탄올, 메틸에틸 케톤, N-메틸-2-피롤리돈(NMP), 테트라하이드로푸란, 툴루엔, 2-프로판올, 1-부탄올, 물, 또는 임의의 그 조합을 포함한다. 일부 바람직한 실시형태에서, 예를 들어, 형태 1을 이루기 위하여, 용매는 메탄올 또는 물이다. 다른 바람직한 실시형태에서, 예를 들어, 형태 2를 이루기 위하여, 용매는 다이메틸살록사이드이다.

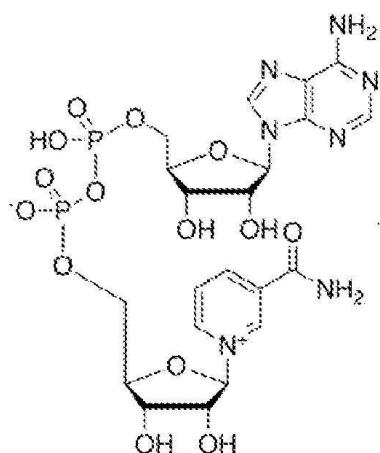
[0036] 일부 실시형태에서, 결정의 세척은 항-용매, 아세토니트릴, 에탄올, 헵탄, 헥산, 메탄올, 테트라하이드로푸란, 툴루엔, 물 또는 그 조합으로부터 선택된 액체로 세척하는 것을 포함한다. 본 명세서에서 사용될 때, "항-용매"는 염 결정이 불용성이거나, 최소한으로 가용성이거나, 부분적으로 가용성이 용매를 의미한다. 실제적으로, 염 결정이 용해된 용액에의 항-용매의 첨가는 용액에서 염 결정의 가용성을 감소시켜, 염의 침전을 자극한다. 일부 실시형태에서, 결정은 항-용매 및 유기 용매의 조합으로 세척된다. 일부 실시형태에서, 항-용매는 물인 한편, 다른 실시형태에서는 알칸 용매, 예를 들어, 헥산 또는 펜탄, 또는 방향족 탄화수소 용매, 예를 들어, 벤젠, 툴루엔 또는 자일렌이다. 일부 실시형태에서, 항-용매는 메탄올이다.

[0037] 일부 실시형태에서, 결정의 세척은 결정형 화학식 I의 화합물을 상기한 용매 또는 하나 이상의 용매의 혼합물을 세척하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매 또는 용매의 혼합물은 세척 전에 냉각된다.

[0038] 일부 실시형태에서, NMN의 결정 형태를 제조하는 방법은 NMN으로부터 하나 이상의 불순물을 제거하기 위하여 이용된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 결정화 방법은 예를 들어, 화합물의 제조에서 마지막 정제 단계로서, NMN을 정제하기 위해 사용된다.

NMN의 결정 형태의 용도

[0040] NMN은 Nampt에 의해 촉매되는 반응인 NAD 생합성 경로에서 니코틴아미드로부터 생산된다. NMN은 Nmnat에 의해 촉매되는 반응인 NAD 생합성 경로에서 추가로 NAD로 전환된다. 하기 구조에 해당하는 "니코틴아미드 아데닌 다이뉴클레오티드"(NAD)는 Nampt에 의해 촉매되는 니코틴아미드의 NMN으로의 전환, 및 Nmnat에 의해 촉매되는 NMN의 NAD로의 후속 전환으로부터 생산된다.



[0041]

[0042] 포유동물에서, 효모 PNC1의 기능적 상동체는 NAMPT이며, 이것은 또한 NAD 샐비지(salvage)에서 제1 단계를 촉매 한다. NAMPT는 NAM으로부터 니코틴아미드 모노뉴클레오티드(NMN)의 형성을 촉매하며, 이것은 그 후 NMNAT1, NMNAT2, 및 NMNAT3에 의해 NAD로 전환된다. NAD의 전구체인 니코틴아미드 리보사이드는 니코틴아미드 리보사이드 키나제(NRK) 효소에 의해 NMN으로 전환된 후 샐비지 경로로 들어간다.

[0043] 따라서, NAD 수준 증가에 의해 영향을 받는 질병, 질환 및 병태는 NAD 생합성을 위해 이용가능한 NMN 전구체의 양에 의해 유사하게 영향을 받으며, 따라서, 본 명세서에 개시된 NMN 화합물 및 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있다.

[0044] 일부 실시형태에서, NMN은 니코틴아미드 모노뉴클레오티드 아데닐트랜스퍼라제(Nmnat1) 경로 또는 혈장 지질 프로파일 개선, 뇌졸중의 예방 및/또는 수명 연장과 웰빙에서 영양 및/또는 치료 가치를 갖는 NAD+ 생합성의 다른 경로를 통해 작용한다. 다른 실시형태는 NMN을 포함하는 조성물을 투여함으로써 니코틴아미드 모노뉴클레오티드 아데닐트랜스퍼라제(Nmnat1) 경로 또는 NAD+ 생합성의 다른 경로와 연합된 질병 또는 병태를 예방하거나 치료하는 방법에 관한 것이다. NMN 및/또는 NAD+를 이용하여 식이 또는 치료적 치료 요법을 보충함으로써 예방되거나

치료될 수 있는, 전형적으로 NAD+ 또는 그 전구체의 수준이 변경된 질병 또는 병태는 지질 질환(예를 들어, 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증 또는 고지혈증), 뇌졸중, 제1형 및 제2형 당뇨병, 심혈관 질병 및 비만과 연합된 다른 신체적 문제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0045] 신경퇴행성 질병

축삭돌기 퇴행은 신경퇴행성 질병 및 말초 신경병증에서 빈번하게 발생한다. 횡단된 축삭돌기의 퇴행은 니코틴아미드 아데닌 다이뉴클레오티드(NAD+) 합성 효소인 니코틴아미드 모노뉴클레오티드 아데닐트랜스퍼라제(Nmnat1)와의 융합 단백질의 과발현을 가진 느린 월러 변성(Wallerian degeneration slow)(Wlds) 마우스에서 지연된다. Wld(s) 및 Nmnat1 둘 모두 자체는 뉴런 배양에서 축삭돌기 퇴행을 방지함에 있어서 기능성이다.

NAD+ 수준은 부상을 당하거나, 병에 걸리거나, 퇴행하는 신경 세포에서 감소하며 이러한 NAD+ 감소를 방지하는 것은 세포 사멸로부터 신경 세포를 효율적으로 보호한다. 그 전체가 참고로 본원에 포함되는 Araki& Milbrandt "Increased nuclear NAD+ biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration" Science. 2004 Aug. 13; 305(5686):1010-3 및 Wang et al., "A local mechanism mediates NAD-dependent protection of axon degeneration" J Cell Biol. 170(3):349-55 (2005)를 참고한다. NMN은 NAD+의 세포내 수준을 증가시킬 수 있으므로, NMN은 신경 세포에의 외상 또는 손상, 신경 세포에 해를 끼치는 질병 또는 병태 및 신경퇴행성 질병 또는 중후군을 포함하지만 이에 제한되지 않는 중추신경계 및 말초신경계에 발생하는 손상, 질병 및 질환을 관리하는데 있어서 치료적 또는 영양적 보충물로서 유용하다. 증가된 NAD+ 합성과 신경 손상 및 질병 또는 병태에서의 유익한 결과의 상관성은 예를 들어, Stein et al., "Expression of Nampt in Hippocampal and Cortical Excitatory Neurons Is Critical for Cognitive Function" The Journal of Neuroscience 2014 34(17):5800-5815; 및 Stein et al., "Specific ablation of Nampt in adult neural stem cells recapitulates their functional defects during aging" EMBO J. 2014 33:1321-1340에서 토의되었다.

[0048] 신경 세포에 해를 끼치거나 다르게는 신경세포에의 손상을 야기하는 일부 신경퇴행성 질병, 신경퇴행성 중후군, 질병 및 병태가 후술된다.

[0049] 수전증(ET)은 가장 일반적인 운동 질환이다. 수전증은 느리게 진행되는 자세 및/또는 운동 멀림을 특징으로 하며, 보통 양 상지에서 발생하는 중후군이다.

[0050] 파킨슨병(PD)은 도파민작용성 흑질선조체 뉴런의 소실과 연합된 진행성 신경퇴행 질환이다.

[0051] 알츠하이머병(AD)은 가장 일반적인 치매 형태이다. 알츠하이머병은 노년과 강하게 연합된, 뇌의 진행성 퇴행성 질병이다. 시간에 따라, 이 병에 걸린 사람들은 명확하게 사고하고 사유하며, 상황을 판단하고, 문제를 해결하고, 집중하고, 유용한 정보를 기억하고, 자신을 돌보고, 심지어 말하는 능력을 잃어버린다. 알츠하이머병과 같은 많은 신경퇴행성 질병이 뇌에서 그들의 생물학적 영향을 나타낸다. 본 명세서에 개시된 니코틴아미드 모노뉴클레오티드계 화합물은 혈액-뇌-장벽(BBB)을 통과할 수 있는 것이 바람직하다.

[0052] 헌팅턴병(HD)은 기저핵 및 피질 내의 특정 뉴런 서브세트 내의 세포 소실과 연합된 치유불가능하며, 성인에서 개시되며, 상염색체 우성 유전 질환이다.

[0053] 운동실조는 정상적인 자세와 운동의 부드러움을 유지하지 못하는 것으로 정의된다. 신경학적 증상 및 신호, 예를 들어, 발작 및 운동 질환(예를 들어, 근육긴장이상, 무도증)이 운동실조에 수반될 수 있다.

[0054] 긴장증은 명백하게 깨어있는 사람에서 외부 자극에 대한 명백한 무반응 상태이다.

[0055] 뇌전증은 자발적이고 재발성인 발작을 특징으로 하는 만성 병태로서 정의되며; 발작은 일시적인 과동기성 뉴런 방전과 연합된 임상 사건으로 정의된다.

[0056] 악성 신경이완증후군(NMS)은 정신병약의 사용의 심각한 합병증으로서 발생할 수 있는 이상고열, 경직, 및 자율신경 조절장애의 조합을 말한다.

[0057] 무도증은 패턴이 없는 얼굴의 찡그린 표정과 종종 연합된, 임의의 팔다리의 갑작스럽고, 짧으며, 불규칙적이고, 비반복적인 움직임을 특징으로 하는, 불수의 비정상적 운동이다. 임신무도증(CG)은 임신 동안 발생하는 무도증을 말하는 용어이다.

[0058] 대뇌피질 기저핵 변성(Cortical basal ganglionic degeneration)(CBGD)의 임상적 특징은 진행성 치매, 파킨슨증, 및 사지 실행증을 포함한다. 중추 또는 말초 신경계 경로의 기능장애는 자율신경계 기능장애를 야기할 수 있다.

- [0059] 근육긴장이상은 지속되는 근육 수축의 증후군이며, 보통 비틀리고 반복적인 운동 또는 비정상적인 자세를 생성한다. 서경은 작업-특이적 국소성 이긴장증 형태이다.
- [0060] 정신 지체(MR)는 지적 능력이 상당히 제한되는 병태이다. 발달 장애는 일부 사회 환경에서 예상되는 활동과 역할을 수행하는 개인의 능력을 제한하는 병태를 설명한다. 빈번하게는, MR 및 발달 장애는 뇌 손상의 결과로서 동시에 존재한다.
- [0061] 유극적혈구신경증(Neuroacanthocytosis)은 운동 장애, 성격 변화, 인지 퇴화, 축삭돌기 신경병증, 및 발작을 특징으로 하는 진행성 신경질병이다. 대부분의 환자는 질병 과정 동안 일부 시점에서 말초 혈액 도말표본 상에서 유극적혈구증을 갖는다.
- [0062] 펠리제우스-메르츠바하 병(Pelizaeus-Merzbacher disease)(PMD) 및 X-연관 강직하반신 마비(X-linked spastic paraparesis) 타입 2(SPG2)는 동일한 유전자인 단백지질 단백질 1(PLP1) 유전자의 돌연변이에 의해 야기되며 결합성 중추 신경계(CNS) 수초형성을 야기하는 X-연관 질병의 임상적 스펙트럼의 반대쪽 끝에 있다. 임상 징후는 보통 안전, 천명, 경련성 사지불완전마비, 긴장감퇴, 인지 장애, 운동실조, 멀림 및 MRI 스캔 상에서의 미만성 백질뇌증(diffuse leukoencephalopathy)의 일부 조합을 포함한다.
- [0063] 스틸-리차드슨-올스제위스키(Steele-Richardson-Olszewski) 증후군으로도 알려진 진행성 핵상안근 마비(PSP)는 인지, 눈 운동 및 자세에 영향을 주는 신경퇴행성 질병이다.
- [0064] 선조체혹질 변성(SND)은 다계통 위축(MSA)의 징후를 나타내는 신경퇴행성 질병이다. 다른 징후는 샤이-드래거 증후군(Shy-Drager syndrome)(예를 들어, 자율신경계 기능상실이 우세함) 및 산발적 올리브다리소뇌 변성(sOPCA, 소뇌가 우세함)이다.
- [0065] 허혈성 뇌졸중은 뇌의 일부에의 혈액 공급의 상실로 인해 발생하며, 허혈 캐스캐이드를 시작한다. 만일 60 내지 90초보다 오랫동안 산소가 끊어지면 뇌 조직은 기능을 중단하며 몇시간 후에는 조직의 사망, 즉, 경색을 야기할 수 있는 비가역적 손상을 겪을 것이다. 아테롬성동맥경화증은 혈관의 강을 좁혀서 혈류의 감소를 야기함으로써, 혈관 내에 혈전 형성을 야기함으로써, 또는 동맥경화성 플라크의 붕괴를 통해 작은 색전 샤워를 방출함으로써, 혈액 공급을 차단할 수 있다. 색전경색증은 색전이 순환계내의 그밖의 곳에서, 전형적으로는 심방세동의 결과로서 심장내에서, 또는 경동맥내에서 형성될 때 발생한다. 이들은 부숴져서, 뇌순환으로 들어간 후, 뇌 혈관에서 머무르고 폐색시킨다.
- [0066] 허혈이 발생한 뇌 조직의 영역 내에서의 축부 순환으로 인하여, 심각성의 범위가 있다. 따라서, 조직의 일부는 즉시 사멸하는 반면, 다른 부분은 단지 손상되고 잠재적으로는 회복될 수 있다. 조직이 회복될 수 있는 허혈 영역은 허혈성 반음영부위로 불린다.
- [0067] 산소 또는 글루코스가 허혈성 뇌조직에서 고갈됨에 따라, 아데닌 트리포스페이트(ATP)와 같은 고에너지 포스페이트 화합물의 생산이 일어나지 않아서, 조직 세포 생존에 필요한 에너지 의존성 과정의 고장을 야기한다. 이것은 세포 손상과 사멸을 야기하는 일련의 밀접히 관련된 사건들을 시작한다. 이들은 미토콘드리아의 고장을 포함하며, 이는 에너지 고갈을 더 야기할 수 있으며 어പ토시스로 인한 세포 사멸을 촉발할 수 있다. 다른 과정은 뇌 세포에서 전해질 불균형을 유도하는 막 이온펌프 기능의 상실을 포함한다. 또한, 흥분성 신경전달물질의 방출이 있으며, 이는 과동도에서 독성 효과를 갖는다.
- [0068] 척수 손상, 또는 척수병증은 감각과 이동성의 상실을 야기하는 척수의 방해이다. 두 가지 일반적인 타입의 척수 손상은 외상: 자동차 사고, 추락, 발사된 탄환, 다이빙 사고, 등 및 질병: 소아마비, 이분 척추, 종양, 프리드리히 운동실조 등이다. 기능이 상실되기 위해 척수가 완전히 손상될 필요는 없음을 주목하는 것이 중요하다. 사실상, 척수는 대부분의 척수 손상의 경우에 그대로 남아 있다.
- [0069] 두개내 손상 또는 간단히 두부 외상이라고도 불리는 외상성 뇌 손상(TBI)은 갑작스러운 외상이 뇌 손상을 야기할 경우에 발생한다. TBI는 폐쇄 두부 손상(closed head injury) 또는 침투성 두부 손상(penetrating head injury)으로부터 야기될 수 있으며 후천성 뇌 손상(ABI)의 두 가지 서브세트 중 하나이다. 다른 서브세트는 비-외상성 뇌 손상(예를 들어, 뇌졸중, 뇌수막염, 산소결핍증)이다. 손상될 수 있는 뇌의 부분은 대뇌 반구, 소뇌 및 뇌간을 포함한다. TBI의 증상은 뇌의 손상 정도에 따라 경미하거나, 경도이거나 심각할 수 있다. 결과는 완전한 회복에서 영구적인 불능 또는 사망에 이르기까지 어느 것일 수 있다. 혼수는 또한 아동의 뇌에 영향을 줄 수 있다. TBI로부터의 손상은 국소적이어서, 뇌의 한 영역에 한정되거나, 또는 미만성이어서 뇌의 여러 영역에 관련될 수 있다. 뇌의 미만성 외상은 빈번하게 뇌진탕(머리의 갑작스러운 움직임에 대한 반응으로 뇌의 혼들

림), 미만성 축삭돌기 손상 또는 혼수와 연합된다. 국소적 손상은 신경행동 징후, 편측부전마비 또는 다른 국소적 신경학적 결함과 연합될 수 있다.

[0070] 손상을 야기할 수 있는 뇌의 다른 상해는 산소결핍증이다. 산소결핍증은 조직에의 적절한 혈류가 있더라도, 기관의 조직에의 산소 공급이 없는 병태이다. 저산소증은 산소의 완전한 부재가 아닌 산소 공급의 감소를 말하며, 허혈은 뇌가 팽윤하는 경우에 나타나는 것처럼 부적절한 혈액 공급이다. 이들 경우 중 어느 것에서든, 적절한 산소가 없으면, 허혈 캐스케이드로 불리는 생화학적 캐스케이드가 촉발되며, 뇌의 세포는 수분 이내에 사멸할 수 있다. 이러한 타입의 손상은 종종 의사직전의 환자에서, 심장마비 환자(특히, 심장 정지를 겪은 사람들)에서, 또는 순환(혈량저하) 쇼크로 인해 뇌로의 혈류 감소를 야기하는 다른 손상으로부터 상당한 혈액 소실을 겪은 사람들에서 나타난다.

혈당 농도 조절

[0071] 본 발명은 포유동물에서 혈당 농도를 조절하는 방법을 제공한다. 본 명세서에서 사용될 때, 혈당 농도의 조절은 이전에 결정된 수준에 비교할 때 혈당 농도에서의 또는 농도의 임의의 증가, 감소, 및/또는 유지를 말한다.

[0072] NMN은 그러한 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 포유동물은 혈당 농도의 증가를 요구할 수 있다. 다르게는, 포유동물은 혈당 농도의 감소를 요구할 수 있다. 또는 포유동물은 혈당 농도를 특정 수준보다 높게, 특정 수준에서, 또는 특정 수준보다 낮게 또는 특정 범위 내에서(예를 들어, 일련의 증가 및/또는 감소를 통해, 또는 증가 또는 감소 없이) 유지하는 것을 요구할 수 있다. 혈당 농도-조절 NMN은 또한 예방적 수단으로서 포유동물에게 투여될 수 있으며; 즉, 포유동물은 예를 들어, 제1형 또는 제2형 당뇨병과 같은 의학적 병태의 발생 또는 개시를 예방하거나 지연하기 위한 치료를 필요로 한다.

[0073] 본 명세서에 개시된 방법에 따라(예를 들어, 본 발명의 화합물의 혈당 조절 양을 포유동물에게 투여함으로써) 포유동물에서 혈당 농도를 조절하는 능력은 다양한 합병증, 질병 및/또는 병의 치료 및/또는 예방에서 유익할 수 있다. 대사 질병 및 병태에 대한 증가된 NAD⁺ 수준의 역할은 예를 들어, Yoshino et al., "Nicotinamide mononucleotide, a key NAD⁺ intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes" Cell Metab. 2011 14:528-536; 및 Garten, et al., "Nampt: Linking NAD biology, metabolism, and cancer" Trends Endocrinol Metab. 2009 20(3):130-138에서 개시되었다. 일반적으로, 본 발명은 전신적 NAD 생합성에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 영향을 받을 수 있는 다양한 급성, 중간 단계 및 만성 병태를 치료하기 위하여 사용될 수 있다.

[0074] 예를 들어, 혈당 농도의 조절은 뇌 허혈-유도 저혈당증, 예를 들어, 아동에서의 선천적 과인슐린증에 의해 야기된 저혈당성 뇌 손상, 및/또는 혈당 수준을 심각하게 감소시키는 다른 병태와 같은 의학적 병태의 치료 및/또는 예방에서 효과적일 수 있다. 대안적으로, 혈당 농도의 조절은 과량의 인슐린의 주사의 효과, 또는 불충분한 식이 또는 비타민 섭취(예를 들어, 비타민 B3(니코틴산 및 니코틴아미드로부터 유도되는 니아신)의 결핍은 양측 피부염(bilateral dermatitis), 설사 및 치매를 특징으로 하는, 고전적인 니아신 결핍 질병인 펠라그라를 야기할 수 있음)를 상쇄시키는데 효과적일 수 있다.

[0075] 추가로, 혈당 농도의 조절은 저혈당증, 고혈당증, 내당능 장애, 공복 혈당 장애 및 제1형 및 제2형 당뇨병의 치료 및/또는 예방에서 효과적일 수 있다.

[0076] 본 명세서에 개시된 방법에 따른 혈당 농도의 조절은 또한 아세트아미노펜, 알콜, 단백동화 스테로이드, 클로피브레이트(clofibrate), 디소피라미드(disopyramide), 켐피브로질(gemfibrozil), 모노아민 옥시다제 억제제 (MAOI), 펜트아미딘, 또는 셀포닐우레아 의약(예를 들어, 글리피지드(glipizide), 글리부리드(glyburide), 및 글리메피리드(glimepiride))와 같은 혈당 농도-감소 약물의 효과를 상쇄시키는데 유익할 수 있다.

[0077] 치매와 같은, NAD 생합성에의 그럴듯한 연관성을 갖는 다른 병태가 또한 혈당 조절에 의해 유익하게 치료되고/되거나 예방될 수 있다. 예를 들어, Guest, et al., "Changes in Oxidative Damage, Inflammation and [NAD(H)] with Age in Cerebrospinal Fluid" PLOS One. January 2014 9(1): e85335를 참고한다.

[0078] 혈당 농도의 증가, 감소 및/또는 유지는 예를 들어, 하나 이상의 이전에 결정된 수준보다 높거나, 낮거나, 또는 그 사이의 백분율에 의해 정량될 수 있거나, 또는 특정 혈당 농도 또는 그 범위에 의해 정량될 수 있다.

[0079] 예를 들어, 혈당 농도는 이전에 결정된 수준보다 적어도 약 5% 높게; 이전에 결정된 수준보다 적어도 약 10% 높게; 이전에 결정된 수준보다 적어도 약 25% 높게; 이전에 결정된 수준보다 적어도 약 50% 높게; 이전에 결정된 수준보다 적어도 약 75% 높게; 이전에 결정된 수준보다 적어도 약 100% 높게; 이전에 결정된 수준보다 적어도

약 150% 높게; 이전에 결정된 수준보다 적어도 약 200% 높게 증가될 수 있다. 다른 예로서, 혈당 농도는 이전에 결정된 수준보다 적어도 약 5% 낮게; 이전에 결정된 수준보다 적어도 약 10% 낮게; 이전에 결정된 수준보다 적어도 약 25% 낮게; 이전에 결정된 수준보다 적어도 약 50% 낮게; 이전에 결정된 수준보다 적어도 약 75% 낮게; 이전에 결정된 수준보다 적어도 약 100% 낮게; 이전에 결정된 수준보다 적어도 약 150% 낮게; 또는 이전에 결정된 수준보다 적어도 약 200% 낮게 감소될 수 있다. 또 다른 예로서, 혈당 농도는 (예를 들어, 일련의 증가 및/또는 감소에 의해, 또는 증가 및/또는 감소 없이) 이전에 결정된 수준보다 약 50% 이하로 높거나 약 50% 이하로 낮고; 예를 들어, 약 40% 이하로 높거나 약 40% 이하로 낮고; 약 30% 이하로 높거나 약 30% 이하로 낮고; 약 20% 이하로 높거나 약 20% 이하로 낮고; 약 10% 이하로 높거나 약 10% 이하로 낮고; 또는 약 5% 이하로 높거나 약 5% 이하로 낮은 농도에서 유지될 수 있다.

[0081]

대안적으로, 혈당 농도는 특정 혈당 농도에서, 그 초과 또는 그 미만으로 또는 원하는 혈당 농도 범위 내에서 (예를 들어, 일련의 증가 및/또는 감소에 의해, 또는 증가 및/또는 감소 없이) 유지될 수 있다. 예를 들어, 혈당 농도는 약 60 mg/dL 초과; 약 70 mg/dL 초과; 약 100 mg/dL 초과; 약 110 mg/dL 초과; 또는 약 125 mg/dL 초과의 농도에서 유지될 수 있다. 대안적으로, 혈당 농도는 약 200 mg/dL 미만; 약 175 mg/dL 미만; 약 150 mg/dL 미만; 약 125 mg/dL 미만; 약 110 mg/dL 미만; 또는 약 100 mg/dL 미만의 농도에서 유지될 수 있다. 다른 예로서, 혈당 농도는 약 60 mg/dL 내지 약 140 mg/dL; 약 90 mg/dL 내지 약 130 mg/dL; 약 100 mg/dL 내지 약 125 mg/dL; 또는 약 110 mg/dL 내지 약 125 mg/dL의 농도에서 유지될 수 있다.

[0082]

약물 독성

[0083]

일부 실시형태에서, 본 발명은 역효과를 방지하고 독성으로부터 세포를 보호하기 위한 NMN의 용도에 관한 것이다. 독성은 방사선 또는 외부 화학물질의 신체의 세포에 대한 역효과일 수 있다. 독소의 예는 의약, 약물 남용, 및 UV 또는 X-선 광과 같은 방사선이다. 방사성 및 화학 독소 둘 모두는 DNA와 같은 생물 분자를 손상시킬 가능성이 있다. 이러한 손상은 전형적으로 외인성 제제 또는 그의 대사물과 생물 분자의 화학 반응에 의해, 또는 반응성 산소종(예를 들어, 수퍼옥사이드, 페옥사이드, 하이드록실 라디칼)의 생성 자극을 통해 간접적으로, 발생한다. 세포에서 회복 시스템은 독소에 의해 야기된 손상을 잘라내고 복구한다.

[0084]

NAD⁺를 이용하는 효소는 DNA 회복 과정에서 역할을 한다. 예를 들어, DNA 회복 증후군은 코케인 증후군을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제(PARP), 특히 PARP-1은 DNA 쇄 손상에 의해 활성화되며 DNA 회복에 영향을 준다. PARP는 아데노신 다이포스페이트 리보스(ADPR) 공여체로서 NAD⁺를 소비하고 히스톤 및 PARP 자체와 같은 핵 단백질 상에서 폴리(ADP-리보스)를 합성한다. PARP 활성은 DNA 회복을 촉진하지만, PARP의 과활성화는 세포 NAD⁺의 상당한 고갈을 야기하여, 세포 괴사를 유도할 수 있다. 유전독성에 대한 NAD⁺ 대사의 명백한 민감성은 세포 생존을 개선하기 위한 수단으로서 PARP의 억제에 대한 약리학적 조사를 유도하였다. 많은 보고들이 PARP 억제가 유전독성에 노출된 세포에서 NAD⁺ 농도를 증가시키며, 결과적으로 세포 괴사를 감소시킴을 보여주었다. 예를 들어, Fang, et al., Defective Mitophagy in XPA via PARP-1 Hyperactivation and NAD⁺/SIRT1 Reduction. Cell 2014 157:882-896을 참고한다. 그럼에도 불구하고, 독성으로 인한 세포 사멸은 여전히 발생하며, 아마도 세포가 유전독성에 의해 활성화되는 어പ토시스 경로를 완료할 수 있기 때문이다. 따라서, 상당한 세포 사멸은 여전히 DNA/거대분자 손상의 결과이며, 심지어 PARP의 억제에서도 그렇다. 이러한 결과는 유전독성에서 NAD⁺ 대사의 개선은 세포 생존을 개선하는데 있어서 부분적으로 효과적일 수 있으나, 시르투인(sirtuin)과 같은 어പ토시스 민감성을 조절하는 다른 단백질이 또한 유전독성에 대한 세포 반응에서 중요한 역할을 할 수 있음을 제안한다.

[0085]

조직에서 화학적 및 방사선 독성의 효과를 결정하는 생리학적 및 생화학적 기전은 복잡하며, 증거는 NAD⁺ 대사가 세포 스트레스 반응 경로의 중요한 양태임을 나타낸다. 예를 들어, 니코틴아미드/니코틴산 모노뉴클레오티드(NMNAT) 과발현을 통한, NAD⁺ 대사의 상향조절은 뉴런 축삭돌기 변성으로부터 보호하는 것으로 나타났으며, 약리학적으로 이용된 니코틴아미드는 최근에는 태아 알콜 증후군 및 태아 허혈 모델에서 뉴런 보호를 제공하는 것으로 나타났다. 그러한 보호 효과는 상향조절된 NAD⁺ 생합성에 기인하는 것일 수 있으며, 이러한 상향 조절은 유전독성 스트레스 동안 고갈에 처해진 이용가능한 NAD⁺ 풀을 증가시킨다. 이러한 NAD⁺ 고갈은 PARP 효소에 의해 매개되며, 이 효소는 DNA 손상에 의해 활성화되고 세포 NAD⁺를 고갈시켜 괴사성 사멸을 유도할 수 있다. 상향조절된 NAD⁺ 생합성과 협력하여 작용할 수 있는 향상된 세포 보호의 다른 기전은 시르투인 효소에 의해 조절되는 세포 보호 전사 프로그램의 활성화이다.

[0086]

노화/스트레스

[0087]

일부 실시형태에서, 본 발명은 세포를 NMN 및/또는 NAD⁺와 접촉시킴으로써, 세포의 수명을 연장하거나, 세포의

증식 능력을 연장하거나, 세포의 노화를 늦추거나, 세포의 생존을 촉진하거나, 세포에서 세포 노쇠를 지연시키거나, 칼로리 제한의 효과를 모방하거나, 스트레스에 대한 세포의 저항성을 증가시키거나, 또는 세포의 어댑토시스를 방지하는 방법을 제공한다. 최근의 연구는 NAD+가 노화 과정에서 그리고 노화-관련 질병 및 병태에서 하는 역할을 입증하였다. 예를 들어, Imai, et al., "NAD+ and sirtuins in aging and disease" Trends in Cell Biol. 2014 24(8): 464-471; 및 Gomes, et al. "Declining NAD+ Induces a Pseudohypoxic State Disrupting Nuclear-Mitochondrial Communication during Aging" Cell 2013 155:1624-1638를 참고한다.

[0088] 본 명세서에 개시된 방법은 세포, 특히 일차 세포(예를 들어, 유기체, 예를 들어, 인간으로부터 수득한 세포)가 엑스 비보 세포 배양에서 살아있을 수 있는 시간의 양을 증가시키기 위하여 사용될 수 있다. 배아 줄기(ES) 세포 및 다능성 세포, 및 그로부터 분화된 세포는 또한 더 오랜 시간 동안 배양에서 세포 또는 그 후손을 유지하기 위하여 니코틴아미드 모노뉴클레오티드 기반 또는 유도체 화합물로 처리될 수 있다. 그러한 세포는 또한 예를 들어, 엑스 비보 변형 후, 개체내로 이식하기 위하여 사용될 수 있다.

[0089] 일부 실시형태에서, 오랜 시간 동안 보존되어야 하는 세포는 NMN 및/또는 NAD+로 처리될 수 있다. 세포는 혼탁액내(예를 들어, 혈액 세포, 혈청, 생물 성장 배지 등)에 또는 개체 내의 조직 또는 기관내에 있을 수 있다. 예를 들어, 수혈의 목적으로 개인으로부터 채취된 혈액은 오랜 기간 동안 혈액 세포를 보존하기 위하여 NMN 및/또는 NAD+로 처리될 수 있다. 부가적으로, 법의학 목적을 위해 사용될 혈액은 또한 NMN 및/또는 NAD+를 이용하여 보존될 수 있다. 그들의 수명을 연장하거나 어댑토시스로부터 보호하기 위하여 처리될 수 있는 다른 세포는 소비용 세포, 예를 들어, 비인간 포유동물로부터의 세포(예를 들어, 고기) 또는 식물 세포(예를 들어, 야채)를 포함한다.

[0090] NMN 및/또는 NAD+는 또한 예를 들어, 발달 및/또는 성장 과정을 변경, 지연 또는 가속시키기 위하여, 포유동물, 식물, 곤충 또는 미생물에서 발달 및 성장 단계 동안 적용될 수 있다.

[0091] 일부 실시형태에서, NMN 및/또는 NAD+는 예를 들어, 고형 조직 이식편, 장기 이식, 세포 혼탁액, 줄기 세포, 골수 세포 등을 비롯한, 이식 또는 세포 치료법을 위해 유용한 세포를 처리하기 위해 사용될 수 있다. 세포 또는 조직은 자가이식편, 동종이식편, 동계이식편 또는 이종이식편일 수 있다. 세포 또는 조직은 개체 내로 투여/이식 이전에, 투여/이식과 동시에, 및/또는 투여/이식 후에 NMN 및/또는 NAD+로 처리될 수 있다. 세포 또는 조직은 공여체 개인으로부터 세포의 제거 이전에, 공여체 개인으로부터 세포 또는 조직의 제거 후 엑스 비보에서, 또는 수용체 내로의 이식 후에 처리될 수 있다. 예를 들어, 공여체 또는 수용체 개인은 NMN 및/또는 NAD+로 전신적으로 처리되거나 또는 NMN 및/또는 NAD+로 국부적으로 처리된 세포/조직 서브세트를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포 또는 조직(또는 공여체/수용체 개인)은 부가적으로 예를 들어, 면역억제제, 사이토카인, 혈관신생인자 등과 같은, 이식편 생존을 연장시키기 위해 유용한 다른 치료제로 처리될 수 있다.

[0092] 일부 실시형태에서, 세포는 예를 들어, 그들의 수명을 증가시키거나 어댑토시스를 방지하기 위하여, 생체 내(in vivo)에서 NAD+의 수준을 증가시키는 NMN의 양으로 처리될 수 있다. 예를 들어, 피부는 피부 또는 상피 세포를 세포내 NAD+의 수준을 증가시키는 NMN의 양으로 처리함으로써 노화(예를 들어, 주름 발생, 탄력 상실 등)로부터 보호될 수 있다. 예시적 실시형태에서, 피부는 세포내 NAD+의 수준을 증가시키는 NMN의 양을 포함하는 약학적 또는 화장학적 조성물과 접촉된다. 본 명세서에 개시된 방법에 따라 처리될 수 있는 예시적인 피부 고통 또는 피부 병태는 염증, 일광 노출 또는 자연 노화와 연합되거나 이에 의해 야기되는 질환 또는 질병을 포함한다. 예를 들어, 조성물은 접촉성 피부염(자극물 접촉성 피부염 및 알러지성 접촉성 피부염 포함), 아토피 피부염(알러지성 습진으로도 알려짐), 광선 각화증, 각화 질환(습진 포함), 수포성 표피바리증(수포창 포함), 탈락 피부염, 지루성 피부염, 홍반(다형 홍반 및 결절성 홍반 포함), 태양 또는 다른 광원에 의해 야기된 손상, 원관상 홍반성 낭창, 피부근육염, 건선, 피부암 및 자연 노화 효과의 예방 또는 치료에서 유용하다. 다른 실시형태에서, 세포내 NAD+의 수준을 증가시키는 NMN의 양은 예를 들어, 1도, 2도 또는 3도 화상 및/또는 열, 화학적 또는 전기적 화상을 비롯하여, 치유를 촉진하기 위하여 상처 및/또는 화상의 치료를 위하여 사용될 수 있다. 제형은 원하는 결과를 야기하기에 효과적인 투약 요법의 맥락내에서, 본 명세서에서 추가로 개시되는 것처럼, 연고, 로션, 크림, 마이크로에멀젼, 젤, 용액 등으로서, 피부 또는 점막 조직에, 국소적으로 투여될 수 있다.

[0093] 세포내 NAD+의 수준을 증가시키는 NMN의 양을 포함하는 국소 제형은 또한 예방적, 예를 들어, 화학예방적, 조성물로서 사용될 수 있다. 화학예방 방법에서 사용될 경우, 감수성 피부는 특정 개인에서 임의의 가시적인 병태 이전에 처리된다.

[0094] 일부 실시형태에서, 세포내 NAD+의 수준을 증가시키는 NMN의 양은 개체에서 세포 노쇠에 의해 유도되거나 악화되는 질병 또는 병태를 치료하거나 예방하기 위하여; 예를 들어, 노쇠의 개시 후, 개체의 노쇠 속도를 감소시키

기 위한 방법; 개체의 수명을 연장하는 방법; 수명에 관련된 질병 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법; 세포의 증식 능력에 관련된 질병 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법; 및 세포 손상 또는 사멸로부터 야기되는 질병 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법을 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 개체의 수명을 단축시키는 질병의 발생률을 감소시킴으로써 작용하지 않는다. 일부 실시형태에서, 방법은 암과 같은 질병에 의해 야기되는 치명성을 감소시킴으로써 작용하지 않는다.

[0095] 일부 실시형태에서, 세포내 NAD⁺의 수준을 증가시키는 NMN의 양은 일반적으로 그 세포의 수명을 증가시키고 스트레스로부터 및/또는 어പ토시스로부터 그 세포를 보호하기 위하여 개체에 투여될 수 있다. NMN으로 개체를 치료하는 것은 개체를 호르메시스(hormesis), 즉, 유기체에 유익하며 그들의 수명을 연장시킬 수 있는 경미한 스트레스에 노출시키는 것과 유사할 수 있다.

[0096] 세포내 NAD⁺의 수준을 증가시키는 NMN의 양은 또한 세포 사멸로부터 세포를 보호하기 위하여, 세포 사멸과 연합된 질병, 예를 들어, 만성 질병의 치료를 위해 개체에게 투여될 수 있다. 예시적인 질병은 신경 세포 사멸, 뉴런 기능장애 또는 근육 세포 사멸 또는 기능 장애와 연합된 질병, 예를 들어, 파킨슨병, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 근위축성 측색 경화증, 및 근육성이영양증; AIDS; 전격 간염; 뇌의 퇴행에 연관된 질병, 예를 들어, 크로이츠펠트-야콥병, 망막색소 변성증 및 소뇌 변성; 골수이형성, 예를 들어, 재생불량성 빈혈; 허혈성 질병, 예를 들어, 심근경색 및 뇌졸중; 간 질병, 예를 들어, 알콜성 간염, B형 간염 및 C형 간염; 관절-질병, 예를 들어, 골관절염; 아테롬성동맥경화증; 털모; UV 광으로 인한 피부 손상; 편평 태선; 피부의 위축; 백내장; 및 이식 거부를 포함한다. 세포 사멸은 또한 수술, 약물 치료, 화학적 노출 또는 방사선 노출에 의해 야기될 수 있다.

[0097] 세포내 NAD⁺의 수준을 증가시키는 NMN의 양은 또한 급성 질병, 예를 들어, 기관 또는 조직에의 손상을 앓고 있는 개체, 예를 들어, 뇌졸중 또는 심근 경색을 앓고 있는 개체 또는 척수 손상을 앓고 있는 개체에게 투여될 수 있다. 세포내 NAD⁺의 수준을 증가시키는 NMN의 양은 또한 알콜성 간을 회복하기 위해 사용될 수 있다.

심혈관 질병

[0099] 일부 실시형태에서, 본 발명은 세포내 NAD⁺의 수준을 증가시키는 NMN의 양을 이를 필요로 하는 개체에게 투여함으로써 심혈관 질병을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 심혈관 질병의 치료에서 NAD⁺의 효과는 Borradaile, et al., "NAD⁺, Sirtuins, and Cardiovascular Disease" Current Pharmaceutical Design 2016 15(1):110-117과 같은 여러 연구에서 개시되었다.

[0100] 세포내 NAD⁺의 수준을 증가시키는 NMN의 양에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 심혈관 질병은 심근증 또는 심근염; 예를 들어, 특발성 심근증, 대사성 심근증, 알콜성 심근증, 약물-유도 심근증, 허혈성 심근증, 및 고혈압 심근증을 포함한다. 또한 본 명세서에 개시된 화합물과 방법을 이용하여 치료가능하거나 예방가능한 것은 대동맥, 관상동맥, 경동맥, 뇌혈관 동맥, 신장 동맥, 장골 동맥, 고동맥 및 슬와동맥과 같은 주요 혈관의 죽상 질환(대혈관 질병)이다. 치료되거나 예방될 수 있는 다른 혈관 질병은 혈소판 응집, 망막 세동맥, 수입사구체 세동맥, 신경속 미세혈관(vasa nervorum), 신장 세동맥 및 눈, 신장, 심장 및 중추 및 말초 신경계의 연합 모세혈관상(associated capillary beds)에 관련된 것들을 포함한다.

[0101] 세포내 NAD⁺의 수준을 증가시키는 NMN의 양에 의해 치료될 수 있는 또 다른 질환은 예를 들어, 관상동맥 중재술 후 재협착증, 및 고밀도 및 저밀도 콜레스테롤의 비정상적 수준에 관련된 질환을 포함한다. NAD⁺ 치료로부터 효과를 얻을 수 있는 다른 질병은 지방간 질병인 비알콜성 지방간염(NASH)이다.

일주기 리듬(Circadian Rhythm)

[0103] 일주기 시계(circadian clock)는 행동 및 대사를 광-암 싸이클과 동기화하는 전사-번역 피드백 루프에 의해 인코딩된다. 포유동물의 NAD⁺ 생합성에서 속도-제한 효소인 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라제(NAMPT), 및 NAD⁺의 수준 둘 모두가 마우스에서 코어 시계 시스템(core clock machinery)에 의해 조절되는 일주기 진동(circadian oscillation)을 나타냄이 예상치못하게 발견되었다. NAMPT의 억제는 SIRT1에 의한 억제로부터 CLOCK:BMAL1을 해제시킴으로써 시계 유전자 Per2의 진동을 촉진한다. 이어서, 일주기 전사 인자 CLOCK이 Nampt에 결합하여 이를 상향조절하여, NAMPT/NAD⁺ 및 SIRT1/CLOCK:BMAL1에 관련된 피드백 루프를 완료한다. 예를 들어, Ramsey et al., "Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis" Science 2009 324:651-654를 참고한다.

[0104] 따라서, NAMPT-매개 NAD⁺ 생합성에서의 주기적인 변화는 이 변화가 생리학적 싸이클에 영향을 미치며 가능하게

는 수면-각성 및 공복-섭식 싸이클에 영향을 미침을 제안한다. 단일 이론에 구애됨없이, NAD⁺는 SIRT1 활성의 조절을 통해 환경적 단서에 대한 반응의 주기성 조절을 위한 중요한 "대사적 진동자"로서 작용하는 것으로 생각된다. 본 명세서에 개시된 화합물은 포유동물에서 NAMPT-매개 NAD⁺ 생합성을 통한 일주기 피드백 루프 및/또는 대사적, 생리학적 및 일주기 싸이클의 시간적 결합의 기저의 경로에 영향을 미치기 위하여 사용될 수 있다.

[0105] NAMPT/NAD⁺-SIRT1/CLOCK:BMAL1에 관련된 조절 경로의 인지는 생리학적 및 행동 싸이클이 어떻게 환경적 광-암 싸이클과 조화되는지에 대한 이해를 위해 광범위한 영향을 갖는다. 예를 들어, 수면 동안, 동물이 정상적으로는 휴식 및 공복상태일 때, NAMPT의 수준은 꾸준하게 증가하여, 각성상태 기간의 시작시에 최고에 도달하며 섭식과 일치한다. NAMPT의 증가 결과로서, NAD⁺는 SIRT1을 자극하도록 상승하고, 이는 이화작용에서 동화작용 경로로의 전환을 동반한 간에서의 적절한 대사 반응을 지휘한다.

[0106] 일부 실시형태에서, 본 발명은 포유동물의 코어 시계 시스템(때로는 일주기 시계로도 불림)을 조절하여, 주행성 또는 일주기 싸이클에서 발생하거나 영향을 받는 그리고 일주기 시계에 의해 적어도 부분적으로 조절되는 행동, 활동 및/또는 생물학적 기능에 영향을 주는 방법을 제공한다. 일반적으로, 본 방법은 일주기 시계의 조절을 필요로 하는 환자 또는 포유동물에게 일주기 시계-조절 화합물의 치료적 또는 예방적 양을 투여하는 것을 포함한다.

[0107] 본 명세서에 개시된 치료 방법은 일반적으로 일주기 시계를 조절하여, 일주기 시계의 활성을 의해 조절되는(때로는 영향을 받거나, 연계되거나 매개되는 것으로 말함) 생물학적 기능을 조절하거나 영향을 미치는 방법에 관한 것이다. 전형적으로, 이들 생물학적 기능은 24시간 기간동안 "활성" 및 "비활성" 상태 사이에서 진동하는, 일반적으로 대략 24시간마다 반복되는 활성 및 비활성의 패턴을 나타낸다.

[0108] 따라서, 본 발명은 일주기-시계 조절 화합물을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함으로써 일주기 시계의 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 일반적으로, 일주기 시계의 활성의 조절은 CLOCK:BMAL1의 조절 결과이며, 이는 SIRT1의 활성을 조절함으로써 본 방법에 따라 이루어진다. SIRT1의 활성은 일반적으로 일주기 시계-조절 화합물의 투여에 의해, 그리고 일부 실시형태에서는, NAD⁺ 경로에 영향을 주는 NMN의 양을 투여함으로써, 본 방법에 따라 조절된다. 따라서 일주기 시계의 조절은 일주기 시계에 의해 매개되는 활성의 조절을 가능하게 한다.

[0109] 본 발명에 따라, 일주기 시계의 활성은 일주기 시계-조절 화합물의 투여에 의해 증가, 감소 또는 유지될 수 있다. 따라서, 일주기 시계의 활성에 의해 조절되는 생물학적 기능(때로는 생물학적 활성으로도 불림)은 또한 증가, 감소 또는 유지될 수 있다. 또한, 이들 생물학적 기능은 또한 시간 이동될 수 있으며; 즉, 전형적으로 예를 들어 낮 또는 일광 시간(때로는 광 싸이클로도 불림)동안 또는 밤 또는 밤시간(때로는 암 싸이클로도 불림)동안과 같은 특정 기간 동안 발생하는 활성이 이동되어 그 활성이 대신에 각각 암 또는 광 싸이클 동안 발생할 수 있다.

[0110] 일주기 시계의 활성에 의해 전형적으로 영향을 받는 임의의 많은 생물학적 기능이 본 발명의 방법에 의해 조절될 수 있다. 따라서, 본 방법은 예를 들어, 일주기 시계의 불규칙적이거나, 부적절하거나 병리학적인 기능의 결과인 질환 또는 질병 상태를 치료하기 위해 이용될 수 있다. 유사하게, 본 방법은 일주기 시계의 적절한 기능 또는 활성에 영향을 주거나 시계의 "재설정"을 요하는 외인성 인자에 의해 야기된 질환 또는 동반증상을 치료하기 위해 이용될 수 있다. 예를 들어, 대사 장애를 겪고 있는 환자에게 일주기 시계-조절 화합물을 투여하면 환자의 혈청 NMN 또는 NAD 수준이 증가될 경우뿐만 아니라, 체중 감소 또는 증가와 같은 대사 질환을 수반하는 다른 질환에 관하여 환자에서 개선이 관찰될 경우에도 치료적 혜택을 제공한다. 일부 치료 요법에서, 본 발명의 일주기 시계-조절 화합물은 본 명세서에 개시된 질환에 걸릴 위험이 있는 환자에게 또는 대사 질환의 진단이 이루어지지 않았을 지라도 그러한 질환의 생리학적 증상 중 하나 이상을 보고하는 환자에게 투여될 수 있다.

[0111] 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 질환, 질병 상태 또는 동반증상의 예는 하나 이상의 시간대로의 또는 이를 지나는 여행, 근무 교대의 변화, 야간근무 또는 예를 들어, 임신 또는 임의의 종류의 의약의 투여에 의해 야기되는 포유동물의 신체적 상태의 변화를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 따라서, 본 발명의 방법은 질환, 질환의 증상, 또는 외인성 인자에 의해 야기된 증상을 치료하거나 예방하기 위해 이용될 수 있다. 그러한 질환 및 증상은 예를 들어, 대사 질환, 예를 들어, 섭식 및 공복 싸이클의 부적절한 싸이클링 또는 타이밍, 고혈당증, 저혈당증 또는 당뇨병; 수면 질환, 예를 들어, 불면증, 전진 수면 위상 증후군, 지역 수면 위상 증후군, 일관성없는 수면/각성 싸이클, 또는 기면증 또는 과다 졸림증을 앓고 있는 개인에서 각성상태의 개선; 및 하나 이상의 시간대로 또는 이를 지나는 여행(제트 래그), 일광 절약 시간제의 시행 또는 해제, 근무시간 또는 야간근무의 변화, 임신, 또는 무관한 질병 또는 질환을 위해 섭취된 의약과 같은 외인성 인자에 의해 야기된 증

상을 포함할 수 있다.

[0112] 따라서, 일부 실시형태에서, 본 발명은 일주기 시계에 의해 영향을 받는 생물학적 기능을 포유동물에서 조절하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 포유동물에게 일주기 시계-조절 화합물의 치료적 또는 예방적(때로는 일주기 시계-조절로도 불림) 양을 투여하는 것을 포함한다. 생물학적 기능은 예를 들어, 본 명세서에 개시된 생물학적 기능 중 어느 하나 일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 포유동물에서 대사 질환을 치료하는 방법을 포함하며 포유동물에게 일주기 시계-조절 화합물의 치료적 또는 예방적 양을 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 일주기 시계의 기능에 의해 매개되는 포유동물에서의 질환을 치료하는 방법을 포함하며 포유동물에게 일주기 시계-조절 화합물의 치료적 또는 예방적 양을 투여하는 것을 포함한다. 이들 실시형태 중 어느 하나에 따라, 일주기 시계-조절 화합물은 예를 들어, 니코틴아미드, 니코틴아미드 모노뉴클레오티드(NMN), 니코틴아미드 아데닌 디아뉴클레오티드(NAD); 그의 염 및 전구약물; 니코틴아미드 포스포리보실트랜스페라제(NAMPT); 및 하기에서 보다 상세히 개시되는 그 조합일 수 있다. 다른 실시형태에서, 일주기 시계-조절 화합물은 상기에 열거된 화합물 중 어느 하나의 안타고니스트여서, 니코틴아미드, 니코틴아미드 모노뉴클레오티드(NMN), 니코틴아미드 아데닌 디아뉴클레오티드(NAD); 그의 염 및 전구약물; 니코틴아미드 포스포리보실트랜스페라제(NAMPT); 및 그 조합의 효과에 반대되는 효과를 나타낼 수 있다.

[0113] 일부 실시형태에서, 본 발명은 일주기 시계-조절 화합물의 치료양을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 대사 활성을 조절하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 포유동물의 대사 활성은 증가된다. 다른 실시형태에서, 대사 활성은 감소된다. 또 다른 실시형태에서, 포유동물의 대사 활성은 원하는 수준에서 유지되어, 활성/비활성에서의 변동을 방지한다. 또 다른 실시형태에서, 대사 활성은 광 싸이클(암 싸이클에서의 그의 전형적인 발생과 반대)에서 발생하도록 야기된다. 다른 실시형태에서, 대사 활성은 암 싸이클(광 싸이클에서의 그의 전형적인 발생과 반대)에서 발생하도록 야기된다. 일부 실시형태에서, 일주기 시계-조절 화합물은 간의 동화작용 활성을 증가시키기 위하여(예를 들어, 간의 대사 경로의 활성을 증가시키거나 이화작용으로부터 동화작용으로 간 활성의 이동 또는 전환) 포유동물에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 일주기 시계-조절 화합물은 간의 이화작용 활성을 증가시키기 위하여(예를 들어, 대사 과정의 활성을 감소) 포유동물에게 투여된다.

미토콘드리아 질병 및 대사 효과

[0115] 일주기 리듬을 조절하고 세포 사멸로부터 신경 세포를 보호하는 것에 더하여, SIRT3, SIRT4, 및 SIRT5와 같은 시르투인이 미토콘드리아에서 발견된다. SIRT3은 대사적으로 활성인 조직에서 고수준으로 발현된다. SIRT3의 조절은 칼로리 제한 또는 운동의 모방, 미토콘드리아 생물발생 또는 대사의 증가, 글루코스 섭취에 대한 세포의 민감화, 지방산 산화 증가, 및 반응성 산소 종 감소를 비롯한, 근육 세포를 위한 다양한 생리학적 응용을 갖는다. 또한, SIRT3은 유전독성 스트레스 동안 세포 생존 촉진에 관련되는 것으로 본 명세서에서 입증된다. 따라서, SIRT3 수준의 조절은 또한 세포 생존 매개에서 응용을 갖는다.

[0116] 근육 세포에서 SIRT3의 단백질 또는 활성 수준의 증가는 칼로리 제한 또는 운동의 효과를 모방할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 세포내의 SIRT3의 단백질 또는 활성 수준을 증가시키는 제제를 근육 세포와 접촉시켜 근육 세포에서 미토콘드리아 생물발생 또는 대사를 증가시키거나 미토콘드리아 활성/지구력을 신장시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 세포내의 SIRT3의 단백질 또는 활성 수준을 증가시키는 제제를 근육 세포와 접촉시켜 글루코스 섭취에 대해 근육 세포를 민감화시키는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 추가 실시형태는 세포내의 SIRT3의 단백질 또는 활성 수준을 증가시키는 제제를 근육 세포와 접촉시켜 근육 세포에서 지방산 산화를 증가시키는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 일부 실시형태는 세포내의 SIRT3의 단백질 또는 활성 수준을 증가시키는 제제를 근육 세포와 접촉시켜 근육 세포에서 반응성 산소종(ROS)을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0117] SIRT3 수준의 증가는 미토콘드리아 내의 대사에 의해 영향을 받는 많은 질병과 질환에 유익하다. SIRT3의 증가는 그들의 근육 중 하나 이상, 예를 들어, 평활근 또는 심장 근육 또는 그의 근육 세포의 대사 활성화를 필요로 하는 임의의 개체에서 유용할 수 있다. 개체는 악액질 또는 근육 소비를 가진 개체일 수 있다.

[0118] SIRT3의 증가는 또한 예를 들어, 저체온 개체에서 체온을 증가시키거나 유지하기 위해 이용될 수 있다. 대안적으로는, SIRT3의 억제는 예를 들어, 열이 있거나 고열이 있는 개체에서 체온을 낮추기 위해 이용될 수 있다.

[0119] 일반적으로, SIRT3의 활성화는 임의의 타입의 근육, 예를 들어, 소화관 또는 소화계 또는 요로의 근육의 대사를 자극하기 위해 사용될 수 있으며, 그렇게 함으로써 소화관 운동, 예를 들어, 변비 및 실금을 조절하기 위해 이용될 수 있다.

- [0120] SIRT3의 증가가 유용할 다른 실시형태는 수술 또는 사고 후와 같은 근육의 회복, 근육량의 증가; 및 운동 기록의 증가를 포함한다.
- [0121] 따라서, 본 발명은 하나 이상의 근육 세포를 세포 내의 SIRT3의 단백질 또는 활성 수준을 증가시키는 NMN의 양과 접촉시킴으로써 유익한 효과가 생산되는 방법을 제공한다. 이들 방법은 하기 중 하나 이상을 효과적으로 촉진하거나, 증가시키거나 자극한다: 근육 세포에서 칼로리 제한 또는 운동의 효과의 모방, 미토콘드리아 생물발생 또는 대사 증가, 근육 세포에서 미토콘드리아 활성 및/또는 내구성 증가, 글루코스 섭취에 대한 근육 세포의 민감화, 근육 세포에서 지방산 산화의 증가, 근육 세포에서 반응성 산소종(ROS)의 감소, 근육 세포에서 PGC-1a 및/또는 ucp3 및/또는 GLUT4 발현의 증가, 및 근육 세포에서 AMP 활성화된 단백질 키나제(AMPK)의 활성화.
- [0122] 다양한 타입의 근육 세포가 본 발명에 따라 접촉될 수 있다. 일부 실시형태에서, 근육 세포는 골격 근육 세포이다. 일부 실시형태에서, 근육 세포는 넙치근 세포와 같은 지근(slow-twitch muscle)의 세포이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 개체의 세포내의 SIRT3의 단백질 또는 활성 수준을 증가시키는 NMN의 양을 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0123] 전술한 방법에서 접촉되는 세포 또는 치료되는 개체는 바람직하게는 단백질 또는 활성 수준에서 SIRT3 증가를 필요로 하는 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 개체의 질병에 걸린 세포이다.
- [0124] 또한 본 발명은 개체에서 골격근 대사 또는 골격근 에너지 항상성을 조절하는 방법을 제공한다. 그러한 방법에서는, 개체에서 SIRT3의 단백질 또는 활성 수준을 조절하는 제제, 즉, 본 명세서에 개시된 SIRT3 조절제가 이를 필요로 하는 개체에게 투여된다.
- [0125] 또한 본 발명은 개체의 근육 세포에서 또는 근육에서 SIRT3의 단백질 수준을 증가시키는 방법을 제공한다. 그러한 방법은 세포 또는 개체를 칼로리 제한 또는 공복에 처하게 하거나, 근육 세포내의 SIRT3의 단백질 또는 활성 수준을 증가시키는 NMN의 양을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 그러한 방법이 유용한 질병, 질환 및 병태는 미토콘드리아 질병, 대사 질환, 신경 질환, 근육 질환, 심근 질병 및 과체중 또는 비만을 포함한다. 구체적인 대사 질환, 질병 또는 병태는 인슐린 저항성, 당뇨병, 당뇨병 관련 병태 또는 질환, 또는 대사 증후군을 포함한다. 다른 대사 질환은 당업자에게 알려질 것이다.
- [0126] 치료될 수 있는 미토콘드리아 질병은 세포 내의 미토콘드리아의 기능장애에 의해 야기된 다양한 증상을 나타내는 질병을 포함한다. 미토콘드리아 질병은 생화학적 이상, 임상 증상 또는 DNA 이상의 유형에 의해 다양한 방식으로 분류될 수 있다. KSS(만성 진행성 외안근마비), MERRF(불균일 적색 섬유와 연합된 마이오클로누스 간질(myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers); 후쿠하라 증후군(Fukuhara syndrome)), MELAS, 레베르병(Leber's disease), 라이 뇌병증(Leigh encephalopathia) 및 피어슨병(Pearson's disease)으로 명명된 유형이 널리 알려져 있다. 그중에서, MELAS는 뇌졸중-유사 에피소드를 주로 나타내는 유형이며, 전체 중 30% 이상을 차지하며 미토콘드리아 질병에서 가장 빈번한 유형인 것으로 생각된다.
- [0127] 일부 실시형태에서, NMN은 DNA 회복 결함 또는 (예를 들어, 미토콘드리아 항상성의 조절제로부터 야기되는)미토콘드리아 기능장애와 연합된 질병 또는 질환의 치료에서 유용하다. 일부 실시형태에서, "미토콘드리아 기능장애" 또는 "미토콘드리아 항상성의 조절제"는 예를 들어, 미토콘드리아 유전자 발현 또는 미토콘드리아 DNA 함량의 감소에 의해 하나 이상의 미토콘드리아 성분(예를 들어, ETC 성분)이 고갈되어, 미토콘드리아 기능 손상(예를 들어, 산화성 인산화(OXPHOS) 능력의 상실 또는 감소)이 야기됨을 의미한다. DNA 회복 질병의 예는 코케인 증후군 및 TTD를 포함한다.
- [0128] 망막 질병 및 질환
- [0129] 광수용체 뉴런 세포 사멸 및 시력은 NMN 투여에 의해 구제될 수 있다. 일부 실시형태에서, 니코틴아미드 포스포리보실 트랜스퍼라제(NAMPT)-매개 NAD 생합성은 간상 및/또는 추상 PR 뉴런 생존에서 역할을 할 수 있다. 일부 실시형태에서, NAD 수준 감소는 PR 뉴런에서의 손상된 미토콘드리아 기능, TCA 싸이클 대사물에서의 변화를 야기할 수 있으며, 세포 사멸 및 실명을 유도할 수 있다.
- [0130] NAMPT의 결실은 광수용체 사멸, 정상적인 망막 구조 및 기능의 상실, 및 시력 상실을 유도할 수 있다. 일부 경우에, 광수용체 뉴런 및 그들의 기능의 손상은 NAMPT 효소 반응 생성물인 NMN의 보충으로 역전될 수 있다. 본 명세서에서는 망막에서 NAD 수준을 회복하기 위하여 NMN을 투여하는 방법이 개시된다. 일부 실시형태에서, NMN 보충은 많은 망막 변성 질병을 위한 효과적인 치료적 중재일 수 있다.
- [0131] 본 발명은 개체에게 NMN을 투여하여, 노화-관련 황반 변성(AMD), 유전적 및 후천적 망막 질병, 예를 들어, 제한

없이, 망막색소변성증(RP), 간상 및 추상 이영양증(rod and cone dystrophy) 및 레베르 선천성 흑암시(Leber's congenital amaurosis)(LCA)를 제한없이 포함하는 광수용체 기능장애와 연합된 질병을 치료하고, 예방하고 위험을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, NMN 투여는 간상 이영양증, 추상 이영양증, 망막색소변성증, 다른 유전적 망막 변성, 레베르 선천성 흑암시(LCA) 및 후천적 망막 변성, 예를 들어, 그러나 이에 제한되지 않는, 노화-관련 황반 변성, 망막 탈락 후 광수용체 변성을 포함하지만 이에 제한되지 않는 희귀 망막변성 질병(orphan retinal degenerative diseases)의 예방 및/또는 치료를 위한 효과적인 중재일 수 있다.

[0132] 일부 실시형태에서, 이들 방법은 약학적 유효량의 니코틴아미드 모노뉴클레오티드(NMN)를 개체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 니코틴아미드 모노뉴클레오티드(NMN)의 약학적 유효량은 망막 NAD 수준을 증가시키는데 효과적인 양일 수 있다.

[0133] 본 명세서에는 개체에서 황반 변성을 치료하는 방법이 개시된다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 비정상적으로 낮은 망막 NAD 수준을 비롯하여, 개체에서 이상 망막 NAD 수준을 치료하는 것을 포함한다. 이들 방법은 개체에게 NMN을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 개체에서 망막 변성을 치료하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 개체에서 광수용체 손상을 치료하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 개체에서 광수용체 변성을 치료하는 것을 포함한다.

[0134] 일부 실시형태에서, 본 방법은 개체에서 망막 변성과 연합된 시력 상실을 치료하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 개체에서 이상 망막 구조를 치료하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 개체에서 망막 NAD 수준을 증가시키는 것을 포함한다.

[0135] 일부 실시형태에서, 본 방법은 개체에서 황반 변성이 발생할 위험을 감소시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 개체에서 이상 망막 NAD 수준이 발생할 위험을 감소시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 개체에서 망막 변성이 발생할 위험을 감소시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 개체에서 광수용체 손상/변성이 발생할 위험을 감소시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 개체에서 망막 변성과 연합된 시력 상실이 발생할 위험을 감소시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 개체에서 이상 망막 구조가 발생할 위험을 감소시키는 것을 포함한다.

[0136] 일부 실시형태에서, 본 방법은 개체에서 망막 질병을 치료하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, NMN의 투여에 의해 치료될 수 있는 망막 질병은 망막색소변성증(RP), 레베르 선천성 흑암시(LCA), 간상 이영양증, 추상 이영양증, 간상-추상 이영양증, 추상-간상 이영양증, 노화-관련 황반 변성, 망막 탈락 후 광수용체 변성 또는 그 조합일 수 있다.

[0137] 일부 실시형태에서, β -니코틴아미드 모노뉴클레오티드(NMN)의 결정 형태(및 그러한 결정 형태를 이용하여 제조된 제형)는 개체에서 노화-관련 비만을 치료, 완화, 경감, 지연, 중단, 예방 또는 역전하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 개체에서 혈액 지질 수준의 노화-관련 증가를 치료, 완화, 경감, 지연, 중단, 예방 또는 역전하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 개체에서 노화-관련 인슐린 민감성 상실을 치료, 완화, 경감, 지연, 중단, 예방 또는 역전하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 개체에서 기억 기능의 노화-관련 손상을 치료, 완화, 경감, 지연, 중단, 예방 또는 역전하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 개체에서 눈 기능의 노화-관련 감퇴를 치료, 완화, 경감, 지연, 중단, 예방 또는 역전하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 개체에서 노화-관련 망막 변성을 치료, 완화, 경감, 지연, 중단, 예방 또는 역전하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 안구 건조를 치료, 완화, 경감, 지연, 중단, 예방 또는 역전하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 노화-관련 안구 건조를 치료, 완화, 경감, 지연, 중단, 예방 또는 역전하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 불임을 치료, 완화, 경감, 지연, 중단, 예방 또는 역전하는 방법에 관한 것이다.

[0138] 일부 실시형태에서, 본 발명은 NMN의 결정 형태 또는 그러한 결정 형태를 이용하여 제조된 제형의 투여를 통해 개체에서 신경 줄기/전구 세포(NSPC) 기능성에서의 노화-관련 결함을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 NMN의 결정 형태 또는 그러한 결정 형태를 이용하여 제조된 제형의 투여를 통해 개체에서 NSPC 집단의 노화-관련 감소를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 NMN의 결정 형태 또는 그러한 결정 형태를 이용하여 제조된 제형의 투여를 통해 개체에서 적어도 하나의 NSPC를 유지하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 NMN의 결정 형태 또는 그러한 결정 형태를 이용하여 제조된 제형의 투여를 통해 개체에서 NAD 생합성을 향상시키는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 개체에서 NSPC 증식을 촉진하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 NMN의 결정 형태 또는 그러한 결정 형태를 이용하여 제조된 제형을 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 이들 실시형태의 각각의 방법은 NMN의 결정 형태 또는 그러한 결정 형태를 이

용하여 제조된 제형의 치료적 유효량의 투여를 포함하거나, 본질적으로 이러한 투여로 이루어지거나, 이러한 투여로 이루어질 수 있다.

[0139] 일부 실시형태에서, 본 발명은 개체에서 골밀도 수준을 증가시키는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 개체에서 비정상적으로 낮은 골밀도 수준을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 개체에서 노화-관련 골밀도 감소를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 개체에서 골다공증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 개체에서 노화-관련 골밀도 감소를 예방하는 방법을 제공한다. 이들 실시형태의 각각의 방법은 NMN의 결정 형태 또는 그러한 결정 형태를 이용하여 제조된 제형의 치료적 유효량의 투여를 포함하거나, 본질적으로 이러한 투여로 이루어지거나, 이러한 투여로 이루어질 수 있다.

[0140] 일부 실시형태에서, 본 발명은 NMN의 투여에 의해 노화-관련 황반 변성(AMD), 예를 들어, 제한없이 망막색소변성증(RP), 간상 및 추상 이영양증 및 레베르 선천성 흑암시(LCA)와 같은 유전적 및 후천적 망막 질병을 포함하는 광수용체 기능장애와 연합된 다양한 질병을 예방하는 방법, 위험을 감소시키는 방법 및 치료하는 방법에 관한 것이다. 다양한 실시형태에서, NMN 결정 형태 또는 그러한 결정 형태를 이용하여 제조된 제형의 투여는 간상 이영양증, 추상 이영양증, 망막색소변성증, 다른 유전적 망막 변성, 레베르 선천성 흑암시(LCA) 및 후천적 망막 변성, 예를 들어, 그러나 이에 제한되지 않는, 노화-관련 황반 변성, 망막 탈락 후 광수용체 변성을 포함하지만 이에 제한되지 않는 회귀 망막 변성 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 효과적인 중재일 수 있다. 다양한 실시형태에서, NMN 결정 형태 또는 그러한 결정 형태를 이용하여 제조된 제형은 제한없이, 경구, 비경구, 안내, 복강내, 정맥내 또는 근육내 경로와 같은 당업자에게 알려진 임의의 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 다양한 실시양태에서, NMN은 부형제와 함께 또는 부형제 없이 투여될 수 있다.

[0141] 일부 실시형태에서, NMN은 노화-관련 질병을 치료한다. 일부 실시형태에서, 노화-관련 질병은 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증, 관절염, 죽상동맥경화증, 악액질, 암, 심장비대, 심부전, 심혈관 질병, 백내장, 대장염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 치매, 당뇨병, 노쇠, 심장병, 간 지방증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 헌팅턴병, 고혈당증, 고혈압증, 불임, 염증성 장 질병, 인슐린 저항성 질환, 기면, 대사 증후군, 근육성 이영양증, 다발성 경화증, 신경병증, 신장병, 비만, 골다공증, 파킨슨병, 건선, 근육감소증, 수면 장애, 폐혈증 및/또는 뇌졸중이다. 일부 실시형태에서, 미토콘드리아 질병은 미토콘드리아 근육병증, 당뇨병 및 난청(DAD), 레베르 시신경병증(Leber's hereditary optic neuropathy)(LHON), 라이 증후군(Leigh syndrome), 신경병증, 운동실조, 망막색소변성증 및 안검하수(NARP), 불균일 적색 섬유와 연합된 근육대 간질(myoclonic epilepsy with ragged red fibers)(MERRF), 근신경성 위장 뇌병증(myoneurogenic gastrointestinal encephalopathy)(MNGIE), 미토콘드리아 근육병증, 뇌근병증, 유산산증, 뇌졸중-유사 증상(MELAS), 컨스-세르 증후군(Kearns-Sayre syndrome)(KSS), 만성 진행성 외안근마비(chronic progressive external ophthalmoplegia)(CPEO) 및/또는 mtDNA 고갈이다.

[0142] 미토콘드리아 기능장애와 연합된 질병, 질환 또는 병태의 예는 노화, 노화-관련 질병, 미토콘드리아 질병(예를 들어, 알페르병(Alper's disease), 밸스 증후군(Barth syndrome), 베타-산화 결합, 카르니틴-아실-카르니틴 결핍증, 카르니틴 결핍증, 크레아틴 결핍 증후군, 코엔자임 Q10 결핍증, 캄플렉스 I 결핍증, 캄플렉스 II 결핍증, 캄플렉스 III 결핍증, 캄플렉스 IV 결핍증/COX 결핍증, 캄플렉스 V 결핍증, 만성 진행성 외안근마비 증후군, CPP I 결핍증, CPT II 결핍증, 컨스-세르 증후군, 유산산증, 장쇄 아실-CoA 데하이드로제나제 결핍증, 레이 증후군, 루프트병(Luft disease), 글루타르산뇨 타입 II, 미토콘드리아 세포병증, 미토콘드리아 DNA 고갈, 미토콘드리아 뇌병증, 미토콘드리아 근육병증 및 피어슨 증후군), 대상 질병 및 질환(예를 들어, 아미노산 결핍증), 미토콘드리아 및 에너지 결핍으로부터 야기된 질병, 기면, 심장 질환, 심혈관 질병, 뇌졸중, 경색, 폐 고혈압, 허혈, 악액질, 근육감소증, 신경퇴행성 질병(예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병), 치매, 지방이상증, 간 지방증, 간염, 간경변, 신부전, 자간전증, 남성 불임, 비만, 당뇨병(예를 들어, 제1형 당뇨), 근육 질환 및 근육 소모를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0143] 일부 실시형태에서, NMN은 세포 생존능(다양한 종에서) 촉진, 혈관 리모델링, 상처 치유 및 일반적 치유(예를 들어, 베임, 긁힘, 수술, 신체 상해, 외상, 화상, 찰과상, 일광화상 등으로부터 야기된 상처 치료)를 위해 유용하다. 일부 실시형태에서, 본 방법과 조성물은 철 항상성 및/또는 적혈구생성 촉진을 위해 유용하다. 일부 실시형태에서, 본 발명에서 제공되는 방법과 조성물은 성공적인 장기 및 조직 이식을 촉진하거나, 장기 및 조직 이식으로부터의 회복을 촉진하기 위해 유용하다. 일부 실시형태에서, 제공되는 방법과 조성물은 세포 및 기관의 보존을 위해 유용하다. 일부 실시형태에서, 본 발명에서 제공되는 방법 및 조성물은 예를 들어, 피부 노화(예를 들어, 부피와 탄성 상실, 변색, 검버섯(검은 사마귀)), 주름, 대머리 및 모발 색소의 소실과 같은, 피부 또는

두피/모발에 관련되는 미토콘드리아 기능장애와 연합된 병태를 치료하기 위한 화장학적 응용을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 제제 또는 조성물은 화장품, 에너지 드링크 및/또는 동물 및 식물 산업(예를 들어, 가축, 애완동물 및 농업 제품)에 관련되는 제품 또는 방법을 위해 유용하다.

[0144] 본 명세서에 개시된 대로 치료될 수 있는 개체는 진핵생물, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 인간, 양, 소, 말, 돼지, 개, 고양이, 비인간 영장류, 마우스, 및 래트를 포함한다. 치료될 수 있는 세포는 예를 들어, 상기에 개시한 개체로부터의, 진핵 세포, 또는 식물 세포, 효모 세포 및 원핵 세포, 예를 들어, 세균 세포를 포함한다. 예를 들어, NMN은 농경용 가축이 영농 조건을 더 오랫동안 견디는 능력을 개선하기 위하여 농경용 가축에게 투여될 수 있다.

[0145] 본 화합물은 또한 식물에서 수명, 스트레스 저항성 및 어პ토시스에 대한 저항성을 증가시키기 위하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, NMN은 예를 들어, 주기적으로 식물에게, 또는 균류에게 적용된다. 다른 실시형태에서, 식물은 NMN을 생산하도록 유전적으로 변형된다. 다른 실시형태에서, 식물과 열매는 선적 동안의 손상에 대한 저항성을 증가시키기 위하여 수화 및 선적 이전에 NMN으로 처리된다. 식물 종자 또한 예를 들어, 그들을 보존하기 위하여, NMN과 접촉될 수 있다.

[0146] NMN은 또한 곤충에서 수명, 스트레스 저항성 및 어პ토시스에 대한 저항성을 증가시키기 위하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, NMN은 유용한 곤충, 예를 들어, 벌 및 식물의 수분에 관련되는 다른 곤충에게 적용될 것이다. 바람직한 실시형태에서, NMN은 꿀의 생산에 관련된 벌에게 적용될 것이다. 일반적으로, 본 명세서에 개시된 방법은 상업적으로 중요할 수 있는 임의의 유기체, 예를 들어, 진핵 생물에게 적용될 수 있다. 예를 들어, 그들은 어류(양식), 새우, 돼지 및 조류(예를 들어, 닭 및 가금류)에게 적용될 수 있다.

[0147] NMN의 다른 용도는 미생물군을 유리하게 조절하거나 비타민 B3의 형태로서 작용하는 것을 포함한다. NAD의 전구체로서, NMN은 또한 표준으로서의 용도와 같이, NAD 생합성에 의해 영향을 받는 질병과 병태를 위한 분석에서 작용할 수 있다.

[0148] 본 명세서에서 사용될 때, 질환 또는 병태를 "예방하는" 치료제는 통계 샘플에서 미처리 대조 샘플에 비하여 처리 샘플에서 질환 또는 병태의 발생 또는 빈도를 감소시키거나, 미처리 대조 샘플에 비하여 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 개시를 지연시키거나 심각성을 감소시키는 화합물을 말한다. 따라서, 암의 예방은 예를 들어, 통계적으로 및/또는 임상적으로 유의한 양만큼, 미처리 대조 집단에 비하여 예방 치료를 받은 환자 집단에서 검출가능한 암종의 수를 감소시키거나, 및/또는 처리 집단 대 미처리 대조 집단에서 검출가능한 암종의 출현을 지연시키는 것을 포함한다. 감염의 예방은 예를 들어, 처리된 집단 대 미처리 대조 집단에서 감염 진단의 수를 감소시키거나, 및/또는 처리된 집단 대 미처리 대조 집단에서 감염 증상의 개시를 지연시키는 것을 포함한다. 통증의 예방은 예를 들어, 처리된 집단 대 미처리 대조 집단에서 개체가 경험하는 통각의 크기를 감소시키거나 대안적으로 통각을 지연시키는 것을 포함한다.

[0149] 용어 "치료하는"은 예방적 및/또는 치료적 치료를 포함한다. 용어 "예방적 또는 치료적" 치료는 당업계에서 인식되며 본 조성물 중 하나 이상을 숙주에게 투여하는 것을 포함한다. 만일 원치않는 병태(예를 들어, 숙주 동물의 질병 또는 다른 원치않는 상태)의 임상적 징후 이전에 투여된다면, 치료는 예방적이며(즉, 치료는 원치않는 병태의 발생으로부터 숙주를 보호함), 만일 원치않는 병태의 징후 이후에 투여된다면, 치료는 치료적이다(즉, 기존의 원치않는 병태 또는 그의 부작용을 감소, 완화 또는 안정화시키고자 함).

약학 조성물

[0151] 일부 실시형태에서, 본 발명은 화학식 I의 결정형 화합물 및 하나 이상의 약학적 허용 부형제를 포함하는 약학 조성물, 및 그러한 결정형 화합물 및 하나 이상의 약학적 허용 부형제를 이용하여 제조된 제형에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 약학 제제는 본 명세서에 개시된 병태 또는 질병을 치료하거나 예방하는데 사용하기 위한 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 약학 제제는 인간 환자에서 정맥내 사용을 위해 적합하도록 충분히 낮은 발열원 활성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 또한 기능식품, 수의학 및 농업 관련 용도를 위해 적합한 제제에 관한 것이다.

[0152] 예시적인 약학적 허용 부형제가 본 명세서에서 제시되며, 예를 들어, 결합제, 봉해제, 윤활제, 교정약, 가용화제, 혼탁 보조제, 유화제, 코팅제, 시클로텍스트린, 및/또는 베퍼를 포함한다. 투여량이 환자의 증상, 연령 및 체중, 치료되거나 예방될 질환의 특성 및 심각성, 투여 경로 및 약물의 형태에 따라 변하겠지만, 일반적으로 0.01 내지 3000 mg 화합물의 일일 투여량이 성인 인간 환자를 위해 권장되며, 이것은 단일 투여량으로 또는 분할 투여량으로 투여될 수 있다. 단일 투약 형태를 생산하기 위하여 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양

은 일반적으로 치료 효과를 생산하는 화합물의 그 양일 것이다.

[0153] 주어진 환자에서 치료 효능 면에서 가장 효과적인 결과를 생성할 정확한 투여 시간 및/또는 조성물의 양은 구체적 화합물의 활성, 약동학 및 생체이용률, 환자의 생리학적 상태(연령, 성별, 질병 유형 및 단계, 일반적인 신체 상태, 주어진 투여량에 대한 반응성 및 의약 유형 포함), 투여 경로 등에 의존할 것이다. 하지만, 상기 가이드라인은 치료를 미세조정하기 위한, 예를 들어, 투여의 최적 시간 및/또는 양을 결정하기 위한 기초로서 사용될 수 있으며, 이러한 미세조정은 개체의 모니터링 및 투여량 및/또는 타이밍 조정으로 이루어지는 일상적 실험 보다 많은 것을 요구하지 않을 것이다.

[0154] 일부 실시형태에서, 조성물이 투여되는 개인은 인간 또는 비인간 포유동물과 같은 포유동물이다. 인간과 같은 동물에게 투여될 경우, 조성물 또는 화합물은 바람직하게는 예를 들어, 본 발명의 화합물과 약학적 허용 담체를 포함하는 약학 조성물로서 투여된다. 약학적 허용 담체는 당업계에서 잘 알려져 있으며 예를 들어, 물 또는 생리학적 완충 염수와 같은 수용액 또는 글리콜, 글리세롤, 오일, 예를 들어, 올리브오일 또는 주사용 유기 에스테르와 같은 다른 용매 또는 비히클을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 그러한 약학 조성물이 인간 투여, 특히 침습적 투여 경로(즉, 상피 장벽을 통한 수송 또는 확산을 피해가는 주사 또는 이식과 같은 경로)를 위한 것일 경우, 수용액은 발열원이 없거나 실질적으로 발열원이 없다. 부형제는 예를 들어, 제제가 지연 방출되도록하거나 하나 이상의 세포, 조직 또는 기관을 선택적으로 표적화하기 위하여 선택될 수 있다. 약학 조성물은 정제, 캡슐(스프링클 캡슐(sprinkle capsule) 및 젤라틴 캡슐 포함), 과립, 재구성용 동결건조물, 분말, 용액, 시럽, 좌약, 주사 등과 같은 투약 단위 형태내에 있을 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예를 들어, 피부 패치내에 존재할 수 있다. 조성물은 또한 안구 점막 투여를 통한, 점안제와 같은, 국소 투여에 적합한 용액내에 존재할 수 있다.

[0155] 약학적 허용 담체는 예를 들어, 안정화, 가용성 증가를 위해 또는 본 발명의 화합물과 같은 화합물의 흡수를 증가시키기 위해 작용하는 생리학적 허용 작용제를 함유할 수 있다. 그러한 생리학적 허용 작용제는 예를 들어, 탄수화물, 예를 들어, 글루코스, 수크로스 또는 넥스트란, 산화방지제, 예를 들어, 아스코르브산 또는 글루타치온, 퀼레이팅제, 저분자량 단백질 또는 다른 안정화제 또는 부형제를 포함한다. 생리학적 허용 작용제를 비롯한 약학적 허용 담체의 선택은 예를 들어, 조성물의 투여 경로에 의존한다. 제제 또는 약학 조성물은 자가-유화 약물 전달 시스템 또는 자가-마이크로에멀젼화 약물 전달 시스템일 수 있다. 약학 조성물(제제)은 또한 예를 들어, 본 발명의 화합물을 그안에 포함하고 있을 수 있는, 리포좀 또는 다른 중합체 매트릭스일 수 있다. 예를 들어 인지질 또는 다른 지질을 포함하는 리포좀은 상대적으로 제조 및 투여가 간단한, 비독성이고 생리학적으로 허용되며 대사가능한 담체이다.

[0156] 어구 "약학적 허용"은 건전한 의학적 판단 범위 내에서, 합리적인 유익성/위해성 비에 적합한, 과다한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 다른 문제 또는 합병증없이 인간 및 동물의 조직과 접촉되어 사용하기 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투약 형태를 지칭하기 위하여 본 명세서에서 이용된다.

[0157] 본 명세서에서 사용될 때 어구 "약학적 허용 담체"는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은, 약학적 허용 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 각 담체는 제형의 다른 성분과 양립성이며 환자에게 손상을 주지 않는 의미에서 "허용성"이어야 한다. 약학적 허용 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 (1) 당, 예를 들어, 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예를 들어, 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 그 유도체, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화된 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예를 들어, 코코아 버터 및 좌약 왁스; (9) 오일, 예를 들어, 땅콩 오일, 면화씨 오일, 흥화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; (10) 글리콜, 예를 들어, 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예를 들어, 글리세린, 솔비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예를 들어, 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 베퍼링 작용제, 예를 들어, 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드; (15) 알긴산; (16) 무발열원 물; (17) 등장성 염수; (18) 렁거액; (19) 에틸 알콜; (20) 포스페이트 버퍼 용액; 및 (21) 약학 제형에서 이용되는 다른 비독성 양립성 물질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 약학 조성물은 비발열성이며, 즉, 환자에게 투여될 때 유의한 온도 상승을 유도하지 않는다.

[0158] 용어 "약학적 허용 염"은 화합물의 상대적으로 비독성인 무기 및 유기 산 부가염을 말한다. 이들 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 동일반응계에서, 또는 그의 자유 염기 형태의 정제된 화합물과 적합한 유기 또는 무기 산을 별도로 반응시키고 그렇게 형성된 염을 분리함으로써, 제조될 수 있다. 대표적인 염은 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 살레이트, 바이설레이트, 포스페이트, 니트레이트, 아세테이트, 발레

레이트, 올리에이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말리에이트, 푸마레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토비오네이트, 라우릴설포네이트 염 및 아미노산 염 등을 포함한다. 결정형 염의 제조는 하기의 실시예에서 상세히 설명된다(예를 들어, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19를 참고한다.).

[0159] 다른 경우에, 본 발명의 방법에서 유용한 화합물은 하나 이상의 산성 작용성 기를 함유할 수 있으며, 따라서, 약학적 허용 염기와 약학적 허용 염을 형성할 수 있다. 이들 경우에 용어 "약학적 허용 염"은 화합물의 상대적으로 비독성인 무기 및 유기 염기 부가 염을 말한다. 이들 염은 유사하게 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 동일반응계에서, 또는 그의 자유 산 형태의 정제된 화합물을 적합한 염기, 예를 들어, 약학적 허용 금속 양이온의 하이드록사이드, 카보네이트 또는 바이카보네이트와, 암모니아와, 또는 약학적 허용 유기 일차, 이차 또는 삼차 아민과 별도로 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토 염은 리튬, 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기 부가염의 형성을 위해 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 다이에틸아민, 에틸렌다이아민, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다(예를 들어, 상기의 Berge et al.을 참고한다.).

[0160] 약학 조성물(제제)은 예를 들어, 경구로(예를 들어, 수성 또는 비수성 용액 또는 혼탁액내에서와 같은 물약, 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 볼루스, 분말, 과립, 혀에의 적용을 위한 페이스트); 구강 점막을 통한 흡수(예를 들어, 설하로); 항문으로, 직장으로 또는 질내로(예를 들어, 질 좌약, 크림 또는 포음으로서); 비경구로(예를 들어, 멸균 용액 또는 혼탁액으로서 근육내로, 정맥내로, 피하로 또는 척추강내로를 포함); 비내로; 복강내로; 피하로; 경피로(예를 들어, 피부에 적용되는 패치로서); 및 국소로(예를 들어, 피부에 적용되는 크림, 연고 또는 스프레이로서, 또는 점안제로서)를 비롯한 많은 투여 경로 중 어느 것에 의해 개체에게 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입을 위해 제형화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 간단하게 멸균수에 용해되거나 혼탁될 수 있다. 적절한 투여 경로 및 그에 적합한 조성물의 상세 사항은 예를 들어, 미국 특허 6,110,973호, 5,763,493호, 5,731,000호, 5,541,231호, 5,427,798호, 5,358,970호 및 4,172,896호, 및 그안에 인용된 특허에서 찾을 수 있다.

[0161] 제형은 단위 투약 형태로 편리하게 제시될 수 있으며 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투약 형태를 생산하기 위하여 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주, 구체적 투여 양식에 따라 변할 것이다. 단일 투약 형태를 생산하기 위하여 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 생산하는 화합물의 그 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 이 양은 약 1% 내지 약 99%의 활성 성분, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%일 것이다.

[0162] 이들 제형 또는 조성물의 제조 방법은 본 발명의 화합물과 같은 활성 화합물을 담체 및 선택적으로는 하나 이상의 보조 성분과 연합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 발명의 화합물을 액체 담체 또는 미분 고형 담체, 또는 둘 모두와 균일하게 그리고 밀접하게 연합시키고, 그 후 필요하면 제품을 성형함으로써 제조된다.

[0163] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 카시에, 알약, 정제, 로젠지(착향된 주성분, 보통은 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트를 이용함), 동결건조물, 분말, 과립 형태이거나, 또는 수성 또는 비수성 액체내의 용액 또는 혼탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀젼으로서, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로서, 또는 캔디(pastilles)(젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 불활성 베이스를 이용함)로서 및/또는 구강청결제 등으로서일 수 있으며, 각각은 활성 성분으로서 소정량의 본 발명의 화합물을 함유한다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0164] 경구 투여 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제, 알약, 당제, 분말, 과립 등을 위한 고형 투약 형태를 제조하기 위하여, 활성 성분은 소듐 시트레이트 또는 다이칼슘 포스페이트와 같은 하나 이상의 약학적 허용 담체, 및/또는 하기 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예를 들어, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; (2) 결합제, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 습윤제, 예를 들어, 글리세롤; (4) 봉해제, 예를 들어, 한천, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 일부 실리케이트 및 소듐 카보네이트; (5) 용액 반응지연제, 예를 들어, 파라핀; (6) 흡수 가속화제, 예를 들어, 4차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예를 들어, 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예를 들어, 활석,

칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고형 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 그 혼합물; (10) 착화제, 예를 들어, 변형 및 비변형 시클로덱스트린; 및 (11) 착색제. 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제 및 알약의 경우에는, 약학 조성물은 또한 버퍼링 작용제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고형 조성물은 또한 락토스 또는 유당과 같은 부형제 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 이용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전물로서 이용될 수 있다.

[0165] 정제는 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 성형(molding)에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 붕해제(예를 들어, 소듐 전분 글리콜레이트 또는 가교 소듐 카르복시메틸 셀룰로스), 표면-활성 또는 분산 작용제를 이용하여 제조될 수 있다. 습제 정제(Molded tablet)는 불활성 액체 희석제로 가습된 분말화 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0166] 정제, 및 약학 조성물의 다른 고형 투약 형태, 예를 들어, 당제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 알약 및 과립은 선택적으로 새김눈을 내거나 장용 코팅 및 약학-제형화 분야에서 잘 알려진 다른 코팅과 같은 코팅 및 셀로 제조될 수 있다. 그들은 또한 예를 들어, 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위한 변하는 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 리포좀 및/또는 미소구체를 이용하여 그안의 활성 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공하기 위하여 제형화될 수 있다. 그들은 예를 들어, 세균-보유(bacteria-retaining) 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사용 매질에서 용해될 수 있는 멸균 고형 조성물의 형태에 멸균제를 포함시킴으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 선택적으로는 지연된 방식으로, 그들이 위장관의 일부 부분에서 활성 성분(들)만을 또는 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물(embedding composition)의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한 만일 적절하다면 상술한 부형제 중 하나 이상을 가진, 미세캡슐화 형태내에 있을 수 있다.

[0167] 경구 투여에 유용한 액체 투약 형태는 약학적 허용 애밀전, 재구성을 위한 동결건조물, 마이크로애밀전, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분에 더하여, 액체 투약 형태는 예를 들어, 물 또는 다른 용매와 같은 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 시클로덱스트린 및 그 유도체, 가용화제 및 유화제, 예를 들어, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄의 지방산 에스테르, 및 그 혼합물을 함유할 수 있다.

[0168] 불활성 희석제 외에, 본 발명의 조성물은 또한 아쥬반트, 예를 들어, 습윤제, 윤활제, 유화제 및 혼탁제, 예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트, 또는 감미제, 착향료, 착색제, 향료, 방부제, 또는 산화방지제를 포함할 수 있다.

[0169] 활성 화합물을 더하여, 혼탁액은 예를 들어, 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트 및 그 혼합물과 같은 혼탁제를 함유할 수 있다.

[0170] 직장, 질 또는 요도 투여를 위한 약학 조성물의 제형은 좌약으로서 제공될 수 있으며, 좌약은 하나 이상의 활성화합물을 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌약 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 하나 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조될 수 있으며 실온에서 고체이지만 체온에서는 액체이며 따라서 직장 또는 질강에서 용융하여 활성 화합물을 방출할 것이다.

[0171] 구강으로의 투여를 위한 약학 조성물의 제형은 구강세척액, 또는 구강 스프레이 또는 구강 연고로서 제시될 수 있다.

[0172] 대안적으로 또는 부가적으로, 조성물은 카테터, 스텐트, 와이어 또는 다른 강내 장치를 통한 전달을 위해 제형화될 수 있다. 그러한 장치를 통한 전달은 방광, 요도, 요관, 직장 또는 장에의 전달을 위해 특히 유용할 수 있다.

[0173] 질 투여를 위해 적합한 제형은 또한 적절한 것으로 당업계에 알려진 담체를 함유한 질좌약, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 포옴 또는 스프레이 제형을 포함한다.

[0174] 국소 또는 경피 투여를 위한 투약 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 상태하에서 약학적 허용 담체와, 그리고 요구될 수 있는 임의의 방부제,

버퍼 또는 압축가스와 혼합될 수 있다.

[0175] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 활성 화합물에 더하여, 부형제, 예를 들어, 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연, 또는 그 혼합물을 함유할 수 있다.

[0176] 분말 및 스프레이는 활성 화합물에 더하여, 부형제, 예를 들어, 락토스, 활석, 규산, 알루미늄 하이드록사이드, 칼슘 실리케이트 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 부가적으로 클로로플루오로하이드로카본 및 휘발성 미치환 탄화수소, 예를 들어, 부탄 및 프로판과 같은 관습적 압축가스를 함유할 수 있다.

[0177] 본 명세서에 개시된 화합물은 대안적으로는 에어로졸에 의해 투여될 수 있다. 이것은 조성물을 함유하는 수성 에어로졸, 리포좀 제제, 또는 고형 입자를 제조함으로써 이루어진다. 비수성(예를 들어, 플루오로카본 압축가스) 혼탁액이 사용될 수 있다. 음파 네뷸라이저는 화합물의 분해를 야기할 수 있는 전단(shear)으로의 제제의 노출을 최소화하기 때문에 바람직하다.

[0178] 보통은, 수성 에어로졸은 작용제의 수용액 또는 혼탁액을 종래의 약학적 허용 담체 및 안정화제와 함께 제형화하여 제조된다. 담체 및 안정화제는 구체적 조성물의 요건에 따라 변하지만, 전형적으로는 비이온성 계면활성제(트윈(Tween), 플루로닉(Pluronic), 솔비탄 에스테르, 레시틴, 크레모포어(Cremophor)), 약학적 허용 공용매, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 혈청 알부민과 같은 무해한 단백질, 올레산, 글리신과 같은 아미노산, 버퍼, 염, 당, 또는 당 알콜을 포함한다. 에어로졸은 일반적으로 등장성 용액으로부터 제조된다.

[0179] 경피 페치는 신체에 본 발명의 화합물의 제어된 전달을 제공하는 추가의 이점을 가진다. 그러한 투약 형태는 활성 화합물을 적절한 매질에서 용해시키거나 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 향상제는 또한 피부를 통과하는 화합물의 유동을 증가시키기 위하여 사용될 수 있다. 그러한 유동의 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 중합체 매트릭스 또는 젤에서 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0180] 안과 제형, 안연고, 분말, 용액 등이 또한 본 발명의 범위내인 것으로 간주된다. 예시적인 안과 제형은 미국 특허 공개 2005/0080056호, 2005/0059744호, 2005/0031697호 및 2005/004074호 및 미국 특허 6,583,124호에 개시되며, 그 내용은 참고로 본원에 포함된다. 원한다면, 액체 안과 제형은 누액, 안방수 또는 유리액의 특성과 유사한 특성을 갖거나 그러한 유체와 양립성이다. 바람직한 투여 경로는 국부 투여(예를 들어, 점안액과 같은 국소 투여, 또는 임플란트를 통한 투여)이다.

[0181] 본 명세서에서 사용될 때 어구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여되다"는 대개 주사에 의한, 장 및 국소 투여 외의 투여 양식을 의미하며, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 낭내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관지경, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 및 흉골내 주사 및 주입을 제한없이 포함한다. 비경구 투여에 적합한 약학 조성물은 하나 이상의 약학적 허용 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 혼탁액 또는 에멀젼, 또는 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합된 하나 이상의 활성 화합물을 포함하며, 산화방지제, 버퍼, 정균제, 제형이 의도된 수용체의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질 또는 혼탁 또는 중점화 작용제를 함유할 수 있다.

[0182] 본 명세서에서 사용될 때 어구 "전신 투여", "전신적으로 투여되다", "말초 투여(peripheral administration)" 및 "말초로 투여되다"는 중추 신경계로 직접 투여되기 보다는 리간드, 약물 또는 다른 물질이 환자의 시스템으로 들어가서 대사 및 다른 유사 과정에 노출되도록 하는 투여를 의미하며, 예를 들어, 피하 투여가 있다.

[0183] 본 발명의 약학 조성물에서 이용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 등), 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예를 들어, 올리브오일, 및 주사용 유기 에스테르, 예를 들어, 에틸 올리에이트를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0184] 이들 조성물은 또한 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 아쥬반트를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 방지 는 다양한 항균 및 항진균 작용제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 솔브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 등장제, 예를 들어, 당, 소듐 클로라이드 등을 조성물 내로 포함시키는 것이 바람직할 수도 있다. 또한, 주사용 약학 형태의 연장된 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 작용제의 포함에 의해 야기될 수 있다.

- [0185] 일부 경우에, 약물의 효과를 연장하기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이것은 수용성이 낮은 결정형 또는 무정형 물질의 액체 혼탁액을 이용함으로써 이루어질 수 있다. 그 후 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 의존하고, 이는 다시 결정 크기 및 결정형 형태에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 오일 비히클에 용해시키거나 혼탁시킴으로써 이루어진다.
- [0186] 주사용 디팟(depot) 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 중합체에서 대상 화합물의 미세캡슐화된 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비 및 이용된 구체적 중합체의 특성에 따라, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안하이드라이드)를 포함한다. 디팟 주사용 제형은 또한 신체 조직과 양립성인 리포좀 또는 마이크로에멀젼에서 약물을 포획시킴으로써 제조된다.
- [0187] 작용제의 제제는 경구로, 비경구로, 국소적으로, 또는 직장으로 주어질 수 있다. 그들은 물론 각 투여 경로를 위해 적합한 형태에 의해 주어진다. 예를 들어, 그들은 주사, 흡입, 안로션, 연고, 좌약, 주입에 의해 정제 또는 캡슐 형태로; 로션 또는 연고에 의해 국소로; 그리고 좌약에 의해 직장으로 투여된다. 경구 투여가 바람직하다.
- [0188] 본 발명의 방법에서의 사용을 위하여, 활성 화합물을 그 자체로 또는 예를 들어, 0.1 내지 99.5%(더욱 바람직하게는, 0.5 내지 90%)의 활성 화합물을 약학적 허용 담체와 함께 함유하는 약학 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0189] 도입 방법은 또한 재충전가능하거나 생분해성인 장치에 의해 제공될 수 있다. 단백질성 생물의약품을 비롯한, 약물의 제어된 전달을 위해 최근 수년간 다양한 서방성 중합체 장치가 개발되고 생체 내에서 시험되었다. 생분해성 및 비분해성 중합체 둘 모두를 비롯한 다양한 생체적합성 중합체(하이드로겔 포함)가 특정 표적 부위에서 화합물의 지속 방출을 위한 임플란트를 형성하기 위해 이용될 수 있다.
- [0190] 이를 화합물은 경구로, 예를 들어, 스프레이에 의해서 비강으로, 직장으로, 질내로, 비경구로, 낭내로, 그리고 분말, 연고 또는 볼내 및 설하를 비롯한 드롭(drop)에 의한 국소로를 비롯한 임의의 적합한 투여 경로에 의해 치료를 위해 인간 및 다른 동물에게 투여될 수 있다.
- [0191] 선택된 투여 경로에 관계없이, 적합한 수화 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화합물 및/또는 약학 조성물은 당업자에게 알려진 종래 방법에 의해 약학적 허용 투약 형태로 제형화된다.
- [0192] 약학 조성물 내의 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에 대한 독성없이, 구체적 환자, 조성물 및 투여 양식을 위해 바람직한 치료 반응을 이루는데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하기 위하여 변화될 수 있다.
- [0193] 선택된 투여량 수준은 이용되는 구체적 화합물 또는 화합물 조합 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 이용되는 구체적 화합물(들)의 배출 속도, 치료 기간, 이용되는 구체적 화합물(들)과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 병태, 일반적인 건강 및 이전의 병력, 및 의료 분야에 잘 알려진 유사 인자를 비롯한 다양한 인자에 의존할 것이다. 일반적으로, 본 발명의 조성물은 비경구 투여를 위하여, 다른 물질중에, 본 명세서에 개시된 화합물 약 0.1-30% w/v를 함유한 수용액으로 제공될 수 있다. 전형적인 투여량 범위는 1 단일 또는 2-4회 분할 투여량으로 제공되는, 약 0.01 내지 약 50 mg/kg 체중/일이다. 각 분할 투여는 동일하거나 상이한 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다.
- [0194] 당업계의 통상적인 기술을 가진 의사 또는 수의사는 요구되는 약학 조성물의 치료적 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 원하는 치료 효과를 이루기 위하여 요구되는 것보다 낮은 수준에서 약학 조성물 또는 화합물의 투여량을 시작하고 원하는 효과가 이루어질 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다. 본 치료 방법에 관하여 화합물의 "치료적 유효량"은 예를 들어, 임의의 의료적 치료에 적용가능한 합리적인 유익성/위해성 비에서, 바람직한 투약 요법의 일부로서 (포유동물, 바람직하게는 인간에게) 투여될 때 치료될 질환 또는 병태 또는 화장학적 목적을 위한 임상적 허용 표준에 따라 질병 병태의 증상을 완화하거나, 병태를 경감하거나 개시를 늦추는 제제 내의 화합물(들)의 양을 말한다. 화합물의 유효량은 개체의 체중, 성별, 연령 및 병력에 따라 변할 것으로 일반적으로 이해된다. 유효량에 영향을 주는 다른 인자는 환자의 병태의 심각성, 치료되는 질환, 화합물의 안정성 및 원한다면, 본 발명의 화합물과 투여되는 다른 유형의 치료제를 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 작용제의 다중 투여에 의해 더 많은 총 투여량이 전달될 수 있다. 효능 및 투여량을 결정하는 방법은 당업자에게 알려져 있다(참고로 본원에 포함되는 Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882).

- [0195] 일반적으로, 본 발명의 조성물과 방법에서 사용되는 활성 화합물의 적합한 일일 투여량은 치료 효과를 생성하기 위해 효과적인 최저 투여량인 화합물의 양일 것이다. 그러한 유효 투여량은 일반적으로 상술한 인자들에 의존할 것이다.
- [0196] 원한다면, 활성 화합물의 유효 일일 투여량은 선택적으로는 단위 투약 형태로, 하루에 걸쳐 적절한 간격으로 별개로 투여되는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 그 이상의 분할-투여(sub-dose)로서 투여될 수 있다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 활성 화합물은 하루에 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 활성 화합물은 하루에 한번 투여될 것이다.
- [0197] 이 치료를 받는 환자는 영장류, 특히 인간, 및 말, 소, 돼지 및 양과 같은 다른 포유동물; 및 일반적인 가금류 및 애완동물을 비롯한, 필요로 하는 임의의 동물이다.
- [0198] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 유형의 치료제와 공동으로 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용될 때, 어구 "공동 투여"는 앞서 투여된 치료 화합물이 체내에서 여전히 효과적인 동안 두번째 화합물이 투여되도록 하는 둘 이상의 상이한 치료 화합물의 임의의 투여 형태를 말한다(예를 들어, 두 화합물이 환자에서 동시에 효과적이며, 두 화합물의 상승적 효과를 포함할 수 있다). 예를 들어, 상이한 치료 화합물은 동일한 제형으로 또는 별도의 제형으로 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상이한 치료 화합물은 서로 1시간, 12 시간, 24 시간, 36 시간, 48 시간, 72 시간, 또는 1주일 이내에 투여될 수 있다. 따라서, 그러한 치료를 받는 개인은 상이한 치료 화합물의 조합된 효과로부터 이득을 얻을 수 있다.
- [0199] 본 발명은 본 발명의 조성물과 방법에서 본 발명의 화합물의 약학적 허용 염의 용도를 포함한다. 일부 실시형태에서, 고려되는 본 발명의 염은 알킬, 다이알킬, 트리알킬 또는 테트라알킬 암모늄 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 고려되는 본 발명의 염은 L-아르기닌, 베넨타민, 벤자린, 베타인, 칼슘 하이드록사이드, 콜린, 테아닌, 다이에탄올아민, 다이에틸아민, 2-(다이에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-메틸글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 리튬, L-라이신, 마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린, 피페라진, 포타슘, 1-(2-하이드록시에틸)파롤리딘, 소듐, 트리에탄올아민, 트로메타민, 및 아연 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 고려되는 본 발명의 염은 Na, Ca, K, Mg, Zn 또는 다른 금속 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0200] 약학적 허용 산부가염은 또한 물, 메탄올, 에탄올, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폴사이드 등과 같은 다양한 용매화물로서 존재할 수 있다. 그러한 용매화물의 혼합물 또한 제조될 수 있다. 그러한 용매화물의 공급원은 결정화의 용매로부터 오거나, 제제 또는 결정화의 용매내에 내재적이거나, 또는 그러한 용매에 우발적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 개시된 화합물의 용매화물은 다이메틸설폴사이드 용매화물일 수 있다.
- [0201] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트, 및 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 착향제 및 향료제, 방부제 및 산화방지제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.
- [0202] 약학적 허용 산화방지제의 예는 (1) 수용성 산화방지제, 예를 들어, 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 소듐 바이설페이트, 소듐 메타바이설페이트, 소듐 설파이트 등; (2) 오일-가용성 산화방지제, 예를 들어, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속-착화제, 예를 들어, 시트르산, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA), 솔비톨, 타르타르산, 인산 등을 포함한다.
- [0203] 본 발명이 이제 일반적으로 개시되었으며, 본 발명은 본 발명의 일부 양태 및 실시형태의 예시의 목적으로만 포함되며 본 발명을 제한하는 것이 아닌 하기의 실시예를 참고하여 보다 쉽게 이해될 것이다.
- [0204] **실시예**
- [0205] **실시예 1-5를 위한 분석 방법**
- [0206] X-선 분말 회절
- [0207] X-선 분말 회절 패턴을 Cu K α 방사선(40 kV, 40 mA), $\Theta - 2\Theta$ 고니오미터(goniometer), 및 V4의 발산 및 수신 슬릿(receiving slit), Ge 단색화장치 및 링스아이(Lynxeye) 검출기를 이용하여 브루커(Bruker) D8 회절계에서 수집하였다. 인증된 코伦덤(Corundum) 표준(NIST 1976)을 이용하여 장비를 성능 체크한다. 데이터 수집을 위하여 사용된 소프트웨어는 디프랙 플러스(Diffrac Plus) XRD 커맨더(Commander) v2.6.1이었으며 디프랙 플러스 EVA v15.0.0.0을 이용하여 데이터를 분석하고 제시하였다.

[0208] 샘플은 받은 그대로의 분말을 이용하여 평판 시료로서 주위 조건하에서 두었다. 샘플을 공동(cavity) 내로 부드럽게 충진시키고 연마된 제로-백그라운드(510) 실리콘 웨이퍼로 절단하였다. 샘플을 분석 동안 그 자신의 평면에서 회전시켰다. 데이터 수집의 상세사항은 하기와 같다:

[0209] - 각 범위: 2 내지 42° 2 θ

[0210] - 스텝(step) 크기: 0.05° 2 θ

[0211] - 수집 시간: 0.5 s/스텝

[0212] HPLC

[0213] 다이오드 어레이(diode array) 검출기를 구비한 어질런트(Agilent) HP1100 시리즈 시스템에서 챔스테이션(ChemStation) 소프트웨어 vB.04.03을 이용하여 하기 표 1에서 개시된 방법을 이용하여 순도 분석을 수행하였다.

[0214] [표 1]

[0215] HPLC 파라미터

파라미터	값	
방법의 유형	구배 용리를 이용한 역상	
샘플 제제	수성 20mM 암모늄 아세테이트 내의 1mg/mL, pH 5.0	
컬럼	Waters Atlantis C18, 100Å, 3 μM	
컬럼 온도	25 °C	
주입 부피	5 μL	
검출기 파장, 밴드폭	254 nm, 4 nm	
유속	1.0 mL/min	
이동상 A	20 mM 수성 암모늄 아세테이트, pH 5.0	
이동상 B	메탄올	
구배 일정표	시간 (min)	% 이동상 A
	0	100
	5	5
	8	5
	8.1	100
	16.1	100

[0216]

[0217] 편광 현미경(PLM)

[0218] 이미지 캡쳐를 위하여 디지털 비디오 카메라를 가진 레이카(Leica) LM/DM 편광 현미경에서 샘플을 연구하였다. 소량의 각 샘플을 유리 슬라이드에 놓고, 유침유에서 15 고정시키고 유리 슬립으로 덮고, 가능한 개별 입자를 분리시켰다. 샘플을 적절히 확대하여 그리고 λ 적외선 컬러(false-color) 필터와 결합된 부분 편광으로 보았다.

[0219] 실시예 1: 메탄올로부터의 결정화에 의한 형태 1의 합성

[0220] 무정형 니코틴아미드 모노뉴클레오티드(565 mg)를 유리 바이알 내로 침량하고 메탄올(10.0 mL)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 4 h동안 실온에서 교반시키고 그 후 추가 분액의 MeOH(10.0 mL)을 첨가하였다. 존재하는 백색 고체를 여과에 의해 분리한 후 약 16 h 동안 실온에서 진공하에서 건조시켜, XRPD 분석에 의해 나타난 대로, 결정형 베타 니코틴아미드 모노뉴클레오티드 형태 1을 수득하였다.(459 mg, 81% 회수).

[0221] 실시예 2: 물로부터의 결정화에 의한 형태 1의 합성

[0222] 무정형 베타 니코틴아미드 모노뉴클레오티드(605 mg)를 유리 바이알 내로 침량하고 탈이온수(600 μL)를 첨가하였다. 간단한 볼텍싱 후, 투명한 용액이 형성되었다. 이 용액의 분액(약 200 μL)을 별도의 바이알내로 분배하고 약 16h 동안 5°C로 냉각하였다. 생성된 백색 고체를 여과에 의해 분리하였으며 XRPD 분석에 의해 결정형 베타 니코틴아미드 모노뉴클레오티드 형태 1을 수득하였다.

타 니코틴아미드 모노뉴클레오티드 형태 1인 것으로 나타났다(수율은 결정되지 않음).

[0223] 실시예 3: SCXRD를 위한 증기 확산에 의한 형태 1의 합성

무정형 베타 니코틴아미드 모노뉴클레오티드(605 mg)를 유리 바이알 내로 칭량하고 탈이온수(600 μ L)를 첨가하였다. 간단한 볼텍싱 후, 투명한 용액이 형성되었다. 이 용액의 분액(약 100 μ L)을 별도의 바이알내로 분배하였으며, 그 자체를 메탄올(500 μ L)을 함유한 더 큰 바이알 내에 두어 증기가 두 바이알 사이에서 자유롭게 확산할 수 있도록 하였다. 더 큰 바이알을 밀봉하고 약 16h 동안 RT에서 보관한 후, 백색 고체가 생성되었다. 이 고체를 샘플링하였으며 SCXRD에 의해 결정형 베타 니코틴아미드 모노뉴클레오티드 형태 1인 것으로 나타났다.

[0225] 실시예 4: 형태 2의 합성

무정형 베타 니코틴아미드 모노뉴클레오티드(568 mg)를 유리 바이알 내로 칭량하고 DMSO(10.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 슬러리를 약 20 h 동안 실온에서 교반하였다. 존재하는 백색 고체를 그 후 여과에 의해 분리하고, 아세톤(3 x 1 mL)으로 세척하고 약 16 h 동안 실온에서 진공하에서 건조시켜 결정형 베타 니코틴아미드 모노뉴클레오티드 형태 2를 수득하였다(501 mg, 72% 회수^{*}).

^{*} 물질이 DMSO 일-용매화물이라는 가정에 기초함

[0228] 실시예 5: 무정형 및 결정형 NMN을 위한 3개월 안정성 및 강제 열화 연구

무정형 NMN 및 NMN 결정형 형태 1의 샘플을 25 °C/0% 상대습도(RH), 및 40°C/75% RH에서 3개월 동안 고체로서 보관하였다. 2주의 오프셋(offset)으로 샘플을 두벌씩 준비하였다. 각 복제물을 상이한 용기에서 보관하였다.

복제물 1을 관련 무기 염의 포화 용액을 함유한 밀봉된 신틸레이션 바이알내에 둔 열린 HPLC 바이알내에 충전시켰다(표 2). 이들 샘플을 4, 8 및 12주 시점에서 HPLC, 1H NMR, XRPD 및 편광 현미경(PLM)에 의해 분석하였다.

[0231] 복제물 2를 관련 무기 염의 포화 용액을 함유한 수용기를 가진 밀봉 박스내에 보관하였다(표 2). 이들 샘플을 2, 6, 10 및 12주 시점에서 HPLC에 의해 분석하였다. 25 °C/0% RH에서 샘플을 건조제(P_2O_5)를 함유한 밀봉 상자에서 보관하였다.

[표 2]

조건	무기염/건조제
25 °C/ 0% RH	P_2O_5
25 °C/ 60% RH	NH_4NO_3
25 °C/ 97% RH	K_2SO_4
40 °C/ 75% RH	NaCl

[0233]

25°C, 0% RH에서 12주동안 보관 후 고체 형태 및 입자 형태 측면에서 무정형 물질이 변하지 않고 남아 있었다. 98.2%(시간 0)에서 95.5%(시간 12주)로의 순도 하락이 관찰되었다. HPLC에 의해 관찰된 주요 성장 불순물은 RRT 1.73에서 용출되었으며 니코틴아미드에 해당하였다(12주 시점에서 2.8%).(표 3 및 4 참고)

[표 3]

[0236] $t = 0$ 에서 무정형 NMN 및 결정형 형태 1 NMN의 HPLC 순도 프로파일

J07086 (무정형)		RME-1304-063-01 (결정형)	
RRT	면적 %	RRT	면적 %
0.70	0.47	0.69	0.15
0.76	0.10	0.75	0.09
1.00	98.56	1.00	99.52
-	-	1.31	0.06
-	-	1.46	0.01
-	-	1.48	0.03
-	-	1.53	0.01
1.76	0.87	1.74	0.12

[0237]

[0238] 무정형 물질은 25% 이상의 상대 습도하에서 보관하였을 때 결정화되어, 침상 형태를 가진 형태 1을 제공하였다. 화학적 순도는 모든 시험된 조건, 특히 40°C/75% RH에서 보관시에 감소하는 것으로 나타났다. 관찰된 주요 성장 불순물은 또한 니코틴아미드였다(RRT= 1.73). 40°C/75% RH에서 12주 후에 물질의 순도는 67.5%(복제물 2)로 결정되었으며 니코틴아미드 존재비(abundance)는 20.6%였다.

[0239]

결정형 형태 1은 시험된 모든 조건에서 고체 형태 및 입자 형태면에서 변하지 않고 남아 있었다. 모든 시험된 조건에서 4주의 보관 후 물질은 화학적으로 순수하게(~ 99.3%) 남아 있었다. 그 시점은 지나서 순도의 약간의 감소가 관찰되었다. 25°C/0% RH에서의 보관은 샘플 안정성을 위해 가장 유리한 조건인 것으로 입증되었으며, 그 이유는 12주 후의 분석이 샘플이 98.9 % 순수함과 0.38 % 니코틴아미드를 보여주었기 때문이다. 순도에서의 최대 변화는 고온(40°C) 또는 고습도(75% RH, 97% RH)에서 보관된 샘플에 대해 관찰되었다. 순도는 25°C/97% RH에서 12주 후에 99.5%에서 95.8%로 낮아졌으며 40°C/75% RH에서 12주 후 90.7%로 낮아졌다. 모든 조건에서 가장 풍부한 불순물은 니코틴아미드였다(RRT = 1.73 min). 이 불순물은 40°C/75% RH 및 25°C/97% RH 둘 모두에서 12주 후에 0.12%(시간 0)에서 3.46%로 증가하였다.

[0240]

HPLC 결과는 복제물간에 일관되었지만, 복제물 1에서 더 빠른 열화가 관찰되었다. 상응하는 보관 조건으로 평형화되는데 더 적은 시간을 요구하는 더 작은 크기의 용기가 잠재적인 영향을 미쳤을 수 있다. 표 4-7은 복제물 1과 2에 대해 수득된 결과를 제공한다.

[0241] [표 4]

[0242] 안정성 및 강제 열화 연구: 무정형 물질 복제물 1을 위한 결과

샘플 ID	조건	시점	관찰 결과	XRPD	순도 (%)	알려진 불순물 * (%)	PLM
J07087_25_0_4w	25°C, 0% RH	4 주	백색 고체	변하지 않음	96.9	1.81	변하지 않음
J07087_25_0_8w		8 주	백색 고체	변하지 않음	95.8	2.44	변하지 않음
J07087_25_0_12w		12 주	백색 고체	변하지 않음	95.0	2.81	변하지 않음
J07087_25_60_4w	25°C, 60% RH	4 주	갈색 고체	형태 1	96.9	2.13	침상 입자 최대 ~75-100 μm
J07087_25_60_8w		8 주	갈색 고체, 압축됨	형태 1	95.2	3.46	-
J07087_25_60_12w		12 주	갈색 고체, 압축됨	형태 1	95.7	3.46	침상 입자 최대 ~75-100 μm
J07087_25_97_4w	25°C, 97% RH	4 주	백색 고체, 매우 습윤됨	형태 1	97.1	2.44	침상 입자 최대 ~75-100 μm
J07087_25_97_8w		8 주	부분적으로 조해됨 노란 액체	n/a	-	-	-
J07087_25_97_12w		12 주	조해됨, 노란 액체	n/a	-	-	-
J07087_40_75_4w	40°C, 75% RH	4 주	갈색 압축 고체	형태 1	91.3	6.70	침상 입자 최대 ~75-100 μm
J07087_40_75_8w		8 주	갈색 압축 고체	형태 1	76.9	14.23	-
J07087_40_75_12w		12 주	회색 고체 매우 습윤됨 [§]	형태 1	-	-	-

[0243]

[0244] ^{*}니코틴아미드 (RRT = 1.73 min)

[0245] ^{\$} 중량이 샘플 제제에 대해 안정화될 수 없었으므로 HPLC 분석은 수행되지 않음.

[0246] ¹H NMR 스펙트럼은 모든 샘플의 물질의 구조와 일치하였다.

[0247] [표 5]

[0248] 안정성 및 강제 열화 연구: 결정형 물질 복제물 1에 대한 결과

샘플 ID	조건	시점	관찰 결과	XRPD	순도 (%)	알려진 불순물 * (%)	PLM
RME-1304-63-01_25_0_4w	25°C, 0% RH	4 주	백색 고체	변화없음	99.4	0.25	침상 입자 최대~75μm
RME-1304-63-01_25_0_8w		8 주	백색 고체	변화없음	99.2	0.33	침상 입자 최대~75μm
RME-1304-63-01_25_0_12w		12 주	백색 고체	변화없음	98.9	0.38	침상 입자 최대~75μm

[0249]

샘플 ID	조건	시점	관찰 결과	XRPD	순도 (%)	알려진 불순물 * (%)	PLM
RME-1304-63-01_25_60_4w	25°C, 60% RH	4 주	연갈색 고체	변화없음	99.3	0.34	침상입자 최대~75μm
RME-1304-63-01_25_60_8w		8 주	연갈색 고체, 느슨한 입자	변화없음	98.9	0.63	침상입자 최대~75μm
RME-1304-63-01_25_60_12w		12 주	연갈색 고체, 느슨한 입자	변화없음	98.2	0.98	침상입자 최대~75μm
RME-1304-63-01_25_97_4w	25°C, 97% RH	4 주	백색 고체	변화없음	99.3	0.49	침상입자 <75μm
RME-1304-63-01_25_97_8w		8 주	백색 고체	변화없음	98.3	1.38	침상입자 최대 75-100 μm
RME-1304-63-01_25_97_12w		12 주	백색 고체, 습윤됨	변화없음	95.8 ^s	3.46	침상입자 <75μm
RME-1304-63-01_25_75_4w	40°C, 75% RH	4 주	백색 고체	변화없음	99.2	0.46	침상입자 최대~75μm
RME-1304-63-01_25_75_8w		8 주	오렌지색 점을 가진 백색 고체	변화없음	97.7	1.38	침상입자 최대~75μm
RME-1304-63-01_25_75_12w		12 주	갈색 고체, 매우 습윤됨	변화없음	90.7	3.46	침상입자 <75μm

[0250]

[0251] ^{*}니코틴아미드 (RRT = 1.73 min)

[0252] ^{\$} 중량이 안정화될 수 없었음. 대략적인 값을 취하였음.

[0253] ¹HNMR 스펙트럼은 모든 샘플의 물질의 구조와 일치하였음.

[0254] [표 6]

[0255]

무정형 물질 복제물 2에 대한 강제 열화 연구 결과

샘플 ID	조건	시점	관찰 결과	순도 (%)	알려진 불순물* (%)
J07087_25_60_2w	25°C, 60% RH	2 주	연노란색 고체, 매우 압축됨	97.4	2.14
J07087_25_60_6w		6 주	연갈색, 압축됨	97.4	2.06
J07087_25_60_10w		10 주	연갈색, 압축됨	96.0	2.92
J07087_R2_25_60_12w		12 주	연갈색, 압축됨	96.2	2.32
J07087_25_97_2w	25°C, 97% RH	2 주	백색 압축 고체	97.8	1.79
J07087_25_97_6w		6 주	백색 고체, 매우 습윤됨	96.5	3.01

[0256]

샘플 ID	조건	시점	관찰 결과	순도 (%)	알려진 불순물* (%)
J07087_25_97_10w	40°C, 75% RH	10 주	백색 고체, 매우 습윤됨	94.9	4.39
J07087_25_97_12w		12 주	백색 고체, 매우 습윤됨	91.5	7.02
J07087_40_75_2w		2 주	갈색 압축 고체	94.6	4.61
J07087_40_75_6w	40°C, 75% RH	6 주	진갈색 고체	88.0	8.22
J07087_40_75_10w		10 주	흑색 고체	75.9	16.18
J07087_R2_40_75_12w		12 주	흑색 고체, 매우 습윤됨	67.5 ^{\$}	20.60

[0257]

[0258]

*니코틴아미드 (RRT = 1.73 min)

[0259]

^{\$}중량이 안정화될 수 없었음. 대략적인 값을 취하였음.

[0260]

[표 7]

[0261]

무정형 물질 복제물 2에 대한 강제 열화 연구 결과

샘플 ID RME-1304-63-01-	조건	시점	관찰 결과	순도 (%)	알려진 불순물* (%)
_25_60_2w	25°C, 60% RH	2 주	백색 고체	99.6	0.19
_25_60_6w		6 주	연갈색 압축 고체	99.5	0.21
_25_60_10w		10 주	연갈색 압축 고체	99.1	0.35
R2_25_60_12w		12 주	연갈색 압축 고체	98.8	0.23
_25_97_2w	25°C, 97% RH	2 주	백색 고체	99.5	0.22
_25_97_6w		6 주	백색 고체, 매우 습윤됨	99.4	0.38
_25_97_10w		10 주	백색 고체, 습윤됨	98.6	0.77
R2_25_97_12w		12 주	백색 고체, 습윤됨	98.4	0.55
_40_75_2w	40°C, 75% RH	2 주	백색 고체	99.5	0.22
_40_75_6w		6 주	오렌지색 점을 가진 백색 고체	99.4	0.27
_40_75_10w		10 주	연갈색 느슨한 입자	98.8	0.49
R2_40_75_12w		12 주	연갈색 느슨한 입자	97.4	0.77

[0262]

[0263] *니코틴아미드 (RRT = 1.73 min)

[0264] 참고로 포함

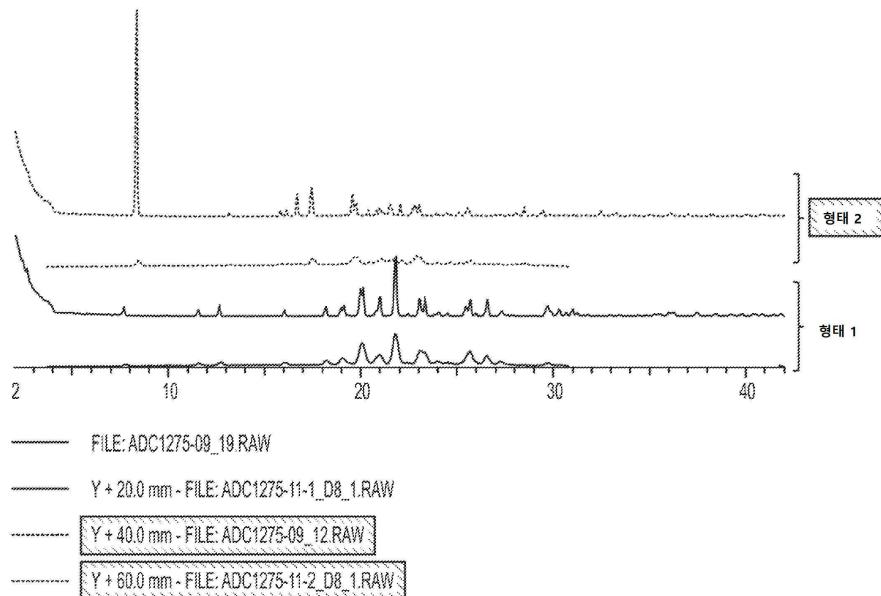
[0265] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개별 간행물 또는 특허가 구체적으로 그리고 개별적으로 참고로 포함되는 것으로 나타내진 것처럼 그 전체가 참고로 본원에 포함된다. 충돌되는 경우에는, 본 명세서에서의 임의의 정의를 비롯한 본 출원이 우선할 것이다.

[0266] 균등물

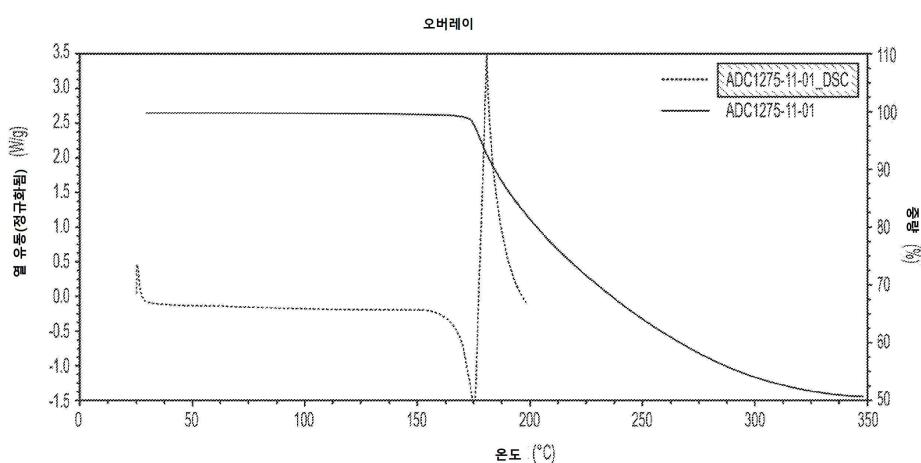
[0267] 본 발명의 구체적 실시형태가 개시된 한편, 상기 명세서는 예시적이며, 제한적인 것이 아니다. 본 명세서 및 하기의 청구의 범위의 검토시에 당업자에게 본 발명의 많은 변형이 자명해질 것이다. 본 발명의 전체 범위는 그들의 균등물의 전체 범위와 함께 청구의 범위 및 그러한 변형과 함께 명세서를 참고하여 결정되어야 한다.

도면

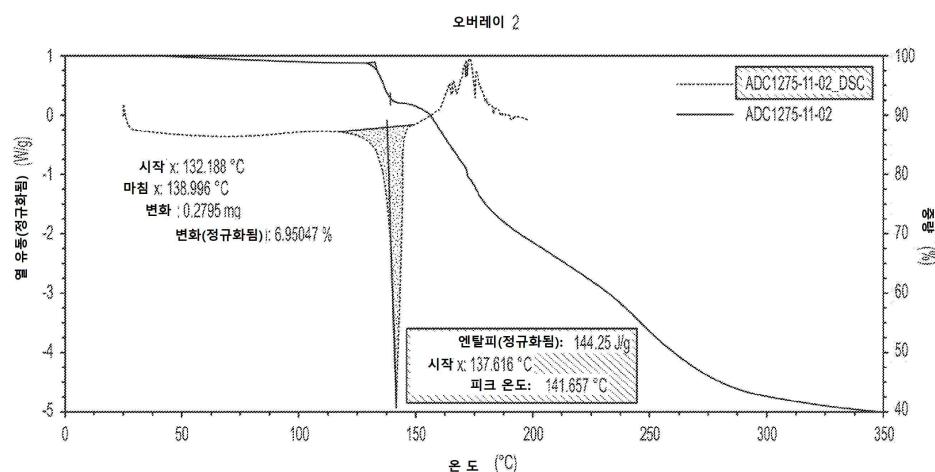
도면1



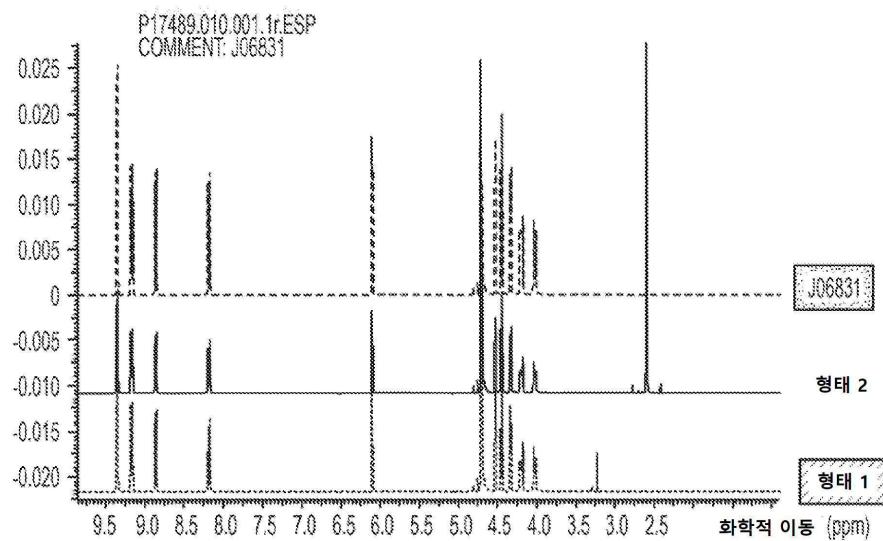
도면2



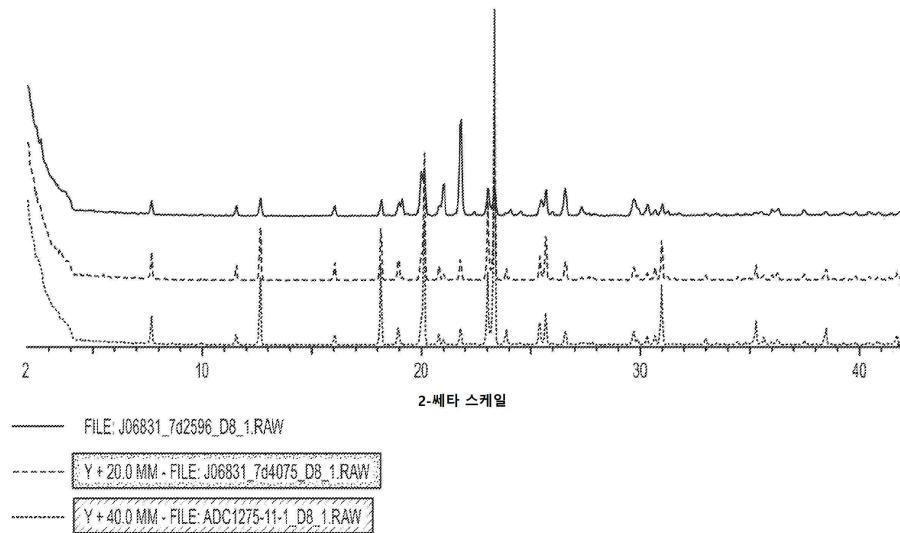
도면3



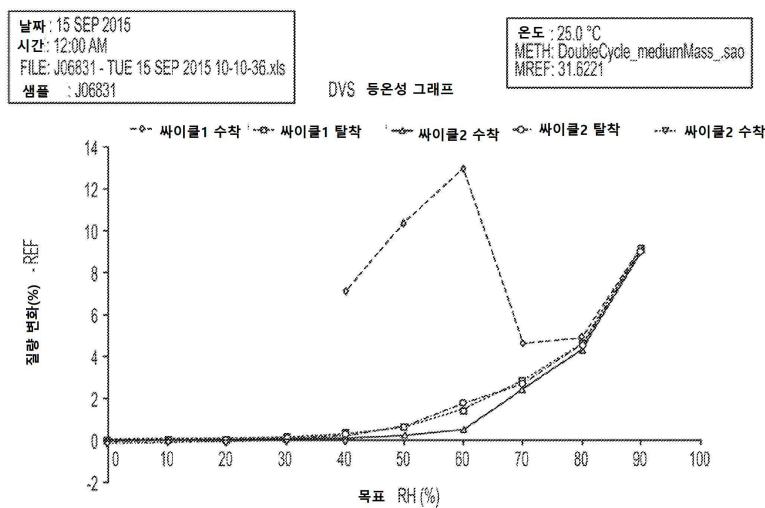
도면4



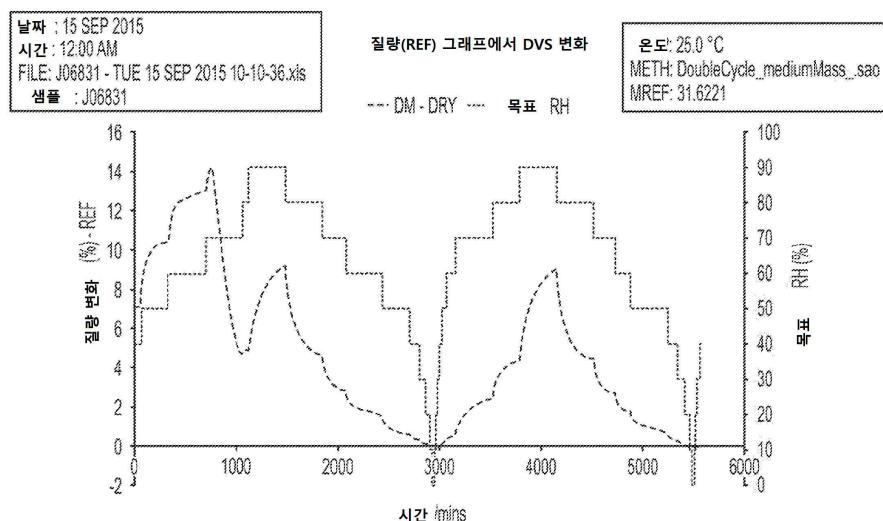
도면5



도면6



도면7



도면8

