



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0043197  
(43) 공개일자 2013년04월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/195* (2006.01) *A61K 31/58* (2006.01)  
*A61P 25/16* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7004015
- (22) 출원일자(국제) 2011년07월20일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2013년02월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2011/051376
- (87) 국제공개번호 WO 2012/010896  
 국제공개일자 2012년01월26일
- (30) 우선권주장  
 61/366,015 2010년07월20일 미국(US)
- (71) 출원인  
**파이토팜 피엘씨**  
 영국 헌팅돈 캐임브리지셔 에르민 비지니스 파크  
 레이크뷰 코트 레이크뷰 하우스 2(우: 피이29 6유  
 에이)
- (72) 발명자  
**호우슨, 패트릭 알렉산더**  
 영국, 헌팅던 캠브리지셔 피디29 6유에이, 어민  
 비즈니스 파크, 2 레이크뷰 코트, 레이크뷰 하우  
 스, 파이토팜 피엘씨
- (74) 대리인  
**허용록**

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **엘-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애의 치료**

### (57) 요 약

E 및/또는 F 환 개환된 유도체를 포함하는, A/B-*cis* 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태로부터 선택되는 하나 이상의 약제는, 예를 들어 파킨슨병에 대한 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 치료의 부작용인, L-도파 유도된 운동장애(LID)와 같은 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애를 치료 또는 예방하기 위해 사용된다. 본 발명에 따른 약제는 파킨슨병 또는 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 치료 약제와 연계하여 투여될 수 있다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

E 및/또는 F 환 개환된 유도체를 포함하는, A/B-*cis* 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태로부터 선택되는 하나 이상의 약제의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 필요한 대상에서 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애는 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제의 사용을 통한 도파민 작동 시스템의 과도자극과 관련된 중추 신경계의 장애로부터 선택되는 방법.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애는 운동장애, 저혈압, 부정맥, 오심, 호흡 장애, 수면 장애(예를 들어, 기면, 불면증 및 생생한 꿈), 도파민 조절장애 증후군, 환각, 및 위험-부담, 도박 성향, 충동 제어 장애, 불안, 방향감각 상실 및 혼란과 같은 신경정신병적 문제, 정신병 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 방법.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애는 L-도파-유도된 운동장애이고, 대상은 파킨슨병, 다른 파킨슨 증후군 증상, 하지 불안 증후군 또는 도파민-반응성 긴장이상(DRD)에 대하여 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 치료를 받는 인간인 방법.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

방법은 정상 범위의 집단 내이고/이거나 진단 가능한 장애가 아닌 신경학적 또는 정신의학적 증상의 치료 또는 예방을 위한 비-치료적 방법과 함께 사용되는 것인 방법.

### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

방법은 대상에 대한 투여 지침의 임상적 제어가 없는 환경에서 사용되는 것인 방법.

### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

활성 약제는 살사사포게닌, 스밀라게닌, 에피살사사포게닌, 에피스밀라게닌, 티모사포닌 BII, 메타게닌, 사모개닌, 디오티게닌, 이소디오티게닌, 텍소개닌, 요노개닌, 맥소개닌 및 마르코개닌, 이들의 상응하는 에스테르, 에테르, 케톤 및 사포닌(글리코실화된) 유도체, 및 이의 E 및/또는 F 환 개환된 유도체로부터 선택되는 방법.

### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

활성 약제는 살사사포게닌 및 스밀라게닌, 이들의 상응하는 에스테르, 에테르, 케톤 및 사포닌(글리코실화된) 유도체, 및 이의 E 및/또는 F 환 개환된 유도체로부터 선택되는 방법.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

활성 약제는 대상에 있어서 도파민 결핍의 장애 또는 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 하나 이상의 치료적 약제의 투여와 연계하여 투여되는 방법.

**청구항 10**

제9항에 있어서,

대상에 있어서 도파민 결핍의 장애 또는 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 하나 이상의 치료적 약제의 투여와 연계하여 투여되는 활성 약제는 살사사포게닌을 포함하는 방법.

**청구항 11**

제9항에 있어서,

대상에 있어서 도파민 결핍의 장애 또는 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 하나 이상의 치료적 약제의 투여와 연계하여 투여되는 활성 약제는 스밀라게닌을 포함하는 방법.

**청구항 12**

제9항, 제10항 또는 제11항에 있어서,

대상에 있어서 도파민 결핍의 장애 및 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 하나 이상의 치료적 약제는, 예를 들어 레보도파, 도카파민, 트리펩티드 1(GHK 또는 Gly-His-Lys), PRX1, 아포모르핀, 브로모크립틴, 카버골린, 리슈라이드, 퍼골라이드, 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 파도프루녹스, 아플린도어(DAB452), PRX5, 카비도파, 엔타카폰, 톨카폰, 셀레길린, 라사길린, 사피나미드, 트리헥시페니딜, 벤즈트로핀, 에토프로파진, 아만타딘, 이스라디핀, 이스트라데필린, 피파메졸(JP-1730), 비파데난트(BIIB014 또는 V2006), LuAA4707, 프렐라데난트(SCH 420814), 엑센딘-4, FP0011, ADX48621, ADX10059, AFQ056, 클라불란산, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 파록세틴, 서트랄린, 바녹세린, 아토목세틴, 둘록세틴, 아미넴틴, 부프로피온, 테소펜신, 하이퍼포린, 코엔자임 Q10, 비타민 E, 크레아티닌, 메만틴, 릴루졸, PRX2 및 이들의 임의의 조합과 같은, 도파민 전구체, 도파민 프로드레, 도파민 효능제 및 부분 효능제, 도파 데카복실라제 저해제, COMT 저해제, MAO-B 저해제, 항콜린제, 아다만탄, 칼슘 채널 효능제, 아데노신 알파-2 수용체 길항제, 글루카곤-유사 펩티드-1 모방제, 글루타메이트 분비 저해제, 대사성 글루타메이트 수용체 5 음성 알로스터릭 조절제, 대사성 글루타메이트 수용체 5(mGluR5) 길항제, 선택적 세로토닌 재흡취 저해제(SSRI), 모노아민 재흡취 저해제, 항산화제, N-메틸-D-아스파테이트(NMDA) 수용체 길항제, 벤조티아졸 및 n-NOS 저해제로부터 선택되는 방법.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 활성 약제는 대사성 보조제, 케톤체 농도를 증가시키는 화합물(케톤생성 화합물), 트리카복실산(TCA) 사이클 중간체, TCA 중간체로 생체내 전환 가능한 화합물, 에너지-증강 화합물 및 이의 임의의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 공동-약제와 조합하여 사용되는 방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 활성 약제는 활성 약제 및 임의의 적절한 부가적 성분을 포함하는 조성물, 예를 들어 약제학적 조성물(약제), 식품, 식품 보조제 또는 음료(예를 들어, 탄산 음료), 또는 화장품, 눈 또는 피부(예를 들어, 피부과용) 조성물과 같은 국소용 조성물로 투여되는 방법.

**청구항 15**

제14항에 있어서,

하나 이상의 활성 약제는 조성물에서 활성 약제를 용액 또는 혼탁액 또는 분산액으로 유지하기 위한 하나 이상

의 가용화제 및/또는 혼탁화제 및/또는 분산제, 예를 들어 중간 사슬 트리글리세라이드(MCT) 또는 중간 사슬 지방산(MCFA)과 함께 조성물 중에 존재하는 방법.

### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

투여는 경구, 경비위(nasogastric), 직장, 경피, 비경구(예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내, 골수내 및 피부내 주사 또는 주입), 경비, 경점막, 이식, 질내, 국소, 버컬(buccal) 및 설하로부터 선택되는 경로에 의해 일어나는 방법.

### 청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

대상은 인간인 방법.

### 청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

투여는 구강을 통해 일어나고 대상은 인간인 방법.

### 청구항 19

대상에 하나 이상의 약제의 유효량을 투여하는 것에 의해, 대상에서 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, E 및/또는 F 환 개환된 유도체를 포함하는, A/B-*cis* 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태로부터 선택되는 약제.

### 청구항 20

제19항에 있어서,

제2항 내지 제18항 중 어느 하나에서 정의되는 방법에 사용하기 위한 약제.

### 청구항 21

대상에 조성물 중 하나 이상의 약제의 유효량을 투여하는 것에 의해, 대상에서 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, E 및/또는 F 환 개환된 유도체를 포함하는, A/B-*cis* 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약제를 포함하는 조성물.

### 청구항 22

제21항에 있어서,

제2항 내지 제18항 중 어느 하나에서 정의되는 방법에 사용하기 위한 조성물.

### 청구항 23

대상에서 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서, E 및/또는 F 환 개환된 유도체를 포함하는, A/B-*cis* 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태로부터 선택되는 하나 이상의 약제의 용도.

### 청구항 24

제23항에 있어서,

의약은 제2항 내지 제18항 중 어느 하나에서 정의되는 방법에 사용하기 위한 것인 용도.

**청구항 25**

E 및/또는 F 환 개환된 유도체를 포함하는, A/B-*cis* 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약제 및 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제를 포함하는 조성물.

**청구항 26**

제25항에 있어서,

L-도파, 및 살사사포게닌 및 스밀라게닌, 이의 상응하는 에스테르, 에테르, 케톤 및 사포닌(글리코실화된) 유도체, 및 이의 E 및/또는 F 환 개환된 유도체로부터 선택되는 활성 약제를 포함하는 조성물.

**청구항 27**

L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제, 및 E 및/또는 F 환 개환된 유도체를 포함하는, A/B-*cis* 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약제의 조합을 사용하여 파킨슨병을 치료하는 방법.

**청구항 28**

제27항에 있어서,

조합은 동시에 공급되는 방법.

**청구항 29**

제27항에 있어서,

활성 약제는 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 이전에 공급되는 방법.

**청구항 30**

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

치료는 L-도파 및 스밀라게닌 또는 살사사포게닌을 사용하여 실시되는 방법.

**명세서****기술분야**

[0001] 본 발명은 L-도파, 도파민 효능제, 도파민 증강제(enhancer) 또는 이의 조합의 사용에 의해 유도된 장애의 치료에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] L-도파(L-DOPA; L-3,4-디하이드록시페닐알라닌; 레보도파), 도파민 효능제(부분 효능제를 포함하는) 또는 도파민 증강제는 도파민 결핍 장애 및 다른 도파민-반응성 장애의 치료에 중요한 약제로, 이러한 장애 중에는 파킨슨병 및 다른 파킨슨 증후군 장애가 가장 잘 알려져 있고 가장 널리 연구되었으며, 다른 것으로는 하지 불안 증후군, 일주 변동의 유전적 점진적 근육긴장이상, 세가와병 또는 세가와 근육긴장이상으로도 알려진 도파민-반응성 긴장이상증(DRD, dopamine-responsive dystonia)이 포함된다.

[0003] L-도파는 도파민의 바이오전구체(bioprecursor)로서, 환자의 대사 과정에 의해 전환된다.

[0004] L-도파는 보통 말초에서 L-도파가 도파민으로 전환되는 것을 저해하는 도파 테카복실라제 저해제와 함께 투여된다. 도파 테카복실라제는 뇌-혈관 장벽을 통과할 수 없으므로, CNS에서 L-도파는 도파민으로 대사된다. 도파민 증강제는 도파민의 대사를 차단하는 물질 및 혼합물을 포함하며, 비처리 환자와 비교하여 조직 및 혈액에서 내인성 도파민의 농도를 증진시키고, 따라서 이들은 내인성 도파민과 외인성 도파민(예를 들어, L-도파 투여에 따른) 양쪽의 효과를 지속시킨다. 도파민 증강제의 예로는 엔타카폰(entacapone) 및 톨카폰(tolcapone)을 포함하는 카테콜아민-O-트랜스퍼라제(COMT) 효소 저해제 및 세레길린(selegiline) 및 라사길린(rasagiline)과 같은 모

노아민 옥시다제-B(MAO-B) 저해제가 포함된다.

[0005] 도파민 효능제는 도파민 수용체에 결합하여 이를 활성화시켜 도파민의 작용(부작용을 포함하여)을 모방하는 물질 및 혼합물이다. 도파민 효능제인 브로모크립틴, 퍼골라이드(ergolide), 프라미페솔(pramipexole), 로피니롤(ropinirole), 퍼리베딜(piribedil), 카버골린(cabergoline), 아포모르핀(apomorphine) 및 리슈라이드(lisuride)는 파킨슨병에 대하여 중등도로 효과가 있다.

[0006] 이들 모든 약제는 이들의 효용성을 제한하는 어떤 부작용과 관련된다. 이러한 부작용에는 운동장애, 저혈압, 부정맥, 오심, 호흡 장애, 수면 장애(예를 들어, 기면, 불면증 및 생생한 꿈), 도파민 조절장애 증후군, 환각, 및 위험-부담, 도박 성향, 충동 제어 장애, 불안, 방향감각 상실 및 혼란과 같은 신경정신병적 문제, 정신병 및 이들의 조합이 포함된다. 이들 부작용 및 다른 것들은 보통 환자의 도파민 작동 시스템의 과도 자극의 기본이 되는 기전을 통해 관련되는 것으로 고려된다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 엘-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애의 치료를 제공하는 것을 목적으로 한다.

### 과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 이전에 파킨슨병 및 다른 신경퇴행성 장애의 치료를 위해 기술된 스테로이드 사포게닌 및 사포닌 약제 계열이 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애, 특히 L-도파 및 도파민 효능제 치료, 및 L-도파 및/또는 도파민 효능제(들)가 하나 이상의 도파민 증강제 및/또는 하나 이상의 다른 활성 약제와 함께 사용되는 배합 치료를 포함하는 치료의 부작용의 치료에도 중요한 효용성을 갖는다는 놀라운 발견에 기초한다.

[0009] 이러한 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애에는, 예를 들어 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제의 사용을 통한 도파민 작동성 시스템의 과도자극과 관련된 중추신경계의 장애가 포함된다. 이러한 장애에는, 예를 들어 운동장애, 저혈압, 부정맥, 오심, 호흡 장애, 수면 장애(예를 들어, 기면, 불면증 및 생생한 꿈), 도파민 조절장애 증후군, 환각, 및 위험-부담, 도박 성향, 충동 제어 장애, 불안, 방향감각 상실 및 혼란과 같은 신경정신병적 문제, 정신병 및 이들의 조합이 포함된다. L-도파 유도된 운동장애는 통상적으로 LID로 지칭된다.

[0010] 본 발명의 제 1 태양에 따라, A/B-cis 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태로부터 선택되는 하나 이상의 약제의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 필요한 대상에서 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0011] 본 발명의 제 2 태양에 따라, 필요한 대상에서 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, A/B-cis 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태로부터 선택되는 약제가 제공된다.

[0012] 본 발명의 제 3 태양에 따라, 필요한 대상에서 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, A/B-cis 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태로부터 선택되는 활성 약제를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0013] 본 발명의 제 4 태양에 따라, 필요한 대상에서 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서, A/B-cis 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태로부터 선택되는 약제의 용도가 제공된다.

[0014] 본 발명은, 예를 들어 파킨슨병, 다른 파킨슨 증후군 장애, 하지 불안 증후군 또는 도파민-반응성 긴장이상증(DRD)과 같은 임의의 도파민-반응성 장애의 치료 방법과 관련하여, 위에 기술된 이들 장애의 통상적인 치료의 부작용을 경감시키기 위해 이들 장애로 고통 받는 대상을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 방법은, 대상에 있어서 도파민 결핍의 장애 및 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 하나 이상의 치료제의 투여와 동시에, 또는 시간-간격을 두고 활성 약제가 투여되는 방법일 수 있다. 이러한 치료제의 예는 위에 논의되었으며, 또한 이하의 “도파민-반응성 장애의 치료와 투여” 항목에도 있다. 본 발명에 사용되는 약제는

들 이상의 신경영양 인자(NF, neurotrophic factor), 예를 들어 뇌-유래의 신경영양 인자(BDNF) 및 신경교-유래의 신경영양 인자(GDNF)의 자기-조절된 항상성을 유도하는 신경영양 인자 조절제인 것이 발견되었다. 본 발명에 사용되는 약제는 부작용이 없고 치료가 필요한 기관 및 조직으로 용이하게 전달되는 것이 발견되었다. 본 약제는 뇌-혈관 장벽을 통과하는 것이 발견되었다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 PCT 특허 출원 번호 PCT/GB2010/050098 및 여기에 인용된 공보를 참고하라. 사포게닌 약제 및 L-도파, 또는 도파민 효능제 또는 증강제의 조합은 파킨슨병 또는 도파민 반응성 장애로 칭하는 임의의 다른 장애의 치료에도 사용될 수 있다. 약제의 조합에 의한 부속 치료는 어느 하나의 약제에 의한 단독치료 보다 유리할 수 있으며, 이는 도파민 작동 시스템의 과도자극의 부작용을 낮추는 사포게닌에 기인할 수 있다. 배합 치료는 두 약제의 조성물로서 동시에 공급되거나, 별개로 공급될 수 있다. 사포게닌은 L-도파, 또는 도파민 효능제 또는 증강제 이전에 공급될 수 있다. 사포게닌은 스밀라게닌(smilagenin) 또는 살사사포게닌(sarsasapogenin) 또는 이의 유사체일 수 있다. 본 발명의 하나의 태양은 스밀라게닌 또는 살사사포게닌 및 L-도파 또는 도파민 효능제 또는 증강제의 조합으로 파킨슨병을 치료하는 것이다.

[0015] 본 발명에 사용하기 위한 약제는 공개된 특허 및 비-특허 문헌으로부터 광범위한 의학적 및 비-의학적 생리적 상태에 대하여 활성을 갖는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 스밀라게닌 및 이의 유도체는 인간 및 동물용 의약, 그리고 비-치료적 인간 및 비-인간 동물 치료에 가치 있는 치료제로 확인되었다. 예를 들어, US 특허 3890438(고콜레스테롤 혈증에 대한 스밀라게닌 및 특정 4-치환된 페녹시이소부티르산 화합물의 용도); US 특허 4680289(비만 및 당뇨병 비만 증후군에 대한 스밀라게닌의 용도); US 특허 6258386(인지기능 장애 및 관련 증상에 대한 스밀라게닌의 용도); WO-A-01/23406, WO-A-01/23407, WO-A-01/23408, 및 WO-A-01/49703(인지기능 장애 및 관련 증상에 대한 스밀라게닌 유도체의 용도); 및 WO-A-02/079221 및 WO-A-03/082893(비-인지적 신경퇴화, 비-인지적 신경근육 퇴화, 운동-감각 신경퇴화 및 인지적, 신경 또는 신경근육 손상이 없는 수용체 기능의 손실에 대한 스밀라게닌 및 이의 유도체의 용도)를 참고하라. 살사사포게닌 및 이의 유도체는 인간 및 동물용 의약, 그리고 비-치료적 인간 및 비-인간 동물 치료에 가치 있는 치료제로 확인되었다. 예를 들어, US 특허 4680289(비만 및 당뇨병 비만 증후군에 대한 살사사포게닌의 용도); Yi et al, *Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds*, 315 to 320, 1997 (Ed. J R Heys and D G Melillo)(노인성 치매에 대한 살사사포게닌의 용도); WO-A-99/48507(멤브레인-결합 수용체 갯수 및 기능의 결함을 특징으로 하는 증상에 대한 살사사포게닌의 용도); WO-A-01/23406 및 WO-A-01/49703(정신적으로 건강한 인간 및 동물에서 인지 기능을 증강시키기 위한 비-치료적 용도를 포함하는, 인지 기능장애 및 관련 증상에 대한 살사사포게닌 유도체의 용도); 및 WO-A-02/079221 및 WO-A-03/082893(비-인지적 신경퇴화, 비-인지적 신경근육 퇴화, 운동-감각 신경퇴화 및 인지적, 신경 또는 신경근육 손상이 없는 수용체 기능의 손실에 대한 살사사포게닌 및 이의 유도체의 용도)를 참고하라. 이들 공보의 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0016] 따라서, 본 발명은 PCT 특허 출원 번호 PCT/GB2010/050098 및/또는 위의 문단에서 확인된 선행 공보의 어느 것에서, 개별적으로나 임의의 조합으로 기술되고 청구된 의학적 및 비-의학적 치료(예방을 포함)에 사용되는 인간 및 비-인간 동물의 치료 방법과 관련되어 사용될 수 있다.

[0017] 본 발명에 따라, 본 약제는 이들의 작용 부위로의 전달이 일반적으로 양호한 것이 발견되어 전신적으로 또는 국소적으로 투여될 수 있다. 특히, 이하에서 보다 상세하게 논의되듯이, 경구, 국소 및 비경구(예를 들어, 정맥내) 투여 경로가 적절한 것이 발견되었으나 이들로 제한되지는 않는다. 단백질을 포함하는 웹티드 약제와 비교하여 본 활성 약제의 작은 문자 크기는, 약제의 뇌 및 CNS 부위로의 전달을 대형 문자 웹티드의 경우 보다 실질적으로 더 용이하게 만든다. 본 발명의 약제를 사용하여 경구 투여가 가능하고 바람직하다.

[0018] PCT 특허 출원 번호 PCT/GB2010/050098에 기술된 바와 같이, 본 발명에 사용하기 위한 약제는 광범위한 호르몬 및 다른 수용체에 대하여 현저하게 낮은 수준의 (길항성)효능성 결합능을 갖고 광범위한 효소에 대한 효소 결합능이 없다. 따라서, 이들은 다른 활성 약제를 사용하는 광범위한 의학적 및 비-의학적 치료(예방을 포함하는)와 함께 사용하기에 적합하다. 이들은 남성 및 여성 양쪽 대상에 사용하기에 적합하다. 이들은 또한 신경학적 및/또는 정신의학적 장애에 대하여 젊은 환자 보다 취약할 수 있고, 수용체 및/또는 효소 결합능을 갖는 활성 약제에 의하여 유도되거나 악화될 수 있는, 노인 또는 노쇠한 환자에 사용하기 적합하다.

[0019] PCT 특허 출원 번호 PCT/GB2010/050098에 기술된 바와 같이, 본 발명에 사용하기 위한 약제는 항상성 제어하에서 비-독성 방식으로 대상의 천연 NF를 조절하는 것에 의해 신경영양 인자들(NF), 예를 들어 BDNF 및/또는 GDNF의 자기-조절된 항상성을 유도할 수 있다. 비정상적(손상된) 조직에서 NF를 조절하는 것만으로, 이들은 건강한 조직을 혼란시키는 위험을 최소화하여, 신경학적 및/또는 정신의학적 장애를 포함하는 부작용의 가능성을 감소

시킨다. 따라서, 본 약제는 제한되고 처리 가능한 부작용을 나타낸다.

[0020] 본원에서 사용되는 “A/B-*cis* 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌”이라는 표현 및 관련된 표현은 모든 E 및/또는 F 환 개환된 유도체, 예를 들어 상기 A/B-*cis* 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌의 슈도사포게닌 및 디하이드로슈도사포게닌 형태를 포함한다. 화합물의 불포화(-ene) 형태에서, A/B-*cis* 모티프에 영향을 주지 않는 위치에 하나 이상의 이중 결합이 존재한다. 사포게닌의 글리코실화된 형태는 통상적으로 사포닌으로 지칭된다.

[0021] 발명의 구체적인 설명

[0022] 서론

[0023] 본원에 제시하는 증거는 A/B-*cis* 스테로이드 사포게닌인 스밀라게닌이 L-도파-유도된 운동장애(LID)의 영향을 경감시키고, 특히 이들은 영장류에서 LID가 관찰되는 L-도파의 임계 용량을 높이고, 그렇지 않을 경우 임의의 특정 용량에서 유도되는 LID 증상을 감소 또는 제거시킨다(실시예 1 참고). 이 효과는 파킨슨 증후군 장애에 대한 L-도파의 치료적 이점을 감소시키지 않고 생성된다. 따라서, 본원에서 기술되는 본 발명의 한 실시형태는 파킨슨병의 치료에 있어서의 A/B-*cis* 스테로이드 사포게닌 및 L-도파의 조합이다. 조합된 본 약제의 사용은 어느 하나의 약제의 개별 사용 보다 바람직하다.

[0024] NF 또는 NF-수용체의 유도에 대한 스밀라게닌 및 관련 활성 약제의 효과 및 신경퇴화에 대항하고 신경재생을 촉진하는 것을 보여주는 PCT 특허 출원 번호 PCT/GB2010/050098 및 이에 참조되는 공보에서의 증거와 관련하여, 본 발명의 약제, 즉 A/B-*cis* 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태로부터 선택되는 하나 이상의 약제는 필요로 하는 대상에서 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애의 치료 또는 예방에 효과적인 것이 예상가능하다.

[0025] 본원에 나타낸 증거는 PCT 특허 출원 번호 PCT/GB2010/050098 및 이에 참조되는 공보에 포함된 증거와 조합 가능하여, PCT 출원에 기재된 이유로 그 상황에서 본 발명의 용도를 지지한다. 새로운 상황은 PCT 특허 출원 번호 PCT/GB2010/050098의 14 내지 24 페이지 및 이 출원의 다른 곳에 보다 구체적으로 기재된 새로운 용도를 포함하고, 이의 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0026] 본 발명의 임의의 태양은 본 발명의 다른 태양의 어느 하나 이상과 동시에 사용되거나 실시될 수 있고, 본 발명의 하나의 태양에 언급된 바람직한 양상 또는 어떤 실시예는 본 발명의 어떠한 다른 태양에도 동등하게 적용될 것이다.

[0027] “치료 또는 예방”

[0028] “치료 또는 예방”이라는 표현 및 본원에서 사용되는 유사한 용어는, 우세한 의학적 및 정신의학적 실시에 따라 사용할 수 있는 어떠한 시험에 따라서도 판단되듯이, 예방적, 치료적 및 대기적 처치를 포함하여, 그 증상을 경감시키거나 장애를 제거 또는 피하기 위해 의도되는 모든 형태의 의료를 의미한다. 특정 결과를 달성하는 합당한 기대를 목표로 하지만 항상 그렇지만은 않은 중재적 시술이 “치료 또는 예방”이라는 표현에 포함된다. 장애의 진전을 늦추거나 중단시키는 데 성공한 중재적 시술이 “치료 또는 예방”이라는 표현에 포함된다.

[0029] “취약한(susceptible to)”

[0030] 본원에 사용되는 “취약한”이라는 표현 및 유사한 용어는, 특히 개개 또는 장애에 대한 알려진 위험 인자를 사용하여 평가할 때 의학적, 건강, 복지 또는 정신의학적 장애, 또는 인격 변화를 일으키는 위험이 정상적인 것 보다 높은 개인을 의미한다. 예를 들어, 이러한 개인들은 약물이 처방되고/되거나 특수한 식이, 생활방식 또는 유사한 조언이 그 개인들에게 주어지는 정도로, 하나 이상의 특정 장애 또는 인격 변화를 일으킬 실질적인 위험을 갖는 것으로 분류될 수 있다.

[0031] “독성 및 부작용”

[0032] 본 발명에 따른 약제는 제한되고 처리 가능한 부작용을 가지며, 사용시 비-독성 또는 실질적으로 비-독성이다.

[0033] 약제학적(수의학을 포함하여) 용도의 맥락에서, 이는 본 약제의 생리적 수용성을 의미하여, 건전한 의학적 및 수의학적 판단 범위 내에서 본 약제는 부당한 독성, 자극, 알러지 반응, 원치 않는 부작용 없이 인간, 포유류 및 다른 동물의 세포와 접촉하는 데 있어서 유효한 용량으로 사용하기에 적합하고, 일어날 수 있는 이러한 부작용 보고는 과도한 것으로 간주되거나 합리적인 이점/위험 비율에 비례하는 부수적인 치료로 처리될 수 없다.

[0034] 기능성 식품, 특히 식품, 식품 보조제(식이 보조제를 포함하여), 음료 및 음료 보조제뿐 아니라 기능성 화장품 및 피부학적 및 다른 피부-접촉 또는 눈-접촉 제제와 같은 국소 제제의 맥락에서, 이는 특정 조성물 또는 제제에 및 특정 조성물 또는 제제가 제공되는 특정 용도에 대한 안전성 및 독성 표준에 적합한, 이점/위험 및 부작용에 대한 상응하는 평가를 의미한다.

[0035] “비-치료적 방법”

[0036] 본 발명에 따른 약제의 알려진 용도(PCT 특허출원번호 PCT/GB2010/050098 및 위에 논의된 본 약제의 알려진 용도에 대한 선행 공보 참고)에는 비-치료적 용도, 예를 들어 개인의 신경학적 또는 정신적 기능, 또는 일반적인 건강 및 복지를 개선시키기 위한 비-치료적 용도, 피부, 골격, 눈, 근육 및 다른 조직 건강을 개선시키기 위한 비-치료적 용도, 그리고 운동, 노력 또는 소모로부터 근육 및 조직의 회복을 도와 지구력을 증진시키고 피로의 느낌을 감소시키기 위한 비-치료적 용도가 포함된다(PCT 특허 출원 번호 PCT/GB2010/050098, 14 및 15 페이지로 연결되는 문단 및 관련 논의 참고).

[0037] 또한, 본 발명에 따른 약제의 용도는 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제를 사용한 치료와 관련된 위험-부담 또는 도박 성향과 관련된 행동 또는 심리적 문제를 완화시키고, 생생한 꿈, 악몽 및 환각을 감소시키고, 수면의 깊이와 질을 개선시키기 위한 비-치료적 용도를 포함할 수 있다.

[0038] 비-치료적 용도는 일반적으로 의학적 감독 없이 조성물 중 생리적으로 활성인 약제의 인간 대상의 선택적인 차기-투여, 보통 경구 투여를 특징으로 한다. 보통, 이의 의도된 혜택은 (i) 공식적으로 비진단된, (ii) 임상 실무에 따라 진단 가능하지 않은, 또는 (iii) 건강한 집단의 정상적인 범위 내에서 장애로 인정되지 않는 인지된 조건 또는 조건과 관련된 복지 또는 일반적인 건강 혜택일 것이다.

[0039] 비-치료적 용도는 또한 대상의 조성물 구매 또는 획득의 단계에서 의학적 중재 또는 보조가 없는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0040] 또한 추가로, 비-치료적 용도는 조성물의 공급자에 의한 의학적 주장이 없어, 자기-투여가 진단된 장애를 치료하기 위한 특정 의도에 의해 촉구되지 않는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0041] 본 발명의 비-치료적 방법에 따라 치료 가능한 위에 주어진 정신적 기능의 예에 추가하여, 관련된 행동 또는 사고가 개인에게 유의성 있는 고통을 야기하지 않거나, 그 또는 그녀의 일상 기능에 지장을 주지 않기 때문에 임상 실무에 따라 진단 가능하지 않은, L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제를 사용한 치료와 관련되는 경미한 형태의 정신의학적 장애도 본 발명에 따라 비-치료적으로 치료 가능한 증상으로 고려될 수 있다.

[0042] 대상

[0043] L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애는 일차적으로 인간에게 일어난다. 따라서, 본 발명에서 기본이 되는 치료의 대상은 통상적으로 인간, 특히 약 50 세 이상 연령의 인간이지만, 배타적인 것은 아니다.

[0044] 그러나, 본 발명은 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애가 올 수 있는 다양한 포유류, 특히 실험실 동물에서 실시될 수 있다. 이러한 포유류에는 비-인간 영장류(예를 들어, 유인원, 원숭이 및 여우원숭이), 토끼 또는 설치류(예를 들어, 래트, 마우스, 햄스터, 게르빌루스쥐 또는 기니 피그), 특히, 예를 들어 파킨슨병, 다른 파킨슨 증후군 장애 또는 도파민-반응성 긴장이상(DRD)과 같은 도파민-반응성 장애의 연구에 사용되는 실험실 포유류가 포함되고, 본 발명은 이러한 포유류 대상에 대한 시험에서 처치의 부작용을 경감시키는 데 사용될 수 있다.

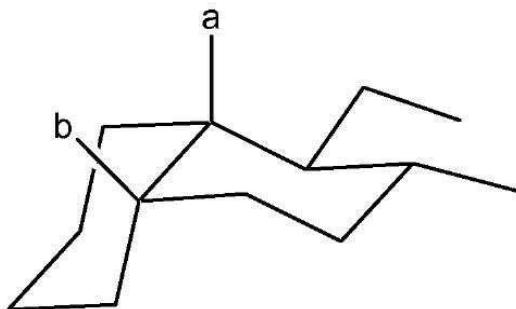
[0045] 약제

[0046] 본원에서 사용되는 활성 약제는 일반적으로 약 800 보다 작은, 예를 들어 약 700 보다 작은, 예를 들어 약 600 보다 작은, 예를 들어 약 500 보다 작은, 예를 들어 약 450 보다 작은 분자량을 갖지만 필수적인 것은 아니다.

[0047] 스테로이드 화학에서의 표준 명명법에 따라, 좌측 6-원환은 A 환으로 명명되고 A 환의 인접 환은 B-환으로 명명된다. 또한 스테로이드 화학에서의 표준 명명법에 따라, 탄소 원자는 환 사이의 융합선이 5- 및 10-위치 탄소 원자에서 일어나도록 넘버링된다.

[0048] A/B-cis 스테로이드 푸로스탄/엔 또는 스피로스탄/엔 사포게닌에서, 5- 및 10-위치 탄소 원자 둘 다에서 치환기 또는 수소 원자는 분자의 평면에 대하여 (위에)  $\beta$  배향된다.

- [0049] 이것은 3-차원적 그림에서 다음과 같이 보이는 약물분자구조(pharmacophore) 그룹을 생성하도록 분자의 평면을 꼬는 효과를 갖는다. 이러한 10-위치 탄소 원자에서의 치환기 또는 수소 원자는 그림에서 “a”로 표시되고 5-위치 탄소 원자에서의 치환기 또는 수소 원자는 “b”로 표시되는데, C 환은 부분적으로만 나타낸다:



[0050]

- [0051] 이것이 A/B-*cis* 모티프이다.

- [0052] WO-A-99/48482, WO-A-99/48507, WO-A-01/23407, WO-A-01/23408, WO-A-02/079221, WO-A-03/082893, WO-A-2005/105825 및 WO-A-2006/048665에 개시되는 A/B-*cis* 푸로스탄/엔 및 스피로스탄/엔 사포게닌 및 이들의 유도체 형태의 예는 본 발명에서 사용되는 활성 약제로서 특히 언급된다. A/B-*cis* 푸로스

- [0053] 탄/엔 및 스피로스탄/엔 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태, 그리고 이의 모든 E 및/또는 F 환 개환된 유도체인 화합물 계열의 대표적인 예로 이들 공보에 개시되는 개개의 화합물 및 특정 세트의 화합물은 본원에 참조로 포함된다.

- [0054] A/B-*cis* 푸로스탄/엔 및 스피로스탄/엔 사포게닌의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태, 그리고 이들의 E 및/또는 F 환 개환된 유도체는, 하나 이상의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 그룹이 분자에 존재할 수 있도록 될 수 있다. 일반적으로 말해서, 에스테르, 에테르, 케톤 또는 글리코실화된 그룹은 통상적인 화학적 합성 방법을 사용하여 A/B-*cis* 사포게닌의 임의의 하나 이상의 OH 잔기에서도 형성될 수 있다.

- [0055] 본 발명에 따른 활성 약제의 예는 WO-A-01/23406에서 화학식 I(공개된 PCT 출원의 6 내지 11 페이지 참고), WO-A-01/23406의 화학식 II(공개된 PCT 출원의 6 내지 11 페이지 참고), WO-A-01/23407의 화학식 I(공개된 PCT 출원의 6 내지 11 페이지 참고), WO-A-01/23407의 화학식 II(공개된 PCT 출원의 6 내지 11 페이지 참고), WO-A-01/23408의 화학식 I(공개된 PCT 출원의 6 내지 10 페이지 참고), WO-A-01/49703의 화학식 I, II 및 III(공개된 PCT 출원의 7 내지 15 페이지 참고), WO-A-02/079221의 화학식 II(공개된 PCT 출원의 6 내지 9 페이지 참고), WO-A-03/082893의 화학식 I((공개된 PCT 출원의 3 내지 17 페이지 참고), WO-A-03/082893의 화학식 Ia(공개된 PCT 출원의 3 내지 17 페이지 참고), WO-A-03/082893의 화학식 II(공개된 PCT 출원의 3 내지 17 페이지 참고), WO-A-03/082893의 화학식 III(공개된 PCT 출원의 3 내지 17 페이지 참고), EP-A-1024146의 화학식 I(공개된 EP 출원의 3 내지 10 페이지 참고) 및 EP-A-1024146의 화학식 II(공개된 EP 출원의 3 내지 10 페이지 참고)로 나타낸 A/B-*cis* 화합물들이다. 이들 실시예는 모두 특히 본원에 참조로 포함된다.

- [0056] 예를 들어, 분자 살사사포게닌 및 스밀라게닌 및 이들의 상응하는 에스테르, 에테르, 케톤 및 사포닌(글리코실화된) 유도체는 본 발명에 유용한 활성 약제이다. A/B-*cis* 푸로스탄 사포닌인 화합물 티모사포닌 BII는 본 발명에 유용한 활성 약제이다.

- [0057] 본 발명을 위한 다른 유용한 활성 약제에는 에피살사사포게닌, 에피스밀라게닌, 메타게닌, 사모게닌, 디오티게닌, 이소디오티게닌, 텍소게닌, 요노게닌, 맥소게닌 및 마르코게닌 및 이들의 상응하는 에스테르, 에테르, 케톤 및 사포닌 유도체가 포함된다.

- [0058] 본 활성 약제는 임의의 적절한 결정형 또는 무정형으로도, 그리고 임의의 적절한 무수, 수화 또는 용매화된 형태로도 사용될 수 있다. 살사사포게닌 및 스밀라게닌, 그리고 이들의 유도체의 이러한 형태의 구체적인 것은 특히 참조된 WO-A-2005/105825 및 WO-A-2006/048665에 제시되어 있다..

- [0059] 에스테르는, 특히 카복실레이트(예를 들어 카틸레이트(에톡시카보닐옥시), 아세테이트, 숙시네이트, 신나메이트, 폐룰레이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 이소부티레이트, 발레레이트, 이소발레레이트, 카프로에이트, 이소카프로에이트, 디에틸아세테이트, 옥타노에이트, 데카노에이트, 라우레이트, 미리스테이트, 팔미테이

트, 스테아레이트, 벤조에이트, 페닐아세테이트, 페닐프로파오네이트, 신나메이트, p-나트로벤조일옥시, 3,5-디나트로벤조일옥시, p-클로로벤조일옥시, 2,4-디클로로벤조일옥시, p-브로모벤조일옥시, m-브로모벤조일옥시, p-메톡시벤조일옥시, 프탈릴, 글리시네이트, 알라니네이트, 발리네이트, 페닐알라니네이트, 이소류시네이트, 메티오니네이트, 알기니네이트, 아스파라기네이트, 아스파테이트, 시스테이네이트, 글루타메이트, 히스티디네이트, 리지네이트, 프롤리네이트, 세리네이트, 트레오니네이트, 트립토파네이트, 타이로시네이트, 푸마레이트, 말이에이트), 포스포네이트 및 설포네이트 에스테르와 같은 3-위치 에스테르를 포함할 수 있다.

[0060] 에테르는 특히 알콕시 유도체(예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로포시, s-프로포시, n-부톡시, s-부톡시, t-부톡시)와 같은 3-위치 에테르를 포함할 수 있다.

[0061] 케톤(사포게논)은, 비록 환 시스템의 다른 OH-함유 탄소 원자에 형성되는 다른 케톤 유도체도 가능하지만, 통상적으로는 상응하는 사포게닌의 3-케토 유도체이다. 3-케토 사포게논의 예로는 살사사포게논, 스밀라게논, 에피살사사포게논 및 에피스밀라게논이 포함된다.

[0062] 적절한 사포닌 화합물의 예에는 3-위치의 탄소 원자(즉, R<sub>3</sub>가 부착된 탄소)가 R<sub>3</sub> 대신에 0-당 잔기, 예를 들어 단당류, 2당류 또는 3당류, 또는 보다 높은 다당류 또는 이의 아실화된 형태를 갖는 화합물이 포함된다. 이러한 당 그룹의 예에는 글루코스, 만노스, 프럭토스, 갈락토스, 말토스, 셀로비오스, 슈크로스, 램노스, 자일로스, 아라비노스, 푸코스, 퀴노보스, 아페오스, 락토스, 갈락토스-글루코스, 글루코스-아라비노스, 푸코스-글루코스, 램노스-글루코스, 글루코스-글루코스-글루코스, 글루코스-람노스, 만노스-글루코스, 글루코스-(람노스)-글루코스, 글루코스-(람노스)-람노스, 글루코스-(글루코스)-글루코스, 갈락토스-(람노스)-갈락토스 및 이의 아실화된(예를 들어 아세틸화된) 유도체에서 선택된 당 그룹이 포함된다.

[0063] 슈도사포(계)닌은 F 환이 개화되고 잠긴 각각의 스피로스탄/엔 사포게닌 또는 사포닌의 환-개화된 유도체이다. 슈도사포(계)닌은 C20-C22 결합에서 포화 또는 불포화를 가질 수 있다. 포화된 형태는 때때로 “디하이드로슈도사포(계)닌” 형태로 지칭된다.

[0064] 본 발명의 활성 약제는 단독으로 또는 어떠한 원하는 조합으로도 사용될 수 있다.

[0065] 도파민-반응성 장애의 치료와 투여

[0066] 본 발명의 약제 및 조성물은 필요로 하는 대상에서 도파민 결핍의 장애 및 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 약제와 동시, 또는 직전, 또는 직후에(또는 이를 선택의 임의의 원하는 조합으로) 적절히 투여될 수 있다. 이러한 장애에는, 예를 들어 파킨슨병, 다른 파킨슨 증후군 장애, 하지 불안 증후군 및 DRD가 포함된다.

[0067] 도파민 결핍의 장애, 다른 도파민-반응성 장애 및 도파민/도파민 효능제-유도된 장애의 치료를 위한 약제에는, 예를 들어 도파민 전구체, 도파민 프로드럭, 도파민 효능제 및 부분 효능제, 도파 데카복실라제 저해제, COMT 저해제, MAO-B 저해제, 항콜린제, 아다만탄, 칼슘 채널 효능제, 아데노신 알파-2 수용체 길항제, 글루카곤-유사펩티드-1 모방제, 글루타메이트 분비 저해제, 대사성 글루타메이트 수용체 5 음성 알로스테릭 조절제, 대사성 글루타메이트 수용체 5 (mGluR5) 길항제, 선택적 세로토닌 재흡취 저해제(SSRIs), 모노아민 재흡취 저해제, 항산화제, N-메틸-D-아스파테이트(NMDA) 수용체 길항제, 벤조티아졸 및 n-NOS 저해제가 포함되며, 예를 들어 레보도파, 도카파민, 트리펩티드 1(GHK 또는 Gly-His-Lys), PRX1, 아포모르핀, 브로모크립틴, 카버골린, 리슈라이드, 퍼글라이드, 프라미페솔, 로피니롤, 로티고틴, 파도프루녹스, 아플린도어(DAB452), PRX5, 카비도파, 엔타카폰, 톨카폰, 셀레질린, 라사길린, 사피나미드, 트리헥시페니딜, 벤즈트로핀, 에토프로파진, 아만타딘, 이스라디핀, 이스트라테필린, 피파메졸(JP-1730), 비파데난트(BIIIB014 또는 V2006), LuAA4707, 프렐라데난트(SCH 420814), 엑센딘-4, FP0011, ADX48621, ADX10059, AFQ056, 클라불란산, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 파록세틴, 서트랄린, 바녹세린, 아토목세틴, 둘록세틴, 아미베틴, 부프로피온, 테소펜신, 하이페포린, 코엔자임 Q10, 비타민 E, 크레아티닌, 메만틴, 릴루졸, PRX2; 및 이들의 조합이 포함된다.

[0068] 도파민 결핍의 장애 및, 예를 들어 위에 언급된 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 치료제는 개별적으로, 또는 임의의 원하는 조합으로 투여될 수 있다. 위의 치료제 계열을 예시하기 위해 주어진 예에는 유도체 또는 이의 변형된 형태가 포함된다. 본 발명의 약제 및 조성물은, 도파민 결핍의 장애 및 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 치료제와 조합하여 투여될 때, 개별적으로, 또는 임의의 원하는 조합으로 투여될 수 있다.

[0069] 한편으로 도파민 결핍의 장애 및 다른 도파민-반응성 장애의 치료 및 다른 한편으로 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애의 치료의 조합 치료는 원하는 치료 약제 또는 조성물의 동시 투여에 의해 시행될 수 있다. 하나의 실시예에서, 본 발명에 사용되는 활성 약제는 도파민 결핍의 장애 및 다른 도파민-반응성

장애의 치료를 위한 약제와 함께 투여될 수 있으며, 이 경우에는 약제 및 공동-약제 또는 공동-성분이 동일한 조성물에 제공될 것이다. 대신에 또는 추가적으로, 도파민 결핍의 장애 및 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 일부 또는 모든 원하는 활성 성분은 본 발명에 따른 약제와 분리하여 동시 또는 시간-간격을 두는 방식으로 투여될 수 있으며, 이 경우에는 도파민 결핍의 장애 및 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 약제는 제 1 조성물 또는 조성물 세트(키트)로 제공될 것이고, 본 발명에 따른 약제는 제 2 조성물 또는 조성물 세트(키트)로, 바람직하게는 따라야 할 투여 지침을 위한 설명과 함께 제공될 것이다.

[0070] 이러한 모든 조합된 조성물, 세트 및 키트는 이들이 본원에서 정의되고 청구되는 본 발명에 따른 활성 약제, 용도 및 조성물과 관련되는 정도까지 본 발명의 태양이다.

[0071] 적절한 배합 조성물은 도파민 결핍의 장애 및 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 치료제와 함께 투여될 때, 본 발명의 어느 약제라도 포함할 수 있다. 특정 조성물에는, 사포게닌 유사체, 예를 들어 스밀라게닌 또는 살사사포게닌과 배합된, L-도파, 도파민 효능제인 브로모크립틴, 퍼골라이드, 프라미牝솔, 로피니롤, 퍼리베딜, 카버골린, 아포모르핀 또는 리슈라이드 중 하나 또는 도파민 중강제인 카비도파, 엔타카폰, 톤포니, 셀레길린, 라사길린, 사피나미드 중 하나가 포함될 수 있다. 조성물은 스밀라게닌 및 L-도파 또는 살사사포게닌 및 L-도파의 조합을 포함할 수 있다. 이러한 조합은 의약용으로 제제화될 수 있고, 약제로서 사용될 수 있다.

#### 다른 공동-약제 또는 공동-성분

[0073] 본 발명의 조성물은, 필요에 따라, 조성물 및 투여 경로와 관련하여 보다 구체적으로 아래에 설명되는 바와 같이, 도파민 결핍의 장애 및 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 약제를 제외한 하나 이상의 공동-약제 및/ 또는 하나 이상의 공동-성분을 포함할 수 있다.

[0074] 특히, 대사성 보조제, 케톤체 농도를 높이는 화합물(케톤생성 화합물), 트리카복실산(TCA) 사이클 중간체, TCA 중간체로 생체내 전환가능한 화합물, 에너지-증강성 화합물, 또는 이들의 임의의 혼합물이 본 발명의 조성물에서 공동-약제 또는 공동-성분으로 사용될 수 있다.

[0075] 일부 또는 모든 원하는 공동-약제 또는 공동-성분은 본 발명에 따른 약제와 함께 투여될 수 있으며, 이 경우 약제 및 공동-약제 또는 공동-성분은 동일한 조성물로 제공될 것이다. 대신에 또는 추가적으로, 일부 또는 모든 원하는 공동-약제 또는 공동-성분은 본 발명에 따른 약제와 별도로 동시에 또는 시간-간격을 두는 방식으로 투여될 수 있으며, 이 경우 약제는 제 1 조성물 또는 조성물 세트(키트)로 제공될 것이고, 공동-약제 또는 공동-성분은 제 2 조성물 또는 조성물 세트(키트)로, 바람직하게는 따라야 할 투여 지침을 위한 설명과 함께 제공될 것이다.

[0076] 대사 보조제에는 비타민(예를 들어, 비타민 E), 미네랄, 항산화제 및 다른 관련 화합물(예를 들어, 아스코르빈산, 바이오틴, 칼시트리올, 코발라민, 엽산, 나이아신, 판토텐산, 퍼리독신, 레티놀,

[0077] 레티날(레틴알데하이드), 레티노인산, 리보플라빈, 티아민,  $\alpha$ -토코페롤, 퍼틸메나퀴논, 멀티프레닐메나퀴논, 칼슘, 마그네슘, 나트륨, 알루미늄, 아연, 칼륨, 크롬, 바나듐, 셀레늄, 인, 망간, 철, 불소, 구리, 코발트, 몰리브덴, 요오드, 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다.

[0078] 케톤생성 화합물은 일반적으로 수용체에 의한 내인성 지방 대사(산화)를 증진시키고, 이에 따라 혈중 케톤 농도를 올리고, 예를 들어 아세톤, D- $\beta$ -하이드록시부티레이트, D- $\beta$ -하이드록시부티레이트의 대사 전구체(예를 들어, 아세토아세틸-1,3-부탄디올, 아세토아세틸-D- $\beta$ -하이드록시부티레이트 및 아세토아세틸글리세롤과 같은 아세토아세틸 전구체; 모노하이드릭, 디하이드릭 또는 트리하이드릭 알코올과 D- $\beta$ -하이드록시부티레이트의 에스테르와 같은 에스테르; 또는 약 2 내지 약 100 반복단위, 예를 들어 약 3 내지 약 10 반복단위를 갖는 폴리-D- $\beta$ -하이드록시부티레이트 또는 말단 산화된 폴리-D- $\beta$ -하이드록시부티레이트와 같은 D- $\beta$ -하이드록시부티레이트의 폴리에스테르), 아세토아세테이트의 대사 전구체, 또는 이들의 임의의 조합과 같은 C<sub>3-8</sub> 케톤을 포함한다.

[0079] TCA 중간체는 시트르산, 아코니틴산, 이소시트르산,  $\alpha$ -케토글루타르산, 숙신산, 푸마르산, 말산, 옥소아세트산, 또는 이들의 어떠한 조합이라도 포함한다.

[0080] TCA 중간체로 생체내 전환 가능한 화합물은 2-케토-하이드록시프로판올, 2,4-디하이드록시부탄올, 2-케토-4-하이드록시부탄올, 2,4-디하이드록시부티르산, 2-케토-4-하이드록시부티르산, 아스파테이트, 모노- 및 디-알킬-옥살로아세테이트, 피루베이트, 글루코스-6-포스페이트 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0081] 에너지-증강 화합물은, 예를 들어 코엔자임 CoQ-10, 크레아틴, 크레아틴 유도체, L-카르니틴, n-아세틸-카르니

틴, L-카르니틴 유도체, 또는 이들의 어떠한 조합이라도 포함한다. 이들 화합물은 다양한 수단에 의해 에너지 생산을 증강시킨다. 카르니틴은 지방산의 대사를 증가시킬 것이다. CoQ-10은 미토콘드리아 내에서 전자 수송 중 전자 전달체로서 작용한다. 따라서, 중간 사슬 트리글리세라이드(MCT)와 같은 활성 약제와 함께 이러한 성분의 부가는, 특히 영양적으로 결핍될 수 있는 개인에서 대사 효율을 증가시킬 것이다.

[0082] 공동-약제는 존재시 하나 이상의 양이온과의 복합체 또는 염과 같은 대사 전구체의 형태로 치료 또는 영양에 사용하기 위해 제공될 수 있다. 양이온 및 통상적인 생리적 염의 예로는 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 염이 포함되고, 각각의 경우 양이온은 L-리진, L-알기닌, 메틸 글루카민 또는 본 분야에서 공지된 다른 것과 같은 염 복합체를 형성하는 생리적 반대이온에 의해 균형을 맞춘다. 이러한 대사성 전구체의 제제 및 용도는 WO-A-98/41201 및 WO-A-00/15216에 기재되어 있으며, 이들의 개시는 본원에 참조로 포함된다.

[0083] 조성물 및 투여 경로

[0084] 본 활성 약제는 활성 약제 및 임의의 적절한 추가 성분을 포함하는 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 본 조성물은, 예를 들어 약제학적 조성물(의약), 식품, 식품 보조제 또는 음료일 수 있다. 이러한 조성물은 특정화된 화합물, 및/또는 이들의 생리적으로 허용 가능한 에스테르, 아미드, 염, 용매화물, 유사체, 또는 다른 적절한 유도체의 혼합물을 포함할 수 있다. 일반적으로, 하나의 활성 약제 및/또는 조성물의 다른 성분의 존재에 대한 본원의 참고는 그 범위 내에서 둘 이상의 이러한 약제 및/또는 성분의 혼합물의 존재를 포함한다.

[0085] 약제학적 조성물은 경구, 경비위(nasogastric), 직장, 경피, 비경구(예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내, 골수내 및 피부내 주사 또는 주입), 경비, 경점막, 이식, 질내, 국소, 베컬(buccal) 및 설하를 포함하지만 이들로 한정되지 않는 어떠한 적절한 경로에 의해서도 투여될 수 있다.

[0086] 투여 부위가 치료 받는 포유류의 뇌로부터 멀리 떨어질 수 있는 것은 어느 정도 지방친화성이고 작은-분자 - 다수의 활성 약제가 그렇듯이 - 의 용도의 통상적인 양상으로, 약제는 혈류를 통해 뇌-혈관 장벽 및/또는 뇌-신경 장벽을 가로질러 이동한다.

[0087] 본 발명의 문맥에서 “약제학적 조성물”이라는 용어는 활성 약제를 포함하고 추가로 제형 및 투여 방식의 성질에 따라 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 보조제, 부형제, 또는 보존제, 충전제, 봉해제, 완충제, 보존제, 침투 증진제, 습윤제, 유화제, 혼탁화제, 감미제, 풍미제, 향미제, 항균제, 항진균제, 유흘제 및 분산제와 같은 비허클을 포함하는 조성물을 의미한다. 적절한 제형에는, 예를 들어 정제, 당제(dragees), 산제, 엘릭서, 시럽제, 혼탁제를 포함하는 액제, 스프레이제, 흡입제, 정제, 로젠지(1ozenges), 유제, 용액제, 과립제, 캡슐제 및 좌제 뿐 아니라 리포좀 제제를 포함하는 주사용 액제가 포함된다. 기술 및 제형은 일반적으로 Remington, Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 최근판에서 발견될 수 있다.

[0088] 본원에서 사용되는 “식품”, “식품 보조제”, “음료” 및 “음료 보조제”라는 용어는 이들 용어에 대한 정상적인 의미를 갖고, 약제학적 제제로 제한되지 않는다. 이를 조성물은 경구 섭취에 적합하다. 보조제 조성물(예를 들어, 식품 보조제 또는 음료 보조제)은 식품 및 음료에 첨가되도록 처리되고 이들과 함께 섭취된다. 식품은 통상적으로 지방, 오일 및 탄수화물뿐 아니라 단백질과 같은 열을 발생하는 물질 및 미네랄과 섬유질의 원천을 포함할 수 있다. 조성물의 예로는 낙농, 곡물, 약제, 육류, 생선류, 가금류 또는 과일 베이스의 식품이 포함된다. 음료의 예로는 탄산 및 비탄산 음료, 과일 주스, 커피나 차, 예를 들어 허브 차, 과일 차, 일본 녹차 또는 인도나 중국 차와 같은 침출 음료가 포함된다. 조성물은 우유 또는 분유 및/또는 유당 및/또는 카제인과 같은 우유-유래의 성분을 포함할 수 있다. 우유 또는 우유-유래의 성분은 바람직하게는 젖소 또는 염소로부터 유래된다. 두유와 같이 식물-유래의 유제품도 사용될 수 있다. 식용 조성물은 하나 이상의 발효된 성분을 포함할 수 있다. 조성물은 요구르트를 포함할 수 있다. 식품 보조제는, 예를 들어 비타민, 미네랄, 카페인, 마황 알칼로이드를 포함할 수 있다.

[0089] 본 발명에 사용 가능한 조성물 및 투여 경로의 보다 구체적인 것은 PCT 특허 출원 번호 PCT/GB2010/050098(39 내지 59 페이지) 및 이에 참고되는 공보를 참고하고, 이 모든 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0090] 각각의 경우에, 조성물은 하나 이상의 다른 활성 약제를 적절히 포함할 수 있는데, 이들은 A/B-*cis* 스피포스탄 또는 스피로스텐 스태로이드 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태로, 이의 E 및/또는 F 환 개환된 유도체를 포함하는 것, 다른 사포(계)닌, 다른 비-사포(계)닌 활성 약제, 또는 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 조성물은 하나 이상의 생물학적으로 불활성인 성분, 예를 들어 희석제, 담체 및 부형제를 포함할 수 있으며, 이들은 생리적으로 활성인 성분의 제시, 투여 또는 전달과 관련된 목적으로 작용하거나, 활성 성분의 생리적 효과와 별개로 대상에게 관련된 혜택을 제공한다. 담체는 콩 단백질과 같은 식물 재료를 포함

할 수 있다. 조성물은 또한 제형 및 투여 방식의 성질에 따라, 예를 들어 보존제, 충전제, 봉해제, 습윤제, 유화제, 혼탁화제, 감미제, 풍미제, 향미제, 항균제, 항진균제, 윤활제 및 분산제 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0091] 본 발명에 사용하기 위한 조성물, 특히 약제학적 조성물은 단위 제형일 수 있으며, 이에 의해 치료 또는 예방되는 증상에 따라 일정 개수의 이러한 제형이 일정 시간 간격으로 대상에게 투여된다. 대신에, 조성물은 별크 형태일 수 있으며, 이에 의해 치료 또는 예방되는 증상에 따라 일정 시간 간격으로 일정 중량 또는 용적의 별크 조성물이 청량되어 대상에게 투여된다.

[0092] 그러나, 독성은 이들 활성 약제에서는 보다 높은 용량에서도 문제로 고려되지 않는다. 따라서, 적절한 용량의 선택은 과도한 부담 없이 이 분야에서 통상적 기술 중 하나의 능력 내에 있다. 활성제의 투여되는 1일 용량은 바람직하게는 약 0.1 내지 약 35 mg/체중 kg 사이, 예를 들어 약 1 내지 약 25 mg/체중 kg 사이이고, 바람직하게는 1일 하나의 완전 용량 또는 두 개의 절반 용량으로 투여된다. 성인 사용에서, 1일 용량은 편리하게는 1일 당 약 10 내지 약 2500 mg일 수 있다.

[0093] 본 발명에 사용하기 위한 조성물은 위에서 논의된 바와 같이 다른 치료적 및/또는 비-치료적 생리활성 약제를 적절히 포함할 수 있다.

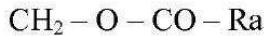
[0094] 본 발명과 관련하여 치료 가능한 증상 및 질병의 예, 그리고 적절한 조성물 형태 및 용량의 보다 구체적인 것은 WO-A-99/48482, WO-A-99/48507, WO-A-01/23407, WO-A-01/23408, WO-A-02/079221, WO-A-03/082893, WO-A-2005/105825 및 WO-A-2006/048665를 참고하라.

[0095] 활성 약제는 조성물에서 하나 이상의 담체, 부형제 및/또는 희석제와 함께 적절히 제형화된다. 일반적으로 말해서, 약제학적 조성물, 식품, 식품 보조제 및 음료와 같은 경구용 조성물, 또는 화장품, 눈 및 피부 제형과 같은 국소용 조성물에 사용되는 어떠한 통상적인 담체, 부형제 및/또는 희석제라도 사용될 수 있다.

[0096] 많은 활성 약제가 비교적 지방친화성이고, 이 경우 활성 약제를 조성물에서 용액 또는 혼탁제 또는 분산제로 유지하기 위해 가용화제 및/또는 혼탁화제 및/또는 분산제가 적절히 사용될 수 있다.

[0097] 특히 언급될 수 있는 두 그룹의 가용화제 및/또는 혼탁화제 및/또는 분산제는 MCT 및 중간 사슬 지방산(MCFA)이다. 이들은 약 4 내지 약 12 탄소 원자 사슬 길이의 지방산 사슬을 갖는 지방친화성 화합물이다.

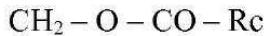
[0098] MCTs의 바람직한 예는 다음 일반식 (I)로 나타낸다:



|



|



(I)

[0099]

[0100] 여기에서, Ra, Rb 및 Rc는 각각 독립적으로 탄소 골격에 4 내지 12 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화 지방산 잔기에서 선택된다.

[0101] MCFA의 바람직한 예는 다음 일반식 (II)로 나타낸다:



(II)

[0102]

[0103] 여기에서, Rd는 탄소 골격에 4 내지 12 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화 지방산 잔기이다.

[0104] Ra, Rb, Rc 및 Rd의 예로는 카프로익(C6:0), 카프릴릭(C8:0), 카프릭(C10:0) 및 라우릭(C12:0) 산의 잔기가 포

함된다. 표준 명명 시스템에서, C 바로 다음의 숫자는 탄소 사슬 길이를 나타내고 콜론(:) 바로 다음의 숫자는 불포화 결합의 수를 나타낸다. 이러한 MCT 및 MCFA는 코코넛 오일, 야자핵 오일 및 장뇌 핵과(파일)와 같은 천연 원료로부터 공지의 방법으로 얻어질 수 있다. 하나 또는 하나 보다 많은 지방산의 잔기가 시판되는 MCT 또는 MCFA 제품에 존재할 수 있다.

[0105] 본 발명에 사용하기 위한 MCT는, 예를 들어 트리-C6:0 MCT, 트리-C8:0 MCT 및 트리-C10:0 MCT로부터 선택될 수 있다.

[0106] 위에서 언급한 바와 같이, 도파민 결핍의 장애 및 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 공동-약제를 포함하는 일부 또는 모든 공동-약제 또는 공동-성분은 본 발명에 따른 약제와 함께 투여될 수 있으며, 이 경우 약제 및 공동-약제 또는 공동-성분은 동일 조성물로 제공될 것이다. 대신에 또는 추가적으로, 도파민 결핍의 장애 및 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 공동-약제를 포함하는 일부 또는 모든 공동-약제 또는 공동-성분은 본 발명에 따른 약제로부터 분리하여 동시에 또는 시간-간격을 두고 투여될 수 있으며, 이 경우 약제는 제 1 조성물 또는 조성물의 세트(키트)로 제공될 것이고 공동-약제 또는 공동-성분은 바람직하게는 따라야 할 투여 지침을 위한 설명과 함께 제 2 조성물 또는 조성물의 세트(키트)로 제공될 것이다. 임의의 적절한 투여 지침을 따를 수 있으며, 이는 임의의 원하는 순서 또는 순차로 각각의 투여에서 같거나 다른 용량으로, 약제 및 임의의 공동-약제 또는 공동-성분의 정기적으로 반복되는 용량을 포함할 수 있다.

#### 산업적 이용가능성 및 유용성

[0108] 본 발명은 파킨슨병, 다른 파킨슨 증후군 장애, 하지 불안 증후군 또는 도파민-반응성 긴장이상(DRD)을 치료하기 위한 치료의 부작용인 LID를 포함하는 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제에 기초한 치료의 심신을 약화시키는 임의의 부작용에 대한 가치 있는 새로운 치료를 가능하게 만든다.

[0109] 치료에 사용하기 위한 약제는 작은 분자이고 펩티드(예를 들어, 단백질)가 아니며, 이는 뇌 또는 CNS로 펩티드 활성 약제를 직접 투여하기 위한 정교한 전달 장치를 사용할 수 없는 핵심적 임상 세팅 밖에서 본 발명의 잠재적 유용성을 지지한다.

[0110] 파킨슨병, 다른 파킨슨 증후군 장애, 하지 불안 증후군 또는 DRD로 고통 받는 많은 환자들은 비교적 고령이고, 약하거나 어느 정도 불량한 일반적 건강 상태에 있기 때문에, 이들은 종종 다른 의학적, 신경학적 또는 정신의 학적 장애에 취약하다. 종종 다양한 다른 장애 또는 증상이 일어날 것을 어떤 확신을 갖고 예측할 수 없다. 본 발명에서 사용하기 위한 약제는 다양한 호르몬 및 다른 수용체에 대하여 현저하게 낮은 수준의 (길항)효능성 결합능을 나타내고 다양한 효소에 대한 효소 결합능이 없다. 따라서, 이들은 다른 활성 약제를 사용하는 광범위한 의학적 및 비-의학적 치료(예방을 포함하여)와 함께 사용하기에 적합하다. 본 발명 이전에는, 이러한 다른 장애 또는 증상, 또는 이들에 대한 개인의 감수성은 파킨슨병 환자의 맥락에서 LID를 포함하는 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 부작용의 치료를 종종 금지하였는데, 매우 종종 이 치료가 환자에서 다른 장애, 문제 또는 증상을 촉진하는 상당한 위험성을 수반하기 때문이다. 따라서, 이전 보다 쉽고 간단한 방식으로 광범위한 그룹의 환자에 적용 가능한 방식으로 이러한 장애 및 증상을 치료하는 데 있어서 본 발명의 유용성은 인류 건강의 중요한 영역에서 의학 및 건강 실무에서의 실질적인 진보를 나타낸다.

[0111] 본 발명은 다음의 설명을 사용하여 기술될 수 있다:

[0112] 1. E 및/또는 F 환 개환된 유도체를 포함하는, A/B-*cis* 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태로부터 선택되는 하나 이상의 약제의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 필요한 대상에서 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

[0113] 2. 설명 1에 따른 방법에서, L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애는 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제의 사용을 통한 도파민 작동 시스템의 과도자극과 관련된 중추 신경계의 장애로부터 선택된다.

[0114] 3. 설명 1 또는 설명 2에 따른 방법에서, L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애는 운동장애, 저혈압, 부정맥, 오심, 호흡 장애, 수면 장애(예를 들어, 기면, 불면증 및 생생한 꿈), 도파민 조절장애 증후군, 환각, 및 위험-부담, 도박 성향, 충동 제어 장애, 불안, 방향감각 상실 및 혼란과 같은 신경정신병적 문제, 정신병 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0115] 4. 위의 설명 중 어느 하나에 따른 방법에서, L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애는 L-

도파-유도된 운동장애이고, 대상은 파킨슨병, 다른 파킨슨 증후군 증상, 하지 불안 증후군 또는 도파민-반응성 긴장이상(DRD)에 대하여 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 치료를 받는 인간이다.

- [0116] 5. 위의 설명 중 어느 하나에 따른 방법에서, 방법은 정상 범위의 집단 내이고/하거나 진단 가능한 장애가 아닌 신경학적 또는 정신의학적 증상의 치료 또는 예방을 위한 비-치료적 방법과 함께 사용된다.
- [0117] 6. 위의 설명 중 어느 하나에 따른 방법에서, 방법은 대상에 대한 투여 지침의 임상적 제어가 없는 환경에서 사용된다.
- [0118] 7. 위의 설명 중 어느 하나에 따른 방법에서, 활성 약제는 살사사포게닌, 스밀라게닌, 에피살사사포게닌, 에피스밀라게닌, 티모사포닌 BII, 메타게닌, 사모게닌, 디오티게닌, 이소디오티게닌, 텍소게닌, 요노게닌, 맥소게닌 및 마르코게닌, 이들의 상응하는 에스테르, 에테르, 케톤 및 사포닌(글리코실화된) 유도체, 및 이의 E 및/또는 F 환 개환된 유도체로부터 선택된다.
- [0119] 8. 위의 설명 중 어느 하나에 따른 방법에서, 활성 약제는 살사사포게닌 및 스밀라게닌, 이들의 상응하는 에스테르, 에테르, 케톤 및 사포닌(글리코실화된) 유도체, 및 이의 E 및/또는 F 환 개환된 유도체로부터 선택된다.
- [0120] 9. 위의 설명 중 어느 하나에 따른 방법에서, 활성 약제는 대상에 있어서 도파민 결핍의 장애 또는 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 하나 이상의 치료적 약제의 투여와 연계하여 투여된다.
- [0121] 10. 설명 9에 따른 방법에서, 대상에 있어서 도파민 결핍의 장애 또는 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 하나 이상의 치료적 약제의 투여와 연계하여 투여되는 활성 약제는 살사사포게닌을 포함한다.
- [0122] 11. 설명 9에 따른 방법에서, 대상에 있어서 도파민 결핍의 장애 또는 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 하나 이상의 치료적 약제의 투여와 연계하여 투여되는 활성 약제는 스밀라게닌을 포함한다.
- [0123] 12. 설명 9, 10 또는 11에 따른 방법에서, 대상에 있어서 도파민 결핍의 장애 및 다른 도파민-반응성 장애의 치료를 위한 하나 이상의 치료적 약제는, 예를 들어 레보도파 및 카비도파와 같은 도파민 전구체; 예를 들어 도카파민, 트리펩티드 1(GHK 또는 Gly-His-Lys) 및 PRX1과 같은 도파민 프로드럭; 예를 들어 아포모르핀, 브로모크립틴, 카버골린, 리슈라이드, 퍼골라이드, 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴, 파도프루녹스, 아플린도어(DAB452) 및 PRX5와 같은 도파민 효능제 및 부분 효능제; 예를 들어 엔타카폰, 틀카폰과 같은 COMT 저해제; 예를 들어 셀레길린, 라사길린 및 사피나미드와 같은 MAO-B 저해제; 예를 들어 트리헥시페니딜, 벤즈트로핀 및 에토프로파진과 같은 항콜린제; 예를 들어 아만타딘과 같은 아다만탄; 예를 들어 이스라디핀과 같은 칼슘 채널 효능제; 예를 들어 이스트라데필린, 피파메졸(JP-1730), 비파데난트(BIIB014 또는 V2006), LuAA4707 및 프렐라데난트(SCH 420814)와 같은 아데노신 알파-2 수용체 길항제; 예를 들어 엑센딘-4와 같은 글루카곤-유사 웨პ티드-1 모방제; 예를 들어 FP0011과 같은 글루타메이트 분비 저해제; 예를 들어 ADX48621 및 ADX10059와 같은 대사성 글루타메이트 수용체 5 음성 알로스터릭 조절제(mGluR5 NAM); 예를 들어 AFQ056과 같은 대사성 글루타메이트 수용체 5(mGluR5) 길항제; 예를 들어 세라닥신과 같은 선택적 세로토닌 재흡취 저해제(SSRI); 예를 들어 코엔자임 Q10, 비타민 E 및 크레아티닌과 같은 항산화제; 예를 들어 메만틴과 같은 N-메틸-D-아스파테이트(NMDA) 수용체 길항제; 예를 들어 릴루졸과 같은 벤조티아졸; 예를 들어 PRX2와 같은 n-NOS 저해제; 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.
- [0124] 13. 위의 설명 중 어느 하나에 따른 방법에서, 하나 이상의 활성 약제는 대사성 보조제, 케톤체 농도를 증가시키는 화합물(케톤생성 화합물), 트리카복실산(TCA) 사이클 중간체, TCA 중간체로 생체내 전환 가능한 화합물, 에너지-증강 화합물 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 공동-약제와 함께 사용된다.
- [0125] 14. 위의 설명 중 어느 하나에 따른 방법에서, 하나 이상의 활성 약제는 활성 약제 및 임의의 적절한 부가적 성분을 포함하는 조성물, 예를 들어 약제학적 조성물(약제), 식품, 식품 보조제 또는 음료(예를 들어, 탄산 음료), 또는 화장품, 눈 또는 피부(예를 들어, 피부과용) 조성물과 같은 국소용 조성물로 투여된다.
- [0126] 15. 설명 14에 따른 방법에서, 하나 이상의 활성 약제는 조성물에서 활성약제를 용액 또는 혼탁액 또는 분산액으로 유지하기 위한 하나 이상의 가용화제 및/또는 혼탁화제 및/또는 분산제, 예를 들어 중간 사슬 트리글리세라이드(MCTs) 또는 중간 사슬 지방산(MCFA)과 함께 조성물 중에 존재한다.
- [0127] 16. 위의 설명 중 어느 하나에 따른 방법에서, 투여는 경구, 경비위(nasogastric), 직장, 경피, 비경구(예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내, 골수내 및 피부내 주사 또는 주입), 경비, 경점막, 이식, 질내, 국소, 벼컬(buccal) 및 설하로부터 선택되는 경로에 의해 일어난다.

- [0128] 17. 위의 설명 중 어느 하나에 따른 방법에서, 대상은 인간이다.
- [0129] 18. 위의 설명 중 어느 하나에 따른 방법에서, 투여는 구강을 통해 일어나고 대상은 인간이다.
- [0130] 19. 대상에 하나 이상의 약제의 유효량을 투여하는 것에 의해, 대상에서 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, E 및/또는 F 환 개환된 유도체를 포함하는, A/B-*cis* 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태로부터 선택되는 약제.
- [0131] 20. 설명 2 내지 18 중 어느 하나에서 정의되는 방법에 사용하기 위한, 설명 19에 따른 약제.
- [0132] 21. 대상에 조성물 중 하나 이상의 약제의 유효량을 투여하는 것에 의해, 대상에서 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, E 및/또는 F 환 개환된 유도체를 포함하는, A/B-*cis* 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태로부터 선택되는 하나 이상의 활성 약제를 포함하는 조성물.
- [0133] 22. 설명 2 내지 18 중 어느 하나에서 정의되는 방법에 사용하기 위한, 설명 21에 따른 조성물.
- [0134] 23. 대상에서 L-도파, 도파민 효능제 및/또는 도파민 증강제 유도된 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서, E 및/또는 F 환 개환된 유도체를 포함하는, A/B-*cis* 푸로스탄, 푸로스텐, 스피로스탄 및 스피로스텐 스테로이드 사포게닌 및 이의 에스테르, 에테르, 케톤 및 글리코실화된 형태로부터 선택되는 하나 이상의 약제의 용도.
- [0135] 24. 설명 23에 따른 용도에서, 의약은 설명 2 내지 18 중 어느 하나에서 정의되는 방법에 사용하기 위한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0136] **실시예**
- [0137] 다음 실시예에서 약자는 다음과 같이 사용된다: h=시간; min=분; s=초; s.c.=피하; p.o.=per ora(경구); w/v=중량/용적; v/v=용적/용적; b.i.d.=bis in die(1일 2회); s.e.=표준 오차.
- [0138] 다음 실시예는 스밀라게닌이 MPTP-병변 마카크(macaques)에서 L-도파 유도된 운동장애(LID)를 감소시키는 것을 보여준다.
- [0139] 10 마리의 암컷 사이노몰구스 원숭이(마카크)(*Macaca fascicularis*, 3.0-4.5 kg, 4-6년령)를 3 개월간 실험 세팅 및 과정에 적응시키고 모든 동물에서 기초 행동을 평가하였다. 마카크들은 중등도-표지의 안정적인 파킨슨병 증후군이 나타날 때까지 MPTP(0.2 mg/kg/일, s.c.)를 투여 받았다.
- [0140] MPTP의 대사물인 신경독소 MPP<sup>+</sup>에 의해 야기된 손상은 파킨슨병과 같은 신경퇴형성 질환에서 관찰되는 흑질선조체의 도파민 작동성 뉴런의 퇴행을 모방한다(*Myt in lineou et al*, *Science*, **225**, 529-531 (1984)). 이 독소에 의해 유도되는 가장 뚜렷한 생화학적 변화에는 흑질 치밀부 및 미상핵에서 도파민 및 이의 대사물의 증가된 농도(*Burns et al*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 4546-4550 (1983)) 및 흑질선조체의 시냅토솜 체제에서의 도파민 섭취의 감소(*Heikkila et al*, *J. Neurochem.*, **44**, 310-313 (1985))가 포함된다.
- [0141] 파킨슨병 장애가 안정화된 후, 마카크들은 19 주 동안 L-DOPA(Madopar, 20 mg/kg b.i.d., p.o.)를 투여 받았고, 이후 L-DOPA + 비히클(하이드록시프로필메틸 셀룰로스, HPMC, 0.5% w/v 포함 Tween 80, 0.2% v/v, 그룹 1, n = 5) 또는 L-DOPA + 스밀라게닌(20 mg/kg/일, p.o., 그룹 2, n = 5)를 18 주 동안 투여 받았다. 다음에 스밀라게닌을 10 주 동안 세척시키고(washed out) 모든 마카크들은 10 주 기간에 걸쳐 1일 2회 L-DOPA만을 투여 받았다.
- [0142] 10 주의 세척(washout) 이후, 마카크들에게 L-도파(6, 12, 20, 30 또는 40 mg/kg, p.o.) 또는 비히클을 시험하고, 다음 6 시간 시기에 걸쳐 처치를 알지 못하는 신경학자에 의해, 원숭이 운동장애 평가 척도를 사용하여 운동장애의 정도를 평가하였다. L-도파 또는 비히클 시험 전 날에 마카크들은 그 날의 두 번째 L-도파 투여를 받지 않았다(즉, 마카크들이 받은 마지막 L-도파 투여는 L-도파 또는 비히클 투여 전 24시간이었다). 각각의 마카크들은 실험 과정에 걸쳐 무작위 순으로 3일마다 한번씩 및 매일 시험을 받았다(비히클 및 L-도파, 6, 12, 20, 30 또는 40 mg/kg). 시험 일 사이에, 마카크들은 정상적으로 L-도파를 투여 받았다(20 mg/kg, b.i.d., p.o.).

[0143] 비히클 또는 L-도파(6 mg/kg) 시험시, 어느 그룹에서도 이어지는 6 시간에 걸쳐 어떠한 운동장애도 관찰되지 않았다. 그룹 1에서는, L-도파(12, 20, 30 또는 40 mg/kg) 시험 후, 마카크들은 30 mg/kg 용량까지 용량-의존성 운동장애를 나타내었다. 40 mg/kg의 L-도파에 따라서 나타나는 운동장애의 정도는 30 mg/kg의 L-도파에 의해 유도되는 정도와 유사하였다. 그룹 2에서는, L-도파(6 또는 12 mg/kg) 시험 후 어떠한 운동장애도 관찰되지 않았다. 그러나, 운동장애는 20, 30 또는 40 mg/kg의 L-도파 시험 이후에 관찰되었으며, 이들 용량에서 그룹 1에 비해 약한 운동장애가 있었다(표 1). L-도파의 모든 용량에서, 스밀라게닌-처리된 마카크들은 비히클 처리된 마카크 보다 유의적으로 낮은 운동장애(53% 감소)를 나타내었고( $p=0.0085$ ), 이 효과는 L-도파(30 mg/kg) 시험 이후에 가장 현저하였다(76% 감소,  $p<0.0001$ ).

[0144] [표 1] 비히클 및 스밀라게닌 처리된 마카크에서 LID의 요약. 마카크들은 L-도파 시험 전 18 주 동안의 스밀라게닌 투여 및 10 주의 스밀라게닌 세척을 받았다.

표 1

그룹	L-도파 (mg/kg)	시험후 각각의 예정된 기간(시간)에서의 LID 횟수							대응하는 비히클 그룹과 비교한 LID 감소%	대응하는 비히클 그룹과 비교한 유의성
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	합계		
비히클	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
비히클	6	0	0	0	0	0	0	0	-	-
비히클	12	5	4	0	0	0	0	9	-	-
비히클	20	30	31	24	4	0	0	89	-	-
비히클	30	25	94	53	6	0	0	178	-	-
비히클	40	38	65	54	16	0	0	173	-	-
합계	-	98	194	131	26	0	0	449	-	-
스밀라게닌	0	0	0	0	0	0	0	0	n.c	
스밀라게닌	6	0	0	0	0	0	0	0	n.c	
스밀라게닌	12	0	0	0	0	0	0	0	p=0.0417	
스밀라게닌	20	8	29	6	0	0	0	43	52	n.s
스밀라게닌	30	3	29	11	0	0	0	43	76	p<0.0001
스밀라게닌	40	8	56	48	14	0	0	126	27	n.s
합계	-	19	114	65	14	0	0	212	53	p=0.0085

[0145]

[0146] \* = 분석은 그룹과 시간을 인자로 하여 투-웨이 ANOVA를 사용해서 시행되었다. n.c=운동장애가 없어서 계산 불가능, n.s=유의성 없음( $p>0.05$ ).

[0147] 각각의 6 시간 관찰로부터 얻은 데이터는 추가로 온-타임(마카크가 운동완서를 보이지 않는 시간으로서 정의된)에 대하여 분석되었다. L-도파는 양쪽 그룹에서 온-타임의 양을 증가시켰고 총 온-타임은 양쪽 그룹에서 유의성 있는 차이( $p>0.05$ )가 없었다.

[0148] [표 2] 비히클 및 스밀라게닌 처리된 마카크에서 온-타임의 요약. 마카크들은 L-도파 시험 전 18 주 동안의 스밀라게닌 투여 및 10 주의 스밀라게닌 세척을 받았다.

## 표 2

그룹	L-도파 용량 (mg/kg)	온 타임에서 소비된 분 (평균±s.e.평균)	0 mg/kg L-도파로 정규화된 온-타임 % (mean ± s.e. mean)
비히클	0	130 ± 57	100
비히클	6	182 ± 72	140 ± 40
비히클	12	210 ± 61	162 ± 29
비히클	20	198 ± 67	152 ± 34
비히클	30	238 ± 47	183 ± 20
비히클	40	240 ± 50	185 ± 21
스밀라게닌	0	114 ± 43	100
스밀라게닌	6	134 ± 43	118 ± 32
스밀라게닌	12	126 ± 35	111 ± 28
스밀라게닌	20	178 ± 29	156 ± 16
스밀라게닌	30	224 ± 13	196 ± 6
스밀라게닌	40	230 ± 24	202 ± 10

[0149]

- [0150] 분석은 그룹과 L-도파 용량을 인자로 하여 투-웨이 ANOVA를 사용해서 시행되었다. 두 그룹 사이에 온-타임에서 어떠한 유의성 있는 차이( $p>0.05$ )가 없었다.
- [0151] 본 실험에서 사용된 MPTP-병변 및 L-도파 처리된 마카크는 L-도파-유도된 운동장애에 대한 허용되는 모델을 제공한다.
- [0152] 전술한 내용은 제한 없이 본 발명을 기술한다. 본 분야에서 통상적인 기술을 가진 자에게 자명할 것인 변화와 변형은 본원 및 관련 특허의 범위 내에 포함되도록 의도된다.