



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월03일
(11) 등록번호 10-2496390
(24) 등록일자 2023년02월01일

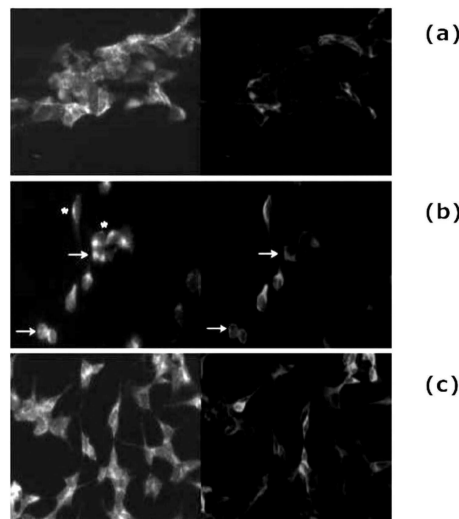
(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/201 (2006.01) A61K 35/644 (2015.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/201 (2013.01)
A61K 35/644 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7000415
(22) 출원일자(국제) 2015년06월05일
심사청구일자 2020년06월04일
(85) 번역문제출일자 2017년01월05일
(65) 공개번호 10-2017-0026457
(43) 공개일자 2017년03월08일
(86) 국제출원번호 PCT/AU2015/050310
(87) 국제공개번호 WO 2015/184509
국제공개일자 2015년12월10일
(30) 우선권주장
2014902173 2014년06월06일 오스트레일리아(AU)
(56) 선행기술조사문헌
EP02311472 A1
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 6 항
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 신경발달 질환 및 장애의 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 트랜스 10-HDA의 투여를 포함하는 신경 질환 및 장애의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명 방법은 포유동물에의서 후천적 또는 진행성 신경발달 장애 및 병태의 치료 및/또는 예방에서 유용하다. 더 구체적으로는, 자폐 범주성 장애와 같은 질환 및 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 방법이 본원에 교시된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 2300/00 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

W02007130581 A1

JP평성09067252 A

Cienc. Tecnol. Aliment, Campinas, 23(Supl):
62-65, 2003.

Biomedical Research, 28(5), 261-266, 2007.*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

유효량의 트랜스 10-히드록시-2-데센산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 자폐 범주성 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 약학 조성물로서, 트랜스 10-히드록시-2-데센산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 자폐 범주성 장애의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 포유동물에게 투여되는 것인, 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 자폐 범주성 장애가 자폐성 장애, 아스퍼거 장애, 소아기 붕괴성 장애 및 비전형성 전반적 발달 장애, 및 레트 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 것인, 약학 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 트랜스 10-히드록시-2-데센산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 로알 젤리 또는 로알 젤리 추출물로부터 유래된 것인, 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 치료 및/또는 예방은 트랜스 10-히드록시-2-데센산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 0.01~6000 mg/일, 0.1~5000 mg/일, 1~4000 mg/일, 10~3000 mg/일, 100~2000 mg/일, 또는 500~1500 mg/일 범위의 투여량으로 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 치료 및/또는 예방은 트랜스 10-히드록시-2-데센산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 0.5 mg/일, 1 mg/일, 5 mg/일, 10 mg/일, 50 mg/일, 100 mg/일, 250 mg/일, 500 mg/일, 750 mg/일, 1000 mg/일, 1500 mg/일 및 2000 mg/일에서 선택되는 투여량으로 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 포유동물은 인간인 약학 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 신경성 질환 및 장애의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명 방법은 포유동물에서의 후천적 또는 진행성 신경발달 장애 및 병태의 치료 및/또는 예방에 특히 유용하다. 더 구체적으로는, 자폐 범주성 장애와 같은 질환 및 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 방법이 본원에 교시된다.

배경 기술

[0002] 신경 질환 및 장애는 잠재적으로 쇠약하게 하는 병태이며 모든 연령의 사람들에게 영향을 줄 수 있다. 이러한 질환은 후천적 또는 선천적일 수 있다. 신경발달 장애는 뇌 또는 중추 신경계의 성장 및 발달 장애를 특징으로 하는 장애의 하위 집합이다. 이것은 개인에 대해 유의적인 정신적, 정서적, 신체적 및 경제적 영향을 미칠 수 있는 광범위한 장애 정도와 연관이 있다.

[0003] 후천적 신경 질환 또는 장애는 외력이 뇌에 손상을 야기하는 외상성일 수 있거나 또는 예컨대, 감염, 질환, 독성 효과, 산소 또는 포도당 부족으로 인한 손상일 수 있다. 선천적 신경 장애는 일반적으로 출생시 또는 출생

전에 존재하고 유전적 이상, 자궁 내의 환경, 형태 발달 오류, 감염 또는 염색체 이상의 결과일 수 있다. 신경 발달 장애는 후천적 또는 선천적일 수 있다. 본 발명에 따른 신경발달 질환 또는 장애는 예컨대 자폐 범주성 장애를 포함할 수 있다.

[0004] 자폐 범주성 장애(ASD)는 출생 150명 중 1명에 영향을 주는 산발적인 가족성 발달 장애의 컴플렉스 군으로서, 비정상적인 사회적 상호작용, 소통 장애, 사회적 상호작용 장애 및 제한된 반복적인 패턴의 행동, 관심 또는 활동을 특징으로 한다. ASD는 자폐성 장애, 아스퍼거 장애, 소아기 붕괴성 장애 및 비전형성 전반적 발달 장애(PDD-NOS) 및 레트 증후군을 포함한다. ASD의 병인은 잘 이해되어 있지 않고 단 하나의 구체적인 원인도 확인되지 않았다. 그러나, 유전학적, 태아기 및 주산기 요인, 신경해부학적 이상, 및 환경적 요인을 포함하는 특정 위험 인자가 ASD의 발달에 기여하는 것으로 생각되고 있다. 예컨대, 유전학적 근거는 일란성(MZ) 쌍둥이에서 70%가 넘는 유사성 및 군집에 비하여 형제자매에서 증가되는 위험성에 의해 입증되고 있다.

[0005] 자폐 범주성 장애는 매우 가변적인 신경발달 장애로서, 하나의 증상이 아니라 전형적으로 유아기 또는 아동기에 최초로 나타나는 다수의 특징적인 증상에 의해 구별된다. 관련 증상들은 6월령 이후에 시작되어, 2살 또는 3살 무렵에 확립되고, 성인기를 통해 계속될 수 있다.

[0006] ASD는 대략 5.5:1의 비율로 여성보다 남성에서 더 통상적이다. 놀랍게도, 반성 유전 ASD 관련 유전자인 뉴로기닌 3에서만 돌연변이는 ASD 환자에서 드문데 ASD 연쇄 또는 GWAS 연구에서 어떤 다른 반성 유전 유전자도 지금까지 확인되지 않았다. 그러나, CYP19A1(에스트로겐을 합성하는 효소인 아로마타제를 코딩) 유전자를 발현시키는 성적 이형성 너는 15q23-q25 7에서의 암시적 ASD 연쇄에서 19Mb만 떨어져 있다. 최근, ASD 환자에서 아로마타제 발현이 저하된다고 보고되었다. 또한, CYP19A1이 읽기, 말하기 및 언어에 연루된 인간 인지 기능에 대한 후보 유전자라고 보고되었다.

[0007] 지금까지, ASD에 대해 치유법이 존재하지 않고 단 하나의 효과적인 치료도 확인되지 않았다. 자폐 범주성 장애에 대한 최근의 치료는 생활 및 기능적 독립성의 질을 향상시키고 관련 결손 및 가족의 고통을 감소시키는 것을 목적으로 한다. 특징의 경우에, 교육 또는 행동 요법이 기능을 개선시키고 증상 중증도를 감소시킬 수 있다. 행동 요법 외에, ASD의 증상들을 구체적으로 감소시키기 위하여 행동 치료가 실패적일 때 사회적 통합성 및 기능에 개입하는 가변적 성공 정도의 다른 다수의 상이한 약제들이 사용되어 왔다. 이러한 약제는 항정신성 약물, 항경련제, 항우울제, 자극제 및 항정신병약을 포함한다. 그러나, ASD 환자가 빈번히 약에 대해 비전형적으로 반응하거나 또는 처방된 약이 다른 부작용을 가질 수 있다. 단 하나의 약제도 사회적 및 소통 장애와 같은 ASD의 핵심 증상들을 없애거나 역전시키는 것으로 알려져 있지 않다.

[0008] 따라서, ASD와 같은 신경발달 장애의 치료 및/또는 예방 방법 또는 신규한 치료제를 개발하는 것이 지속적으로 필요하다.

선행기술문헌

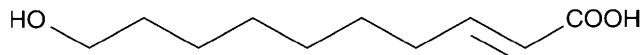
특허문헌

- (특허문헌 0001) 1. 국제공개공보 WO2007/130581
(특허문헌 0002) 2. 중국특허공개공보 제103816307호
(특허문헌 0003) 3. 일본특허공개공보 특개평09-067252호

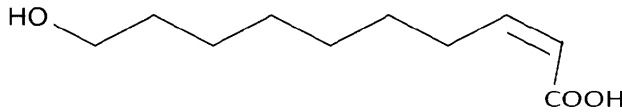
발명의 내용

[0009] 본 출원의 출원인은 놀랍게도 10-HDA, 10-히드록시-2-데센산(10-HDA)을 함유하는 조성물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염이 중추 신경계의 질환 또는 장애, 특히, 자폐 범주성 장애와 같은 신경발달 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 효과적인 치료를 제공한다는 것을 발견하였다.

[0010] 여왕벌산이라고도 불리는 10-HDA는 지방산이며 여왕벌 유충 및 성충의 영양에 이용되는 꿀벌 분비물인 로얄 젤리의 주 성분이다. 트랜스 또는 (E) 10-HDA는 이하의 구조를 가진다:



이것은 이하의 구조를 갖는 시스 또는 (Z) 10-HDA의 구조와 반대이다:



본 명세서 전체를 통해 10-HDA에 관한 언급은 본 발명자들이 본 발명의 맥락에서 본 화합물의 활성 형태라고 판단한 본 화합물의 트랜스 또는 (E) 이성질체 형태에 대한 언급을 의미하는 것으로 의도된다.

본 발명의 한 양태에서는, 중추 신경계 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방이 필요한 포유동물에게 유효량의 10-히드록시-2-데센산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 중추 신경계 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방 방법이 제공된다.

하나 이상의 실시양태에서, 중추 신경계 질환 또는 장애는 후천적 신경발달 질환 또는 장애, 선천적 신경발달 질환 또는 장애, 또는 관련 병태를 포함하는 신경발달 질환 또는 장애일 수 있다.

본 발명과 관련 있는 질환 또는 장애의 예는 자폐 범주성 장애, 태아 알코올 스펙트럼 장애, 계발적 협조 장애를 포함하는 운동 장애, 정형적 운동 장애 및 투렛 증후군을 포함하는 틱 장애, 뇌성 마비를 야기하는 것과 같은 선천적 손상, 소통, 발화 및 언어 장애, 취약 X 증후군과 같은 유전적 장애, 다운 증후군, 및 주의력 결핍 과잉 행동 장애를 포함한다.

하나 이상의 실시양태에서, 신경발달 장애는 자폐 범주성 장애, 특히 자폐성 장애, 아스퍼거 장애, 소아기 붕괴성 장애 및 비전형적 전반적 발달 장애, 및 레트 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 자폐 범주성 장애일 수 있다.

다른 양태에서, 본 발명에 따른 10-히드록시-2-데센산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 조성물로서 투여될 수 있다. 예컨대, 조성물은 로얄 젤리, 로얄 젤리 추출물, 또는 로얄 젤리에서 유도되는 조성물일 수 있다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 ASD를 포함하는 신경발달 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조에서의 10-히드록시-2-데센산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다.

본 명세서에서 임의의 선행 기술에 대한 언급은, 선행 기술이 통상의 일반 지식의 일부를 형성한다는 인식 또는 어떤 형태의 시사가 아니며 이로써 해석되어서는 안된다.

도면의 간단한 설명

도 1: 인간 신경아세포종 SH-SY5Y 세포에서 아로마타제 발현에 대한 BPA 및 10-HDA의 효과. 정상적인 상태에서, SH-SY5Y 세포는, 소포체에서의 막 결합 단백질이고 면역화학염색에 의해 세포 내에 실질적으로 분포된 녹색 반점 스테이닝으로서 나타나는 아로마타제를 발현시킨다. 25 μ g/L의 비스페놀 A의 존재에서 아로마타제는 응집체가 된다. 비스페놀 A의 효과는 10HDA의 첨가에 의해 개선될 수 있다. (a) +0 μ g/L BPA (비히클) - 세포질 내에 신경 돌기를 따라 작은 "도트"로서 균일하게 분포되는 아로마타제의 뚜렷한 스테이닝(녹색). 다수의 건강한 세포가 덮개 유리의 표면적에 걸쳐 균일하게 분포되어 있다. B-튜불린(적색)이 세포질 및 신경 돌기 전체를 통해 많이 발현된다. (b) +25 μ g/L BPA - 몇몇 세포 군집이 그 신경 돌기를 잃기 시작한다(황색 화살표). β -튜불린 발현 감소가 또한 그 신경 돌기를 잃은 대부분의 세포에서 관찰되었다. 아로마타제 응집체가 그 신경 돌기를 잃은 이들 세포들에서 형성되기 시작한다(아스테릭스). (c) +25 μ g/L BPA +1 mM 10 HDA - 세포질 전체를 통해 양호한 신경 돌기 성장 및 균일한 아로마타제 분포가 관찰되었다. 10HDA의 첨가는 아로마타제 및 신경 돌기의 발현 패턴에 대한 BPA의 효과를 개선시킨다.

도 2: 수컷 ArKO 및 BPA 발현 마우스의 자폐증 유사 거동. A. 사회적 상호작용 연구; B. 초음파 발성; C. 수컷 털 손질 빈도; D. 수컷 털 손질 지속시간; E. 챗바퀴 활동성; 및 F. BPA 발현 자손에 대한 사회적 상호작용 연구.

도 3: 표준 입체학 방법에 의해 계측한, 자궁난소내 아로마타제-GFP 양성 뉴론에 대한 BPA 발현의 효과

도 4: BPA 발현 마우스에 대한 10-HDA의 효과의, 사회적 상호작용 및 전기생리학 / 수상돌기 길이 연구. A. 이 유 후 수컷 BPA-발현 마우스에 10-HDA를 매일 주사; B. 10-HDA 치료 중단 후 3개월; C. 처음 중단 후 10-HDA의 후속 재투여; D. 3주의 10-HDA 치료 후 BPA 발현 수컷 자손에서 관찰되는 과도한 털 손질; E. 대조군의 중앙 편도체에서 뉴런의 저항력, BPA 및 BPE + 10-HDA 치료받은 마우스; 및 F. 대조군에서 뉴런의 기저 수상돌기 길이, BPA 및 BPE + 10-HDA 치료받은 마우스.

도 5-9: 수컷 마우스 배 태아의 1차 피질 세포 배양에서 BPA 및 10-HDA의 효과의 생체의 분석

도 10: 독성 BPA 노출로부터 NSC-34 세포를 보호하는 데 있어 시스 및 트랜스 10-HDA 활성의 비교를 나타내는 막대 그래프로서, 여기서 DMSO는 DMSO 비히클에만 노출된 세포를 반영하고 -ve는 10-HDA가 없을 때 BPA에 노출된 음성 대조군 세포를 반영한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] 본 발명은 중추 신경계 질환 또는 장애의 치료가 필요한 포유동물에게 유효량의 10-HDA를 투여하는 것을 포함하는 중추 신경계 질환 또는 장애의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0025] 본 발명 방법은 유리하게는 신경 장애의 핵심 증상, 특히 ASD와 같은 신경발달 장애와 연관된 증상의 경감을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명 방법은 유리하게는 예컨대 사회적 상호작용 부족과 같은 자폐증의 증상 강도 경감을 제공한다.
- [0026] 본 화합물은 예방적 의미로 투여될 수 있으나, 사람이 이러한 치료를 필요로 하고 있는 것이 바람직하다.
- [0027] "신경발달 병태", "신경발달 장애" 또는 "신경발달 질환"이란 말은 상호대체적으로 사용되며, 신경학적 기반의 인지적, 정서적 및 행동적 장애를 특징으로 하는 병태를 언급하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0028] 한 실시양태에서, 상기 신경발달 병태는 자폐증을 포함하는 ASD의 하나 이상의 증상을 특징으로 하는 병태이다.
- [0029] 본원에서 사용될 때, 용어 자폐 범주성 장애(ASD)는 당업자에게 명백하며 2013년 5월 공개된 정신 장애 진단 및 통계 편람 5(DSM-5)에 정의된 바와 같은 자폐성 장애, 아스퍼거 장애, 소아기 붕괴성 장애 및 비전형성 전반적 발달 장애(PDD-NOS) 및 레트 증후군을 포함한다. 정신 장애 진단 및 통계 편람 5는 3가지 주요 진단 기준의 존재에 의해 ASD 진단의 개요를 제시한다:
- [0030] a) **사회적 기능 장애**: 사회적 그룹에서 빠지거나 회피;
- [0031] b) **소통 부족**: 언어 발달 장애, 정형적이거나 지연된 반향 언어의 사용, 및 대화 유지 곤란을 포함; 및
- [0032] c) **반복적인 정형적 행동**: 과도하고 중복적인 활동.
- [0033] "ASD의 특징적인 증상"에 대한 언급은 ASD를 앓고 있는 개인에서 일어날 수 있는 임의의 하나 이상의 증상에 대한 언급으로서 이해되어야 한다. 이들 증상은 질환 경과 전체를 통해 뚜렷하거나 또는 전이적으로 또는 주기적으로만 뚜렷할 수 있다. 예컨대, 한 개인은 특정의 환경적 신호 또는 스트레스 요인에 대한 반응으로 심각한 사회적 기능 장애를 나타낼 수 있다. 대상 증상이 반드시 ASD를 앓고 있는 모든 개인에 의해 나타나지 않을 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 예컨대, 몇몇 사람들은 언어 발달 장애와 같은 소통 부족을 겪을 수 있다. 그러나, 본 발명의 목적에서, 얼마나 많은 또는 적은 ASD 환자가 실제로 주어진 증상을 나타내는가와 무관하게 임의의 이러한 증상이 이 정의에 의해 포함된다. 본 발명을 임의의 하나의 이론 또는 행동 방식에 한정함 없이, ASD와 가장 통상적으로 관련되는 증상은 사회적 기능 장애 및 소통 부족을 포함한다.
- [0034] ASD의 특징적인 사회적 기능 장애의 예는 이하를 포함하나 이에 한정되지 않는다:
- [0035] • 12 월령까지 이름에 응답하지 않음;
- [0036] • 눈맞춤을 피함;
- [0037] • 혼자 놀기를 좋아함;
- [0038] • 타인과 관심을 공유하지 않음;
- [0039] • 원하는 목표를 달성하기 위해서만 상호작용함;

- [0040] · 무표정 또는 부적절한 표정;
- [0041] · 개인 공간 경계를 이해하지 못함;
- [0042] · 신체적 접촉을 피하거나 저항함;
- [0043] · 괴로울 때 다른 사람에 의해 위로받지 않음; 또는
- [0044] · 다른 사람들의 감정을 이해하고 자신의 감정에 대해 말하는 것을 곤란해 함.
- [0045] ASD의 특징적인 소통 부족의 예는 이하를 포함하나 이에 한정되지 않는다:
- [0046] · 발화 및 언어 기술 지연;
- [0047] · 단어 또는 구를 거듭 반복(반향 언어);
- [0048] · 대명사의 반전(예컨대, "나" 대신 "너"라 말함);
- [0049] · 질문에 대해 관련 없는 대답을 함;
- [0050] · 지적하지 않거나 지적에 응답하지 않음;
- [0051] · 몸짓을 거의 또는 전혀 사용하지 않음(예컨대, 손을 흔들어 인사하지 않음);
- [0052] · 생기 없는, 로봇과 같은 또는 노래하는 목소리로 말함;
- [0053] · 놀이를 하지 않음(예컨대, 인형에게 "먹이는" 놀이를 하지 않음); 또는
- [0054] · 농담, 빈정댐 또는 놀림을 이해하지 못함.
- [0055] 반복적인 동작과 관련하여, 이것은 거듭 반복될 수 있는 행동을 포함한다. 이것은 신체의 일부 또는 전신 또는 심지어 물체 또는 완구를 동반할 수 있다. 예컨대, ASD 환자들은 많은 시간 동안 팔을 파다파다하거나 좌우로 흔들 수 있다. 이들은 반복적으로 등을 켜고 끄거나 장난감 차의 바퀴를 회전시킬 수 있다. 이들 유형의 활동은 자기 자극 또는 "흥분"이라고 기술되었다.
- [0056] ASD 환자들은 종종 판에 박힌 일을 잘한다. 그 날의 통상적인 패턴의 변화는 ASD 환자에게 있어 매우 곤란한 것일 수 있다. 특히 환경이 친숙하지 않은 경우, 이들은 "제어를 잃을" 수 있고 "당황"하거나 짜증을 낸다.
- [0057] ASD 환자는 이상하거나 불필요하게 인식될 수 있는 판에 박힌 일을 행할 수 있다. 예컨대, ASD를 앓고 있는 개인은 그가 지나가는 건물의 모든 창문을 보려고 하거나 비디오를 항상 프리뷰 및 크레디트를 포함하여 처음부터 끝까지 보고 싶어할 수 있다. 이들 유형의 판에 박힌 일에서의 일탈은 심한 불만 및 짜증을 야기할 수 있다.
- [0058] ASD 환자들이 나타내는 증상 면에서 상기 환자들 사이에 상당한 변동이 있을 수 있다는 사실 외에도, 이들 증상들 중 하나 이상을 특징으로 하는 다른 신경발달 병태 및 장애가 존재한다는 것도 이해되어야 한다. 예컨대 ASD 환자들이 나타내는 사회성 부족 및 소통 곤란은 또한 태아 알코올 스펙트럼 장애 또는 다운 증후군을 가진 환자에서 통상 관찰된다. 따라서, ASD의 특징적인 하나 이상의 특징을 특징으로 하는 병태에 대한 언급은 이들 증상들 중 하나 이상을 특징으로 하는 임의의 신경발달 병태에 대한 언급으로서 이해되어야 한다.
- [0059] 한 실시양태에서, 상기 병태는 ASD의 하나 이상의 증상을 특징으로 하는 병태이다.
- [0060] 다른 실시양태에서, 상기 병태는 자폐증이다.
- [0061] 본 발명은 부분적으로는 ASD 환자에서 아로마타제 발현이 낮아졌다는 최근의 보고에 근거를 둔다. 이것을 고려하여, 이론에 한정되고자 하지 않고, 아로마타제 녹아웃 마우스(ArKO) 모델이 ASD-유사 행동 장애를 포함하는 ASD의 주요 진단 거동 및 증상의 일부를 반영하는 행동적 표현형을 나타낼 수 있다고 가정하였다. 본 발명자들은 정상적으로 기능하는 아로마타제가 수컷 아로마타제 녹아웃(ArKO) 마우스에서 ASD-유사 행동 장애에 관여한다는 것을 입증하였는데, 이것은 인간 군집에서 여성보다 남성에서 더 보편적이라는 관찰과 일치한다.
- [0062] 수컷 ArKO 마우스가 나타내는 행동적 표현형이 추가의 비교 연구를 위한 기준으로서 이용되었다. 특히, 본 발명자들은 또한 추후의 자폐증 유사 행동의 발달에 있어서 폴리카보네이트 플라스틱 및 에폭시 수지의 제조에 사용되는 비스페놀 A(BPA)에의 환경적 노출의 역할을 조사하였다. 이 목적에서, ASD 유사 특징을 나타내는 ArKO 마우스가, BPA에의 노출 효과를 조사하기 위한 비교 도구로서 제공되었다.
- [0063] 본원에서 사용될 때 용어 "포유동물"은 인간, 영장류, 가축(예컨대, 말, 소, 양, 돼지, 당나귀), 실험실 실험

동물(예컨대, 마우스, 래트, 기니아 피그), 반려 동물(예컨대, 개, 고양이) 및 사로잡힌 야생 동물(예컨대, 캥거루, 사슴, 여우)을 포함한다. 바람직하게는, 포유동물은 인간이다.

[0064] 상기 언급된 병태 중 어느 것에 대하여, 본 발명의 방법이 예방으로 또는 급성 증상의 경감을 위해 사용될 수 있다는 것은 명백하다. 따라서, 본원에서 "치료" 등에 대한 언급은 이러한 예방적 치료 및 급성 상태의 치료를 포함하는 것으로 이해될 수 있다.

[0065] 본원에서 사용될 때 용어 "시사하는"은 치료에 대해 동일하거나 유사한 임상적 징후 또는 반응을 보이거나 보일 수 있는 대상체의 군 또는 군집에 대한 한 대상체의 친밀한 연합 또는 연계를 의미한다. 예컨대, ASD의 임상적 징후는 ASD의 증상에 의해 포함된다.

[0066] 당업자는 항우울 효과가 나타나기 전 초기 치료 단계에서의 불안 고조 및 유도기를 포함하는 전통적인 항정신병 및 항우울 약의 투여에 있어서의 어려움에 익숙할 것이다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 10-HDA, 약학적으로 허용가능한 염 또는 10-HDA를 포함하는 조성물은 전통적인 약에 대한 대체 또는 치환으로서 이것을 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다고 고려된다. 다른 실시양태에서, 10-HDA, 약학적으로 허용가능한 염 또는 10-HDA를 포함하는 조성물은 전통적인 약에 대한 보충 또는 부가로서 이것을 필요로 하는 대상에게 투여될 수 있다고 고려된다. 또 다른 실시양태에서, 10-HDA 또는 10-HDA를 포함하는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 부가적 요법이 없을 때 이것을 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다고 고려된다. 또 다른 실시양태에서, 10-HDA, 10-HDA를 포함하는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 행동 또는 인지 요법과 함께 또는 이것에 대한 부가로서 이것을 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다고 고려된다.

[0067] 전통적인 약을 10-HDA, 10-HDA를 포함하는 조성물, 또는 약학적으로 허용가능한 염으로 대체하는 것은, 특히 전통적인 약이 하나 이상의 부작용(예컨대, 실언, 경련, 불안, 자살성 사고 등)과 관련이 있는 경우 유리할 수 있다. 약의 예는 당업자에게 공지되어 있으며 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI), 항정신병약, 항우울약, 리튬 및 다른 기분 안정화제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0068] 다른 실시양태에서, 본 화합물은 정신병, 우울 또는 불안과 같은 증상을 해결하기 위하여 별개의 시간 기간 동안 전통적인 약과 함께 이것을 필요로 하는 대상에게 투여되며, 전통적인 치료를 계속하면서 옵션으로 본 발명 추출물 및 단리 화합물에 의한 불연속적 치료를 한다. 또 다른 실시양태에서, 이것을 필요로 하는 사람은 치료 기간 동안 본원에 개시된 화합물 및 (순차적으로 또는 조합으로 투여되는) 하나 이상의 전통적인 약 양쪽으로 치료될 수 있다. 이러한 병용 요법은 예컨대 부가적 또는 상승적 치료 효과가 요망되는 경우 특히 유용할 수 있다.

[0069] 장애 또는 질환과 관련하여 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 장애 또는 질환의 원인 및/또는 영향의 경감 또는 제거를 의미한다. 본원에서 사용될 때, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은, 하나 이상의 치료제(예컨대, 본 발명의 화합물 또는 조성물과 같은 하나 이상의 치료제)의 투여에 의한, 병태의 진행, 심각성 및/또는 지속의 경감 또는 개선, 또는 상기 병태의 하나 이상의 증상(예컨대, 하나 이상의 인식할 수 있는 증상)의 개선(즉, 병태의 "치유"가 아닌 "관리")을 의미한다. 특정 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 본원에 개시된 병태의 1 이상의 측정가능한 물리적 파라미터의 향상을 의미한다. 다른 실시양태에서 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 예컨대 인식할 수 있는 증상의 안정화에 의해 물리적으로 또는 예컨대 물리적 파라미터의 안정화에 의해 생리적으로 또는 둘다에 의해 본원에 개시된 병태의 진행을 억제하는 것을 의미한다.

[0070] 요망되는 치료 활성 또는 효과는 일반적으로 치료하고자 하는 병태에 따라 달라진다. 예컨대, 대상이 조현병 치료를 받는 경우, 치료 효과는 불안, 자살성 사고, 인지 장애, 식욕 손실, 기분 및/또는 비활동성을 포함하나 이에 한정되지 않는 조현병의 1 이상의 임상적 증상의 경감일 수 있다. 대상이 ASD 치료를 받는 경우, 치료 효과는 사회 기능 장애, 상동증, 반복 행동 및 소통 부족의 경감을 포함하나 이에 한정되지 않는 ASD의 1 이상의 임상적 증상의 경감일 수 있다.

[0071] 본원에서 사용될 때 용어 "예방하는" 및 "예방"은 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발현을 미리 회피 또는 방지하기 위해 약을 투여하는 것을 의미한다. 의학계 당업자는 용어 "예방하다"가 절대적인 용어가 아님을 인식하고 있다. 의학계에서 이것은 병태의 가능성 또는 심각성 또는 병태의 증상을 실질적으로 감소시키기 위해 약물을 예방적으로 투여하는 것을 의미하는 것으로 이해되는데 이것이 본 개시에서 의도되는 의미이다. 본 분야의 표준 교과서인 Physician's Desk에서 사용될 때, 장애 또는 질환과 관련하여 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질환 또는 장애가 완전히 나타나기 전에 질환 또는 장애의 원인, 영향, 증상 또는 진행을 방지하는 것을 의미한다.

- [0072] 본 발명의 화합물은 이것을 필요로 하는 사람에게 치료 유효량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 치료적으로 효과적인 양 또는 예방적으로 효과적인 양이다. 용어 "치료 유효량"은 본원에서 사용될 때 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상가가 추구하는 조직, 계, 동물 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물의 양을 의미한다. 투여되는 화합물의 치료 유효량은 이러한 고려에 의해 지배되며 질환 또는 장애 또는 하나 이상의 그 증상의 개선, 치유 또는 치료에 필요한 최소량이다. 용어 "예방 유효량"은 질환 또는 장애에 걸릴 기회를 방지 또는 실질적으로 경감시키거나 또는 질환 또는 장애에 걸리기 전에 질환 또는 장애의 심각성을 감소시키거나 또는 증상이 발발하기 전에 그 증상 중 하나 이상의 심각성을 감소시키는 데 효과적인 양을 의미한다. 대체로, 예방적 측정치는 (질환 또는 증상의 발발을 예방하기 위한) 1차적 예방 및 (질환 또는 증상이 이미 발발하였고 환자가 이 과정의 악화에 대하여 보호되는) 2차적 예방으로 나뉜다.
- [0073] 본원에서 사용될 때, 용어 "유효량"은 요망되는 투약 방침에 따라 투여될 때요망되는 치료 활성을 제공하는 화합물의 양을 의미한다. 투약은 몇분, 몇시간, 며칠, 몇주, 몇달 또는 몇년의 간격으로 또는 이들 기간 중 어느 하나에 걸쳐 연속적으로 이루어질 수 있다. 적합한 투여량은 투여량마다 체중 1 kg당 약 0.1 ng 내지 체중 1 kg당 100 g의 범위 내에 있다. 투여량은 투여량마다 체중 1 kg당 1 μ g 내지 10 g의 범위 내에 있을 수 있고, 예컨대 투여량마다 체중 1 kg당 1 mg 내지 1000 mg의 범위 내이다. 한 실시양태에서, 투여량은 투여량마다 체중 1 kg당 1 mg 내지 500 mg의 범위 내에 있을 수 있다. 다른 실시양태에서, 투여량은 투여량마다 체중 1 kg당 1 mg 내지 250 mg의 범위 내에 있을 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 투여량은 투여량마다 체중 1 kg당 1 mg 내지 200 mg의 범위 내, 예컨대 투여량마다 체중당 50 mg 이하일 수 있다.
- [0074] 본 발명의 화합물, 조성물 또는 제제와 관련하여 용어 "투여자", "투여하는" 또는 "투여"는 치료를 필요로 하는 동물의 전신에 화합물을 도입하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 다른 활성제와 조합하여 제공되는 경우, "투여" 및 이의 변형은 각각 본 화합물과 다른 활성제의 동시 및/또는 순차 도입을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0075] 특정 실시양태에서, 70 kg의 성인에게 1일 1회 이상 투여하기 위한 화합물의 유효량은 단위제형당 약 0.0001 mg 내지 약 4000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 3000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 200 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1500 mg, 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 1000 mg의 화합물을 포함할 수 있다.
- [0076] 특정 실시양태에서, 본 발명의 추출물 및/또는 화합물은 요망되는 치료 효과를 얻기 위하여 1일 1회 이상 매일 대상 체중 kg당 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 및 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg을 전달하기에 충분한 투여량 레벨에 있을 수 있다.
- [0077] 적합한 투여량 및 투약 방침은 담당의가 결정할 수 있고 치료할 구체적인 병태, 병태의 중증도 및 대상의 연령, 건강 및 체중에 따라 달라질 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 용량 범위는 제공되는 약학 조성물을 성인에게 투여하기 위한 지침을 제공하는 것임을 이해할 것이다. 예컨대, 어린이 또는 청소년에게 투여되는 양은 의사 또는 업계의 숙련자가 결정할 수 있으며 성인에게 투여되는 양과 동일하거나 이보다 더 낮을 수 있다.
- [0078] 본 발명의 화합물은 단위 용량 또는 일련의 용량으로 투여될 수 있다. 본 화합물은 단독으로 투여될 수 있으나, 일부 실시양태에서는 조성물로서, 바람직하게는 약학 조성물로서 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 조성물의 제형화는 당업자에게 잘 알려져 있다. 이러한 조성물은 임의의 적합한 담체, 희석제 또는 부형제를 함유할 수 있다. 이들은 모든 종래의 용매, 분산 매질, 필러, 고체 담체, 코팅, 항진균제와 항균제, 피부 침투제, 계면 활성제, 등장제 및 흡수제 등을 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 다른 보충적인 생리학적 활성제를 포함할 수 있음을 이해할 것이다.
- [0079] 본 발명의 화합물 및 연관 약학 조성물은 병용 요법에서 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 사용될 수 있다. 활성제가 별도의 제형으로 존재하는, 1 초과의 활성제에 의한 병용 치료의 경우, 활성제들은 별도로 또는 함께 투여될 수 있다. 또한, 한 요소의 투여는 다른 제제의 투여 전, 다른 제제의 투여와 동시에 또는 다른 제제의 투여 후일 수 있다.
- [0080] 다른 제제와 동시 투여되는 경우, 예컨대, 다른 항정신병, 항경련 또는 항우울 약과 함께 동시 투여되는 경우, 제2 제제의 "유효량"은 사용되는 약물의 유형에 따라 달라질 것이다. 적합한 투여량은 승인된 제제에 대해 공지되어 있으며 대상의 병태, 치료할 병태(들)의 유형 및 사용되는 화합물, 추출물 또는 조성물의 양에 따라 당업자에 의해 조절될 수 있다. 양이 명시적으로 기재되어 있지 않은 경우, 유효량은 추산되어야 한다. 예컨대, 본

원에 개시된 화합물은 약 0.01 내지 약 10,000 mg/kg 체중/일, 약 0.01 내지 약 5000 mg/kg 체중/일, 약 0.01 내지 약 3000 mg/kg 체중/일, 약 0.01 내지 약 1000 mg/kg 체중/일, 약 0.01 내지 약 500 mg/kg 체중/일, 약 0.01 내지 약 300 mg/kg 체중/일, 약 0.01 내지 약 100 mg/kg 체중/일의 투여량 범위로 대상에게 투여될 수 있다.

[0081] 본원에서 사용될 때 "병용 요법"이란 말은, 제1 양의 10-HDA, 본원에 개시된 바와 같은 10-HDA를 포함하는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 제2 양의 추가의 적합한 치료제를 사용하는, 유효량의 투여를 가리키는 것으로 이해된다.

[0082] 특정 실시양태에서, 10-HDA, 또는 본원에 개시된 바와 같은 10-HDA를 포함하는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 추가의 치료제는, 각각 유효량으로 투여된다(즉, 각각, 단독으로 투여되는 경우 치료 효과적 일 양으로). 다른 실시양태에서, 10-HDA, 또는 본원에 개시된 바와 같은 10-HDA를 포함하는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 추가의 치료제는 각각 단독으로는 치료 효과를 제공하지 않는 양(효과미달 용량)으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서는, 추가의 치료제는 효과미달 용량으로 투여되면서, 10-HDA, 또는 본원에 개시된 바와 같은 10-HDA를 포함하는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 유효량으로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서는, 추가의 치료제는 유효량으로 투여되면서, 10-HDA, 또는 본원에 개시된 바와 같은 10-HDA를 포함하는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 효과미달 용량으로 투여될 수 있다.

[0083] 본원에서 사용될 때, 용어 "병용" 또는 "동시 투여"는 1 초과의 치료제(예컨대, 하나 이상의 예방 및/또는 치료 제제)의 사용을 가리키기 위해 상호대체적으로 사용될 수 있다. 상기 용어의 사용은 치료제(예컨대, 예방 및/또는 치료 제제)가 이를 필요로 하는 사람에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다.

[0084] 동시 투여는 예컨대 제1 및 제2 양의 고정 비율을 갖는 캡슐 또는 정제와 같은 하나의 약학 조성물로 또는 각각에 대해 별개의 다수의 캡슐 또는 정제로 제1 및 제2 양의 치료 화합물을 실질적으로 동시에 투여하는 것을 포함한다. 또한, 이러한 동시 투여는 각 화합물을 어떤 순서로든 순차적으로 사용하는 것도 포함한다. 동시 투여가 제1 양의 10-HDA, 또는 본원에 개시된 바와 같은 10-HDA를 포함하는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 제2 양의 추가의 치료제의 별도 투여를 수반하는 경우, 이들은 요망되는 치료 효과를 갖도록 시간적으로 충분히 근접하여 투여된다. 예컨대, 요망되는 치료 효과를 달성할 수 있는 각각의 투여 사이의 시간 기간은 수 분 내지 수 시간 범위일 수 있고 효능, 용해도, 생체이용률, 혈장 반감기 및 카이네틱 프로파일과 같은 각 화합물의 특성을 고려하여 결정할 수 있다. 예컨대, 10-HDA, 또는 본원에 개시된 바와 같은 10-HDA를 포함하는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 제2 치료제는 서로 약 24 시간 이내에, 서로 약 16 시간 이내에, 서로 약 8 시간 이내에, 서로 약 4 시간 이내에, 서로 약 1 시간 이내에 또는 서로 약 30분 이내에 임의의 순서로 투여될 수 있다.

[0085] 본 발명에 따른, 10-HDA, 또는 10-HDA를 포함하는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 경장(예컨대, 경구), 비경구, 정맥내, 근내, 동맥내, 골수내, 척추강내, 피하, 심실내, 경피, 피내, 직장, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고, 크림 및/또는 액체에 의해), 점막, 비강, 협측, 설하를 포함하는 임의의 경로에 의해; 기관내 설치, 기관지 설치 및/또는 흡인에 의해; 및/또는 경구 스프레이, 비강 스프레이 및/또는 에어로졸로서 투여될 수 있다. 구체적으로, 고려되는 경로는 경구 투여, 정맥내 투여(예컨대, 전신 정맥 주사), 혈액 및/또는 림프 공급을 통한 국소적 투여, 및/또는 병변 부위로의 직접 투여이다. 일반적으로, 가장 적절한 투여 경로는 제제의 성질(예컨대, 위장관 환경에서의 그 안정성), 및/또는 대상의 상태(예컨대, 대상이 경구 투여를 견딜 수 있는지 여부)를 포함하는 여러가지 요인에 따라 달라질 것이다. 특정 실시양태에서, 10-HDA, 또는 본 발명의 10-HDA를 포함하는 조성물은 경구 투여된다.

[0086] 유효량을 달성하기에 필요한 화합물의 정확한 양은, 예컨대, 대상체의 종, 연령 및 일반 상태, 부작용 또는 장애의 강도, 특정 화합물(들)의 실제, 투여 방식 등에 따라 대상체마다 다를 것이다. 요망되는 투여량은 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 격일로, 3일마다, 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 전달될 수 있다. 특정 실시양태에서, 요망되는 투여량은 다회 투여(예컨대, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회, 13회, 14회 또는 그 이상의 투여)를 이용하여 전달될 수 있다.

[0087] 담체가 사용되는 경우, 담체는 조성물의 다른 성분과 상용성이고 대상체에 대해 해롭지 않다는 의미에서 약학적으로 "허용가능"하여야 한다. 조성물은 경구, 직장, 비강, 국소(협측 및 설하 포함), 질 또는 비경구(피하, 근내, 정맥내 및 피내 포함) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 조성물은 편리하게는 단위 제형으로 제공될 수 있고 제약 업계에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 활성 성분을 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고

체 담체 또는 둘다와 균일하고 균질하게 결합시킨 후 필요하다면 생성물을 성형함으로써 제조된다.

- [0088] 약학적으로 허용가능한 부형제는 요망되는 구체적인 제형에 적합한 임의의 및 모든 용매, 희석제 또는 다른 액체 비히클, 분산제, 현탁 조제, 계면활성제, 등장제, 증점 또는 유화 제제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 약학 조성물 제제의 제형화 및/또는 제조에 있어서의 일반적인 고려는 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 6판, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21판 (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)]에서 찾아볼 수 있다.
- [0089] 본원에 개시된 약학 조성물은 약리학 분야에 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 본 발명의 화합물("활성 성분")을 담체 및/또는 하나 이상의 다른 보조 성분과 결합시키는 단계 및 이후 필요하고/필요하거나 요망된다면 생성물을 요망되는 단위 또는 다회 용량 단위로 성형 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.
- [0090] 약학 조성물은 벌크로, 단위 용량 및/또는 복수의 단위 용량으로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 본원에서 사용될 때, "단위 용량"은 소정량의 활성 성분을 포함하는 약학 조성물의 개별적 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여되는 활성 성분의 투여량 및/또는 예컨대 이러한 투여량의 2분의 1 또는 3분의 1과 같은 이러한 투여량의 편리한 분율과 같다.
- [0091] 본 발명의 약학 조성물에서 활성 성분, 약학적으로 허용가능한 부형제, 및/또는 임의의 추가의 성분의 상대적 양은 치료받는 대상의 실체, 체격 및/또는 상태에 따라 그리고 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 예컨대, 조성물은 0.1% 내지 100%(w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0092] 본 발명의 10-HDA가 경구 투여를 위한 것인 일부 실시양태에서, 이것은 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 사제 또는 정제와 같은 별개의 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 수제 또는 비수제 액체 중 현탁액 또는 용액으로서; 또는 수중유 유액 또는 유중수 유액으로서 제조될 수 있다. 10-HDA는 또한 볼루스, 연약 또는 페이스 트로서 제공될 수 있다.
- [0093] 10-HDA가 정제로서 제형화되는 일부 실시양태에서, 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 임의로 결합제(예컨대, 불활성 희석제, 보존제 붕해제(예컨대, 글리콜 산나트륨전분, 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 가교결합된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스) 계면활성제 또는 분산제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태로 활성 성분을 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 몰딩 정제는 불활성 액체 희석제로 적신 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계로 몰딩하여 제조될 수 있다. 이 정제를 임의로 코팅 또는 스코팅하고, 원하는 방출 프로필을 제공하기 위하여 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로오스를 가변적 비율로 사용하여 활성 성분의 서방 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화할 수 있다. 정제에 임의로 장용성 코팅을 제공하여 위 이외의 장 부분에서의 방출을 제공할 수 있다.
- [0094] 일부 실시양태에서, 본 발명의 10-HDA 또는 10-HDA를 포함하는 조성물은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐로 싸인 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 알약 및 과립과 같은 고체 제형은 장용성 코팅, 방출 제어 코팅 및 제약 업계에 잘 알려진 다른 코팅과 같은 코팅 및 외피를 갖게 제조될 수 있다. 이러한 고체 제형에서 활성 성분은 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 같은 1 이상의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 이러한 제형은 통상의 실시에서와 같이 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예컨대, 타정 윤활제 및 스테아르산마그네슘 및 미세정질 셀룰로오스와 같은 다른 타정 조제를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 제형은 완충제를 포함할 수 있다. 이것은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고 활성 성분(들)을 오직 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 고분자 물질 및 왁스를 포함한다.
- [0095] 본 발명의 10-HDA가 경구 및 비경구 투여용 액체 제형으로서 투여되는 일부 실시양태에서, 이러한 제형은 약학적으로 허용가능한 에멀션, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함할 수 있다. 활성 성분에 더하여, 액체 제형은 예컨대 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 탄산에틸, 아세트산 에틸, 벤질 알콜, 벤조산벤질, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(예컨대, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로프루피루알, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르과 같은 유화제, 및 이들의 혼합물과 같은 업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제를 포함할 수 있다. 불활성 희석제 외에, 경구 조성물은 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제 및 방향제와 같은 보조제를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 특정 실시양태에서, 본 발명의 10-HDA는 Cremophor™, 알콜, 오일, 변성유, 글리콜, 폴리소르베이트, 시클로덱스트린, 폴리머, 및 이들의 혼합물

과 같은 가용화제와 혼합된다.

- [0096] 본 발명의 10-HDA 또는 10-HDA를 포함하는 조성물이 원칙적으로 입으로 투여되는 일부 실시양태에서, 적합한 제형은 향미 베이스, 통상 수크로오스 및 아카시아 또는 트래커겐스 겔에 활성 성분을 포함하는 로젠지; 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로오스 및 아카시아 겔과 같은 불활성 베이스에 활성 성분을 포함하는 당의정; 및 적합한 액체 담체에 활성 성분을 포함하는 구강 청결제를 포함할 수 있다.
- [0097] 본 발명의 10-HDA 또는 10-HDA를 포함하는 조성물이 국소적으로 피부에 투여되는 일부 실시양태에서, 적합한 제형은 임의의 적합한 담체 또는 베이스에 추출물 또는 성분 화합물을 용해 또는 현탁시키는 것을 포함할 수 있고 로션, 젤, 크림, 페이스트, 연고 등의 형태일 수 있다. 적합한 담체는 광유, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌, 에멀시파잉 왁스, 소르비탄모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알콜, 및 물을 포함한다. 본 발명의 추출물 또는 성분 화합물을 투여하기 위해 경피 패치도 사용될 수 있다.
- [0098] 본 발명의 10-HDA 또는 10-HDA를 포함하는 조성물이 직장 투여를 위한 것인 일부 실시양태에서, 적합한 제형은 예컨대 코코아 버터, 글리세린, 젤라틴 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 적합한 베이스를 갖는 좌약을 포함할 수 있다.
- [0099] 본 발명의 10-HDA 또는 10-HDA를 포함하는 조성물이 질 투여를 위한 것인 일부 실시양태에서, 적합한 제형은 활성 성분 이외에 업계에서 적절하다고 공지된 바와 같은 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제제를 포함할 수 있다.
- [0100] 본 발명의 10-HDA 또는 10-HDA를 포함하는 조성물이 비경구 투여를 위한 것인 일부 실시양태에서, 적합한 제형은 항산화제, 완충제, 살균제 및 조성물을 의도하는 수용체의 혈액과 등장성이 되게 하는 용액을 함유할 수 있는 수계 및 비수계 등장성 살균 주사액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수계 및 비수계 살균 현탁액을 포함할 수 있다. 화합물은 단위 용량 또는 다회 용량 밀봉 용기, 예컨대, 앰플 및 바이알에 제공될 수 있고, 사용 직전에, 살균 액체 담체, 예컨대 주사용수를 첨가하지만 하면 되는 냉동 건조(동결건조)된 상태로 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 상기 개시한 종류의 살균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다. 주사가 가능한 제제는 예컨대, 1,3-부탄디올 중 용액과 같은 비경구적으로 허용가능한 비독성 희석제 또는 용액 중의 주사가 가능한 살균 용액, 현탁액 또는 유액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 살균 고정유가 종래 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이 목적에서 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 블랜드 고정유를 사용할 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사가 가능한 제제에 사용된다. 주사가 가능한 제제는 예컨대 세균 보유 필터를 통한 여과에 의해 또는 살균제를 사용 전에 살균수 또는 다른 주사가 가능한 살균 매질에 용해 또는 분산될 수 있는 살균 고체 조성물의 형태로 포함시킴으로써 살균될 수 있다.
- [0101] 특정 실시양태에서, 단위 용량 조성물은 본원에서 상기 개시한 바와 같은 1일 용량 또는 단위 1일 서브 용량 또는 이의 적절한 분획의 활성 성분을 함유하는 것들이다.
- [0102] 활성 성분인 10-HDA에 더하여, 본 발명의 10-HDA를 포함하는 조성물은 해당 조성물의 유형을 고려한 업계 종래의 다른 제제를 포함할 수 있음을 이해하여야 한다. 예컨대, 경구 투여에 적합한 것들은 결합제, 감미제, 증점제, 향미제 봉해제, 코팅제, 보존제, 윤활제 및/또는 시간 지연제와 같은 추가의 제제를 포함할 수 있다. 적합한 감미제는 수크로오스, 락토오스, 글루코오스, 아스파르탐 또는 사카린을 포함한다. 적합한 봉해제는 옥수수 전분, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 크산탄 겔, 벤토나이트, 알긴산 또는 한천을 포함한다. 적합한 향미제는 페퍼민트유, 윈터그린유, 체리, 오렌지 또는 라즈베리 향미를 포함한다. 적합한 코팅제는 아크릴산 및/또는 메타크릴산 및/또는 이들의 에스테르의 중합체 또는 공중합체, 왁스, 지방 알콜, 제인, 셀락 또는 그루텐을 포함한다. 적합한 보존제는 벤조산나트륨, 비타민 E, 알파-토코페롤, 아스코르브산, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤 또는 중아황산나트륨을 포함한다. 적합한 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 올레산나트륨, 염화나트륨 또는 탈크를 포함한다. 적합한 시간 지연제는 글리세릴모노스테아레이트 또는 글리세릴디스테아레이트를 포함한다.
- [0103] 본원에서 사용될 때 "약학적으로 허용가능한 염"이란 말은 제공된 화합물의 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염을 의미한다. 의약에서 사용하기 위해, 제공된 화합물의 염은 약학적으로 허용가능한 염이다. 그러나, 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조에 다른 염이 유용할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 업계에 잘 알려져 있다. 예컨대, Berge 등은 본원에 그 전문이 참고로 포함되어 있는 문헌[J. Pharm.

Sci. (1977) 66:1-19]에서 약학적으로 허용가능한 염을 상세히 개시하고 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 다른 카운터 이온과 같은 다른 분자의 포함을 동반한다. 카운터 이온은 모 화합물의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 또한, 약학적으로 허용가능한 염은 그 구조에 1 초과와 하전된 원자를 가질 수 있다. 모 약물에 다수의 하전된 원자가 존재하는 경우, 그 약학적으로 허용가능한 염은 다수의 카운터 이온을 가지며 일부 경우 이들은 동일한 카운터 이온 또는 상이한 카운터 이온일 수 있다. 따라서, 약학적으로 허용가능한 염은 모 화합물에 하나 이상의 하전된 원자를 가질 수 있고/있거나 하나 이상의 카운터 이온을 가질 수 있다.

[0104] 본원에 개시된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기에서 유도되는 것들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 인시츄로 제조될 수 있다. 다른 실시양태에서 염은 별도의 합성 단계에서 유리 형태의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0105] 제공된 화합물이 산성이거나 충분히 산성인 생물학적 등가체를 함유하는 경우, 적합한 "약학적으로 허용가능한 염"은 무기 염기 및 유기 염기를 포함하는 약학적으로 허용가능한 비독성 염기로부터 제조되는 염을 의미한다. 무기 염기로부터 유도되는 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제1철, 제2철, 리튬, 마그네슘, 망간 염, 망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 특정 실시양태는 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 유기 비독성 염기로부터 유도되는 염은 1급, 2급 및 3급 아민의 염, 자연 발생적 치환 아민을 포함하는 치환 아민, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리리민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브롬, 트리에틸아민, 트리메틸아민트리프로필아민, 트로메타민 등과 같은 환식 아민 및 염기성 이온 교환 수지를 포함한다. $N^+(C_{1-4} \text{ 알킬})_4$ 와 같은 4급 암모늄 염도 포함된다.

[0106] 상기 개시한 약학적으로 허용가능한 염 및 다른 일반적인 약학적으로 허용가능한 염의 제조는 Berge 등의 문헌("Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1977:66:1-19)에 더 완전히 개시되어 있다.

[0107] 본원에 개시된 10-HDA 제제 또는 10-HDA를 포함하는 조성물은 키트에 함유될 수 있다. 키트는 각각 개별적으로 포장되거나 제형화된 단위 또는 다회 용량의 2 이상의 제제 또는 조합으로 포장되거나 제형화된 단위 또는 다회 용량의 2 이상의 제제를 포함할 수 있다. 따라서, 하나 이상의 제제는 제1 용기에 제공될 수 있고, 키트는 임의로 제2 용기에 하나 이상의 제제를 포함할 수 있다. 용기 또는 용기들은 패키지 안에 배치되고, 패키지는 임의로 투여 또는 투약 지침서를 포함할 수 있다. 키트는 제제 및 희석제 또는 제제용 다른 수단의 투여를 위한 주사기 또는 다른 수단과 같은 추가의 부품을 포함할 수 있다. 따라서, 키트는 a) 본원에 개시된 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체, 비히클 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물; 및 b) 용기 또는 포장을 포함할 수 있다. 키트는 본원에 개시된 하나 이상의 방법(예컨대 본원에 개시된 하나 이상의 질환 및 장애의 예방 또는 치료)에서 약학 조성물을 사용하는 방법을 설명하는 지침서를 임의로 포함할 수 있다. 키트는 병용 치료 용도로 본원에 개시된 하나 이상의 추가의 제제, 약학적으로 허용가능한 담체, 비히클 또는 희석제를 포함하는 제2 약학 조성물을 임의로 포함할 수 있다. 키트에 함유된 10-HDA를 포함하는 약학 조성물 및 제2 약학 조성물은 임의로 동일한 약학 조성물로 조합될 수 있다.

[0108] 키트는 약학 조성물을 함유하기 위한 용기 또는 포장을 포함하며 분할된 병 또는 분할된 호일 패키지과 같은 분할된 용기를 또한 포함할 수 있다. 용기는 예컨대 종이 또는 판지 박스, 유리 또는 플라스틱 병 또는 단지, 재밀봉가능한 백(예컨대, 상이한 용기에 넣기 위한 정제의 "리필" 보유용), 또는 치료 스케줄에 따라 팩으로부터 짜내는 개별 용량을 포함하는 블리스터 팩일 수 있다. 단일 제형을 시판하기 위해서 1 초과와 용기를 단일 패키지에 함께 사용할 수 있는 것이 가능하다. 예컨대, 정제를 병에 넣고 이 병을 박스에 넣을 수 있다.

[0109] 키트의 한 예는 소위 블리스터 팩이다. 블리스터 팩은 포장 산업에서 잘 알려져 있으며 약학적 단위 제형(정제, 캡슐 등)의 포장에 널리 사용된다. 블리스터 팩은 일반적으로 바람직하게는 투명 플라스틱 재료의 호일로 피복된 비교적 강성 재료의 시트로 이루어진다. 포장 공정 동안, 리세스가 플라스틱 호일에 형성된다. 리세스는 포장되는 개개의 정제 또는 캡슐의 크기 및 형상을 가지거나 포장되는 다수의 정제 및/또는 캡슐을 수용하기 위한 크기 및 형상을 가질 수 있다. 이어서, 정제 및 캡슐은 리세스에 놓여지고 상대적으로 강성 재료의 시트는 리세스가 형성되는 방향으로부터 반대인 호일 면에서 플라스틱 호일에 대하여 밀봉된다. 그 결과, 정제 및 캡슐은 플라스틱 호일과 시트 사이의 리세스에 원하는 바에 따라 개별적으로 밀봉되거나 집합적으로 밀봉된다. 바람직하게는 시트의 강도는 리세스에 손으로 압력을 가함으로써 리세스 부분에서 시트에 개구부가 형성되어 블리스터 팩으로부터 정제 또는 캡슐이 분리될 수 있는 정도이다. 이후 정제 또는 캡슐을 상기 개구를 통해 분리할 수 있

다.

- [0110] 의사, 약사 또는 대상을 위해 약을 복용하는 때에 관한 지침 및/또는 정보를 포함하는 기재된 메모리 에이드(memory-aid)를 제공하는 것이 바람직할 수 있다. "1일 용량"은 소정 일에 하나의 정제 또는 캡슐 또는 몇개의 정제 또는 캡슐을 복용하는 것일 수 있다. 키트가 별도의 조성물들을 함유하는 경우, 키트의 하나의 또는 그 이상의 조성물의 1일 용량은 1개의 정제 또는 캡슐로 이루어질 수 있고 한편 키트의 다른 하나의 또는 그 이상의 조성물의 1일 용량은 수개의 정제 또는 캡슐로 이루어질 수 있다. 키트는 의도하는 사용 순서로 한번에 하나씩 일일 용량을 분배하도록 설계된 분배기의 형태를 취할 수 있다. 분배기는 메모리 에이드를 구비하여 방침의 준수를 더 용이하게 할 수 있다. 이러한 메모리 에이드의 예는 분배된 일일 용량의 회수를 나타내는 기계식 카운터이다. 이러한 메모리 에이드의 다른 예는 액정 판독과 결합된 배터리 동력 마이크로칩 메모리 또는 예컨대 최근 일일 용량이 복용된 날짜를 읽고/읽거나 다음 용량이 복용될 때를 상기시켜 주는 가청 리마인더이다.
- [0111] 10-HDA의 전구약물인 임의의 화합물도 본 발명의 범위 및 사상에 속한다는 것을 이해할 것이다. 용어 "전구약물"은 그 최광의의 의미로 사용되며 생체내에서 본 발명의 화합물로 전환되는 유도체들을 포함한다. 이러한 유도체는 당업자에게 용이하게 떠오를 것이다.
- [0112] 또한, 10-HDA는 결정형으로 유리 화합물로서 또는 용매화물(예컨대, 수화물)로서 존재할 수 있다고 인정되며 두 형태 모두 본 발명의 범위에 속한다고 의도된다. 용매화 방법은 일반적으로 업계에 공지되어 있다.
- [0113] 또한, 그 구조에 비추어 본 발명에 따른 10-HDA는 호변이성을 거칠 수 있다고 인정된다. 따라서, 본 발명의 10-HDA의 모든 가능한 호변 이성질체는 본 발명의 범위 및 사상에 속한다.
- [0114] 본원에 사용될 때, 용어 "로부터 유도된"은 특정 정수 또는 정수 군이 명시된 화학종에서 유래되었지만 반드시 명시된 공급원으로부터 직접 얻어진 것은 아니라는 것을 나타내는 것으로 해석된다. 예컨대, 10-HDA는 로얄 젤리에서 유도되었을 수 있으나, 반드시 명시된 공급원으로부터 직접 얻어졌을 필요는 없다. 또한, 본원에서 사용될 때 단수 형태는 문맥상 명백히 달리 지시하지 않는 한 복수의 대상을 포함한다.
- [0115] 당업자는 본원에 개시된 발명은 구체적으로 개시된 것 이외의 변형 및 변경의 대상이 된다는 것을 알 것이다. 본원에 개시된 본 발명은 이러한 모든 변형 및 변경을 포함하는 것으로 이해될 수 있다. 본 발명은 또한 본 명세서에 지칭 또는 지시된 이러한 모든 단계, 특징, 방법, 조성물 및 화합물을 개별적으로 또는 함께 포함하며, 임의의 2 이상의 상기 단계 또는 특징의 임의의 및 모든 조합을 포함한다.
- [0116] 본 명세서 및 이하의 청구범위를 통해, 문맥상 달리 요구하지 않는 한, 단어 "포함한다", 및 "포함하다" 및 "포함하는"과 같은 변형은, 기재된 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 군을 포함하지만 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 군을 배제하지 않음을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0117] 이제 본 발명의 특정 실시양태를, 예시의 목적으로만 의도되고 앞서 개시한 일반론의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는 이하의 실시예를 참조하여 개시하기로 한다.
- [0118] **실시예**
- [0119] **실시예 1: 인간 신경 세포에서의 아로마타제 발현에 대한 BPA 및 10-HDA의 효과**
- [0120] 인간 신경아세포종 SHY-SY-5Y 세포를 95% 공기 및 5% CO₂의 습한 분위기에서 37℃에서 10%의 가열 비활성화된 태아 소 혈청, 1%의 페니실린 및 1%의 L-글루타민을 보충한 둘베코 변성 이글 배지에서 배양하였다. 아로마타제에 특이적인 항체에 의한 면역화학염색을 이용하여 이들 세포에서 아로마타제의 편재화를 검출할 수 있다. 정상 상태에서, 아로마타제는 소포체내 막 결합 단백질이기 때문에 세포 전체를 통해 점형 스테이닝으로 나타난다. 25 µg/L의 비스페놀 A(BPA)의 존재하에, 아로마타제는 응집체를 형성하고 그 기능을 잃는다. 10-HDA의 첨가는 아로마타제에 대한 비스페놀 A의 변성 효과에 대해 보호할 수 있다. 이들은 세포에서 아로마타제의 부정적 효과 및 아로마타제에 대한 10-HDA의 보호 효과를 입증하였다.
- [0121] **실시예 2: 생체내 마우스 모델**
- [0122] 아로마타제는 마우스 중앙 편도체에서 높은 수준으로 발현되며 동일 영역은 스트레인저 마우스와의 상호작용에 의해 활성화된다. 인간에서, 아로마타제는 또한 편도체에서 고도로 발현되며 fMRI 연구는 편도체가 대조군보다 ASD 환자에서 덜 활성화됨을 시사한다. 아로마타제 녹아웃 마우스(ArKO) 모델은 예컨대 ASD-유사 행동 장애를 포함하는 ASD의 주요 진단적 거동 및 증상의 일부를 반영하는 행동적 표현형을 나타낼 수 있다고 상정되었다.
- [0123] 따라서, 발성 부족, 충동적 털 손질 및 사회적 상호작용 부족을 포함하는 핵심적 자폐증 유사 특징을 나타내는

아로마타제 결손 마우스 모델(ArKO)을 발달시켰다(도 2; A 내지 E). 아로마타제가 녹아웃될 때, 테스토스테론은 ArKO 마우스의 혈청에 축적되고 에스트로겐 수용체 작용제에 의해 저하될 수 없다.

[0124] 구체적으로, 발명자들은 정상적으로 기능하는 아로마타제의 부족이 수컷 ArKO (아로마타제 녹아웃) 마우스에서는 ASD-유사 행동 장애에 관여하지만 암컷 ArKO 마우스에서는 그렇지 않다는 것을 발견하였다.

[0125] i) 비정상적 사회적 상호작용(도 2A): 어린 (4주령) 수컷 ArKO 마우스는 야생형 수컷 마우스(WT)보다 스트레인저 마우스를 탐색하는 데 유의적으로 적은 시간을 소비하는 것으로 발견되었다. 반대로, 암컷 ArKO 및 WT 마우스는 스트레인저 마우스에 대하여 비슷한 양의 시간을 소비하는 것으로 발견되었다.

[0126] ii) 초음파 발성 부족(도 2B): 수컷 ArKO 9일령 새끼는 한 배에서 난 새끼들에서 분리될 때 수컷 WT 한배 새끼들보다 유의적으로 적게 발성하는 것으로 발견되었다.

[0127] iii) 반복적 행동: 워터 미스트 분무 투여 후 20분 동안 측정하였을 때, 수컷 ArKO 마우스는 WT 및 암컷 ArKO 마우스에 비하여 더 빈번히(도 2C) 그리고 더 긴 시간 동안(도 2D) 털 손질을 하는 것으로 발견되었다. 수컷 ArKO 마우스는 또한 WT 및 암컷 ArKO 마우스와 비교할 때 쳇바퀴에서 유의적으로 더 많은 시간을 소비하는 것으로 발견되었다(도 2E).

[0128] 본 발명자들은 (폴리카보네이트 플라스틱 및 에폭시 수지의 제조에 사용되는) 비스페놀 A(BPA)는 생체외에서 아로마타제를 변성시킬 수 있음을 입증하였다(도 1). 따라서, 추가의 연구를 행하여 자폐증 유사 거동의 추후 발달에 있어서 비스페놀 A(BPA)에의 환경적 노출의 역할을 조사하였다. BPA에의 노출 효과를 조사하는 추가의 연구에서, 핵심적인 ASD-유사 특징을 나타내는 ArKO 마우스를 비교로서 이용하였다.

[0129] 중간-임태의(즉 배아 일수 10.5 내지 14.5) 임신한 마우스에게 BPA(50 μ g/kg)를 투여하였다. 얻어지는 WT 수컷 자손은 수컷 ArKO 마우스(도 2F)와 유사한 ASD-유사 행동을 나타내는 것으로 발견되었다. 구체적으로, 수컷 자손은 대조군 수컷 자손(비히클 노출) 또는 BPA 노출된 암컷 자손보다 스트레인저 마우스와 유의적으로 더 적은 시간을 소비하였다. 또한, BPA에 노출된 수컷 자손은 중앙 편도체에서 13.5% 더 적은 뉴런을 갖는 것으로 발견되었는데, 이것은 검시 입체학에 의해 검출되는 바와 같이 성장기 및 성체 자폐증 뇌의 편도체에서 관찰되는 약 15%의 뉴런 개수 감소에 부합한다. 추가의 연구를 행하여 자궁난소내 아로마타제-GFP 양성 뉴런의 개수에 대한 BPA 노출의 효과를 조사하였다(도 3). 중앙 편도체는 사회적 상호작용 및 고도로 발현되는 아로마타제에 관여한다. BPA에의 노출 후, 아로마타제-GFP 양성 뉴런의 개수는 표준 입체학 방법에 의해 측정할 때 유의적으로 감소되었다.

[0130] 실시예 4: 10-HDA로 치료된 생체내 마우스 모델

[0131] 실시예 2에 개시된 바와 같이, 자폐증 유사 행동을 보이는 마우스는 암컷 야생형 FVBN 마우스와 수컷 CYP19-GFP 마우스를 짝짓기 한 후 50 μ g/kg/일의 BPA를 임태 10.5일 내지 14.5일에 피하 주사하여 만들었다.

[0132] 이유 후, 대조군 및 BPA 노출된 새끼에게 매일 10-HDA(0 및 500 μ g/kg/일; 염수에 용해)를 최대 6주 동안 복강 내 주사하였다. 처음에 6개 배 새끼들에 대하여 3주간 매일의 치료 후 불안, 기억, 사회적 상호작용(도 4A) 및 자발적 털 손질에 대해 연구하였다.

[0133] 임의의 주어진 동물의 개개의 표현형 또는 치료에 대해 모르는 연구자들에 의해 데이터를 수집하였다. 행동 연구에 대한 기준으로서 두 기준, 즉, 사회적 상호작용 및 자발적 털 손질 활동을 평가하였다.

[0134] 사회적 상호작용 연구와 관련하여, 각 챔버에 접근할 수 있도록 분리벽에 통로를 갖는 3 챔버 투명 플라스틱 상자인 사회성 시험 상자에 시험 마우스를 넣었다. 각각의 사이드 챔버는 와이어 케이지를 포함하였다. 시험 마우스를 3 기간에 걸쳐 평가하였다. 기간 1에서는, 시험 마우스를 중간 챔버에 넣고 10분 동안 3 챔버 모두를 탐색하게 두었다. 기간 2에서는, 친숙하지 않은 동일한 성별 및 연령의 마우스(스트레인저 1)를 중앙 챔버의 어느 한 쪽 와이어 케이지에 가두고, 시험 마우스가 10분 동안 전체 사회성 시험 상자를 탐색하도록 두었다. 기간 3에서는, 시험 마우스가 이미 조사한 이제는 친숙한 마우스(스트레인저 1)와 친숙하지 않은 새로운 마우스(스트레인저 2) 사이에서 선택하도록, 친숙하지 않은 새로운 마우스를 비어 있던 와이어 케이지에 넣었다. 마우스의 움직임을 기록하고 TopScan 비디오 추적 시스템을 이용하여 추적하였다. 각 챔버에서의 지속시간, 각 와이어 케이지를 냄새 맡는 데 소비한 시간, 및 챔버간 이동 회수를 분석하였다.

[0135] 반복적 활동의 측정으로서 자발적인 털 손질 활동을 이용하였다. 마우스의 자발적 털 손질을 상기 개시한 기간 1 및 3 챔버 연구 동안 TopScan 비디오 추적 시스템에 의해 기록하였다. 털 손질의 지속시간 및 빈도는 측정 과

라미터였고 블라인드로 분석되었다.

[0136] 행동 시험 후, 3달 동안 모든 치료를 중단하고, 동물의 행동을 다시 시험하였는데(도 4B) 이것은 10HDA 치료 중단이 BPA 노출된 수컷 동물에서 사회적 상호작용 부족의 발현을 유도했음을 보여준다. 이후 수컷 동물에 3주 동안 상기 개시한 바와 같이 비히클 또는 10-HDA를 재투여하고, 다시 행동 연구를 하였다(도 4C). 50 μ g/kg/일의 BPA 노출된 수컷 자손에서 관찰되는 과도한 털 손질이 10-HDA 치료에 의해 개선되었다(도 4D). 결과는 BPA 노출된 동물에서 10-HDA가 사회적 상호작용 부족 및 자폐증 유사 행동을 개선할 수 있음을 입증하였다.

[0137] 행동 연구 후, 동물들을 희생시키고 편도체의 아로마타제 세포의 패치 클램핑에 의해 뇌 슬라이드로부터 전기생리학적 데이터를 수집하였다. BPA 노출이 뉴런의 저항성을 감소시키고 10-HDA 치료가 저항성을 정상으로 복구하였음이 입증되었다(도 4E). 10-HDA 치료는 또한 체성 감각 피질의 뉴런의 수상돌기 길이를 정상 길이로 복구하였다(도 4F).

[0138] **실시예 5: 수컷 마우스 배 태아의 1차 피질 세포 배양에서 BPA 및 10-HDA 효과의 생체의 분석**

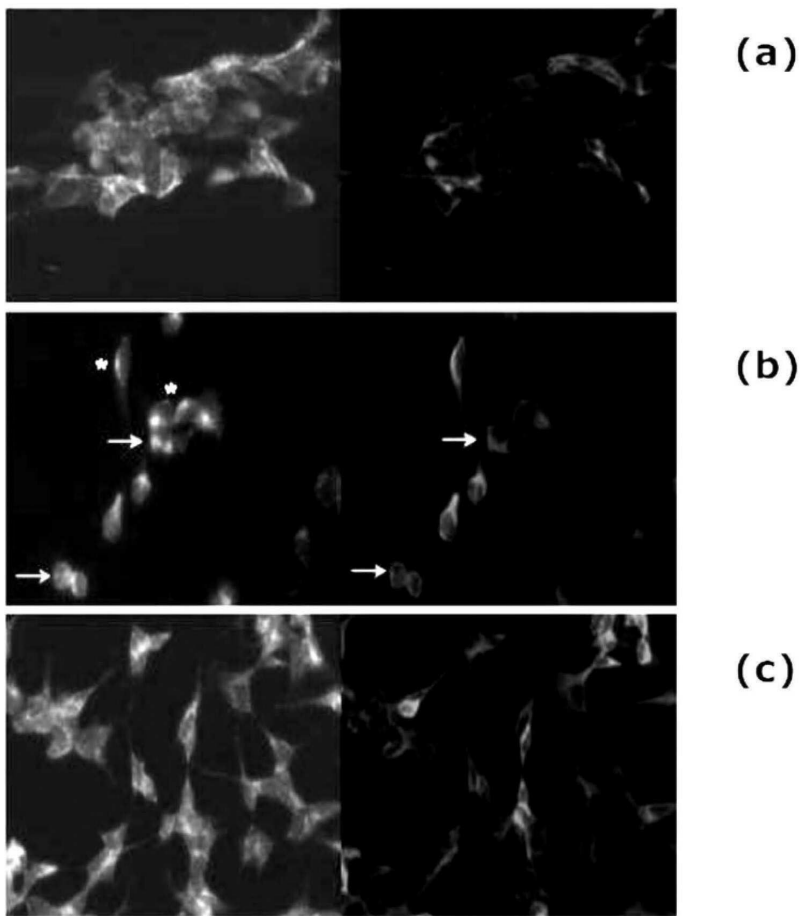
[0139] 배아 15.5일에 수컷 마우스 태아로부터 1차 피질 배양을 준비하였다. 구체적으로는, 수상돌기 길이 및 척추 밀도에 대한 BPA 및 10-HDA의 효과를 평가하였다. BPA로 치료받은 마우스, 10-HDA로 치료받은 마우스, BPA 및 10-HDA로 치료받은 마우스, 및 비히클 대조군의 4개의 시험군을 평가하였다. 10개의 뉴런을 측정하고 실험을 중보해서 행했다. 결과는 BPA가 척추 밀도 및 뉴런의 수상돌기 길이를 감소시켰음을 나타내었다. 10-HDA는 BPA의 효과에 대해 보호 또는 반전을 나타내는 것으로 발견되었다. 결과를 도 5 내지 9에 나타낸다. 결과는 10-HDA가 신경 돌기 및 척추 형성을 자극하는 능력을 가짐을 입증하였다. 이것은 자폐증과 관련된 대부분의 유전자가 신경 돌기 성장의 조절에 관여한다는 점에서 중요하다("노이즈 감소 GWAS 분석은 신경 돌기 성장의 변경된 조절 및 자폐증 유도를 시사한다", Hussman JP, et al, *Mol Autism*. 2011 Jan 19;2(1):1.

[0140] **실시예 6: 트랜스 10-HDA 및 시스 10-HDA 활성의 비교**

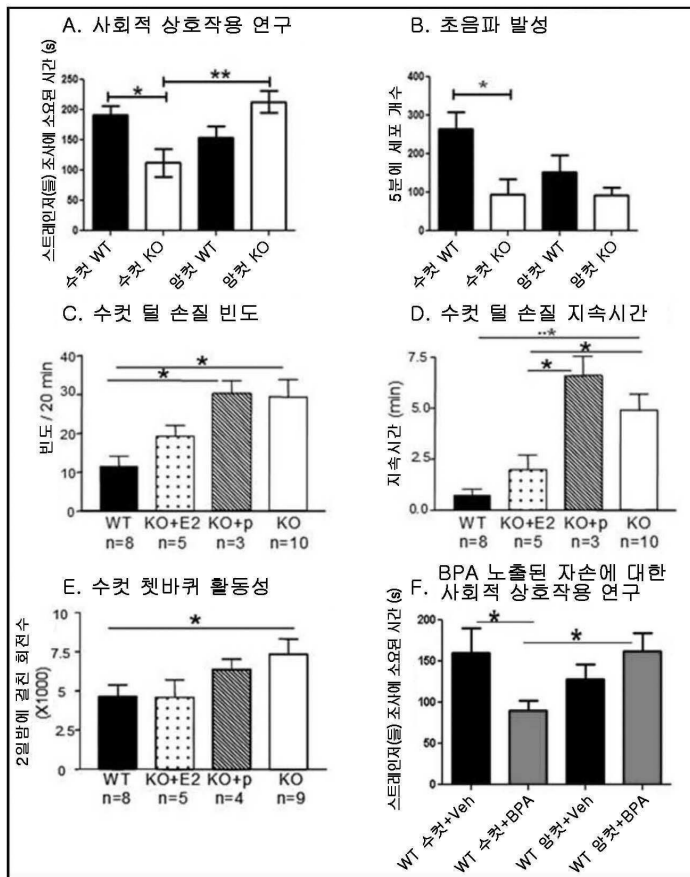
[0141] 트랜스 및 시스 10-HDA의 각각의 활성을 비교하기 위하여 각각 1 mM의 시스 또는 트랜스 10-HDA를 500 ng/ml의 BPA(독성 수준)의 존재하에 분화된 마우스 운동 신경 NSC-34 세포에 첨가하였다. 72 시간 후에 MTT 분석에 의해 세포 생존을 측정하였다. 결과는 시스 10-HDA는 BP 독성에 대해 보호하지 않지만 트랜스 10-HDA는 신경보호 효과를 나타냄을 입증하였다.

도면

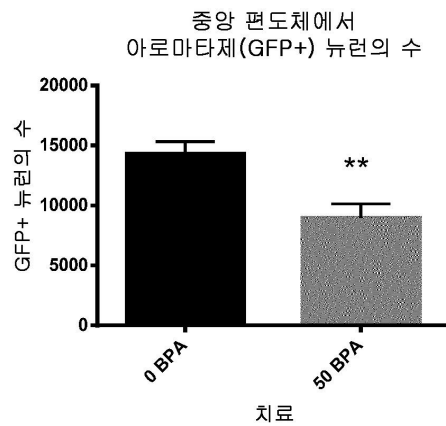
도면1



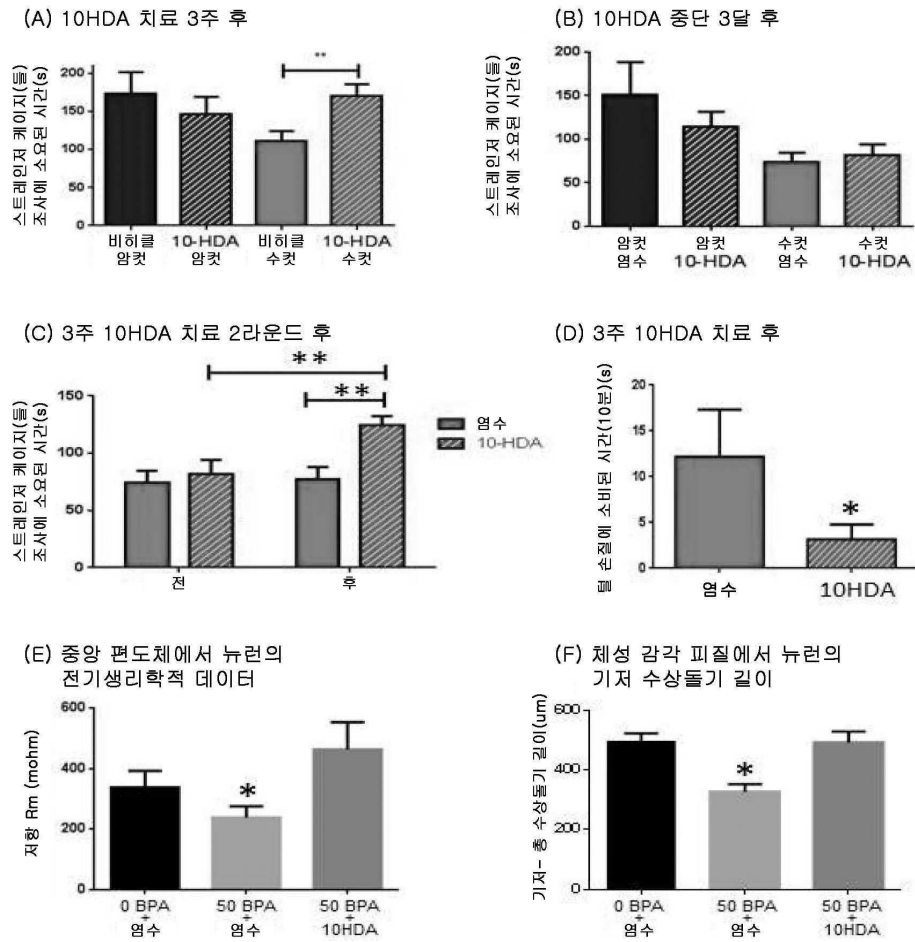
도면2



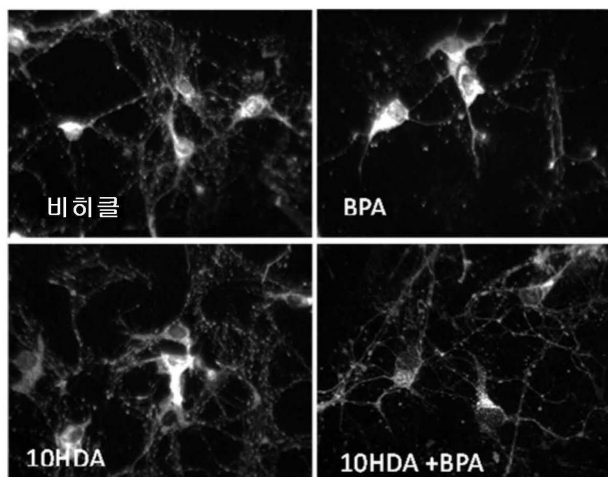
도면3



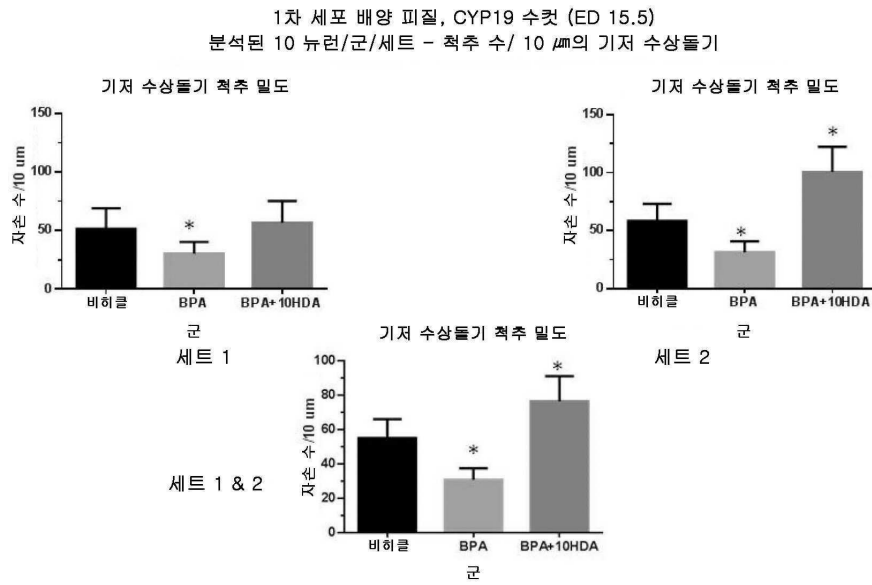
도면4



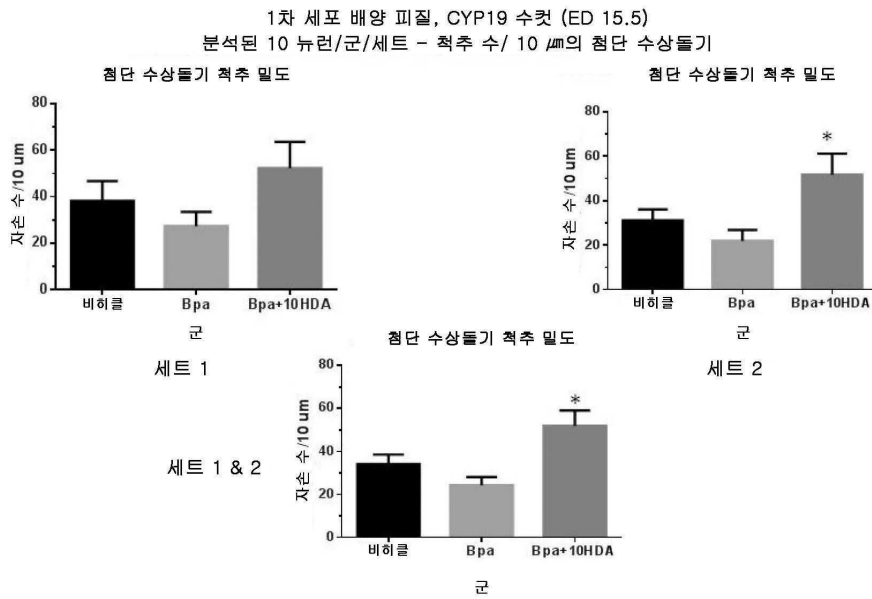
도면5



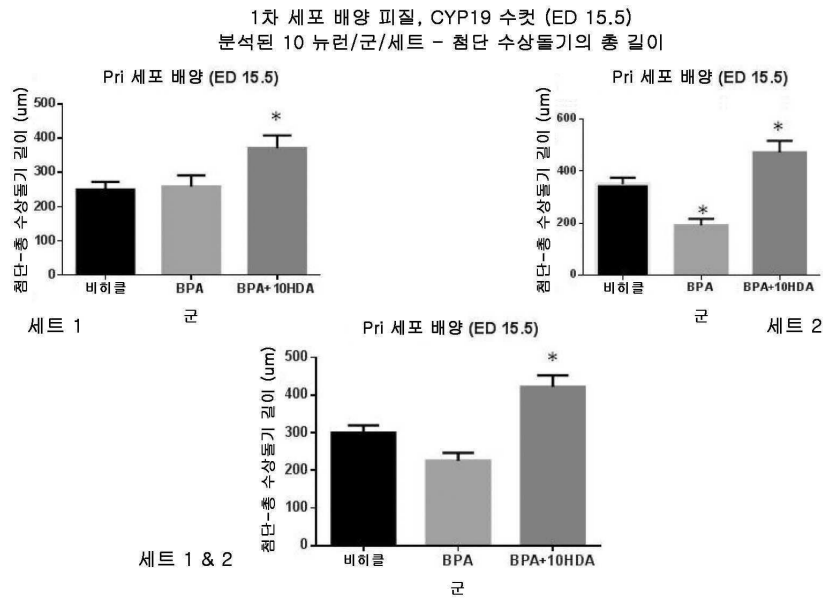
도면6



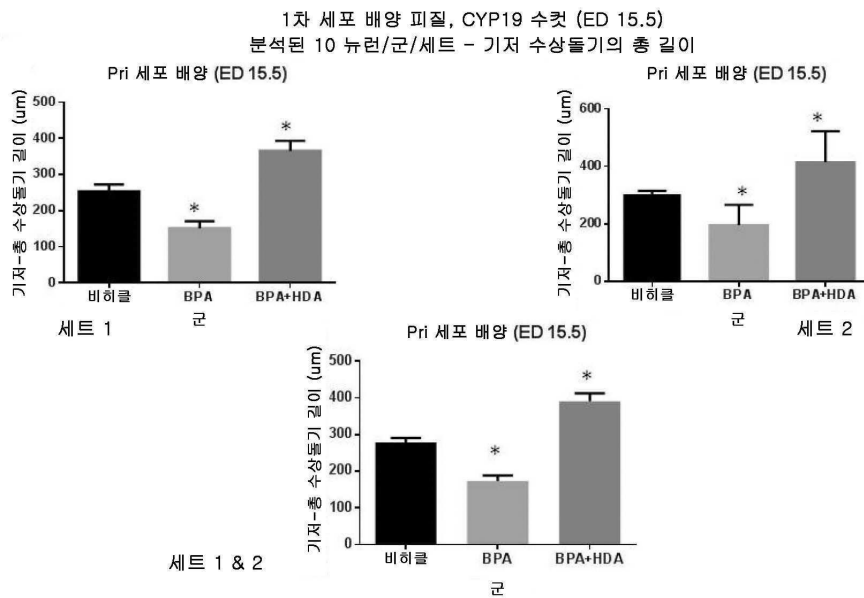
도면7



도면8



도면9



노트: 도시된 막대 그래프는 SEM에 의한 평균 데이터를 나타냄, * $p < 0.05$

도면10

