



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0140808
(43) 공개일자 2022년10월18일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/201</i> (2006.01) <i>A61K 31/122</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/202</i> (2006.01) <i>A61K 31/231</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/232</i> (2006.01) <i>A61K 31/375</i> (2006.01)
 <i>A61P 25/28</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/201</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/122</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7031617
 (22) 출원일자(국제) 2021년02월12일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년09월13일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2021/017981
 (87) 국제공개번호 WO 2021/163580
 국제공개일자 2021년08월19일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/976,958 2020년02월14일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 레트로토프 인코포레이티드
 미국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 스위트 201
 엘 카미노 리얼 4300</p> <p>(72) 발명자
 세피노브 미하일 세르기비치
 미국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 스위트 201
 엘 카미노 리얼 4300</p> <p>(74) 대리인
 유미특허법인</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 **타우병증의 치료 방법**

(57) 요약

이를 필요로 하는 대상체에서 타우병증과 관련된 신경 퇴행성 질환 또는 병태를 치료, 개선 또는 진행 억제하기 위한 동위 원소 변형된 다불포화 화합물의 용도가 개시된다. 특정 실시 형태에서, 상기 동위 원소 변형된 다불포화 화합물은 중수소화된 다불포화 지방산 또는 이의 유도체이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/202 (2013.01)

A61K 31/231 (2013.01)

A61K 31/232 (2013.01)

A61K 31/375 (2013.01)

A61P 25/28 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

뉴런에서 지질 과산화를 감소시키는 방법으로서,

상기 지질 과산화가 타우병증에 특징적인 비정상적인 튜불린 연관 단위 (tubulin associated unit: tau)와 연관되고, 상기 방법이:

상기 뉴런을, 충분한 양의 중수소화된 다불포화 지방산 (deuterated polyunsaturated fatty acid: PUFA) 또는 이의 에스테르 또는 유도체와, 상기 뉴런에 상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체를 축적하기에 충분한 기간에 걸쳐 접촉시키는 단계를 포함하고;

상기 뉴런에 축적된 상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체가 비정상적인 타우와 연관된 뉴런 사멸에 대해 상기 뉴런을 안정화시키는, 방법.

청구항 2

환자의 뉴런에서 지질 과산화를 감소시키는 방법으로서,

상기 지질 과산화가 타우병증에 특징적인 비정상적인 튜불린 연관 단위 (tau)와 연관되며, 상기 방법이:

충분한 양의 중수소화된 다불포화 지방산 (PUFA) 또는 이의 에스테르 또는 유도체를 상기 환자에게, 상기 환자의 뉴런 막을 포함하는 상기 뉴런에 상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체를 축적하기에 충분한 기간에 걸쳐 투여하는 단계를 포함하고;

상기 축적된 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체가 상기 뉴런에서 지질 과산화를 약화시켜 비정상적인 타우와 연관된 뉴런 사멸에 대해 상기 뉴런을 안정화시키는, 방법.

청구항 3

대상체에서 타우병증과 관련된 신경 퇴행성 질환 또는 병태를 치료, 개선 또는 진행 억제하는 방법으로서,

상기 방법이, 제1 기간 동안 제1 유효량의 하나 이상의 중수소화된 다불포화 지질 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 타우병증과 관련된 신경 퇴행성 질환 또는 병태가 은친화 입자병 (argyrophilic grain disease: AGD), 만성 외상성 뇌병증 (chronic traumatic encephalopathy: CTE), 피질 기저 변성 (corticobasal degeneration: CBD), 전두측두엽 치매 및 파킨슨증, 신경질 교종, 신경질 세포종, 리포푸스신증, 라이티코-보딕 병 (lytico-bodig disease), 수막 혈관종증, 판토테네이트 키나아제 연관 신경 변성 (pantothenate kinase-associated neurodegeneration: PKAN), 픽병 (Pick's disease), 뇌염후 파킨슨증, 원발성 연령 관련 타우병증 (primary age-related tauopathy: PART), 스틸-리처드슨-올체프스키 증후군 (Steele-Richardson-Olszewski syndrome: SROS) (진행성 핵상 마비 (progressive supranuclear palsy: PSP)로도 또한 지칭됨), 아급성 경화성 범뇌염 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE), 알츠하이머병 또는 라이티코-보딕 병으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 신경 퇴행성 질환 또는 병태가 SROS가 의심되는 것인, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체가 중수소화 지방산, 중수소화 지방산 에스테르, 중수소화 지방산 티오에스테르, 중수소화 지방산 아마이드, 지방산 중수소화된 포스페이트 에스테르, 또는 인지질 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체의 비스-알릴 위치 중 적어도 하나 이상이 중수소 치환의 부위인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

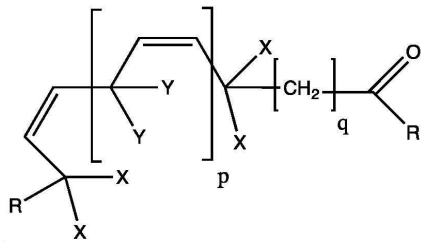
적어도 하나의 추가의 알릴 부위에 중수소 치환을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 8

제6항에 있어서,

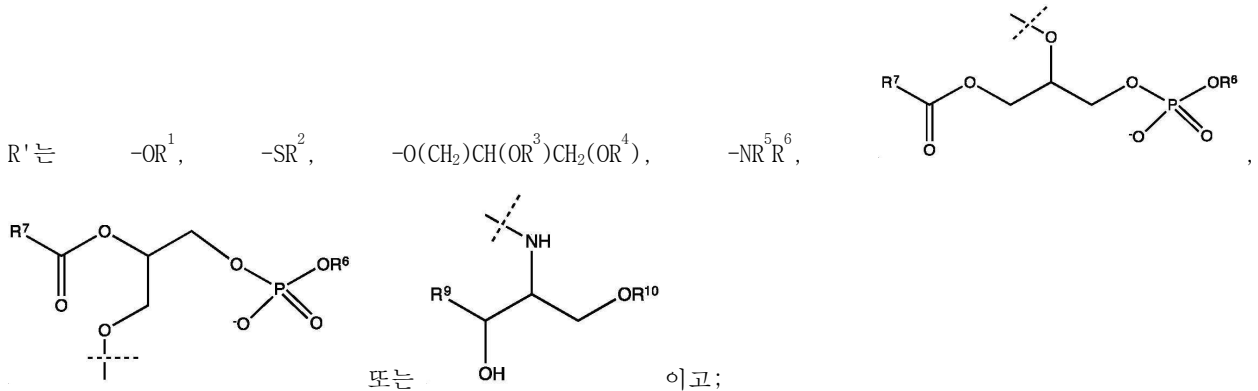
다불포화 지질이 하기 화학식 I의 구조 또는 이의 혼합물을 갖는, 방법:

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

R은 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬이고, 상기 선택적 치환은 적어도 하나의 중수소이고;



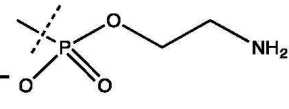
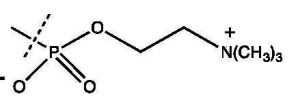
R¹ 및 R²는 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₂₁ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₁ 알케닐, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₁ 알키닐, 선택적으로 치환된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 -C(=O)C₁-C₂₁ 알킬, 선택적으로 치환된 -C(=O)C₂-C₂₁ 알케닐, 또는 선택적으로 치환된 -C(=O)C₂-C₂₁ 알키닐이고;

R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₂₁ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₁ 알케닐, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₁ 알키닐, 선택적으로 치환된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴이거나; R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^7 은 선택적으로 치환된 C_1-C_{21} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{21} 알케닐, 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_{21} 알키닐이고;

R^9 은 선택적으로 치환된 C_8-C_{21} 알킬, 선택적으로 치환된 C_8-C_{21} 알케닐, 또는 선택적으로 치환된 C_8-C_{21} 알키닐이고;

R^{10} 은 H, , , 단당류, 이당류 또는 올리고당류이고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 H 또는 D이지만, 단, 하나 이상의 X 및 선택적으로 하나 이상의 Y는 D이고;

p 및 q는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10의 정수이다.

청구항 9

제8항에 있어서,

각각의 Y가 D인, 방법.

청구항 10

제8항에 있어서,

R이 하나 이상의 D로 각각 선택적으로 치환된 메틸, C_4 알킬 또는 C_7 알킬인, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체가 중수소화 리놀레산, 중수소화 리놀렌산, 중수소화 아라키돈산, 중수소화 에이코사펜타엔산, 중수소화 도코사헥사엔산, 또는 이의 염 또는 에스테르인, 방법.

청구항 12

제2항에 있어서,

상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체가 중수소화 리놀레산, 중수소화 리놀렌산, 중수소화 아라키돈산, 중수소화 에이코사펜타엔산, 중수소화 도코사헥사엔산, 또는 이의 염 또는 에스테르인, 방법.

청구항 13

제8항에 있어서,

상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체가 중수소화 리놀레산, 중수소화 리놀렌산, 중수소화 아라키돈산, 중수소화 에이코사펜타엔산, 중수소화 도코사헥사엔산, 또는 이의 염 또는 에스테르인, 방법.

청구항 14

제8항에 있어서,

에스테르 OR^1 이 알킬 에스테르, 트리글리세라이드, 디글리세라이드 또는 모노글리세라이드인, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

R^1 이 에틸인, 방법.

청구항 16

제1항에 있어서,

상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체가 11,11-D2-리놀렌산, 11,11,14,14-D4-리놀렌산, 13,13-D2-아라키돈산, 7,7,10,10,13,13-D6-아라카돈산, 7,7,10,10,13,13,16,16-D8-에이코사펜타엔산 또는 6,6,9,9,12,12,15,15,18,18-D10-도코사헥사엔산 또는 이의 에틸 에스테르인, 방법.

청구항 17

제8항에 있어서,

상기 중수소화된 다불포화 지질의 혼합물이 상기 비스-알릴 위치에서 적어도 50%의 중수소화도를 갖는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 중수소화된 다불포화 지질의 혼합물이 상기 비스-알릴 위치에서 적어도 70%의 중수소화도를 갖는, 방법.

청구항 19

제1항에 있어서,

상기 하나 이상의 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체가 적어도 하나의 항산화제와 공동 투여되는, 방법.

청구항 20

제2항에 있어서,

상기 하나 이상의 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체가 적어도 하나의 항산화제와 공동 투여되는, 방법.

청구항 21

제3항에 있어서, 상기 하나 이상의 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체가 적어도 하나의 항산화제와 공동 투여되는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 항산화제가 코엔자임 Q, 이데베논, 미토퀴논, 미토퀴놀, 비타민 C 또는 비타민 E, 또는 이의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 23

제4항에 있어서,

상기 전측두엽 치매 및 파킨슨증이 염색체 17 (FTDP 17)과 관련되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호-참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119 (e)(1)의 조항 하에 2020년 2월 14일자로 출원된 미국 가특허 출원 US 62/976,958의 이익을 주장하며, 상기 출원은 그 전문이 본 출원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시 내용은 타우병증을 치료하기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 이들 방법 및 조성물은 타우병증에 의해 매개되는 질환을 치료하는데 있어서 중수소화된 다불포화 지방산 또는 이의 유도체의

용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 타우병증은 루이소체 질환 또는 단백병증의 하위 그룹이다. 타우병증은 사람 뇌에서 타우 단백질의 과인산화로부터 응집체가 형성되는 불용성 엉킴으로의 타우 단백질의 응집을 포함하는 여러 신경 퇴행성 질환을 포함한다. 이러한 신경 퇴행성 질환은 루이소체 질환 또는 단백병증의 보다 광범위한 범주에 속한다. 타우병증과 관련된 특정 병태로는 은친화 입자병 (argyrophilic grain disease: AGD), 만성 외상성 뇌병증 (chronic traumatic encephalopathy: CTE), 피질 기저 변성 (corticobasal degeneration: CBD), 염색체 17 (FTDP-17)과 관련된 전측두엽 치매 및 파킨슨증, 신경절 교종, 신경절 세포종, 리포푸스신증, 라이티코-보딕 병 (lytico-bodig disease), 수막 혈관종증, 판토테네이트 키나아제 연관 신경 변성 (pantothenate kinase-associated neurodegeneration: PKAN), 픽병 (Pick's disease), 뇌염후 파킨슨증, 원발성 연령 관련 타우병증 (primary age-related tauopathy: PART), 스틸-리처드슨-올제브스키 증후군 (Steele-Richardson-Olszewski syndrome: SROS) 및 아급성 경화성 범뇌염 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 문헌 [Wang et al., Nature Rev. Neurosci. 2016;17:5] 및 [Arendt et al., Brain Res. Bulletin 2016;126:238]. 타우병증은 종종 시누클레인병증과 중복된다.
- [0006] 스틸-리처드슨-올제브스키 증후군 또는 진행성 핵상 마비 (progressive supranuclear palsy: PSP)는 특정 부피의 뇌의 점진적 저하 및 사멸을 포함하는 신경 퇴행성 질환이다. 상기 병태는 균형 상실, 운동 둔화, 눈 운동 장애 및 치매를 비롯한 증상을 초래한다. 염색체 17에 위치한 H1 일배체형이라고 호칭되는 타우 단백질 유전자의 변이체는 PSP와 관련되어 있다. 타우병증 이외에도, 미토콘드리아 기능 이상은 PSP와 관련된 인자인 것으로 보인다. 특히, 미토콘드리아 복합체 I 억제제는 PSP 유사 뇌 손상과 연루되어 있다.
- [0007] 산화적 스트레스는 신경 퇴행성 타우병증에서 중요한 역할을 하는 것으로 널리 이해되어 있다. 문헌 [Ganguly et al., Drug Design, Dev. And Therapy 2017;11:797]. 보다 구체적으로, 지질 과산화 (lipid peroxidation: LPO)는 특히 관련 타우병증 유발 인자로서 인식된다. 문헌 [Porter NA, Methods Enzymol. 1(984) 105:273]; [Gomez-Ramos, et al., J. Neurosci. Res., (2003) 71:863]; 및 [Liu, et al., Free Rad. Biol. Med., (2005) 38:746].
- [0008] 다양한 단백병증성 신경계 질환의 또 다른 공통 분모인 미토콘드리아 기능 이상은 산화적 스트레스 및 LPO와 밀접하게 관련되어 있다. 이러한 기능 이상은 미토콘드리아 분열 및 융합, 미토파지, 자가 포식, 아포토시스, 신호 전달, 칼슘 항상성 및 OxPhos 경로 기능 장애를 비롯한 다양한 결함을 포함하며, 이들 모두는 신경 변성과 직접 관련되는 것으로 널리 공지되어 있다. 문헌 [Murphy, et al., J. Cereb. Blood Flow Metab., (1999) 19:231-245]; [Lin, et al., Nature (2006) 443:787-795]. 미토콘드리아 형상 및 막 곡률과 같은 이러한 파라미터 및 기타 파라미터는 지질 이중층 환경 및 지질 대사에 의해 직접 영향을 받는다. 문헌 [Aufschnaiter, et al., Cell Tissue Res., (2017) 367:125-140]. 미토콘드리아 지질 막은 특히 ROS 개시 산화에 취약한 다불포화 지방산 (polyunsaturated fatty acid: PUFA)이 풍부하다. 중요하게, PUFA의 산화는 연쇄 반응 형식을 통해 진행되며, 이에 따라, 하나의 개시 ROS 구동 손상 사례는 상당한 손상과 여러 독성 생성물을 생성한다. 이는 결국 악순환을 유지하는 보다 많은 ROS를 발생시킨다. 활성 산소 종 (reactive oxygen species: ROS)과 LPO의 축적은 스틸-리처드슨-올제브스키 증후군 증후군 (SROS)의 병태 생리학에서 중추적인 역할을 하는 것으로 생각된다. 문헌 [Odetti, et al., J. Neuropathol. Exp. Neurol., (2000) 59:393-397]; 및 [Zarkovic, Molec. Aspects Med., (2003) 24:293-303]. 신경 퇴행성 타우병증에 대한 새로운 약제학적 치료법을 개발할 필요가 남아 있다.
- [0009] 동위 원소 변형된 다불포화 지방산 및 이의 에스테르 및 유도체는 타우병증과 관련된 신경 퇴행성 질환 또는 병태의 치료, 완화 또는 진행 억제에 유용한 것으로 현재 밝혀졌다.

발명의 내용

- [0010] 하나의 양태에서, 본 개시 내용은 이를 필요로 하는 환자에서 적어도 부분적으로 타우병증에 의해 매개되는 신경 퇴행성 질환 또는 병태를 치료 또는 개선하거나, 타우병증과 관련된 신경 퇴행성 질환 또는 병태의 진행을 억제하는 방법에 관한 것이며, 제1 기간 동안 제1 유효량의 하나 이상의 중수소화된 다불포화 지질 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 제2 유효량의 하나 이상의 중수소화된 다불포화 지질 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제2 기간 동안 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 타우병증과 관련된 신경 퇴행성 질환

또는 병태는 은친화 입자병 (AGD), 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 피질 기저 변성 (CBD), 전두측두엽 치매 및 파킨슨증, 신경절 교종, 신경절 세포종, 리포푸스신증, 라이티코-보딕 병, 수막 혈관종증, 판토테네이트 키나아제 연관 신경 변성 (PKAN), 픽병, 뇌염후 파킨슨증, 원발성 연령 관련 타우병증 (PART), 스틸-리처드슨-올제브스키 증후군 (SROS) (진행성 핵상 마비 (PSP)로도 또한 지칭됨), 아급성 경화성 범뇌염 (SSPE), 알츠하이머병 또는 라이티코-보딕 병으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 추가 실시 형태에서, 상기 신경 퇴행성 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 전측두엽 치매가 아니다.

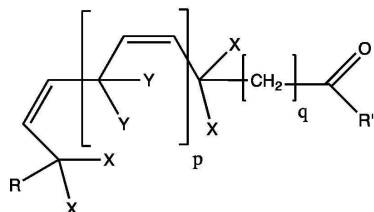
- [0011] 이들 질환 각각의 병리학은 사람 뇌에서 타우 단백질의 과인산화로부터 응집체가 형성되는 불용성 엉킴으로의 타우 단백질의 응집을 포함한다.
- [0012] 하나의 실시 형태에서, 본 개시 내용은 뉴런에서 지질 과산화를 감소시키는 방법을 제공하며, 여기서, 상기 지질 과산화는 타우병증에 특징적인 비정상적인 튜블린 연관 단위 (tubulin associated unit: tau)와 연관되고, 상기 방법은
- [0013] 상기 뉴런을 충분한 양의 중수소화된 다불포화 지방산 (deuterated polyunsaturated fatty acid: PUFA)과 상기 뉴런, 특히, 뉴런 막에 이러한 지방산을 축적하기에 충분한 기간에 걸쳐 접촉시키는 단계를 포함하고,
- [0014] 여기서, 상기 뉴런 내에 도입된 상기 중수소화된 다불포화 지방산은 상기 뉴런에서 지질 과산화를 약화시켜 비정상적인 타우와 연관된 뉴런 사멸에 대해 상기 뉴런을 안정화시킨다.
- [0015] 하나의 실시 형태에서, 본 개시 내용은 뉴런에서 지질 과산화를 감소시키는 방법을 제공하며, 여기서, 상기 지질 과산화는 타우병증에 특징적인 뇌의 비정상적인 튜블린 연관 단위 (tau)와 연관되며, 상기 방법은 충분한 양의 중수소화된 다불포화 지방산을 상기 환자의 뉴런, 특히, 뉴런 막에 이러한 지방산을 축적하기에 충분한 기간에 걸쳐 타우병증의 위험이 있거나 이를 앓고 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 뉴런 내에 도입된 상기 중수소화된 다불포화 지방산은 상기 뉴런에서 지질 과산화를 약화시켜 비정상적인 타우와 연관된 뉴런 사멸에 대해 상기 뉴런을 안정화시킨다.
- [0016] 일부 실시 형태에서, 뉴런에서 지질 과산화를 감소시키는 방법이 제공되며, 여기서, 상기 지질 과산화는 타우병증에 특징적인 비정상적인 튜블린 연관 단위 (tau)와 연관되며, 상기 방법은 상기 뉴런을 충분한 양의 중수소화된 다불포화 지방산 (PUFA) 또는 이의 에스테르 또는 유도체와 상기 뉴런에 상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체를 축적하기에 충분한 기간에 걸쳐 접촉시키는 단계를 포함하고, 상기 뉴런에 축적된 상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체는 비정상적인 타우와 관련된 뉴런 사멸에 대해 상기 뉴런을 안정화시킨다.
- [0017] 일부 실시 형태에서, 환자의 뉴런에서 지질 과산화를 감소시키는 방법이 제공되며, 여기서, 상기 지질 과산화는 타우병증에 특징적인 비정상적인 튜블린 연관 단위 (tau)와 연관되며, 상기 방법은 충분한 양의 중수소화된 다불포화 지방산 (PUFA) 또는 이의 에스테르 또는 유도체를 상기 환자의 뉴런 막을 포함하는 상기 뉴런에 상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체를 축적하기에 충분한 기간에 걸쳐 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 축적된 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체는 상기 뉴런에서 지질 과산화를 약화시켜 비정상적인 타우와 연관된 뉴런 사멸에 대해 상기 뉴런을 안정화시킨다.
- [0018] 일부 실시 형태에서, 대상체에서 타우병증과 관련된 신경 퇴행성 질환 또는 병태를 치료, 개선 또는 진행 억제하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 제1 기간 동안 제1 유효량의 하나 이상의 중수소화된 다불포화 지질 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0019] 일부 실시 형태에서, 상기 타우병증과 관련된 신경 퇴행성 질환 또는 병태는 은친화 입자병 (AGD), 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 피질 기저 변성 (CBD), 전두측두엽 치매 및 파킨슨증, 신경절 교종, 신경절 세포종, 리포푸스신증, 라이티코-보딕 병, 수막 혈관종증, 판토테네이트 키나아제 연관 신경 변성 (PKAN), 픽병, 뇌염후 파킨슨증, 원발성 연령 관련 타우병증 (PART), 스틸-리처드슨-올제브스키 증후군 (SROS) (진행성 핵상 마비 (PSP)로도 또한 지칭됨), 아급성 경화성 범뇌염 (SSPE), 알츠하이머병 또는 라이티코-보딕 병으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0020] 일부 실시 형태에서, 상기 신경 퇴행성 질환 또는 병태는 SROS가 의심된다.
- [0021] 일부 실시 형태에서, 상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체는 중수소화 지방산, 중수소화 지방산 에스테르, 중수소화 지방산 티오에스테르, 중수소화 지방산 아미드, 지방산 중수소화된 포스페이트 에스테르, 또는 인지질 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르

또는 유도체의 비스-알릴 위치 중 적어도 하나 이상은 중수소 치환의 부위이다.

[0022] 일부 실시 형태에서, 상기 조성물은 적어도 하나의 추가의 알릴 부위에서 중수소 치환을 추가로 포함할 수 있다.

[0023] 일부 실시 형태에서, 상기 다불포화 지질은 하기 화학식 I의 구조 또는 이의 혼합물을 갖는다:

[0024] [화학식 I]



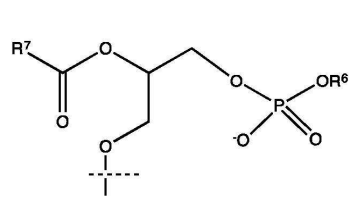
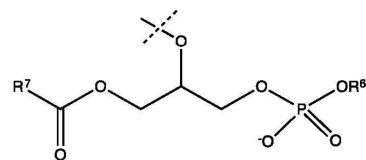
[0025]

상기 화학식 I에서,

[0027] R은 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬이고, 여기서, 상기 선택적 치환은 적어도 하나의 중수소이고;

[0028]

R¹는 -OR¹, -SR², -O(CH₂)CH(OR³)CH₂(OR⁴), -NR⁵R⁶,



또는 이고;

[0029]

R¹ 및 R²는 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₂₁ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₁ 알케닐, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₁ 알키닐, 선택적으로 치환된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

[0030]

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 -C(=O)C₁-C₂₁ 알킬, 선택적으로 치환된 -C(=O)C₂-C₂₁ 알케닐, 또는 선택적으로 치환된 -C(=O)C₂-C₂₁ 알키닐이고;

[0031]

R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₂₁ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₁ 알케닐, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₁ 알키닐, 선택적으로 치환된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴이거나; R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고;

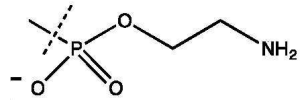
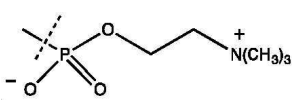
[0032]

R⁷은 선택적으로 치환된 C₁-C₂₁ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₁ 알케닐, 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₂₁ 알키닐이고;

[0033]

R⁹은 선택적으로 치환된 C₈-C₂₁ 알킬, 선택적으로 치환된 C₈-C₂₁ 알케닐, 또는 선택적으로 치환된 C₈-C₂₁ 알키닐이고;

[0034]

R¹⁰은 H, , , 단당류, 이당류 또는 올리고당류이고;

- [0035] X 및 Y는 각각 독립적으로 H 또는 D이지만, 단, 하나 이상의 X 및 선택적으로 하나 이상의 Y 는 D이고;
- [0036] p 및 q는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10의 정수이다.
- [0037] 일부 실시 형태에서, 각각의 Y는 D이다.
- [0038] 일부 실시 형태에서, R은 하나 이상의 D로 각각 선택적으로 치환된 메틸, C₄ 알킬 또는 C₇ 알킬이다.
- [0039] 일부 실시 형태에서, 상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체는 중수소화 리놀레산, 중수소화 리놀렌산, 중수소화 아라키돈산, 중수소화 에이코사펜타엔산, 중수소화 도코사헥사엔산, 또는 이의 염 또는 에스테르이다.
- [0040] 일부 실시 형태에서, 상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체는 중수소화 리놀레산, 중수소화 리놀렌산, 중수소화 아라키돈산, 중수소화 에이코사펜타엔산, 중수소화 도코사헥사엔산, 또는 이의 염 또는 에스테르이다.
- [0041] 일부 실시 형태에서, 상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체는 중수소화 리놀레산, 중수소화 리놀렌산, 중수소화 아라키돈산, 중수소화 에이코사펜타엔산, 중수소화 도코사헥사엔산, 또는 이의 염 또는 에스테르이다.
- [0042] 일부 실시 형태에서, 에스테르 OR¹은 알킬 에스테르, 트리글리세라이드, 디글리세라이드 또는 모노글리세라이드이다.
- [0043] 일부 실시 형태에서, R¹은 에틸이다.
- [0044] 일부 실시 형태에서, 상기 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체는 11,11-D2-리놀레산, 11,11,14,14-D4-리놀렌산, 13,13-D2-아라키돈산, 7,7,10,10,13,13-D6-아라카돈산, 7,7,10,10,13,13,16,16-D8-에이코사펜타엔산 또는 6,6,9,9,12,12,15,15,18,18-D10-도코사헥사엔산 또는 이의 에틸 에스테르이다.
- [0045] 일부 실시 형태에서, 상기 중수소화된 다불포화 지질의 혼합물은 상기 비스-알릴 위치에서 적어도 50%의 중수소화도를 갖는다.
- [0046] 일부 실시 형태에서, 상기 중수소화된 다불포화 지질의 혼합물은 상기 비스-알릴 위치에서 적어도 70%의 중수소화도를 갖는다.
- [0047] 일부 실시 형태에서, 상기 하나 이상의 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체는 적어도 하나의 항산화제와 공동 투여된다.
- [0048] 일부 실시 형태에서, 상기 하나 이상의 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체는 적어도 하나의 항산화제와 공동 투여된다.
- [0049] 일부 실시 형태에서, 상기 하나 이상의 중수소화된 PUFA 또는 이의 에스테르 또는 유도체는 적어도 하나의 항산화제와 공동 투여된다.
- [0050] 일부 실시 형태에서, 상기 항산화제는 코엔자임 Q, 이테베논, 미토퀴논, 미토퀴놀, 비타민 C 또는 비타민 E, 또는 이의 조합을 포함한다.
- [0051] 일부 실시 형태에서, 상기 전측두엽 치매 및 파킨슨증은 염색체 17 (FTDP 17)과 관련된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

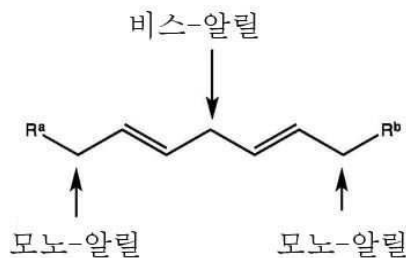
- [0052] 본 개시 내용의 실시 형태는 신경 퇴행성 질환과 관련된 질환 또는 병태 또는 타우병증과 관련된 병태를 치료 또는 개선하기 위한 중수소화된 다불포화 지방산 및 이의 유도체와 같은 동위 원소 변형된 다불포화 지질의 방법 및 용도에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 타우병증 관련 신경 퇴행성 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 전측두엽 치매가 아니다. 일부 실시 형태에서, 이러한 타우병증 관련 신경 퇴행성 질환은 스틸-리처드슨-올제브스키 증후군 (SROS) 또는 진행성 핵상 마비 (PSP)이다.
- [0053] 일부 예에서, 본 명세서에 기재된 방법 또는 용도는 또한 인산화된 타우 단백질과의 이소프로스탄 상호 작용을 감소시켜 후자가 탈인산화되고 제거될 수 있도록 한다. 결과적으로, 이는 타우 축적에 기인하는 독성을 감소 또는 완화한다.

- [0054] 일부 예에서, 본 명세서에 기재된 방법 또는 용도는 또한 SROS 대상체의 중뇌에서 타우와 인-타우의 가교 결합을 방지한다. 일부 경우에서, 상기 방법 또는 용도는 또한 뉴런의 미토콘드리아 세포 사멸을 방지하여 SROS를 역전시킨다.
- [0055] 일부 예에서, 본 명세서에 기재된 방법 또는 용도는 뉴런의 미토콘드리아 세포 사멸을 상승적으로 방지하고 인산화된 타우를 제거하는 이소프로스탄 유발 실패의 다운스트림 독성 효과를 차단하여 SROS를 역전시킨다.
- [0056] 그러나, 보다 상세한 설명을 제공하기 전에, 다음 용어들을 먼저 정의한다.
- [0057] 정의
- [0058] 본 출원에서 사용된 섹션 제목은 유기적 구조의 목적으로만 사용되며 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않는다.
- [0059] 달리 정의되지 않는다면, 본 출원에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어들은 당해 분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. "포함하는"이라는 용어 뿐만 아니라 "포함하다", "포함한다" 및 "포함되는"과 같은 다른 형태의 사용은 제한적이지 않다.
- [0060] "갖는"이라는 용어 뿐만 아니라 "갖다", "갖는다" 및 "가진"과 같은 다른 형태의 사용은 제한적이지 않다.
- [0061] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 청구항의 전이부 (transitional phrase)에서든 본문에서든, "포함하다(포함한다)" 및 "포함하는"이라는 용어는 개방형 의미를 갖는 것으로 해석되어야 한다. 즉, 상기 용어들은 "적어도 갖는" 또는 "적어도 포함하는"이라는 문구와 동의어로 해석되어야 한다. 예를 들어, 방법의 맥락에서 사용될 때, "포함하는"이라는 용어는 상기 방법이 적어도 인용된 단계를 포함하지만 추가의 단계를 포함할 수 있다는 것을 의미한다. 화합물, 조성물, 제형 또는 장치의 맥락에서 사용될 때, "포함하는"이라는 용어는 상기 화합물, 조성물, 제형 또는 장치가 적어도 인용된 특징 또는 성분을 포함하지만, 추가의 특징 또는 성분을 또한 포함할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0062] 본 명세서에서 사용되는 "약"이라는 용어는 참조 양, 값, 수, 백분율, 양 또는 중량으로부터 해당 유형의 양, 값, 수, 백분율, 양 또는 중량에 대해 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 허용되는 것으로 간주되는 변동에 의해 변하는 양, 값, 수, 백분율, 양 또는 중량을 지칭한다. 다양한 실시 형태에서, "약"이라는 용어는 참조 양, 값, 수, 백분율, 양 또는 중량에 비해 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1%의 변동을 지칭한다.
- [0063] 본 명세서에서 사용되는 단수의 "타우병증" 및 복수의 "타우병증들"이라는 용어는 임상적으로, 생화학적으로 및 형태학적으로 이질적인 신경 퇴행성 질환의 널리 인정된 세트를 지칭하며, 여기서, 이러한 질환의 병리는 tau (튜블린 연관 단위) 단백질은 뉴런에 가장 큰 손상을 유발하는 tau (튜블린 연관 단위) 단백질의 가용성 전섬유 응집체와 뇌의 비정상적인 tau 침착 (총칭하여 "비정상적인 tau")을 모두 포함한다. 많은 인지된 신경 퇴행성 질환은 tau 침착 여부와 무관하게 이와 같이 특징지어진다. 따라서, 이러한 질환 중 다수에는 타우병증이 있거나 없는 환자가 있다. 그러나, 본 명세서에서 정의된 바와 같이, 비정상적인 tau를 갖는 환자만이 인지된 질환의 서브 세트로서 포함된다. 비정상적인 tau는 뉴런, 특히, 뉴런 막의 지방산에 산화적 손상을 초래하여 뉴런 사멸을 유발하는 변이 단백질이다.
- [0064] 문헌 [Esteras *et al.*, "Mitochondrial Calcium Deregulation in the Mechanism of Beta-Amyloid and Tau Pathology," *Cell*, 9:9 2135 (2020)]에 의한 하기 요약은 타우병증의 상세한 요약을 제공한다. "tau 단백질 (튜블린 연관 단위)은 미체소관 연관 단백질을 지칭한다. 이는 대부분의 조직과 장기에서 편재적으로 발현되는 가용성의 천연적으로 언폴딩되고 인산화된 단백질이다. 이러한 단백질은 6개의 선택적으로 스플라이싱된 이소형태로 존재하며 사람의 염색체 17에 위치한 단일 유전자 mapt에 의해 인코딩된다. tau는 모든 세포 및 세포하구획에서 발견되지만 중추 신경계 뉴런의 축삭에서 가장 두드러진다. tau 단백질은 뉴런 생리학, 미체소관 조절 및 역학, 축삭 성장 촉진, 축삭 수송 및 신호 전달에서 중요한 역할을 한다. tau의 생리학적 및 병리학적 활성화는 인산화 (tau는 인단백질임) 및 선택적 스플라이싱 및 응집 수준에 의존적이다. tau 단백질의 가용성 전섬유 응집체는 뉴런에 가장 큰 손상을 유발한다. 질환에서, tau는 미체소관으로부터 분리되어 주로 큰 세포내 β -시트 풍부 원섬유를 형성한다. tau 단백질은 많은 신경 퇴행성 질환, 특히, 알츠하이머병 및 전측두엽 치매의 발병 이전에 관여한다. 신경계의 병리 및 치매는 결합이 있고 더 이상 미체소관을 적절하게 안정화시키지 못하는 tau 단백질과 관련이 있다. 비정상적인 tau 기능은 빠른 축삭 수송, 영양 장애 신경 돌기 및 비정상적인 미토콘드리아 분포의 결핍을 초래한다. 미토콘드리아의 이러한 비정상적인 분포는 tau에 의한 미토콘드리아

의 분열 및 융합 장애에 의해 유도될 가능성이 더 높다. 또한 사람 tau 유전자 이식 마우스와 파리에서는 미토콘드리아와 분열 단백질 DRP1의 물리적 결합을 방해하는 F-액틴이 증가하여 미토콘드리아 신장을 유도하는 것으로 나타났다. 생성된 신경 독성은 미토콘드리아 융합을 감소시키거나 분열을 증진시키거나 액틴 안정화를 역전 시킴으로써 구제될 수 있다. 미토콘드리아 복합체 I에 대한 tau의 가능한 효과는 알츠하이머병 마우스 미토콘드리아에서 3중 녹아웃으로 나타났다. tau를 인코딩하는 MAPT 유전자의 10+16 인트론 돌연변이는 보다 응집되기 쉬운 4R tau 이소 형태의 생성을 증가시킨다. 이러한 돌연변이를 갖는 사람 iPSC 유래 뉴런은 F1Fo-ATPase가 역 모드로 전환되도록 유도하는 부분적으로 억제된 복합체 I 구동 호흡과 연관된다. 이러한 조합은 산화적 스트레스와 세포 사멸을 유발하는 전자 전달계에서 ROS 생성을 촉발하는 미토콘드리아 막 전위를 증가시켰다. (인용 및 도면 참조 생략).

[0065] 이러한 질환의 병리가 질환을 앓고 있는 환자의 적어도 일부에서 타우병증을 포함할 수 있는 임상적으로, 생화학적으로 및 형태학적으로 이질적인 신경 퇴행성 질환은 단지 예로서 은킨화 입자병 (AGD), 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 피질 기저 변성 (CBD), 염색체 17 (FTDP-17)에 연결된 서브 세트를 포함하는 전측두엽 치매 및 파킨슨증, 신경절 교종, 신경절 세포종, 리포푸스신증, 라이티코-보딕 병, 수막 혈관종증, 판토테네이트 키나아제 연관 신경 변성 (PKAN), 픽병, 원발성 연령 관련 타우병증 (PART), 스틸-리처드슨-올제브스키 증후군 (SROS) (진행성 핵상 마비 - PSP로도 또한 지칭됨), 아급성 경화성 범뇌염 (SSPE), 알츠하이머병, 라이티코-보딕 병, 및 상기 질환의 병인 및/또는 병리에서 타우병증을 포함하는 임의의 기타 신경 퇴행성 질환을 포함한다.

[0066] 본 명세서에서 사용되는 "비스-알릴" 위치는 본 출원에서 기재된 다불포화 지질의 1,4-디엔 시스템의 메틸렌 기를 지칭한다 (예를 들어, 화학식 I의 다불포화 지질의 Y 치환 위치). 본 출원에서 사용되는 "모노-알릴" 위치는 하나의 이중 결합에만 인접하지만 비스-알릴 위치가 아닌 메틸렌 기를 지칭한다 (예를 들어, 화학식 I의 다불포화 지질의 X 치환 위치). 이는 하기 구조로 추가로 예시된다:



[0067] 본 명세서에서 사용되는 "다불포화 지질"이라는 용어는 탄화수소쇄에 이중 또는 삼중 결합과 같은 2개 이상의 불포화 결합을 함유하는 지질을 지칭한다. 여기서, 상기 다불포화 지질은 다불포화 지방산, 다불포화 지방산 에스테르, 다불포화 지방산 티오에스테르, 다불포화 지방산 아마이드, 다불포화 지방산 포스페이트, 또는 다불포화 지방산 잔기를 함유하는 인지질일 수 있다.

[0069] 일부 양태에서, 동위 원소 변형된 PUFA 분자는 메틸렌 기의 2개의 수소 중 하나가 중수소로 대체될 때와 같이 하나의 중수소 원자를 함유할 수 있으므로, "D1" PUFA로서 지칭될 수 있다. 유사하게, 동위 원소 변형된 PUFA 분자는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개의 중수소 원자를 함유할 수 있으며, "D2", "D3", "D4", "D5", "D6", "D7", "D8", "D9", "D10", "D11", "D12", "D13" 또는 "D14" PUFA로서 지칭될 수 있다.

[0070] 본 명세서에서 사용되는 "D2-아라키돈산 또는 이의 에스테르"라는 용어는 아라키돈산 또는 에스테르의 비스-알릴 위치 중 1개 또는 2개에서 중수소화가 존재한다는 것을 의미한다. 이러한 D2-아라키돈산 또는 에스테르로는 7,7-D2-아라키돈산 또는 이의 에스테르, 10,10-D2-아라키돈산 또는 이의 에스테르, 또는 13,13-D2-아라키돈산 또는 이의 에스테르 뿐만 아니라 7,10-D2-아라키돈산 및 관련 화합물 (예를 들어, 7,13-D2, 10,13-D2-)이 포함된다. D2-아라키돈산 또는 이의 에스테르의 혼합물이 포함된다. 이러한 D2-아라키돈산 또는 에스테르는 비스-알릴 부위에 중수소 원자가 존재하는 한 6개 이하의 총 중수소 원자를 포함하는 알릴 부위와 같은 비스-알릴 부위 이외의 부위에서 추가의 중수소화를 포함할 수 있다.

[0071] 본 명세서에서 사용되는 "D4-아라키돈산 또는 이의 에스테르"라는 용어는 아라키돈산 또는 에스테르의 비스-알릴 위치 중 2개 또는 3개에서 중수소화가 존재한다는 것을 의미한다. 이러한 D2-아라키돈산 또는 에스테르로는 7,7,10,10-D4-아라키돈산 또는 이의 에스테르, 10,10,13,13-D4-아라키돈산 또는 이의 에스테르, 또는 7,7,13,13-D4-아라키돈산 또는 이의 에스테르 뿐만 아니라, 7,7,10,13-D4-아라키돈산 또는 이의 에스테르, 및 관련 화합물 (7,10,13,13-D4- 또는 7,10,10,13-D4-)이 포함된다. D2-아라키돈산 또는 이의 에스테르의 혼합물이

포함된다. 이러한 D4-아라키돈산 또는 에스테르는 2개의 비스-알릴 부위에 2개의 중수소 원자가 존재하는 한 8개 이하의 총 중수소 원자를 포함하는 알릴 부위와 같은 비스-알릴 부위 이외의 부위에서 추가의 중수소화를 포함할 수 있다.

[0072] 본 명세서에서 사용되는 "D6-아라키돈산 또는 이의 에스테르"라는 용어는 아라키돈산 또는 에스테르의 비스-알릴 위치 각각에서 이-중수소화가 존재한다는 것을 의미한다. 이러한 D6-아라키돈산 또는 에스테르는 7,7,10,10,13,13-D6-아라키돈산 또는 이의 에스테르이다. 이러한 D6-아라키돈산 또는 이의 에스테르는 10개 이하의 총 중수소 원자를 포함하는 알릴 부위와 같은 비스-알릴 부위 이외의 부위에서 추가의 중수소화를 포함할 수 있다.

[0073] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "a" 및 "b"가 정수인 " C_a 내지 C_b "는 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기의 탄소 원자의 수, 또는 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 기의 환 내의 탄소 원자의 수를 지칭한다. 즉, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 환, 아릴 환, 헤테로아릴 환 또는 헤테로사이클릭 환은 "a" 내지 "b"개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들어, " C_1 내지 C_4 알킬" 기 또는 " C_1 - C_4 알킬" 기는 1 내지 4개의 탄소를 갖는 모든 알킬 기, 즉, CH_3 -, CH_3CH_2 -, $CH_3CH_2CH_2$ -, $(CH_3)_2CH$ -, $CH_3CH_2CH_2CH_2$ -, $CH_3CH_2CH(CH_3)$ - 및 $(CH_3)_3C$ -를 지칭한다. 마찬가지로, 예를 들어, 사이클로알킬 기는 "a" 내지 "b"개의 총 원자를 함유할 수 있으며, 예를 들어, C_3 - C_8 사이클로알킬 기는 환(들)에 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐과 관련하여 "a" 및 "b"가 표시되지 않은 경우, 이러한 정의에서 기재된 가장 광범위한 범위가 가정되어야 한다. 유사하게, "4 내지 7원 헤테로사이클" 기는 4 내지 7개의 총 환 원자를 갖는 모든 헤테로사이클 기, 예를 들어, 아제티딘, 옥세탄, 옥사졸린, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린 등을 지칭한다.

[0074] 본 명세서에서 사용되는 " C_1 - C_6 "이라는 용어는 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 및 C_6 을 포함하고, 앞의 두 숫자 중 어느 하나에 의해 정의된 범위를 포함한다. 예를 들어, C_1 - C_6 알킬은 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 및 C_6 알킬, C_2 - C_6 알킬, C_1 - C_3 알킬 등을 포함한다. 유사하게, C_3 - C_8 카보사이클릴 또는 사이클로알킬은 각각 3, 4, 5, 6, 7 및 8개의 탄소 원자를 함유하는 탄화수소 환, 또는 두 숫자 중 어느 하나에 의해 정의된 범위, 예를 들어, C_3 - C_7 사이클로알킬 또는 C_5 - C_6 사이클로알킬을 포함한다. 또 다른 예로서, 3 내지 10원 헤테로사이클릴 기는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 환 원자, 또는 앞의 두 숫자 중 어느 하나에 의해 정의된 범위, 예를 들어, 4 내지 6원 또는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 포함한다.

[0075] 본 명세서에서 사용되는 "알킬"은 완전히 포화된 (이중 또는 삼중 결합 없음) 탄화수소 기를 포함하는 직선형 또는 분지형 탄화수소 쇄를 지칭한다. 상기 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다 (본 출원에서 나타날 때 마다, "1 내지 20"과 같은 수치 범위는 주어진 범위에서 각각의 정수를 지칭하고; 예를 들어, "1 내지 20개 탄소 원자"는 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등 및 20개 이하의 탄소 원자로 이루어질 수 있지만, 본 정의는 또한 어떠한 수치 범위도 표시되지 않는 "알킬"이라는 용어의 존재를 포괄한다). 알킬 기는 또한 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알킬일 수 있다. 알킬 기는 또한 1 내지 6개 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 상기 화합물의 알킬 기는 " C_1 - C_4 알킬" 또는 유사한 표기로 표시될 수 있다. 단지 예로서, " C_1 - C_4 알킬"은 알킬 쇄 중에 1 내지 4개의 탄소 원자가 존재한다는 것을 나타내며, 즉, 상기 알킬 쇄는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2차-부틸 및 t-부틸로부터 선택된다. 전형적인 알킬 기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3차 부틸, 펜틸 및 헥실이 포함되지만 이들에 한정되는 것은 아니다. 상기 알킬기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0076] 본 명세서에서 사용되는 "알케닐"은 직선형 또는 분지형 탄화수소 쇄에 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 알킬 기를 지칭한다. 상기 알케닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 표시되지 않는 "알케닐"이라는 용어의 존재를 포괄한다. 상기 알케닐 기는 또한 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알케닐일 수 있다. 상기 알케닐 기는 또한 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 저급 알케닐일 수 있다. 상기 화합물의 알케닐 기는 " C_{2-4} 알케닐" 또는 유사한 표기로 표시될 수 있다. 단지 예로서, " C_{2-4} 알케닐"은 알케닐 쇄에 2 내지 4개의 탄소 원자가 존재한다는 것을 나타내며, 즉, 상기 알케닐 쇄는 에테닐, 프로펜-1-일, 프로펜-2-일, 프로펜-3-일, 부텐-1-일, 부텐-2-일, 부텐-3-일, 부텐-4-일, 1-메틸-프로펜-1-일, 2-메틸-프로펜-1-일, 1-에틸-에텐-1-일, 2-메틸-프로펜-3-일, 부타-1,3-디에닐, 부타-1,2-디에닐 및 부타-1,2-디엔-

4-일로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 전형적인 알케닐 기로는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐 및 헥세닐 등이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 알케닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0077] 본 명세서에서 사용되는 "알킬닐"은 직선형 또는 분지형 탄화수소쇄에 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 알킬기를 지칭한다. 상기 알킬닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 표시되지 않은 "알킬닐"이라는 용어의 존재를 포괄한다. 상기 알킬닐 기는 또한 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알킬닐일 수 있다. 상기 알킬닐 기는 또한 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬닐일 수 있다. 상기 화합물의 알킬닐 기는 " C_{2-4} 알킬닐" 또는 유사한 표기로 표시될 수 있다. 단지 예로서, " C_{2-4} 알킬닐"은 알킬닐쇄 중에 2 내지 4개의 탄소 원자가 존재한다는 것을 나타내며, 즉, 상기 알킬닐쇄는 에티닐, 프로핀-1-일, 프로핀-2-일, 부틴-1-일, 부틴-3-일, 부틴-4-일 및 2-부티닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 전형적인 알킬닐 기로는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 알킬닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0078] 본 명세서에서 사용되는 "사이클로알킬"은 완전히 포화된 (이중 또는 삼중 결합 없음) 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 환 시스템을 지칭한다. 2개 이상의 환으로 구성될 때, 상기 환은 융합 방식으로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알킬 기는 환(들)에 3 내지 10개의 원자 또는 환(들)에 3 내지 8개의 원자를 함유할 수 있다. 사이클로알킬 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 전형적인 사이클로알킬 기로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 사이클로알킬 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0079] 본 명세서에서 사용되는 "아릴"은 적어도 하나의 환에 걸쳐 완전히 비편재화된 파이-전자 시스템을 갖는 카보사이클릭 (모든 탄소) 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 환 시스템 (예를 들어, 2개의 카보사이클릭 환이 화학 결합을 공유하는 융합, 가교 또는 스피로 환 시스템, 예를 들어, 하나 이상의 아릴 또는 비-아릴 환을 갖는 하나 이상의 아릴 환 포함)을 지칭한다. 아릴 기의 탄소 원자 수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 상기 아릴 기는 C_6 - C_{14} 아릴 기, C_6 - C_{10} 아릴 기 또는 C_6 아릴 기일 수 있다. 아릴 기의 예로는 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0080] 본 명세서에서 사용되는 "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 헤테로원자), 즉, 질소, 산소 및 황을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 탄소 이외의 원소를 함유하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 환 시스템 (완전히 비편재화된 파이-전자 시스템을 갖는 환 시스템)을 지칭한다. 헤테로아릴 기의 환(들) 중의 원자 수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 상기 헤테로아릴 기는 환(들)에 5 내지 10개의 원자, 환(들)에 6 내지 10개의 원자, 또는 환(들)에 5 내지 6개의 원자, 예를 들어, 9개의 탄소 원자와 1개의 헤테로원자; 8개의 탄소 원자와 2개의 헤테로원자; 7개의 탄소 원자와 3개의 헤테로원자; 8개의 탄소 원자와 1개의 헤테로원자; 7개의 탄소 원자와 2개의 헤테로원자; 6개의 탄소 원자와 3개의 헤테로원자; 5개의 탄소 원자와 4개의 헤테로원자; 5개의 탄소 원자와 1개의 헤테로원자; 4개의 탄소 원자와 2개의 헤테로원자; 3개의 탄소 원자와 3개의 헤테로원자; 4개의 탄소 원자와 1개의 헤테로원자; 3개의 탄소 원자와 2개의 헤테로원자; 또는 2개의 탄소 원자와 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 또한, "헤테로아릴"이라는 용어는 2개의 환, 예를 들어, 적어도 1개의 아릴 환 및 적어도 1개의 헤테로아릴 환 또는 적어도 2개의 헤테로아릴 환이 적어도 하나의 화학 결합을 공유하는 융합 환 시스템을 포함한다. 헤테로아릴 환의 예로는 푸란, 푸라잔, 티오펜, 벤조티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤족사졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 티아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 벤조티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 인다졸, 피라졸, 벤조피라졸, 이속사졸, 벤조이속사졸, 이소티아졸, 트리아졸, 벤조트리아졸, 티아디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 퓨린, 프테리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 신놀린 및 트리아진이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0081] 본 명세서에서 사용되는 "헤테로사이클릴"은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10원 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 환 시스템을 지칭하며, 여기서, 탄소 원자는 1 내지 5개의 헤테로원자와 함께 상기 환 시스템을 구성한다. 헤테로사이클은 완전히 비편재화된 파이-전자 시스템이 모든 환 전체에서 발생하지 않는 (즉, 헤테로사이클릴 기가 방향족이 아닌) 이러한 방식으로 위치하는 하나 이상의 불포화 결합을 임의로 포함할 수 있다. 상기 헤테로원자(들)는 산소, 황 및 질소를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 탄소 이외의 원소이다. 헤테로사이클은 정의가 락탐, 락톤 및 사이클릭 카바메이트와 같은 옥소-시스템을 포함하도록 하기 위해 하나 이상의 카보닐 작용기를 추가로 포함할 수 있다. 2개 이상의 환으로 구성될 때, 상기 환은 융합, 가교 또는 스피로 방식으로 함께 연결될 수 있다. 본 출원에서 사용되는 "융합"이라는 용어는 2개의 원자와 1개의 결합을 공유하는 2개

의 환을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 "가교 헤테로사이클릴"이라는 용어는 헤테로사이클릴이 인접하지 않은 원자를 연결하는 하나 이상의 원자의 결합을 함유하는 화합물을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 "스피로"라는 용어는 하나의 원자를 공유하고 2개의 환이 가교로 연결되지 않은 2개의 환을 지칭한다. 헤테로사이클릴 기는 환(들)에 3 내지 10개의 원자, 환(들)에 3 내지 8개의 원자, 환(들)에 3 내지 6개의 원자, 또는 환(들)에 5 내지 6개의 원자를 함유할 수 있다. 예를 들어, 5개의 탄소 원자와 1개의 헤테로원자; 4개의 탄소 원자와 2개의 헤테로원자; 3개의 탄소 원자와 3개의 헤테로원자; 4개의 탄소 원자와 1개의 헤테로원자; 3개의 탄소 원자와 2개의 헤테로원자; 2개의 탄소 원자와 3개의 헤테로원자; 1개의 탄소 원자와 4개의 헤테로원자; 3개의 탄소 원자와 1개의 헤테로원자; 또는 2개의 탄소 원자와 1개의 헤테로원자. 추가로, 헤테로사이클릴 기의 임의의 질소는 4차화될 수 있다. 헤테로사이클릴 기는 상기 헤테로사이클릴 기의 탄소 원자 (C-연결됨)를 통해 또는 상기 헤테로사이클릴 기의 헤테로원자, 예를 들어, 질소 원자 (N-연결됨)에 의해 분자의 나머지 부분에 연결될 수 있다. 헤테로사이클릴 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 이러한 "헤테로사이클릴" 기의 예로는 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 옥세탄, 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 1,2-디옥솔란, 1,3-디옥솔란, 1,4-디옥솔란, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,3-옥사티올란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 석신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 디옥소피페라진, 히단토인, 디하이드로우라실, 트리옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이속사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘, 모르폴린, 옥시란, 피페리딘 N-옥사이드, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 아제판, 피롤리돈, 피롤리디온, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 2-옥소피롤리딘, 테트라하이드로피란, 4H-피란, 테트라하이드로티오피란, 티아모르폴린, 티아모르폴린 설폰사이드, 티아모르폴린 설폰 및 이들의 벤조 융합 유사체 (예를 들어, 벤즈이미다졸리디논, 테트라하이드로퀴놀린 및/또는 3,4-메틸렌디옥시페닐)가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 스피로 헤테로사이클릴 기의 예로는 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.4]옥탄 및 2-아자스피로[3.4]옥탄을 포함한다.

[0082] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 치환된 기는 하나 이상의 수소 원자가 또 다른 원자 또는 기에 대해 교환된 비치환된 모체 기로부터 유도된다. 달리 명시되지 않는다면, 기가 "치환된" 것으로 간주되는 경우, 이는 상기 기가 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알케닐, C₁-C₆ 알킬닐, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₇ 카보사이클릴 (할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알킬 및 C₁-C₆ 할로알콕시로 선택적으로 치환됨), C₃-C₇ 카보사이클릴-C₁-C₆ 알킬 (할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알킬 및 C₁-C₆ 할로알콕시로 선택적으로 치환됨), 5 내지 10원 헤테로사이클릴 (할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알킬 및 C₁-C₆ 할로알콕시로 선택적으로 치환됨), 5 내지 10원 헤테로사이클릴-C₁-C₆ 알킬 (할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알킬 및 C₁-C₆ 할로알콕시로 선택적으로 치환됨), 아릴 (할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알킬 및 C₁-C₆ 할로알콕시로 선택적으로 치환됨), 아릴 (C₁-C₆)알킬 (할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알킬 및 C₁-C₆ 할로알콕시로 선택적으로 치환됨), 5 내지 10원 헤테로아릴 (할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알킬 및 C₁-C₆ 할로알콕시로 선택적으로 치환됨), 5 내지 10원 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬 (할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알킬 및 C₁-C₆ 할로알콕시로 선택적으로 치환됨), 할로, 시아노, 하이드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시(C₁-C₆)알킬 (즉, 에테르), 아릴옥시, 설프하이드릴 (머캅토), 할로(C₁-C₆)알킬 (예를 들어, -CF₃), 할로(C₁-C₆)알콕시 (예를 들어, -OCF₃), C₁-C₆ 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 아미노(C₁-C₆)알킬, 니트로, O-카바밀, N-카바밀, O-티오카바밀, N-티오카바밀, C-아미도, N-아미도, S-설폰아미도, N-설폰아미도, C-카복시, O-카복시, 아실, 시아네이트, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 설퍼닐, 설폰 및 옥소 (=O)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다는 것을 의미한다. 기가 "치환된" 것으로 기재되는 곳마다, 당해 기는 상기 치환기로 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 치환된 기(들)는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 할알콕시, 아미노, 하이드록시 및 할로젠으로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기(들)로 치환된다.

[0083] 본 명세서에서 사용되는 "티오에스테르"라는 용어는, 카복실산 및 티올 기가 에스테르 결합에 의해 연결되거나 카보닐 탄소가 황 원자 -C(=O)SR_A와 공유 결합을 형성하는 구조를 지칭하며, 여기서, R_A는 수소, 선택적으로 치환된 C₁₋₃₀ 알킬, (분지형 또는 직선형), 선택적으로 치환된 C₂₋₃₀ 알케닐 (분지형 또는 직선형), 선택적으로 치환된 C₂₋₃₀ 알킬닐 (분지형 또는 직선형), 또는 선택적으로 치환된 환 구조, 예를 들어, C₆₋₁₀ 아릴, 헤테로아릴, 카

보사이클릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 포함할 수 있다. "다불포화 지방산 티오에스테르"는 $P-C(=O)SR_A$ 구조를 지칭하며, 여기서, P는 본 출원에서 기재된 다불포화 지방산이다.

[0084] 본 명세서에서 사용되는 "아미드"라는 용어는 $-C(O)NR_AR_B$ 구조의 화합물 또는 모이어티를 지칭하며, R_A 및 R_B 는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-30} 알킬 (분지형 또는 직선형), 선택적으로 치환된 C_{2-30} 알케닐 (분지형 또는 직선형), 선택적으로 치환된 C_{2-30} 알킬닐 (분지형 또는 직선형), 또는 선택적으로 치환된 환 구조, 예를 들어, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴일 수 있다. "다불포화 지방산 아미드"는 $P-C(=O)NR_AR_B$ 구조를 지칭하며, 여기서, P는 본 출원에서 기재된 다불포화 지방산이다.

[0085] 본 명세서에서 사용되는 "선택적으로 치환된"은 선행하는 기가 치환 또는 비치환된다는 것을 의미한다. 치환될 때, "선택적으로 치환된" 기의 치환기는 단독으로 또는 조합하여 다음의 기 또는 특정의 지정된 세트의 기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있거나 이들에 한정되는 것은 아니다: 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알킬닐, 저급 알카노일, 저급 헤테로알킬, 저급 헤테로사이클로알킬, 저급 할로알킬, 저급 할로알케닐, 저급 할로알킬닐, 저급 퍼할로알킬, 저급 퍼할로알콕시, 저급 사이클로알킬, 페닐, 아릴, 아릴옥시, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 옥소, 저급 아실옥시, 카보닐, 카복실, 저급 알킬카보닐, 저급 카복시에스테르, 저급 카복사미도, 시아노, 수소, 할로젠, 하이드록시, 아미노, 저급 알킬아미노, 아릴아미노, 아미도, 니트로, 티올, 저급 알킬티오, 저급 할로알킬티오, 저급 퍼할로알킬티오, 아릴티오, 설포네이트, 설포산, 삼치환된 실릴, N_3 , SH, SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , 피리디닐, 티오펜, 푸라닐, 저급 카바메이트 및 저급 요소. 2개의 치환기는 함께 연결되어 0 내지 3개의 헤테로원자로 이루어진 융합된 5, 6 또는 7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있으며, 예를 들어, 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시를 형성할 수 있다. 선택적으로 치환된 기는 비치환 (예를 들어, $-CH_2CH_3$), 완전 치환 (예를 들어, $-CF_2CF_3$), 일치환 (예를 들어, $-CH_2CH_2F$), 또는 완전 치환과 일치환 사이의 임의의 수준으로 치환 (예를 들어, $-CH_2CF_3$)될 수 있다. 치환기가 치환에 대한 단서 없이 인용되는 경우, 치환 및 비치환 형태 모두가 포함된다. 치환기가 "치환된" 것으로 단서가 달린 경우, 치환된 형태가 구체적으로 의도된다. 추가로, 특정 모이어티에 대한 선택적 치환기의 상이한 세트는 필요에 따라 정의될 수 있으며; 이러한 경우, 상기 선택적 치환기는 종종 "~로 선택적으로 치환된"이라는 문구 바로 다음에 정의된 바와 같다.

[0086] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 본 명세서에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는 염"이라는 용어는 광의의 용어이며, 당해 분야의 통상의 기술자에게 통상적이고 관례적인 의미를 부여해야 하고 (특수 또는 맞춤형 의미로 한정되지 않음), 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 제거하지 않는 화합물의 염을 지칭하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0087] 본 명세서에서 사용되는 "경구 투여 형태 (dosage form)"라는 용어는 당해 분야의 통상의 기술자들에 의해 이해되는 바와 같은 통상적인 의미를 가지므로, 비제한적인 예로서, 환제, 정제, 코어, 캡슐, 캐플릿, 루스 파우더, 용액 및 현탁액을 비롯하여 사람에게 투여 가능한 형태의 약물 또는 약물들의 제형을 포함한다.

[0088] 본 명세서에서 사용되는 "환자" 또는 "대상체"라는 용어는 사람 환자를 지칭한다.

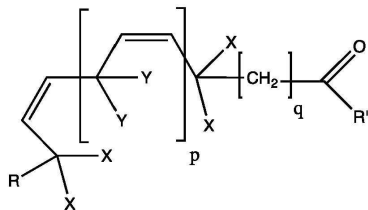
[0089] 본 명세서에서 사용되는 "제공하는"의 행위는 본 명세서에 기재된 조성물을 공급, 획득 또는 투여 (자가 투여 포함)하는 것을 포함한다.

[0090] 본 명세서에서 사용되는 약물을 "투여하는"이라는 용어는 개체가 스스로 약물을 입수하고 복용하는 것을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 개체는 약국에서 약물을 입수하고 본 명세서에 제공된 방법에 따라 상기 약물을 자가 투여한다.

[0091] 본 명세서에서 사용되는 "치료학적 유효량"이라는 용어는, 예를 들어, 타우병증과 관련된 신경 퇴행성 질환 또는 병태를 치료, 개선하거나 검출 가능한 치료학적 효과를 나타내기, 예를 들어, 타우병증과 관련된 신경 퇴행성 질환 또는 병태의 진행을 예방, 억제 또는 둔화시키기에 충분한 본 명세서에 기재된 하나 이상의 동위 원소 변형된 다불포화 지질의 양을 지칭한다. 상기 효과는 당해 분야에 공지된 임의의 수단에 의해 검출될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대상체에 대한 정확한 유효량은 상기 대상체의 체중, 크기 및 건강; 병태의 특성과 정도; 및 투여에 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 좌우될 수 있다. 주어진 상황에 대한 치료학적 유효량은 임상적 숙련도 및 판단력 내에 있는 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다.

- [0092] 본 명세서에서 사용되는 "음식과 함께"라는 용어는 일반적으로 본 명세서에 기재된 동위 원소 변형된 화합물의 투여 전 약 1 시간 내지 이러한 화합물의 투여 후 약 2 시간의 기간 동안 음식을 섭취하는 상태를 의미하는 것으로 정의된다. 일부 실시 형태에서, 상기 음식은 위에서 빠르게 용해 및 흡수되지 않는 충분한 벌크 및 지방 함량을 갖는 고형 음식이다. 바람직하게, 상기 음식은 아침, 점심 또는 저녁 식사와 같은 식사이다. 일부 실시 형태에서, 상기 음식은 지방, 중수소화되지 않은 PUFA 또는 이의 에스테르를 함유한다.
- [0093] 본 명세서에서 사용되는 "질환 진행률 감소"라는 용어는 질환 진행률이 환자의 자연력과 비교하여 치료 개시 후에 약화되는 것을 의미한다. 하나의 실시 형태에서, 상기 질환 진행률 감소는 진행성 핵상 마비 평가 척도 또는 통합 파킨슨병 평가 척도를 사용하여 자연력 동안 질환 진행률을 결정하고 요법을 시작하는 간격 동안 및 이후 일정 기간 후에 (예를 들어, 3 개월 마다) 다시 어느 하나의 점수를 다시 측정함으로써 측정된다. 그 다음, 두 비율을 연간으로 환산하고, 질환 진행률 감소는 전후 점수에서 적어도 30%의 백분율 변화를 초래한다.
- [0094] "치료학적 농도"는 질환 진행률을 적어도 30% 감소시키는 중수소화 아라키돈산의 농도를 의미한다. 환자의 뉴런 또는 척수액에서 중수소화 아라키돈산의 농도를 구하는 것은 실현 가능하지 않거나 최적이기 때문에, 치료학적 농도는 하기 실시예에서 제공되는 바와 같이 적혈구에서 발견되는 중수소화 리놀레산 또는 중수소화 아라키돈산의 농도에 기초한다. 따라서, 본 출원에서 중수소화 아라키돈산의 치료학적 농도에 대한 임의의 참조는 적혈구 중의 농도를 평가함으로써 이루어진다. 하나의 실시 형태에서, 중수소화 아라키돈산의 치료학적 농도는 하기 표 1에서 제공된다.
- [0095] 본 명세서에서 사용되는 "주기적 투여"라는 용어는 본 출원에서 기재된 투여에 실질적으로 부합하는 투여 일정을 지칭한다. 달리 말하면, 주기적인 투여는 30일 기간에 걸쳐 시간의 적어도 75%를 준수하는 환자를 포함하고, 바람직하게는 적어도 80%를 준수하는 환자는 명시된 투여 일시 중지를 포함한다. 예를 들어, 일주일에 6일 투여를 제공하는 투여 일정은 주기적 투여의 한 형태이다. 또 다른 예는 환자가 적어도 75% 준수하는 한 개인 사유로 인해 환자가 약 3일 또는 7일 동안 투여를 일시 중지하도록 허용하는 것이다.
- [0096] "중수소화되지 않은"이라는 용어는 화합물이 자연 발생량의 중수소만을 포함한다는 것을 의미한다. "중수소화된"이라는 용어는 화합물이 자연 발생량 이상의 중수소를 함유하도록 화학적으로 변형되었다는 것을 의미한다.
- [0097] 본 명세서에서 기재된 임의의 실시 형태에서, 치료 방법은 대안으로 스위스형 용도 청구항과 같은 용도 청구항을 수반할 수 있다. 예를 들어, FRDA를 갖는 대상체를 치료하는 방법은 대안으로 FRDA의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화합물, 또는 FRDA의 치료에 사용하기 위한 화합물의 용도를 수반할 수 있다.
- [0098] 동위 원소 변형된 다불포화 지질
- [0099] 일부 실시 형태에서, 상기 동위 원소 변형된 다불포화 지질은 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 티오에스테르, 지방산 아마이드, 지방산 포스페이트, 또는 상기 지방산의 인지질 유도체, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 추가 실시 형태에서, 상기 인지질은 지방산의 카복실 기와 인지질의 하이드록실 또는 아미노 기 사이의 에스테르화 또는 아마이드화 반응 후 중수소화된 다불포화 지방산 잔기를 함유한다.
- [0100] 일부 실시 형태에서, 상기 동위 원소 변형된 다불포화 지질은 중수소화된 다불포화 지방산 또는 이의 유도체 (에스테르, 티오에스테르, 아마이드, 포스페이트 또는 인지질을 포함하지만 이들에 한정되지 않음)이다. 일부 이러한 실시 형태에서, 상기 다불포화 지질은 하나 이상의 비스-알릴 위치에서 중수소화된다. 일부 이러한 실시 형태에서, 상기 다불포화 지질은 모든 비스-알릴 위치에서 중수소화된다. 일부 추가 실시 형태에서, 상기 다불포화 지질은 하나 이상의 모노-알릴 위치에서 추가로 중수소화된다. 일부 실시 형태에서, 상기 중수소화된 다불포화 지질은 중수소화 리놀레산, 중수소화 리놀렌산, 중수소화 아라키돈산, 중수소화 에이코사펜타엔산, 중수소화 도코사헥사엔산, 또는 이의 염 또는 에스테르이다. 일부 추가 실시 형태에서, 상기 에스테르는 알킬 에스테르, 트리글리세라이드, 디글리세라이드 또는 모노글리세라이드이다. 추가의 실시 형태에서, 상기 에스테르는 에틸 에스테르이다.
- [0101] 일부 실시 형태에서, 상기 다불포화 지질은 하기 화학식 I의 구조를 갖는다:

[0102] [화학식 I]



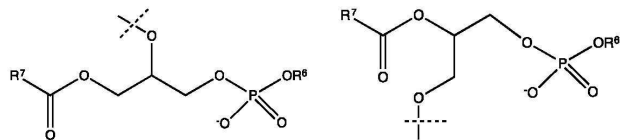
[0103]

[0104] 상기 화학식 I에서,

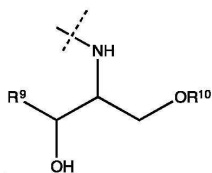
[0105] R은 선택적으로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬이고;

[0106]

R'는 -OR¹, -SR¹, -O(CH₂)CH(OR³)CH₂(OR⁴), -NR⁵R⁶,



또는



이고;

[0107]

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₂₁ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₁ 알케닐, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₁ 알키닐, 선택적으로 치환된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴이거나; R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 -C(=O)C₁-C₂₁ 알킬, 선택적으로 치환된 -C(=O)C₂-C₂₁ 알케닐, 또는 선택적으로 치환된 -C(=O)C₂-C₂₁ 알키닐이고;

[0108]

R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₂₁ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₁ 알케닐, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₁ 알키닐, 선택적으로 치환된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴이거나; R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0109]

R⁷은 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₂₁ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₁ 알케닐, 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₂₁ 알키닐이고;

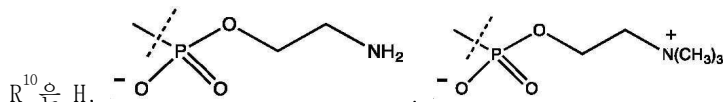
[0110]

R⁸은 각각 독립적으로 H, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₃⁺, -CH₂CH(NH₂)C(=O)O⁻, -CH₂CH(OH)CH₂OH, 단당류, 이당류 또는 올리고당류이고;

[0111]

R⁹는 선택적으로 치환된 C₈-C₂₁ 알킬, 선택적으로 치환된 C₈-C₂₁ 알케닐, 또는 선택적으로 치환된 C₈-C₂₁ 알키닐이고;

[0112]



R¹⁰은 H, 단당류, 이당류 또는 올리고당류이고;

[0113]

X 및 Y는 각각 독립적으로 H 또는 D이며, 단, X 및 Y 중 적어도 하나는 D이고; p 및 q는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10의 정수이다.

[0114]

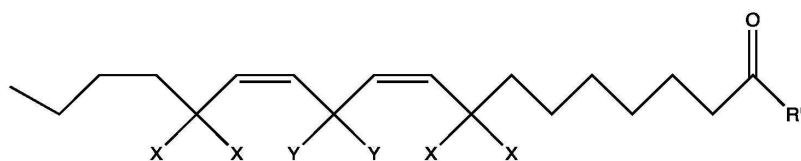
일부 실시 형태에서, X 치환 위치는 또한 모노-알릴 위치로 지칭되며, Y 치환 위치는 또한 비스-알릴 위치로 지

칭된다. 일부 이러한 실시 형태에서, 적어도 하나의 Y는 D이다.

[0115] 화학식 I의 다불포화 지질의 일부 실시 형태에서, Y 중 적어도 하나는 D이다 (다불포화 지질이 하나 이상의 비스-알릴 위치에서 중수소화되는 것을 의미함). 일부 추가 실시 형태에서, 각각의 Y는 D이다 (다불포화 지질이 모든 비스-알릴 위치에서 중수소화되는 것을 의미함). 일부 이러한 실시 형태에서, 각각의 X는 H이다. 일부 다른 실시 형태에서, 적어도 하나의 X는 D이다 (다불포화 지질이 또한 하나 이상의 모노-알릴 위치에서 중수소화되는 것을 의미함). 일부 실시 형태에서, R은 하나 이상의 D로 각각 선택적으로 치환된 메틸, C₄ 알킬 또는 C₇ 알킬이다. 다른 실시 형태에서, R은 비치환된다.

[0116] 화학식 I의 다불포화 지질의 일부 실시 형태에서, 상기 다불포화 지질은 화학식 Ia의 중수소화 리놀레산 또는 이의 유도체이다 (여기서, R은 n-부틸이고, p=1 및 q=6):

[0117] [화학식 Ia]

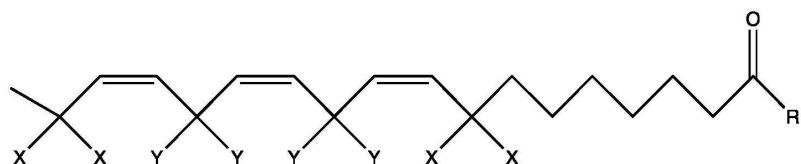


[0118]

[0119] 일부 이러한 실시 형태에서, Y 중 하나 또는 둘 다는 D이다. 일부 추가 실시 형태에서, 각각의 X는 H이다. 다른 실시 형태에서, X 중 적어도 하나는 D이다. 일부 이러한 실시 형태에서, R'는 -OR¹이고, 여기서, R¹은 H 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₂₁ 알킬이다. 하나의 실시 형태에서, R¹은 에틸이다. 하나의 이러한 실시 형태에서, 상기 중수소화된 다불포화 지질은 11,11-D2-리놀레산 (D2-Lin), 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 에틸 에스테르이다.

[0120] 화학식 I의 다불포화 지질의 일부 실시 형태에서, 상기 다불포화 지질은 화학식 Ib의 중수소화 리놀렌산 또는 이의 유도체이다 (여기서, R은 메틸이고, p=2 및 q=6):

[0121] [화학식 Ib]

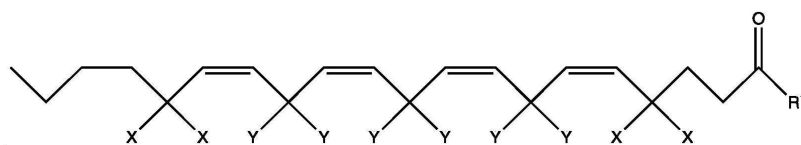


[0122]

[0123] 일부 이러한 실시 형태에서, 적어도 하나의 Y는 D이다. 일부 추가 실시 형태에서, 각각의 Y는 D이다. 일부 추가 실시 형태에서, 각각의 X는 H이다. 다른 실시 형태에서, X 중 적어도 하나는 D이다. 일부 이러한 실시 형태에서, R'는 -OR¹이고, 여기서, R¹은 H 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₂₁ 알킬이다. 하나의 실시 형태에서, R¹은 에틸이다. 하나의 이러한 실시 형태에서, 상기 중수소화된 다불포화 지질은 11,11,14,14-D4-리놀렌산, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 에틸 에스테르이다.

[0124] 화학식 I의 다불포화 지질의 일부 실시 형태에서, 상기 다불포화 지질은 화학식 Ic의 중수소화 아라키돈산 또는 이의 유도체이다 (여기서, R은 n-부틸이고, p=3 및 q=2):

[0125] [화학식 Ic]



[0126]

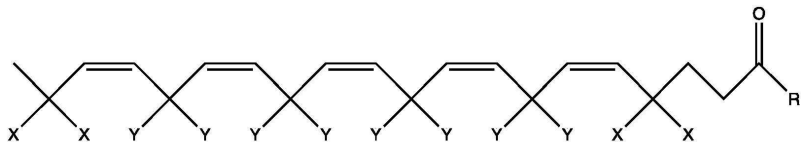
[0127] 일부 이러한 실시 형태에서, 적어도 하나의 Y는 D이다. 일부 추가 실시 형태에서, 각각의 Y는 D이다. 일부 추가 실시 형태에서, 각각의 X는 H이다. 다른 실시 형태에서, X 중 적어도 하나는 D이다. 일부 이러한 실시 형태에서, R'는 -OR¹이고, 여기서, R¹은 H 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₂₁ 알킬이다. 하나의 실시 형태에서, R¹은

에틸이다. 하나의 이러한 실시 형태에서, 상기 중수소화된 다불포화 지질은 7,7,10,10,13,13-D6-아라카돈산, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 에틸 에스테르이다.

[0128] 화학식 I의 다불포화 지질의 일부 실시 형태에서, 상기 다불포화 지질은 화학식 Id의 중수소화 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체이다 (여기서, R은 메틸이고, p=4 및 q=2):

[0129] [화학식 Id]

[0130]



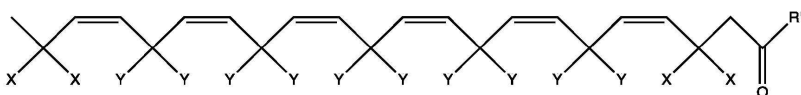
[0131]

일부 이러한 실시 형태에서, 적어도 하나의 Y는 D이다. 일부 추가 실시 형태에서, 각각의 Y는 D이다. 일부 추가 실시 형태에서, 각각의 X는 H이다. 다른 실시 형태에서, X 중 적어도 하나는 D이다. 일부 이러한 실시 형태에서, R'는 $-OR^1$ 이고, 여기서, R^1 은 H 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_{21} 알킬이다. 하나의 실시 형태에서, R^1 은 에틸이다. 하나의 이러한 실시 형태에서, 상기 중수소화된 다불포화 지질은 7,7,10,10,13,13,16,16-D8-에이코사펜타엔산, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 에틸 에스테르이다.

[0132] 화학식 I의 다불포화 지질의 일부 실시 형태에서, 상기 다불포화 지질은 화학식 Ie의 중수소화 도코사헥사엔산 또는 이의 유도체이다 (여기서, R은 메틸이고, p=5 및 q=1):

[0133] [화학식 Ie]

[0134]



[0135]

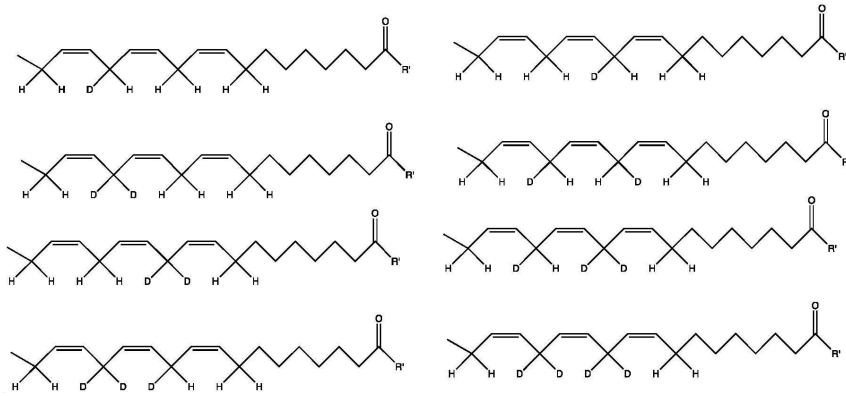
일부 이러한 실시 형태에서, 적어도 하나의 Y는 D이다. 일부 추가 실시 형태에서, 각각의 Y는 D이다. 일부 추가 실시 형태에서, 각각의 X는 H이다. 다른 실시 형태에서, X 중 적어도 하나는 D이다. 일부 이러한 실시 형태에서, R'는 $-OR^1$ 이고, 여기서, R^1 은 H 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_{21} 알킬이다. 하나의 실시 형태에서, R^1 은 에틸이다. 하나의 이러한 실시 형태에서, 상기 중수소화된 다불포화 지질은 6,6,9,9,12,12,15,15,18,18-D10-도코사헥사엔산, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 에틸 에스테르이다.

[0136] 화학식 I의 화합물 (화학식 Ia 내지 Ie 포함)의 하나의 실시 형태에서, 상기 다불포화 지질은 글리세라이드 에스테르의 형태이고, 여기서, $R' = -O(CH_2)CH(OR^3)CH_2(OR^4)$.

[0137] R^3 및 R^4 가 각각 H일 때, 이러한 에스테르는 모노글리세라이드이고, R^3 및 R^4 중 하나만이 H일 때, 이러한 에스테르는 디글리세라이드이다. R^3 도 R^4 도 H가 아닐 때, 이러한 에스테르는 트리글리세라이드이다.

[0138] 중수소화된 다불포화 지질의 혼합물

[0139] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 본 출원에서 기재된 다불포화 지질의 혼합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 이러한 실시 형태에서, 상기 혼합물 중의 적어도 하나의 다불포화 지질은 모든 비스-알릴 위치에서 중수소화된다. 일부 추가 실시 형태에서, 상기 혼합물 중의 하나 이상의 다불포화 지질은 하나 이상의 모노-알릴 위치에서 추가로 중수소화된다. 일부 이러한 실시 형태에서, 상기 다불포화 지질의 혼합물은 본 출원에서 기재된 동일한 지방산의 2개 이상의 종 또는 이의 유도체를 포함하며, 여기서, 다양한 종들 사이의 유일한 차이는 비스-알릴 및/또는 모노-알릴 위치에서 중수소의 수이다. 예를 들어, 상기 혼합물이 중수소화 리놀렌산을 포함할 때, 이는 다음 종을 포함할 수 있다:



[0140]

[0141]

유사하게, 상기 혼합물이 중수소화 리놀렌산의 중 또는 이의 유도체를 포함할 때, 상기 혼합물은 다양한 비스-알릴 및 모노-알릴 위치에 1 내지 8개의 중수소 원자 중 어느 하나를 함유하는 다양한 종의 리놀렌산의 조합을 포함할 수 있다. 상기 혼합물이 중수소화 아라키돈산의 중 또는 이의 유도체를 포함할 때, 상기 혼합물은 다양한 비스-알릴 및 모노-알릴 위치에 1 내지 10개의 중수소 원자 중 어느 하나를 함유하는 다양한 종의 아라키돈산의 조합을 포함할 수 있다. 상기 혼합물이 중수소화 에이코사펜타엔산의 중 또는 이의 유도체를 포함할 때, 상기 혼합물은 다양한 비스-알릴 및 모노-알릴 위치에 1 내지 12개의 중수소 원자 중 어느 하나를 함유하는 다양한 종의 에이코사펜타엔산의 조합을 포함할 수 있다. 상기 혼합물이 중수소화 도코사헥사엔산의 중 또는 이의 유도체를 포함할 때, 상기 혼합물은 다양한 비스-알릴 및 모노-알릴 위치에 1 내지 14개의 중수소 원자 중 어느 하나를 함유하는 다양한 종의 도코사헥사엔산의 조합을 포함할 수 있다.

[0142]

본 출원에서 기재된 다불포화 지질의 혼합물의 일부 실시 형태에서, 상기 혼합물은 적어도 50%, 예를 들어, 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%의 중수소화도를 갖는다. 일부 추가 실시 형태에서, 상기 중수소화도는 적어도 70%이다. 본 출원에서 사용되는 "중수소화도", "중수소화 정도" 또는 "중수소화 수준"은 중수소화되지 않은 동일한 화합물과 비교하여 화합물의 비스-알릴 위치에서 중수소 원자의 백분율을 지칭한다. 이는 하기와 같이 계산될 수 있다:

[0143]

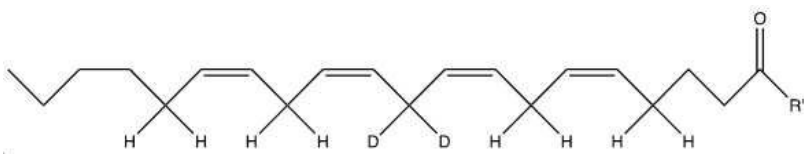
중수소화도 (%) = 화합물의 비스-알릴 위치에서의 중수소 원자의 수 / 화합물의 비스-알릴 위치에서의 수소 및 중수소 원자의 총 수.

[0144]

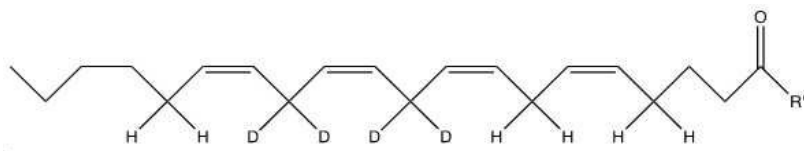
다양한 중수소화도를 갖는 중수소화 화합물을 함유하는 혼합물의 경우 (예를 들어, 각각 33.3% 및 66.7%의 중수소화도를 갖는 동일한 양의 화합물 A 및 B를 함유하는 혼합물), 상기 혼합물의 총 또는 조합된 중수소화도는 다음과 같이 계산될 수 있다:

[0145]

화합물 A의 몰 백분율 * 화합물 A의 중수소화도 + 화합물 B의 몰 백분율 * 화합물 B의 중수소화도. 예를 들어, 상기 혼합물이 다음 3개의 화합물을 동일한 몰량으로 포함하는 경우:



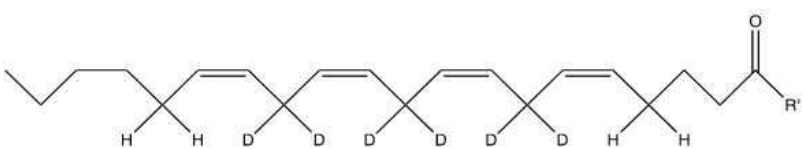
[0146]



[0147]

[0148]

및



[0149]

, 중수소화도는 66.7%이다. 중수소화

의 총 백분율을 결정하기 위한 보다 실용적인 방법은 양성자-탄소 ^{13}C NMR 비스-알릴 피크 통합 측정 및 질량 분광 방법에 의존하는 것이다.

[0150] 본 명세서에 기재된 방법의 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 중수소화된 다불포화 지질의 제1 양은 대상체에게 투여되거나 대상체에 의해 섭취되는 중수소화된 다불포화 지질 및 임의의 중수소화되지 않은 지방, 지방산 또는 지방산 에스테르의 총량의 적어도 약 5%이다. 일부 다른 실시 형태에서, 하나 이상의 중수소화된 다불포화 지질의 제1 양은 대상체에게 투여되거나 대상체에 의해 섭취되는 중수소화된 다불포화 지질 및 임의의 중수소화되지 않은 지방, 지방산 또는 지방산 에스테르의 총량의 적어도 약 1% 이하이다.

[0151] 본 명세서에 기재된 방법의 일부 실시 형태에서, 상기 하나 이상의 중수소화된 다불포화 지질은 적어도 하나의 항산화제와 공동 투여된다. 일부 이러한 실시 형태에서, 상기 항산화제는 코엔자임 Q, 이데베논, 미토퀴논, 미토퀴놀, 비타민 C 또는 비타민 E, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0152] 본 명세서에 기재된 방법의 일부 실시 형태에서, 상기 중수소화된 다불포화 지질은 투여 후 대상체의 조직 (예를 들어, 뇌 조직) 내로 도입된다.

[0153] 방법

[0154] 본 발명의 방법은 타우병증에 의해 매개되는 질환 양상을 앓고 있는 환자에 대한 하나 이상의 중수소화 지방산 또는 이의 에스테르의 투여를 수반한다. 구체적으로, 본 발명은 비정상적인 tau에 의해 매개되는 분해에 대해 뉴런 막을 안정화시키기 위해 충분한 양의 상기 지방산(들) 또는 이의 에스테르의 투여를 제공한다.

[0155] 하나의 실시 형태에서, 중수소화된 다불포화 지방산 또는 이의 에스테르의 투여는 뉴런이 막에서 지질/인지질의 자연적 턴오버에도 불구하고 특히 이의 막에서 충분한 양의 이러한 중수소화 지방산을 보유하는 것을 보장하도록 유지된다. 본 출원에서 기재된 방식으로 투여될 때, 환자는 실시예에서 나타난 바와 같이 질환 진행의 유의한 감소를 나타낸다.

[0156] 이러한 감소는 비정상적인 tau가 환자에서 제거되거나 유의하게 덜 독성으로 된다는 것을 입증한다. 그럼에도 불구하고, 이러한 투여의 결과는 추가의 손상으로부터 뉴런을 보호하는데 있어서 상당한 개선이다.

[0157] 하기 실시예 8에 따라, 환자는 생체 내에서 간에서 13,13-D2-아라키돈산으로 전환되는 11,11-D2-리놀렌산 에틸 에스테르로 치료되었다. 아라키돈산은 CNS 및 특히 이의 세포막을 비롯한 뉴런에 매우 풍부하다. 이러한 뉴런에서 13,13-D2-아라키돈산의 치료학적 농도를 평가하기 위해, 임상의는 적혈구 중의 이의 농도를 대용으로서 사용할 수 있다. 이러한 상황에서, 적혈구 중의 중수소화되지 않은 아라키돈산 및 중수소화된 아라키돈산의 총량에 비해 적어도 약 3.0%의 13,13-D2-아라키돈산 농도는 뉴런 중의 13,13-D2-아라키돈산의 치료학적 농도를 입증한다. 아라키돈산의 비스-알릴 부위에서의 중수소화의 양이 증가함에 따라, 치료학적 결과를 달성하는데 필요한 이러한 보다 고도로 중수소화된 아라키돈산 분자의 양은 지질 과산화에 대해 보다 큰 안정성을 부여할 것이기 때문에 감소한다. 일반적으로, 이러한 치료학적 농도는 하기에 제공된다:

표 1

중수소화된 아라키돈산 종	치료학적 비율 % DxAA:(AA+DxAA)	바람직한 비율 % DxAA:(AA+DxAA)	보다 바람직한 비율 % DxAA:(AA+DxAA)
D2 아라키돈산	3.0%	5%	6% 또는 8%
D4 아라키돈산	1.0% 또는 1.5%	2% 또는 2.5%	3%
D6 아라키돈산	0.5% 또는 0.75%	1% 또는 1.5%	3%

[0158]

[0159] 하기의 투여 일정은 적혈구에서 대용으로 측정된 중수소화 아라키돈산의 치료학적 농도를 달성하도록 설계되었다.

[0160] 용량 및 투여 일정

[0161] 다음은 타우병증을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 투여 일정을 제공한다.

[0162] 본 출원에서 기재된 방법의 일부 실시 형태에서, 상기 투여 요법은 프라이머 기간 및 유지 기간으로 제공된다. 프라이머 기간 (제1 투여 기간)은 비정상적인 tau로 인한 산화적 손상으로부터 뉴런을 안정화시키기 위해 뉴런에서 충분한 농도의 중수소화 불포화 지방산 (PUFA)을 제공하는데 필요한 시간을 최소화하도록 설계된다. 상기

유지 용량은 뉴런에서 중수소화된 PUFA의 치료학적 농도를 유지하도록 설계된다.

[0163] 프라이머 투여

[0164] 상기 프라이머 투여는 치료 시작과 뉴런 안정성에 도달할 때 사이의 시간을 최소화하기 위해 뉴런에서 중수소화된 PUFA의 부하량을 구성한다. 일부 실시 형태에서, 환자에게 투여되는 하나 이상의 중수소화된 PUFA의 일일 또는 주기적 양은 약 0.1 g, 0.2 g, 0.5 g, 1.0 g, 1.5 g, 2.0 g, 2.5 g, 3.0 g, 3.5 g, 4.0 g, 4.5 g, 5.0 g, 5.5 g, 6.0 g, 6.5 g, 7.0 g, 7.5 g, 8.0 g, 8.5 g, 9.0 g, 9.5 g, 10 g, 10.5 g, 11 g, 11.5 g, 12 g, 12.5 g, 13 g, 13.5 g, 14 g, 14.5 g, 15 g, 15.5 g, 16 g, 16.5 g, 17 g, 17.5 g, 18 g, 18.5 g, 19 g, 19.5 g 또는 20 g, 또는 앞의 두 값 중 하나에 의해 정의된 범위이다. 일부 실시 형태에서, 대상체에게 투여되는 하나 이상의 중수소화된 다불포화 지질의 제1 양은 약 0.1 g 내지 약 20 g, 약 1 g 내지 약 10 g, 2 g 내지 약 5 g이다. 하나의 실시 형태에서, 상기 양은 약 3 g 또는 2.88 g이다. 일부 실시 형태에서, 프라이머 용량으로 투여되는 양은 약 6 g 또는 5.78 g이다.

[0165] 일부 실시 형태에서, 투여되는 하나 이상의 중수소화된 다불포화 지질은 단위 투여 형태이다. 단위 용량은 하나의 환제, 정제 또는 섭취 가능한 형태의 약제학적 용량을 구성할 수 있다. 일부 다른 실시 형태에서, 상기 중수소화된 다불포화 지질(들)은 1 g의 환제 또는 캡슐로 제공된다. 예를 들어, 용량이 약 3 g인 경우, 이는 약 0.5 g 또는 약 1 g의 중수소화된 다불포화 지질(들)을 각각 함유하는 1 내지 6개의 정제 또는 캡슐의 형태로 제공될 수 있다. 하나의 실시 형태에서, 제1 양은 3개의 캡슐로 투여되는 약 3 g이고, 각 캡슐은 약 1 g의 중수소화 지방산 또는 지방산 에스테르를 함유한다. 또 다른 실시 형태에서, 제1 양은 3개의 캡슐로 투여되는 약 2.88 g이고, 각 캡슐은 약 0.96 g의 지질(들)을 함유한다.

[0166] 본 명세서에 기재된 방법의 일부 실시 형태에서, 상기 중수소화된 다불포화 지질(들)은 매일 또는 주기적으로 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 상기 일일 또는 주기적 용량은 1일 1회 또는 2회 이상, 예를 들어, 1일 2회 또는 1일 3회 투여될 수 있다. 일부 이러한 실시 형태에서, 하루에 투여되는 지질(들)의 양은 약 3 g 내지 약 20 g, 약 4 g 내지 약 15 g, 또는 약 5 g 내지 약 10 g이다. 하나의 실시 형태에서, 하루에 투여되는 지질(들)의 양은 약 9 g 또는 8.64 g이고, 1일 3회 3개의 캡슐로 투여된다 (각 캡슐은 3 g 또는 2.88 g의 지질(들)을 함유함).

[0167] 바람직한 실시 형태에서, 상기 프라이머 용량은 약 3 내지 9 g의 중수소화된 PUFA의 일일 또는 주기적 용량을 구성한다. 보다 바람직하게, 상기 일일 또는 주기적 프라이머 용량은 약 5 g 내지 약 7 g이다.

[0168] 본 명세서에 기재된 방법의 일부 실시 형태에서, 상기 프라이머 용량은 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주 또는 12주 (3 개월) 동안 계속된다. 하나의 실시 형태에서, 상기 제1 기간은 약 3 개월이다.

[0169] 상기 제1 투여 기간이 완료되면, 적어도 20%의 리포솜 지질 이중층 중 모든 중수소화 지방산 (예를 들어, 중수소화 리놀레산 및 중수소화 아라키돈산)의 농도는 치료학적 농도를 제공한다. 바람직한 실시 형태에서, 리포솜 지질 이중층 중 중수소화 지방산의 농도는 약 20% 내지 약 60%, 보다 바람직하게는 약 20% 내지 약 40%이다.

[0170] 제2 투여 기간

[0171] 본 명세서에 기재된 방법의 일부 실시 형태에서, 상기 투여 방법은 제2 또는 유지 용량의 하나 이상의 중수소화된 다불포화 지질을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 이러한 실시 형태에서, 제2 투여 기간은 제1 기간이 종료된 직후에 시작된다. 일부 이러한 실시 형태에서, 제2 기간은 제1 기간보다 더 길다. 일부 이러한 실시 형태에서, 하루에 투여되는 제2 양은 하루에 투여되는 제1 양보다 약 30 내지 70% 적다. 유지 용량의 목적은 리포솜 지질 이중층 중 중수소화 지방산의 치료학적 농도를 약 20% 내지 약 60%, 보다 바람직하게는 약 20% 내지 약 40%로 유지하기에 충분한 중수소화 PUFA를 환자에게 제공하는 것이다.

[0172] 일부 실시 형태에서, 대상체에게 투여되는 하나 이상의 중수소화된 다불포화 지질의 유지 유효량은 프라이머 용량의 약 30 내지 70%, 보다 바람직하게는 프라이머 용량의 약 35 내지 약 65%이다. 적합한 유지 용량의 예는 0.1 g, 0.2 g, 0.5 g, 1.0 g, 1.5 g, 2.0 g, 2.5 g, 3.0 g, 3.5 g, 4.0 g, 및 14 g까지의 0.5 g씩 증분이다. 바람직한 유지 용량은 약 0.1 g 내지 약 10 g, 또는 2 g 내지 약 5 g의 범위이다. 하나의 실시 형태에서, 제2 양은 약 3 g 또는 2.88 g이다.

[0173] 일부 실시 형태에서, 상기 중수소화된 다불포화 지질의 유지 용량은 단일 단위 투여 형태로 투여된다. 일부 다른 실시 형태에서, 상기 중수소화된 다불포화 지질(들)은 2개 이상의 단위 투여 형태 (즉, 분할 용량)이다. 일부 실시 형태에서, 상기 단위 투여 형태는 정제, 캡슐, 환제 또는 펠릿이다. 일부 추가 실시 형태에서, 경구

투여용 단위 투여 형태, 즉, 경구 투여 형태. 예를 들어, 상기 유지 용량이 약 3 g인 경우, 이는 약 0.5 g 내지 3 g의 중수소화된 다불포화 지질(들)을 각각 함유하는 1 내지 6개의 정제 또는 캡슐의 형태로 제공될 수 있다. 하나의 실시 형태에서, 제2 양은 3개의 캡슐로 투여되는 약 3 g이고, 각 캡슐은 약 1g의 지질(들)을 함유한다. 또 다른 실시 형태에서, 제2 양은 3개의 캡슐로 투여되는 약 2.88 g이고, 각 캡슐은 약 0.96 g의 지질(들)을 함유한다.

[0174] 본 명세서에 기재된 방법의 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 중수소화된 다불포화 지질의 유지 용량은 적어도 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 1년 또는 환자의 잔존 수명 동안의 제2 기간 동안 투여될 수 있다.

[0175] 본 명세서에 기재된 방법의 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 다불포화 지질의 제1 양 및/또는 제2 양은 음식 (예를 들어, 아침, 점심 또는 저녁 식사)과 함께 또는 식사 직후에 투여될 수 있다. 일부 이러한 실시 형태에서, 상기 대상체는 또한 본 출원에서 기재된 중수소화된 다불포화 지질(들)의 투여와 동시에, 이전에 또는 이후에 하나 이상의 비-동위 원소 변형된 다불포화 지질을 섭취할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 중수소화된 다불포화 지질의 제1 양은 대상체에게 투여되거나 대상체에 의해 섭취되거나 대상체에게 전달되는 중수소화된 다불포화 지질(들) 및 임의의 중수소화되지 않은 지방, 지방산 또는 지방산 에스테르의 총량의 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% 또는 그 이상이다. 일부 다른 실시 형태에서, 11,11-D2-리놀레산 또는 이의 에스테르의 양은 대상체에게 전달되는 다불포화 지방산 및 다불포화 지방산 에스테르의 총량의 약 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 0.5% 미만이다. 일부 이러한 실시 형태에서, 상기 비-동위 원소 변형된 PUFA 또는 이의 유도체는 동위 원소 변형된 PUFA의 투여와 동시에, 이전에 또는 이후에 섭취될 수 있다.

[0176] 본 명세서에 기재된 방법의 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 동위 원소 변형된 다불포화 지질은 적어도 하나의 항산화제와 함께 투여될 수 있다. 일부 이러한 실시 형태에서, 상기 항산화제는 코엔자임 Q, 이데베논, 미토퀴논, 미토퀴놀, 비타민 E 및 비타민 C, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 이러한 실시 형태에서, 상기 적어도 하나의 항산화제는 이의 다불포화 지질(들)의 투여와 동시에, 이전에 또는 이후에 섭취될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 상기 항산화제 및 다불포화 지질(들)은 단일 투여 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 상기 단일 투여 형태는 환제, 정제 및 캡슐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0177] 11,11-D2-리놀레산 에틸 에스테르의 바람직한 제1 및 제2 투여 요법은 하기를 포함한다:

1차 (프라이머) 투여	2차 (유지) 투여
약 9 g (예를 들어, 8.64 g)	약 6 g
약 9 g (예를 들어, 8.64 g)	약 5 g
약 6 g (예를 들어, 8.64 g)	약 4 g
약 6 g (예를 들어, 5.88 g)	약 3 g
약 4 g (예를 들어, 3.92 g)	약 3 g
약 4 g (예를 들어, 3.92 g)	약 2 g

[0178]

[0179] 13,13-D2-아라키돈산 에틸 에스테르의 바람직한 제1 및 제2 투여 요법은 하기를 포함한다:

1차 (프라이머) 투여	2차 (유지) 투여
약 6 g	약 4 g
약 6 g	약 3.5 g
약 4.5 g	약 3 g
약 4.5 g	약 2.5 g
약 3 g	약 2 g
약 3 g	약 1.5 g

[0180]

[0181] 7,7,10,10-D4-아라키돈산 에틸 에스테르 또는 7,7,13,13-D4-아라키돈산 에틸 에스테르 또는 10,10,13,13-D4-아라키돈산 에틸 에스테르의 하나의 바람직한 제1 및 제2 투여 요법은 하기를 포함한다:

1차 (프라이머) 투여	2차 (유지) 투여
약 3 g	약 2 g
약 3 g	약 1.5 g
약 2 g	약 1 g
약 2 g	약 0.75 g
약 1 g	약 0.66 g
약 1 g	약 0.5 g

[0182]

[0183] 7,7,10,10,13,13-D6-아라키돈산 에틸 에스테르의 바람직한 제1 및 제2 투여 요법은 하기를 포함한다:

1차 (프라이머) 투여	2차 (유지) 투여
약 2.5 g	약 1.5 g
약 2 g	약 0.5 내지 약 1.5 g
약 1.5 g	약 0.5 내지 약 1 g
약 1.0 g	약 0.4 내지 약 0.8 g
약 0.75 g	약 0.5 g
약 0.5 g	약 0.25 g

[0184]

[0185] 일부 실시 형태에서, 담당 임상가는 환자의 병태에 따라 프라이머 용량을 상향 조정할 수 있다. 예를 들어, 약 6 g의 11,11-D2-리놀레산 에틸 에스테르를 초기에 투여받은 환자는 환자의 병태 및 담당 임상가의 판단에 기초하여 하루 약 9 g으로 증가된 프라이머 용량을 가질 수 있다.

[0186] 일부 실시 형태에서, 상기 프라이머 용량은 25 내지 120일, 바람직하게는 30일 (1 개월) 또는 90일 (3 개월)의 기간 동안 계속된다.

[0187] 일부 실시 형태에서, 상기 유지 용량은 환자의 잔존 수명 동안 계속된다.

[0188] 약제학적 조성물

[0189] 일부 실시 형태는 (a) 유효량의 본 출원에서 기재된 하나 이상의 동위 원소 변형된 다불포화 지질 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 이의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 다불포화 지질은 11,11-D2-리놀레산 또는 이의 에스테르이

다. 하나의 특정 실시 형태에서, 상기 다불포화 지질은 11,11-D2-리놀레산 에틸 에스테르이다.

[0190] 상기 다불포화 지질을 염 형태로 제형화하는 것이 유용할 수 있는 것으로 또한 고려된다. 예를 들어, 약제학적 화합물의 특성을 조정하는 수단으로서 염 형성의 사용은 널리 공지되어 있다. 문헌 [Stahl et al., Handbook of pharmaceutical salts: Properties, selection and use (2002) Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA]; [Gould, Salt selection for basic drugs, Int. J. Pharm. (1986), 33:201-217] 참조. 염 형성은 용해도를 증가 또는 감소시키고 안정성 또는 독성을 개선하고 의약품의 흡습성을 감소시키는데 사용될 수 있다.

[0191] 염(들)로서의 다불포화 지질(들)의 제형화는 염기성 무기 염 형성제, 염기성 유기 염 형성제, 및 산성 및 염기성 작용기를 모두 함유하는 염 형성제의 사용을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 염을 형성하기 위한 다양한 유용한 무기 염기로는 리튬, 나트륨, 칼륨, 루비듐, 세슘 및 프랑슘의 염과 같은 알칼리 금속 염, 및 베릴륨, 마그네슘, 칼슘, 스트론튬, 바륨 및 라듐과 같은 알칼리 토금속 염, 및 알루미늄과 같은 금속이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 이들 무기 염기는 반대 이온, 예를 들어, 탄산염, 탄산 수소염, 황산염, 황산 수소염, 아황산염, 아황산 수소염, 인산염, 인산 수소염, 인산 이수소염, 아인산염, 아인산 수소염, 수산화물, 산화물, 황화물, 알콕사이드, 예를 들어, 메톡사이드, 에톡사이드 및 t-부톡사이드 등을 추가로 포함할 수 있다. 염을 형성하기 위한 다양한 유용한 유기 염기로는 아미노산, 염기 아미노산, 예를 들어, 아르기닌, 라이신, 오르니틴 등, 암모니아, 알킬아민, 예를 들어, 메틸아민, 에틸아민, 디메틸아민, 디에틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민 등, 헤테로사이클릭 아민, 예를 들어, 피리딘, 피콜린 등, 알칸올아민, 예를 들어, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 등, 디에틸아미노에탄올, 디메틸아미노에탄올, N-메틸글루카민, 디사이클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 에틸렌디아민, 피페라진, 콜린, 트롤라민, 이미다졸, 디올아민, 베타인, 트로메타민, 메글루민, 클로로프로카인, 프로카인 등이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0192] 약제학적으로 허용되는 염은 당해 분야에 널리 공지되어 있으며, 상기에서 인용된 많은 무기 및 유기 염기를 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염은 식품 의약품 및 외국 규제 기관에 의해 승인된 약물에서 발견되는 염 및 염 형성제를 추가로 포함한다. 혼입을 위한 약제학적으로 허용되는 유기 양이온으로는 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 베타인, 클레미졸, 디에틸아민, 피페라진 및 트로메타민이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 혼입을 위한 약제학적으로 허용되는 금속 양이온으로는 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연, 바륨 및 비스무트가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 추가의 염 형성제로는 아르기닌, 베타인, 카르니틴, 디에틸아민, L-글루타민, 2-(4-이미다졸릴)에틸아민, 이소부탄올아민, 라이신, N-메틸피페라진, 모르폴린 및 테오브로민이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0193] 상기에서 기재된 바와 같이 유용한 선택된 화합물에 추가하여, 일부 실시 형태는 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 조성물을 포함한다. 본 출원에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는 담체"라는 용어는 포유 동물에 투여하기에 적합한 하나 이상의 상용성 고체 또는 액체 충전제, 희석제 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 본 출원에서 사용되는 "상용성"이라는 용어는 일반적인 사용 상황에서 상기 조성물의 약제학적 효능을 실질적으로 감소시키는 상호 작용이 없는 방식으로 상기 조성물의 성분이 대상 화합물과 서로 혼합될 수 있다는 것을 의미한다. 물론, 약제학적으로 허용되는 담체는 바람직하게는 치료되는 동물, 바람직하게는 포유 동물에게 투여하기에 적합하도록 충분히 높은 순도 및 충분히 낮은 독성을 가져야 한다.

[0194] 약제학적으로 허용되는 담체는, 예를 들어, 고체 또는 액체 충전제, 희석제, 하이드로트로피, 표면 활성제 및 캡슐화 물질을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 담체 또는 이의 성분으로의 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예로는 당류, 예를 들어, 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; 전분, 예를 들어, 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스 및 이의 유도체, 예를 들어, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스; 트라가칸트 분말; 맥아; 젤라틴; 탈크; 고체 윤활제, 예를 들어, 스테아르산 및 마그네슘 스테아레이트; 칼슘 실레이트; 식물성 오일, 예를 들어, 땅콩 기름, 면실유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 테오브로마유; 폴리올, 예를 들어, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 알긴산; 유화제, 예를 들어, TWEENS; 습윤제, 예를 들어, 나트륨 라우릴 설페이트; 착색제; 향미제; 정제화제, 안정화제; 향산화제; 보존제; 발열성 물질 제거수; 등장성 염수; 및 포스페이트 완충 용액이 있다.

[0195] 상기 화합물의 억제 활성을 실질적으로 방해하지 않는 임의의 약제학적 활성 물질이 포함될 수 있다. 상기 화합물과 연계하여 사용되는 담체의 양은 화합물의 단위 투여 당 투여를 위한 물질의 실제 양을 제공하기에 충분하다. 본 출원에서 기재된 방법에 유용한 투여 형태를 제조하기 위한 기술 및 조성물은 모두 본 출원에 참조로 포함되는 다음 참고 문헌에 기재되어 있다: 문헌 [Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker

& Rhodes, editors, 2002)]; [Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989)]; 및 [Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004)].

- [0196] 정제, 캡슐, 과립 및 벌크 분말과 같은 고체 형태를 포함하는 다양한 경구 투여 형태가 사용될 수 있다. 적합한 결합제, 윤활제, 희석제, 붕해제, 착색제, 향미제, 유동 유도제 및 용융제를 함유하는 정제는 압축, 정제 분쇄, 장용 코팅, 당 코팅, 필름 코팅 또는 다중 압축될 수 있다. 적합한 용매, 보존제, 유화제, 현탁제, 희석제, 감미제, 용융제, 착색제 및 향미제를 함유하는 액체 경구 투여 형태는 수용액, 에멀전, 현탁제, 용액 및/또는 비-발포성 과립으로부터 재구성된 현탁제, 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제를 포함한다.
- [0197] 경구 투여를 위한 단위 투여 형태의 제조에 적합한 약제학적으로 허용되는 담체는 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 정제는 전형적으로 불활성 희석제, 예를 들어, 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 만니톨, 락토오스 및 셀룰로오스; 결합제, 예를 들어, 전분, 젤라틴 및 수크로오스; 붕해제, 예를 들어, 전분, 알긴산 및 크로스카멜로오스; 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 탈크로서 통상적인 약제학적으로 상용 가능한 아주 반트를 포함한다. 이산화 규소와 같은 유동화제는 분말 혼합물의 유동 특성을 개선하는데 사용될 수 있다. FD&C 염료와 같은 착색제는 외관을 위해 첨가될 수 있다. 아스파탐, 사카린, 멘톨, 페퍼민트 및 과일 향과 같은 감미료 및 향미제는 츄어블 (chewable) 정제에 유용한 아주반트이다. 캡슐은 전형적으로 상기에서 개시된 하나 이상의 고체 희석제를 포함한다. 중요하지 않은 담체 성분의 선택은 맛, 비용 및 저장 안정성과 같은 2차 고려 사항에 좌우되며, 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 이루어질 수 있다.
- [0198] 경구 조성물은 또한 액체 용액, 에멀전, 현탁제 등을 포함한다. 이러한 조성물의 제조에 적합한 약제학적으로 허용되는 담체는 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 시럽, 엘릭시르, 에멀전 및 현탁제용 담체의 전형적인 성분은 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 수크로오스, 소르비톨 및 물을 포함한다. 현탁제의 경우, 전형적인 현탁제는 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, AVICEL RC-591, 트라가칸트 및 나트륨 알기네이트를 포함하고; 전형적인 습윤제는 락틴 및 폴리소르베이트 80을 포함하고; 전형적인 보존제는 메틸 파라벤 및 나트륨 벤조에이트를 포함한다. 경구 액체 조성물은 또한 상기에서 개시된 감미제, 향미제 및 착색제와 같은 하나 이상의 성분을 함유할 수 있다.
- [0199] 이러한 조성물은 또한 통상적인 방법으로, 전형적으로는 pH 또는 시간 의존적 코팅으로 코팅될 수 있어서, 대상 화합물은 목적하는 국소 적용 부근의 위장관에서 또는 목적하는 작용을 연장하기 위해 다양한 시간에 방출된다. 이러한 투여 형태는 전형적으로 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 에틸 셀룰로오스, 유드라짓 코팅, 왁스 및 셀락 중 하나 이상을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0200] 본 명세서에 기재된 조성물은 임의로 다른 약물 활성제 또는 보충제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 약제학적 조성물은 하나 이상의 항산화제와 동시에 투여된다. 일부 실시 형태에서, 상기 항산화제는 코엔자임 Q, 이데베논, 미토퀴논, 미토퀴놀, 비타민 E 및 비타민 C, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 이러한 실시 형태에서, 적어도 하나의 항산화제는 11,11-D2-리놀레산 또는 이의 에스테르의 투여와 동시에, 이전에 또는 이후에 섭취될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 상기 항산화제 및 11,11-D2-리놀레산 또는 이의 에스테르는 단일 투여 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 상기 단일 투여 형태는 환제, 정제 및 캡슐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0201] 당해 분야의 통상의 기술자들은 많은 다양한 변형이 본 발명의 사상을 벗어나지 않고 이루어질 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 본 출원에서 개시된 본 발명의 실시 형태들은 단지 예시적인 것이며 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 의도되지 않는다는 것을 명확히 이해해야 한다. 본 출원에서 언급된 임의의 참고 문헌은 본 출원에서 논의된 자료를 위해 그 전체가 참조로 포함된다.
- [0202] 공동 투여
- [0203] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 다불포화 지질(들)은 하나 이상의 항산화제와 조합하여 투여된다.
- [0204] 항산화제는 방법의 확률론적 특성 및 항산화제 처리에 대한 PUFA 과산화 생성물 (반응성 카보닐)의 안정성으로 인해 PUFA 과산화의 부정적인 효과를 상쇄할 수 없지만, 본 출원에서 기재된 것들과 같은 산화 내성 조성물과 함께 항산화제의 공동 투여는 산화적 스트레스 관련 장애를 치료하는데 유리한 것으로 입증될 수 있다.
- [0205] 공동 투여에 유용한 것으로 고려되는 특정 항산화제는 다음을 포함한다: 비타민, 예를 들어, 비타민 C 및 비타민 E; 글루타티온, 리포산, 요산, 카로틴, 라이코펜, 루테인, 안토시아닌, 옥살산, 피트산, 탄닌, 코엔자임 Q, 멜라토닌, 토코페롤, 토코트리에놀, 레스베라트롤을 포함한 폴리페놀, 플라보노이드, 셀레늄, 유제놀,

이데베논, 미토퀴논, 미토퀴놀, 유비퀴논, 제토-실러 (Szeto-Schiller) 펩타이드 및 미토콘드리아 표적화 항산화제. 명시적으로 언급되지 않을 때, 전술한 항산화제의 퀴논 유도체도 또한 공동 투여에 유용한 것으로 고려된다.

[0206] 본 개시 내용의 일부 추가 실시 형태는 약제학적 조성물, 처방 정보 및 용기를 포함하는 키트에 관한 것이며, 여기서, 상기 약제학적 조성물은 치료학적 유효량의 본 출원에서 기재된 하나 이상의 동위 원소 변형된 다불포화 지질을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 동위 원소 변형된 다불포화 지질은 중수소화된 다불포화 산 (PUFA), 또는 이의 에스테르, 티오에스테르, 아미드, 포스페이트 또는 기타 전구 약물 (예를 들어, 인지질 유도체)이다. 일부 추가 실시 형태에서, 상기 중수소화된 PUFA는 11,11-D2-리놀레산 및/또는 이의 에스테르이다. 하나의 특정 실시 형태에서, 상기 동위 원소 변형된 PUFA는 11,11-D2-리놀레산 에틸 에스테르이다. 일부 실시 형태에서, 상기 처방 정보는 대상체에게 약제학적 조성물을 음식과 함께 섭취하거나 약제학적 조성물을 식사 사이에 섭취하도록 조언한다. 상기 키트는 11,11-D2-리놀레산 또는 이의 에스테르를 포함하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 포함할 수 있다. 상기 단위 투여 형태는 경구 제형일 수 있다. 예를 들어, 상기 단위 투여 형태는 환제, 정제 또는 캡슐을 포함할 수 있다. 상기 키트는 복수의 단위 투여 형태를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 상기 단위 투여 형태는 용기에 있다. 일부 실시 형태에서, 상기 투여 형태는 11,11-D2-리놀레산 또는 이의 에스테르, 예를 들어, 에틸 에스테르를 포함하는 단일 경구 투여 형태이다.

[0207] 본 명세서에 개시된 방법, 조성물 및 키트는 정보를 포함할 수 있다. 상기 정보는 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에서 규정한 형식일 수 있으며, 이의 통지는 사람 또는 수의학적 투여를 위한 의약품 형태에 대한 기관의 승인을 반영한다. 예를 들어, 이러한 정보는 처방약에 대해 미국 식품 의약국 (FDA)에 의해 승인된 라벨 또는 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 상기 정보는 용량 및 투여 형태, 투여 일정 및 투여 경로, 이상 반응, 금기 사항, 경고 사항 및 주의 사항, 약물 상호 작용, 특정 집단에서의 사용에 관한 필수 정보를 포함할 수 있으며 (예를 들어, 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함되는 21 C.F.R. § 201.57 참조), 일부 실시 형태에서는 약물 판매를 위해 약물 상에 존재하거나 약물과 결합되어야 한다. 일부 실시 형태에서, 키트는 미국 식품 의약국과 같은 정부 기관의 승인을 필요로 하고 규정의 적용을 받는 처방약의 판매를 위한 것이다. 일부 실시 형태에서, 상기 키트는, 예를 들어, 미국에서 소비자에게 키트를 판매하기 위해 FDA와 같은 기관에서 요구하는 라벨 또는 제품 삽입물을 포함한다. 바람직한 실시 형태에서, 상기 정보는 가능한 이상 반응(들), 예를 들어, 위장 이상 반응(들)을 감소시키기 위해 식사 사이에 또는 음식과 함께 11,11-D2-리놀레산 또는 이의 에스테르를 섭취하도록 개체에게 지시한다.

[0208] 설명서 및/또는 정보는 적합한 매체 또는 기재 상에 인쇄된 정보 (예를 들어, 정보가 인쇄된 종이 쪽지 또는 쪽지들), 컴퓨터 판독 가능 매체 (예를 들어, 정보가 기록된 디스켓, CD 등) 또는 인터넷을 통해 접근할 수 있는 웹사이트 주소를 비롯하여 다양한 형태로 존재할 수 있다. 인쇄된 정보는, 예를 들어, 의약품과 결합된 라벨 상에 제공되거나, 의약품 용기 상에 제공되거나, 의약품과 함께 포장되거나, 의약품과 별도로 환자에게 제공되거나, 환자가 정보를 독립적으로 입수할 수 있는 방식 (예를 들어, 웹사이트)으로 제공될 수 있다. 인쇄된 정보는 또한 환자의 치료에 관여하는 간병인에게 제공될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 상기 정보는 사람에게 경구로 제공된다.

[0209] 일부 실시 형태는 상업적 판매에 적합한 치료학적 패키지를 포함한다. 일부 실시 형태는 용기를 포함한다. 상기 용기는 약제학적으로 허용되는 재료, 예를 들어, 종이 또는 판지 상자, 유리 또는 플라스틱 병 또는 단지 (jar), 재밀봉 가능한 백 (예를 들어, 다른 용기 내에 배치하기 위한 정제의 "리필"을 위함), 또는 치료 일정에 따라 팩에서 꺼내기 위한 개별 용량을 갖는 블리스터 팩으로 제조된 당해 분야에 공지된 바와 같은 임의의 통상적인 형상 또는 형태일 수 있다. 사용되는 용기는 관련된 정확한 투여 형태에 좌우될 수 있는데, 예를 들어, 통상적인 판지 상자는 일반적으로 액체 현탁액을 담는데 사용되지 않는다. 하나 초과 용기가 단일 제형을 판매하기 위해 단일 패키지에 함께 사용될 수 있을 가능성이 크다. 예를 들어, 정제는 결국 상자 내에 포함되어 있는 병에 함유될 수 있다.

[0210] 상기 정보는, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 투여 형태를 포함하는 병에 접촉식으로 부착된 라벨 (예를 들어, 처방 라벨 또는 별도의 라벨) 상에 작성되거나; 단위 용량 패킷을 포함하는 상자 내부와 같은 서면 패키지 삽입물로서 용기 내부에 포함되거나; 상자의 벽에 인쇄되는 것과 같이 용기에 직접 적용되거나; 끈, 코드 또는 다른 선, 랜야드 또는 테더 유형 장치를 통해 병의 목에 부착된 설명서 카드와 같이 묶이거나 테이프를 붙여 부착됨으로써 용기와 결합될 수 있다. 상기 정보는 단위 용량 팩 또는 블리스터 팩 또는 블리스터 카드 상에 직접 인쇄될 수 있다.

- [0211] 하나의 임의의 배제 성분에서, 상기 신경 퇴행성 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 전측두엽 치매가 아니다.
- [0212] **실시예**
- [0213] 전술한 내용이 명확성과 이해의 목적으로 예시 및 예에 의해 일부 상세하게 기재되었지만, 당해 분야의 통상의 기술자들은 다수의 다양한 변형이 본 개시 내용의 사상을 벗어나지 않고 이루어질 수 있다는 것을 이해할 것이다. 그러므로, 본 명세서에 개시된 형태는 단지 예시적인 것이며 본 개시 내용의 범위를 제한하도록 의도되는 것이 아니라, 오히려 본 발명의 진정한 범위 및 사상에 따라 오는 모든 변형 및 대안을 포함하는 것으로 명확하게 이해되어야 한다.
- [0214] 약어
- [0215] 하기 약어는 하기 실시예와 본 출원 전반에 걸쳐 사용된다. 이러한 약어는 하기 의미를 갖는다. 정의되지 않은 경우, 약어는 허용되는 과학적/의학적 의미를 갖는다.
- [0216] BM = 골수
- [0217] cm^2 = 제곱 센티미터
- [0218] D2-ADA = 13,13-D2-아라키돈산
- [0219] D2-Lin = 11,11-D2-리놀레산
- [0220] D2-PUFA = 비스-알릴 메틸렌에서 2개의 중수소 원자를 갖는 다불포화 지방산
- [0221] DNA = 데옥시핵산
- [0222] ER = 소포체
- [0223] g = 그램
- [0224] GSH = 글루타티온
- [0225] 4-HNE = 4-하이드록시노넬알
- [0226] Lin = 리놀레산
- [0227] H2-LA = 중수소화되지 않은 리놀레산
- [0228] LPO = 지질 과산화
- [0229] MAM = 미토콘드리아 연관 ER 막
- [0230] MCB = 모노클로로비만
- [0231] MMP 또는 $\Delta \Psi_m$ = 미토콘드리아 막 전위
- [0232] MSC = 중간엽 줄기 세포
- [0233] mV = 밀리볼트
- [0234] nM = 나노몰
- [0235] nm = 나노미터
- [0236] PSP = 진행성 핵상 마비
- [0237] PSPRS = 진행성 핵상 마비 평가 척도
- [0238] ROS = 활성 산소 종
- [0239] SEM = 평균의 표준 오차
- [0240] SOD1 = 자유 라디칼 소거 효소-1
- [0241] SOD2 = 자유 라디칼 소거 효소-2

- [0242] SROS = 스틸-리처드슨-올제브스키 증후군 (진행성 핵상 마비 - PSP)
- [0243] TMRM = 테트라메틸로다민 메틸 에스테르
- [0244] μM = 마이크로몰
- [0245] μm = 마이크론
- [0246] UPDRS = 통합 파킨슨병 평가 척도
- [0247] SROS 환자로부터 유래된 중간엽 줄기 세포에서의 활성 산소 종의 생성 및 지질 과산화의 역전
- [0248] 중수소화되지 않은 Lin을 대조군으로서 사용하여 SROS 환자로부터 유래된 중간엽 줄기 세포에 대한 D2-Lin의 효과를 평가하였다. 문헌 [Hill S., *et al.*, Free Radic. Biol. Med. (2012) 53:893-906]; 및 [Cotticelli MG., *et al.*, Redox Biol. (2013) 1:398-404]에 기재된 프로토콜에 따라, 대조군 대상체의 골수 흡인물 유래의 MSC 제제를 3명의 SROS 대상체와 비교하였다.
- [0249] SROS 환자 유래의 MSC는 연령 일치된 대조군 대상체 유래의 MSC와 비교될 때 감소된 미토콘드리아 건강의 특성을 나타낸다. 이는 미토콘드리아 형태, 수 및 기능의 변화를 포함한다. 이러한 SROS MSC와 D2-PUFA의 72 시간 인큐베이션은 이러한 파라미터를 회복하여 MSC 수준을 제어한다.
- [0250] SROS 대상체 유래의 미토콘드리아의 구조적 및 기능적 변화는 증가된 LPO율 및 글루타티온 수준의 동시 감소와 관련이 있었다. 이러한 변화를 또한 D2-Lin 전처리로 역전시켰다. 파킨슨병 및 SROS와 연관된 글루타티온 결핍은 이전에 인식되었다. 문헌 [Fitzmaurice, *et al.*, Movement Disorders, (2003) 18:969-976]. 또한, SROS 관련 LPO는 이전에 보고되었다. 그러나, 여기서 보고된 D2-Lin 실험은 처음으로 상승된 LPO 수준의 결과로서 GSH 고갈 사이의 명백한 연관성을 제공한다. 또한, 글루타티온-LPO 축은 SROS 세포 회복과 특히 관련이 있는데, 이는 LPO 구동 비-아포토시스 세포 사멸 기전인 페로프토시스 (ferroptosis)라고 하는 새로운 세포 사멸 양상과 겹치기 때문이다. 문헌 [Sun, *et al.*, Cell Death Disease (2018) 9:753-768].
- [0251] 실시예 1. 미토콘드리아 막 전위에 대한 D2-Lin 효과
- [0252] MMP는 미토콘드리아 건강의 중요한 지표이며, 전형적으로 낮은 값 (100~140 mV)으로 유지된다. 정상적인 MMP 수준의 장기간 하락 또는 상승은 세포 생존력 손실 및 다양한 병리를 유발할 수 있다. ROS 및 LPO 수준은 MMP에 직접 관련되며, $\text{MMP} > 140\text{ mV}$ 에서 기하 급수적으로 증가한다. 문헌 [Zorova *et al.*, Anal. Biochem. (2018) 552:50-59]. MMP의 형광 지시약을 사용하여, SROS-MSC는 대조군 MSC와 비교하여 유의하게 증가된 기저 MMP를 나타냈다. 상기 세포와 D-PUFA의 72 시간 인큐베이션은 대조군의 MMP에는 영향이 없었지만, SROS 환자의 SROS 세포에서 미토콘드리아 막 전위를 감소시켰다.
- [0253] 실시예 2. 미토콘드리아 구조에 대한 D2-Lin 효과
- [0254] 시냅스 전 말단은 전형적으로 복수의 미토콘드리아를 포함한다. 잘못된 형상의 미토콘드리아는 뉴런을 따라 그리고 긴 축색 돌기와 정교한 수지상 가지를 통해 이를 수송하는 경로를 막을 수 있다. 문헌 [Mattson *et al.*, Neuron (2009) 60:748-766]. 따라서, 미토콘드리아 형상은 미토콘드리아 건강의 또 다른 특징이다. 또한, MAM을 통한 ER과 미토콘드리아 사이의 통신 경로는 잘못된 형상의 미토콘드리아에서 약화되어 단백질 폴딩, 지질 대사, Ca^{2+} 항상성 및 아포토시스를 추가로 방해한다. 문헌 [Lee *et al.*, Mol. Cells (2018) 41:1000-1007]. D-PUFA 인큐베이션에 의한 MMP의 개선과 동시에, SROS MSC에서 보이는 미토콘드리아 형상의 이상은 D-PUFA 전처리로 개선되어 보다 균일하게 보이는 미토콘드리아를 생성한다.
- [0255] 실시예 3. 미토콘드리아 수에 대한 D2-Lin 효과
- [0256] 세포 내의 미토콘드리아 수는 미토콘드리아 생합성과 미토파지 사이의 균형에 의해 조절된다. 따라서, 미토콘드리아 균형의 정상적인 유지를 위해, SROS-MSC는 미토콘드리아 생합성을 활성화해야 한다. 그러나, 미토콘드리아 수의 추정치로서 비핵 영역에서 PicoGreen 형광에 의해 측정된 세포 중 미토콘드리아 DNA 수준은 대조군 MSC와 비교하여 SROS-MSC에서 유의하게 낮았다 (67.5%). 다양한 요인, 예를 들어, 과도한 융합은 세포 중 미토콘드리아 수를 감소시켜 호흡 장애, ATP 생성 감소 및 산화적 손상 증가를 유발할 수 있다. 문헌 [Arun *et al.*, Curr. Neuropharmacol. (2016) 14:143-154]. 그러나, 상기 세포와 D2-PUFA의 72 시간 인큐베이션 후, 미토콘드리아 DNA는 대조군과 SROS MSC 모두에 대해 증가하였다. 이는 SROS MSC에서 특히 두드러졌으며, 그 수준은 대조군에서 보다 훨씬 더 높게 증가하였는데 (67.5%에서 105.4%로 대 100%에서 109%로), 이는 D2-PUFA가

MSC에서 미토콘드리아 수를 완전히 회복시켰다는 것을 강력하게 시사한다.

[0257] 실시예 4. 미토콘드리아 기능에 대한 D2-Lin 효과

[0258] SROS의 원인은 공지되어 있지 않지만, SOD1 및 SOD2를 비롯하여 미토콘드리아 기능에서 중요한 단백질을 인코딩하는 다수의 유전자가 관련되어 있으며, 이는 미토콘드리아 기능 이상 및 과도한 ROS 생성 뿐만 아니라 상승된 LPO를 설명한다. 문헌 [Angelova *et al.*, FEBS Lett. 2018;592:692-702]. 미토콘드리아의 활성 산소 종(ROS) 생성은 호흡 속도와 관련이 있으며, 이러한 파라미터는 산화될 때 형광을 내는 미토콘드리아 특이적 프로브 MitoTracker Red CM-H2xROS를 사용하여 측정될 수 있다. 유의한 기저 차이가 대조군과 SROS MSC 사이에 나타났으며, 이러한 차이는 MSC가 D2-Lin과 함께 인큐베이션되었을 때 역전되었다 (미토트래커 ROS 형광 비율, %: P1, 169 (대조군) - 106 (D2-Lin); P2, 288 (대조군) - 138 (D2-Lin); P3, 308 (대조군) - 124 (D2-Lin)).

[0259] 실시예 5. 지질 과산화에 대한 D2-Lin 효과

[0260] LPO는 SROS의 초기 및 중추 요인으로서 연루되어 있다. 특히, LPO 연쇄 반응의 직접적인 결과로서, 4-HNE와 같은 n-6 PUFA 산화 생성물의 수준 증가가 보고되었다. 따라서, 대조군과 SROS MSC의 3개 세포주 사이의 기저 MMP 및 ROS 생성의 차이는 LPO 특이적 프로브인 BODIPY C11에 의해 검출될 때 증가된 LPO율과 관련이 있었다. SROS MSC는 유의하게 보다 높은 지질 과산화율을 나타냈다 (대조군의 $161.8 \pm 8.2\%$; $N=7$; $p<0.001$). 다시 말하자면, 상기 세포주와 D2-Lin의 72 시간 인큐베이션은 SROS MSC를 정상 수준으로 회복시켰다. 대조군 MSC에서의 LPO율은 전체 값의 84.3%로 감소되었으며, 효과는 SROS MSC에서 훨씬 더 두드러졌다 (161.8% 에서 109.8% ; $N=8$).

[0261] 실시예 6. 글루타티온에 대한 D2-Lin 효과

[0262] 글루타티온 관련 기구는 LPO 쇄의 억제/전파를 둔화시킬 뿐만 아니라 LPO의 독성 최종 생성물을 제거하는 것과 관련된 주요 기전이다. 내인성 항산화제 글루타티온의 소비는 산화적 스트레스의 간접적인 척도이다. GSH 수준을 측정하기 위해 모노클로로비만 (MCB)을 사용하여, SROS-MSC에서의 미토콘드리아의 ROS 과생산은 대조군 MSC와 비교하여 GSH 수준을 유의하게 감소시켰다. 비-항산화제 D2-PUFA와의 인큐베이션은 SROS MSC에서 GSH 수준을 유의하게 증가시켰지만 대조군에서는 그렇지 않았다. 이러한 관찰은 GSH에 대한 D-PUFA의 효과가 미토콘드리아의 ROS 과생산을 감소시키는 미토콘드리아 대사에 대한 이러한 지질의 조절 효과로 인한 것이라는 것을 시사한다.

[0263] 하기 시험관내 및 생체내 실시예는 타우병증을 포함하는 대표적인 질환으로서 PSP를 활용한다. 타우병증을 포함하는 다른 질환은 본 출원에서 기재된 방법에 의해 치료될 수 있다.

[0264] 실시예 7. 시험관내 결과

[0265] BM의 MSC 제제를 이전에 기재된 프로토콜에 따라 대조군 대상체와 PSP 대상체로부터 수득하였다 [14-18]. 요약하자면, T75 플라스크에서 10% 소 태아 혈청 (etal bovine serum: FBS; Thermo Fisher Scientific)으로 보충된 α MEM (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)에 50,000개의 단핵 세포/ cm^2 를 씨당하는 BM 흡인물로부터 MSC를 단리하였다. 상기 배양물을 37°C , 20% O_2 , 5% CO_2 에서 인큐베이션하였다. 배지 변경을 일주일에 2회 수행하였다. 초기 씨당 후 2주에, 1차 MSC 콜로니를 TrypLE Select Enzyme (Thermo Fisher Scientific)과의 37°C 에서 10분 인큐베이션에 의해 분리하고, 동일한 배지에서 4000개 세포/ cm^2 로 다시 플레이팅하였다. MSC 동일성을 이전에 평가하였다. 동일한 단계에 따라 후속 계대를 수행하였다. 계대 4~6의 MSC를 모든 실험에 사용하였다. Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico (이탈리아)의 지역 윤리 위원회에 의해, 국립 보건 연구소 (Istituto Superiore di Sanita)에서 1상 세포 요법에 대한 국가 관찰 당국에 의해 허가되고 이탈리아 의약품 기관 (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA)에 의해 승인된 임상 프로토콜의 맥락에서 PSP 환자의 BM을 수집하였다. 임상 시험은 ClinicalTrials.gov (NCT01824121)에 등록되어 있다. 모든 BM 수여자는 서면 사전 동의서를 제출하였다.

[0266] 생 세포 이미징

[0267] 공초점 현미경 검사 (META 검출 시스템이 통합된 Zeiss 710 LSM)를 사용하여 지질 과산화를 측정하였다. 488 및 543 nm 레이저 라인에 의해 여기된 C11-BODIPY 581/591 ($2\mu\text{M}$; Molecular probes)을 사용하여 지질 과산화율을 측정하였으며, 505 내지 550 nm 및 560 nm 긴 통과 필터 ($40\times$ 오일 대물 렌즈)의 밴드 통과 필터를 사용하여 형광을 측정하였다. 광독성을 방지하기 위해 조명 강도를 최소 (레이저 출력의 0.1~0.2%)로 유지하고, 핀

홀을 약 2 μm 의 광학 슬라이스를 제공하도록 설정하였다. 명시야 이미지의 추가는 시각적으로 상이하고 상이한 초점면에 위치하는 뉴런과 아교 세포 사이의 분리를 가능하게 하였다.

[0268] 글루타티온 수준의 평가를 위해, 이미지화 전에 HEPES 완충 염 용액에서 40분 동안 PSP-MSC 배양물을 50 μM 모노클로로비만 (MCB) (Molecular Probes, Invitrogen)과 함께 인큐베이션하였다. 그 다음, 세포를 HEPES 완충 염 용액으로 세척하고, 405 nm에서의 여기 및 435~485 nm에서의 방출을 갖는 Zeiss 710 CLSM을 사용하여 MCB-GSH의 형광 이미지를 획득하였다. 산화될 때 미토콘드리아 내로 축적되는 MitoTracker® Red CM-H2XRos (Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 미토콘드리아의 ROS 생성 속도를 평가하였다. 561 nm 레이저에 의한 여기 및 580 nm 초과에서 검출된 방출에 의해 형광 측정값을 수득하였다. 560 nm 여기에서 25 nM 테트라메틸로다민 메틸 에스테르 (TMRM, Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 미토콘드리아 막 전위 ($\Delta\psi\text{m}$)를 평가하고, 형광을 580 nm 초과에서 측정하였다. Z-스택 이미지를 수집하고, Zen 소프트웨어 (Zeiss)를 사용하여 TMRM의 형광 강도를 분석하였다.

[0269] 지질 과산화, 미토콘드리아 기능, 글루타티온, 미토콘드리아 막 전위, 미토콘드리아 수 및 미토콘드리아 구조에 대한 D2-Lin 효과를 건강한 대조군 연령 일치된 대상체 유래의 MSC에 대한 효과와 비교하였다. H2-LA 및 D2-Lin을 이전에 기재된 바와 같이 배양물에 첨가하였다 [17].

[0270] LPO 특이적 프로브 BODIPY C11을 사용하여, PSP MSC는 대조군과 비교하여 유의하게 보다 높은 LPO율을 나타냈다. 상기 세포주와 D2-Lin의 72 시간 인큐베이션 후, PSP MSC는 정상 수준으로 되돌아간 반면 (처리됨), 중수소화되지 않은 리놀레산 (H2-LA)과 함께 인큐베이션된 PSP MSC (대조군)는 처리된 수준 보다 2배 초과로 상승된 상태로 유지되었다.

[0271] MCB를 사용하여 글루타티온 수준을 측정하였다. MCB 강도는 HC와 비교하여 PSP MSC에서 감소하였다. D2-Lin (테스트)과의 인큐베이션 후, 글루타티온 수준은 HC 수준으로 회복된 반면, 글루타티온 수준은 H2-LA와의 인큐베이션 후 PSP MSC에서 낮거나 테스트에서 발견된 것들 보다 약 30% 낮게 유지되었다.

[0272] 실시예 8. 생체내 결과

[0273] PSP 가능성이 있는 것으로 진단된 3명의 환자는 28개 항목의 진행성 핵상 마비 평가 척도 (Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale: PSPRS) [19]와 통합 파킨슨병 평가 척도 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale: UPDRS) [20,21]를 사용하여 기준선 평가를 받았다. 그 다음, 이들을 D2-Lin (2.88 g BID, 5.76 g의 총 일일 용량)으로 처리하고, 질환 진행에 대해 관찰하였다. 두 번째 남성 환자는 처리 첫째 후 증가된 용량을 나타냈다 (2.88 g TID; 8.64 g의 일일 총 용량). 처리 기간 동안, 2개의 등급 척도의 점수를 3 개월마다 결정하였다. 약동학 (PK) 샘플링을 3 개월차에 수행하였다. 이러한 분석물은 (D2-LA)의 혈장 및 RBC 막 수준과 이의 중추 작용 활성 대사물 D2-AA를 포함하였다.

[0274] 3명의 환자는 남자 2명 (66세, 73세)과 여자 1명 (74세)이었으며, 이들의 각각은 남성 2명에 대해 6년 및 3년 및 여성에 대해 2년의 처리 전 증상 기간을 나타냈다. 남성 2명의 기준 PSPRS는 각각 17과 12이고, 여성은 13이었다. 남성 2명의 기준 UPDRS는 각각 44과 36이고, 여성은 21이었다.

[0275] 치료의 3 개월 후, PSPRS의 기울기는 0.91점/월의 역사적 감소에서 평균 0.16점/월 (+/- 0.23 SEM)의 감소로 변경되었다. UPDRS 기울기는 0.95점/월의 예상 증가에서 0.28점/월 (+/- 0.41 SEM)의 평균 점수 증가로 변경되었다.

[0276] 3 개월에, 다음 데이터를 수집하였다:

환자	AA에 대한 11,11-D2-AA의 비율 %
1*	5.9%
2	3.3%
3	5%

[0277]

[0278] * 환자 1은 4 개월에 평가되었다.

[0279] 12 개월에, 다음 데이터를 수집하였다:

환자	AA에 대한 11,11-D2-AA의 비율 %
1 ^{**}	10.5%
2	6.9%
3	8.6%

[0280]

[0281] ^{**} 환자 1은 13 개월에 평가되었다.

[0282] 상기 결과는 약 3%의 적혈구에서 AA에 대한 11,11-D2-AA의 퍼센트 비율이 치료학적 결과를 달성하는데 필요하다는 것을 입증한다. 이러한 데이터는 약 5%의 적혈구에서 AA에 대한 11,11-D2-AA의 퍼센트 비율이 바람직하고, 6% 또는 8%가 보다 바람직하다는 것을 추가로 입증한다.

[0283] 그럼에도 불구하고, 상기 데이터는 전체적으로 타우병증의 대표적인 예에서의 질환 진행이 본 출원에서 기재된 방법에 의해 유의하게 감소된다는 것을 나타낸다.