



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0079059
(43) 공개일자 2025년06월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/19 (2006.01) A61K 31/194 (2006.01)
 A61K 38/18 (2006.01) A61K 38/30 (2024.01)
 A61K 8/362 (2006.01) A61K 8/365 (2006.01)
 A61K 8/64 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
 A61P 17/00 (2006.01) A61P 17/14 (2006.01)
 A61Q 7/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 A61K 31/19 (2013.01)
 A61K 31/194 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7017065(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년09월29일
 심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2019-7012332
 원출원일자(국제) 2017년09월29일
 심사청구일자 2020년09월28일
- (85) 번역문제출일자 2025년05월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/054282
- (87) 국제공개번호 WO 2018/064468
 국제공개일자 2018년04월05일
- (30) 우선권주장
 62/402,543 2016년09월30일 미국(US)

- (71) 출원인
 더 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아
 미국 캘리포니아주 94607-5200 오크랜드 5층 프랭클린 스트리트 1111
- (72) 발명자
 후양 정
 미국 90095-7191 캘리포니아주 로스앤젤레스 스위트 920 월셔 블바드 10889 유씨엘에이 테크놀로지 디벨롭먼트 그룹 내
- 차이 민
 미국 90095-7191 캘리포니아주 로스앤젤레스 스위트 920 월셔 블바드 10889 유씨엘에이 테크놀로지 디벨롭먼트 그룹 내
- (74) 대리인
 김진희, 김태홍

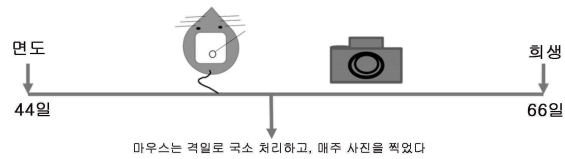
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 모발 성장 자극을 위한 알파-케토부티레이트, 알파-케토글루타레이트, 및 2-하이드록시부티레이트

(57) 요약

하나 이상의 α-케토부티레이트 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물을 사용하여 대상체에서 탈모의 치료, 억제 또는 감소, 색소 침착 손실의 치료, 억제 또는 감소, 모발 성장의 개선 또는 자극, 및/또는 색소 생성의 개선 또는 자극을 위한 방법이 본원에서 개시된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 38/18 (2013.01)
A61K 38/1833 (2013.01)
A61K 38/1841 (2013.01)
A61K 38/30 (2024.01)
A61K 8/362 (2013.01)
A61K 8/365 (2013.01)
A61K 9/0014 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 17/14 (2018.01)

(72) 발명자

지양 메이성

미국 90095-7191 캘리포니아주 로스앤젤레스 스위트 920 월셔 블바드 10889 유씨엘에이 테크놀러지 디벨롭먼트 그룹 내

후 쉬동

미국 90095-7191 캘리포니아주 로스앤젤레스 스위트 920 월셔 블바드 10889 유씨엘에이 테크놀러지 디벨롭먼트 그룹 내

황 희준

미국 90095-7191 캘리포니아주 로스앤젤레스 스위트 920 월셔 블바드 10889 유씨엘에이 테크놀러지 디벨롭먼트 그룹 내

명세서

청구범위

청구항 1

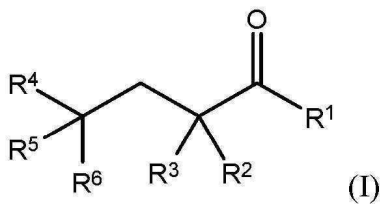
치료 유효량의 하나 이상의 α-케토부티레이트 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 탈모의 치료, 억제 또는 감소, 모발 성장의 개선 또는 자극, 색소 침착 손실의 치료, 억제 또는 감소, 및/또는 색소 생성의 개선 또는 자극을 위한 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 하나 이상의 α-케토부티레이트 화합물이 α-케토부티레이트(α-KB)이고, 하나 이상의 글루타레이트 화합물이 α-케토글루타레이트(α-KG)이고, 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물이 2-하이드록시펜탄디오에이트(2-HG)인 방법.

청구항 3

대상체에서 새로운 모발 성장을 자극하는 방법으로서, 치료 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 및 부형제를 포함하는 조성물을 새로운 모발 성장의 자극을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 조성물은 새로운 모발 성장을 자극하기 위해 모발이 존재하지 않는 대상체의 영역에 투여되는 것인, 상기 대상체에서 새로운 모발 성장을 자극하는 방법:



여기서,

R¹은 수소, 할로젠, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;

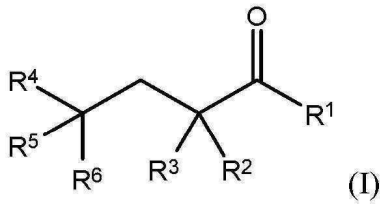
R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, -NO₂, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이거나; 또는 R² 및 R³은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성하고;

R⁴, R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, -NO₂, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;

R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

청구항 4

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및/또는 조직 침투 증진제를 포함하는 조성물:



여기서,

R^1 은 수소, 할로젠, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, $-COOR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SR^{10}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;

R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, $-COOR^7$, $-CONR^8R^9$, $-NO_2$, $-SR^{10}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이거나; 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성하고;

R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, $-COOR^7$, $-CONR^8R^9$, $-NO_2$, $-SR^{10}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;

R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, R^1 이

(a) 수소, $-CHO$, 또는 $-OR^7$ 이거나;

(b) $-OR^7$ 이고, 여기서 R^7 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴이거나; 또는

(c) $-OR^7$ 이고, 여기서 R^7 은 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 알킬

인 방법 또는 조성물.

청구항 6

제3항, 제4항, 또는 제5항에 있어서,

(a) R^2 가 수소, 할로젠, $-CN$, $-CHO$, 또는 $-NR^8R^9$ 이고, 여기서 R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이거나, 또는

(b) R^2 및 R^3 이 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성하는 것

인 방법, 조성물, 또는 방법 또는 조성물.

청구항 7

제3항, 제4항, 제5항 또는 제6항에 있어서, R^4 , R^5 및 R^6 이 각각 독립적으로 수소, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, $-COOR^7$, 또는 $-CONR^8R^9$ 이고, 여기서 R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 알킬인 방법, 조성물, 또는 방법 또는 조성물.

청구항 8

제3항, 제4항, 또는 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 $-COOR^7$ 또는 $-CONR^8R^9$ 이고, 여기서 R^7 , R^8

및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 알킬인 방법, 조성물, 또는 방법 또는 조성물.

청구항 9

제3항, 제4항, 또는 제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 알파-케토글루타레이트(α -KG), 2-HB 또는 알파-케토부티레이트(α -KB)인 방법, 조성물, 또는 방법 또는 조성물.

청구항 10

제3항, 제4항, 또는 제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 내의 화학식 I의 화합물의 농도가 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM 또는 50 mM인 방법, 조성물, 또는 방법 또는 조성물.

청구항 11

제3항, 제4항, 또는 제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 경구, 비경구 또는 국소 투여용으로 제제화되는 것인 방법, 조성물, 또는 방법 또는 조성물.

청구항 12

제3항, 제4항, 또는 제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 겔, 크림, 연고, 페이스트 또는 로션으로서 제제화되는 것인 방법, 조성물, 또는 방법 또는 조성물.

청구항 13

제3항, 제4항, 또는 제5항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 TGF- β 2, IGF-1, KGF 및 HGF와 같은 하나 이상의 성장 인자를 추가로 포함하는 것인 방법, 조성물, 또는 방법 또는 조성물.

청구항 14

제3항, 제4항, 또는 제5항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물과 접촉할 때 세포가 성장 단계로 들어가도록 조성물이 세포를 자극할 수 있는 것인 방법, 조성물, 또는 방법 또는 조성물.

청구항 15

제3항 및 제5항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 영역에 모발 성장을 감소시키거나 억제하는 질환 또는 병태, 손상, 화학요법 및/또는 방사선 요법, 또는 수술로 인해 모발이 존재하지 않는 것인 방법.

청구항 16

제3항 및 제5항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 갑상선 장애, 뇌하수체 장애, 원형 탈모증, 성장기 탈모 및/또는 휴지기 탈모를 갖는 것인 방법.

청구항 17

제3항 및 제5항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 투여 후의 대상체의 모낭의 수가 조성물의 투여 전의 대상체의 모낭의 수에 비해 더 많은 것인 방법.

청구항 18

제3항 및 제5항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 투여 후의 대상체의 모발의 중량이 조성물의 투여 전의 대상체의 모발의 중량에 비해 더 무거운 것인 방법.

청구항 19

제3항 및 제5항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 모발의 모발 줄기 길이가 조성물의 투여 전의 대상체의 모발의 모발 줄기 길이에 비해 조성물의 투여 후에 더 빠르게 증가하는 것인 방법.

청구항 20

제3항 및 제5항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 모발의 성장 속도가 조성물의 투여 전의 대상체의 모발 성장 속도에 비해 조성물의 투여 후에 증가하는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 정부 지원에 대한 설명

[0002] 본 발명은 미국 국립 보건원(National Institutes of Health)에 의해 제공되는, 승인 번호 R01 AT006889 하의 미국 정부 지원으로 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에서 일정 권리를 갖는다.

배경 기술

[0003] 모발은 진피를 관통하는, 모낭으로 알려진 표피의 깊은 주머니 유사 구조에서 발생한다. 모근은 모낭에서 아래로 뻗고, 그의 기부에서 들쭉날쭉한 구형으로 넓어진다. 모발의 기부에서 세포가 새로 분열하고, 증식하여 세포를 위로 밀어올린다. 세포가 위로 이동함에 따라, 세포는 점진적으로 죽고, 모발 줄기로 경화된다.

발명의 내용

[0004] 발명의 요약

[0005] 새로운 모발 성장을 자극하는 조성물 및 방법이 본원에서 개시된다.

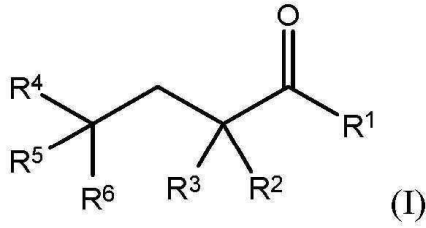
[0006] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 설명되는 α -케토부티레이트 화합물 및/또는 글루타레이트 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 새로운 모발 성장의 자극을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 새로운 모발 성장을 자극하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 설명되는 α -케토부티레이트 화합물 및/또는 글루타레이트 화합물을 포함하는 투여 형태에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 설명되는 α -케토부티레이트 화합물 및/또는 글루타레이트 화합물을 포함하는 국소 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0007] 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 하나 이상의 α -케토부티레이트 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 탈모를 치료, 억제 또는 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 하나 이상의 α -케토부티레이트 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 모발 성장을 개선하거나 자극하는 방법에 관한 것이다.

[0008] 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 하나 이상의 α -케토부티레이트 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 색소 침착 손실을 치료, 억제 또는 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 하나 이상의 α -케토부티레이트 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 색소 생성을 개선하거나 자극하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 탈모는 대상체 노화의 결과이다. 일부 실시양태에서, 색소 침착 손실은 대상체 노화의 결과이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 노화 중이고/이거나, 대상체는 노화된 개체이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 주어진 기간에 걸친 수회 투여로서, 예를 들어, 1주 이상 동안 매일 투여로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일당 체중 1킬로그램당 약 0.01-1.0, 바람직하게는 약 0.01-0.5, 보다 바람직하게는 약 0.1-0.2그램의 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체의 체중 1킬로그램당 약 0.05 내지 약 2그램의 하나 이상의 α -케토부티레이트 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물을 적어도 1주일 동안 매일 대상체에게 투여한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 α -케토부티레이트 화합물은 α -케토부티레이트(α -KB)이고, 하나 이상의 글루타레이트 화합물은 알파-케토글루타레이트(α -KG)이고/이거나, 하나 이상의 글루타레이트 화합물은 2-하이드록시펜탄디오에이트(2-HG)이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서 탈모의 치료, 억제 또는 감소, 색소 침착 손실의 치료, 억제 또는 감소, 모발 성장의 개선 또는 자극, 및/또는 색소 생성의 개선 또는 자극에 사용하기 위한 α -케토부티레이트 화합물 및/또는 글루타레이트 화합물에 관한 것이다.

[0009] 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 및 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 새로운 모발 성장의 자극을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서

새로운 모발 성장을 자극하는 방법에 관한 것이다.



- [0010]
- [0011] 여기서,
- [0012] R¹은 수소, 할로젠, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;
- [0013] R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, -NO₂, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이거나; 또는 R² 및 R³은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성하고;
- [0014] R⁴, R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, -NO₂, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;
- [0015] R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.
- [0016] 일부 실시양태에서, R¹은 수소, -CHO, 또는 -OR⁷이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -OR⁷이고, 여기서 R⁷은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -OR⁷이고, 여기서 R⁷은 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 수소, 할로젠, -CN, -CHO, 또는 -NR⁸R⁹이고, 여기서 R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성한다. 일부 실시양태에서, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, 또는 -CONR⁸R⁹이고, 여기서 R⁷, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁴는 -COOR⁷ 또는 -CONR⁸R⁹이고, 여기서 R⁷, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 알킬이다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 새로운 모발 성장이 요구되는 대상체의 영역에 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 영역에는 초기에 존재하는 양보다 더 적은 양의 모발이 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 영역에는 모발이 존재하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 영역에는 모발 성장을 감소시키거나 억제하는 질환 또는 병태로 인해 모발이 존재하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 영역에는 손상으로 인해 모발이 존재하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 영역에는 화학요법 및/또는 방사선 요법으로 인해 모발이 존재하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 영역에는 수술로 인해 모발이 존재하지 않는다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 대상체는 갑상선 장애를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 뇌하수체 장애를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 원형 탈모증을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 성장기 탈모 및/또는 휴지기 탈모를 갖는다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 알파-케토글루타레이트(α-KG)이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 2-HB이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 알파-케토부티레이트(α-KB)이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 존재하는 α-KG의 농도는 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM 또는 50 mM이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 존재하는 α-KG의 농도는 약 16 mM이

다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 존재하는 α-KB의 농도는 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM 또는 50 mM이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 존재하는 α-KB의 농도는 약 16 mM이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 존재하는 2-HB의 농도는 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM 또는 50 mM이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물에 존재하는 2-HB의 농도는 약 16 mM이다.

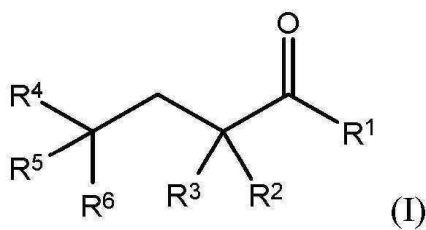
[0020] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 경구, 비경구 또는 국소 투여용으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 국소 투여용으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 겔로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 크림으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 연고로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 페이스트로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 로션으로 제제화된다.

[0021] 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 단일 투여로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 적어도 2회 투여, 적어도 3회 투여, 적어도 4회 투여, 적어도 5회 투여 또는 그 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 매일 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 격일로 투여된다.

[0022] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 추가의 작용제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가의 작용제는 하나 이상의 성장 인자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 성장 인자는 TGF-β2, IGF-1, KGF 또는 HGF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가의 작용제는 약제학적 조성물과 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 작용제는 약제학적 조성물과 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 작용제 및 약제학적 조성물은 단일 투여 형태로 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 작용제 및 약제학적 조성물은 별개의 투여 형태로 투여된다.

[0023] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물의 투여 후의 대상체의 모발의 수는 약제학적 조성물의 투여 전의 대상체의 모발의 수에 비해 더 많다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물의 투여 후의 대상체에서 모발의 중량은 약제학적 조성물의 투여 전의 대상체의 모발의 중량에 비해 더 무겁다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 모발의 모발 줄기 길이는 약제학적 조성물의 투여 전의 대상체의 모발 줄기 길이에 비해 약제학적 조성물의 투여 후에 더 빠르게 증가된다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 모발의 성장 속도는 약제학적 조성물의 투여 전의 대상체의 모발 성장 속도에 비해 약제학적 조성물의 투여 후에 증가된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0024] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 및 부형제를 포함하는 투여 형태에 관한 것이다.



[0025] 여기서,

[0027] R¹은 수소, 할로젠, -CHO, -OR⁷, -NR^{8,9}, -COOR⁷, -CONR^{8,9}, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;

[0028] R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -CHO, -OR⁷, -NR^{8,9}, -COOR⁷, -CONR^{8,9}, -NO₂, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이거나; 또는 R² 및 R³은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성하고;

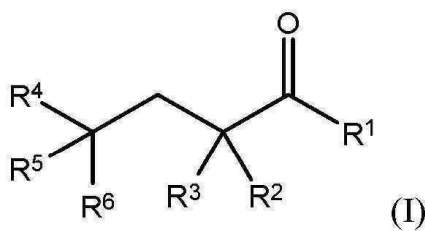
[0029] R⁴, R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -CHO, -OR⁷, -NR^{8,9}, -COOR⁷, -CONR^{8,9}, -NO₂, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;

[0030] R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0031] 일부 실시양태에서, R^1 은 수소, $-CHO$, 또는 $-OR^7$ 이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-OR^7$ 이고, 여기서 R^7 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-OR^7$ 이고, 여기서 R^7 은 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, 할로겐, $-CN$, $-CHO$, 또는 $-NR^8R^9$ 이고, 여기서 R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, $-COOR^7$, 또는 $-CONR^8R^9$ 이고, 여기서 R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-COOR^7$ 또는 $-CONR^8R^9$ 이고, 여기서 R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 알킬이다.

[0032] 일부 실시양태에서, 투여 형태는 세포가 성장 단계로 들어가도록 자극하기 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 알파-케토글루타레이트(α -KG)이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 2-하이드록시부티레이트(2-HB)이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 알파-케토부티레이트(α -KB)이다. 일부 실시양태에서, α -KG의 농도는 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM 또는 50 mM이다. 일부 실시양태에서, α -KG의 농도는 약 16 mM이다. 일부 실시양태에서, α -KB의 농도는 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 또는 50 mM이다. 일부 실시양태에서, α -KB의 농도는 약 16 mM이다. 일부 실시양태에서, 2-HB의 농도는 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM 또는 50 mM이다. 일부 실시양태에서, 투여 형태는 경구, 비경구 또는 국소 투여용으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 투여 형태는 국소 투여용으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 투여 형태는 겔로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 투여 형태는 크림으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 투여 형태는 연고로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 투여 형태는 페이스트로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 투여 형태는 로션으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 투여 형태는 단일 투여로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여 형태는 적어도 2회 투여, 적어도 3회 투여, 적어도 4회 투여, 적어도 5회 투여 또는 그 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여 형태는 매일 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여 형태는 격일로 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여 형태는 추가의 작용제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가의 작용제는 하나 이상의 성장 인자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 성장 인자는 TGF- β 2, IGF-1, KGF 또는 HGF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가의 작용제는 약제학적 조성물과 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 작용제는 약제학적 조성물과 순차적으로 투여된다.

[0033] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 및 조직 침투 증진제를 포함하는 국소 약제학적 조성물에 관한 것이다.



[0034]

[0035] 여기서,

[0036] R^1 은 수소, 할로겐, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, $-COOR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SR^{10}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;

- [0037] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, $-COOR^7$, $-CONR^8R^9$, $-NO_2$, $-SR^{10}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이거나; 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성하고;
- [0038] R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, $-COOR^7$, $-CONR^8R^9$, $-NO_2$, $-SR^{10}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;
- [0039] R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.
- [0040] 일부 실시양태에서, R^1 은 수소, $-CHO$, 또는 $-OR^7$ 이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-OR^7$ 이고, 여기서 R^7 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-OR^7$ 이고, 여기서 R^7 은 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, 할로겐, $-CN$, $-CHO$, 또는 $-NR^8R^9$ 이고, 여기서 R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, $-COOR^7$, 또는 $-CONR^8R^9$ 이고, 여기서 R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-COOR^7$ 또는 $-CONR^8R^9$ 이고, 여기서 R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 알킬이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 알파-케토글루타레이트(α -KG)이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 2-하이드록시부티레이트(2-HB)이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 알파-케토부티레이트(α -KB)이다. 일부 실시양태에서, α -KG의 농도는 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM 또는 50 mM이다. 일부 실시양태에서, α -KG의 농도는 약 16 mM이다. 일부 실시양태에서, α -KB의 농도는 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 또는 50 mM이다. 일부 실시양태에서, α -KB의 농도는 약 16 mM이다. 일부 실시양태에서, 2-HB의 농도는 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM 또는 50 mM이다. 일부 실시양태에서, 국소 약제학적 조성물은 겔로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 국소 약제학적 조성물은 크림으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 국소 약제학적 조성물은 연고로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 국소 약제학적 조성물은 페이스트로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 국소 약제학적 조성물은 로션으로 제제화된다.

[0041] 참고문헌의 인용

[0042] 본 명세서에서 언급되는 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참고로 포함된다고 구체적으로 및 개별적으로 지시된 것과 동일한 정도로 본원에 참고로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0043] 전술한 일반적인 설명 및 다음의 상세한 설명 둘 모두는 단지 예시적이고 설명을 위한 것이며, 특허 청구되는 본 발명에 대한 설명을 추가로 제공하기 위한 것이다. 첨부되는 도면은 본 발명에 대한 추가의 이해를 제공하기 위해 포함되며, 본 명세서에 통합되어 본 명세서의 일부를 구성하고, 본 발명의 몇몇 실시양태를 예시하며, 그 설명과 함께 본 발명의 원리를 설명하는 역할을 한다.

본 발명은 도면을 참고로 하여 더 잘 이해된다:

도 1은 실험 프로토콜을 개략적으로 도시한 것이다. 마우스는 지시된 양으로 격일로 국소적으로(달리 명시되지 않는 한) 처리하고 매주 사진을 찍었다. 마우스는 성장기의 개시를 알리는 피부 색소 침착의 발생을 모니터링하였다. 모발 성장 부재(및 색소 침착 부재)는 0의 임의의 값이 지정되었다. 피부 어두움은 0 내지 100%의 값이 제시되고, 그 숫자가 클수록 피부색이 어둡고 모발 성장이 가시적임을 나타낸다.

도 2 내지 도 6. α -KB의 투여는 노화를 지연시키고 모발 성장을 촉진한다. 도 2는 α -KB가 성체의 수명을 연장함을 보여주는 그래프로서, 비히클 처리시의 평균 수명(성체기 일수)(m_{veh})는 14.1($n = 111$ 마리의 시험 동물)이고, $m_{\alpha-KB}$ 는 22.4($n = 66$)이다($P < 0.0001$ (로그 순위(log-rank) 검정). 왼쪽에서 오른쪽으로, 첫 번째 선은 비히클이다. 도 3은 α -KB가 늙은 수컷 C57BL/6J 마우스($P = 0.0476$, 피셔의 정확(Fisher's exact) 검정, 양측)의 수명을 증가시키지만, 늙은 암컷 마우스의 수명은 증가시키지 않음을 보여주는 그래프이다. 도 4는 α -KB의 투여가 음성 대조군에 비해 마우스에서 연령 관련 탈모를 지연시키거나 감소시킴을 보여주는 사진이다. 마우스는 처리 전에 면도되지 않았다. 도 5는 α -KG의 투여가 연령 관련 색소 침착 손실을 감소시킴을 보여주는 그래프이다. 왼쪽에서 오른쪽으로, 첫 번째 선은 α -KB이다. 도 6은 α -KB 처리가 음성 대조군에 비해 색소 침착을 개선하고 제14일까지 모발 성장을 촉진함을 입증하는 사진이다.

도 7 내지 도 9. 2-HB의 투여는 노화를 지연시키고 모발 성장을 촉진한다. 도 7은 2-HB가 성체의 수명을 연장함을 보여주는 그래프로서, 비히클 처리시의 평균 수명(성체기 일수)(m_{veh})는 15.4($n = 109$ 마리의 시험 동물)이고, m_{2-HB} 는 19.8($n = 98$)이다($P < 0.0001$ (로그 순위 검정). 왼쪽에서 오른쪽으로, 첫 번째 선은 비히클이다. 도 8은 2-HB로 처리된 마우스에서 색소 침착이 음성 대조군에 비해 개선됨을 입증하는 그래프이다. 왼쪽에서 오른쪽으로, 첫 번째 선은 2-HB이다. 도 9는 2-HB 처리가 음성 대조군에 비해 제14일까지 색소 침착 및 모발 성장을 촉진함을 입증하는 사진이다.

도 10 내지 도 13. α -KG의 투여는 노화를 지연시키고 모발 성장을 촉진한다. 도 10은 α -KG가 성체의 수명을 연장함을 보여주는 그래프로서, 비히클 처리시의 평균 수명(성체기 일수)(m_{veh})는 16.3($n = 100$ 마리의 시험 동물)이고, $m_{\alpha-KG}$ 는 26.1($n = 104$)이다($P < 0.0001$ (로그 순위 검정). 도 11은 α -KG 처리가 모발 색소 침착을 음성 대조군에 비해 개선함을 보여주는 그래프이다. 왼쪽에서 오른쪽으로, 첫 번째 선은 α -KG이다. 도 12는 α -KG 처리가 제14일까지 색소 침착을 개선하고 모발 성장을 촉진함을 입증하는 사진이다. 도 13은 α -KG 처리의 경구 투여가 음성 대조군에 비해 모발 성장을 유의하게 유도함을 입증하는 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0044] 발명의 상세한 설명
- [0045] 본원에 개시된 바와 같이, α -KB, α -KG 및 2-HG는 노화 대상체에서 탈모를 감소시키거나 억제하고/하거나, 모발 성장을 자극하고/하거나, 색소 침착을 개선하였다.
- [0046] 일부의 경우, 모발 사이클은 다음과 같은 3개의 단계로 나누어진다: 1) 성장기 - 모낭 사이클의 활성 성장 단계, 2) 퇴행기 - 모낭이 휴면 상태가 되기 시작하는 퇴행성 단계, 3) 휴지기 - 3 내지 4개월간 지속되는 휴지 또는 휴면 단계. 휴면 단계가 끝나면, 오래된 모발이 빠진다. 그러면, 모낭이 성장 단계로 되돌아가고, 새로운 모발이 자라기 시작한다.
- [0047] 일부의 경우, 포유동물 모낭의 틈새는 모낭 줄기 세포(HFSC: hair follicle stem cell) 및 상피 세포인 각질세포 및 멜라닌 세포를 포함하는 이종 세포 집단을 포함한다. 일부 경우에, HFSC 및 상피 세포는 모구(hair bulb)에 묻혀 있는 중간엽 계통의 모유두세포(DPC: dermal papilla cell), 및 진피 세포, 예를 들어 섬유모세포, 면역 세포 및 지방 세포와 추가로 상호작용한다.
- [0048] 모발 사이클 동안, 다중 신호전달 인자, 예를 들어 Wnt/ β -카테닌, 소닉 헷지호그(SHH: sonic hedgehog), 뼈 형태 형성 단백질(BMP), 전환 성장 인자- β (TGF- β) 및 노치(Notch); 전사 인자, 예를 들어 포크-헤드 박스 C1(FOXC1); 및 측분비 인자, 예를 들어 성장 인자는 기질 각질세포의 증식 및 HFSC 또는 그의 전구체 세포의 성숙 모발 세포로의 분화를 조절하고 매개한다. 일부 경우에, 이러한 신호전달 인자, 전사 인자, 또는 측분비 인자의 조절 장애 또는 붕괴는 탈모를 유발한다.
- [0049] 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 하나 이상의 α -KB 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 탈모의 치료, 억제 또는 감소, 모발 성장의 개선 또는 자극, 색소 침착 손실의 치료, 억제 또는 감소, 및/또는 색소 생성의 개선 또는 자극을 위한 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 하나 이상의 α -KB 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물을 포함하는, 대상체에서 탈모의 치료, 억제 또는 감소, 모발 성장의 개선 또는 자극, 색소 침착 손실의 치료, 억제 또는 감소, 및/또는 색소 생성의 개선 또는 자극을 위한 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 선충류, 설치류 또는 비인간 영장류이다. 일부 실시양태에서, 대상체는

인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 노화 중이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 노화된 대상체이다.

- [0050] 본원에서 사용되는 바와 같이, "노화 중"인 대상체는 치료되지 않은 대조군 대상체가 물리적으로, 정신적으로 및/또는 생물학적으로 악화하기 시작하는 생애의 기간에 있는 대상체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 노화 중인 대상체는 그의 생활 연령(chronological age)이 치료되지 않은 대조군 대상체의 평균 수명의 적어도 중간 지점에 있는 대상체이다.
- [0051] 본원에서 사용되는 바와 같이, "노화된" 대상체는 생활 연령이 치료받지 않은 대조군 대상체의 평균 기대 수명의 적어도 2/3인 대상체이다. 예를 들어, 실험용 마우스의 주어진 동물주(strain)의 평균 기대 수명이 2년이면 그 동물주의 노화된 마우스의 평균 기대 수명은 적어도 16개월이고, 실험용 마우스의 다른 동물주의 평균 기대 수명이 3년이면 그 동물주의 노화된 마우스의 평균 기대 수명은 24개월이다. 인간의 경우, 인간의 평균 기대 수명이 약 80년이면, 노화된 인간의 평균 기대 수명은 약 53세이다. 노화 중인 대상체는 노화된 대상체일 수도 있고 아닐 수도 있음을 유의하여야 한다.
- [0052] 적응증
- [0053] *모발 성장을 감소시키거나 억제하는 질환 또는 병태*
- [0054] 탈모는 유전 인자, 질환, 스트레스, 의약, 손상 또는 외상, 노화 또는 불량한 모발 관리에 의해 유발될 수 있다. 유전된 탈모 또는 남성형 탈모증은 테스토스테론을 포함하는, 안드로겐으로 불리는 일련의 호르몬에 대한 감수성을 촉발하고, 이것은 모낭의 수축을 유발한다. 수축하는 모낭은 더 얇은 모발을 생성하고, 결국에는 모발을 전혀 생성하지 않는다. 이것은 남성형 대머리 및 여성형 대머리로도 알려져 있다. 탈모를 유발하는 질환 또는 병태는 매독; 암; 자가 면역 질환, 예를 들어 원형 탈모증, 루프스, 모공 편평태선, 유육종증; 갑상선 기능 저하증; 다낭성 난소 증후군; 빈혈; 또는 발모증(사람이 두피, 속눈썹 또는 눈썹로부터 체모를 뽑는 강박적인 행동)과 같은 병태를 포함한다. 지루성 피부염 및 백선증(머리 백선증)과 같은 진균성 원인; 및 탈모성 모낭염과 같은 세균성 원인도 탈모로 이어진다. 예를 들어 임신 동안 또는 피임약 또는 폐경기에 의한 호르몬 수치의 변화가 또한 탈모를 유발한다.
- [0055] 탈모의 다른 원인은 수술, 질병 또는 고열과 같은 정서적, 정신적 또는 신체적 스트레스; 혈액 희석제(항응고제), 항우울제 또는 화학요법과 같은 의약품 또는 의학적 치료의 부작용; 흉터를 포함한 두피 손상; 불량한 영양 상태, 예를 들면, 단백질의 부족; 과량의 비타민 A; 비타민 B 결핍증; 및 극적인 체중 감소를 포함한다.
- [0056] 손상
- [0057] 흉터를 유발하는 병변을 초래하는 임의의 유형의 두피 반응 또는 손상은 탈모 또는 모낭의 사멸을 유발할 수 있다.
- [0058] *화학요법 및/또는 방사선 요법*
- [0059] 화학요법은 일반적으로 암을 치료하기 위한 의약품 또는 약물의 사용을 의미한다. 화학요법 약물은 급속도로 성장하는 암세포를 죽이도록 충분히 강력하지만, 이들은 또한 완전히 건강한 세포에 해를 입히고, 신체 전반에 걸쳐 부작용을 일으킬 수 있다. 화학요법은 모발이 성장하는 데 도움이 되는 세포에 해를 입힘으로써 탈모를 유발할 수 있다.
- [0060] 방사선 요법은 X선 또는 유사한 형태의 방사선을 사용하여 질환, 특히 암을 치료하는 것이다. 방사선 요법은 DNA를 손상시켜 암세포를 죽인다. 방사선 요법은 또한 정상적인 건강한 세포를 죽일 수 있기 때문에, 탈모를 포함한 많은 부작용을 유발한다.
- [0061] 수술
- [0062] 스트레스는 수술 관련 탈모의 주요 인자이다. 스트레스를 받는 동안, 신체는 영양소를 심장, 폐, 근육 및 기타 중요한 장기로 향하게 한다. 그 결과, 모발이 약 해지고, 일부 경우에는 모낭이 새로운 모발 생성을 중단한다. 이것은 휴지기 탈모로 칭해진다. 이것은 탈모의 가장 일반적인 유형이며, 일반적으로 주요 신체 스트레스, 예를 들어 큰 수술, 만성 질환 또는 중대한 감염 2 내지 3개월 후에 관찰된다.
- [0063] *갑상선 장애*
- [0064] 갑상선 장애는 저활성 갑상선(갑상선 기능 저하증)과 과활성 갑상선(갑상선 기능 항진증)을 모두 포함한다. 모

발 성장은 갑상선의 적절한 기능에 의존하며, 갑상선에서 생성되는 갑상선 호르몬의 비정상적인 수준은 탈모와 같은 모발 변화를 초래할 수 있다.

[0065] *뇌하수체 장애*

[0066] 뇌하수체 장애는 뇌하수체가 생산하는 여러 호르몬 중 하나 이상의 호르몬을 너무 많거나 너무 적게 생성하는 뇌하수체 장애이다. 뇌하수체의 장애는 다양한 증상을 유발할 수 있으며, 경우에 따라 심각한 합병증을 초래할 수 있다. 뇌하수체 문제의 증상은 영향을 받는 특정 호르몬 및 과량 또는 불충분한 양으로 존재하는지의 여부에 따라 좌우된다. 예를 들어, 갑상선 자극 호르몬(TSH)의 과잉 생산은 탈모, 긴장감, 쿵쿵거리는 심장 박동 및 체중 감소를 포함하는 과활성 갑상선의 증상을 유발할 수 있다.

[0067] *원형 탈모증*

[0068] 반점(spot) 대머리로도 알려진 원형 탈모증은 신체가 그 자신의 신체 세포를 인식하지 못하고 그 자신의 조직을 후속적으로 파괴함으로써, 모발이 신체의 일부 또는 모든 영역으로부터, 대체로 두피로부터 손실되는 자가면역 질환이다. 다음과 같이 2개의 유형이 있다: (1) 섬유증, 염증 및 모낭 손실이 존재하는 흉터 탈모증, 및 (2) 모발 줄기는 없어지지만 모낭이 보존되는 비흉터 탈모증 - 이러한 유형의 탈모증은 가역적이다.

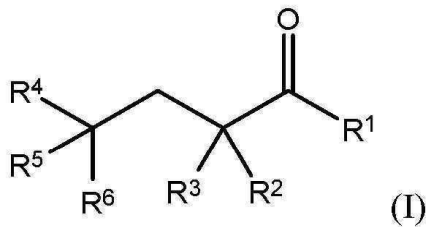
[0069] *성장기 탈모 및 휴지기 탈모*

[0070] 성장기 탈모는 모발 사이클의 성장기 또는 성장 단계 동안 발생하는 모발 탈락(hair shedding)을 지칭한다. 성장기 탈모는 그의 유사분열 또는 대사 활성을 저해하는 모낭에 대한 임의의 손상 이후에 발생한다. 이것은 확산하는 비흉터 탈모증(대머리)을 유발할 수 있다.

[0071] 한편, 휴지기 탈모는 모발 사이클의 휴지기 또는 휴지 단계 동안에 발생하는 모발 탈락을 지칭한다. 이것은 약간의 스트레스가 모근을 조기에 휴지 단계로 밀어넣을 때 발생한다. 휴지기 탈모는 급성 또는 만성일 수 있다. 시스템에 대한 "충격"으로 인해, 두피 모발의 70%만큼의 많은 모발이 "충격" 약 2개월 후에 대량으로 탈락될 수 있다.

[0072] *화합물*

[0073] 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 염을 포함한다:



[0074]

[0075] 여기서,

[0076] R¹은 수소, 할로젠, -CHO, -OR⁷, -NR^{8,9}, -COOR⁷, -CONR^{8,9}, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고; R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -CHO, -OR⁷, -NR^{8,9}, -COOR⁷, -CONR^{8,9}, -NO₂, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이거나; 또는 R² 및 R³은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성하고; R⁴, R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -CHO, -OR⁷, -NR^{8,9}, -COOR⁷, -CONR^{8,9}, -NO₂, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고; R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0077] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R¹은 수소, 할로젠, -CHO, -OR⁷, -NR^{8,9}, -COOR⁷, -CONR^{8,9}, 또는 -SR¹⁰이다. 일부 실시양태에서, R¹은 수소, -CHO, 또는 -OR⁷이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -OR⁷이고, 여기서 R⁷은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -OR⁷이고, 여기서

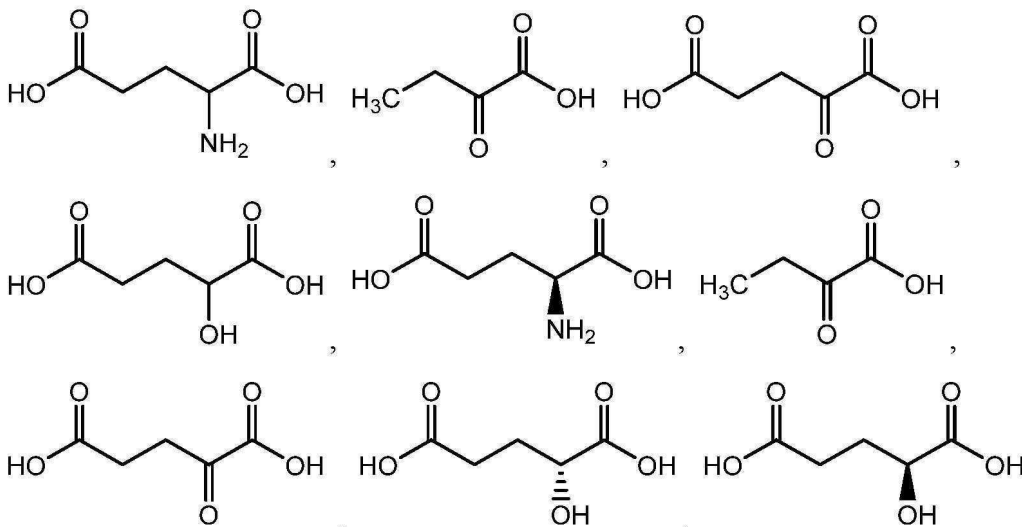
R⁷은 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 알킬이다.

[0078] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R²는 수소, 할로젠, -CN, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, -NO₂, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고, R³은 수소, 할로젠, -CN, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, -NO₂, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 수소, 할로젠, -CN, -CHO, 또는 -NR⁸R⁹이고, 여기서 R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R³은 수소, 할로젠, -CN, -CHO, 또는 -NR⁸R⁹이고, 여기서 R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성한다.

[0079] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, 또는 -CONR⁸R⁹이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 수소, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, 또는 -CONR⁸R⁹이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 수소, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, 또는 -CONR⁸R⁹이다.

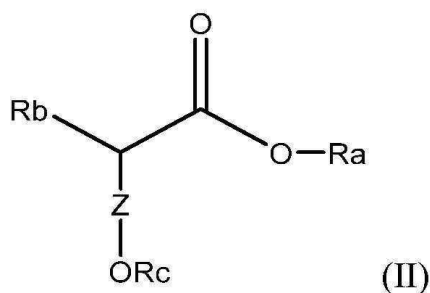
[0080] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R⁷은 수소 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 수소 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 수소 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 알킬이다.

[0081] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 구조 또는 이들의 염으로 표시된다:



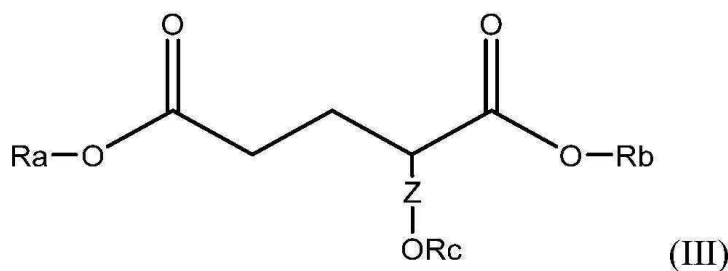
[0082]

[0083] "α-케토부티레이트(α-KB), α-케토부티르산 및 하기 구조식 II를 갖는 화합물을 포함하는, "α-케토부티레이트 화합물"로도 지칭되는 "α-KB 화합물" 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 염, 프로드러그 및 대사산물이 화학식 I의 화합물에 포함된다:



[0084]

- [0085] 여기서,
- [0086] Ra는 음전하, H, -CH₃, -CH₂-CH₃, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C3 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C4 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C5 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C10 알킬, -CH₂=CH₃, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C3 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C4 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C5 알케닐, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C1-C10 알케닐이고,
- [0087] Rb는 H, -CH₃, -CH₂-CH₃, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C3 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C4 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C5 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C10 알킬, -CH₂=CH₃, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C3 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C4 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C5 알케닐 또는 직쇄 또는 분지쇄 C1-C10 알케닐이고,
- [0088] Rc는 임의로 존재하고, 존재하는 경우 Rc는 H, -CH₃, -CH₂-CH₃, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C3 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C4 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C5 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C10 알킬, -CH₂=CH₃, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C3 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C4 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C5 알케닐 또는 직쇄 또는 분지쇄 C1-C10 알케닐이고, 부재하는 경우, Z는 이중 결합이다.
- [0089] 일부 실시양태에서, Ra는 음전하, H, 또는 -CH₃이다. 일부 실시양태에서, Rb는 H, -CH₃, -CH₂-CH₃, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C3 알킬, -CH₂=CH₃ 또는 직쇄 또는 분지쇄 C1-C3 알케닐이다. 일부 실시양태에서, Z는 이중 결합이다. 일부 실시양태에서, Ra는 음전하, H 또는 -CH₃이고, Rb는 H, -CH₃, -CH₂-CH₃, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C3 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C4 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C5 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C10 알킬, -CH₂=CH₃, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C3 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C4 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C5 알케닐, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C1-C10 알케닐이다. 일부 실시양태에서, Ra는 음전하, H 또는 -CH₃이고, Rb는 H, -CH₃, -CH₂-CH₃, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C3 알킬, -CH₂=CH₃ 또는 직쇄 또는 분지쇄 C1-C3 알케닐이다. 일부 실시양태에서, Ra는 음전하, H 또는 -CH₃이고, Rb는 H, -CH₃, -CH₂-CH₃, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C3 알킬, -CH₂=CH₃ 또는 직쇄 또는 분지쇄 C1-C3 알케닐이고, Z는 이중 결합이다.
- [0090] α-KB 화합물은 또한 다양한 종 특이적 유사체를 포함한다. 예를 들어, 특정 종의 것으로 명시적으로 특정되지 않는 한, "α-KB"는 인간 α-케토부티레이트, 돼지 α-케토부티레이트, 무린 α-케토부티레이트, 소 α-케토부티레이트 등을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 약어 "KB"는 용어 "케토부티레이트"를 지칭하기 위해 사용될 수 있고, 예를 들어 α-케토부티레이트는 α-KB로 약칭된다.
- [0091] 또한, α-KG 화합물, 2-HG 화합물, 및 하기 구조식 III을 갖는 화합물을 포함하는 "글루타레이트 화합물" 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 염, 프로드러그 및 대사산물이 화학식 I의 화합물에 포함된다:



- [0092] 여기서,
- [0093] Ra 및 Rb는 각각 독립적으로 음전하, H, Na, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C10 알킬, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C1-C10 알케닐이고,
- [0095] Rc는 임의로 존재하고, 존재하는 경우, Rc는 H, 직쇄 또는 분지쇄 C1-C10 알킬, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C1-C10 알케닐이고, 부재하는 경우 Z는 이중 결합이다.
- [0096] 본원에서 사용되는 바와 같이, "C1-Cn 알킬" 및 "C_{1-n} 알킬"은 1-n개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 지칭하며, 여기서 "n"은 양의 정수이다. 유사하게, "C1-Cn 알케닐" 및 "C_{1-n} 알케닐"은 1-n개의 탄소 원자를 갖는 알케닐을 지칭하며, 여기서 "n"은 양의 정수이다. 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III에 대해 제시된 바와 같은 알킬 및 알

케닐은 NADH 데히드로게나제의 활성을 억제하거나 감소시키는 화합물의 능력을 증가시키거나 감소시킬 수 있지만 완전히 제거하지는 않는 하나 이상의 적합한 관능기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

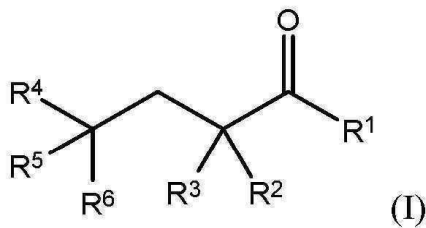
[0097] 본원에서 사용되는 바와 같이, "α-KG 화합물"은 α-케토글루타레이트(α-케토글루타레이트), α-케토글루타레이트의 유도체(예를 들어, 문헌 [MacKenzie, *et al.* (2007) *Mol Cell Biol* 27(9):3282-3289])에 제시된 유도체), α-케토글루타레이트의 유사체, 예를 들어, 포스포네이트 유사체(예를 들어, 문헌 [Bunik, *et al.* (2005) *Biochemistry* 44(31):10552-61]에 언급된 것), α-케토글루타레이트의 에스테르(예를 들어, 디메틸 α-케토글루타레이트 및 옥틸 α-케토글루타레이트), 및 다양한 중 특이적 유사체, 예를 들어 인간 α-케토글루타르산, 돼지 α-케토글루타레이트, 뮌 α-케토글루타레이트, 소 α-케토글루타레이트 등을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 약어 "KG"는 용어 "케토글루타레이트"라는 용어를 지칭하기 위해 사용될 수 있고, 예를 들어 α-케토글루타레이트는 α-KG로 약칭된다.

[0098] 본원에서 사용되는 바와 같이, "2-HG 화합물"은 2-하이드록시글루타르산, 2-하이드록시펜탄디오에이트, 및 그의 주쇄 구조의 일부로서 2-하이드록시펜탄디오에이트를 갖는 화합물을 지칭하며, 1-알킬-(S)-2-하이드록시펜탄디오에이트, 1-알킬-(R)-2-하이드록시펜탄디오에이트, 1-알케닐-(S)-2-하이드록시펜탄디오에이트, 1-알케닐-(R)-2-하이드록시펜탄디오에이트, 5-알킬-(S)-2-하이드록시펜탄디오에이트, 5-알킬-(R)-2-하이드록시펜탄디오에이트, 5-알케닐-(S)-2-하이드록시펜탄디오에이트 및 5-알케닐-(R)-2-하이드록시펜탄디오에이트를 포함하고, 여기서 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 C1-C10 알킬이고, 알케닐은 직쇄 또는 분지쇄 C1-C10 알케닐이다. 일부 실시양태에서, 2-HG 화합물은 1-옥틸-(S)-2-하이드록시펜탄디오에이트, 1-옥틸-(R)-2-하이드록시펜탄디오에이트, 5-옥틸-(S)-2-하이드록시펜탄디오에이트, 또는 5-옥틸-(R)-2-하이드록시펜탄디오에이트이다. 일부 실시양태에서, 2-HG 화합물은 디소듐 (S)-2-하이드록시글루타레이트(S-2HG, L-α-하이드록시글루타르산 디소듐 염)이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 약어 "HG"는 용어 "하이드록시펜탄디오에이트"를 지칭하기 위해 사용될 수 있으며, 예를 들어, 2-하이드록시펜탄디오에이트는 2-HG로서 약칭된다.

[0099] 예시적인 치료 방법

[0100] 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I, 화학식 II 및/또는 화학식 III의 화합물을 새로운 모발 성장의 자극을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 새로운 모발 성장을 자극하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 약제학적 조성물 또는 제제의 형태로 투여된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 화합물, 조성물 또는 제제는 새로운 모발 성장이 요구되는 대상체의 영역에 투여된다.

[0101] 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 및 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 새로운 모발 성장의 자극을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 새로운 모발 성장을 자극하는 방법에 관한 것이고, 여기서 약제학적 조성물은 새로운 모발 성장을 자극하기 위해 모발이 존재하지 않는 대상체의 영역에 투여된다:



[0102] 여기서,
 [0103]

[0104] R¹은 수소, 할로젠, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고; R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, -NO₂, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이거나; 또는 R² 및 R³은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성하고; R⁴, R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, -NO₂, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고; R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된

시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

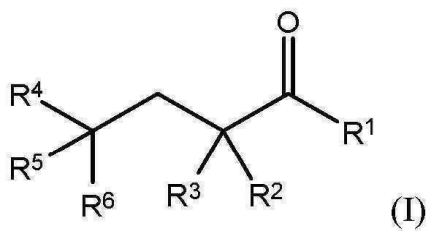
[0105] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R¹은 수소, 할로겐, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, 또는 -SR¹⁰이다. 일부 실시양태에서, R¹은 수소, -CHO, 또는 -OR⁷이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -OR⁷이고, 여기서 R⁷은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 -OR⁷이고, 여기서 R⁷은 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 알킬이다.

[0106] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R²는 수소, 할로겐, -CN, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, -NO₂, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고, R³은 수소, 할로겐, -CN, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, -NO₂, -SR¹⁰, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 수소, 할로겐, -CN, -CHO, 또는 -NR⁸R⁹이고, 여기서 R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R³은 수소, 할로겐, -CN, -CHO, 또는 -NR⁸R⁹이고, 여기서 R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R² 및 R³은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성한다.

[0107] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, 또는 -CONR⁸R⁹이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 수소, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, 또는 -CONR⁸R⁹이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 수소, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, 또는 -CONR⁸R⁹이다.

[0108] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R⁷은 수소 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 수소 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 수소 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 알킬이다.

[0109] 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 및 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 새로운 모발 성장의 자극을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 새로운 모발 성장을 자극하는 방법에 관한 것이고, 여기서 약제학적 조성물은 새로운 모발 성장을 자극하기 위해 모발이 존재하지 않는 대상체의 영역에 투여된다:



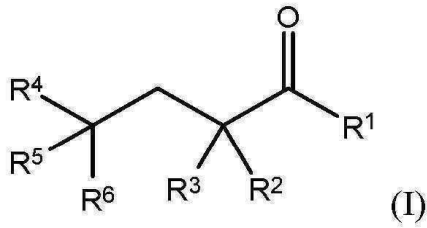
[0110]

[0111] 여기서,

[0112] R¹은 -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, 또는 -SR¹⁰이고; R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -CN, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -SR¹⁰, 또는 치환 또는 비치환된 알킬이거나; 또는 R² 및 R³은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성하고; R⁴, R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, 또는 치환 또는 비치환된 알킬이고; R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이다.

[0113] 일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 및 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 새로운 모발 성장의 자극을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 새로운

모발 성장을 자극하는 방법에 관한 것이고, 여기서 약제학적 조성물은 새로운 모발 성장을 자극하기 위해 모발이 존재하지 않는 대상체의 영역에 투여된다:



[0114]

[0115]

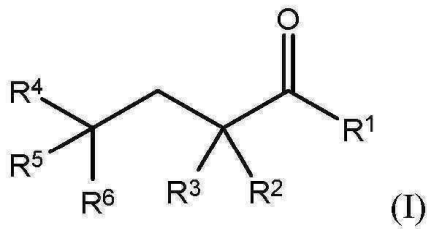
여기서,

[0116]

R^1 은 $-OR^7$ 또는 $-NR^8R^9$ 이고; R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, 또는 비치환된 알킬이거나; 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성하고; R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, 또는 비치환된 알킬이고; R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 알킬이다.

[0117]

일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 및 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 새로운 모발 성장의 자극을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 새로운 모발 성장을 자극하는 방법에 관한 것이고, 여기서 약제학적 조성물은 새로운 모발 성장을 자극하기 위해 모발이 존재하지 않는 대상체의 영역에 투여된다:



[0118]

[0119]

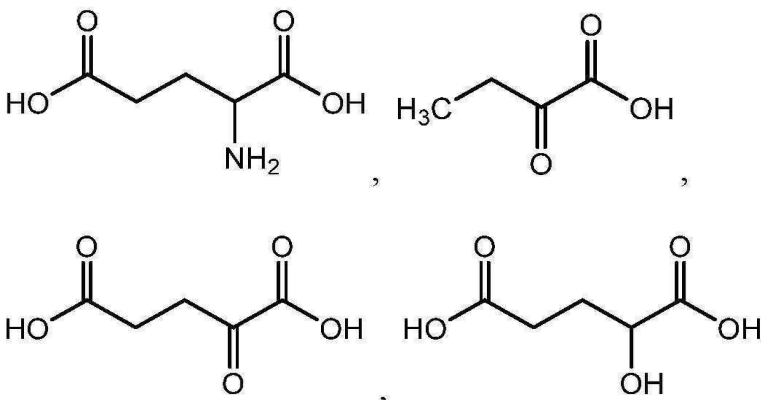
여기서,

[0120]

R^1 은 $-OR^7$ 이고; R^2 및 R^3 은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성하고; R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소 또는 비치환된 알킬이고; R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소 또는 비치환된 알킬이다.

[0121]

일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 하기 구조에 의해 표시되는 화합물 또는 그의 염, 및 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 새로운 모발 성장의 자극을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 새로운 모발 성장을 자극하는 방법에 관한 것이고, 여기서 약제학적 조성물은 새로운 모발 성장을 자극하기 위해 모발이 존재하지 않는 대상체의 영역에 투여된다:



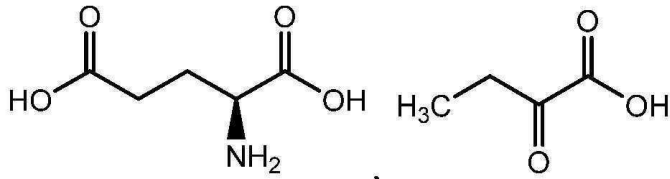
[0122]

[0123]

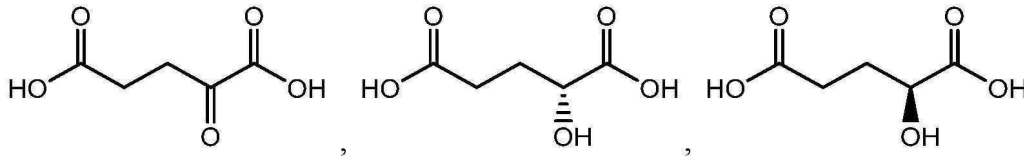
[0124]

일부 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 하기 구조에 의해 표시되는 화합물 또는 그의 염, 및 부형제를 포

합하는 약제학적 조성물을 새로운 모발 성장의 자극을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 새로운 모발 성장을 자극하는 방법에 관한 것이고, 여기서 약제학적 조성물은 새로운 모발 성장을 자극하기 위해 모발이 존재하지 않는 대상체의 영역에 투여된다:



[0125]



[0126]

"약제학적으로 허용 가능한 용매화물"은 특정 화합물의 생물학적 유효성을 보유하는 특정 화합물의 용매화물 형태를 의미한다. 용매화물의 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, 디메틸 술폭시드, 에틸 아세테이트, 아세트산, 에탄올아민 또는 아세톤과 조합된 본 발명의 화합물을 포함한다. 유기 화학 기술 분야의 통상의 기술자는 많은 유기 화합물이 그 내에서 반응하거나 또는 그로부터 침전되거나 결정화되는 용매와 복합체를 형성할 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 복합체는 "용매화물"로 알려져 있다. 예를 들어, 물과의 복합체는 "수화물"로 알려져 있다. 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 용매화물은 본 발명의 범위 내에 있다. 또한, 유기 화학 분야의 통상의 기술자는 많은 유기 화합물이 하나 초과로 결정 형태로 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 결정 형태는 용매화물에 따라 다양할 수 있다. 따라서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물의 모든 결정 형태는 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0127]

"약제학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 화합물로 치료되는 대상체에게 약리학적으로 허용 가능하고 실질적으로 비독성인 염 형태를 의미한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 적절한 비독성 유기 또는 무기산 또는 무기 염기로부터 형성된 통상적인 산 부가 염 또는 염기 부가 염을 포함한다. 예시적인 산 부가 염은 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 술폰산, 인산 및 질산과 같은 무기산으로부터 유도된 것, 및 p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄-디술폰산, 이세티온산, 옥살산, p-브로모페닐술폰산, 탄산, 숙신산, 시트르산, 벤조산, 2-아세톡시벤조산, 아세트산, 페닐아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록시말레산, 글루탐산, 살리실산, 술파닐산 및 푸마르산과 같은 유기산으로부터 유도된 것을 포함한다. 예시적인 염기 부가 염은 수산화암모늄(예를 들어, 테트라메틸암모늄 수산화물과 같은 4급 암모늄 수산화물)로부터 유도된 것, 알칼리 또는 알칼리 토금속(예를 들어, 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘 또는 마그네슘) 수산화물과 같은 무기 염기로부터 유도된 것, 및 염기성 아미노산과 같은 비독성 유기 염기로부터 유도된 것을 포함한다.

[0128]

"약제학적으로 허용 가능한 프로드러그"는 생리학적 조건 하에서 또는 가용매 분해에 의해 특정 화합물 또는 상기 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 전환될 수 있는 화합물이다. "약제학적으로 활성인 대사산물"은 특정 화합물 또는 그의 염의 신체 내에서의 대사를 통해 생성되는 약리학적으로 활성인 산물을 지칭한다. 화합물의 프로드러그 및 활성 대사산물은 관련 기술 분야에 알려진 통상적인 기술을 사용하여 확인될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Bertolini, G. *et al.*, (1997) *J. Med. Chem.* 40:2011-2016; Shan, D. *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 86(7):765-767; Bagshawe K., (1995) *Drug Dev. Res.* 34:220-230; Bodor, N., (1984) *Advances in Drug Res.* 13:224-331; Bundgaard, H., *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985) 및 Larsen, I. K., *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers, 1991)]을 참조한다.

[0129]

본원에서 사용되는 바와 같이, "치료 유효량"은 대조군과 비교하여 대상체의 제시된 질환 또는 병태를 치료, 예방 또는 억제하는데 사용될 수 있는 양을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 I, 화학식 II 및/또는 화학식 III의 하나 이상의 화합물의 치료 유효량은 음성 대조군과 비교하여 모발 성장을 자극하는 양이다. 다시, 통상의 기술자는 제시된 질환 또는 병태의 정도, 이전의 치료법, 대상체의 일반적인 건강 및 연령 등을 포함하는 특정 인자가 대상체를 효과적으로 치료하는데 필요한 양에 영향을 줄 수 있음을 인식할 것이다. 그럼에도 불구하고, 치료 유효량은 관련 기술 분야의 방법에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 치료 유효량을 사용한 대상체의 치료는 단일

[0130]

투여로서 또는 일련의 수회 투여로서 투여될 수 있음을 유의해야 한다. 치료에 사용된 용량은 주어진 치료 과정 동안 증가하거나 감소할 수 있다. 주어진 세트의 병태에 대한 최적 용량은 관련 기술 분야에서 용량 결정 시험 및/또는 진단 검정을 사용하여 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 확인될 수 있다. 용량 결정 시험 및/또는 진단 검정을 사용하여 치료 과정 동안 용량을 모니터링하고 조정할 수 있다.

- [0131] 추가의 치료제
- [0132] 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물은 추가의 작용제와 함께 투여될 수 있다. 추가의 작용제는 하나 이상의 성장 인자를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 성장 인자는 TGF-β2, IGF-1, KGF 또는 HGF를 포함한다.
- [0133] 본원에서 사용되는 바와 같이, "공동 투여된"은 적어도 2종의 상이한 작용제(제1 및 제2 작용제, 예를 들어, 화학식 I의 화합물 및 추가의 작용제; 또는 화학식 II의 화합물 및 화학식 III의 화합물)을 대상체에게 투여하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 공동 투여는 동시 투여이다. 동시 공동 투여를 포함하는 실시양태에서, 작용제는 단일 조성물, 예를 들어 혼합물로서 또는 2개의 별도의 조성물로서 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물은 제2 작용제, 예를 들어, 추가의 작용제의 투여 전 및/또는 후에 투여된다. 공동 투여가 순차적인 경우, 제1 및 제2 작용제의 투여는 일정 시간, 예를 들어 분, 시간 또는 일의 간격으로 분리될 수 있다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 사용된 다양한 작용제 또는 치료제의 제제 및/또는 투여 경로가 다를 수 있음을 이해한다. 공동 투여를 위한 적절한 용량은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 2개 이상의 작용제가 공동 투여되는 경우, 각각의 작용제는 단독 투여에 적절한 용량보다 적은 투여량으로 투여된다.
- [0134] 성장 인자는 세포 성장, 증식, 치유 및 세포 분화를 자극할 수 있는 물질이다. 성장 인자에는 여러 종류의 패밀리와 유형이 있으며, 광범위한 과정에 관여한다. 성장 인자는 전형적으로 세포 사이의 신호전달 분자로서 작용한다. TGF-β2, IGF-1, KGF 및 HGF를 포함하는 상이한 성장 인자 패밀리는 모발 사이클 및 모발 성장의 조절에서 매우 중요한 역할을 수행하는 것으로 밝혀졌다.
- [0135] 전환 성장 인자-β (TGF-β)는 3개의 상이한 이소형(TGF-β1 내지 3)을 포함하는 전환 성장 인자 슈퍼패밀리에 속하는 다기능성 사이토카인이다. 전환 성장 인자-베타 2 또는 TGF-β2는 많은 세포 기능을 수행하고 배아 발달 동안 중요한 역할을 하는 사이토카인으로 알려진 분비된 단백질이다. 이것은 또한 교모세포종 유래 T 세포 억제 인자, G-TSF, BSC-1 세포 성장 억제제, 폴리에르킨 및 세테르민으로도 알려져 있다. TGF-β2는 모낭 주위에 국한되고, 이것은 TGF-β2가 모발 형태 형성 동안 일정 역할을 수행함을 시사한다. 일부 실시양태에서, TGF-β2는 본원에서 설명되는 α-케토부티레이트 화합물 및/또는 글루타레이트 화합물과 조합하여 대상체에게 투여된다.
- [0136] 소마토메딘 C로도 불리는 인슐린 유사 성장 인자-1(IGF-1)은 인슐린과 분자 구조가 유사한 호르몬이다. IGF-1은 중간엽 세포 및 상피 세포의 복제를 자극하고, 모발 기관의 상피 요소에 영향을 미치고, 모낭 성장을 투여량 의존적 방식으로 자극한다. 이것은 또한 모낭이 퇴행기 유사 상태로 진입하는 것을 억제할 수 있다. 일부 실시양태에서, IGF-1은 본원에서 설명되는 α-케토부티레이트 화합물 및/또는 글루타레이트 화합물과 조합하여 대상체에게 투여된다.
- [0137] FGF-7로도 알려진 각질세포 성장 인자(KGF)는 섬유모세포 성장 인자(FGF: Fibroblast growth factor) 패밀리에 속하며, 기질 섬유모세포에 의해 합성된다. KGF는 상처 치유 동안 상향조절되며, 재생피화 및 피부 재생을 촉진한다. KGF는 또한 모낭 및 증식하는 세포의 수를 투여량 의존적 방식으로 증가시킨다. 일부 실시양태에서, KGF(FGF-7)는 본원에서 설명되는 α-케토부티레이트 화합물 및/또는 글루타레이트 화합물과 조합하여 대상체에게 투여된다.
- [0138] 간세포 성장 인자(HGF)는 측분비 세포 성장, 운동성 및 형태 형성 인자이다. HGF는 모발 성장을 투여량 의존적 방식으로 촉진한다. 일부 실시양태에서, HGF는 본원에서 설명되는 α-케토부티레이트 화합물 및/또는 글루타레이트 화합물과 조합하여 대상체에게 투여된다.
- [0139] 약제학적 조성물 및 제제
- [0140] 대상체에게 투여되는 하나 이상의 화학식 I, 화학식 II 및/또는 화학식 III의 화합물(예를 들어, 화학식 I의 2개의 상이한 화합물; 화학식 II의 화합물 및 화학식 III의 화합물, 예를 들어 하나 이상의 α-KB 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물 등)은 약제학적 조성물 또는 제제로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물 및 제제는 상기한 바와 같은 추가의 작용제를 추가로 포함할 수 있다.

- [0141] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 α -KB 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물의 치료 유효량은 대상체의 체중 1 kg당 약 0.01-2, 약 0.25-2, 약 0.5-2, 약 1-2, 또는 약 2 g의 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 α -KB 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물의 치료 유효량은 1일당 대상체의 체중 1 kg당 약 0.1-1, 약 0.25-1, 약 0.5-1 또는 약 1 g의 1일 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 α -KB 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물은 1일당 대상체의 체중 1 kg당 약 0.01-1.0, 약 0.01-0.5 또는 약 0.1-0.2 g의 1일 투여량으로 투여된다. 통상의 기술자는 질환 또는 장애의 중증도, 이전의 치료법, 대상체의 일반적인 건강 및/또는 연령 및 다른 존재하는 질환을 포함하는 특정 인자가 대상체를 효과적으로 치료하는데 필요한 투여량에 영향을 줄 수 있음을 인식할 것이다.
- [0142] 치료 유효량은 일정 기간에 걸쳐 단일 용량 또는 다중 투여량(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 또는 그 초과 투여량)으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 대상체는 하나 이상의 α -KB 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물로 적어도 1회 치료될 수 있다. 다르게는, 대상체는 하나 이상의 α -KB 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물로 주어진 치료 기간 동안 주당 약 1회 내지 1일 약 1회 치료될 수 있다. 치료 기간의 길이는 질환 또는 장애의 중증도, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 농도 및 활성 또는 이들의 조합과 같은 다양한 인자에 좌우될 것이다. 또한, 치료에 사용되는 하나 이상의 화합물의 유효 용량은 특정 치료 과정에 걸쳐 증가 또는 감소할 수 있다.
- [0143] 대상체에게 투여되는 화학식 I, 화학식 II 및/또는 화학식 III의 하나 이상의 화합물(예를 들어, 하나 이상의 α -KB 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물)은 약제학적 제제로서 제공될 수 있다. 약제학적 제제는 바람직한 투여 방식에 적합한 단위 투여 형태로 제조될 수 있다. 본 발명의 약제학적 제제는 경구, 직장, 비강, 국소(협측 및 설하 포함), 질 및 비경구(피하, 근육내, 정맥내 및 피내 포함)를 포함하는 임의의 적합한 경로로 투여될 수 있다. 투여 경로는 수여자의 상태 및 연령, 치료되는 병태의 특성, 및 본 발명의 주어진 화합물(들)에 따라 다를 수 있음이 이해될 것이다. 일부 실시양태에서, 투여 경로는 경구이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 II 및/또는 화학식 III의 하나 이상의 화합물은 식품의 형태로 제공된다.
- [0144] 약제학적 제제에 사용되는 화학식 I, 화학식 II 및/또는 화학식 III의 하나 이상의 화합물(예를 들어, 하나 이상의 α -KB 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물)의 실제 용량은 사용되는 특정 화합물(들), 제제화되는 특정 조성물, 투여 방식, 치료되는 특정 부위, 대상체 및 질환에 따라 다양할 것이다. 주어진 세트의 조건에 대한 최적 용량은 주어진 화합물에 대한 실험 데이터를 고려하여 용량 결정 시험을 사용하여 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 확인될 수 있다. 프로드러그의 투여는 완전 활성 형태의 중량 수준과 화학적으로 동등한 중량 수준으로 투여될 수 있다.
- [0145] 일부 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I, 화학식 II 및/또는 III의 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용되는 담체"는 약제학적 투여에 적합한 용매, 분산매, 코팅제, 항박테리아제 및 항진균제, 등장성 흡수 지연제, 안정화제, 희석제, 현탁제, 증점제, 부형제 등을 포함한다. 약제학적 조성물은 관련 기술 분야의 방법을 사용하여, 예를 들면, 혼합, 용해, 과립화, 당의정화, 연화(levigating), 유화, 캡슐화, 포획 또는 압축 공정에 의해 임의로 제조된다.
- [0146] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 또한 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산과 같은 산; 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄과 같은 염기; 및 시트레이트/텍스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄과 같은 완충제를 포함하는 하나 이상의 pH 조절제 또는 완충제를 포함할 수 있다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용 가능한 범위로 유지하는데 필요한 양으로 포함될 수 있다.
- [0147] 일부 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 하나 이상의 염 조성물의 삼투질 농도를 원하는 범위로 만드는 양으로 포함될 수 있다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카르보네이트, 술페이트, 티오술페이트 또는 비술페이트 음이온을 갖는 것을 포함하고; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 아황산수소나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.
- [0148] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약제학적 조합물"은 하나 초과 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 생성된 생성물을 지칭하며, 활성 성분의 고정된 및 비고정된 조합물 둘 모두를 포함한다. 용어 "고정된 조합물"은 활성 성분(예를 들어, 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물 및 추가의 작용제)이 단일 실체 또는 투여의 형태로 환자에게 동시에 투여됨을 의미한다. 용어 "비고정된 조합물"은 활성 성분이 특정 개입 시간의 제한 없

이 동시에, 병용하여 또는 순차적으로 별개의 실체로서 대상체에게 투여되는 것을 의미하며, 상기 투여는 환자의 신체에 2개의 화합물의 효과적인 수준을 제공한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들어 3개 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.

- [0149] 약제학적 조성물은 치료될 대상체에 의한 경구 섭취를 위한 수성 경구 분산액, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액 등, 고체 경구 투여 형태, 에어로졸, 제어 방출 제제, 신속 용해성 제제, 발포 제제, 동결건조 제제, 정제, 분말, 알약, 당의정, 캡슐, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 박동성(pulsatile) 방출 제제, 복합 입자 제제, 및 혼합된 즉시 방출 및 제어 방출 제제를 포함하는 임의의 적합한 투여 형태로 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 캡슐로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 용액으로 제제화된다(예를 들어, IV 투여를 위해).
- [0150] 일부 실시양태에서, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)]에 기재된 것과 같이 관련 기술 분야에 공지된 코팅 절차를 사용하여, 필름 코팅을 약제학적 조성물 주위에 제공한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 입자(예를 들어, 캡슐에 의한 투여를 위해)로 제제화되고, 일부의 입자 또는 모든 입자가 코팅된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 입자(예를 들어, 캡슐에 의한 투여를 위해)로 제제화되고, 일부의 입자 또는 모든 입자가 미세캡슐화된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 입자(예를 들어, 캡슐에 의한 투여를 위해)로 제제화되고, 일부의 입자 또는 모든 입자가 미세캡슐화되지 않고 코팅되지 않는다.
- [0151] 약제학적 고형 투여 형태는 화학식 I, 화학식 II 및/또는 화학식 III의 하나 이상의 화합물을 포함하고, 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 첨가제, 예를 들어 약제학적으로 허용 가능한 담체, 결합제, 충전제, 현탁제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 습윤제, 가소제, 안정화제, 침투 증진제, 습윤제, 소포제, 향산화제 및 보존제를 선택적으로 포함할 수 있다.
- [0152] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 또한 미생물 활성을 억제하기 위한 하나 이상의 보존제를 포함할 수 있다. 적합한 보존제는 메르펜 및 티오메르살과 같은 수은 함유 물질; 안정화된 이산화염소; 및 4급 암모늄 화합물, 예를 들어 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드를 포함한다.
- [0153] "소포제"는 수성 분산액의 응집, 완성된 필름 내의 기포를 유발하거나 또는 일반적으로 가공을 손상할 수 있는, 가공 동안의 발포를 감소시킨다. 예시적인 소포제는 실리콘 에멀전 또는 소르비탄 세스쿠올레이트를 포함한다.
- [0154] "향산화제"의 예는 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산나트륨, 아스코르브산, 메타중아황산나트륨 및 토코페롤을 포함한다. 일부 실시양태에서, 향산화제는 화학적 안정성을 향상시킨다.
- [0155] 약제학적 제제는 하나 이상의 향산화제, 금속 킬레이팅제, 티올 함유 화합물 및/또는 안정화제를 포함할 수 있다. 상기 안정화제의 예는 (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1 mM 내지 약 10 mM EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 텍스트란 술페이트, (k) 시클로덱스트린, (l) 펜토산 폴리술페이트 및 다른 헤파리노이드, (m) 마그네슘 및 아연과 같은 2가 양이온; 또는 (n) 이들의 조합물을 포함한다.
- [0156] "결합제"는 점착성을 부여하고, 알긴산 및 이의 염; 셀룰로스 유도체, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스(예를 들어, 메토셀(Methocel)®), 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스(예를 들어, 클루셀(Klucel)®), 에틸셀룰로스(예를 들어, 에토셀(Ethocel)®) 및 미세결정성 셀룰로스(예를 들어, 아비셀(Avicel)®); 미세결정성 텍스트로스; 아밀로스; 규산알루미늄마그네슘; 폴리사카라이드 산; 벤토나이트; 젤라틴; 폴리비닐피롤리돈/아세트산비닐 공중합체; 크로스포비돈; 포비돈; 전분; 예비젤라틴화된 전분; 트라가칸트, 텍스트린, 당, 예를 들어 수크로스(예를 들어, 디팍(Dipac)®), 글루코스, 텍스트로스, 당밀, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨(예를 들어, 자일리탐(Xylitab)®) 및 락토스; 천연 또는 합성 검, 예를 들어 아카시아, 트라가칸트, 가티 검, 이사폴(isapol) 껌질의 점액, 폴리비닐피롤리돈(예를 들어, 폴리비돈(Polyvidone)® CL, 콜리돈(Kollidon)® CL, 폴리플라스돈(Polyplassdone)® XL-10), 낙엽송 아라보갈락탄(arabogalactan), 비검(Veegum)®, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 알긴산나트륨 등을 포함한다.
- [0157] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 제약 분야에서 사용되는 담체 및 부형제이고, 활성 성분, 예를 들어 화학식 I, 화학식 II 및/또는 화학식 III의 하나 이상의 화합물과의 상용성 및 목적하는 투여 형태의 방출 프로파일 특성을 고려하여 선택되어야 한다. 예시적인 담체는 결합제, 현탁화제,

붕해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 유회제, 습윤제, 희석제 등을 포함한다. 예시적인 담체 물질은 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 글리세로인산칼슘, 락트산칼슘, 말토덱스트린, 글리세린, 규산마그네슘, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 카제인산나트륨, 대두 레시틴, 타우로콜산, 포스포티딜콜린, 염화나트륨, 인산삼칼슘, 인산이칼슘, 셀룰로스 및 셀룰로스 접합체, 당 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 예비젤라틴화된 전분 등을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]을 참조한다.

[0158] 본원에서 사용되는 바와 같이, "분산제" 및/또는 "점도 조절제"는 액체 매질 또는 파립화 방법 또는 블렌드 방법을 통해 약물의 확산 및 균질성을 조절하는 물질을 포함한다. 일부 경우에, 이들 물질은 또한 코팅 또는 부식 매트릭스의 유효성도 촉진한다. 예시적인 확산 촉진제/분산제는 친수성 중합체, 전해질, 트윈(Tween)® 60 또는 80, PEG, 폴리비닐피롤리돈(PVP; 플라스돈(Plasdone)®으로서 시판용으로 공지됨) 및 탄수화물계 분산제, 예를 들어 하이드록시프로필 셀룰로스(예를 들어, HPC, HPC-SL 및 HPC-L), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(예를 들어, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M 및 HPMC K100M), 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 비결정성 셀룰로스, 규산알루미늄마그네슘, 트리에탄올아민, 폴리비닐알코올(PVA), 비닐 피롤리돈/아세트산비닐 공중합체(S630), 에틸렌 옥사이드 및 포름알데하이드와의 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체(틸록사폴로도 공지됨), 폴록사머(예를 들어, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체인 플루로닉스(Pluronic) F68®, F88® 및 F108®); 및 폴록사민(예를 들어, 에틸렌디아민에 대한 프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드의 연속 부가로부터 유도된 사관능성 블록 공중합체인, 폴록사민 908®로도 공지된 테트로닉(Tetronic) 908®(BASF Corporation; 미국 뉴저지주 파시파니 소재)), 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리비닐피롤리돈/아세트산비닐 공중합체(S-630), 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 분자량이 약 300 내지 약 6000, 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400일 수 있는 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 검, 예를 들어 트라가칸트 검 및 아카시아 검, 구아 검, 잔탄 검을 포함하는 잔탄, 당, 셀룰로스 유도체, 예를 들어 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈, 카보머, 폴리비닐 알코올(PVA), 알기네이트, 키토산 및 이들의 조합물을 포함한다. 가소제, 예를 들어 셀룰로스 또는 트리에틸 셀룰로스도 분산제로서 사용될 수 있다. 리포솜 분산액 및 자가 유화 분산액에서 특히 유용한 분산제는 디미리스토일 포스파티딜 콜린, 알(egg) 유래의 천연 포스파티딜 콜린, 알 유래의 천연 포스파티딜 글리세롤, 콜레스테롤 및 이소프로필 미리스테이트이다.

[0159] 약제학적 조성물은 또한 하나 이상의 부식 촉진제 및/또는 하나 이상의 확산 촉진제를 포함할 수 있다.

[0160] "희석제"는 조성물 내의 제시된 화합물의 농도를 희석하는데 사용되는 화합물이다. 또한, 희석제는 보다 안정한 환경을 제공함으로써 화합물을 안정화하기 위해서 사용될 수 있다. 포스페이트 완충 염수 용액과 같은 완충 용액(또한 pH 조절 또는 유지를 제공할 수 있음)에 용해된 염이 희석제로서 사용될 수 있다. 일부 예에서, 희석제는 캡슐 충전용 균질 블렌드를 위해 압축을 촉진하거나 충분한 용적을 형성하도록 조성물의 용적을 증가시킨다. 이러한 용적 증가 희석제는 락토스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 미세결정성 셀룰로스, 예를 들어 아비셀®; 이염기성 인산칼슘, 인산이칼슘 이수화물; 인산삼칼슘, 인산칼슘; 무수 락토스, 분무 건조된 락토스; 예비젤라틴화된 전분, 압축성 당, 예를 들어 디팩®(암스타(Amstar)); 만니톨, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스계 희석제, 가루 설탕; 일염기성 황산칼슘 이수화물, 황산칼슘 이수화물; 락트산칼슘 삼수화물, 텍스트레이트; 가수분해된 곡물 고형물, 아밀로스; 분말 셀룰로스, 탄산칼슘; 글리신, 카올린; 만니톨, 염화나트륨; 이노시톨, 벤토나이트 등을 포함한다.

[0161] "붕해 물질"로도 언급되는 붕해제"는 물질의 붕괴 또는 붕해를 촉진한다. 붕해제의 예는 전분, 예를 들어 천연 전분, 예를 들어 옥수수 전분 또는 감자 전분, 예비젤라틴화된 전분, 예를 들어 내셔널(National) 1551 또는 아미젤(Amijel)®, 또는 나트륨 전분 글리콜레이트, 예를 들어 프로모겔(Promogel)® 또는 엑스플로탭(Explotab)®, 셀룰로스, 예를 들어 목재 생성물, 메틸결정성 셀룰로스, 예를 들어 아비셀®, 아비셀® PH101, 아비셀® PH102, 아비셀® PH105, 엘세마(Elcema)® P100, 엠코셀(Emcocel)®, 비바셀(Vivacel)®, 밍 티아(Ming Tia)®

및 솔카-플록(Solka-Floc)®, 메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스 또는 가교결합된 셀룰로스, 예를 들어 가교결합된 나트륨 카르복시메틸셀룰로스(Ac-Di-Sol®), 가교결합된 카르복시메틸셀룰로스, 또는 가교결합된 크로스카르멜로스, 가교결합된 전분, 예를 들어 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교결합된 중합체, 예를 들어 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알기네이트, 예를 들어 알긴산 또는 알긴산의 염, 예를 들어 알긴산나트륨, 점토, 예를 들어, 비검® HV(규산알루미늄마그네슘), 검, 예를 들어 아가, 구아, 로커스트 콩, 카라야, 펙틴 또는 트라가칸트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 벤토나이트, 천연 스폰지, 계면활성제, 수지, 예를 들어 양이온 교환 수지, 시트러스 펄프, 라우릴황산나트륨, 조합 전분 중의 라우릴황산나트륨 등을 포함한다.

[0162] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약물 흡수" 또는 "흡수"는 약물이 장벽을 가로질러 약물의 투여 부위로부터 작용 부위 내로 이동하는 과정, 예를 들어 위장관으로부터 간문맥 또는 림프계 내로의 약물 이동, 또는 피부 표면으로부터 모낭으로의 약물 통과를 말한다.

[0163] "장용 코팅"은 위 내에서 실질적으로 온전한 상태로 존재하지만, 소장 또는 결장 내에서 용해되어 약물을 방출하는 물질이다. 일반적으로, 장용 코팅은 위의 낮은 pH 환경 하에서는 방출을 방지하지만, 보다 높은 pH, 전형적으로 6 내지 7의 pH에서 이온화하여 소장 또는 결장 내에서 충분히 용해됨으로써 이들 장에 활성제를 방출하는 중합체 물질을 포함한다.

[0164] 본원에서 사용되는 바와 같이, "부식 촉진제"는 위장액 내의 특정 물질의 부식을 조절하는 물질을 포함한다. 부식 촉진제는 일반적으로 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예시적인 부식 촉진제는 친수성 중합체, 전해질, 단백질, 펩티드 및 아미노산을 포함한다.

[0165] 본원에서 사용되는 바와 같이, "충전제"는 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트란, 전분, 예비젤라틴화된 전분, 수크로스, 자일리톨, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 화합물을 포함한다.

[0166] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에서 설명되는 제제에 유용한 "향미제" 및/또는 "감미제"는 아카시아 시럽, 아세솔팜 K, 알리탐, 아니스, 사과, 아스파탐, 바나나, 바바리아(Bavarian cream), 베리, 까막까치밥나무, 버터스카치, 시트르산칼슘, 캄포르, 카라멜, 체리, 체리 크림, 초콜렛, 시나몬, 버블 검, 시트러스, 시트러스 펀치, 시트러스 크림, 솜사탕, 코코아, 콜라, 쿨 체리, 쿨 시트러스, 사이클라메이트, 실라메이트, 텍스트로스, 유칼립투스, 유게놀, 프릭토스, 과일 펀치, 생강, 글리시레티네이트, 감초(감초액) 시럽, 포도, 자몽, 꿀, 이소말트, 레몬, 라임, 레몬 크림, 모노암모늄 글리리지네이트(마그나스위트(MagnaSweet)®), 말톨, 만니톨, 단풍당, 머쉬멜로우, 멘톨, 민트 크림, 혼합된 베리, 네오헤스페리딘 DC, 네오탐, 오렌지, 배, 복숭아, 페퍼민트, 페퍼민트 크림, 프로스위트(Prosweet)® 분말, 산딸기, 루트 비어(root beer), 림주, 사카린, 사프롤, 소르비톨, 스페어민트, 스페어민트 크림, 딸기, 딸기 크림, 스테비아, 수크랄로스, 수크로스, 나트륨 사카린, 사카린, 아스파탐, 아세솔팜 칼륨, 만니톨, 탈린, 실리톨, 수크랄로스, 소르비톨, 스위스 크림, 타가토스, 텐저린, 타우마틴, 투티 프루티, 바닐라, 호두, 수박, 야생 체리, 노루발풀, 자일리톨, 또는 이들 향미 성분들의 임의의 조합물, 예를 들어, 아니스-멘톨, 체리-아니스, 시나몬-오렌지, 체리-시나몬, 초콜렛-민트, 꿀-레몬, 레몬-라임, 레몬-민트, 멘톨-유칼립투스, 오렌지-크림, 바닐라-민트, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0167] "활택제"로도 언급되는 "윤회제"는 물질의 점착 또는 마찰을 방지하거나, 감소시키거나, 억제하는 화합물이다. 예시적인 윤회제는 스테아르산, 수산화칼슘, 탈크, 나트륨 스테아릴 푸메레이트, 탄화수소, 예를 들어 광물유, 또는 경화 식물유, 예를 들어 경화 대두유(스테로텍스(Sterotex)®), 고급 지방산, 및 이들의 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예를 들어 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 글리세롤, 탈크, 왁스, 스테아로웨트(Stearowet)®, 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, PEG-4000) 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 카르보왁스(Carbowax)™, 올레산나트륨, 벤조산나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산마그네슘 또는 라우릴황산나트륨, 콜로이드상 실리카, 예를 들어 실로이드(Syloid)™, 카브-오-실(Cab-O-Sil)®, 전분, 예를 들어 옥수수 전분, 실리코유, 계면활성제 등을 포함한다.

[0168] "측정가능한 혈청 농도" 또는 "측정가능한 혈장 농도"는 전형적으로 투여 후 혈류 내로 흡수되는, 혈청 1 mL, 1 dL 또는 1 L당 치료제의 mg, µg 또는 ng으로 측정되는 혈청 또는 혈장 농도를 기술한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 측정가능한 혈장 농도는 전형적으로 ng/ml 또는 µg/ml 단위로 측정된다.

[0169] "약역학"은 작용 부위에서의 약물의 농도에 대해 관찰된 생물학적 반응을 결정하는 인자를 지칭한다.

[0170] "약동학"은 작용 부위에서의 약물의 적절한 농도의 달성 및 유지를 결정하는 인자를 지칭한다.

- [0171] "가소제"는 미세캡슐화 물질 또는 필름 코팅을 연화시켜 이들이 덜 깨지게 만드는데 사용되는 화합물이다. 적절한 가소제는 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 및 PEG 800, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산, 트리에틸 셀룰로스 및 트리아세틴을 포함한다. 일부 실시양태에서, 가소제는 또한 분산제 또는 습윤제로도 작용할 수 있다.
- [0172] "가용화제"는 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 라우릴황산나트륨, 나트륨 도큐세이트, 비타민 E TPGS, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-하이드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 시클로덱스트린, 에탄올, n-부탄올, 이소프로필 알코올, 콜레스테롤, 담즙산염, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 글리코푸롤, 트랜스큐틀, 프로필렌 글리콜 및 디메틸 이소소르바이드 등과 같은 화합물을 포함한다.
- [0173] 본원에서 사용되는 바와 같이, "안정화제"는 임의의 항산화제, 완충제, 산, 보존제 등과 같은 화합물을 포함한다.
- [0174] 본원에서 사용되는 바와 같이, "정상 상태"는 투여된 약물의 양이 한 투여 간격 이내에 제거된 약물의 양과 동일하여 정제된 또는 일정한 혈장 약물 노출을 발생시키는 상태이다.
- [0175] 예를 들어 "현탁화제"는 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 비닐 피롤리돈/아세트산비닐 공중합체(S630), 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 6000, 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 가질 수 있음), 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 폴리소르베이트-80, 하이드록시에틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 검, 예를 들어 트라가칸트 검 및 아카시아 검, 구아 검, 잔탄(잔탄 검 포함), 당, 셀룰로스 유도체, 예를 들어 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리옥실화 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥실화 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈 등을 포함한다.
- [0176] 예시적인 "계면활성제"는 라우릴황산나트륨, 나트륨 도큐세이트, 트윈 60 또는 80, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트, 폴록사머, 담즙산염, 글리세릴 모노스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체, 예를 들어 플루로닉®(바스프) 등을 포함한다. 몇몇 다른 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물유, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 (60) 경화 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 계면활성제는 물리적 안정성을 향상시키기 위해 또는 다른 목적을 위해 포함될 수 있다.
- [0177] 예시적인 "점도 향상제"는 메틸 셀룰로스, 잔탄 검, 카르복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 카르보머, 폴리비닐알코올, 알기네이트, 아카시아, 키토산 및 이들의 조합물을 포함한다.
- [0178] 예시적인 "습윤제"는 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 나트륨 도큐세이트, 올레산나트륨, 라우릴황산나트륨, 나트륨 도큐세이트, 트리아세틴, 트윈 80, 비타민 ETPGS, 암모늄 염 등을 포함한다.
- [0179] 투여 형태
- [0180] 본 발명의 약제학적 제제는 경구, 직장, 비강, 국소(협측 및 설하 포함), 질 및 비경구(피하, 근육내, 정맥내 및 피내 포함)를 포함하는 임의의 적합한 경로로 투여될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 치료될 환자에 의한 경구 섭취를 위한 수성 경구 분산액, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액 등; 고체 경구 투여 형태; 에어로졸; 조절 방출 제제; 신속 용해성 제제; 발포 제제; 동결건조 제제; 정제; 분말, 알약, 당 의정, 캡슐, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 박동성 방출 제제, 복합 입자 제제, 및 혼합된 즉시 방출 및 제어 방출 제제를 포함하는 임의의 적합한 투여 형태로 제제화될 수 있다.
- [0181] 국소 제제
- [0182] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 약용 스틱, 향유(balm), 크림 또는 연고와 같은 다양한 국소 투여 가능 조성물로 제제화될 수 있다. 이러한 약제학적 화합물은

가용화제, 안정화제, 등장성 강화제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

- [0183] 일부 실시양태에서, 국소 제제는 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있는 단일 또는 다중 단위로 편리하게 포장된 액체 투여 형태로 제시된다. 일부 실시양태에서, 액체 투여 형태는 수성 기재, 알코올 기재 또는 하이드로-알코올 기반 조성물이고, 상기 알코올은 저급 알코올의 클래스를 의미한다. 일부 실시양태에서, 국소 제제는 점성 액체 내지 반고체 점조도(semisolid consistency) 기초 제제를 제공하기 위해 제제의 점도를 증가시키는 적합한 부형제를 포함한다.
- [0184] 일부 실시양태에서, 국소 제제는 최소량의 알코올(예를 들어, 저급 알코올) 또는 알코올(예를 들어, 저급 알코올)이 전혀 없는 수성 기반 조성물이다. 일부 실시양태에서, 국소 제제는 약제학적으로 적합한 양의 0% 내지 10% 범위의 알코올을 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 포함하는 알코올 또는 하이드로-알코올 기반 조성물이다.
- [0185] 일부 실시양태에서, 국소 제제는 본원에서 설명되는 화합물을 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 포함하는 수성 기재 조성물이고, 상기 조성물은 i) 프로필렌 글리콜 및/또는 저급 알코올과 같은 부형제를 전혀 함유하지 않거나, 또는 ii) 프로필렌 글리콜 및/또는 저급 알코올과 같은 부형제를 10% 미만으로 포함한다.
- [0186] 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제는 본 발명에 따른 국소 제제를 제제화하기 위해 사용된다.
- [0187] 적합한 담체 및 부형제는 하나 이상의 계면활성제/습윤제, 산성화제, 가용화제, 침투 증진제, 보존제, 보습제, 습윤화제, 항산화제, 점착방지제, 컨디셔닝제, 단백질, 향료 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0188] 계면활성제/습윤제는 음이온성, 양이온성, 비이온성, 양성 이온성(zwitterionic), 양쪽성(amphoteric) 계면활성제 및 양성전해질성(ampholytic) 계면활성제, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 적합한 계면활성제 및 습윤제의 예는 폴리에톡실화 지방산, 지방산 디에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스테르, 알코올-오일 에스테르 교환 생성물, 폴리글리세르화 지방산, 스테롤 및 스테롤 유도체, 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르/폴리소르베이트; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르, 당 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 알킬 페놀, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 소르비탄 지방산 에스테르 및 저급 알코올 지방산 에스테르; 미르지(Myrij)®와 같은 폴리옥시에틸렌(POE) 지방산 에스테르; 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 세틸 에테르, 폴리옥시에틸렌 팔미틸 에테르, 폴리에틸렌 옥사이드 헥사데실 에테르, 폴리에틸렌 글리콜 세틸 에테르, 브리지(Brij); 소듐 도데실 술페이트(라우릴 황산나트륨), 라우릴 디메틸 아민 옥사이드, 도큐세이트 나트륨, 세틸 트리메틸 암모늄 브로마이드(CTAB); 옥톡시놀; N,N-디메틸도데실아민-N-옥사이드; 헥사데실트리메틸암모늄 브로마이드; 폴리옥실 10 라 우틸 에테르; 담즙산염(나트륨 데옥시콜레이트, 나트륨 콜레이트); 메티콘; 폴리옥실 피마자유; 노닐페놀 에톡실화 시클로텍스트린; 레시틴; 메틸벤제토늄 클로라이드; 지방산의 글리콜 에스테르, 카복실산 아마이드, 모노알칸올아민 축합물, 폴리옥시에틸렌 지방산 아마이드, 4급 암모늄염, 폴리옥시에틸렌 알킬 및 지환족 아민 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 제제는 하나 이상의 계면활성제/습윤제를 약 1% w/v 내지 약 10% w/v 범위의 양으로 포함한다.
- [0189] 적합한 가용화제는 하나 이상의 글리세롤; 글리콜, 예를 들어 다양한 등급의 폴리에틸렌 글리콜; 지방족 알코올/방향족 알코올; 폴리옥실 n 피마자유(동어의 - 에톡실화 피마자유, 폴리에틸렌 글리콜 피마자유, 여기서 "n"은 화합물 내의 옥시에틸렌 단위의 수임); 폴리옥실 n 경화 피마자유 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 제제는 하나 이상의 가용화제를 약 1% w/v 내지 약 50% w/v 범위의 양으로 포함한다.
- [0190] 적합한 침투 증진제는 하나 이상의 글리콜 에테르 용매, 예를 들어 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노프로필 에테르, 에틸렌 글리콜 모노이소프로필 에테르, 에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노펜틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노헥실 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노-n-부틸 에테르; 디알킬 에테르 및 디알킬 에테르 에스테르, 예를 들어 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 에틸렌 글리콜 디에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 디부틸 에테르 및 에틸렌 글리콜 메틸 에테르 아세테이트, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 아세테이트, 에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르 아세테이트 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 제제는 하나 이상의 침투 증진제를 약 1% w/v 내지 약 20% w/v 범위의 양으로 포함한다. 적합한 산성화제는 하나 이상의 아세트산, 염산, 살리실산, 붕산, 황산, 락트산 및 시트르산 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 제제는 하나 이상의 산성화제를 약 0.5% w/v 내지 약 10% w/v 범위의 양으로 포함한다.
- [0191] 적합한 보존제는 하나 이상의 지방족 또는 방향족 알코올; 글리콜; 파라하이드록시벤조산 유도체(예를 들어, 파

라벤); 에틸 알코올, 벤질 알코올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 벤조산/소듐 벤조에이트, 소르브산, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤즈알코늄 클로라이드 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있는 비타민 E 또는 그의 유도체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 제제는 하나 이상의 보존제를 약 0.1% w/v 내지 약 10% w/v 범위의 양으로 포함한다.

[0192] 적합한 점착방지제는 하나 이상의 실란; 메티콘; 알킬/아릴 락테이트 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 제제는 하나 이상의 점착방지제를 0.1% w/v 내지 약 15% w/v 범위의 양으로 포함한다.

[0193] 일부 실시양태에서, 국소 제제는 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 가용 화제, 하나 이상의 침투 증진제, 하나 이상의 산성화제, 하나 이상의 보존제 및 하나 이상의 점착방지제를 포함한다.

[0194] 일부 실시양태에서, 국소 제제는 적어도 하나의 추가의 성분, 예를 들어 피나스테라이드, 두타스테라이드, 케토코나졸을 포함하고, 여성의 남성형 탈모의 경우, 사용되는 다른 약물은 스피로놀락톤, 알파트라디올 또는 플루타미드, 비타민(수용성 또는 지용성 또는 둘 모두), 비오틴, D-판텐올, 니아신아미드; 약초 추출물 및 식이 보조제, 예를 들어 톱야자(세레노아 레펜스(*Serenoa repens*)), 췌기풀(우르티카 디오이카(*Urtica dioica*)), 강황(쿠르쿠비타 페포(*Curcubita pepo*)) 및 피게움 아프리카눔(*Pygeum africanum*)을 포함한다. 다른 약초는 승마(악타에아 라세모사(*Actaea racemosa*)), 당귀(안젤리카 시넨시스(*Angelica sinensis*)), 가일각수초(false unicorn)(차마엘리리움 루테움(*Chamaelirium luteum*)), 체이스트베리(비텍스 아그누스-카스투스(*Vitex agnus-castus*)), 붉은 클로버(트리폴리움 프라텐세(*Trifolium pratense*)), L-아르기닌, 보스웰리아 세라타(*Boswellia serrata*), L-카르니틴, 커큐민, 생강, 포도씨 추출물, 그라텔로우피아 엘립티카(*Grateloupia elliptica*), 녹차, 리코펜, 호박씨유(쿠르쿠비타에 페포(*Curcubita pepo*)) 및 레스베라트롤을 포함한다.

[0195] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 성분은 고정된 단일 제시제로서 또는 국소 경로의 형태로 단독으로 또는 국소 경로와 국소 경로 이외의 다른 경로(경구 경로를 포함할 수 있음) 제시제의 조합 형태로 별개의 키트 제시제로서 국소 제제와 조합하여 제시될 수 있다.

[0196] 일부 실시양태에서, 국소 제제는 화학물질 추진제가 없는 스프레이 장치, 점적기를 사용하여 투여되거나 또는 추진제를 사용하지 않고 두피 또는 피부에 기계적으로 얇게 발라지는 액체 조성물이다. 이러한 액체 조성물은 본원에 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 알루미늄 진분 옥테닐 숙시네이트, 및 약제학적으로 허용 가능한 용매를 포함한다. 용매는 관련 기술 분야에서 쉽게 알 수 있는 용매이고, 에어로졸 조성물(비발포성) 하에서 논의된 하나 이상의 담체 물질 및 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물은 용액 스프레이로서의 적용을 위해 제제화된다. 본원에서 설명되는 조성물은 액체 조성물을 분배하기 위한 펌프가 장착된 용기(예를 들어, 분무기)를 사용하거나, 또는 압축 공기를 추진제로 사용하는 펌프 에어로졸 용기에 의해 모발 또는 두피에 직접 적용된다.

[0197] 일부 실시양태에서, 액체 조성물은 에어로졸 조성물(비발포성)에 대해 논의된 중량%로 알루미늄 진분 옥테닐 숙시네이트를 함유한다. 추가의 보조제는 적합한 보조제에 대한 본 명세서의 개시내용에 따라 제제에 사용될 수 있다. 적합한 용매는 모든 조성물 성분의 용해를 허용하는 pH로 조절된 물이다.

[0198] 경구 제제

[0199] 경구 사용을 위해 제제화된 약제학적 조성물은 하나 이상의 고체 부형제를 하나 이상의 화학식 I, 화학식 II 및/또는 화학식 III의 화합물과 혼합하고, 생성된 혼합물을 선택적으로 분쇄하고, 원하는 경우 정제 또는 당의정 코어를 수득하기 위해 적절한 보조제를 첨가한 후 과립의 혼합물을 가공함으로써 수득된다. 적합한 부형제의 예는 충전제, 예를 들어 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로스 제제, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라카칸트 검, 메틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스; 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘과 같은 다른 것을 포함한다. 원하는 경우, 가교결합된 크로스카르멜로스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 아가 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들어 알긴산나트륨과 같은 붕해제가 첨가된다.

[0200] 당의정 코어에는 적절한 코팅이 제공될 수 있다. 이를 위해, 임의로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 래커 용액, 및 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축된 당 용액이 사용될 수 있다. 염료 또는 안료가 식별을 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

[0201] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 경구 제제는 정제(현탁 정제, 신속 용해성 정제, 깨물어 붕해시키는(bite-disintegration) 정제, 신속 붕해 정제, 발포성 정제 또는 캐플릿 포함), 알약, 분말(평균 포장된 분말, 분배가

능한 분말 또는 발포성 분말 포함), 캡슐(연질 또는 경질 캡슐 둘 모두, 예를 들어 동물 유래의 젤라틴 또는 식물 유래의 HPMC로 만들어진 캡슐, 또는 "스프링클 캡슐" 포함), 고체 분산물, 고용체, 생체 분해성 투여 형태, 제어 방출 제제, 박동성 방출 투여 형태, 다중미립자 투여 형태, 펠렛, 과립 또는 에어로졸 형태의 고체 투여 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 제제는 분말의 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 제제는 신속 용해성 정제를 포함하는 정제의 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 경구 제제는 단일 캡슐 또는 다중 캡슐 투여 형태로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 제제는 2개, 3개 또는 4개의 캡슐 또는 정제로 투여된다.

[0202] 일부 실시양태에서, 약제학적 고체 투여 형태는 본원에서 설명되는 조성물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 첨가제, 예를 들어 상용성 담체, 결합제, 충전제, 현탁화제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 보습제, 가스제, 안정화제, 침투 증진제, 습윤제, 소포제, 항산화제, 보존제, 또는 이들의 하나 이상의 조합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 고체 투여 형태는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)]에 기재된 것과 같은 코팅을 포함한다.

[0203] 고체 투여 형태에 사용하기 적합한 담체는 아카시아, 젤라틴, 콜로이드상 이산화규소, 글리세로인산칼슘, 락트산칼슘, 말토덱스트린, 글리세린, 규산마그네슘, 카제인산나트륨, 대두 레시틴, 염화나트륨, 인산삼칼슘, 인산이칼슘, 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 예비젤라틴화된 전분, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스, 미세결정성 셀룰로스, 락토스, 만니톨 등을 포함한다.

[0204] 고체 투여 형태에 사용하기에 적합한 충전제는 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트란, 전분, 예비젤라틴화된 전분, 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 수크로스, 자일리톨, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함한다.

[0205] 결합제는 고체 경구 투여 형태 제제에 점착성을 부여한다: 분말 충전된 캡슐 제제의 경우, 결합제는 연질 또는 경질 외피 캡슐 내로 충전되는 플러그 형성을 돕고, 정제 제제의 경우, 결합제는 정제가 압축 후 온전한 상태로 남아있는 것을 보장하고, 압축 또는 충전 단계 전에 블렌드 균질성을 보장하는 것을 돕는다. 본원에서 설명되는 고체 투여 형태에서 결합제로 사용하기 적합한 물질은 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스(예를 들어, 메토셀®), 하이드록시프로필메틸셀룰로스(예를 들어, 히프로멜로스(Hypromellose) USP 파마코트(Pharmacoat)-603), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(아콰에이트(Aquate) HS-LF 및 HS), 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스(예를 들어, 클루셀®), 에틸셀룰로스(예를 들어, 에토셀®) 및 미세결정성 셀룰로스(예를 들어, 아비셀®); 미세결정성 텍스트로스; 아밀로스; 규산알루미늄마그네슘; 폴리사카라이드 산; 벤토나이트; 젤라틴; 폴리비닐피롤리돈/아세트산비닐 공중합체, 크로스포비돈; 포비돈; 전분; 예비젤라틴화된 전분; 트라가칸트, 텍스트린, 당, 예를 들어 수크로스(예를 들어, 디팩®), 글루코스, 텍스트로스, 당밀, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨(예를 들어, 자일리탐®) 및 락토스; 천연 또는 합성 검, 예를 들어 아카시아, 트라가칸트, 가티 검, 이사폴 겹질의 점액, 전분, 폴리비닐피롤리돈(예를 들어, 포비돈(Povidone)® CL, 콜리돈® CL, 폴리플라스돈® XL-10, 및 포비돈® K-12), 낙엽송 아라보갈락탄, 비검®, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 알긴산나트륨 등을 포함한다.

[0206] 고체 투여 형태에 사용하기 적합한 윤활제 또는 활택제는 스테아르산, 수산화칼슘, 탈크, 옥수수 전분, 나트륨 스테아릴 푸메레이트, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예를 들어 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 왁스, 스테아로워드®, 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 카르보왁스™, PEG-4000, PEG-5000, PEG-6000, 프로필렌 글리콜, 올레산나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 벤조에이트, 라우릴황산마그네슘 또는 라우릴황산나트륨 등을 포함한다.

[0207] 고체 투여 형태에 사용하기에 적합한 희석제는 당(락토스, 수크로스 및 텍스트로스 포함), 폴리사카라이드(텍스트레이트 및 말토덱스트린), 폴리올(만니톨, 자일리톨 및 소르비톨 포함), 시클로텍스트린 등을 포함한다.

[0208] 고체 투여 형태에 사용하기 적합한 습윤제는 예를 들어 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 사급 암모늄 화합물(예를 들어, 폴리쿼트(Polyquat) 10®), 올레산나트륨, 라우릴황산나트륨, 스테아르산마그네슘, 나트륨 도큐세이트, 트리아세틴, 비타민 E TPGS 등을 포

함한다.

- [0209] 고체 투여 형태에 사용하기 적합한 계면활성제는 예를 들어 라우릴황산나트륨, 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트, 폴록사머, 담즙산염, 글리세릴 모노스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체, 예를 들어 플루로닉®(바스프) 등을 포함한다.
- [0210] 고체 투여 형태에 사용하기 적합한 적합한 현탁화제는 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 분자량이 약 300 내지 약 6000, 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400인 폴리에틸렌 글리콜, 비닐 피롤리돈/아세트산비닐 공중합체(S630), 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시-프로필메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 하이드록시에틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 검, 예를 들어 트라가칸트 검 및 아카시아 검, 구아 검, 잔탄(잔탄 검 포함), 당, 셀룰로스 유도체, 예를 들어 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈 등을 포함한다.
- [0211] 고체 투여 형태에 사용하기 적합한 항산화제는 예를 들어 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산나트륨 및 토코페롤을 포함한다.
- [0212] 경구 투여를 위한 액체 제제 투여 형태는 약제학적으로 허용 가능한 경구 수성 분산액, 에멀전, 용액, 엘릭시르, 겔 및 시럽을 포함하는 군으로부터 선택된 수성 현탁액을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Singh *et al.*, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002)]을 참조한다. 또한, 액체 투여 형태는 첨가제, 예를 들어 (a) 붕해제; (b) 분산제; (c) 습윤제; (d) 하나 이상의 보존제; (e) 점도 향상제; (f) 적어도 하나의 감미제; 및 (g) 적어도 하나의 향미제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 수성 분산액은 결정질 억제제를 추가로 포함한다.
- [0213] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 수성 현탁액 및 분산액은 문헌 [The USP Pharmacists' Pharmacopeia (2005 edition, chapter 905)]에 정의된 바와 같이 적어도 4시간 동안 균질한 상태로 유지된다. 균질성은 전체 조성물의 균질성을 결정하는 것과 일치하는 샘플링 방법에 의해 결정되어야 한다. 한 실시양태에서, 수성 현탁액은 1분 미만 동안 지속되는 물리적 교반에 의해 균질한 현탁액으로 재현탁된다. 다른 실시양태에서, 수성 현탁액은 45초 미만 동안 지속되는 물리적 교반에 의해 균질한 현탁액으로 재현탁된다. 또 다른 실시양태에서, 수성 현탁액은 30초 미만 동안 지속되는 물리적 교반에 의해 균질한 현탁액으로 재현탁된다. 또 다른 실시양태에서, 균질한 수성 분산액을 유지하기 위해 교반이 필요하지 않다.
- [0214] 일부 실시양태에서, 투여 형태는 미세캡슐화 제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 다른 상용성 물질이 미세캡슐화 물질에 존재한다. 예시적인 물질은 pH 조절제, 부식 촉진제, 소포제, 항산화제, 향료, 및 담체 물질, 예를 들어 결합제, 현탁화제, 붕해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 유허제, 습윤제 및 희석제를 포함한다.
- [0215] 본원에서 설명되는 화합물을 포함하는 제제의 방출을 지연시키는데 유용한 예시적인 미세캡슐화 물질은 하이드록시프로필 셀룰로스 에테르(HPC), 예를 들어 클루셀® 또는 니소(Nisso) HPC, 저 치환된 하이드록시프로필 셀룰로스 에테르(L-HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 에테르(HPMC), 예를 들어 세피필름(Seppifilm)-LC, 파마코트®, 메톨로스(Metolose) SR, 메토셀®-E, 오파드라이(Opadry) YS, 프리마플로(PrimaFlo), 베네셀(Benece1) MP824 및 베네셀 MP843, 메틸셀룰로스 중합체, 예를 들어 메토셀®-A, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트 아쿼에이트(HF-LS, HF-LG, HF-MS) 및 메톨로스®, 에틸셀룰로스(EC) 및 이들의 혼합물, 예를 들어 E461, 에토셀®, 아쿠알론(Aqualon)®-EC, 슈어릴리스(Surelease)®, 폴리비닐 알코올(PVA), 예를 들어 오파드라이 AMB, 하이드록시에틸셀룰로스, 예를 들어 나트로졸(Natrosol)®, 카르복시메틸셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스(CMC)의 염, 예를 들어 아쿠알론®-CMC, 폴리비닐 알코올 및 폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 예를 들어 콜리코트(Kollicoat)IR®, 모노글리세라이드(마이베롤(Myverol)), 트리글리세라이드(KLX), 폴리에틸렌 글리콜, 변성 식용 전분, 아크릴계 중합체 및 아크릴계 중합체와 셀룰로스 에테르의 혼합물, 예컨대 유드라기트(Eudragit)® EPO, 유드라기트® L30D-55, 유드라기트® FS 30D, 유드라기트® L100-55, 유드라기트® L100, 유드라기트® S100, 유드라기트® RD100, 유드라기트® E100, 유드라기트® L12.5, 유드라기트® S12.5, 유드라기트® NE30D 및 유드라기트® NE 40D, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 세피필름, 예를 들어 HPMC와 스테아르산의 혼합물, 시클로덱스트린, 및 이들 물질들의 혼합물을 포함한다.

- [0216] 가소제는 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 및 PEG 800, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산 및 트리아세틴을 포함하고, 이것은 미세캡슐화 물질에 혼입된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물의 방출을 지연시키는데 유용한 미세캡슐화 물질은 USP 또는 내셔널 포뮬러리(National Formulary(NF))로부터 입수 가능하다. 일부 실시양태에서, 미세캡슐화 물질은 클루셀이다. 일부 실시양태에서, 미세캡슐화 물질은 메토셀이다.
- [0217] 미세캡슐화된 조성물은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 공지된 방법에 의해 제제화된다. 이러한 공지된 방법은 예를 들어 분무 건조 공정, 스피닝 디스크(spinning disk)-용매 공정, 고온 용융 공정, 분무 냉각 방법, 유동층, 정전 침착, 원심분리 압출, 회전 현탁액 분리, 액체-기체 또는 고체-기체 계면에서의 중합, 압력 압출, 또는 분무 용매 추출조를 포함한다. 상기 기술 이외에, 여러 화학적 기술, 예를 들어 복합 코아세르베이션(complex coacervation), 용매 증발, 중합체-중합체 비상용성, 액체 매질에서의 계면 중합, 제자리 중합, 액체 내에서의 건조, 및 액체 매질에서의 탈용매화가 또한 사용될 수 있다. 게다가, 다른 방법, 예를 들어 롤러 압축, 압출/구형화, 코아세르베이션, 또는 나노입자 코팅이 이용될 수 있다.
- [0218] *에어로졸, 비발포 조성물*
- [0219] 일부 실시양태에서, 약제학적 제제는 건식 샴푸 및 추진제를 포함하는 에어로졸 조성물이며, 조성물은 폼 또는 무스로서 적용하기 위해 제제화되지 않는다. "건식 샴푸"는 휘발성 액체이고 따라서 증발하는 담체 물질 및 잔존하는 분말, 예를 들어 전분 또는 변형된 전분, 예를 들어 알루미늄 전분 옥테닐 숙시네이트를 포함하는 제제를 의미한다. 일부 실시양태에서, 건식 샴푸는 화학식 I, 화학식 II 및/또는 화학식 III의 하나 이상의 화합물, 담체 물질을 포함한다. 휘발성 액체인 적합한 담체 물질의 예는 비제한적으로 에탄올 또는 이소프로판올을 비롯한 저급 알코올, 휘발성 실리콘 화합물, 예를 들어 폴리디메틸실록산(예를 들어, 25°C에서 약 5 cSt 미만의 점도를 갖는), 시클로메티콘, 시클로hex산 실록산, 데카메틸테트라실록산, 옥타메틸트리실록산, 데카메틸펜타실록산, 데카메틸시클로펜타실록산, 옥타메틸시클로테트라실록산, 트리메틸실릴라모디메티콘, 페닐 트리메티콘, 헥사메틸디실록산 및 디메틸실록산/메틸알킬실록산 및 이들의 조합물이다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 담체 물질이 또한 사용될 수 있다. 에어로졸 조성물 내의 담체 물질의 총 중량 퍼센트는 에어로졸 건식 샴푸 조성물(건식 샴푸 조성물 및 추진제의 조합물)의 총 중량의 약 0.1% 내지 약 50%, 약 0.1% 내지 약 40%, 약 1% 내지 약 35%, 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 약 15% 내지 약 40%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 물을 함유하지 않는다.
- [0220] 일부 실시양태에서, 건식 샴푸는 휘발성이거나 비휘발성일 수 있는 용매를 포함한다. 용매는 다가 알코올과 같은 알코올일 수 있다. 다가 알코올의 예는 1,3-부틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리콜 200(PEG 200), 폴리에틸렌 글리콜 400(PEG 400), 헥실렌 글리콜 및 디프로필렌 글리콜, 및 글리세롤을 포함한다. 다가 알코올은 10 중량% 이하, 또는 5 중량% 이하, 또는 10 중량% 내지 1 중량%의 농도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 용매는 벤질 알코올을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 용매는 프로필렌 글리콜 및/또는 물을 포함한다. 낮은 수준의 물(예를 들어, 1-5% 또는 10% 미만)이 본 발명의 비발포 에어로졸 조성물에 바람직하다. 용매가 비휘발성인 경우, 에어로졸 건식 샴푸 조성물(건식 샴푸 조성물 및 추진제의 조합물)의 총 중량의 20% 미만, 10% 미만, 5% 미만 또는 1% 미만의 낮은 수준이 바람직하다.
- [0221] 일부 실시양태에서, 건식 샴푸는 전분 또는 변형된 전분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 전분 또는 변형된 전분은 피지 흡수제로서 작용한다. 적합한 전분 물질의 예는 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분, 쌀 전분, 밀 전분 및 카사야 전분을 포함한다. 전분 물질은 변형되거나 변형되지 않을 수 있다. 변형된 전분 물질은 에스테르화, 에테르화, 산화, 산 가수분해, 가교결합 또는 효소 전환과 같은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 유도체화되거나 변경된 전분이다. 적합한 변형된 전분 물질의 예는 알루미늄 전분 옥테닐숙시네이트, 나트륨 전분 옥테닐숙시네이트, 칼슘 전분 옥테닐숙시네이트, 인산이전분, 인산 하이드록시에틸 전분, 인산 하이드록시프로필 전분, 나트륨 카복시메틸 전분 및 나트륨 전분 글리콜레이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 건식 샴푸는 알루미늄 전분 옥테닐 숙시네이트 및 타피오카 전분을 포함한다.
- [0222] 일부 실시양태에서, 전분 물질은 건식 샴푸의 총 중량을 기준으로 하여 측정시에 1 내지 70 중량%, 1 내지 60 중량%, 1 내지 50 중량%, 1 내지 40 중량%, 1 내지 30 중량%, 1 내지 20 중량%, 1 내지 15 중량%, 1 내지 10 중량%, 5 내지 50 중량%, 5 내지 40 중량%, 5 내지 30 중량%, 5 내지 20 중량%, 5 내지 10 중량%, 5 내지 15 중량%, 10 내지 60 중량%, 10 내지 50 중량%, 10 내지 40 중량%, 10 내지 30 중량%, 10 내지 20 중량%, 10 내지 15 중량%, 또는 20 내지 60 중량%의 농도로 건식 샴푸에 존재할 수 있다.
- [0223] 일부 실시양태에서, 에어로졸 조성물은 전분 또는 변형된 전분으로서 2 내지 20 중량%, 2 내지 10 중량%, 10 내

지 20 중량%, 11 내지 20 중량%, 10 내지 15 중량%, 14 내지 16 중량%, 2 내지 10 중량%, 2 내지 3 중량%, 3 내지 4 중량%, 5 내지 6 중량%, 7 내지 8 중량%, 9 내지 10 중량%, 11 내지 12 중량%, 13 내지 14 중량%, 13 내지 15 중량%, 15 내지 16 중량%, 17 내지 18 중량%, 13 내지 16 중량%, 14 내지 16 중량%, 19 내지 20 중량%, 2 내지 8 중량%, 2 내지 5 중량%, 4 내지 8 중량% 또는 5 내지 10 중량%의 건식 샴푸 내의 농도의 또는 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 중량%의 농도의 알루미늄 전분 옥테닐숙시네이트를 갖는 건식 샴푸를 포함한다.

[0224] 일부 실시양태에서, 건식 샴푸는 전분 또는 변형된 전분 이외에 추가로 포함될 수 있는 오일 흡수 분말을 추가로 포함한다. 오일 흡수 분말의 예는 셀룰로스, 초크, 탈크, 풀러토(fuller's earth) 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 건식 샴푸는 점토 물질, 예를 들어 스테아르알코늄 헥토라이트와 같은 피지 흡수제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 피지 흡수제는 스테아르알코늄 헥토라이트, 스테아르알코늄 벤토나이트, 퀴터늄-18 벤토나이트 및 퀴터늄-18 헥토라이트로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 변형된 점토 물질이다. 일부 실시양태에서, 건식 샴푸는 오일 흡수 화합물 및/또는 현탁화제로서 기능할 수 있는 실리카를 포함한다. 일부 실시양태에서, 건식 샴푸는 실리카 및 실리카 함유 성분을 실질적으로 함유하지 않는다.

[0225] 일부 실시양태에서, 에어로졸 조성물은 추진제를 포함한다. 적합한 추진제의 예는 부탄, 이소부탄, 프로판, A-46(이소부탄 및 프로판), 액화 석유 가스(예를 들어, 프로판), 디메틸 에테르, 메틸 에틸 에테르, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로디플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 모노클로로디플루오로메탄, 트리클로로트리플루오로에탄 프로판, 이산화탄소, 아산화질소, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판 또는 이들의 조합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 추진제는 이소부탄이다. 추진제는 상온에서 에어로졸 용기 내에서 액체 상태로 응축될 수 있다. 일부 실시양태에서, 추진제는 조성물의 나머지 부분보다 더 낮은 비중을 가질 수 있으며, 따라서 추진제를 방출하는 것에 비해 조성물을 용기로부터(예를 들어 덩 튜브를 통해) 추진하는 것을 용이하게 한다.

[0226] 일부 실시양태에서, 추진제는 전체 조성물(건식 샴푸 및 추진제)의 25 내지 90 중량%, 25 내지 80 중량%, 25 내지 70 중량%, 25 내지 60 중량%, 25 내지 50 중량%, 25 내지 40 중량%, 25 내지 30 중량%, 30 내지 90 중량%, 30 내지 80 중량%, 30 내지 70 중량%, 30 내지 60 중량%, 30 내지 50 중량%, 30 내지 40 중량%, 40 내지 90 중량%, 40 내지 80 중량%, 40 내지 70 중량%, 40 내지 60 중량%, 40 내지 50 중량%, 50 내지 90 중량%, 50 내지 80 중량%, 50 내지 70 중량%, 또는 50 내지 60 중량%의 농도로 존재한다.

[0227] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 포움 조성물로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 포움 조성물은 하나 이상의 화학식 I, 화학식 II 및/또는 화학식 III의 화합물, 전분 또는 변형된 전분, 예를 들어 알루미늄 전분 옥테닐숙시네이트, 겔화제 및 추진제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 포움 조성물은 전단 압력의 인가시 파단되는 파단 가능 포움이다. 일부 실시양태에서, 추진제는 에어로졸 조성물(비발포성)과 관련하여 논의된 추진제 중 임의의 것이다. 일부 실시양태에서, 겔화제는 메틸셀룰로스, 폴록사머, 벤토나이트, 젤라틴, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 카르보머, 트라가칸트 및 알긴산과 같은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 것이다.

[0228] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 겔 조성물로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 겔 조성물은 하나 이상의 화학식 I, 화학식 II 및/또는 화학식 III의 화합물, 전분 또는 변형된 전분, 예를 들어 알루미늄 전분 옥테닐숙시네이트, 겔화제 및 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 겔화제는 포움 조성물에 대해 본원에서 논의된 겔화제를 비롯하여 관련 기술 분야에 공지된 임의의 것이다. 일부 실시양태에서, 용매는 본원에 개시된 화합물 및 겔화제를 용해 또는 현탁시키기에 적합한 임의의 것이다.

[0229] 본 발명의 약제학적 제제는 치료 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물 및 불활성의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한 담체"라는 용어는 제약학적 투여에 적합한 임의의 및 모든 용매, 분산매, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장성 흡수 지연제 등을 포함하는 것으로 의도된다. 사용되는 약제학적 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 담체의 예는 락토스, 수크로스, 탈크, 젤라틴, 아가, 펙틴, 아카시아, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 등이다. 액체 담체의 예는 시럽, 팅크유, 올리브유, 물 등이다. 이와 유사하게, 담체 또는 희석제는 관련 기술 분야에 공지된 시간 지연 또는 방출 지연형 물질, 예를 들어 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스, 에틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸메타크릴레이트 등과 함께 포함할 수 있다. 약제학적 활성 물질에 대한 상기 매질 및 물질의 용도는 관련 기술 분야에 공지되어 있다.

[0230] 하나 이상의 α -KB 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물의 독성 및 치료 효능은 예를 들어 LD₅₀(집

단의 50%에 치사적인 용량) 및 ED₅₀(집단의 50%에서 치료학적으로 효과적인 용량)을 결정하기 위해 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며, LD₅₀/ED₅₀ 비율로 표현할 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 화합물이 사용될 수 있지만, 감염되지 않은 세포에 대한 잠재적 손상을 최소화하여 부작용을 감소시키기 위해 상기 화합물을 이환된 조직 부위로 표적화하는 전달 시스템을 설계하도록 유의하여야 한다.

[0231] 세포 배양물 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간에서 사용하기 위한 투여량의 범위를 정하는 데 사용될 수 있다. 상기 화합물의 투여량은 바람직하게는 독성이 거의 없거나 전혀 없는 ED₅₀을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있다. 투여량은 사용되는 투여 형태 및 사용되는 투여 경로에 따라 상기 범위 내에서 변할 수 있다. 본 발명의 방법에서 사용되는 임의의 화합물에 대해, 치료 유효량은 세포 배양물 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 세포 배양물에서 결정된 IC₅₀(즉, 증상의 최대 억제 1/2 억제를 달성하는 시험 화합물의 농도)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하기 위한 용량은 동물 모델에서 정할 수 있다. 이러한 정보는 인간에서 유용한 용량을 보다 정확하게 결정하는데 사용될 수 있다. 혈장 내의 수준은 예를 들어 고속 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다.

[0232] 키트 및 제품

[0233] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 설명되는 하나 이상의 방법에서 사용되는 키트 및 제품에 관한 것이다. 이러한 키트는 하나 이상의 용기, 예컨대 바이알, 튜브 등을 수용하도록 구획화되어 있는 캐리어, 포장물 또는 용기를 포함하고, 여기서 각각의 용기(들)는 본원에서 설명되는 방법에서 사용될 별개의 요소들 중 하나를 포함한다. 적절한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 주사기 및 시험관을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용기는 다양한 재료, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있다.

[0234] 일부 실시양태에서, 제품은 포장재를 포함한다. 의약품용 포장하는데 사용되는 포장재는 당업자에게 공지되어 있다. 의약 포장재의 예는 블리스터 팩, 병, 튜브, 백, 용기, 병, 및 선택된 제제 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 포장재를 포함한다.

[0235] 예를 들어, 용기(들)는 하나 이상의 화학식 I, 화학식 II 및/또는 화학식 III의 화합물, 예를 들어 α-KG, α-KB 및/또는 2-HB를, 임의로 조성물 내에 또는 본원에서 개시되는 하나 이상의 성장 인자와 조합하여 포함한다. 이러한 키트는 본원에서 설명되는 방법에서의 그의 사용에 관한 확인 사항의 설명 또는 라벨 또는 설명서를 임의로 포함한다.

[0236] 일부 실시양태에서, 키트는 내용물을 제시하는 라벨 및/또는 사용 설명서, 및 사용 설명서가 존재하는 포장 삽입물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 일련의 설명서를 포함한다.

[0237] 일부 실시양태에서, 라벨은 용기 상에 존재할 수 있거나 용기와 결합되어 있을 수 있다. 일부 실시양태에서, 라벨은 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 다른 부호가 용기에 부착되어 있거나, 용기 그 자체에 성형되어 있거나 식각되어 있는 경우 용기 상에 존재하고; 라벨은 용기를 보유하는 그릇 또는 캐리어 내에, 예를 들어 포장 삽입물로서 존재할 때 용기와 결합되어 있을 수 있다. 일부 실시양태에서, 라벨은 내용물이 특정 치료 적용을 위해 사용될 것임을 나타내기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 라벨은 내용물의 사용, 예를 들어 본원에 기재된 방법에서의 사용에 대한 안내사항도 포함할 수 있다.

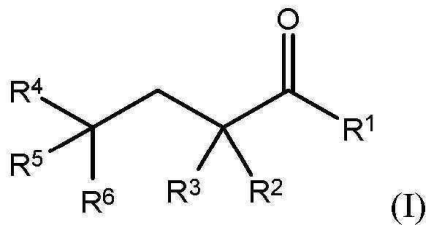
[0238] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 본원에서 설명되는 하나 이상의 단위 투여 형태를 포함하는 팩 또는 분배기 장치에 제공된다. 상기 팩은 예를 들어 금속 또는 플라스틱 포일, 예를 들어 블리스터 팩을 포함한다. 일부 실시양태에서, 팩 또는 분배기 장치에는 투여 설명서가 동봉될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 팩 또는 분배기에는 또한 약제의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 당국에 의해 규정된 형태로 용기와 결합된 안내문도 동봉될 수 있는데, 상기 안내문은 약물의 형태가 상기 당국에 의해 인간 또는 수의학적 투여용으로 승인받았다는 것을 반영한다. 이러한 안내문은 예를 들어 처방 약물에 대한 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 승인된 라벨, 또는 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상용성 약제학적 담체에서 제형화된, 본원에서 제공되는 화합물을 함유하는 조성물도 제조되어 적절한 용기 내에 배치될 수 있고, 표시된 병태의 치료를 위해 라벨이 제시될 수 있다.

[0239] 실시예

[0240] 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것으로서, 본 발명을 제한하고자 하는 것이 아니다.

- [0241] 실시예 1
- [0242] 모발 성장의 자극에 대한 α -KB, 2-HB 및 α -KG의 효과를 조사하기 위해, 면도된 젊은(6주령) C57/B6 마우스를 국소 처리하고, 색소 침착 및 모발 변화를 3주에 걸쳐 관찰하였다. 화합물을 16 mM로 경피 겔(Transdermal Gel)에 용해시키고, 격일로 마우스의 등 피부에 적용하였다. 색소 침착 진행을 나타내기 위해, 성장기의 개시를 알리는 피부 색소 침착의 발생에 대해 피부 어두움에 따라 임의의 값을 지정하였다. 모발 성장 부재(및 색소 침착 부재)에는 0의 값이 지정되었고, 보다 어두운 색의 피부/가시적인 모발 성장에는 보다 높은 숫자가 지정되었다. 색소 침착/모발 변화를 기록하기 위해 매주 사진을 찍었다.
- [0243] 또한, α -KG를 6주령의 C57/B6 마우스에게 음용수와 함께 10주 동안 투여하였다. α -KG를 16 mM로 용해시키고, 격일로 물을 교체하여 화합물의 완전성을 확인하였다. α -KB의 경우 투여는 101주령의 C57/B6 마우스에서 시험하였고, 30주 동안 지속되었다. α -KB의 농도는 8 mM이었고, 물은 매주 교체하였다. 색소 침착/모발 변화를 또한 임의의 값 지정 및 사진에 의해 모니터링하였다.
- [0244] α -KB 처리는 늙은 마우스에서 모발 색소 침착 및 밀도를 유지한다.
- [0245] 씨. 엘레간스(*C. elegans*)에서의 α -KB의 수명 연장 효과에 기초하여(도 2), 마우스에서의 항노화 특성을 조사하였다. 101주령의 노화된 C57BL/6J 마우스를 음용수에 용해시킨 8 mM α -KB 산으로 30주 동안 처리하였다. α -KB 투여는 노화된 마우스의 노화 특질(예를 들어, 백내장)을 예방하고, 수컷 동물에서 생존율을 131주령을 넘어서까지 현저하게 증가시켰다(* $P = 0.0476$)(도 3). 놀랍게도, 대조군에서 노화되는 동안 등 피부의 모발이 회색으로 변하고 더 얇아진(모발이 벗겨진) 반면에, α -KB 처리된 마우스는 검고 두꺼운 모발을 나타내었다(도 4).
- [0246] 탈모는 인간 집단에서 공통적인 문제이며, 다양한 스트레스에 의해 발생할 수 있다. 본 발명자들의 발견은 α -KB가 피부 노화, 특히 노화 관련 탈모를 지연시킬 수 있음을 시사한다. 일부 경우에, α -KB 처리가 나이에 관계 없이 어린 마우스의 모발 성장을 자극한다는 것이 발견되었다.
- [0247] α -KB 및 2개의 다른 항노화 화합물 2-HB 및 α -KG의 투여는 각각 젊은 마우스에서 모발 성장을 촉진한다.
- [0248] 6주령 마우스에서 모발 성장 자극에 대한 α -KB의 기능을 조사하였다. 등 모발을 제7주에 제모기로 면도하고, α -KB 산을 16 mM로 경피 겔에 용해시켜 격일로 마우스 등 피부에 적용하였다. 처리된 피부는 1주 후에 색소 침착 패치를 보이기 시작하였고(도 5), 그의 모발 성장은 대조군과 비교하여 α -KB 처리에 의해 촉진되었다(도 6).
- [0249] α -KB 이외에, 락타이트 데히드로게나제에 의한 그의 생성물인 2-HB는 씨. 엘레간스의 수명을 연장시킬 뿐만 아니라(도 7), 젊은 마우스에서 모발 성장을 촉진할 수 있다(늙은 마우스에서는 아직 시험되지 않음). 제7주에 면도시에, 마우스를 16 mM 2-HB로 격일로 국소 처리하였다. 유사하게, 2-HB 처리된 등 피부는 보다 이른 시기에 색소 침착을 나타내었고(도 8), 모발이 다시 더 빠르게 성장하였다(도 9). 따라서, 항노화 화합물인 2-HB는 모발 성장을 위한 활성제로서 사용할 수 있다.
- [0250] 이전에, α -KG는 미토콘드리아 복합체 V를 억제함으로써 씨. 엘레간스의 수명을 연장할 수 있다는 것이 밝혀졌다(도 10, 및 문헌 [Chin *et al.*, *Nature* 2014]). 일부 경우에, 이 항노화 화합물은 또한 젊은 마우스에서 모발 성장을 촉진한다. 면도된 등 피부를 16 mM α -KG로 처리하였고, 1주 후에 색소 침착 급증이 관찰되었다(도 11). 처리된 피부는 2주 적용시 대조군보다 더 길고 두꺼운 모발을 가졌다(도 12). 마우스는 또한 음용수 내의 α -KG로 처리되었고, 모발 성장에 대한 그의 효과를 확인하였다(도 13).
- [0251] 일부 경우에, α -KB, α -KG 및 2-HB는 대상체에서 모발 성장을 자극하고 색소 침착을 개선하는 것으로 입증되었다.
- [0252] 구체적인 실시양태
- [0253] 실시양태 1: 치료 유효량의 하나 이상의 α -케토부티레이트 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 탈모를 치료, 억제 또는 감소시키는 방법.
- [0254] 실시양태 2: 치료 유효량의 하나 이상의 α -케토부티레이트 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 모발 성장을 개선하거나 자극하는 방법.
- [0255] 실시양태 3: 치료 유효량의 하나 이상의 α -케토부티레이트 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 색소 침착 손실을 치료, 억제 또는 감소시키는 방법.

- [0256] 실시양태 4: 치료 유효량의 하나 이상의 α -케토부티레이트 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 색소 생성을 개선하거나 자극하는 방법.
- [0257] 실시양태 5: 실시양태 1에 있어서, 탈모가 대상체 노화의 결과인 방법.
- [0258] 실시양태 6: 실시양태 3에 있어서, 색소 침착 손실이 대상체 노화의 결과인 방법.
- [0259] 실시양태 7: 실시양태 1 내지 실시양태 6 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가 노화 중이고/이거나, 대상체가 노화된 대상체인 방법.
- [0260] 실시양태 8: 실시양태 1 내지 실시양태 7 중 어느 한 실시양태에 있어서, 치료 유효량이 주어진 기간에 걸친 수회 투여로서, 예를 들어, 1주 이상 동안 매일 투여로서 투여되는 것인 방법.
- [0261] 실시양태 9: 실시양태 1 내지 실시양태 7 중 어느 한 실시양태에 있어서, 치료 유효량이 1일당 체중 1킬로그램당 약 0.01-1.0, 바람직하게는 약 0.01-0.5, 보다 바람직하게는 약 0.1-0.2그램의 1일 투여량으로 투여되는 것인 방법.
- [0262] 실시양태 10: 실시양태 1 내지 실시양태 7 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체의 체중 1킬로그램당 약 0.05 내지 약 2그램의 하나 이상의 α -케토부티레이트 화합물 및/또는 하나 이상의 글루타레이트 화합물이 적어도 1주일 동안 매일 대상체에게 투여되는 것인 방법.
- [0263] 실시양태 11: 실시양태 1 내지 실시양태 10 중 어느 한 실시양태에 있어서, 하나 이상의 α -케토부티레이트 화합물이 α -케토부티레이트(α -KB)이고, 하나 이상의 글루타레이트 화합물이 α -케토글루타레이트(α -KG)이고/이거나, 하나 이상의 글루타레이트 화합물이 2-하이드록시펜탄디오에이트(2-HG)인 방법.
- [0264] 실시양태 12: 대상체에서 탈모의 치료, 억제 또는 감소, 색소 침착 손실의 치료, 억제 또는 감소, 모발 성장의 개선 또는 자극, 및/또는 색소 생성의 개선 또는 자극에 사용하기 위한 α -케토부티레이트 화합물 및/또는 글루타레이트 화합물.
- [0265] 실시양태 13: 대상체에서 새로운 모발 성장을 자극하는 방법으로서, 치료 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 및 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 새로운 모발 성장의 자극을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 약제학적 조성물은 새로운 모발 성장을 자극하기 위해 모발이 존재하지 않는 대상체의 영역에 투여되는 것인, 상기 대상체에서 새로운 모발 성장을 자극하는 방법:



- [0266] 여기서,
- [0267] R^1 은 수소, 할로젠, $-\text{CHO}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{SR}^{10}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;
- [0269] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^{10}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이거나; 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성하고;
- [0270] R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}^{10}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;
- [0271] R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

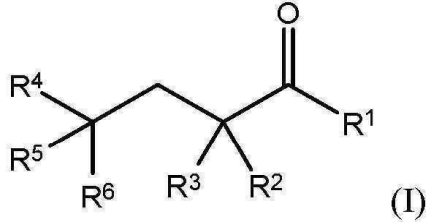
- [0272] 실시양태 14: 실시양태 13에 있어서, R¹이 수소, -CHO, 또는 -OR⁷인 방법.
- [0273] 실시양태 15: 실시양태 14에 있어서, R¹이 -OR⁷이고, 여기서 R⁷은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴인 방법.
- [0274] 실시양태 16: 실시양태 15에 있어서, R¹이 -OR⁷이고, 여기서 R⁷은 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 알킬인 방법.
- [0275] 실시양태 17: 실시양태 13에 있어서, R²가 수소, 할로젠, -CN, -CHO, 또는 -NR⁸R⁹이고, 여기서 R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬인 방법.
- [0276] 실시양태 18: 실시양태 13에 있어서, R² 및 R³이 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성하는 것인 방법.
- [0277] 실시양태 19: 실시양태 13에 있어서, R⁴, R⁵ 및 R⁶이 각각 독립적으로 수소, -CHO, -OR⁷, -NR⁸R⁹, -COOR⁷, 또는 -CONR⁸R⁹이고, 여기서 R⁷, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 알킬인 방법.
- [0278] 실시양태 20: 실시양태 19에 있어서, R⁴가 -COOR⁷ 또는 -CONR⁸R⁹이고, 여기서 R⁷, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 알킬인 방법.
- [0279] 실시양태 21: 실시양태 13에 있어서, 상기 영역에 모발 성장을 감소시키거나 억제하는 질환 또는 병태로 인해 모발이 존재하지 않는 것인 방법.
- [0280] 실시양태 22: 실시양태 13 또는 실시양태 21에 있어서, 상기 영역에 손상으로 인해 모발이 존재하지 않는 것인 방법.
- [0281] 실시양태 23: 실시양태 13 또는 실시양태 21에 있어서, 상기 영역에 화학요법 및/또는 방사선 요법으로 인해 모발이 존재하지 않는 것인 방법.
- [0282] 실시양태 24: 실시양태 13 또는 실시양태 21에 있어서, 상기 영역에 수술로 인해 모발이 존재하지 않는 것인 방법.
- [0283] 실시양태 25: 실시양태 13에 있어서, 대상체가 갑상선 장애를 갖는 것인 방법.
- [0284] 실시양태 26: 실시양태 13에 있어서, 대상체가 뇌하수체 장애를 갖는 것인 방법.
- [0285] 실시양태 27: 실시양태 13에 있어서, 대상체가 원형 탈모증을 갖는 것인 방법.
- [0286] 실시양태 28: 실시양태 13에 있어서, 대상체가 성장기 탈모 및/또는 휴지기 탈모를 갖는 것인 방법.
- [0287] 실시양태 29: 실시양태 13에 있어서, 화학식 I의 화합물이 α-케토글루타레이트(α-KG)인 방법.
- [0288] 실시양태 30: 실시양태 13에 있어서, 화학식 I의 화합물이 2-HB인 방법.
- [0289] 실시양태 31: 실시양태 13에 있어서, 화학식 I의 화합물이 α-케토부티레이트(α-KB)인 방법.
- [0290] 실시양태 32: 실시양태 13 또는 실시양태 29에 있어서, α-KG의 농도가 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 또는 50 mM인 방법.
- [0291] 실시양태 33: 실시양태 32에 있어서, α-KG의 농도가 약 16 mM인 방법.
- [0292] 실시양태 34: 실시양태 13 또는 실시양태 31에 있어서, α-KB의 농도가 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 또는 50 mM인 방법.
- [0293] 실시양태 35: 실시양태 34에 있어서, α-KB의 농도가 약 8 mM인 방법.
- [0294] 실시양태 36: 실시양태 1 또는 실시양태 30에 있어서, 2-HB의 농도가 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 또는 50 mM인 방법.

- [0295] 실시양태 37: 실시양태 13 내지 실시양태 36 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화학식 I의 화합물이 경구, 비경구 또는 국소 투여용으로 제제화되는 것인 방법.
- [0296] 실시양태 38: 실시양태 13 내지 실시양태 37 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화학식 I의 화합물이 국소 투여용으로 제제화되는 것인 방법.
- [0297] 실시양태 39: 실시양태 38에 있어서, 화학식 I의 화합물이 겔로서 제제화되는 것인 방법.
- [0298] 실시양태 40: 실시양태 38에 있어서, 화학식 I의 화합물이 크림으로서 제제화되는 것인 방법.
- [0299] 실시양태 41: 실시양태 38에 있어서, 화학식 I의 화합물이 연고로서 제제화되는 것인 방법.
- [0300] 실시양태 42: 실시양태 38에 있어서, 화학식 I의 화합물이 페이스트로서 제제화되는 것인 방법.
- [0301] 실시양태 43: 실시양태 38에 있어서, 화학식 I의 화합물이 로션으로서 제제화되는 것인 방법.
- [0302] 실시양태 44: 실시양태 13 내지 실시양태 43 중 어느 한 실시양태에 있어서, 치료 유효량이 단일 투여로서 투여되는 것인 방법.
- [0303] 실시양태 45: 실시양태 13 내지 실시양태 43 중 어느 한 실시양태에 있어서, 치료 유효량이 적어도 2회 투여, 적어도 3회 투여, 적어도 4회 투여, 적어도 5회 투여 또는 그 초과로 투여되는 것인 방법.
- [0304] 실시양태 46: 실시양태 13 내지 실시양태 45 중 어느 한 실시양태에 있어서, 치료 유효량이 매일 투여되는 것인 방법.
- [0305] 실시양태 47: 실시양태 13 내지 실시양태 45 중 어느 한 실시양태에 있어서, 치료 유효량이 격일로 투여되는 것인 방법.
- [0306] 실시양태 48: 실시양태 13 내지 실시양태 47 중 어느 한 실시양태에 있어서, 방법이 추가의 작용제를 대상체에 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0307] 실시양태 49: 실시양태 48에 있어서, 추가의 작용제가 하나 이상의 성장 인자를 포함하는 것인 방법.
- [0308] 실시양태 50: 실시양태 49에 있어서, 성장 인자가 TGF- β 2, IGF-1, KGF 또는 HGF를 포함하는 것인 방법.
- [0309] 실시양태 51: 실시양태 48 내지 실시양태 50 중 어느 한 실시양태에 있어서, 추가의 작용제가 약제학적 조성물과 조합하여 투여되는 것인 방법.
- [0310] 실시양태 52: 실시양태 48 내지 실시양태 50 중 어느 한 실시양태에 있어서, 추가의 작용제가 약제학적 조성물과 순차적으로 투여되는 것인 방법.
- [0311] 실시양태 53: 실시양태 48 내지 실시양태 51 중 어느 한 실시양태에 있어서, 추가의 작용제 및 약제학적 조성물이 단일 투여 형태로 투여되는 것인 방법.
- [0312] 실시양태 54: 실시양태 48 내지 실시양태 50 및 실시양태 52 중 어느 한 실시양태에 있어서, 추가의 작용제 및 약제학적 조성물이 별개의 투여 형태로 투여되는 것인 방법.
- [0313] 실시양태 55: 실시양태 13 내지 실시양태 54 중 어느 한 실시양태에 있어서, 약제학적 조성물의 투여 후의 대상체의 모낭의 수가 약제학적 조성물의 투여 전의 대상체의 모낭의 수에 비해 더 많은 것인 방법. 일부 실시양태에서, 모낭의 수의 증가는 적어도 격일로 치료한 지 1주 후에 관찰된다. 일부 실시양태에서, 모낭의 수의 증가는 적어도 격일로 치료한 지 2주 후에 관찰된다.
- [0314] 실시양태 56: 실시양태 13 내지 실시양태 55 중 어느 한 실시양태에 있어서, 약제학적 조성물의 투여 후의 대상체의 모발의 중량이 약제학적 조성물의 투여 전의 대상체의 모발의 중량에 비해 더 무거운 것인 방법. 일부 실시양태에서, 모발의 중량의 증가는 적어도 격일로 치료한 지 1주 후에 관찰된다. 일부 실시양태에서, 모발의 중량의 증가는 적어도 격일로 치료한 지 2주 후에 관찰된다.
- [0315] 실시양태 57: 실시양태 13 내지 실시양태 56 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체에서 모발의 모발 줄기 길이가 약제학적 조성물의 투여 전의 대상체의 모발의 모발 줄기 길이에 비해 약제학적 조성물의 투여 후에 더 빠르게 증가하는 것인 방법. 일부 실시양태에서, 모발 줄기 길이의 증가는 적어도 격일로 치료한 지 1주 후에 관찰된다. 일부 실시양태에서, 모발 줄기 길이의 증가는 적어도 격일로 치료한 지 2주 후에 관찰된다.
- [0316] 실시양태 58: 실시양태 13 내지 실시양태 57 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체에서 모발의 성장 속도가 약

제학적 조성물의 투여 전의 대상체의 모발 성장 속도에 비해 약제학적 조성물의 투여 후에 증가하는 것인 방법. 일부 실시양태에서, 성장 속도의 증가는 적어도 격일로 치료한 지 1주 후에 관찰된다. 일부 실시양태에서, 성장 속도의 증가는 적어도 격일로 치료한 지 2주 후에 관찰된다.

[0317] 실시양태 59: 실시양태 1에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

[0318] 실시양태 60: 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 및 부형제를 포함하는 투여 형태:



[0319]

[0320] 여기서,

[0321] R^1 은 수소, 할로젠, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, $-COOR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SR^{10}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;

[0322] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, $-COOR^7$, $-CONR^8R^9$, $-NO_2$, $-SR^{10}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이거나; 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성하고;

[0323] R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, $-COOR^7$, $-CONR^8R^9$, $-NO_2$, $-SR^{10}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;

[0324] R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0325] 실시양태 61: 실시양태 60에 있어서, R^1 이 수소, $-CHO$, 또는 $-OR^7$ 인 투여 형태.

[0326] 실시양태 62: 실시양태 61에 있어서, R^1 이 $-OR^7$ 이고, 여기서 R^7 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴인 투여 형태.

[0327] 실시양태 63: 실시양태 62에 있어서, R^1 이 $-OR^7$ 이고, 여기서 R^7 은 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 알킬인 투여 형태.

[0328] 실시양태 64: 실시양태 60에 있어서, R^2 가 수소, 할로젠, $-CN$, $-CHO$, 또는 $-NR^8R^9$ 이고, 여기서 R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬인 투여 형태.

[0329] 실시양태 65: 실시양태 60에 있어서, R^2 및 R^3 이 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성하는 것인 투여 형태.

[0330] 실시양태 66: 실시양태 60에 있어서, R^4 , R^5 및 R^6 이 각각 독립적으로 수소, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, $-COOR^7$, 또는 $-CONR^8R^9$ 이고, 여기서 R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 알킬인 투여 형태.

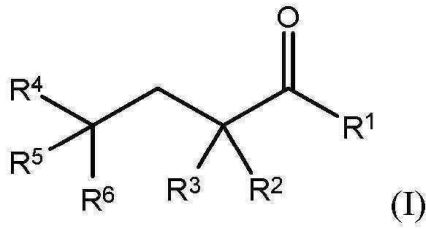
[0331] 실시양태 67: 실시양태 66에 있어서, R^4 가 $-COOR^7$ 또는 $-CONR^8R^9$ 이고, 여기서 R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 알킬인 투여 형태.

[0332] 실시양태 68: 실시양태 60에 있어서, 투여 형태가 세포가 성장 단계로 들어가도록 자극하기 위해 제제화되는 것인 투여 형태.

[0333] 실시양태 69: 실시양태 60에 있어서, 화학식 I의 화합물이 α -케토글루타레이트(α -KG)인 투여 형태.

- [0334] 실시양태 70: 실시양태 60에 있어서, 화학식 I의 화합물이 2-HB인 투여 형태.
- [0335] 실시양태 71: 실시양태 60에 있어서, 화학식 I의 화합물이 α -케토부티레이트(α -KB)인 투여 형태.
- [0336] 실시양태 72: 실시양태 60 또는 실시양태 69에 있어서, α -KG의 농도가 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 또는 50 mM인 투여 형태.
- [0337] 실시양태 73: 실시양태 72에 있어서, α -KG의 농도가 약 16 mM인 투여 형태.
- [0338] 실시양태 74: 실시양태 60 또는 실시양태 71에 있어서, α -KB의 농도가 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 또는 50 mM인 투여 형태.
- [0339] 실시양태 75: 실시양태 74에 있어서, α -KB의 농도가 약 8 mM인 투여 형태.
- [0340] 실시양태 76: 실시양태 60 또는 실시양태 70에 있어서, 2-HB의 농도가 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 또는 50 mM인 투여 형태.
- [0341] 실시양태 77: 실시양태 60 내지 실시양태 76 중 어느 한 실시양태에 있어서, 투여 형태가 경구, 비경구 또는 국소 투여용으로 제제화되는 것인 투여 형태.
- [0342] 실시양태 78: 실시양태 60 내지 실시양태 77 중 어느 한 실시양태에 있어서, 투여 형태가 국소 투여용으로 제제화되는 것인 투여 형태.
- [0343] 실시양태 79: 실시양태 78에 있어서, 투여 형태가 겔로서 제제화되는 것인 투여 형태.
- [0344] 실시양태 80: 실시양태 78에 있어서, 투여 형태가 크림으로서 제제화되는 것인 투여 형태.
- [0345] 실시양태 81: 실시양태 78에 있어서, 투여 형태가 연고로서 제제화되는 것인 투여 형태.
- [0346] 실시양태 82: 실시양태 78에 있어서, 투여 형태가 페이스트로서 제제화되는 것인 투여 형태.
- [0347] 실시양태 83: 실시양태 78에 있어서, 투여 형태가 로션으로서 제제화되는 것인 투여 형태.
- [0348] 실시양태 84: 실시양태 60 내지 실시양태 83 중 어느 한 실시양태에 있어서, 투여 형태가 단일 투여로서 투여되는 것인 투여 형태.
- [0349] 실시양태 85: 실시양태 60 내지 실시양태 83 중 어느 한 실시양태에 있어서, 투여 형태가 적어도 2회 투여, 적어도 3회 투여, 적어도 4회 투여, 적어도 5회 투여 또는 그 초과로 투여되는 것인 투여 형태.
- [0350] 실시양태 86: 실시양태 60 내지 실시양태 85 중 어느 한 실시양태에 있어서, 투여 형태가 매일 투여되는 것인 투여 형태.
- [0351] 실시양태 87: 실시양태 60 내지 실시양태 85 중 어느 한 실시양태에 있어서, 투여 형태가 격일로 투여되는 것인 투여 형태.
- [0352] 실시양태 88: 실시양태 60 내지 실시양태 87 중 어느 한 실시양태에 있어서, 추가의 작용제를 추가로 포함하는 투여 형태.
- [0353] 실시양태 89: 실시양태 88에 있어서, 추가의 작용제가 하나 이상의 성장 인자를 포함하는 것인 투여 형태.
- [0354] 실시양태 90: 실시양태 89에 있어서, 성장 인자가 TGF- β 2, IGF-1, KGF 또는 HGF를 포함하는 것인 투여 형태.
- [0355] 실시양태 91: 실시양태 88 내지 실시양태 90 중 어느 한 실시양태에 있어서, 추가의 작용제가 투여 형태와 조합하여 투여되는 것인 투여 형태.
- [0356] 실시양태 92: 실시양태 88 내지 실시양태 90 중 어느 한 실시양태에 있어서, 추가의 작용제가 투여 형태와 순차적으로 투여되는 것인 투여 형태.

[0357] 실시양태 93: 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 및 조직 침투 증진제를 포함하는 국소 약제학적 조성물:



[0358]

여기서,

[0359]

[0360] R^1 은 수소, 할로젠, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, $-COOR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SR^{10}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;

[0361] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, $-COOR^7$, $-CONR^8R^9$, $-NO_2$, $-SR^{10}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이거나; 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성하고;

[0362] R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, $-COOR^7$, $-CONR^8R^9$, $-NO_2$, $-SR^{10}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이고;

[0363] R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0364] 실시양태 94: 실시양태 93에 있어서, R^1 이 수소, $-CHO$, 또는 $-OR^7$ 인 국소 약제학적 조성물.

[0365] 실시양태 95: 실시양태 94에 있어서, R^1 이 $-OR^7$ 이고, 여기서 R^7 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 아릴인 국소 약제학적 조성물.

[0366] 실시양태 96: 실시양태 95에 있어서, R^1 이 $-OR^7$ 이고, 여기서 R^7 은 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 알킬인 국소 약제학적 조성물.

[0367] 실시양태 97: 실시양태 93에 있어서, R^2 가 수소, 할로젠, $-CN$, $-CHO$, 또는 $-NR^8R^9$ 이고, 여기서 R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬인 국소 약제학적 조성물.

[0368] 실시양태 98: 실시양태 93에 있어서, R^2 및 R^3 이 이들이 결합되는 원자와 함께 옥소를 형성하는 것인 국소 약제학적 조성물.

[0369] 실시양태 99: 실시양태 93에 있어서, R^4 , R^5 및 R^6 이 각각 독립적으로 수소, $-CHO$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, $-COOR^7$, 또는 $-CONR^8R^9$ 이고, 여기서 R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 알킬인 국소 약제학적 조성물.

[0370] 실시양태 100: 실시양태 99에 있어서, R^4 가 $-COOR^7$ 또는 $-CONR^8R^9$ 이고, 여기서 R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-20} 알킬인 국소 약제학적 조성물.

[0371] 실시양태 101: 실시양태 93에 있어서, 화학식 I의 화합물이 α -케토글루타레이트(α -KG)인 국소 약제학적 조성물.

[0372] 실시양태 102: 실시양태 93에 있어서, 화학식 I의 화합물이 2-HB인 국소 약제학적 조성물.

[0373] 실시양태 103: 실시양태 93에 있어서, 화학식 I의 화합물이 α -케토부티레이트(α -KB)인 국소 약제학적 조성물.

- [0374] 실시양태 104: 실시양태 93 또는 실시양태 101에 있어서, α -KG의 농도가 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 또는 50 mM인 국소 약제학적 조성물.
- [0375] 실시양태 105: 실시양태 104에 있어서, α -KG의 농도가 약 16 mM인 국소 약제학적 조성물.
- [0376] 실시양태 106: 실시양태 93 또는 실시양태 103에 있어서, α -KB의 농도가 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 또는 50 mM인 국소 약제학적 조성물.
- [0377] 실시양태 107: 실시양태 106에 있어서, α -KB의 농도가 약 8 mM인 국소 약제학적 조성물.
- [0378] 실시양태 108: 실시양태 93 또는 실시양태 102에 있어서, 2-HB의 농도가 적어도 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16 mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 또는 50 mM인 국소 약제학적 조성물.
- [0379] 실시양태 109: 실시양태 93 내지 실시양태 108 중 어느 한 실시양태에 있어서, 국소 약제학적 조성물이 겔로서 제제화되는 것인 국소 약제학적 조성물.
- [0380] 실시양태 110: 실시양태 93 내지 실시양태 108 중 어느 한 실시양태에 있어서, 국소 약제학적 조성물이 크림으로서 제제화되는 것인 국소 약제학적 조성물.
- [0381] 실시양태 111: 실시양태 93 내지 실시양태 108 중 어느 한 실시양태에 있어서, 국소 약제학적 조성물이 연고로서 제제화되는 것인 국소 약제학적 조성물.
- [0382] 실시양태 112: 실시양태 93 내지 실시양태 108 중 어느 한 실시양태에 있어서, 국소 약제학적 조성물이 페이스트로서 제제화되는 것인 국소 약제학적 조성물.
- [0383] 실시양태 113: 실시양태 93 내지 실시양태 108 중 어느 한 실시양태에 있어서, 국소 약제학적 조성물이 로션으로서 제제화되는 것인 국소 약제학적 조성물.
- [0384] 본원에서 사용되는 모든 과학 및 기술 용어는 달리 명시되지 않는 한, 관련 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 의미를 갖는다.
- [0385] 본원에서 사용되는 섹션 표제는 조직적인 목적을 위한 것이며, 설명된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.
- [0386] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 인간 및 비인간 동물을 포함한다. 용어 "비인간 동물"은 모든 인간 척추동물, 예를 들어 포유동물 및 비포유동물, 예를 들어 비인간 영장류, 말, 양, 개, 소, 돼지, 닭 및 기타 수의학적 대상체 및 실험 동물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0387] 단수의 사용은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 복수를 포함할 수 있다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 ("a", "an" 및 "the")는 문맥상 명확하게 다르게 지시하지 않는 한, 복수 대상을 포함할 수 있다. "또는"의 사용은 달리 명시되지 않는 한, "및/또는"을 의미할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "및/또는"은 "및" 또는 "또는"을 의미한다. 예를 들어, "A 및/또는 B"는 "A, B, 또는 A와 B 둘 모두"를 의미하고, "A, B, C 및/또는 D"는 "A, B, C, D, 또는 이들의 조합"을 의미하고, 상기 "이들의 조합"은 A, B, C, 및 D의 임의의 하위세트, 예를 들어 단일 멤버 하위세트(예를 들어: A 또는 B 또는 C 또는 D), 2개 멤버의 하위세트(예를 들어, A 및 B; A 및 C 등), 또는 3개 멤버의 하위세트(예를 들어, A, B, 및 C; 또는 A, B, 및 D 등) 또는 4개 멤버 전부(예를 들어, A, B, C 및 D)를 의미한다.
- [0388] 본 발명의 개시내용을 이해하거나 완성하기 위해 필요한 정도로, 본원에서 언급되는 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 그 각각이 개별적으로 포함되는 것과 동일한 정도로 명시적으로 본원에 참조로 포함된다.
- [0389] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에서 제시되고 설명되었지만, 그러한 실시양태들이 단지 예시로서 제공된다. 이는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 발명을 벗어나지 않으면서 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 다양한 변형, 변경 및 대체가 이제 이루어질 것이다. 본원에서 설명되는 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있음을 이해하여야 한다. 이하의 청구항은 본 발명의 범위를 정의하고, 이들 청구항의 범위 내에 있는 방법 및 구조 및 그의 균등물은 이에 의해 커버되는 것으로

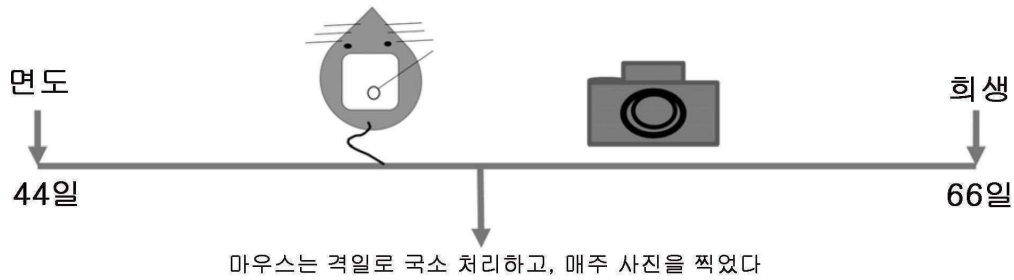
의도된다.

[0390]

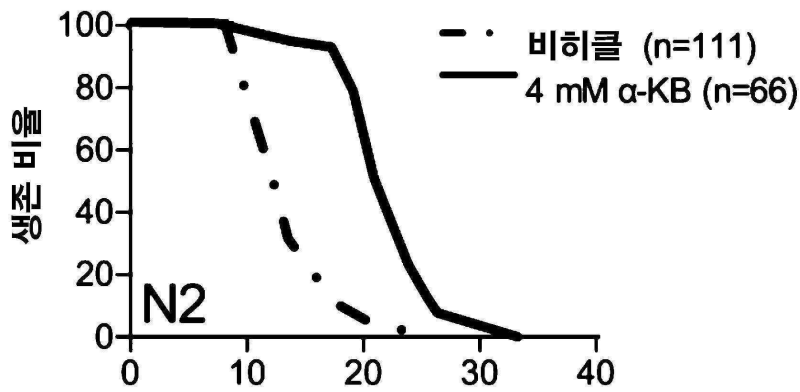
이와 같이 본 발명의 예시적인 실시양태가 기술되었으므로, 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 개시내용이 단지 예시적인 것이며 다른 다양한 대안, 변형 및 수정이 본 발명의 범위 내에서 이루어질 수 있다는 것을 주목하여야 한다. 따라서, 본 발명은 본원에서 예시된 바와 같은 구체적인 실시양태로 제한되지 않고, 다음의 청구항들에 의해서만 제한된다.

도면

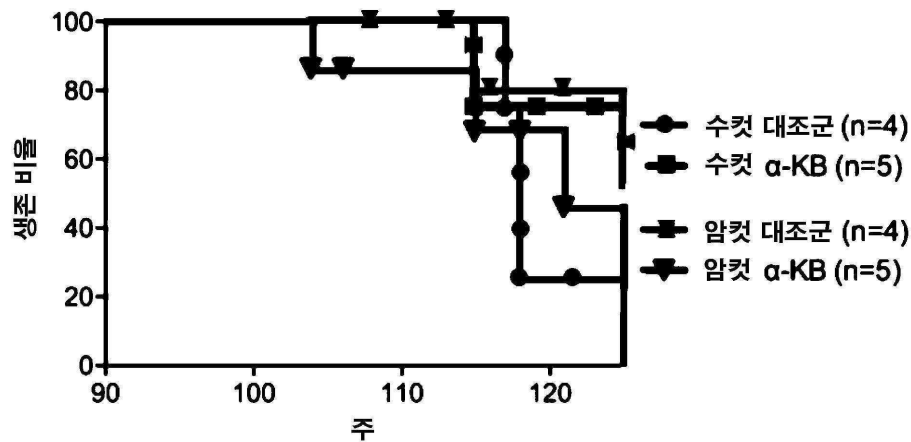
도면1



도면2



도면3

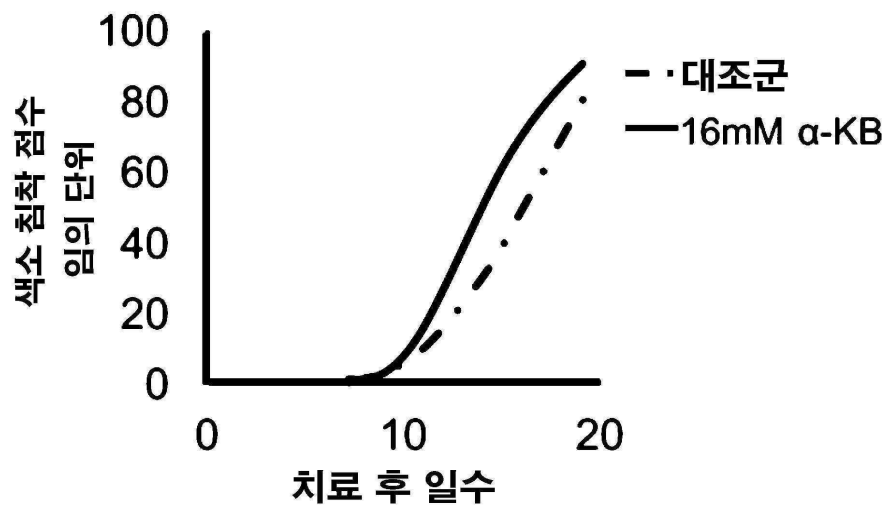


도면4

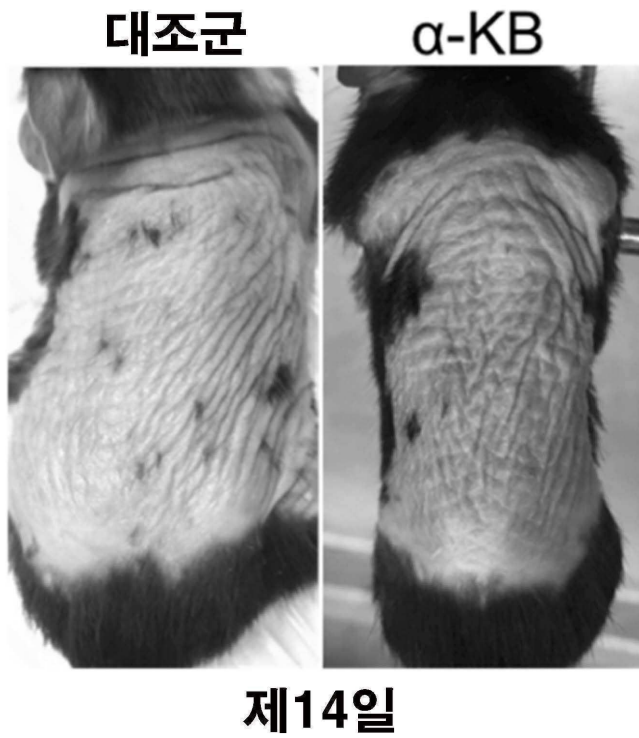
대조군 α -KB



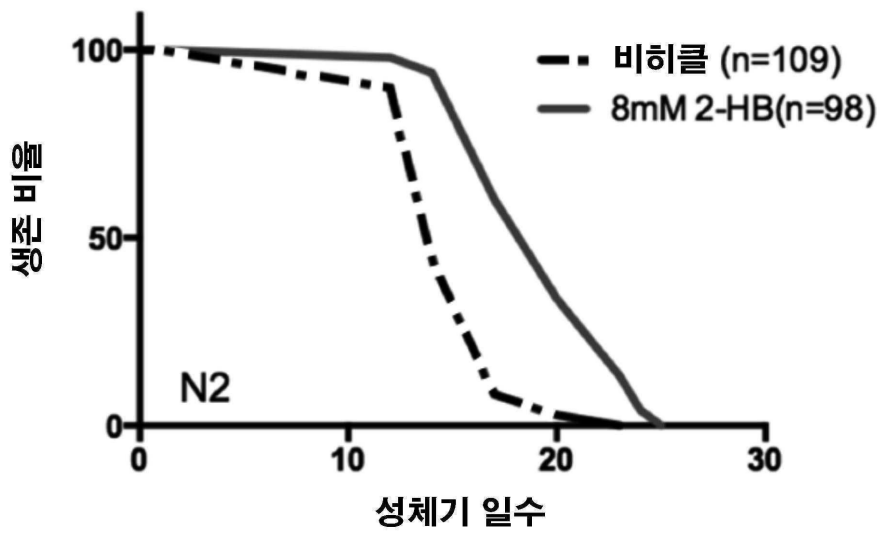
도면5



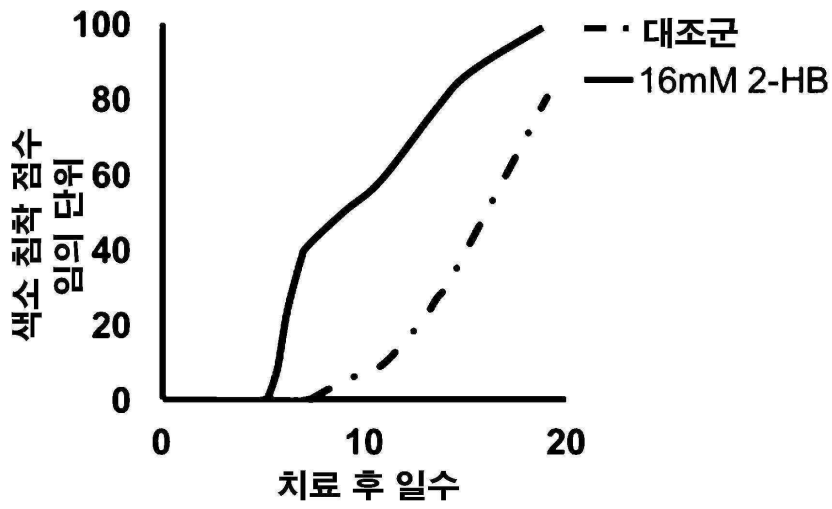
도면6



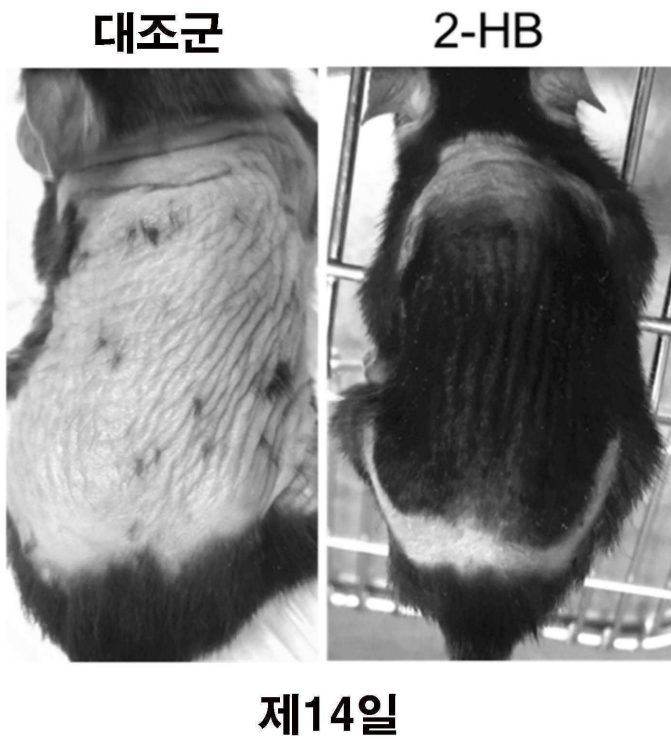
도면7



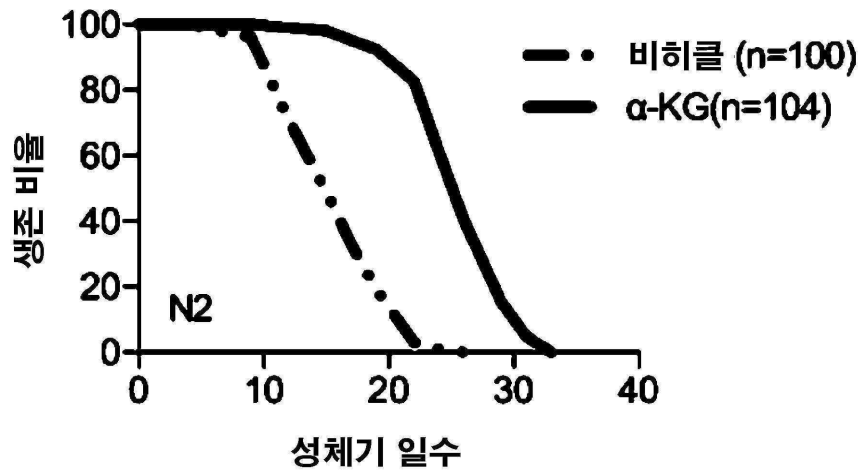
도면8



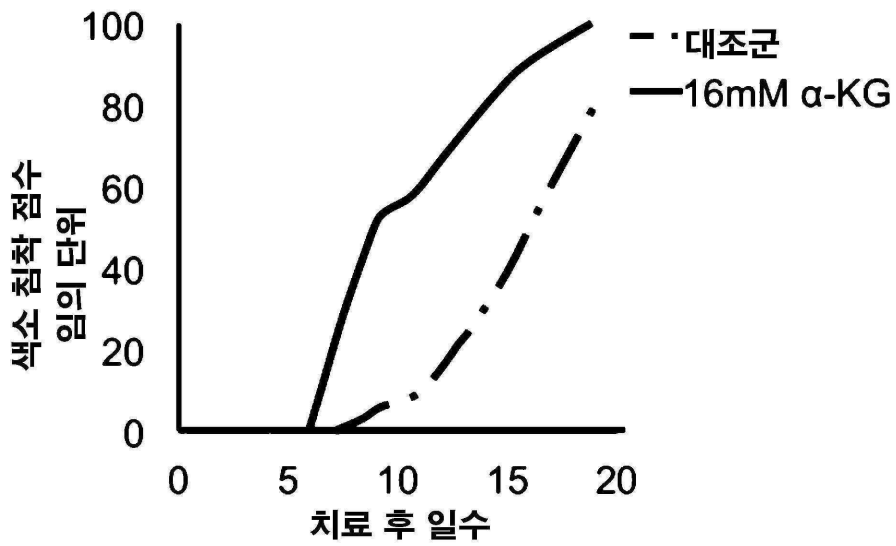
도면9



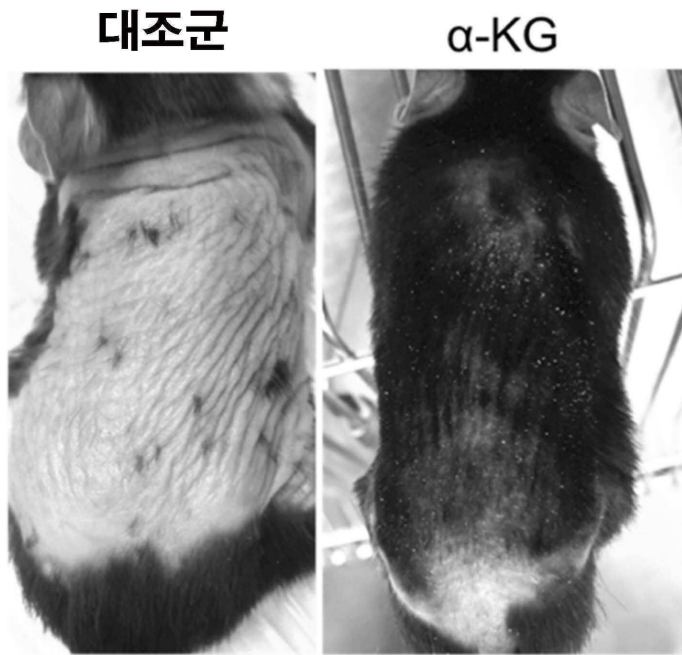
도면10



도면11



도면12



제14일

도면13

