



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0018300
(43) 공개일자 2021년02월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08B 37/08 (2006.01) *A61K 31/19* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C08B 15/00* (2006.01)
C08B 15/04 (2006.01) *C08L 1/28* (2006.01)
C08L 5/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C08B 37/003 (2013.01)
A61K 31/19 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7036282
- (22) 출원일자(국제) 2019년06월04일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년12월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/CA2019/050777
- (87) 국제공개번호 WO 2019/237185
 국제공개일자 2019년12월19일
- (30) 우선권주장
 62/683,817 2018년06월12일 미국(US)
 3022995 2018년11월01일 캐나다(CA)

- (71) 출원인
케토파이버 (9211-3133 퀘백 인크.)
 캐나다 제이4비 2엘4 퀘백 부셰르빌 에밀-넬리건 1080
- (72) 발명자
케르, 스티브
 캐나다 제이4비 2엘4 퀘백 부셰르빌 뒤 에밀-넬리건 1080
무루게사필라이, 밀바가남
 캐나다 엠1케이 4제이3 온타리오 토론토 오드웨이 로드 3
밀린, 알렉스
 캐나다 엠5엔 1티8 온타리오 토론토 글렌캐런 애비뉴 263
- (74) 대리인
특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 신규 케톤 생성 화합물, 조성물, 방법 및 이의 용도

(57) 요약

본 개시내용은 β-하이드록시부티르산 및 약염기성 중합체를 포함하는 화합물에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 화합물 또는 화합물을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는 영양 케토시스를 유도하는 방법을 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/717 (2013.01)
A61K 31/722 (2013.01)
A61K 9/06 (2013.01)
A61P 3/04 (2018.01)
C08B 15/005 (2013.01)
C08B 15/04 (2013.01)
C08J 3/075 (2013.01)
C08L 1/286 (2013.01)
C08L 5/08 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화합물로서,

- a) β-하이드록시부티르산(BHB); 및
- b) 약염기 작용기를 갖는 단량체를 포함하는 섭취가능하고 비소화성인 약염기성 중합체를 포함하는, 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 BHB 대 약염기 단량체의 몰비가 약 1:1인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 BHB가 라세미 혼합물인, 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 BHB가 50% 초과인 D-이성질체인, 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 BHB가 D-BHB인, 화합물.

청구항 6

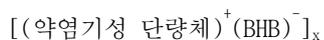
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약염기성 중합체가 약 4 내지 약 10.5의 pKb를 갖는, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약염기성 중합체가 나트륨-카르복시메틸셀룰로스 또는 키토산인, 화합물.

청구항 8

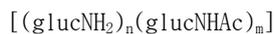
제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식을 갖는, 화합물:



여기서 x는 약 2 내지 약 1000의 정수이다.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 약염기성 중합체가 하기 화학식을 갖는, 화합물:



여기서

(glucNH₂)는 글루코사민 잔기이고,

(glucNHAc)는 N-아세틸글루코사민 잔기이고;

"m"은 총 잔기의 0% 내지 약 30% 범위이고;

"n"은 총 잔기의 70% 내지 약 100% 범위이며;

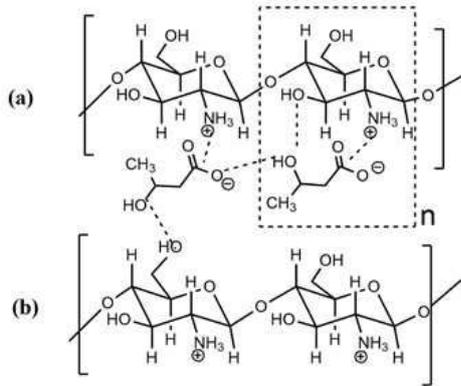
여기서 잔기의 총 수는 약 2 내지 약 1000이다.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 중합체가 약 9kD 내지 약 300kD 사이의 질량을 갖는, 화합물.

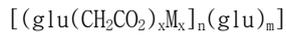
청구항 11

제9항에 있어서, 상기 화합물이 하기 구조를 갖는, 화합물:



청구항 12

제9항에 있어서, 상기 약염기성 중합체가 하기 화학식을 갖는, 화합물.



여기서

$[\text{glu}(\text{CH}_2\text{CO}_2)_x\text{M}_x]$ 는 카르복시메틸 글루코스 잔기이고,

glu는 글루코스 잔기이고;

$x = 1$ 또는 2 또는 3 , 및 M 은 전하, $+1$ 또는 $+2$ 또는 $+3$ 을 갖는 양이온이고;

" m "은 총 잔기의 0% 내지 약 30% 범위이고;

" n "은 총 잔기의 70% 내지 약 100% 범위이며;

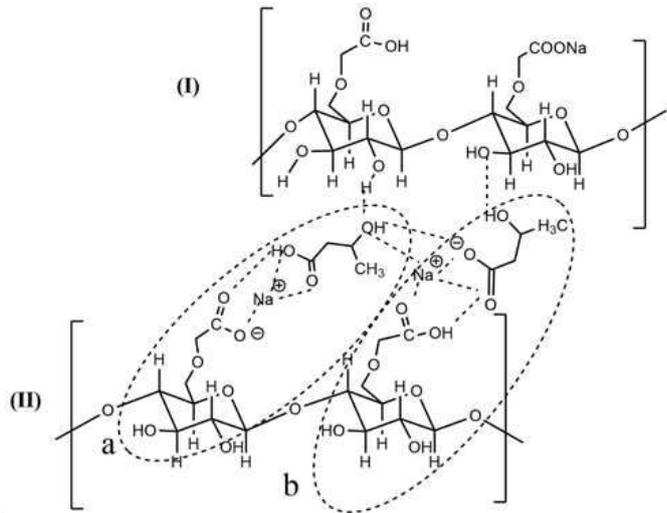
여기서 잔기의 총 수는 약 2 내지 약 1000이다.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 중합체가 약 9kD 내지 약 300kD 사이의 질량을 갖는, 화합물.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 화합물이 하기 구조를 갖는, 화합물:



청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BHB는 견딜 수 없는 맛을 갖고 상기 화합물은 견딜 수 없는 맛이 실질적으로 없는, 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 용액 중 BHB의 농도가 적어도 약 1.0%(중량/부피)인, 화합물.

청구항 17

하이드로겔로서,

- a) β-하이드록시부티르산(BHB);
 - b) 약염기 작용기를 갖는 단량체를 포함하는 섭취가능하고 비소화성인 약염기성 중합체; 및
 - c) 물
- 을 포함하되,

여기서 BHB 대 약염기 작용기의 물비가 약 1:1인, 하이드로겔.

청구항 18

제15항에 있어서, 상기 하이드로겔이 추가의 케톤 생성 전구체를 추가로 포함하는, 하이드로겔.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 케톤 생성 전구체가 폴리-BHB, BHB의 올리고머, 1,3-부탄디올, 및/또는 아세트아세트산 또는 이의 에스테르인, 하이드로겔.

청구항 20

제17항에 있어서, 추가의 BHB를 추가로 포함하는, 하이드로겔.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 BHB 대 약염기 작용기의 비가 1 초과 : 1인, 하이드로겔.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 BHB 대 약염기 작용기의 비가 약 2 초과 : 약 1인, 하이드로겔.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 BHB 대 약염기 작용기의 비가 약 5 초과 : 약 1인, 하이드로겔.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 BHB 대 약염기 작용기의 비가 약 10 초과 : 약 1인, 하이드로겔.

청구항 25

제17항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BHB가 D-BHB인, 하이드로겔.

청구항 26

치료 유효량의 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 정의된 화합물 또는 제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 정의된 하이드로겔을 케톤을 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 케톤 수준을 증가시키는 방법으로서, 여기서 BHB는 견딜 수 없는 맛을 갖고 상기 화합물 또는 하이드로겔은 견딜 수 없는 맛이 실질적으로 없는, 방법.

청구항 27

제20항에 있어서, 케토시스를 촉진하거나, 체중 감소를 촉진하거나 또는 식욕을 억제하거나, 신경변성 병태를 예방 또는 치료하거나, 외상성 뇌 손상을 예방 또는 치료하거나, 근육 손상 또는 근육 피로로 인한 병태를 치료하거나, 암을 예방하거나 치료를 개선하거나, 당뇨병을 치료하거나, 또는 혈당 수준을 조절하거나 또는 낮추기 위한, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2018년 11월 1일에 출원된 캐나다 특허 출원 번호 제3,022,995호(허여됨) 및 2018년 6월 12일에 출원된 미국 가출원 번호 제62/683,817호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **분야**

[0004] 본 개시내용은 β -하이드록시부티르산 및 약염기성 중합체를 포함하는 신규 케톤 생성 화합물 및 이러한 화합물의 조성물에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 화합물 또는 조성물을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 영양 케토시스를 유도하는 방법 또는 대체 에너지 기질로서 이러한 화합물 또는 조성물의 용도를 포함한다.

배경 기술

[0005] 혈류 또는 조직에서 케톤 수준을 증가시키는 것은 주로 케톤 생성 식단(KD) 또는 외인성 케톤 보충제 섭취와 같은 영양 방법을 통해 달성될 수 있다. 그러나, 심각한 준수 문제뿐만 아니라 KD에 대한 건강 우려는 과학 문헌에 잘 문서화되어 있으며 현재 이용가능한 보충제의 사용은 여전히 제한적이다. 사실, 3-하이드록시부티르산(β -하이드록시부티르산, BHB)의 극도의 비기호성 및 빠른 흡수를 고려하면, 상업적으로 이용가능한 케톤 보충제의 거의 대부분은 나트륨, 칼슘 및 칼륨 염과 같은 BHB의 염을 사용하여 기호성을 개선하고 BHB의 흡수를 조절하지만, 잘 확립된 이러한 미네랄 이온에 대한 일일 권장 허용량은 섭취할 수 있는 BHB-염의 총량을 심각하게 제한한다. 일부 보충제는 BHB의 흡수를 조절하기 위해 케톤 에스테르에 의존하지만, 기호성은 중요한 제한 요인으로 남아있다.

[0006] 케톤체(Ketone body)는 금식, 굶주림 및 격렬한 운동에서와 같이 글루코스 가용성이 장기간 감소하는 동안 또는 1형 당뇨병에서와 같이 불충분한 인슐린 생산으로 인해 자연적으로 상승하여 대체 에너지 기질로 사용된다. 글루코스의 부족은 지방산 산화 및 간 케톤 생성으로의 대사 이동을 촉발하여, 케톤체 아세토아세테이트(AcAc) 및 베타-하이드록시부티레이트(BHB)의 혈중 농도를 상승시킨다.

[0007] 1920년대에 연구자들은 칼로리 제한에 대한 필요성 없이 동일한 대사 이동을 유도하는 지방 기반 식단을 개발하였다. 알려진 바와 같이 케톤 생성 식단(KD)은 이후에 소아 간질의 비약물 치료로 사용되었다. 의학적 연구는

의상성 뇌 손상, 신경변성 장애, 뇌졸중, 알츠하이머병, 암, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 2형 당뇨병, 비만, 파킨슨병, 산화 스트레스 등과 같은 광범위한 의학적 병태에 대한 KD의 예방 또는 치료 잠재력을 뒷받침한다. (참고문헌 참조).

[0008] 그 중에서도, 혈중 케톤체의 상승은 혈당 조절을 개선시키고 염증을 억제하고 미토콘드리아 반응성 산소 종(ROS) 생산을 감소시키며 미토콘드리아 생물에너지를 유리하게 변화시키는 것으로 나타났다. 케톤체는 심장의 수압 효율을 높이고 동시에 산소 소비를 줄이면서 ATP 생산을 증가시킨다. 따라서 케톤체가 상승하면 대사 효율이 증가하고 결과적으로 과산화물 생성이 감소하고 환원된 글루타티온이 증가한다. 신경학적 관점에서 보면, 케톤체가 잠재력을 달성하는 메커니즘 중 하나는 에너지 대사의 생화학적 과정을 통하는 것이다. 미토콘드리아에서 세포 호흡 동안, 글루코스는 표준 시트르산 주기로 들어가서 많은 뇌 질환 또는 외상 상황에서 중단되거나 또는 손상된다. 케톤체는 상이한 단계에서 시트르산 주기로 들어가서 세포의 에너지 대사를 구제한다.

[0009] 이러한 잠재력에도 불구하고, 일부 요인은 광범위한 임상 용도를 위한 이러한 대사 요법의 사용을 제한한다. 주요 한계는 KD의 심각한 식이 제한을 고려하면 환자가 수용 상태인 것으로 보인다. 고전적인 KD는 개인의 총 칼로리 섭취량의 80 내지 90%가 지방에서 유도되어야하므로 대다수의 사용자가 이를 싫어하는 것으로 인식된다. 또한 소량의 탄수화물 또는 단백질을 섭취해도 케톤체 생성을 빠르게 억제할 수 있으므로 영양 케토시스 상태를 유지하는 것은 꽤 어려울 수 있다. 영양 케토시스는 또한 몸(system)이 케톤체 생산 및 활용을 최적화하기 위한 적응 기간을 필요로 한다. 환자가 KD에 적응하는 데 몇 주가 걸릴 수 있으며 이들은 이러한 과도기 동안 바람직하지 않은 증상을 경험할 수 있다. 그 중에서도, 장기간의 KD 부작용은 변비, 이상지질혈증, 월경통, 소아의 성장 둔화 또는 저해, 신장 결석 등을 포함할 수 있다. 마지막으로 보충제는 많은 미량 영양소의 식이 결핍에 대응하기 위해 거의 체계적으로 필요하다.

[0010] 영양 케토시스의 유망한 건강 잠재력은 KD에 대한 적합한 대안 모색을 일으켰다. 최근의 여러 연구에 따르면 극도의 식이 제한없이, KD 대신 외인성 케톤 보충제를 사용하는 것에서 유사한 결과가 나타났다. 경구식 영양 케토시스를 달성하는 가장 간단한 방법은 순수한 BHB 또는 아세토아세트산(AcAc)을 섭취하는 것으로 보인다. 그러나, 극도의 기호성 문제 및 이러한 화합물의 빠른 흡수율을 고려하면, 이들의 사용은 비실용적인 것으로 합의에 의해 인정된다. AcAc는 또한 동급의 다른 많은 구성원과 마찬가지로 불안정한 산이다.

[0011] 현재 이용가능한 케톤 생성 경구 보충제는 중쇄 트리글리세리드 오일(MCT)(예를 들어, 미국 특허 번호 제 9138420호 참조), BHB 미네랄 염 및 케톤체 에스테르로 이루어진다. 이러한 보충제 각각은 그 자체의 한계 및 의미가 있다. 예를 들어, MCT의 사용은 달리 소량으로 섭취하지 않는 한 대다수의 환자에서 위장 장애를 유발하여 효과를 상당히 제한하는 것으로 보고되었다. 언급된 바와 같이, BHB 미네랄 염의 섭취는 또한 잠재적으로 손상되거나 또는 심지어 치명적인 미네랄 과부하를 피하기 위해 동반된 미네랄의 일일 허용 섭취량에 의해 제한된다. 몸의 삼투 균형 또한 영향을 받는다. 케톤체 에스테르에 대해 말하자면, BHB와 같은 2 개 이상의 케톤체가 있는 신규 분자이며 AcAc는 공유 결합을 통해 연결된다. 이들 전구약물은 케톤체의 천연 구조를 변형시키므로, 사용이 제한되어 있고 안전성을 평가하기 위해 추가의 임상 시험을 수행해야 한다. 또한, 그들의 기호성은 초기 사용자들에 의해 기껏해야 허용되는 것으로 보고되었지만, 대중 시장의 일일 소비에는 확실히 적합하지 않다.

발명의 내용

[0012] 본 개시내용은 β-하이드록시부티르산(BHB) 및 적어도 하나의 약염기성 중합체를 포함하는 신규 화합물에 관한 것이다. 추가의 구현예에서, 본 개시내용은 BHB, 및 물에 용해될 때 다음과 같은 많은 이점을 제공하는 하이드로겔-매트릭스를 형성하는 적어도 하나의 비소화성 약염기성 중합체를 포함하는 신규 화합물을 포함한다: (1) BHB의 불쾌한 맛이 중화됨, (2) 추가적인 케톤 생성 전구체가 매트릭스에 혼입되어 이러한 전구체의 불쾌한 맛을 중화시키는 수소-결합 네트워크를 형성할 수 있음, (3) 미네랄 염과는 달리, 동반된 중합체는 몸에 흡수되지 않아서 BHB 및 다른 전구체만이 대상체에 흡수됨.

[0013] 따라서, 본 개시내용의 일 구현예에서, 하기를 포함하는 화합물이 포함된다:

[0014] (i) 3-하이드록시부티르산(β-하이드록시부티르산); 및

[0015] (ii) 약염기 작용기를 포함하는 약염기성 중합체.

[0016] 일 구현예에서, 약염기성 중합체는 약염기 작용기를 포함하고, 화합물에서 약염기 작용기 및 BHB 사이의 몰비는 약 1:1이다. 일부 구현예에서, BHB 및 약염기성 중합체를 포함하는 화합물은 약산 약염기 염 화합물(이온성 화

합물) 또는 약산 약염기 완충 염 화합물이다.

[0017] 추가의 구현예에서, 본 개시내용은 화합물을 하이드로겔 매트릭스로서 포함하는 수성 조성물을 포함하며, 여기서 하이드로겔 매트릭스는 BHB의 이량체, 삼량체, 사량체 및 올리고머, BHB의 중합체, 1,3-부탄디올 및/또는 아세트아세트산 또는 이의 에스테르를 포함하는 추가의 BHB를 매트릭스에 혼입시켜, 추가 화합물이 매트릭스에서 빠져나가지 못하도록 한다.

[0018] 본 개시내용은 또한 영양 케토시스를 이를 필요로 하는 포유동물에서 유도하는 방법에 관한 것으로, 방법은 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 화합물을 포함하는 조성물을 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.

[0019] 본 개시내용은 또한 하나의 용기에 본 개시내용의 화합물, 및 제2 용기에 물 또는 수용액, 사용 설명서를 포함하는 키트를 포함하며, 여기서 사용자는 화합물을 물 또는 수용액과 조합하여 하이드로겔 매트릭스를 형성한다.

[0020] 본 출원의 다른 특징 및 장점은 하기의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 본 출원의 취지 및 범위 내에서 다양한 변화 및 변형이 이 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이므로, 본 출원의 바람직한 구현예를 나타내면서 상세한 설명 및 구체적 예는 단지 예시의 방식으로 주어진다 것을 이해해야 한다.

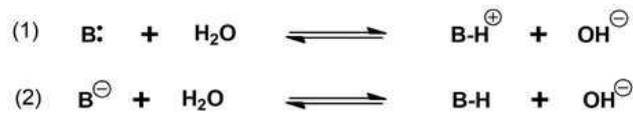
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 정의

[0022] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약염기성 중합체"는 하나 이상의 약염기성 단량체 단위를 함유하고 예를 들어 4.0 내지 10.5 범위의 pKb를 갖는 백본을 갖는 중합체를 지칭한다. 약염기성 중합체는 또한 공중합체일 수 있으며, 여기서 특정 단량체는 약염기 작용기를 보유하지 않는다.

[0023] 용어 "약염기성 단량체 단위"는 약염기성 중합체를 형성하는 데 사용되는 단량체를 지칭하며, 여기서 단량체 단위는 약염기성 작용기를 보유한다.

[0024] 약염기 작용기의 맥락에서 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약염기" 또는 "약염기성"은 하기 반응식에 나타낸 바와 같이 물을 부분적으로만 이온화하는 기, 모이어티 또는 다른 화학 구조를 지칭한다:

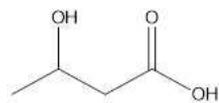


[0025] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "하이드로겔 매트릭스"는 물 또는 수용액에 용해되어 약염기성 중합체 및 BHB 사이의 강한 분자간 수소 결합 및/또는 이온 결합으로 구성된 겔 또는 매트릭스를 형성하는 본 개시내용의 화합물을 지칭하며, 여기서 매트릭스는 추가의 케톤 생성 전구체를 흡수할 수 있다. 케톤 생성 전구체가 매트릭스에 혼입되면 불쾌한 맛이 억제된다.

[0027] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "섭취가능"은 부작용이 거의 없거나 또는 무시할 수 있는 인간과 같은 대상체에 투여될 수 있는 약염기성 중합체를 지칭한다.

[0028] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "비소화성"은 대상체의 위장관 분비물에 의한 소화 거의 또는 완전히 저항하고 체내에서 배설되는 약염기성 중합체를 지칭한다.

[0029] 본원에 사용된 바와 같은 용어 β-하이드록시부티르산(BHB)은 하기 구조를 갖는 화합물을 지칭하고 이의 모든 입체이성질체를 포함한다:



[0030] 본 개시내용의 조성물

[0032] 본 개시내용은 β-하이드록시부티르산 및 약염기성 중합체의 섭취가능하고 입에 맞는 케톤 생성 화합물에 관한 것이다. 일 구현예에서, 약염기성 중합체는 약염기 작용기를 포함하는 단량체로 구성되고, 각각의 약염기 작용기 및 BHB 사이의 몰비는 약 1:1이다. 추가의 구현예에서, β-하이드록시부티르산 및 약염기성 중합체를 포함하는 화합물(약 1:1 비율)은 물에 용해될 때 하이드로겔-매트릭스를 형성하여 BHB를 매트릭스 내에 가두어 화합물이 경구로 투여될 때 BHB의 불쾌한 맛을 억제하도록 한다. 추가의 구현예에서, 하이드로겔-매트릭스는 BHB의

이량체, 삼량체, 사량체 및 올리고머, BHB의 중합체, 1,3-부탄디올 및/또는 아세토아세트산 또는 이의 에스테르를 포함하는 추가 BHB와 같은 추가의 케톤 생성 전구체를 흡수 및/또는 혼입할 수 있고, 여기서 매트릭스는 BHB 및/또는 다른 전구체의 맛 중화를 유지한다. 추가의 구현예에서, 섭취 시, 본 개시내용의 화합물은 대상체에서 흡수되고 케톤 생성을 상승시키는 BHB를 방출하는 반면, 약염기성 중합체는 몸에 의해 흡수되지 않고 배설된다.

[0033] 본 개시내용의 일 구현예에서, 하기를 포함하는 화합물이 포함된다:

[0034] (i) 3-하이드록시부티르산(β -하이드록시부티르산); 및

[0035] (ii) 약염기 작용기를 포함하는 약염기성 중합체.

[0036] 일 구현예에서, 약염기성 중합체는 약염기 작용기를 포함하고, 화합물에서 약염기 작용기 및 BHB 사이의 몰비는 약 1:1이다. 일부 구현예에서, BHB 및 약염기성 중합체를 포함하는 화합물은 약산 약염기 염 화합물(이온성 화합물) 또는 약산 약염기 완충 염 화합물이다.

[0037] 추가의 구현예에서, 본 개시내용은 또한 하기를 포함하는 하이드로겔을 포함하며:

[0038] (i) β -하이드록시부티르산(BHB); 및

[0039] (ii) 약염기 작용기를 포함하는 약염기성 중합체;

[0040] 여기서 BHB 및 약염기 작용기의 몰비는 적어도 약 1:2이고 하이드로겔 매트릭스를 형성하기에 적합하다.

[0041] 추가의 구현예에서, 하이드로겔 매트릭스에서, BHB는 강한 분자간 상호작용의 매트릭스 내에 포획되며, 대상체에 투여 시 대체 에너지 기질로서 사용되거나 또는 케톤체의 혈중 농도를 상승시킨다. 일부 구현예에서, 케톤체의 상승은 신체 및 인지 능력의 향상 및 케토시스가 수반되는 의학적 병태의 예방, 개선 또는 치료로 이어진다. 일 구현예에서, 복합체를 대상체에 투여할 때 혈류 내 케톤 농도가 증가한다.

[0042] 일 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 동반된 약염기성 중합체가 혈류 및 조직에서 BHB의 방출 시 배설되기 때문에, 대상체가 미네랄 부하가 최소이거나 또는 없이 상당한 양의 BHB를 섭취하도록 한다.

[0043] 일 구현예에서, 약염기성 중합체는 약염기 작용기를 포함하고, 중합체의 각 약염기 작용기 및 BHB 사이의 몰비는 약 1:1이다. 추가의 구현예에서, BHB는 약염기 중합체의 약염기성 작용기에 수소-결합된다. 일부 구현예에서, BHB 및 약염기성 중합체를 포함하는 화합물은 약산 약염기 염 화합물(이온성 화합물) 또는 약산 약염기 완충 염 화합물이다. 약염기 완충 염은 약산, 및 약염기 및 이들의 짝산 및 짝염기 쌍이 존재하는 염 조성물로 정의된다. 추가의 구현예에서, BHB의 몰비가 약염기 단량체보다 큰 조성물에서, 조성물은 기재된 바와 같이 1:1 화합물을 암시적으로 함유하며, 여분의 BHB는 화합물에 H-결합되어 있거나(예를 들어 2:1), 또는 BHB가 더 적을 때, 여분의 약염기 단량체는 자유 형태로 남아있거나 또는 반응하지 않는다.

[0044] 일 구현예에서, BHB는 D 및 L의 라세미 혼합물; 또는 혼합물 D 이성질체가 풍부한(즉, > 50%) 화합물 또는 순수한 D-BHB 이소형이다.

[0045] 추가의 구현예에서, β -하이드록시부티르산 및 약염기성 중합체의 화합물은 물에 용해될 때 하이드로겔 매트릭스를 형성하고, 추가의 케톤 생성 전구체를 흡수할 수 있다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 물 중 β -하이드록시부티르산 및 물에 약염기성 중합체의 하이드로겔 매트릭스, 및 추가 BHB와 같은 추가의 케톤 생성 전구체를 포함하는 조성물을 포함하며, 여기서 추가 BHB의 맛은 또한 하이드로겔 매트릭스 내에 포획된 결과로 중화된다. 일 구현예에서, 하이드로겔 매트릭스는 추가의 BHB를 흡수하여 BHB가 약 1 초과 : 1, 또는 약 2 초과 : 1(BHB:약염기 작용기), 또는 5 초과 : 1, 또는 약 10:1의 몰비로 하이드로겔 매트릭스에 존재하도록 한다. 다른 구현예에서, 하이드로겔 매트릭스는 폴리- β -하이드록시부티르산과 같은 다른 케톤 생성 전구체를 흡수할 수 있으며, 여기서 폴리- β -하이드록시부티르산(polyBHB)은 이량체, 삼량체, 사량체 또는 올리고머(또는 폴리-BHB의 다른 가수분해된 생성물)이며, 여기서 올리고머 내 BHB 잔기의 수는 단쇄 올리고머로서 약 5 개 내지 약 20 개이고, 중쇄 올리고머의 경우 약 21 개 내지 약 50 개이다. 추가의 구현예에서, polyBHB는 50 개 초과 BHB 잔기를 갖는 장쇄 중합체이다. 또 다른 구현예에서, 조성물에 포함된 케톤 생성 전구체는 1,3-부탄디올, 또는 아세토아세트산이다.

[0046] 일 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 화학식 [(약염기성 중합체)⁺(BHB)⁻]_x를 가지며, 여기서 변수 "x"는 약 2 내지 약 1000 범위일 수 있고, 약염기성 중합체는 약염기 작용기를 포함한다. 일 구현예에서, BHB 및 약염기성 중합체의 약염기 작용기는 약 1:1 내지 약 1:2(BHB:약염기 작용기)의 비로 존재한다.

[0047] 일 구현예에서, 약염기성 중합체는 섭취가능한 중합체이다. 또 다른 구현예에서, 약염기성 중합체는 비소화성이다. 일 구현예에서, 약염기성 중합체는 폴리사카라이드이다.

[0048] 일부 구현예에서, 약염기성 중합체는 약 4.0 내지 10.5의 pKb를 갖는 약염기성 단량체 단위(약염기 작용기를 가짐)로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 약염기성 중합체는 약염기성 모이어티를 갖지 않는 단량체로 추가로 구성된 공중합체이다.

[0049] 일 구현예에서, 약염기성 중합체는 키토산, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸키토산, 알기네이트, 단백질 및 폴리펩티드, 예컨대 폴리리신, 및 카르복실산 및/또는 카르복실레이트 기를 함유하는 다른 폴리사카라이드, 예컨대 글루쿠론산, 이의 혼합물 또는 이의 유도체이다. 일 구현예에서, 약염기성 중합체는 약 6.42의 pKb를 갖는 글루코사민 잔기를 갖는 키토산이다. 또 다른 구현예에서, 약염기성 중합체는 약 9.70의 pKb를 갖는 카르복시메틸 잔기를 갖는 카르복시메틸셀룰로스이다. 일 구현예에서, 약염기성 중합체는 나트륨 카르복시메틸셀룰로스이다.

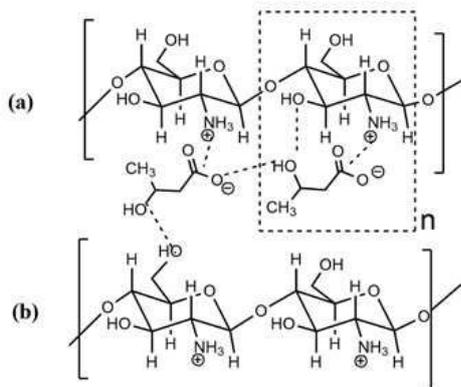
[0050] 일 구현예에서, 약염기성 단량체 단위는 약염기 작용기 예컨대 카르복시메틸 기, 카르복실산 기, 카르복실레이트 기, 아민 기, 포스페이트 기 또는 이의 유도체(예컨대 포스포로아미드), 또는 술페이트 및 술페이트를 포함한다.

[0051] 일 구현예에서, 키토산은 화학식 [(glucNH₂)_n(glucNHAc)_m]을 가지며, 여기서 (glucNH₂)는 글루코사민 잔기이고, (glucNHAc)는 N-아세틸글루코사민 잔기이다. 추가의 구현예에서, 변수 "m"은 총 잔기 n + m의 0% 내지 약 30%로 달라질 수 있다(n은 약 70% 내지 약 100%임). 일부 구현예에서, 잔기의 수 n + m의 수는 이량체, n + m = 2; 삼량체, n + m = 3; n + m이 4 내지 50인 올리고머 및 n + m이 9kD 내지 300kD 사이의 질량 범위에 상응하는 고급 중합체로 달라질 수 있다. 일부 구현예에서, n + m은 2 내지 약 1000의 정수이다.

[0052] 일부 구현예에서, 카르복시메틸셀룰로스(CMC)는 화학식 {[glu(CH₂CO₂)_xM_x]_n(glu)_m}을 가지며, 여기서 [glu(CH₂CO₂)_xM_x]는 카르복시메틸 글루코스 잔기이고, 여기서 카르복시메틸화의 정도, x = 1 또는 2 또는 3이고 M은 전하, +1 또는 +2 또는 +3을 갖는 양이온일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 글루코스 잔기(glu), m은 총 잔기 n + m의 30% 내지 0%로 달라질 수 있다(n은 약 70% 내지 약 100%임). 일부 구현예에서, 잔기의 수, n + m은 이량체, n + m = 2; 삼량체, n + m = 3; n + m이 4 내지 50인 올리고머 및 n + m이 9kD 내지 300kD 사이의 질량 범위에 상응하는 고급 중합체로 달라질 수 있다. 일부 구현예에서, n + m은 2 내지 약 1000의 정수이다.

[0053] 일 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 **반응식 1**에 나타난 바와 같이 약염기성 중합체가 키토산인 경우 하기 구조를 갖는다.

[0054] **반응식 1**



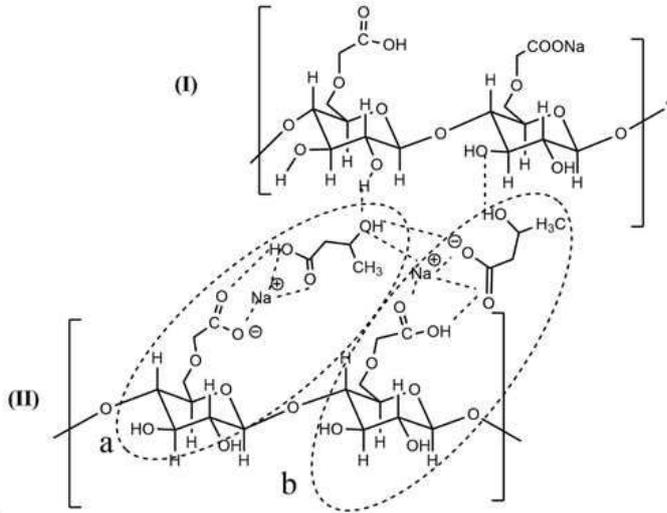
[0055]

[0056] 일 구현예에서, **반응식 1**을 참조하여, 1:1 몰 비(BHB:약염기 작용기(NH₂))의 키토산 BHB 화합물의 매트릭스에서 두 가지의 수많은 가능한 H-결합 및 이온 상호작용을 나타낸다. 반응식 1은 키토산, [(glucNH₂)_n(glucNHAc)_m]에서 유래된 화합물을 나타내며, 여기서 m = 0이고, 화학식 [(glucNH₃⁺)(BHB⁻)_x]로 표시되며, 여기서 "x"는 약 2 내지 약 1000 범위일 수 있다. 반응식 1은 키토산-BHB의 기본 반복 단위를 나타내고, (a)에서 인접한 BHB 잔기가 이온 및 H-결합 상호작용을 통해 상호작용하여 비공유 BHB 구조로 이어지는 것을 나타내는 반면, (b)는 BHB

가 인접한 키토산 쇠와 상호작용 하여 복합체의 매트릭스 구조로 이어지는 것을 나타낸다.

[0057] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 복합체는 **반응식 2**에 나타난 바와 같이 약염기성 고분자가 CMC인 경우 하기 구조를 갖는다.

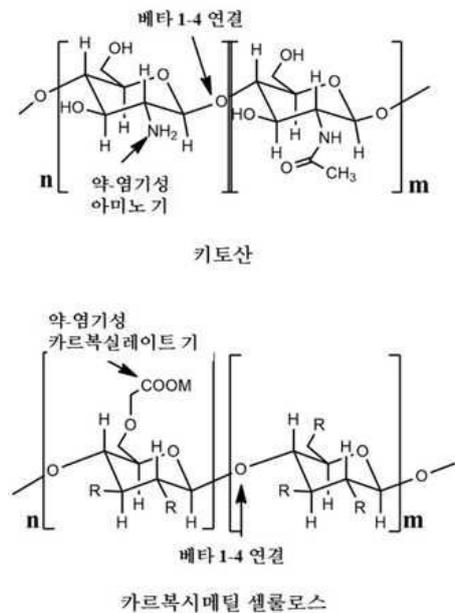
[0058] **반응식 2**



[0059] 일 구현예에서, **반응식 2**를 참조하여, 1:1의 몰비(BHB:약염기성 작용기)의 CMC-BHB 화합물의 복합체의 매트릭스에서 두 가지의 수많은 가능한 H-결합 및 이온 상호작용을 나타낸다. **반응식 2**는 CMC, $[(\text{glu}(\text{CH}_2\text{CO}_2)_m)_x(\text{glu})_n]$ 을 나타내며, 여기서 $m = 0$, 및 $x = 1$ 이고, 화학식 $\{(\text{glu}(\text{CH}_2\text{CO}_2)_m)(\text{BHB})\}_a[(\text{glu}(\text{CH}_2\text{CO}_2)_m)(\text{BHB})]_b$ 로 표시되며, 여기서 "a + b"는 약 2 내지 약 1000 범위이다. 일 구현예에서, M은 나트륨과 같은 미네랄 이온이다. **반응식 2**의 타원형 고리 내에는 CMC-BHB의 기본 반복 단위가 표시되고, (I)에서는 인접한 BHB 잔기가 이온 및 H-결합 상호작용을 통해 상호작용하여 비공유 폴리-BHB 구조로 이어지는 것을 나타내는 반면, (II)는 BHB가 인접한 CMC 쇠와 상호작용하여 복합체의 매트릭스 구조로 이어지는 것을 나타낸다.

[0061] 또 다른 구현예에서, **반응식 3**은 약염기성 중합체 키토산 및 카르복시메틸셀룰로스의 변이를 나타낸다.

[0062] **반응식 3**



[0063] 일 구현예에서, 약염기성 중합체, 예컨대 키토산 및 CMC는 하이드록실 기 및 약염기 작용기로 인해 강한 수소

[0064]

결합 및 이온 상호작용을 형성한다. 일 구현예에서, 복합체의 구조는 중합체 백본으로부터의 하이드록실 기 및 약염기 작용기가 다중 BHB 분자와 상호작용하는 것을 나타낸다. 일 구현예에서, 중합체 및 BHB 사이의 상호작용은 강한 분자간 수소 결합 및 이온 결합이다. 일 구현예에서, 하이드록실 및 약염기 작용기의 조직화는 주형으로 작용하고 결국 BHB를 비공유 중합체 유사 어셈블리로 조직화한다.

[0065] 추가의 구현예에서, 비공유 중합체성 복합체는 분자간 수소 및 이온 결합의 네트워크, 즉 BHB의 카르복실 기 및 베타-하이드록실 기, 및 중합체 골격의 많은 하이드록실 및 약염기 기에 의해 지지된다. 따라서 일 구현예에서, 복합체는 중합체 주형에 의해 조직화된 수소 결합 및 이온 결합의 매트릭스이다.

[0066] 추가의 구현예에서, 복합체는 약산 및 약염기 작용기를 가지고 있으므로 중합체성 완충제이다. 일 구현예에서, 이 중합체성 완충제는 단량체성 약산 약염기 혼합물의 매우 농축된 완충제와 유사하다. 화합물의 매트릭스 구조와 조합된 완충 특성은 케톤 보충제로서 적용에 유리한 특징을 나타낸다. 일 구현예에서, 화합물의 완충 능력은 최대 5 배 BHB와 혼합될 때 약 3.0 내지 약 8.0, 예를 들어 4.5 ± 1.0 의 pH 범위를 갖는 기호성 제형을 제공할 수 있다.

[0067] 본 개시내용의 다른 구현예에서, 산성 영양소는 약염기성 중합체가 예를 들어 키토산과 같은 질소 잔기를 갖는 경우, 염기성 잔기의 분율로 약염기성 중합체를 반응시킴으로써 키토산(glucNH_2)으로 혼입시켜 글루코스암모늄 염을 형성할 수 있다. 일 구현예에서, 영양소 (A)를 운반하는 글루코스암모늄 잔기는 $(\text{glucNH}_3^+)_d\text{A}$ 로 나타낼 수 있으며, 여기서 A는 전하 -1 또는 -2 또는 -3을 가질 수 있고 d는 1, 2, 3일 수 있다. 일 구현예에서, 영양소 A는 아미노산, 지방산 및 이의 조합과 같은 산성 분자의 음이온 또는 카르복실레이트, 술페이트, 술포 또는 포스페이트를 보유하거나 또는 이들 기로부터 유래되는 영양소 분자이다. 일 구현예에서, 글루코사민(glucNH_2)에서 $(\text{glucNH}_3^+)_d\text{A}$ 로의 전환율은 50% 내지 0%로 달라질 수 있다.

[0068] 다른 구현예에서, 약염기성 중합체가 카르복실레이트 잔기(또는 다른 음이온성 잔기)를 가질 때, 카르복시메틸 글루코스 잔기, $[\text{glu}(\text{CH}_2\text{CO}_2)_x\text{M}_x]$ 의 일부 잔기에서 미네랄 양이온, M(여기서 $\text{M} = \text{Na}^+$)의 분율로 다른 미네랄 영양소 또는 유기 영양 양이온과 교환하여 이들 영양소를 CMC 중합체에 혼입시킨다. 일부 구현예에서, 카르복시메틸 잔기는 $(\text{glu}(\text{CH}_2\text{CO}_2)_xB)$ 로 나타낼 수 있으며, 여기서 $x =$ 영양 양이온의 전하에 대한 것이고 B는 전하 +1 또는 +2 또는 +3 또는 4를 갖는 영양 양이온이고 x 는 1, 2, 3, 4일 수 있다. 일 구현예에서, 영양소 B는 (i) K, Na, Ca, Mg 등의 미네랄 이온, (ii) Fe, Cr, Mn 등과 같은 미량 영양소 이온 및 (iii) 아미노산 등과 같은 유기물 기반 영양 양이온 또는 질소 염기를 함유하는 영양소이다. 일 구현예에서, $[\text{glu}(\text{CH}_2\text{CO}_2)_x\text{M}_x]$ 에서 $[\text{glu}(\text{CH}_2\text{CO}_2)_xB]$ 까지의 전환율은 약 50% 내지 0% 범위이다.

[0069] 본 개시내용의 일 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 신맛 또는 감귤 맛을 보유하는 반면, 순수한 BHB 용액은 구역질 나고 약염기성 중합체는 약간 쓴 맛을 갖는다(이의 기본 구조와 일치). 일 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 BHB를 함유하는 조성물의 개선된 기호성을 갖는다.

[0070] 본 개시내용의 일 구현예에서, 약염기성 중합체는 β -하이드록시부티르산과의 산/염기 반응에서 반응하기 때문에, 화합물은 약산 약염기 염을 형성한다. 일 구현예에서, 약염기성 중합체가 카르복실레이트 기인 경우, 중합체는 카복실레이트 기가 BHB 산과 반응하여 약산 약염기 완충 염에 대해 반응하는 카르복실산($-\text{COOH}$) 및 카복실레이트(COO^-) 기를 모두 가지며 여기서 산 및 상응하는 짝염기는 CMC 및 BHB 둘 다 존재한다. 또 다른 구현예에서, 약염기성 중합체가 키토산인 경우, 아민 기는 염기성 작용기로서 작용하여 BHB-산과 반응하여 약산 약염기 염을 형성한다.

[0071] 일 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 중합체 매트릭스 내에 BHB를 보유하고 BHB가 매트릭스로부터 빠져 나가는 것을 방지하는 안정한 매트릭스이다. 따라서, 일 구현예에서, 안정한 복합체는 식품 등을 위한 조성물로 제형화될 때 개선된 기호성을 유지한다.

[0072] 일 구현예에서, BHB의 맛 억제력을 유지하는 물 또는 수용액 중 화합물 및/또는 하이드로겔의 용해 결과로서 BHB의 농도는 적어도 약 1.0%, 적어도 약 2.0%, 적어도 약 3.0%, 적어도 약 5.0%, 적어도 약 6.0%, 적어도 약 7.0%, 적어도 약 10.0%, 적어도 약 15.0%, 적어도 약 20.0%, 적어도 약 25.0%, 적어도 약 30.0%, 적어도 약 40.0%, 적어도 약 50.0%, 적어도 약 60.0%, 적어도 약 70.0%(중량/부피)이다. 일 구현예에서, BHB의 맛 억제력을 유지하는 물 또는 수용액 중 화합물 및/또는 하이드로겔의 용해 결과로서 BHB의 농도는 약 1.0%-70.0%, 약

1.0%-60.0%, 약 1.0-50.0%, 약 1.0%-40.0%, 약 2.0%-30.0%, 약 3.0%-20.0%, 약 5.0%-10.0%, (중량/부피)이다. 다른 구현예에서, BHB의 맛 억제력을 유지하는 물 또는 수용액 중 화합물 및/또는 하이드로겔의 용해 결과로서 BHB의 농도는 적어도 약 0.10 mol/L, 적어도 약 0.20 mol/L, 적어도 약 0.30 mol/L, 적어도 약 0.40 mol/L, 적어도 약 0.50 mol/L, 적어도 약 0.60 mol/L, 적어도 약 0.70 mol/L, 적어도 약 0.80 mol/L, 적어도 약 0.90 mol/L, 적어도 약 1.00 mol/L, 적어도 약 1.50 mol/L, 적어도 약 2.00 mol/L, 적어도 약 3.00 mol/L, 또는 적어도 약 5.00 mol/L이다. 다른 구현예에서, BHB의 맛 억제력을 유지하는 물 또는 수용액 중 화합물 및/또는 하이드로겔의 용해 결과로서 BHB의 농도는 약 0.10-5.00 mol/L, 약 0.10-3.00 mol/L, 약 0.10-2.00 mol/L, 약 0.10-1.00 mol/L, 또는 약 0.30-0.80 mol/L이다. 추가의 구현예에서, CMC 또는 키토산과 같은 약염기성 중합체는 적어도 약 0.10%, 적어도 약 0.5%, 적어도 약 1.0%, 적어도 약 2.0%, 적어도 약 3.0%, 적어도 약 4.0%, 적어도 약 5.0%, 적어도 약 10.0%, 적어도 약 20.0%, 또는 적어도 약 25.0%, (중량/부피)의 수용액 중 화합물 내의 농도로 존재한다. 추가의 구현예에서, CMC 또는 키토산과 같은 약염기성 중합체는 약 0.10-25.0%, 약 0.1%-10.0%, 약 0.1-5.0%, 또는 약 1.0-5.0%(중량/부피)의 수용액 중 화합물 내의 농도로 존재한다.

[0073] 다른 구현예에서, 화합물은 고체 형태로 존재하고 초콜릿 바, 구운 식품, 사탕과 같은 고체 투여 형태에 유용하며 맛 억제력을 유지하는 BHB의 농도는 적어도 약 1.0%, 적어도 약 2.0%, 적어도 약 3.0%, 적어도 약 5.0%, 적어도 약 10.0%, 적어도 약 15.0%, 적어도 약 20.0%, 적어도 약 25.0%, 적어도 약 30.0%, 적어도 약 40.0%, 적어도 약 50.0%, 적어도 약 60.0%, 적어도 약 70.0%, 적어도 약 80.0%(중량/중량)이다. 추가의 구현예에서, 화합물은 고체 형태로 존재하고 초콜릿 바, 구운 식품, 사탕과 같은 고체 투여 형태에 유용하며, 맛 억제력을 유지하는 BHB의 농도는 약 1.0-80.0%, 약 1.0-50.0%, 약 5.0-50%, 약 10.0-40.0%, 또는 약 20.0-30.0%(중량/무게)이다. 추가의 구현예에서, CMC 또는 키토산과 같은 약염기성 중합체는 적어도 약 1.0%, 적어도 약 2.0%, 적어도 약 3.0%, 적어도 약 4.0%, 적어도 약 5.0%, 적어도 약 5.0%, 적어도 약 6.0%, 적어도 약 7.0%, 적어도 약 10.0%, 적어도 약 20.0%, 또는 적어도 약 25.0%(중량/중량)의 고체 화합물 내의 농도로 존재한다. 추가의 구현예에서, CMC 또는 키토산과 같은 약염기성 중합체는 약 1.0-25.0%, 약 1.0-10.0%, 또는 약 5.0-10.0%(중량/중량)의 고체 화합물 내의 농도로 존재한다.

[0074] 본 개시내용은 또한 쓴맛과 관련된 BHB의 맛을 차폐하는 방법을 포함하며, 약염기성 중합체를 제공하는 단계, 예를 들어 15-50°C 사이의 온도에서 물과 같은 수용액에서 중합체를 혼합하는 단계 및 균일한 현탁액을 수득하는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 현탁액을 교반시켜 투명한 용액을 수득한다. BHB를 물에 용해하고 약염기성 중합체 현탁액에 천천히 첨가하고, 임의적으로 교반하면서 용액을 35°C와 같은 15-50°C 사이의 온도로 유지한다. 점성 액체를 수득하고, 예를 들어 약 1-4 시간 동안 실온에서 유지하고, 액체를 건조시켜 매트릭스로서 화합물을 수득한다.

[0075] 다른 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 BHB를 예를 들어 25°C와 같은 약 15-50°C의 온도에서 물에 용해시키고 격렬하게 교반하면서 약염기성 중합체를 천천히 첨가하여 탁한 액체를 수득함으로써 수득한다. 추가 1-4 시간 동안 교반시켜 탁한 액체를 수득한 다음 건조시켜 매트릭스로서 화합물을 수득한다.

[0076] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 매트릭스를 수득하기 위해 BHB 및 약염기성 중합체를 포함하는 조성물을 포함하며, 여기서 조성물은 BHB의 불쾌한 맛이 실질적으로 없다.

[0077] **의학적 치료 방법 및 화합물 및/또는 하이드로겔의 용도**

[0078] 본 개시내용의 일 구현예에서, 본 개시내용의 화합물 및/또는 하이드로겔은 대상체에게 투여된 경우 혈류 내 케톤 수준을 증가시키는 데 유용하다. 추가의 구현예에서, 화합물 또는 하이드로겔은 식료품, 음료, 주류, 식품 보충제, 식이 보충제, 기능성 식품, 약효 식품 또는 의약품의 제조를 위해 제형화된다.

[0079] 다른 구현예에서, 화합물 및/또는 하이드로겔은 포유동물에서 케토시스를 촉진하기 위한 식료품, 음료, 주류, 식품 보충제, 식이 보충제, 기능성 식품, 약효 식품 또는 의약품의 제조를 위해 제형화된다.

[0080] 다른 구현예에서, 화합물 및/또는 하이드로겔은 포유동물에서 체중 감소를 촉진하거나 또는 식욕을 억제하기 위한 식료품, 음료, 주류, 식품 보충제, 식이 보충제, 기능성 식품, 약효 식품 또는 의약품의 제조를 위해 제형화된다.

[0081] 다른 구현예에서, 화합물 및/또는 하이드로겔은 포유동물에서 신경변성 병태를 예방 또는 치료하기 위한 식료품, 음료, 주류, 식품 보충제, 식이 보충제, 기능성 식품, 약효 식품 또는 의약품의 제조를 위해 제형화된다.

[0082] 다른 구현예에서, 화합물 및/또는 하이드로겔은 포유동물에서 외상성 뇌 손상을 예방 또는 치료하기 위한 식료

품, 음료, 주류, 식품 보충제, 식이 보충제, 기능성 식품, 약효 식품 또는 의약품의 제조를 위해 제형화된다.

- [0083] 다른 구현예에서, 화합물 및/또는 하이드로겔은 근육 손상 또는 근육 피로으로 인한 병태를 치료하기 위한 식료품, 음료, 주류, 식품 보충제, 식이 보충제, 기능성 식품, 약효 식품 또는 의약품의 제조를 위해 제형화된다.
- [0084] 다른 구현예에서, 화합물 및/또는 하이드로겔은 암의 예방 또는 치료 개선을 위한 식료품, 음료, 주류, 식품 보충제, 식이 보충제, 기능성 식품, 약효 식품 또는 의약품의 제조를 위해 제형화된다.
- [0085] 다른 구현예에서, 화합물 및/또는 하이드로겔은 혈당 수치를 조절하거나 또는 낮추기 위한 식료품, 음료, 주류, 식품 보충제, 식이 보충제, 기능성 식품, 약효 식품 또는 의약품의 제조를 위해 제형화된다.
- [0086] 다른 구현예에서, 화합물 및/또는 하이드로겔은 우유 생산 동물에서 우유의 품질 및 생산을 개선하고, 조류에서 알의 품질 및 생산을 개선하고, 육류 생산 동물에서 육류의 품질 및 생산을 개선하기 위해 동물 사육에서 동물 사료 제품 또는 첨가제의 제조를 위해 제형화된다.
- [0087] 추가의 구현예에서, 본 개시내용의 화합물 및/또는 하이드로겔은 치료 유효량의 화합물의 투여를 통해 혈중 케톤 수준을 상승시키고 유지하여, 예를 들어 경구 투여 시 혈중 케톤의 빠르고 지속적인 상승을 초래한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물 및/또는 하이드로겔의 일부로서 투여되는 경우 약 1 그램 내지 약 50g의 BHB가 대상체에 투여된다. 추가의 구현예에서, 복합체의 투여는 환자 또는 대상체에 대해 빠르고 지속적인 케토시스 상태를 초래한다.
- [0088] 일 구현예에서, 본 개시내용의 화합물 및/또는 하이드로겔은 태아 알코올 증후군 장애를 치료하는 데 유용하다.
- [0089] 일부 구현예에서, 화합물 및/또는 하이드로겔은 체중 감소 또는 고혈당 또는 II형 당뇨병의 치료에 유용하다. 추가의 구현예에서, 화합물 또는 하이드로겔은 체중 감소, 인지 능력 또는 뇌 기능 향상, 운동 능력 향상 및 전반적인 대사 건강 향상에 사용된다.
- [0090] 다른 구현예에서, 화합물의 투여 결과로 유도된 케토시스는 식욕을 억제하고, 체중 감소를 유도하고, 운동 지구력을 증가시키고, 혈당 농도를 조절하고, 간질 및/또는 당뇨병을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0091] 일부 구현예에서, 화합물 및/또는 하이드로겔은 예를 들어, 경구로, 예를 들어 음료로, 하루에 한 번, 하루에 두 번, 하루에 세 번 이상 투여된다.
- [0092] 추가의 구현예에서, 화합물 및/또는 하이드로겔은 정제, 캡슐, 분말 혼합물, 또는 즉석 음료 액체, 또는 당업계에 널리 알려진 임의의 다른 제형으로 제형화된다.
- [0093] 일부 구현예에서, 화합물 및/또는 하이드로겔은 환자 또는 대상체에 투여되고, 환자는 인간, 고릴라, 원숭이, 설치류 등을 포함하는 동물계의 임의의 구성원을 의미한다.
- [0094] 본 개시내용은 또한 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 및/또는 하이드로겔을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 케토시스를 유도하는 방법을 포함하며, 여기서 화합물 및/또는 하이드로겔은 BHB의 맛 억제를 유지한다. 또 다른 구현예에서, 화합물 및/또는 하이드로겔은 적어도 약 1.0%, 적어도 약 2.0%, 적어도 약 3.0%, 적어도 약 5.0%, 적어도 약 6.0%, 적어도 약 7.0%, 적어도 약 10.0%, 적어도 약 15.0%, 적어도 약 20.0%, 적어도 약 25.0%, 적어도 약 30.0%, 적어도 약 40.0%, 적어도 약 50.0%, 적어도 약 60.0%, 적어도 약 70.0%(중량/부피)의 효과적인 BHB 농도를 제공하고 여전히 맛 억제를 유지하기 위한 양(화합물 및/또는 하이드로겔의 일부)으로 투여된다. 다른 구현예에서, 화합물 및/또는 하이드로겔은 적어도 약 1 g/L, 적어도 약 2 g/L, 적어도 약 5g/L, 적어도 약 10g/L, 적어도 약 15 g/L, 적어도 약 20 g/L, 적어도 약 30 g/L, 적어도 약 50g/L, 적어도 약 100 g/L, 적어도 약 200 g/L, 또는 적어도 약 400 g/L의 효과적인 BHB 농도를 제공하기 위한 양(화합물 및/또는 하이드로겔의 일부)으로 투여된다.
- [0095] 일 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 단리된 화합물 또는 용액(하이드로겔)으로 투여될 수 있거나, 또는 화합물은 제형의 일부로 투여될 수 있다.
- [0096] 화합물은 초콜릿 바, 젤리, 구운 식품과 같은 식용 고체로, 또는 화합물 및/또는 하이드로겔을 함유하는 음료로, 또는 정제(예를 들어 플래시, 저작성, 협착, 설하, 비등성 또는 단순 삼킴), 캡슐(경피 또는 연피), 알약, 과립, 분말(벌크 분말 또는 분할 분말), 경구 현탁액, 시럽, 엘릭시르, 경구 점적약, 에멀전(수중유 또는 유중수), 패스틸, 로젠지와 같은 경구 고체, 반고체, 또는 액체 약제학적 조성물로 대상체에 투여하기 위한 조성물로 제형화될 수 있다.

- [0097] 이들을 함유하는 화합물 및 조성물은 약제학적으로 유용한 조성물을 제조하기 위한 알려진 방법에 따라 제형화 될 수 있다. 제형은 당업자에게 널리 알려져 있고 쉽게 이용가능한 다수의 공급원에 기재되어 있다. 예를 들어, *Remington's Pharmaceutical Science* (Martin 1995)는 화합물과 관련하여 사용될 수 있는 제형을 기재한다. 투여에 적합한 제형은 예를 들어, 산화방지제, 완충제, 세균발육저지제, 및 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다.
- [0098] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 및/또는 조성물은 또한 하나 이상의 영양 기질, 예컨대 유리 아미노산, 아미노산 대사산물, 비타민, 미네랄, 전해질 및 대사 최적화 제, 예컨대 NADH, 가용성 유비퀴놀, 테트라하이드로비오페데린, α -케토글루타르산, 카르니틴, 및/또는 α 리포산, 영양 보조인자, 칼슘 β -메틸- β -하이드록시부티레이트, 아르기닌 α -케토글루타레이트, 나트륨 R- α 리포산, 티아민, 리보플라빈, 니아신, 피리독신, 아스코르브산, 시트르산, 말산, 나트륨 벤조에이트, 칼륨 소르베이트, 아세솔팜 K, 아스파탐, 잔탄 검, 또는 이의 조합을 포함할 수 있다. 미토콘드리아 기능을 보조하기 위한 영양 보조인자의 비제한적인 예는 R- α 리포산, 아세틸-L-카르니틴, 케토이소카프로에이트, α -케토글루타레이트, α -하이드록시이소카프로에이트, 크레아틴, 분지쇄 아미노산(류신, 이소류신, 발린), β -하이드록시- β -메틸부티레이트(FMB), 비타민 B, 비타민 C, 가용성 유비퀴놀, 및 카르니틴을 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 하루에 400 칼로리 이하를 제공하도록 투여된다.
- [0099] 본 개시내용은 이의 구체적 구현예와 함께 기재되었지만, 많은 대안, 변형 및 변이가 당업자에게 명백하다는 것이 자명할 것이다. 따라서, 첨부된 청구범위의 취지 및 넓은 범위 내에 속하는 모든 이러한 대안, 변형 및 변이를 포괄하도록 의도된다. 게다가, 본 출원에서 임의의 참고문헌의 인용 또는 확인은 이러한 참고문헌이 본 개시에 대한 선행 기술로서 이용가능하다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0100] **실시예**
- [0101] 본 개시내용의 작동은 하기 대표적인 실시예에 의해 예시된다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 실시예의 많은 세부 사항은 여전히 본원에 기재된 개시내용을 실시하면서 변경될 수 있다.
- [0102] **실시예 1 - 카르복시메틸-BHB의 합성**
- [0103] 글루코스의 카르복시메틸화 정도를 1로 취하였으므로 단량체의 분자량은 242.2 g/mol이었다. 나트륨-CMC(1.38g, 5.7 mmol) 분말을 둥근 바닥 플라스크(150 mL)에 함유된 빠르게 교반되는 온수(35°C, 45 mL)에 첨가하여 균일한 현탁액을 획득하였다. 45 내지 60 분 동안 현탁액을 교반하여 투명한 용액을 획득하였다. BHB(0.62g, 6.0 mmol)를 물(5 mL)에 용해하고 이 용액을 35 C에서 유지된 나트륨-CMC 용액에 천천히 첨가하였다(15 분 간격). 반응 혼합물은 몇 분 내에 매우 점성이 되었고 4 시간 동안 실온에서 유지하였다. 플라스크를 진공 매니폴드에 부착하고 반응 혼합물의 총 질량이 더 이상 감소하지 않을 때까지(12 내지 16 시간, 1mT) 동적 진공 하에 건조시켰다. 건조 공정은 매트릭스의 형성을 강제하였고 화합물은 유리 같은 반고체 외관을 가졌다.
- [0104] **실시예 2 - 키토산-BHB의 합성**
- [0105] 물에 현탁 시 상업적인 키토산은 4 내지 6 범위의 pH를 제공하였으며, 이는 상당한 양의 글루코스암모늄 잔기의 존재를 시사한다. 키토산을 NaOH(10g 키토산/100 mL, 0.1M NaOH)에 현탁하고 25 C에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 매질 다공성 프릿을 통해 여과하고 키토산을 용리액의 pH가 중성이 될 때까지 물로 반복적으로 세척하였다. 키토산 단량체의 분자량은 161.2g/mol로 취하였다.
- [0106] BHB(0.227g, 2.2 mmol)를 둥근 바닥 플라스크(100 mL)에 함유된 물(25 mL)에 용해하였다. 플라스크를 수조(25 C)에 담그고 키토산(0.371 g, 2.3mmol) 분말을 격렬하게 교반하면서 천천히 첨가하였다(20 분 간격). 반응은 약간 발열성이고, 혼합물은 매우 탁해졌다. 교반 시(1 내지 1.5 시간) 투명한 무색 내지 희미하게 황색을 띠는 탁한 액체를 획득하였다. 플라스크를 진공 매니폴드에 부착하고 반응 혼합물의 총 질량이 더 이상 감소하지 않을 때까지(12 내지 16 시간, 1mT) 동적 진공 하에 건조시켰다. 건조 공정은 매트릭스의 형성을 강제하였고 화합물은 유리 같은 반고체 외관을 가졌다.
- [0107] **실시예 3 - 화합물의 pH**
- [0108] 순수한 BHB의 pH는 2.3 내지 2.6 사이에서 달라지며 pKa는 약 4.4이다. 그러나 순수한 BHB를 약염기성 중합체와 혼합하여 1:6 몰비(중합체:BHB)를 초과하는 화합물을 형성하는 것은, pH가 4 +/- 0.5 범위인 용액을 생성하였으며, 이는 약산/약염기 염의 완충 효과와 일치한다.

[0109] **실시예 4 - 화합물의 맛**

[0110] 약염기성 중합체를 갖는 BHB의 제형은 자유 BHB에 비해 기호성이 크게 개선되었다. 21 세에서 70 세 사이의 총 11 명의 개인은 BHB:약염기(몰비 5:1)를 갖는 제형을 적어도 3 회 맛보았다. 제형은 75 ml의 물에 희석된 총 5 그램 BHB에 달하는 조성물을 포함하였다. 참가자들에게 1에서 10까지의 척도로 제형의 맛에 점수를 매기도록 요청하였다. BHB-키토산의 경우 참가자들은 평균 7.3/10, CMC-BHB의 경우 9.2/10으로 점수를 매겼다. 모든 개인은 75 ml의 물에 희석된 5 그램의 유리 BHB를 포함하는 제형을 이전에 시험하였다. 참가자들은 유리 BHB 제형에 대해 만장일치로 평균 0/10으로 점수를 매겼고 참가자들은 소량의 75 ml 부분조차도 마실 수 없었다. 불쾌한(또는 참을 수 없는) 맛을 제외하고, 참가자들은 있는 그대로의 BHB의 불쾌함이 섭취 후 몇 시간 동안 남아 있다고 불평하였다.

[0111] **논의**

[0112] BHB를 함유하는 본 개시내용의 화합물 맛의 개선은 하이드로겔의 매트릭스 구조가 BHB의 견딜 수 없는 맛을 차폐하는 역할을 하고 있다는 것을 나타낸다. 이론에 얽매이지 않으면서, 화합물의 매트릭스는 유연한 수소 결합 네트워크를 확장시켜 BHB 분자를 통합하여 구강 내 맛 수용체로부터 BHB를 차폐하는 것으로 여겨진다. 본 개시내용의 제형에서, BHB의 양이 많음에도 불구하고, 중합체성 복합체의 맛은 좋으며, 이는 매트릭스에서 빠져 나가는 유리 BHB의 양이 적거나 또는 무시할 수 있음을 나타낸다.

[0113] **실시예 5 - 화합물 투여**

[0114] 케토시스의 시간 경과를 결정하기 위해, 시험 대상체에게 증류수에 희석된 BHB-CMC 복합체의 시험 물질을 경구로 제공하였다. 글루코스 및 BHB의 혈중 농도를 상업적으로 이용가능한 글루코스/케톤 모니터링 시스템(Abbott FreeStyle Precision Neo[®] 혈당 및 케톤 측정기)을 활용하여 정의된 시점(시험 물질의 섭취 후 0, 15, 30, 80, 120 및 240 분)에서 결정하였다.

[0115] 표 1은 연속 2 일 동안 15, 30, 60, 120 및 240 분에 150 mL의 증류수에서 10 그램 BHB 및 2 그램 CMC로 구성된 BHB-CMC 화합물을 매일 1 회 경구 투여한 후 75 kg 건강한 남성 대상체의 혈중 BHB 수준(mmol/L)을 나타낸다.

[0116] 표 2는 연속 2 일 동안 15, 30, 60, 120 및 240 분에 75 mL의 증류수에 희석된 5 그램 BHB 및 1 그램 CMC로 구성된 BHB-CMC 화합물을 매일 1 회 경구 투여한 후 85 kg 당뇨병 남성(단기 및 장기 작용 인슐린에 대해 2형) 대상체의 혈중 BHB 수준(mmol/L)을 나타낸다.

[0117] 표에서 명확하게 볼 수 있는 바와 같이, 본 개시내용의 복합체의 투여는 시험된 대상체의 혈액에서 BHB 수준을 증가시켰다.

[0118] 본 개시내용은 현재 바람직한 실시예로 간주되는 것을 참조하여 기재되었지만, 본 출원은 기재된 실시예로 제한되지 않음을 이해해야 한다. 반대로, 본 개시내용은 첨부된 청구범위의 취지 및 범위 내에 포함된 다양한 변형 및 동등한 방식을 포함하도록 의도된다.

[0119] 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 그 전문이 참조로 포함되는 것처럼 동일한 정도로 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본 개시내용의 용어가 본원에 참조로 포함된 문서에서 상이하게 정의된 것으로 밝혀진 경우, 본원에 제공되는 정의가 용어의 정의로서 역할을 한다.

[0120] **표 1 - 건강한 남성의 혈중 BHB 수준(mmol/L)**

시간 분	1 일 mmol/L	2 일 mmol/L	평균 mmol/L
0	0,2	0,1	0,15
15	0,6	0,5	0,55
30	0,8	0,7	0,75
60	1,1	1,0	1,05
120	1,0	0,9	0,95
180	0,4	0,3	0,35

[0121]

[0122] 표 2 - 당뇨병 남성의 혈중 BHB 수준(mmol/L)

시간 분	1 일 mmol/L	2 일 mmol/L	평균 mmol/L
0	0,2	0,2	0,20
15	0,5	0,5	0,50
30	0,7	0,5	0,60
60	0,8	0,6	0,70
120	0,7	0,5	0,60
180	0,3	0,3	0,30

[0123]

[0124] 참고문헌

[0125] 특허:

[0126] 미국 특허 번호 제6,323,237호

[0127] 미국 특허 번호 제8,642,654호

[0128] 미국 특허 번호 제9,138,420호

[0129] 미국 특허 공개 번호 제2003/0022937호

[0130] 미국 특허 공개 번호 제2010/0041751호

[0131] 학술지:

Kashiwaya Y, Takeshima T, Mori N, Nakashima K, Clarke K, Veech RL. (2000). D-beta-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(10):5440-4.

Veech RL. (2013) Ketone esters increase brown fat in mice and overcome insulin resistance in other tissues in the rat. *Ann N Y Acad Sci*, 1302, 42-48.

Veech, RL. (2014) Ketone ester effects on metabolism and transcription. *J Lipid Res*, 55(10), 2004-2006.

Arakawa, T., Goto, T., & Okada, Y. (1991). Effect of ketone body (d-3-hydroxybutyrate) on neural activity and energy metabolism in hippocampal slices of the adult guinea pig. *Neuroscience Letters*, 130(1), 53-56.

Hertz, L., Chen, Y., & Waagepetersen, H. S. (2015). Effects of ketone bodies in Alzheimer's disease in relation to neural hypometabolism, β -amyloid toxicity, and astrocyte function. *Journal of Neurochemistry*, 134(1), 7-20.

Youm, Y.-H., Nguyen, K. Y., Grant, R. W., Goldberg, E. L., Bodogai, M., Kim, D., Dixit, V. D. (2015). The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nature Medicine*, 21(3), 263-269.

Kumar Dutta, P., Dutta, J., & Tripathi, V. S. (2004). Chitin and chitosan: Chemistry, properties and applications. *Journal of Scientific & Industrial Research*, 63(January), 20-31.

Samoilova, M., Weisspapir, M., Abdelmalik, P., Velumian, A. A., & Carlen, P. L. (2010). Chronic in vitro ketosis is neuroprotective but not anti-convulsant. *Journal of Neurochemistry*, 113(4), 826-835.

Newman, J. C., & Verdin, E. (2014). Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 25(1), 42-52.

Wensvoort, J., Kyle, D. J., Orskov, E. R., & Bourke, D. A. (2001). Biochemical adaptation of camelids during periods where feed is withheld. *Rangifer*, 21(1), 45-48.

White, H., & Venkatesh, B. (2011). Clinical review: Ketones and brain injury. *Critical Care*, 15(219), 1-10.

[0132]

- Cox, P. J., & Clarke, K. (2014). Acute nutritional ketosis: implications for exercise performance and metabolism. *Extreme Physiology & Medicine*, 3(1), 17.
- Poff, A. M., Ari, C., Arnold, P., Seyfried, T. N., & D'Agostino, D. P. (2014). Ketone supplementation decreases tumor cell viability and prolongs survival of mice with metastatic cancer. *International Journal of Cancer*, 135(7), 1711-1720.
- Prins, M. L. (2008). Cerebral Metabolic Adaptation and Ketone Metabolism after Brain Injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 28(1), 1-16.
- Lincoln, B. C., Rosiers, C. Des, & Brunengraber, H. (1987). Metabolism of S-3-hydroxybutyrate in the perfused rat liver. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 259(1), 149-156.
- Murphy, J. J., Bastida, D., Paria, S., Fagnoni, M., & Melchiorre, P. (2016). Asymmetric catalytic formation of quaternary carbons by iminium ion trapping of radicals. *Nature*, 532(7598), 218-222.
- Gasior, M., Rogawski, M. A., & Hartman, A. L. (2006). Neuroprotective and disease-modifying effects of the ketogenic diet. *Behavioural Pharmacology*, 17(5-6), 431-9.
- Sena, S. F. (2010). Beta-hydroxybutyrate : New Test for Ketoacidosis. *Department of Pathology and Laboratory Medicine*, 4(8), 1-2.
- Yamada, T., Zhang, S.-J., Westerblad, H., & Katz, A. (2010). {beta}-Hydroxybutyrate inhibits insulin-mediated glucose transport in mouse oxidative muscle. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 299(3), E364-73.
- Laeger, T., Metges, C. C., & Kuhla, B. (2010). Role of β -hydroxybutyric acid in the central regulation of energy balance. *Appetite*, 54(3), 450-455.

[0133]