



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0127990
(43) 공개일자 2023년09월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/19 (2006.01) A61K 33/08 (2006.01)
A61K 47/36 (2017.01) A61P 31/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/19 (2013.01)
A61K 33/08 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7019775
(22) 출원일자(국제) 2021년11월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년06월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/059211
(87) 국제공개번호 WO 2022/104116
국제공개일자 2022년05월19일
(30) 우선권주장
63/112,783 2020년11월12일 미국(US)

- (71) 출원인
템플 유니버시티-오브 더 커먼웰스 시스템 오브
하이어 에듀케이션
미합중국 19122 펜실베이니아, 필라델피아 브로드
스트리트 앤드 몽고메리 애비뉴
에스에프에이 테라퓨틱스 인크.
미국, 펜실베이니아 19046, 첸킨타운, 스위트 400,
610 올드 요크 로드
(뒷면에 계속)
- (72) 발명자
페이텔슨 마크 에이
미국, 펜실베이니아 19454, 노스 웨일스, 1717 그위
네드 뷰 로드
아르주만안 알라
미국, 19006 펜실베이니아, 헌팅턴 밸리, 1638 페니
팍 로드
스펙터, 이라 씨.
미합중국, 19046 펜실베이니아, 첸킨타운, 1106 데
번 로드
- (74) 대리인
이명진

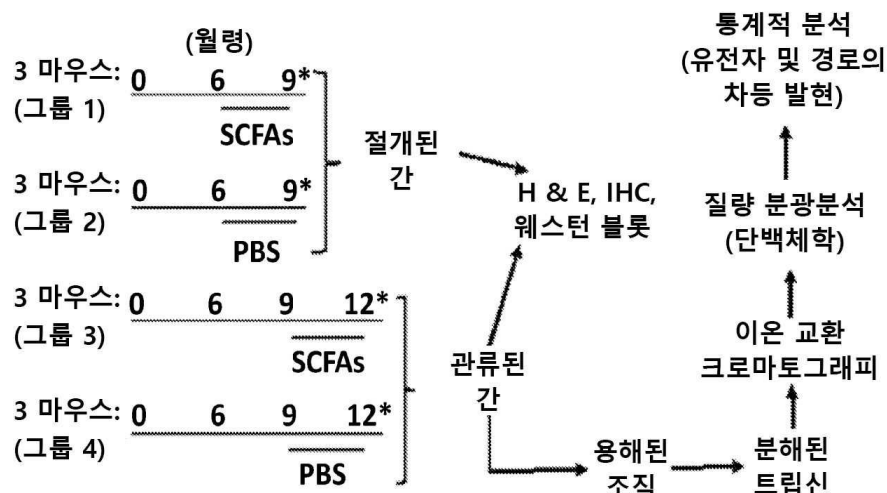
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 암 예방에서 단쇄 지방산의 용도

(57) 요약

본 개시내용은 B형 간염 바이러스 연관 간세포 암종을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 기재한다. B형 간염 바이러스(HBV)가 있는 만성 감염은 간세포 암종(HCC) 발병의 주요 위험 인자이다. HBV로 인코딩된 종양 단백질인 HBx는 숙주 유전자의 발현 및 여러 신호전달 경로의 활성을 변경한다. 단쇄 지방산은 HBx와 연관된 기능을 표적으로 하여 만성 간 질환이 HCC로 진행되는 것을 지연시키거나 차단하는 데 사용할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/36 (2013.01)

A61P 31/20 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(71) 출원인

페이텔슨 마크 에이

미국, 펜실베이니아 19454, 노스 웨일스, 1717 그위
네드 뷰 로드

아르주만얀 알라

미국, 19006 펜실베이니아, 헌팅턴 밸리, 1638 페니
팍 로드

스펙터, 이라 씨.

미합중국, 19046 펜실베이니아, 젠킨타운, 1106 데번
로드

명세서

청구범위

청구항 1

간세포 암종을 치료하는 방법으로서, 약제학적 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 약제학적 조성물은 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제1 화합물의 치료 유효량, 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제2 화합물의 치료 유효량, 및 수산화마그네슘을 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 간세포 암종은 B형 간염 바이러스 연관 간세포 암종인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 투여는 경구 투여인, 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 투여는 피하 투여인, 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 투여는 정맥내 투여인, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 제1 화합물은 부티르산인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 제1 화합물은 부티르산나트륨인, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 제1 화합물의 치료 유효량은 약 500 mg 내지 약 4000 mg인, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 제1 화합물의 치료 유효량은 약 2000 mg인, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 제1 화합물의 치료 유효량은 약 3000 mg인, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 제1 화합물의 치료 유효량은 약 4000 mg인, 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 제2 화합물은 프로피온산인, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 제2 화합물은 부티르산나트륨인, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 제2 화합물의 치료 유효량은 약 50 mg 내지 약 500 mg인, 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 제2 화합물의 치료 유효량은 약 150 mg인, 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 제2 화합물의 치료 유효량은 약 250 mg인, 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 제2 화합물의 치료 유효량은 약 400 mg인, 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 약제학적 조성물은 최대 약 0.5% (w/w)의 수산화마그네슘을 포함하는, 방법.

청구항 19

제1항에 있어서, 약제학적 조성물은 최대 약 0.3% (w/w)의 수산화마그네슘을 포함하는, 방법.

청구항 20

제1항에 있어서, 약제학적 조성물은 최대 약 0.1% (w/w)의 수산화마그네슘을 포함하는, 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 셀룰로오스인, 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 메틸셀룰로오스인, 방법.

청구항 24

제21항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스인, 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 약제학적 조성물은 장용 코팅을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 장용 코팅은 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 캡슐인, 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, 약제학적 조성물은 정제로 제형화되는, 방법.

청구항 28

제1항에 있어서, 약제학적 조성물은 캡슐로 제형화되는, 방법.

청구항 29

제1항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

발명의 설명

기술분야

상호 참조

본 출원은 2020년 11월 12일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/112,783호에 대한 이익을 주장하며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

B형 간염 바이러스(HBV)가 있는 만성 감염은 간세포 암종(HCC) 발병의 주요 위험 인자이다. HBV로 인코딩된 종양 단백질인 HBx는 숙주 유전자의 발현 및 여러 신호전달 경로의 활성을 변경한다. 항염증 및 항신생물 특성을 갖는 단쇄 지방산(SCFA)은 만성 간 질환(CLD)이 HCC로 진행되는 것을 차단할 수 있다.

참고에 의한 포함

출원에 인용된 각각의 특허, 간행물 및 비-특허 문헌은 각각 개별적으로 참조로 포함된 것처럼 전체가 참조로 본 명세서에 포함된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

일부 구현예에서, 간세포 암종을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되고, 이 방법은 약제학적 조성물을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 약제학적 조성물은 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제1 화합물의 치료 유효량, 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제2 화합물의 치료 유효량, 및 수산화마그네슘을 포함한다.

일부 구현예에서, 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제1 화합물의 치료 유효량, 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제2 화합물의 치료 유효량, 및 수산화마그네슘을 포함하는, 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시되어 있다.

일부 구현예에서, 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제1 화합물의 치료 유효량, 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제2 화합물의 치료 유효량, 및 수산화마그네슘으로 본질적으로 이루어진 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시되어 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 명세서에 기재된 HBx 형질전환 (HBxTg) 마우스 연구의 실험 단계의 개요를 보여준다.

도 2 **패널 A**는 종양 크기에 대한 SCFA 또는 PBS로 처리된 12-월령 마우스 그룹으로부터의 종양 절절의 백분율을 보여준다. **패널 B**는 PBS 처리 마우스의 큰 종양의 예를 보여준다. **패널 C**는 SCFA 처리된 마우스의 두 개의 작은 종양의 예를 보여준다.

도 3은 9-개월(**패널 A 및 B**) 및 12-개월(**패널 C 및 D**)에 평가된 간에서 표시된 병리를 갖는 마우스의 수를 보여준다.

도 4는 일차 인간 간세포 및 2개의 HBx 발현 인간 HCC 세포주에 대한 SCFA의 효과를 보여준다.

도 5는 유전자 온톨로지(GO) 생물학적 과정에 의해 배열된 PBS 대조군과 비교하여 SCFA 처리 후 HBxTg 마우스로부터의 12-월령 간에서 발현이 감소되거나 증가된 단백질의 수를 보여준다.

도 6은 도 6a 및 도 6b로 구성된다. PBS(**패널 A-C**) 또는 SCFA(**패널 D-F**)로 처리된 동물의 12-월령 마우스 간에서 HBx(**패널 A 및 D**), Dab2(**패널 B 및 E**), 정상 IgG(**패널 C**) 또는 토끼 면역전 혈청(**패널 F**)에 대한 면역조직화학 염색을 보여준다. **패널 G**는 대조군(C) 간과 비교하여 처리된 간(T)으로부터의 Dab2 및 Shoc2의 대표적인 웨스턴 블롯을 보여준다. **패널 H**는 대조군(n=12) 마우스와 비교하여 처리된(n=12) 마우스로부터 차등적으로 발현된 Dab2 및 Shoc2의 요약을 보여준다 (*P < 0.01). **패널 I**는 12-월령 HBxTg 마우스 간에서 Ras 관련 단백질에

대한 SCFA의 단백질체학 데이터 요약을 보여준다.

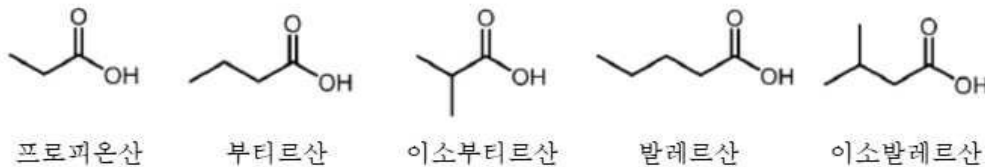
도 7 패널 A는 PBS로 대조군(C)으로 처리된 3마리의 상이한 마우스 및 분석 전에 테스트 화합물(T), SCFA로 처리된 3마리의 마우스에서 활성화된 Ras에 대한 폴다운 분석을 보여준다. **패널 B**는 SCFA로 처리된 또 다른 7마리와 비교하여 PBS로 처리된 7마리의 마우스에서 Ras 폴다운의 요약을 보여준다 (*P < 0.001).

도 8은 12-월령 SCFA-처리 대 대조군 HBxTg 간의 경로 분석의 요약을 보여준다. 표시된 경로는 지속적으로 HBx에 의해 상향 조절되었고 SCFA에 의해 하향 조절되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0010] 간암은 전 세계적으로 6번째로 가장 흔히 진단되고 두 번째로 치명적인 암이다. HCC는 전 세계 원발성 간암 진단의 약 80%를 차지한다. HCC의 발병률은 지난 20년 동안 미국에서 세 배로 증가하면서 계속 증가하고 있다. HBV의 만성 감염은 HCC의 주요 위험 인자이다. HBV는 전 세계적으로 약 20억 명의 사람들을 감염시켰고, 이들 중 약 2억 5천만 명이 간염, 간경화 및 HCC 발병 위험이 높은 보균자가 되었다. 미국의 경우, 진단 시점부터 2년 생존율이 50% 미만, 5년 생존율이 8.9%에 불과해 보다 효과적인 치료 옵션이 시급한 상황이다.
- [0011] B형 간염 바이러스(HBV)가 있는 만성 감염은 간세포 암종(HCC) 발병의 주요 위험 인자이다. HBV로 인코딩된 종양 단백질인 HBx는 숙주 유전자의 발현 및 여러 신호전달 경로의 활성을 변경한다. HBV로 인코딩된 HBx는 HCC 개발에 집중적으로 기여할 수 있다.
- [0012] CLD에서 세포 사멸 및 재생의 재발성 주기는 HBx 유전자의 숙주 DNA로의 증가된 통합 및 기능적 HBx 생산과 관련되어 숙주 유전자 발현의 변화, 염색체 불안정성, 세포 생존, 염증, 혈관 신생 및 면역 반응에 중요한 신호전달 경로가 변경된다. HBx에 의해 변경된 신호 경로 중에서, PI3K, Ras 및 NF- κ B 신호전달 경로는 세포 생존 및 성장을 촉진한다. HBx에 의한 PI3K, PDGF, VEGF, Ras 및 NF- κ B의 비정상적 활성화는 HCC 개시 및 진행으로 이어질 수 있다. HBx는 또한 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 및 DNA 메틸트랜스퍼라제 (DNMT)를 자극함으로써 후생 유전학적 조절을 통해 숙주 유전자 발현을 변경할 수 있으며, HBx는 종양 억제 인자를 침묵시키고 숙주 종양유전자를 활성화하여 발암을 촉진할 수 있다.
- [0013] HCC 변화는 장내 미생물 군집의 조성을 바꿀 수 있다. 이러한 변화는 소화관 내 염증유발 및 항-염증성 대사산물의 수준과 비율의 변화에 해당할 수 있다. SCFA는 장내 미생물에 의해 수행되는 식이 섬유의 혐기성 발효에 의해 생성된다. SCFA는 세포 성장 및 분화를 조절하고, 염증의 가능성을 예방하거나 줄이고, 세포 증식을 억제하고, 암세포에서 세포사멸을 유도한다. SCFA는 HBx가 발암에서 이용하는 많은 동일한 분자 및 경로에서 HBx의 작용에 반대할 수 있다. 예를 들어, SCFA는 히스톤 탈아세틸화효소(HDACi)를 억제하여 세포 증식을 감소시킬 수 있는 반면, HBx는 선택된 HDAC의 활성을 자극한다. 따라서 SCFA는 염색질 구조에 대한 HBx의 후생유전학적 효과를 역전시킬 수 있다. SCFA는 염증유발 NF- κ B 신호전달을 억제하는 반면, HBx는 NF- κ B 및 관련 염증을 자극한다. 구체적으로, HBx 발현 및 활성화는 염증의 특징인 산화 환경에서 증가한다. 또한, 간내 HBx 발현의 강도 및 분포는 CLD의 중증도와 상관관계가 있으며, 따라서 만성 염증 환경이 HBx의 작용을 강화함을 시사한다.
- [0014] 항염증 및 항신생물 특성을 갖는 단쇄 지방산(SCFA)을 사용하여 만성 간 질환(CLD)이 HCC로 진행되는 것을 차단할 수 있다. SCFA를 포함하는 약제학적 조성물을 사용하여 CLD에서 HCC로의 진행을 차단하는 방법이 본 명세서에 개시된다.
- [0015] 간세포 암종을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있고, 이 방법은 약제학적 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 약제학적 조성물은 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제1 화합물의 치료 유효량, 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제2 화합물의 치료 유효량, 및 수산화마그네슘을 포함한다. 또한, 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제1 화합물의 치료 유효량, 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제2 화합물의 치료 유효량, 및 수산화마그네슘을 포함하는, 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시되어 있다. 또한 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제1 화합물의 치료 유효량, 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제2 화합물의 치료 유효량, 및 수산화마그네슘으로 본질적으로 이루어진 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0016] **개시내용의 화합물**
- [0017] SCFA는 하나의 극성 카복실산 모이어티와 소수성 탄화수소 사슬로 구성된 포화 지방족 산이다. 본 개시내용은 SCFA, SCFA 전구체, SCFA 생합성 전구체, SCFA 모이어티를 포함하는 화합물, SCFA 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 기재한다.

[0018] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 포름산, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 이소부티르산, 발레르산 또는 이소발레르산이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 이소부티레이트, 발레레이트, 또는 이소발레레이트, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 본 개시내용의 화합물은 나트륨 포르메이트, 아세트산나트륨, 나트륨 프로피오네이트, 나트륨 부티레이트, 나트륨 이소부티레이트, 나트륨 발레레이트, 또는 나트륨 이소발레레이트이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 메톡시아세트산, 발프로산, 3-메톡시프로피온산, 에톡시아세트산, 트리부티린, 또는 프로피오네이트 에스테르이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 부티레이트, N-아세틸부티레이트, 페닐부티레이트, 이소부티레이트, 피발로일옥시메틸부티레이트, 또는 모노아세톤 글루코스-3-부티레이트이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 나트륨 부티레이트, 나트륨 N-아세틸부티레이트, 나트륨 페닐부티레이트, 나트륨 이소부티레이트, 나트륨 피발로일옥시메틸부티레이트, 또는 나트륨 모노아세톤 글루코스-3-부티레이트이다.



[0019]

[0020] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 피루브산, 옥탄산, 도데칸산, (4R)-4-하이드록시펜탄산, 2-에틸하이드라크릴산, 2-하이드록시-3-메틸펜탄산, 2-메틸부트-2-엔산, 부탄산, 메틸부티르산, 디메틸부티르산, 펜타디엔산, 펜텐산, 피발산, 또는 프로피노산이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 피루베이트, 옥타노에이트, 도데카노에이트, (4R)-4-하이드록시펜타노에이트, 2-에틸하이드라크릴레이트, 2-하이드록시-3-메틸펜타노에이트, 2-메틸부트-2-에노에이트, 부타노에이트, 메틸부티레이트, 디메틸부티레이트, 펜타디에노에이트, 펜텐노에이트, 피발레이트, 또는 프로피노에이트, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0021] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 SCFA 전구체 또는 그의 유도체이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 락테이트, 석시네이트, 포르메이트, 1,2-프로펜디올, 트립타민, 인돌, 인돌-3-아세테이트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0022] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 부티르산나트륨이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 프로피온산나트륨이다.

[0023] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 SCFA 생합성 전구체 또는 그의 유도체이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 아세틸-CoA 카복실라제 억제제, 아데노신 모노포스페이트 키나제 (AMPK) 활성화자, 또는 비타민 D이다.

[0024] 약제학적으로 허용되는 염

[0025] 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 임의의 치료 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용되는 수화물 또는 용매화물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 염기 부가 염을 제공한다. 염기 부가 염을 형성하기 위해 화합물에 첨가되는 염기는 유기 염기 또는 무기 염기일 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 염은 금속 염이다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 염은 암모늄 염이다.

[0026] 금속 염은 본 개시내용의 화합물에 대한 무기 염기의 첨가로부터 생길 수 있다. 무기 염기는 예를 들어 수산화물, 탄산염, 중탄산염 또는 인산염과 같은 염기성 반대 이온과 쌍을 이루는 금속 양이온으로 구성된다. 금속은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 전이 금속 또는 주요 족 금속일 수 있다. 일부 구현예에서, 금속은 리튬, 나트륨, 칼륨, 세슘, 세륨, 마그네슘, 망간, 철, 칼슘, 스트론튬, 코발트, 티타늄, 알루미늄, 구리, 카드뮴 또는 아연이다.

[0027] 일부 구현예에서, 금속 염은 리튬 염, 나트륨 염, 칼륨 염, 세슘 염, 세륨 염, 마그네슘 염, 망간 염, 철 염, 칼슘 염, 스트론튬 염, 코발트 염, 티타늄 염, 알루미늄 염, 구리 염, 카드뮴 염, 또는 아연 염이다.

[0028] 암모늄 염은 암모니아 또는 유기 아민을 본 개시내용의 화합물에 첨가함으로써 생길 수 있다. 일부 구현예에서, 유기 아민은 트리에틸 아민, 디이소프로필 아민, 에탄올 아민, 디에탄올 아민, 트리에탄올 아민, 모폴린, N-메

틸모폴린, 피페리딘, N-메틸피페리딘, N-에틸피페리딘, 디벤질아민, 피페라진, 피리딘, 피라졸(pyrrazole), 피라졸(pipyrrole), 이미다졸, 피라진(pyrazine), 또는 피라진(piprazine)이다.

[0029] 일부 구현예에서, 암모늄 염은 트리에틸 아민 염, 디이소프로필 아민 염, 에탄올 아민 염, 디에탄올 아민 염, 트리에탄올 아민 염, 모폴린 염, N-메틸모폴린 염, 피페리딘 염, N-메틸피페리딘 염, N-에틸피페리딘 염, 디벤질아민 염, 피페라진 염, 피리딘 염, 피라졸(pyrrazole) 염, 피라졸(pipyrrole) 염, 이미다졸 염, 피라진(pyrazine)염, 또는 피라진(piprazine)/ 염이다.

[0030] 일부 구현예에서, 염은 하이드로클로라이드 염, 하이드로브로마이드 염, 하이드로아이오다이드 염, 니트레이트 염, 아질산염 염, 설페이트 염, 설파이트 염, 포스페이트 염, 이소니코티네이트 염, 락테이트 염, 살리실레이트 염, 타르트레이트 염, 아스코르베이트 염, 겐티시네이트 염, 글루코네이트 염, 글루카로네이트 염, 사카레이트 염, 포르메이트 염, 벤조에이트 염, 글루타메이트 염, 판토테네이트 염, 아세테이트 염, 프로피오네이트 염, 부티레이트 염, 푸마레이트 염, 석시네이트 염, 메탄설포네이트 (메실레이트) 염, 에탄설포네이트 염, 벤젠설포네이트 염, p-톨루엔설포네이트 염, 시트레이트 염, 옥살레이트 염, 또는 말레이트 염이다.

[0031] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 카복실산의 에스테르이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 1 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 또는 비분지형 알킬 알코올을 갖는 카복실산의 에스테르이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 부틸 에스테르, 이소프로필 에스테르, t-부틸 에스테르, 펜틸 에스테르, 또는 헥실 에스테르일 수 있다.

[0032] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 부티르산나트륨을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 프로피온산나트륨을 포함한다.

[0033] **본 개시내용의 약제학적 조성물.**

[0034] 본 개시내용은 본 개시내용의 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 개시내용의 약제학적 조성물은 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁화제, 증점제 및/또는 부형제와 같은 다른 화학 성분과 본 명세서에 기재된 임의의 화합물의 조합일 수 있다. 약제학적 조성물은 유기체, 예를 들어 대상체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다. 약제학적 조성물은 예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 경구, 비경구, 눈, 피하, 경피, 비강, 질 및 국소 투여를 포함하는 다양한 형태 및 경로에 의해 약제학적 조성물로서 치료 유효량으로 투여될 수 있다.

[0035] 약제학적 조성물은 국소 방식으로, 예를 들어, 선택적으로 데포 또는 지속 방출 제형 또는 임플란트로 화합물을 장기에 직접 주사함으로써 투여될 수 있다.

[0036] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 본 개시내용의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 조합함으로써 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 대상체에 의한 경구 섭취를 위한 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리 또는 현탁액을 제형화하는 데 사용될 수 있다. 경구 용해성 제형에 사용되는 용매의 비-제한적 예는 물, 에탄올, 이소프로판올, 식염수, 생리적 식염수, DMSO, 디메틸포름아미드, 칼륨 인산염 완충액, 인산염 완충액 식염수 (PBS), 나트륨 인산염 완충액, 4-2-하이드록시에틸-1-피페라진에탄설포산 완충액 (HEPES), 3-(N-모폴리노)프로판설포산 완충액 (MOPS), 피페라진-N,N'-비스(2-에탄설포산) 완충액 (PIPES), 및 식염수 시트르산나트륨 완충액 (SSC)을 포함할 수 있다. 경구 용해성 제형에 사용되는 공용매의 비-제한적 예는 수크로스, 우레아, 크레마포어, DMSO 및 인산칼륨 완충제를 포함할 수 있다.

[0037] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 제제는 정맥내 투여용으로 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물은 오일성 또는 수성 비히클 중의 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀전으로서 비경구 주사에 적합한 형태일 수 있고, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다.

[0038] 비경구 투여용 약제학적 제형은 수용성 형태의 활성 화합물 수용액을 포함한다. 활성 화합물의 현탁액은 오일성 주사 현탁액으로 제조할 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일 예컨대 참깨 오일, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 또는 트리글리세라이드, 또는 리포솜을 포함한다. 현탁액은 또한 고농축 용액의 제조를 허용하도록 화합물의 용해도를 증가시키는 적절한 안정화제 또는 제제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 무균 발열원 없는 물로 구성하기 위한 분말 형태

일 수 있다.

- [0039] 활성 화합물은 국소 투여될 수 있고 다양한 국소적으로 투여 가능한 조성물, 예컨대 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 약물투여된 스틱, 향유, 크림, 및 연고로 제형화될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물은 가용화제, 안정화제, 등장성 강화제, 완충액 및 보존제를 함유할 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 대상체의 피부, 또는 체강, 예를 들어, 경구, 질, 방광, 두개, 척추, 흉부, 또는 골반강에 국소적으로 적용될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 접근 가능한 체강에 적용될 수 있다.
- [0040] 약제학적 조성물은, 부형제를 비롯한 하나 이상의 생리적으로 허용 가능한 담체, 및 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 프로세싱을 촉진시키는 보조제를 사용하여 제형화될 수 있다. 제형은 선택된 투여 경로에 따라 변형될 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 예를 들어 혼합, 용해, 유화, 캡슐화, 포착 또는 압축 공정에 의해 제조될 수 있다.
- [0041] 약제학적 조성물은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제 및 유리 염기 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태로서 본 명세서에 기재된 화합물을 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은 가용화제, 안정화제, 등장성 강화제, 완충액 및 보존제를 함유할 수 있다.
- [0042] 본 명세서에 기재된 화합물을 포함하는 조성물의 제조 방법은 고체, 반고체 또는 액체 조성물을 형성하기 위해 하나 이상의 불활성, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 화합물을 제형화하는 것을 포함한다. 고체 조성물은 예를 들어 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐 및 카세트를 포함한다. 액체 조성물은 예를 들어 화합물이 용해된 용액, 화합물을 포함하는 에멀전, 또는 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 리포솜, 마이셀 또는 나노입자를 함유하는 용액을 포함한다. 반고체 조성물은 예를 들어 겔, 현탁액 및 크림을 포함한다. 조성물은 액체 용액 또는 현탁액, 사용 전 액체에 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태, 또는 에멀전일 수 있다. 이러한 조성물은 또한 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 및 기타 약제학적으로 허용되는 첨가제와 같은 무독성 보조 물질을 소량 함유할 수 있다.
- [0043] 본 개시내용에 사용하기에 적합한 복용 형태의 비제한적 예는 액체, 분말, 겔, 나노서스펜션, 나노입자, 마이크로겔, 수성 또는 오일성 현탁액, 에멀전, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0044] 본 개시내용에 사용하기에 적합한 약제학적으로 허용되는 부형제의 비제한적 예는 결합제, 붕해제, 부착방지제, 대전방지제, 계면활성제, 향산화제, 코팅제, 착색 제제, 가소제, 보존제, 현탁화제, 유화제, 향균 제제, 구형화 제제, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적으로 허용되는 부형제는 약 품 등급 부형제이다.
- [0045] 약제학적 조성물은 급속 방출 제형, 연장 방출 제형 또는 중간 방출 제형의 형태로 제공될 수 있다. 급속 방출 형태는 즉시 방출을 제공할 수 있다. 연장 방출 제형은 조절 방출 또는 지속 지연 방출을 제공할 수 있다. 본 개시내용의 약제학적 조성물은 예를 들어 즉시 방출 형태 또는 조절 방출 제형일 수 있다. 즉시 방출 제형은 화합물이 신속하게 작용할 수 있도록 제형화될 수 있다. 즉시 방출 제형의 비제한적 예는 쉽게 용해가능한 제형을 포함한다. 조절 방출 제형은 활성제의 방출 속도 및 방출 프로파일이 생리학적 및 시간치료적 요구사항에 일치 될 수 있도록 조정되거나, 대안적으로 프로그래밍된 속도로 활성제의 방출을 달성하도록 제형화된 약제학적 제형일 수 있다. 조절 방출 제형의 비제한적 예는 과립, 지연 방출 과립, 하이드로겔 (예를 들어, 합성 또는 천연 기원), 다른 겔화제 (예를 들어, 겔 형성 식이 섬유), 매트릭스 기반 제형 (예를 들어, 적어도 하나의 활성 성분 분산된 중합체 물질을 포함하는 제형), 매트릭스 내의 과립, 중합체 혼합물 및 과립 덩어리를 포함한다.
- [0046] 일부 구현예에서, 조절 방출 제형은 지연 방출 형태이다. 연장된 기간 동안 화합물의 작용을 지연시키기 위해 지연 방출 형태를 제형화할 수 있다. 지연 방출 형태는 예를 들어 약 4, 약 8, 약 12, 약 16, 또는 약 24시간 동안 유효량의 하나 이상의 화합물의 방출을 지연시키도록 제형화될 수 있다.
- [0047] 조절 방출 제형은 지속 방출 형태일 수 있다. 예를 들어 장기간에 걸쳐 화합물의 작용을 지속시키기 위해 지속 방출 형태를 제형화할 수 있다. 지속 방출 형태는 약 4시간, 약 8시간, 약 12시간, 약 16시간 또는 약 24시간에 걸쳐 본 명세서에 기재된 임의의 화합물의 유효량을 제공(예를 들어, 생리학적으로 유효한 혈액 프로파일을 제공)하도록 제형화될 수 있다.
- [0048] 장용 코팅은 위 환경에서 용해 또는 붕괴를 방지하는 경구 약물처치에 적용되는 폴리머 배리어이다. 장용 코팅은 위장의 산성도로부터 약물을 보호하고, 약물의 유해한 영향으로부터 위장을 보호하거나, 위장 후에 약물을 방출할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 장용 코팅과 함께 제공된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 장용 코팅은 약품 등급 장용 코팅이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물

에는 하부 위장관에서 용해되는 장용 코팅이 제공된다.

[0049] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물에 장용 코팅을 제공하는 데 사용되는 물질은 지방산, 왁스, 셀락, 플라스틱, 식물 섬유 또는 필름 수지이다. 일부 구현예에서, 장용 코팅 물질은 메틸 아크릴레이트-메타크릴레이트 산 코폴리머, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP), 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 코폴리머, 셀락, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 나트륨 알기네이트, 또는 제인이다. 일부 구현예에서, 화합물은 장용 코팅된 연질 겔로서 제공되며, 여기서 장용 코팅은 장용 코팅 수용액으로 제공된다. 일부 구현예에서, 장용 코팅 수용액은 에틸셀룰로스, 중간 사슬 트리글리세리드, 올레산, 나트륨 알기네이트, 또는 스테아르산이다.

[0050] 일부 구현예에서, 장용 코팅은 Vcaps[®] 장용 캡슐로서 제공된다. 일부 구현예에서, 장용 코팅은 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 폴리 (1:1 메타크릴산:에틸 아크릴레이트), 폴리 (1:1 메타크릴산:메틸 메타크릴레이트), 또는 폴리 (1:2 메틸아크릴산:메틸 메타크릴레이트)이다. 일부 구현예에서, 장용 코팅은 Eudragit[®] L30D, Eudragit[®] L100-55, HP-F, Sureteric[®], Acryl-Eze[®], Aquarius[™] Control ENA, Aquateric[™], Aquacoat[®] ECD, 또는 Aquasolve[™]이다.

[0051] 본 개시내용의 약제학적 조성물을 코팅하기 위해 사용되는 장용 코팅은 약 0.5 μm 내지 약 500 μm 의 두께를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 장용 코팅은 약 0.5 μm 내지 약 5 μm , 약 5 μm 내지 약 20 μm , 약 20 μm 내지 약 50 μm , 약 50 μm 내지 약 100 μm , 약 100 μm 내지 약 200 μm , 약 200 μm 내지 약 300 μm , 약 300 μm 내지 약 400 μm , 또는 약 400 μm 내지 약 500 μm 의 두께를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 장용 코팅은 약 0.5 μm , 약 10 μm , 약 25 μm , 약 50 μm , 약 75 μm , 약 100 μm , 약 150 μm , 약 200 μm , 약 250 μm , 약 300 μm , 약 350 μm , 약 400 μm , 약 450 μm , 또는 약 500 μm 의 두께를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 장용 코팅은 약 200 μm 의 두께를 갖는다. 일부 구현예에서, 장용 코팅은 약 350 μm 의 두께를 갖는다. 일부 구현예에서, 장용 코팅은 약 500 μm 의 두께를 갖는다.

[0052] 의도된 투여 방식에 따라, 약제학적 조성물은 예를 들어, 정확한 복용량의 단일 투여에 적합한 단위 용량 형태로 예를 들어, 정제, 좌제, 환제, 캡슐, 파우더, 액체, 엘릭시르, 현탁액, 로션, 크림, 또는 겔과 같은 고체, 반-고체 또는 액체 복용 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 나노서스펜션, 수성 현탁액, 또는 오일성 현탁액의 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 드롭 또는 시럽의 형태일 수 있다.

[0053] 고체 조성물의 경우, 비독성 고체 담체는 예를 들어, 약품 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 나트륨 사카린, 탈크, 셀룰로스, 글루코스, 수크로스, 및 탄산마그네슘을 포함한다.

[0054] 본 개시내용에 사용하기에 적합한 약제학적으로 허용되는 부형제의 비-제한적 예는 과립화제, 결합제, 윤활제, 봉해제, 감미제, 활택제, 부작방지제, 대전방지제, 계면활성제, 향산화제, 검, 코팅제, 착색 제제, 풍미제, 코팅제, 가스제, 보존제, 현탁화제, 유화제, 식물 셀룰로오스 물질 및 구형화 제제, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에 사용하기에 적합한 약제학적으로 허용되는 부형제는 또한 보조제, 향산화제, 킬레이트화제, 계면활성제, 발포제, 습윤제, 유화제, 점증제, 완충제, 또는 보존제를 포함한다.

[0055] 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 투과 증진제이다. 일부 구현예에서, 투과 증진제는 에탄올, 글리세롤 모노라우레이트, 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 또는 디메틸설폭사이드이다. 일부 구현예에서, 투과 증진제는 올레산, 올레일 알코올, 에톡시디글리콜, 라우로카프람, 알칸카복실산, 디메틸설폭사이드, 극성 지질, 또는 N-메틸-2-피롤리돈이다.

[0056] 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 하이드로트로픽제(hydropotropic agent)이다. 일부 구현예에서, 하이드로트로픽제는 이소프로필 알코올, 프로필렌 글리콜 또는 나트륨 자일렌 설포네이트이다.

[0057] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용되는 부형제는 정제 결합제, 정제 봉해제, 점도 증가제, 정제 또는 캡슐 희석제, 정제 또는 캡슐 봉해제, 열 안정화제, 흡착제, 막-형성 제제, 과립화제, 코팅제, 향미 고정제, 착색 제제, 감미제, 또는 등장화제이다.

[0058] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용되는 부형제는 아카시아, 알기네이트, 알긴산, 알루미늄 아세테이트, 벤질 알코올, 부틸 파라벤, 부틸화된 하이드록시 톨루엔, 시트르산, 탄산칼슘, 칸텔라 왁스, 크로스카르멜로스 나트

를, 컨택서너 당, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 셀룰로스, 플레인 또는 무수 인산칼슘, 카르나우바 왁스, 옥수수 전분, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 칼슘 스테아레이트, 칼슘 디나트륨 EDTA, 코폴리비돈, 수소화 피마자유, 인산수소칼슘 이수화물, 세틸피리딘 클로라이드, 시스테인 HCl, 크로스포비돈, 인산칼슘 이염기성 또는 삼염기성, 이염기성 인산칼슘, 인산수소이나트륨, 디메티콘, 에리트로신 나트륨, 에틸 셀룰로스, 젤라틴, 글리세릴 모노올레이트, 글리세린, 글리신, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스, 하이프로멜로스, HPMC 프탈레이트, 산화철, 산화철 황색, 산화철 레드, 락토스 (함수 또는 무수), 스테아르산마그네슘, 미세결정성 셀룰로스, 만니톨, 메틸 셀룰로스, 탄산마그네슘, 미네랄 오일, 메타크릴산 코폴리머, 산화마그네슘, 메틸 파라벤, 포비돈 (PVP), 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리소르베이트 80, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 프로필렌 파라벤, 폴락사머 (407, 188, 또는 플레인 (plain)), 중탄산칼슘, 칼륨 소르베이트, 감자 전분, 인산, 폴리옥시140 스테아레이트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 사전젤라틴화된 전분, 나트륨 크로스멜로스, 나트륨 라우릴 설페이트, 전분, 실리콘 디옥사이드, 나트륨 벤조에이트, 스테아르산, 수크로스, 소르브산, 탄산나트륨, 사카린 나트륨, 나트륨 알기네이트, 실리카겔, 소르비톤 모노올레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 염화나트륨, 나트륨 메타바이설파이트, 나트륨 시트레이트 탈수화물, 나트륨 전분, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 석신산, 나트륨 프로피오네이트, 이산화티탄늄, 탈크, 트리아세틴, 또는 트리에틸 시트레이트이다.

[0059] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 안정제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 수산화마그네슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 최대 약 3.0%, 최대 약 2.8%, 최대 약 2.6%, 최대 약 2.4%, 최대 약 2.2%, 최대 약 2.0%, 최대 약 1.8%, 최대 약 1.6%, 최대 약 1.4%, 최대 약 1.2%, 최대 약 1.0%, 최대 약 0.9%, 최대 약 0.8%, 최대 약 0.7%, 최대 약 0.6%, 최대 약 0.5%, 최대 약 0.4%, 최대 약 0.3%, 최대 약 0.2%, 또는 최대 약 0.1% (w/w)의 수산화마그네슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 최대 약 3.0% (w/w)의 수산화마그네슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 최대 약 2.0% (w/w)의 수산화마그네슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 최대 약 1.0% (w/w)의 수산화마그네슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 최대 약 0.5% (w/w)의 수산화마그네슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 최대 약 0.3% (w/w)의 수산화마그네슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 최대 약 0.1% (w/w)의 수산화마그네슘을 포함한다.

[0060] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 수산화마그네슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 수산화마그네슘으로 본질적으로 이루어진다.

[0061] 약제학적으로 허용되는 부형제의 비제한적 예는 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; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 발견될 수 있고, 이들 각각은 전체가 참조로 포함된다.

[0062] 본 명세서에 제공된 치료 방법 또는 용도를 실시함에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물의 치료 유효량을 약제학적 조성물로 치료할 질환 또는 병태를 갖는 대상체에게 투여한다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간과 같은 포유류이다. 일부 구현예에서, 대상체는 성인, 노인, 청소년, 사춘기 전, 아동, 영아, 유아, 신생아, 또는 비-인간 어린이, 영아, 유아, 신생아 및 비-인간 동물이다. 일부 구현예에서, 대상체는 환자이다.

[0063] 본 개시내용의 조성물과의 조합에 적합한 약제학적 활성제의 비-제한적 예는 항-감염약, 즉, 아미노글리코시드, 항바이러스제, 항균제, 항콜린제/항경련제, 항당뇨제, 혈압강하제, 항신생물제, 심혈관 제제, 중추신경계 제제, 응고 개질제, 호르몬, 면역제, 면역억제제, 및 안과용 약제이다.

[0064] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 a) 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; 및 b) 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 적어도 2:1, 적어도 3:1, 적어도 4:1, 적어도 5:1, 적어도 6:1, 적어도 7:1, 적어도 8:1, 적어도 9:1, 적어도 10:1, 적어도 11:1, 적어도 12:1, 적어도 13:1, 적어도 14:1, 적어도 15:1, 적어도 16:1, 적어도 17:1, 적어도 18:1, 적어도 19:1, 또는 적어도

20:1의 비율로 제형에 존재한다. 일부 구현예에서, 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 적어도 4:1의 비율로 제형에 존재한다. 일부 구현예에서, 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 적어도 10:1의 비율로 제형에 존재한다. 일부 구현예에서, 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 적어도 15:1의 비율로 제형에 존재한다.

[0065] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 a) 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; b) 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; 및 수산화마그네슘을 포함하고, 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 약 2:1 내지 약 4:1, 약 4:1 내지 약 6:1, 약 6:1 내지 약 8:1, 약 8:1 내지 약 10:1, 약 10:1 내지 약 12:1, 약 12:1 내지 약 14:1, 약 14:1 내지 약 16:1, 약 16:1 내지 약 18:1, 또는 약 18:1 내지 약 20:1의 비율로 제형에 존재한다. 일부 구현예에서, 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 약 14:1 내지 약 16:1의 비율로 제형에 존재한다.

[0066] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 a) 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; b) 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; 및 수산화마그네슘을 포함하고, 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1, 약 10:1, 약 11:1, 약 12:1, 약 13:1, 약 14:1, 약 15:1, 약 16:1, 약 17:1, 약 18:1, 약 19:1, 또는 약 20:1의 비율로 제형에 존재한다. 일부 구현예에서, 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 약 10:1의 비율로 제형에 존재한다. 일부 구현예에서, 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 약 15:1의 비율로 제형에 존재한다.

[0067] 일부 구현예에서, 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 부티르산나트륨이다. 일부 구현예에서, 제1 단쇄 지방산은 부티르산이다. 일부 구현예에서, 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 제2 단쇄 지방산은 프로피온산나트륨이다. 일부 구현예에서, 제2 단쇄 지방산은 프로피온산이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 셀룰로오스이다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 메틸셀룰로오스이다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 하이드록시프로필 셀룰로오스이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 장용 코팅을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 장용 코팅은 Vcaps[®] (하이드록시프로필 메틸셀룰로오스) 장용 캡슐이다. 일부 구현예에서, 장용 코팅은 CAT이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 정제로 제형화된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 캡슐로 제형화된다.

[0068] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 a) 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; b) 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; 및 수산화마그네슘을 포함하고, 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 적어도 4:1, 적어도 5:1, 적어도 6:1, 적어도 7:1, 적어도 8:1, 적어도 9:1, 적어도 10:1, 적어도 11:1, 적어도 12:1, 적어도 13:1, 적어도 14:1, 적어도 15:1, 적어도 16:1, 적어도 17:1, 적어도 18:1, 적어도 19:1, 또는 적어도 20:1의 비율로 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 a) 나트륨 부티레이트; b) 나트륨 프로피오네이트; 및 수산화마그네슘을 포함하고, 나트륨 부티레이트 및 나트륨 프로피오네이트는 적어도 4:1, 적어도 5:1, 적어도 6:1, 적어도 7:1, 적어도 8:1, 적어도 9:1, 적어도 10:1, 적어도 11:1, 적어도 12:1, 적어도 13:1, 적어도 14:1, 적어도 15:1, 적어도 16:1, 적어도 17:1, 적어도 18:1, 적어도 19:1, 또는 적어도 20:1의 비율로 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 적어도 4:1의 비율로 제형에 존재한다. 일부 구현예에서, 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 적어도 10:1의 비율로 제형에 존재한다. 일부 구현예에서, 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 적어도 15:1의 비율로 제형에 존재한다.

[0069] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 a) 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; b) 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염; 및 수산화마그네슘을 포함하고, 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 약 4:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7:1, 약 8:1,

약 9:1, 약 10:1, 약 11:1, 약 12:1, 약 13:1, 약 14:1, 약 15:1, 약 16:1, 약 17:1, 약 18:1, 약 19:1, 또는 약 20:1의 비율로 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 나트륨 부티레이트; 나트륨 프로피오네이트; 및 수산화마그네슘을 포함하고, 나트륨 부티레이트 및 나트륨 프로피오네이트는 약 4:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1, 약 10:1, 약 11:1, 약 12:1, 약 13:1, 약 14:1, 약 15:1, 약 16:1, 약 17:1, 약 18:1, 약 19:1, 또는 약 20:1의 비율로 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 약 4:1의 비율로 제형에 존재한다. 일부 구현예에서, 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 약 10:1의 비율로 제형에 존재한다. 일부 구현예에서, 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 약 15:1의 비율로 제형에 존재한다.

[0070] 일부 구현예에서, 제1 단쇄 지방산은 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 제1 단쇄 지방산은 부티르산나트륨이다. 일부 구현예에서, 제2 단쇄 지방산은 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 제2 단쇄 지방산은 프로피온산나트륨이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 셀룰로오스이다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 메틸셀룰로오스이다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 하이드록시프로필 셀룰로오스이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 장용 코팅을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 장용 코팅은 Vcaps[®] (하이드록시프로필 메틸셀룰로오스) 장용 캡슐이다. 일부 구현예에서, 장용 코팅은 CAT이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 정제로 제형화된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 캡슐로 제형화된다.

[0071] **투약**

[0072] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 정확한 복용량의 단일 투여에 적합한 단위 복용 형태일 수 있다. 단위 복용 형태에서, 제형은 적절한 양의 하나 이상의 약제학적 조성물 또는 제형을 함유하는 단위 용량으로 분할된다. 단위 복용량은 별개의 양의 약제학적 조성물 또는 제형을 함유하는 패키지 형태일 수 있다.

[0073] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물 또는 제형은 바이알 또는 앰플 내의 액체로서 제공된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물 또는 제형은 단일 용량 재밀봉 불가능한 용기에 포장된 수성 현탁액으로 제공된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물 또는 제형은 다중-용량 재밀봉가능 용기에 포장된 수성 현탁액으로 제공된다. 예를 들어 보존제와 함께 다중-용량 재밀봉가능 용기를 사용할 수 있다.

[0074] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물 또는 제형은 단일 용량 용기, 예를 들어 샷세트 내의 분말로 제공된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물 또는 제형은 다중-용량 재밀봉가능 용기에 분말로 제공된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물 또는 제형은 정제 형태로 제공된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물 또는 제형은 캡슐의 형태로 제공된다.

[0075] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 500 mg의 범위로 조성물에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 약 500 mg 내지 약 5,000 mg, 약 1,000 mg 내지 약 5,000 mg, 약 1,500 mg 내지 약 4,000 mg, 약 2,000 mg 내지 약 3,000 mg, 또는 약 2,500 mg 내지 약 3,000 mg의 범위로 조성물에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 약 1,000 mg 내지 약 1,200 mg, 약 1,200 mg 내지 약 1,400 mg, 약 1,400 mg 내지 약 1,600 mg, 약 1,600 mg 내지 약 1,800 mg, 약 1,800 mg 내지 약 2,000 mg, 약 2,000 mg 내지 약 2,200 mg, 약 2,200 mg 내지 약 2,400 mg, 약 2,400 mg 내지 약 2,600 mg, 약 2,600 mg 내지 약 2,800 mg, 약 2,800 mg 내지 약 3,000 mg, 약 3,000 mg 내지 약 3,200 mg, 약 3,200 mg 내지 약 3,400 mg, 약 3,400 mg 내지 약 3,600 mg, 약 3,600 mg 내지 약 3,800 mg, 약 3,800 mg 내지 약 4,000 mg, 약 4,000 mg 내지 약 4,200 mg, 약 4,200 mg 내지 약 4,400 mg, 약 4,400 mg 내지 약 4,600 mg, 약 4,600 mg 내지 약 4,800 mg, 또는 약 4,800 mg 내지 약 5,000 mg의 범위로 조성물에 존재할 수 있다.

[0076] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 또는 약 500 mg의 양으로 조성물에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 약 500 mg, 약 750 mg, 약 1,000 mg, 약 1,250 mg, 약 1,500 mg, 약 1,750 mg, 약 2,000 mg, 약 2,250 mg, 약 2,500 mg, 약 3,000 mg, 약 3,250 mg, 약 3,500 mg, 약 3,750 mg, 약

4,000 mg, 약 4,250 mg, 약 4,500 mg, 약 4,750 mg, 또는 약 5,000 mg의 양으로 조성물에 존재할 수 있다.

- [0077] 일부 구현예에서, 용량은 대상체의 질량으로 나눈 약물의 양, 예를 들어 대상체 체질량 킬로그램당 약물의 밀리그램으로 표현될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 25 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 30 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 약 35 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 또는 약 45 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 50 mg/kg 내지 약 55 mg/kg, 약 55 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 65 mg/kg, 약 65 mg/kg 내지 약 70 mg/kg, 또는 약 70 mg/kg 내지 약 75 mg/kg 범위의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물은 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 또는 약 75 mg/kg의 양으로 투여된다.
- [0078] 일부 구현예에서, 화합물은 약 1 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 또는 약 6 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물은 약 4 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물은 약 5 mg/kg의 양으로 투여된다.
- [0079] 일부 구현예에서, 화합물은 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 또는 약 70 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물은 약 65 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물은 약 70 mg/kg의 양으로 투여된다.
- [0080] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 본 개시내용의 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 본 개시내용의 1개의 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 본 개시내용의 2개의 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 본 개시내용의 3개의 화합물을 포함한다.
- [0081] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 본 개시내용의 제1 화합물 및 본 개시내용의 제2 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 50 mg 내지 약 4000 mg의 양의 제1 화합물; 및 약 50 mg 내지 약 500 mg의 양의 제2 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 1500 mg 내지 약 2000 mg의 양의 제1 화합물; 및 약 150 mg 내지 약 200 mg의 양의 제2 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 3000 mg 내지 약 4000 mg의 양의 제1 화합물; 및 약 200 mg 내지 약 300 mg의 양의 제2 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 2000 mg 내지 약 3000 mg의 양의 제1 화합물; 및 약 300 mg 내지 약 400 mg의 양의 제2 화합물을 포함한다.
- [0082] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 65 mg/kg 내지 약 70 mg/kg의 양의 제1 화합물; 및 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 양의 제2 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 65 mg/kg의 양의 제1 화합물; 및 약 4 mg/kg의 양의 제2 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 70 mg/kg의 양의 제1 화합물; 및 5 mg/kg의 양의 제2 화합물을 포함한다.
- [0083] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 하나의 추가적인 SCFA를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 이소부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 부티르산 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 발레레이트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 이소발레레이트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0084] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 부티르산나트륨 및 하나의 추가적인 SCFA를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 프로피온산나트륨 및 부티르산나트륨을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 이소부티르산나트륨 및 부티르산나트륨을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 부티르산나트륨 및 발레르산나트륨을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 부티르산나트륨 및 이소발레르산나트륨을 포함한다.
- [0085] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 부티르산 및 하나의 추가적인 SCFA를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 프로피온산 및 부티르산을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 이소부티르산 및 부티르산을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 부티르산 및 발레르산을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 부티르산 및 이소발레르산을 포함한다.
- [0086] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 이소부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 하나의 추가적인

SCFA를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 이소부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 이소부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 발레레이트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 이소부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 이소발레레이트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0087] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 이소부티르산나트륨 및 하나의 추가적인 SCFA를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 이소부티르산나트륨 및 프로피온산나트륨을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 이소부티르산나트륨 및 발레르산나트륨을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 이소부티르산나트륨 및 이소발레르산나트륨을 포함한다.

[0088] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 이소부티르산 및 하나의 추가적인 SCFA를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 이소부티르산 및 프로피온산을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 이소부티르산 및 발레르산을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 이소부티르산 및 이소발레르산을 포함한다.

[0089] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 1.5 g 내지 약 2 g의 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 약 150 mg 내지 약 200 mg의 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 4 g의 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 약 250 mg의 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 3.5 g 내지 약 4 g의 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 약 150 mg 내지 약 300 mg의 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 2.5 g 내지 약 3 g의 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 약 300 mg 내지 약 400 mg의 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0090] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 250 mg의 프로피온산나트륨 및 4,000 mg의 이소부티르산나트륨을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 250 mg의 발레르산나트륨 및 4,000 mg의 이소부티르산나트륨을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 250 mg의 이소발레르산나트륨 및 4,000 mg의 이소부티르산나트륨을 포함한다.

[0091] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 250 mg의 프로피온산 및 4,000 mg의 이소부티르산을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 250 mg의 발레르산 및 4,000 mg의 이소부티르산을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 250 mg의 이소발레르산 및 4,000 mg의 이소부티르산을 포함한다.

[0092] 투여 방법

[0093] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 치료제는 질환 또는 병태의 발생 전, 동안 또는 후에 투여될 수 있고, 치료제를 함유하는 조성물을 투여하는 시기는 다양할 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물 또는 치료제는 예방제로서 사용될 수 있고 질환 또는 병태의 발생 가능성을 줄이기 위해 병태 또는 질환에 대한 경향이 있는 대상체에게 지속적으로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물 또는 치료제는 증상의 개시 동안 또는 개시 후 가능한 한 빨리 대상체에게 투여될 수 있다. 약제학적 조성물 또는 치료제의 투여는 증상이 시작된 후 48시간 이내, 증상이 시작된 후 24시간 이내, 증상이 시작된 후 6시간 이내 또는 증상이 시작된 후 3시간 이내에 개시될 수 있다. 초기 투여는 본 명세서에 기재된 임의의 제형을 사용하여 본 명세서에 기재된 임의의 경로와 같이 실제적인 임의의 경로를 통해 이루어질 수 있다.

[0094] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 또는 치료제는 질병의 초기 증상을 나타내는 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 증상은 기침이다. 일부 구현예에서, 증상은 발열이다. 약제학적 조성물 또는 치료제는 질환 또는 병태의 개시가 검출되거나 의심되는 후, 예를 들어, 약 1개월 내지 약 3개월과 같이 질환의 치료에 필요한 기간 동안 가능한 한 빨리 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 또는 치료제가 투여될 수 있는 기간은 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 1개월, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 2개월, 약 9주, 약 10주, 약 11주, 약 12주, 약 3개월, 약 13주, 약 14주, 약 15주, 약 16주, 약 4개월, 약 17주, 약 18주, 약 19주, 약 20주, 약 5개월, 약 21주, 약 22주, 약 23주, 약 24주, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9-개월, 약 10개월, 약 11개월, 약 1년, 약 13개월, 약 14개월, 약 15개월, 약 16개월, 약 17개월, 약 18개월, 약 19-개월, 약 20개월, 약 21개월, 약 22개월 약 23개월, 약 2년, 약 2.5년, 약 3년, 약 3.5년, 약 4년, 약 4.5년, 약 5년, 약 6년, 약 7년, 약 8년, 약 9년, 또는 약 10년일 수 있다. 치료 길이는 대상체마다 다를 수 있다.

- [0095] 다중 약제학적 조성물 또는 치료제는 임의의 순서로 또는 동시에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 또 다른 치료제로의 치료와 함께, 치료 전 또는 치료 후에 투여된다. 동시일 경우, 약제학적 조성물 또는 치료제가 단일의 통합된 형태로, 또는 다중 형태로, 예를 들어 다중 개별 환제로 제공될 수 있다. 약제학적 조성물 또는 치료제는 단일 패키지 또는 다수의 패키지로 함께 또는 개별적으로 포장될 수 있다. 약제학적 조성물 또는 치료제 중 하나 또는 모두가 다중 용량으로 제공될 수 있다. 동시가 아닌 경우, 다중 용량 사이의 타이밍은 약 1개월까지 다양할 수 있다.
- [0096] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 1주 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 2주 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 3주 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다.
- [0097] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 음식과 함께 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 음식과 함께 매번 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 음식과 함께 매번 1주 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 음식과 함께 매번 2주 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 음식과 함께 매번 3주 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다.
- [0098] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 식후 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 식후 매번 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 식후 매번 1주 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 식후 매번 2주 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 식후 매번 3주 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 식후 약 5분, 약 15분, 약 30분 또는 약 1시간에 투여된다.
- [0099] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 1개월 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 2개월 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 3개월 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 1년 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 2년 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 3년 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다.
- [0100] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 음식과 함께 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 음식과 함께 매번 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 음식과 함께 매번 1개월 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 음식과 함께 매번 2개월 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 음식과 함께 매번 3개월 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 음식과 함께 매번 1년 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 음식과 함께 매번 2년 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 음식과 함께 매번 3년 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다.
- [0101] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 식후 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 식후 매번 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 식후 매번 1개월 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 식후 매번 2개월 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 식후 매번 3개월 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 식후 매번 1년 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 식후 매번 2년 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 식후 매번 3년 동안 1일 3회 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제형은 식후 약 5분, 약 15분, 약 30분 또는 약 1시간에 투여된다.
- [0102] 일부 구현예에서, 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은 매일 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은 매일 3회 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은 매일 3회 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은 1주 동안 매일 3회 경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은 2

- [0114] 일부 구현예에서, 부티르산나트륨 및 프로피온산나트륨을 포함하는 약제학적 조성물은 매일 비경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 부티르산나트륨 및 프로피온산나트륨을 포함하는 약제학적 조성물은 1일 3회 매일 비경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 부티르산나트륨 및 프로피온산나트륨을 포함하는 약제학적 조성물은 1주 동안 1일 3회 매일 비경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 부티르산나트륨 및 프로피온산나트륨을 포함하는 약제학적 조성물은 2주 동안 1일 3회 매일 비경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 부티르산나트륨 및 프로피온산나트륨을 포함하는 약제학적 조성물은 3주 동안 1일 3회 매일 비경구 용량으로 투여된다.
- [0115] 일부 구현예에서, 부티르산 및 프로피온산 또는 각각의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은 매일 비경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 부티르산 및 프로피온산 또는 각각의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은 1일 3회 매일 비경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 부티르산 및 프로피온산 또는 각각의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은 1주 동안 1일 3회 매일 비경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 부티르산 및 프로피온산 또는 각각의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은 2주 동안 1일 3회 매일 비경구 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 부티르산 및 프로피온산 또는 각각의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은 3주 동안 1일 3회 매일 비경구 용량으로 투여된다.
- [0116] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 정확한 복용량의 단일 투여에 적합한 단위 복용 형태일 수 있다. 단위 복용 형태에서, 제형은 적절한 양의 하나 이상의 화합물을 포함하는 단위 투여로 나누어진다. 단위 복용량은 별개의 양의 제형을 함유하는 패키지 형태일 수 있다. 비-제한적 예는 포장된 주사제, 바이알 또는 앰플이다. 수성 현탁 조성물은 단일 용량 재밀봉 불가능한 용기에 포장될 수 있다. 예를 들어 보존제와 함께 또는 없이 다중-용량 재밀봉가능 용기를 사용할 수 있다. 주사용 제형은 보존제와 함께 단위 복용 형태(예를 들어, 앰플 또는 다중 투여 용기 내에)로 제공될 수 있다.
- [0117] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 예를 들어 다른 약제로 대상체를 치료하기 전, 동안 또는 후에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 항바이러스제와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 항생제와 함께 투여된다. 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물은 다른 요법, 예를 들어 화학요법, 방사선, 수술, 항염증제 및 선택된 비타민과 함께 투여될 수 있다. 다른 제제는 약제학적 조성물 이전, 이후 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [0118] 치료 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적인 건강, 사용된 화합물의 효능 및 다른 인자에 따라 크게 달라질 수 있다. 화합물은 단독으로 또는 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 함께 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 추가 치료제와 함께 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 1개의 추가 치료제와 함께 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 2개의 추가 치료제와 함께 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 3개의 추가 치료제와 함께 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 항바이러스제와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 항생제와 함께 투여된다.
- [0119] **치료 방법**
- [0120] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 조성물은 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 병태는 대장염 연관 결장직장암(CRC)이다. 일부 구현예에서, 병태는 간세포 암종이다.
- [0121] **키트**
- [0122] 본 개시내용의 조성물은 키트로 포장될 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 조성물의 투여 또는 용도에 대한 서면 지침을 포함한다. 서면 자료는 예를 들어 라벨일 수 있다. 서면 자료는 조건부 투여 방법을 제안할 수 있다. 이 지침은 대상체와 감독 의사에게 요법의 투여로부터 최적의 임상 결과를 달성하기 위한 최상의 지침을 제공한다. 서면 자료는 라벨이 될 수 있다. 일부 구현예에서, 라벨은 규제 기관, 예를 들어 미국 식품의약국(FDA), 유럽 의약품청(EMA) 또는 기타 규제 기관에 의해 승인될 수 있다.
- [0123] **실시예**
- [0124] **실시예 1: SCFA 처리는 이형성 및 HCC 결절의 수를 감소시킨다.**
- [0125] SCFA는 CLD의 HCC와 마찬가지로 만성 염증을 배경으로 발생하는 결장염 연관 결장직장암을 치료하는 데 사용되었다. 따라서, SCFA가 인간 HBV 보균자에서 관찰되는 CLD 및 HCC의 병인의 많은 단계를 면밀히 재현하는 HBx 형질전환(HBxTg) 마우스 모델에서 이형성 결절 및/또는 HCC의 발달을 지연시킨다는 가설을 테스트하기 위해 실험

을 설계하였다. 이형성 결절의 발달에 대한 SCFA의 영향을 확인하기 위해, 6 내지 9월령의 HBxTg 마우스를 SCFA 또는 PBS로 치료하였다 (이하 '9-개월 그룹'이라고 함). HCC 발달에 대한 SCFA의 영향을 결정하기 위해, 9 내지 12월령의 추가 마우스 그룹을 SCFA 또는 PBS로 치료하였다 (이하 '12-개월 그룹'이라고 함).

[0126] 처리 종료 시, 9-개월 및 12-개월 그룹의 간을 조직병리학에 대해 평가하고 12-개월 그룹 간을 추가로 단백질화학으로 분석하였다(도 1). 두 연령 그룹에서 PBS 대조군 마우스와 비교하여 SCFA-치료군에서 간염 또는 지방증이 발병한 마우스의 수에는 통계적 차이가 없었다(표 1 및 2). 이 결과는 처리가 시작되기 전에 마우스가 이러한 질환 단계를 개발했기 때문에 예상되었다. 대조적으로, 9-개월($P < 0.02$) 및 12-개월 그룹($P < 0.05$) 모두에서 상당히 적은 수의 SCFA 처리 마우스가 형성이상이 발생하였다.

[0127] 표 1은 처리 3개월 후 9-월령 마우스의 간 조직 병리학을 보여준다. 표 2는 처리 3개월 후 12-월령 마우스의 간 조직 병리학을 보여준다. 간은 간염, 지방증, 형성이상 및 HCC에 대해 각 엽의 다른 부분에서 5개의 다른 섹션으로 평가되었다. 이 연령에서, HCC 결절은 보이지 않았다. 플러스 기호(+)는 질환 단계의 존재를 나타내고 마이너스 기호(-)는 부재를 나타낸다. 병변의 수를 세고 괄호 안에 나열하였다.

표 1

그룹	마우스의 수	간염	지방증	형성이상	HCC(총 종양 수)
PBS (대조군)	2	+	+	+	+(1)
	1	+	-	+	+(2)
	2	+	-	+	-
	9	-	-	+	-
	1	+	+	-	-
	1	+	+	+	-
	6	-	+	+	-
	2	-	-	-	-
SCFA	2	+	+	+	+(2)
	6	+	+	+	-
	1	+	+	-	-
	2	-	+	+	-
	1	-	+	-	-
	6	-	-	-	-

[0128]

표 2

그룹	마우스의 수	간염	지방증	형성이상	HCC/(총 종양 수)
PBS (대조군)	9	+	+	+	+(34)
	5	-	+	+	+(12)
	2	+	-	+	+(2)
	1	-	-	+	+(6)
	1	+	+	+	-
	3	-	+	+	-
	2	+	-	+	-
	4	-	-	+	-
	1	+	-	-	-
	1	-	-	-	-
SCFA	4	+	+	+	+(8)
	1	-	+	+	+(4)
	3	-	+	+	-
	1	+	-	-	-
	4	+	+	+	-
	3	-	-	+	-
	2	+	-	+	-
	6	-	-	-	-

또한, SCFA는 12-개월 그룹의 대조군 마우스와 비교하여 HCC가 발생한 마우스의 수를 감소시켰다(표 3, $P < 0.001$). 표 3은 9-월령 및 12-월령의 SCFA 처리 및 대조군 마우스의 종양을 보여준다.

표 3

연령(월)	마우스의 수	처리	이형성 결절이 있는 마우스의 수 및 %	눈에 보이는 HCC 결절이 있는 마우스의 수 및 %
9	24	PBS	21 (87.5%)*	3 (12.5%)
	18	SCFA	10 (55%)	2 (11%)
12	29	PBS	27 (93%***)	17 (46%**)
	24	SCFA	17 (71%)	2 (8%)

* $P < 0.02$; ** $P < 0.001$; *** $P < 0.05$.

PBS, 인산염 완충 식염수; SCFA, 단쇄 지방산.

종양이 발생한 마우스 중에서, SCFA 처리된 마우스는 PBS 처리된 마우스에서 발생한 우세하게 큰 종양과 비교하여 우세하게 작은 크기의 종양을 가졌다(도 2, $P < 0.001$). 도 2 패널 A는 종양 크기에 대한 SCFA 또는 PBS로 처리된 12-월령 마우스 그룹으로부터의 종양 결절의 백분율을 보여준다. S: 작은 종양($< 0.5\text{cm}$), M: 중간 크기의 종양($0.5\text{--}1\text{cm}$), L: 큰 종양($>1\text{cm}$). 패널 B는 PBS 처리 마우스의 큰 종양의 예를 보여준다. 패널 C는 SCFA 처리된 마우스의 두 개의 작은 종양의 예를 보여준다. (B)와 (C)의 화살표는 종양 결절의 위치를 나타낸다. PBS, 인산염 완충 식염수; SCFA, 단쇄 지방산.

9-개월 및 12-월령 마우스의 간 분절을 광학 현미경검사로 조직병리학에 대해 검사했을 때, HCC는 HCC가 있는 인간 보균자에서처럼 CLD의 특징적인 다른 병변을 가진 마우스의 간에서만 존재하였다(도 3, 표 1 및 2). 따라서 HCC는 처리된 마우스와 대조군 마우스 모두에서 CLD의 배경에서 발생하지만 SCFA는 HBV 연관 HCC의 병인을

지연시킨다. 도 3은 9개월(패널 A 및 B) 및 12개월(패널 C 및 D)에 평가된 간에서 표시된 병리를 갖는 마우스의 수를 보여준다. SCFA 처리된(패널 A 및 C) 및 PBS(패널 B 및 D) 처리된 마우스 사이의 각 연령 그룹에서 비교가 이루어진다. HCC, 간세포 암종; PBS, 인산염 완충 식염수; SCFA, 단쇄 지방산.

[0134] 실시예 2: SCFA는 특히 암세포 생존력을 감소시킨다.

[0135] SCFA가 HBxTg 마우스에서 종양 발달을 지연시킬 수 있었기 때문에, SCFA가 인간 HCC 세포 생존력에 영향을 미치는지 여부를 평가하기 위해 추가 실험을 설계하였다. HBx를 구성적으로 발현하는 이전에 기재한 Hep3Bx 및 Huh7x 인간 간종양 세포주를 SCFA로 처리했을 때, 세포 생존력은 24-시간 주기 동안 용량 의존적으로 감소하였다. 대조적으로, 일차 인간 간세포의 생존력은 동일한 용량 및 기간에서 SCFA 처리에 의해 영향을 받지 않았다 ($P < 0.01$; 도 4). 이러한 관찰은 생체 내 실험과 일치하여 SCFA 처리가 종양 성장을 부분적으로 억제한다는 한 가지 방법을 입증하였다.

[0136] 도 4는 일차 인간 간세포 및 2개의 HBx 발현 인간 HCC 세포주에 대한 SCFA의 효과를 보여준다. 일차 인간 간세포 및 HBx(Hep3Bx 및 Huh7x)로 형질감염된 HCC 세포주를 증가하는 농도의 SCFA로 처리하고 MTS 검정을 사용하여 세포 생존력을 평가하였다. 일차 인간 간세포(●), Huh7x(■) 및 Hep3Bx(▲). 모든 측정은 3중으로 수행되었다. 결과는 PBS 처리된 세포와 비교하여 SCFA 처리된 세포의 생존을 백분율로 표시된다. *는 $p < 0.01$ 을 나타낸다. SCFA, 단쇄 지방산.

[0137] 실시예 3: 단백질학에 의한 단백질의 차등 발현

[0138] SCFA 처리 및 대조군 12-월령 HBxTg 마우스 간에서 질량 분광분석 기반 단백질학을 수행하여 SCFA가 종양이 나타나는 연령의 생물학적 과정 및 신호전달 경로에서 단백질 발현에 미치는 영향을 결정하였다. 따라서 분석된 각 그룹에 3개의 생물학적 복제물이 포함되었다. 간의 다른 엽에서 조직을 각 샘플에서 채취하였다. 여기에는 현미경적 종양이 포함되었을 수 있지만, 이 샘플에 있는 세포의 대부분은 비-종양이었다. 확인된 3,000개 이상의 단백질 중, 222개의 단백질이 12-개월 그룹에서 차등적으로 발현되었다. 차등적으로 발현된 단백질에는 서로 상당히 다른 수준($P < 0.05$)으로 PBS 처리된 그룹과 비교하여 SCFA에서 검출된 단백질뿐만 아니라 한 그룹의 대다수 또는 모든 샘플에서 검출되었지만 임의의 비교 그룹 샘플에서는 검출되지 않은 단백질이 포함된다. 이 연구에 사용된 질량 분석계인 Q 엑사액티브(exactive)는 1 ng의 샘플에 존재하는 단백질을 검출할 수 있어 검출 한계가 낮은 매우 민감한 질량 분석계이다.

[0139] PBS 처리된 마우스와 비교하여 SCFA 처리된 간에서 차등적으로 발현된 단백질은 GO 생물학적 과정에 의해 배열되었다(도 5). 도 5는 GO 생물학적 과정에 의해 배열된 PBS 대조군과 비교하여 SCFA 처리 후 HBxTg 마우스로부터의 12-월령 간에서 발현이 감소(검은색 막대) 또는 증가된(회색 막대) 단백질의 수를 보여준다. HBxTg, 간염 B x 형질전환; PBS, 인산염 완충 식염수; SCFAs, 단쇄 지방산.

[0140] 단백질 수송을 매개하는 14개의 차등적으로 발현된 유전자 중, 13개는 대조군 간에서 검출될 수 있었지만 SCFA 처리된 샘플에서는 검출 한계 미만이었다. 이 관찰은 SCFA가 골지와 엔도솜(MON) 사이의 트래피킹에 관여하는 단백질, 엑소사이토시스를 조절하는 단백질 (엑소시스트 복합 성분 2 및 5), 핵 유입 및 유출(임포틴-5, 엑스포틴-7, 임포틴 서브유닛 α -1, 핵공 복합 단백질 Nup98), 및 NF- κ B 신호전달 (ELKS/Rab6 상호작용 CAST) 계열 구성원의 발현을 하향 조절하는 것을 포함하여 단백질 수송을 하향 조절함을 시사한다(표 4).

[0141] 표 4는 12-월령 간에서 PBS와 비교하여 SCFA에 의해 변경된 생물학적 과정과 관련된 차등적으로 발현된 단백질을 보여준다.

표 4

생물학적 과정	유전자 명칭	대조군에 관하여 처리된 발현
세포자멸	STE20 유사 세린 / 트레오닌-단백질 키나제	+
	개연성 있는 ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX47	+
	불능화 동족체 2 (DAB2)	+
	사이클린 의존성 유사 키나제 5	-
	프로그래밍된 세포 사멸 단백질 10	-
	이중 세린 / 트레오닌 및 티로신 단백질 키나제	+
	바쿨로바이러스 IAP 반복체 함유 단백질 6	+
	Nck 연관 단백질 1	-
	베타-카테닌 유사 단백질 1	-
	단백질 프론 동족체	-
세포 주기	동원체 / 키네토코어 단백질 zw10 동족체	-
	사이클린 의존성 유사 키나제 5	-
	DCC 상호작용 단백질 13-알파	-
	바쿨로바이러스 IAP 반복체 함유 단백질 6	+
	BRISC 복합 서브유닛 Abro1	+
	성장 정지 및 DNA 손상-(GADD) 유도성 단백질 상호작용 단백질 1	-
	하전된 다중소포체 단백질 1b-1	-
탈인산화	할로산 데할로게나제 유사 가수분해효소	-3
	도메인 함유 단백질 2	
	이중 특이성 단백질 포스파타제 23	-
DNA 복구	엑틴 유사 단백질 6A	+

[0142]

전자 수송, 호흡 연쇄	사이토크롬 c 옥시다제 서브유닛 1	+
	사이토크롬 b-c1 복합 서브유닛 8	-
	단백질 SC02 동족체, 미토콘드리아	-
세포내이입	불능화 동족체	+
이온 수송	V형 양성자 ATPase 촉매 서브유닛 A	-2.3
면역, 선천적 면역	키티나제 도메인 함유 단백질 1	-
	보체 C5	-
	단백질 자구날 동족체 1	-
지질 생합성	콜린 /에탄올아민 포스포트랜스퍼라제 1	+
	CDP-디아실글리세롤-3-	+
	포스파티딜 트랜스퍼라제	-
	포스파티데이트 시티딜 트랜스퍼라제, 미토콘드리아	-
미토콘드리아 수송	ATP 결합 카세트 서브패밀리 B 구성원 10, 미토콘드리아	-
미토콘드리아 변역	28S 리보솜 단백질 S18b, 미토콘드리아	+
	28S 리보솜 단백질 S7, 미토콘드리아	-
	39S 리보솜 단백질 L38, 미토콘드리아	-
	39S 리보솜 단백질 L3, 미토콘드리아	-
	39S 리보솜 단백질 L53, 미토콘드리아	-
	28S 리보솜 단백질, 미토콘드리아	-
mRNA 처리	굽은 목 유사 단백질 1	+
	세린이 풍부한 도메인 1 을 가진 RNA 결합 단백질	-
호중구 탈과립	N-아세틸갈락토사민-6-설파타제	-
퍼옥시좀 생합성	퍼옥시좀 막 단백질 PEX16	-

[0143]

프레닐화 단백질 이화작용	프레닐시스테인 옥시다제	-3.7
단백질 생합성	ATP 의존성 RNA 헬리카제 Dhx29	+
단백질 수송	미토콘드리아 유입 수용체 서브유닛 TOM20 동족체	+
	ELKS/Rab6 상호작용/CAST 계열 구성원 1	-
	전사 및 mRNA 수출 인자 ENY2	+
	핵공 복합 단백질 Nup98	-
	임포틴 서브유닛 알파-1	-
	임포틴-5	-
	엑스포틴-7	-
	골지 SNAP 수용체 복합체 구성원 2	-
	엑소시스트 복합 성분 5	-
	엑소시스트 복합 성분 2	-
	단백질 자구날 동족체 1	-
	단백질 MON2 동족체	-
	WASH 복합 서브유닛 스트럼펠린	-
	하전된 다중소포체 단백질 1b-1	-
신호 변환	리보솜 단백질 S6 키나제 베타-2	-
	단백질 S100-A11	-
전사 조절	전사 신장 인자 A 단백질 3	+
	베타-아레스틴-1	-
	전사 및 mRNA 방출 인자 ENY2	+
	SWI/SNF 복합 서브유닛 SMARCC2	+
	액틴 유사 단백질 6A	+
	전사 개시 인자 TFIID 서브유닛 5	-
	크립토크롬-1	-

[0144]

	류신이 풍부한 반복 플라이트리스 상호작용 단백질 1	+
	뉴클레오플라스민-3	+
번역 조절	단백질 웨이킹	-
	이종 핵 리보핵단백질 L 유사	+
수송	아쿠아포린-9	-
유비퀴틴-결합	미세소관 연관 단백질 1A/1B 경쇄 3B	-
	유비퀴틴 카복실-말단 가수분해효소 19	-
	유비퀴틴-결합 효소 E2 J1	-
	E3 유비퀴틴-단백질 리가제 ZNF2	-
	유비퀴틴 융합 분해 단백질 1 동족체	-2
	바클로바이러스 IAP 반복체 함유 단백질 6	+
	BRISC 복합 서브유닛 Abro1	+
	프로테아좀 억제제 PI31 서브유닛	-
	NHL 반복체 함유 단백질 3	-
폴딩되지 않은 단백질 반응	데를린-2	+
소포 매개 수송	액포 융합 단백질 CCZ1 동족체	+
	다이넥틴 서브유닛 4	-
	동원체/키네토코어 단백질 zw10 동족체	-

*uniport GO 생물학적 프로세스에 따름.

+, SCFA 처리에 의해 강력하게 상향 조절되고 PBS 대조군에서 검출할 수 없는 단백질; -, PBS 대조군에서 강력하게 상향 조절되고 SCFA 처리된 간에서 검출할 수 없는 단백질. 수치가 있는 단백질은 PBS 처리된 마우스와 비교하여 처리된 SCFA의 배수 변화를 나타낸다.

PBS, 인산염 완충 식염수; SCFA, 단쇄 지방산.

[0145]

[0146]

또한, 세포자멸 경로에 관여하는 10개의 단백질은 SCFA 처리 후에 차등적으로 발현되었다. 이 관찰은 SCFA가 세포자멸을 촉진하거나(STE20 유사 ser/thr 키나제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX47 및 종양 억제인자 DAB2의 발현 증가를 통해), 또는 (바클로바이러스 IAP 반복체 함유 단백질 6의 상향 조절, β -카테닌 유사 단백질 1의 하향 조절 및 종양 억제인자 단백질 프론 상동체를 통해) 세포자멸로부터 보호할 수 있음을 시사한다. 전사 조절에서, SCFA는 히스톤 탈아세틸화효소 억제를 통한 전사 조절인자로 알려져 있으며, 치료는 전사 신장 인자 A 단백질 3, ENY2, 액틴 유사 단백질 6A, 및 류신 풍부 반복체 플라이트리스(flightless) 상호작용 단백질 1 (전사 억제제)의 상향 조절된 발현, 뿐만 아니라 β -아레스틴-1, TFIID 서브유닛 5, 및 크립토크롬-1의 하향 조절된 발현을 초래한다.

[0147]

전사는 또한 SMARCC2 및 뉴클레오플라스민-3의 염색질 리모델링 단백질 SWI/SNF 복합체 서브유닛의 차등 발현에 의해 변경될 수 있다. 6개의 미토콘드리아 단백질의 발현도 변경되어 PBS 대조군 간에서는 감지할 수 있지만 SCFA 처리 마우스의 간에서는 감지할 수 없다. 더 적은 수의 단백질 발현은 또한 SCFA에 의해 다양한 다른 경로(도 5, 표 4)에서 변경된다.

[0148]

12-월령 간의 경로 분석은 SCFA 처리가 간 발암에서 HBx에 의해 활성화되는 것으로 알려진 경로의 하향 조절과 관련이 있음을 보여주었다. 이러한 경로에는 염증, PI3K, PDGF, FGF, IGF, EGF, Wnt, VEGF 및 Ras가 포함된다(도 5). 이러한 경로와 관련된 단백질은 PBS 공급 간에서 상향 조절되었지만 SCFA 간에서는 감지할 수 없었다. 이러한 신호전달 경로의 비정상적인 활성화는 모두 HCC 개시 및 진행과 관련되어 있다. 이러한 경로는 세포 증식 및 성장을 유도하고, 세포자멸을 차단하고, 혈관신생을 촉진하며, 이들 모두는 HCC의 병인에 영향을 미친다.

[0149]

결과는 SCFA 처리가 일부 마우스에서 HCC 결절의 크기 및 외관의 감소와 관련이 있고 다른 마우스에서 더 작은 종양과 관련이 있음을 보여주었다(도 2, 표 3). HBx는 HCC 병인에서 Ras를 활성화시키는 것으로 알려져 있고, Ras 신호전달과 관련된 많은 단백질이 12-월령 HBxTg 마우스 간에서 SCFA 처리에 의해 변경되었기 때문에(도 6), 추가 분석을 위해 이 경로를 선택하였다. 단백질학 데이터는 Ras와 직접 관련된 여러 단백질, 예컨대 업스트림

Ras-Raf 스캐폴드 단백질 Shoc2, 및 다운스트림 활성화자, MEK2이 SCFA 처리에 의해 감소된 것으로 나타났다. CDK5 및 p70S6k를 포함하여 Ras 다운스트림의 단백질도 감소하였다. 종양 억제인자 및 Ras 억제제인 Dab2는 처리시 증가하였다(표 4, 도 6). 종합하면, 단백질체학의 결과는 신생물성 병변의 발달을 지연시키는 SCFA의 능력이 Ras 경로에서 중요한 암 촉진 단백질의 하향 조절과 관련이 있음을 시사한다.

[0150] 실시예 4: 차등적으로 발현된 RAS 관련 단백질의 검증

[0151] Ras/Raf/MEK/ERK 신호전달 캐스케이드는 세포 증식, 분화, 세포자멸 및 종양 형성을 유도하고 인간 HCC의 50 내지 100%에서 활성화된다. HBx는 Shc-Grb2-Sos 복합체 형성을 촉진하여 Ras를 활성화한다. Dab2는 이 복합체의 형성을 경쟁적으로 차단하여 Ras 활성화를 억제한다. Ras 경로에 대한 단백질체학 결과를 검증하기 위해 IHC를 수행하였다. HBx의 경우, SCFA 처리 마우스와 위약 처리 마우스 중 많은 수가 세포의 핵 및 세포질 구획에서 미만성, 소엽 및 산란 조직 염색을 보였지만 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나, HBx 염색의 강도는 대조군과 비교하여 SCFA 처리된 마우스에서 감소하였다(도 6, 패널 A 및 D 비교, $P < 0.02$). 모든 마우스에서 평가한 간 샘플에서 세포질 염색이 관찰되었으며, 동물의 절반도 핵 HBx를 가졌다. 동일한 마우스의 연속적인 조직 슬라이드를 Dab2에 대해 염색했을 때, 산란된 단일 세포는 SCFA 처리된 마우스와 위약 처리된 마우스 모두에서 Dab2에 대해 약한 세포질 및 때때로 핵 염색을 나타내었지만, 이러한 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나, Dab2 염색은 더 많은 수의 산란 세포에서 더 널리 퍼졌고 소엽 조직 염색은 대조군 조직과 비교하여 SCFA-처리된 조직에서 관찰되었다(도 6, 패널 B 및 E 비교, $P < 0.025$). 염색 특이성은 정상적인 토끼 IgG(도 6, 패널 C) 또는 무관한 단클론성 항체(도 6, 패널 F)를 사용하여 입증되었다. 웨스턴 블롯팅은 Dab2가 대조군 마우스와 비교하여 SCFA-처리된 마우스에서 2.6배 상향 조절되었음을 보여주었고, Ras가 Raf를 활성화시키는데 필요한 Shoc2의 경우 그 반대가 관찰되었다(도 6, 패널 G 및 H; $P < 0.01$). 단백질체학 및 웨스턴 블롯팅에 의해 검출된 Shoc2 및 Dab2 변경의 확인은 SCFA가 Ras 경로를 하향 조절할 수 있음을 추가로 지원한다. 또한, Ras 신호전달을 억제하는 Dab2의 상향 조절은 또한 모두가 PBS 처리된 마우스의 간에서 높게 발현되었지만 단백질체학 분석에서 SCFA로 처리된 마우스에서는 검출되지 않은 MEK1/2, 사이클린 의존성 키나아제 5(CDK5), β -아레스틴 1, 및 리보솜 키나제 p70s6k와 같은 다운스트림 이펙터의 수준을 억제해야 한다 (도 6, 패널 I).

[0152] 도 6은 PBS(패널 A-C) 또는 SCFA(패널 D-F)로 처리된 동물의 12-월령 마우스 간에서 HBx(패널 A 및 D), Dab2(패널 B 및 E), 정상 IgG(패널 C) 또는 토끼 면역전 혈청(패널 F)에 대한 면역조직화학 염색을 보여준다. 패널 G는 대조군(C) 간과 비교하여 처리된 간(T)으로부터의 Dab2 및 Shoc2의 대표적인 웨스턴 블롯을 보여준다. 패널 H는 대조군($n=12$) 마우스와 비교하여 처리된($n=12$) 마우스로부터 차등적으로 발현된 Dab2 및 Shoc2의 요약을 보여준다 (* $P < 0.01$). 패널 I는 12-월령 HBxTg 마우스 간에서 Ras 관련 단백질에 대한 SCFA의 단백질체학 데이터 요약을 보여준다. SCFA 처리에 의해 발현이 증가된 단백질은 삼각형으로 표시되고, SCFA 처리에 의해 감소된 단백질은 원으로 표시된다. SCFA 처리에 의해 차등적으로 발현되지 않은 Ras 경로의 단백질은 상자로 표시된다. Dab2, 불능화 동족체 2; HBx, B형 간염 x; SV40, 유인원 바이러스 40; SCFA, 단쇄 지방산.

[0153] Ras는 활성 GTP 결합 형태와 불활성 GDP 결합 형태 사이를 순환하는 작은 GTPase이다. 그 다음 GST-폴다운 검정을 사용하여 12-월령 SCFA 공급 및 PBS 공급 간에서 활성 형태의 Ras(Ras-GTP) 수준을 결정하도록 실험을 설계하였다. SCFA 처리된 HBxTg 마우스 간은 대조 샘플에 비해 Ras-GTP의 발현이 4배 감소한 것으로 나타났고(도 7), 이는 SCFA 처리는 활성 Ras 수준의 감소와 관련이 있지만($P < 0.001$), 단백질체학(표 4) 및 웨스턴 블롯팅(데이터 미도시)에 의해 결정된 바와 같이 총 Ras 단백질 수준에는 변화가 없음을 입증한다. Ras가 발암에 중요한 많은 과정을 자극하고 HCC에서 활성화되는 것으로 알려져 있다는 점을 감안할 때, 이러한 결과는 Ras를 억제하는 SCFA의 능력이 이 동물 모델에서 HCC의 지연된 병인에 기여한다는 것을 시사한다.

[0154] 도 7, 패널 A는 PBS로 대조군(C)으로 처리된 3마리의 상이한 마우스 및 분석 전에 테스트 화합물(T), SCFA로 처리된 3마리의 마우스에서 활성화된 Ras에 대한 폴다운 분석을 보여준다. 패널 B는 SCFA로 처리된 또 다른 7마리와 비교하여 PBS로 처리된 7마리의 마우스에서 Ras 폴다운의 요약을 보여준다 (* $P < 0.001$). 신호 밀도는 임의 단위(a.u.)로 측정되었다. GTP, 구아노신 트리포스페이트; PBS, 인산염 완충 식염수; SCFA, 단쇄 지방산.

[0155] 실시예 5: 논의

[0156] 실험은 HCC 결절이 발생하는 시점에 HBxTg 마우스의 간에서 발생하는 변화를 확인하도록 설계되었다. SCFA는 9-월령까지 형성이상이 발생한 마우스의 수를 상당히 감소시켰다(표 3). 12-월령 마우스에서, 처리는 형성이상과 HCC가 발생한 마우스의 수를 감소시켰다(표 3). 예상외로, 지방증의 발병률은 대조군에 비해 두 처리된 군 모두에서 더 높았지만, 이러한 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 이것은 이전에 보고된 바와 같이 처리된 군에서 더 높은 지방산 섭취 때문일 수 있다. SCFA로 처리된 12-개월 그룹은 대조군 마우스보다 종양이 더 작았다(도

2). 이 결과는 SCFA 처리가 종양 발병을 지연시키거나 확립된 종양의 성장에 직접적으로 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 후자는 SCFA가 HBx 양성 인간 HCC 세포주인 Huh7x 및 Hep3Bx의 성장을 억제하는 시험관 내에서 확인되었다(도 4). 이러한 발견은 부티레이트가 HepG2.2.15 세포의 증식을 억제한다는 것을 보여주는 이전 관찰을 확장한다. 부티레이트는 또한 간종양 세포주의 분화를 촉진하여 종양 진행을 지연시키거나 예방할 수 있다. SCFA로 일차 인간 간세포를 처리한 결과 식별할 수 있는 생존력 손실이 발생하지 않았다(도 4). 이 결과는 종양 세포의 생존 능력에 영향을 미치는 경로가 정상 간세포의 동일한 경로보다 SCFA에 훨씬 더 민감하다는 것을 시사한다.

[0157] SCFA의 효과의 기초가 되는 신호전달 경로 및 유전자 발현 패턴의 이러한 변화의 특성을 구별하기 위해, 12-월령 마우스에서 수확한 여러 간 샘플에서 단백질체학을 수행하였다. 그 결과는 다양한 생물학적 과정에서 많은 단백질의 차등적 발현을 보여주었고(도 5), 따라서 다단계 발암에 대한 SCFA의 개연성 있는 다면발현성 효과를 강조한다. 간에서 차등적으로 발현되는 이러한 단백질의 경로 분석은 SCFA 처리에 대한 반응으로 무엇보다도 억제된 Ras, PI3K, VEGF, TGF- β , 인터페론 신호전달, 및 염증 연관된 경로를 드러내었다(표 4). 이러한 동일한 경로는 HBx에 의해 활성화되는 것으로 알려져 있다(도 8).

[0158] 도 8은 12-월령 SCFA-처리 대 대조군 HBxTg 간의 경로 분석의 요약을 보여준다. 표시된 경로는 지속적으로 HBx에 의해 상향 조절되었고 SCFA에 의해 하향 조절되었다. EGF, 표피 성장 인자, FGF, 섬유아세포 성장 인자; HBx, 간염 B x; HBxTg, 간염 B x 형질전환; HCC, 간세포 암종; IGF, 인슐린 유사 성장 인자; PDGF, 혈소판 유래된 성장 인자; PI3K, 포스포이노시티드 3-키나제; SCFAs, 단쇄 지방산; VEGF, 혈관 내피 성장 인자.

[0159] 또한, HBx에 의해 구성적으로 활성화되고 HCC의 병인에 중요하게 기여하는 NF- κ B는 SCFA, 특히 부티레이트에 의해 후성적으로 하향 조절된다. 하향 조절된 암 관련 경로 중, Ras, PI3K, VEGF, FGF 및 EGF는 모두 HCC에서 HBx에 의해 활성화되고 NF- κ B와의 모든 혼선으로 인해 NF- κ B 억제도 발생할 수 있음을 시사한다. HBx는 PI3K 및 Ras 경로의 활동을 촉진하여 감염된 세포를 세포 사멸로부터 보호한다. 이러한 탈조절은 억제되지 않은 세포 증식, 침입 및 전이를 통해 HCC 진행을 촉진하는 것으로 밝혀졌다. SCFA에 의해 하향 조절되는 혈관신생 (VEGF 신호전달), 세포 사멸 (세포자멸 신호전달), 면역 매개 파괴 (T 세포 활성화), 지속된 증식성 신호전달 (IGF, Ras, 및 PDGF), 종양 촉진 염증 (케모카인 및 사이토카인 신호전달), 뿐만 아니라 침습 및 전이 (인테그린 신호전달)를 수반하는 다른 경로의 교대는 궁극적으로 HCC의 발병을 초래하는 여러 단계의 지연을 뒷받침할 수 있는 암의 특징이다.

[0160] 이전에, HBx는 Kras와 상승 작용하여 HCC의 형성 및 진행을 촉진하는 것으로 나타났다. 이 관계는 또한 다른 단백질 중에서 Akt, TGF- β 및 β -카데닌의 탈조절로 이어졌다. HBV에 감염된 조직의 단백질체 분석 결과, HBx는 본원의 단백질체 분석에서 변경된 것으로 또한 입증된 경로인 HIF-1 α 와의 상호작용을 통해 산화 스트레스를 증가시키는 것으로 확인되었다. 인접한 비-종양 조직과 비교하여 HBV-HCC 조직을 추가로 분석한 결과, β -카데닌 관련 단백질, NF- κ B 신호전달 성분, 리보솜 서브유닛, 유비퀴틴 관련 단백질, 호흡 복합체 및 대사 관련 단백질의 발현이 변경된 것으로 나타났고, 이는 본 연구에서도 발견된 변화를 확증한다. 본 명세서에 제시된 이 데이터는 HCC의 병인에서 HBx에 의해 변경된 일부 단백질 및 경로가 SCFA를 사용한 치료에 의해 역전된다는 것을 확립한다.

[0161] 다중 키나제 억제제인 소라페닙 및 관련 화합물을 사용한 치료는 후기 HCC 환자에 대한 치료의 표준이었다. 구체적으로, 소라페닙에 의한 PI3K, PDGF, VEGF, IGF, TGF- β 및 Ras 경로의 억제는 약물의 화학요법 효과의 원인이 되는 것으로 크게 간주된다. 소라페닙의 효능을 제한하는 한 가지 문제는 치료가 진행된 HCC 환자에게 제공된다는 것일 수 있으며, 암으로 이어지는 많은 중요한 변화가 종양이 발생하기 전에 이미 발생한 경우 조기 개입이 예방적 가치를 가질 수 있다. SCFA는 정상 간세포의 생존력에 영향을 미치지 않기 때문에(도 4), SCFA는 특히 악성 세포에 독성이 있으며 이미 상당한 간 손상을 입은 HBV 보균자 사이에서 독성을 제한하는 대안적 접근법을 제공할 수 있다.

[0162] SCFA가 치료받은 12-월령 간에서 HCC 발생률을 감소시키고, Ras 신호전달 경로는 HBx에 의해 자극되고 일반적으로 HCC에서 활성화된다는 점을 감안할 때, 단백질체학에 의해 차등적으로 발현되는 Ras 경로 구성요소의 활성화 및 차등적 발현을 입증하기 위해 추가 작업이 수행되었다. 도 6의 결과는 종양 억제인자인 Dab2의 발현 증가 및 다운스카프 Ras 신호전달 경로 구성요소인 Shoc2의 발현 감소를 보여준다. Ras 활성화는 또한 SCFA 처리에 의해 상당히 감소되었다(도 7). 중요한 것은 HCC에서 Dab2의 후생유전적 침묵이 Ras 활성화와 연관되어 HCC 개시 및 진행을 초래한다는 것이다. Dab2는 Grb2에 결합하는 Sos와 경쟁하여 Ras를 부정적으로 조절하므로, Sos/Grb2 복합체의 형성을 방해하고 결과적으로 Ras의 활성화를 억제하므로 SCFA가 HCC의 병인을 지연시키는 하나의 메커니즘

일 수 있다. 이 경로의 활성화는 유방암, 결장암 및 전립선암을 포함한 여러 다른 인간 암에서도 발견되었으며, 이는 SCFA가 다른 암 유형의 치료에 도움이 될 수 있음을 시사한다.

[0163] Dab2의 후생유전적 침묵은 다른 인간 암에서 조사되었다. 잘 알려진 HDAC인 트리코스타틴 A(TSA)로 치료하면 비인두 암종, 편평 세포 암종 및 이행 암종 세포에서 Dab2 발현이 회복되었다. 이 결과는 HDAC 매개 염색질 조절이 Dab2 하향 조절에서 역할을 할 수 있음을 나타낸다. SCFA는 여러 가지 방법으로 후생유전적으로 침묵된 유전자의 발현을 복구할 수 있다. SCFA는 HBx 자체를 차단하여 이의 변형을 매개하는 것으로부터 방지하여 부티레이트가 HDAC, SIRT-1을 억제하여 HBx 발현을 차단하는 것으로 나타났기 때문에 HBx 자체를 차단할 수 있다. 부티레이트는 또한 생체 내에서 관찰된 HepG2.2.15 세포에서 HBx의 발현을 억제하는 것으로 나타났다. 분자 수준에서, SCFA는 활성 부위에 경쟁적으로 결합하여 HDAC를 비효율적으로 만들 수 있으므로 종양 억제 인자의 침묵을 방지할 수 있다. SCFA 처리된 마우스의 간에서 감소된 HBx 발현(도 6)은 또한 HBx에 의해 억제되는 것으로 알려진 종양 억제인자 p53의 활성을 회복시킬 수 있다. 또한 Dab2는 자궁경부암에서 miR-106b의 표적으로 확인되었다. HCC에서 Dab2 억제는 HBx에 의해 촉진되는 miR-106b의 발현 증가로 인한 것일 수 있다. 부티레이트는 miR-106b의 발현을 감소시켰고 이는 세포 증식 감소를 동반하였다. 따라서, SCFA의 사용을 통한 HBx 기능의 표적화는 간경화 및 HCC의 발병 위험이 높은 CLD를 갖는 HBV 보균자의 치료를 위한 새로운 비독성 접근법을 제공할 수 있다.

[0164] **실시예 6: 물질 및 방법**

[0165] **A. 단쇄 지방산(SCFA):** SCFA를 구입하여 추가 정제 없이 사용하였다. SCFA는 부티레이트, 프로피오네이트 및 아세테이트의 나트륨 염이었다.

[0166] **B. 마우스 및 처리:** HBxTg 마우스(C57B1/6 x DBA)에서, 간염과 지방증은 6-월령까지, 형성이상은 9-월령까지, HCC 결절은 12-월령까지 발생한다. 6-월령 및 9-월령의 두 성별 마우스로 구성된 형제자매 한배새끼는 낮 시간 동안 일주일에 5일 SCFA 또는 인산완충식염수(PBS)로 3개월 동안 구강 위관영양법으로 처리되었다. 각 SCFA의 농도는 부티레이트 40 mM의 부티레이트, 67.5 mM의 아세테이트, 및 25.9 mM의 프로피오네이트이었다. 처리 3개월 후, 간을 제거한 후 조직학적 검사를 시행하였다. 작은(< 0.5 cm), 중간(0.5-1.0 cm) 및 큰(> 1 cm) 결절에 대해 캘리퍼스를 사용하여 종양 직경을 측정하였다. 단백질학을 위해 12-월령 그룹의 3마리 마우스의 간 샘플을 준비하였다(아래 참조).

[0167] 대조군은 형제자매 한배새끼였다. 모든 마우스에게 동일한 식단을 공급하고 선택적으로 물을 공급하였다. 마우스는 처리 전에 금식하지 않았다. 처리는 매일 거의 같은 시간에 광주기 동안 전달되었다. 마우스는 풍부화를 위해 Bed-o'cob[®] 및 둠이 있는 오토클레이브 케이지에 수용되었다. 3개월의 처리 후, 마우스를 케타민/자일라진 콕테일로 마취시킨 후 PBS로 관류시켰다.

[0168] **도 1**은 HBx 형질전환 (HBxTg) 마우스 연구의 실험 단계의 개요를 보여준다. 별표(*)는 각 그룹의 마우스를 안락사시킨 개월의 마우스 연령을 나타낸다. 막대는 SCFA(그룹 1 및 3) 또는 PBS(그룹 2 및 4)로 처리된 마우스에 대해 6 내지 9개월(그룹 1 및 2) 및 9 내지 12개월(그룹 3 및 4)의 처리 기간을 나타낸다. H & E, 헤마톡실린 및 에오신; IHC, 면역조직화학; PBS, 인산염 완충 식염수; SCFA, 단쇄 지방산.

[0169] **C. 면역조직화학:** 면역조직화학 (IHC) 분석은 조직 샘플의 파라핀 포매 절편을 사용하여 수행되었다. 일차 항체는 Dab2 및 Shoc2에 대한 토끼 다클론성 항체뿐만 아니라 항-HBx(항-99)였다.

[0170] HBxTg 마우스의 간을 제거하고 포르말린에 고정한 다음 파라핀에 포매하였다. 이 파라핀 블록에서 5-μm 두께의 조직 슬라이스를 준비하였다. 면역조직화학(IHC)을 위해, 슬라이드를 파라핀 제거, 탈수, Unitrieve 항원 복구 용액에서 30분 동안 인큐베이션하고 60° C로 가열한 다음, UltraVision[®] 검출 시스템을 사용하여 염색하였다. 정상 마우스 면역글로불린 G(IgG)를 항-Dab2에 대한 대조군으로 사용하는 한편, 항-99(항-HBx 펩티드 항체)를 생산하도록 면역화한 동일한 동물로부터의 사전 채혈 토끼 혈청을 HBx IHC에 대한 대조군으로 사용하였다. Dab2 염색을 위해, 토끼 다클론성 항체를 사용하였고 대조군은 정상적인 토끼 IgG를 사용하였다. 제조사가 권장하는 항체 희석액을 사용하였다. IHC 결과는 +(< 20% 양성 세포), ++ (20-70% 양성 세포) 및 +++(> 70% 양성 세포)로 기록되었다. IHC는 또한 세포 수준에서 산란(개별 세포 양성), 소엽(양성 세포 그룹) 또는 확산(섹션의 대부분의 세포 양성)으로 평가되었다. IHC에 대한 세포하 국소화는 또한 막(M), 핵(N) 또는 세포질(C)로 평가되었다. 간 조직병리는 헤마톡실린 및 에오신 염색을 사용하여 평가되었다. 슬라이드는 두 명의 조사자가 독립적으로 평가하였다.

[0171] **D. SDS/PAGE 및 웨스턴 블롯팅:** 단백질 용해물은 12-월령 대조군과 SCFA 처리된 HBxTg 마우스 간 샘플의 급속

냉동 간 조직에서 준비되었다. 이전에 급속 냉동된 간 조직을 프로테아제 억제제 칵테일을 갖는 용해 완충액에서 균질화하였다. 14,000g에서 15분 동안 2회 원심분리하여 세포 잔해를 제거하였다. 동일한 용해 완충액을 사용하여 세포의 단백질을 추출물을 준비하였다. 웨스턴 블롯팅 (WB)을 위해, 간 조직에서 단백질 추출물 100 μ g을 SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동으로 분리하여 니트로셀룰로오스 막으로 옮겼다. 막을 항-Dab2 또는 항-Shoc2, 및 항- β -액틴과 함께 인큐베이션하였다. 블롯은 Odyssey[®] 웨스턴 블롯팅 키트를 사용하여 개발되었다. 이차 항체는 β -액틴 검출을 위한 IRDye[®] 염소 항마우스 또는 Dab2 및 Shoc2를 위한 염소 항-토끼 IgG였다. Odyssey[®] Fc 이미징 시스템으로 시각화를 수행하고 Image Studio[®] 소프트웨어로 정량화하였다.

[0172] **E. RAS 활성 검정:** 제조업체의 지침에 따라 GTP 결합 Ras를 단리하기 위해 대조군 및 SCFA 처리 HBxTg 마우스 간 샘플에 대해 Ras 활성화 검정을 수행하였다. 일단 단리되면 샘플을 SDS-PAGE로 분리하고 니트로셀룰로오스 막으로 옮겼다. 막은 항-ras 및 이차 항체 IRDye[®] 염소 항-토끼 IgG와 함께 인큐베이션되었다. 블롯은 Odyssey[®] 웨스턴 블롯팅 키트를 사용하여 개발되었다. Odyssey[®] Fc 이미징 시스템을 사용하여 블롯을 시각화하고 Image Studio[®] 소프트웨어로 정량화하였다.

[0173] **F. 세포 배양물:** Huh7 및 Hep3B 세포는 재조합 레트로바이러스(각각 Huh7x 및 Hep3Bx라고 함)에 의해 HBx 유전자로 안정적으로 형질도입되었고 이전에 설명한 대로 개별 클론의 선택 없이 배양되었다. 일차 인간 간세포는 Zen-Bio, Inc.에서 구입하여 제조업체의 지침에 따라 배양하였다.

[0174] **G. 세포 생존율 및 처리:** 세포를 완전한 DMEM에서 96웰 플레이트에 플레이팅하고 밤새 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 처리는 24시간 동안 상이한 농도의 SCFA(0, 1, 5 및 10mM)로 이루어졌다. 그 다음 제조업체의 지침에 따라 MTS 검정을 사용하여 세포 생존율을 3회 측정하였다.

[0175] **H. 단백질학 및 데이터 분석:** 12-윌링 대조군(n=3) 및 SCFA 처리된(n=3) HBxTg 마우스의 간 조직을 균질화하고 추출된 단백질을 분해시켰다. 펩티드를 산성화하고 활성화된 사내 제작 양이온 단계 팁에 로딩하고 정제하고 3개의 분획으로 용출하였다. 이들 분획에 대해 질량 분광 분석을 수행하였다. 차등적으로 변경된 단백질은 PANTHER(진화 관계를 통한 단백질 분석) 분류 시스템을 사용하여 기능적 경로로 조직화되었다.

[0176] 샘플을 10분 동안 14,000g에서 원심분리하였다. 브래드포드 검정을 사용하여 단백질 농도를 결정한 후, 100 μ g 단백질을 효소 트립신으로 분해하였다. 샘플은 in-StageTip 처리 프로토콜에 따라 분류 및 탈염되었다.

[0177] 무표지 단백질 분석은 각 그룹의 각 마우스에서 이러한 분획에 대해 독립적으로 수행되었다. 펩티드 혼합물을 이온 교환 크로마토그래피로 분별한 다음 MaxQuant[®] 소프트웨어를 사용하는 Q Exactive[®] 질량 분광법으로 식별하고 PANTHER로 추가 분석하였다. 전기분무 이온화 (ESI)는 -1800V의 분무 전압에서 이미터(ID 30 μ M, 길이 40mm)로 전달되었다. MS/MS 단편화는 MS 및 MS/MS 모드 간 자동 스위칭과 함께 동적 배제(한 스펙트럼 후 10.0 초 동안 제외됨)와 함께 충돌 유도 해리를 사용하여 각 스펙트럼에서 가장 풍부한 10개의 이온에 대해 수행되었다. 펩타이드 허위 발견율(FDR)은 0.01, 단백질 FDR은 0.01, 최소 펩타이드 길이는 7개 아미노산, 최소 먼도기 및 고유 펩타이드는 1분이다. 생성된 피크 목록은 Andromeda[®] 소프트웨어를 통해 처리되었으며 SwissProt 마우스 데이터베이스(릴리스 2018_01; 16,950 시퀀스)에 대해 검색되었다. Andromeda 검색 매개변수는 Mus 무스쿨러스(종); 트립신(효소); Cys 상의 카바미도메틸(고정 변형); (가변 변형), 메티오닌 산화 및 아세틸(단백질 N 말단); 전구체 펩타이드 이온에 대한 7 ppm 질량 허용 오차 및 생성 이온에 대한 20ppm 질량 허용 오차로 설정되었다. 데이터는 1% 단백질 및 펩타이드 스펙트럼 일치(PSM) FDR에서 필터링되었다.

[0178] **I. 통계:** 모든 데이터는 Excel[®] 또는 GraphPad[®] 소프트웨어를 사용하여 분석되었으며 추가 통계 분석은 아래에 설명된 대로 수행되었다.

[0179] 단백질학의 경우, 그룹 내에서 변동이 낮은 선별된 단백질과 그룹 간에 통계적 유의성으로 차등적으로 발현된 단백질에 대해 정량화된 단백질에 대해 t-테스트를 수행하였다. 차등적으로 발현된 단백질(대조군 마우스와 비교하여 크기가 2배 이상 차이가 나고 $P < 0.05$)을 PANTHER 경로 분석을 위해 선택하였다. 또한, 한 그룹의 대부분 또는 모든 샘플에서 검출되고 비교 그룹의 샘플이 없는 단백질을 경로 분석 및 문헌 검색을 위해 선택하였다.

[0180] 카이 제곱 분석을 사용하여 형성이상 및 HCC가 발병한 처리된 HBxTg 마우스 간의 백분율과 대조군 HBxTg 마우스 간의 유의성을 결정하였다. 스튜던트 t 테스트를 사용하여 9-윌링 처리 대 대조군 HBxTg 마우스의 이형성

결절 발달의 유의성과 12-월령 처리 대 대조군 HBxTg 마우스의 종양 발달의 유의성을 평가하였다. 처리 대 대조군 사이의 Dab2 염색 강도의 차이를 카이 제곱 분석으로 평가하였다. 세포주에서 세포 생존력의 차이는 스튜던트 t 테스트에 의해 결정되었다. $P < 0.05$ 일 때 통계적 유의성을 고려하였다.

[0181] **실시예 7: 부티레이트, 프로피오네이트 및 수산화마그네슘을 포함하는 제형을 사용한 HBx 형질전환 마우스의 처리**

[0182] HBx 형질전환 마우스(C57B1/6 x DBA)가 생성되고 마우스가 6-월령까지 간염 및 지방증, 9-월령까지 형성이상, 12-월령까지 HCC 결절이 발생하도록 변형된다. 두 성별의 6-월령 및 9-월령 마우스로 구성된 형제자매 한배새끼를 제형 1(40mM 부티레이트, 및 25.9mM 프로피오네이트 및 9mM $Mg(OH)_2$)로 주당 7일 낮 시간 동안 처리하거나 인산염 완충 식염수(PBS)로 처리한다. 제형 1 또는 PBS는 음용수에 제형 1 또는 PBS를 첨가하여 3개월 동안 투여한다. 신선한 제형 1 또는 PBS 샘플로 매일 물을 교체한다. 각 그룹의 마우스는 대략 같은 수의 수컷 및 암컷 마우스를 포함하는 10마리의 마우스로 구성된다.

[0183] 6 내지 9월령부터 제형 1(그룹 1) 또는 위약(그룹 2)으로 3개월 처리 후; 또는 9 내지 12월령부터 제형 1(그룹 3) 또는 위약(그룹 4)으로 3개월 처리 후; 마우스를 출혈시키고, 안락사시키고, 추가 분석을 위해 간을 제거한다. 추가 실험을 위해 마우스를 제형 1(그룹 5) 또는 PBS(그룹 6)로 9개월(3 내지 12-월령) 동안 처리한다. 혈액 샘플은 유동 세포측정에 의해 염증유발 및 항-염증성 마커와 CD8+ T 세포 및 FoxP3+ T 세포의 빈도에 대해 스크리닝된다. 제형 1 및 PBS 처리된 마우스의 간에서 HBx 발현을 평가하였다.

[0184] **실시예 8: 부티르산, 프로피온산 및 수산화마그네슘을 포함하는 제형을 사용한 HBV 연관 간 염증의 처리.**

[0185] 중위 연령이 60세인 총 100명의 환자를 동원한다. 환자는 진행 중인 HBV 감염 및 연관된 간 염증 및/또는 간경변증이 있고 부티레이트에 대한 사용금지사유가 없다. 환자에게 1 g의 부티르산 나트륨, 100 mg의 프로피온산나트륨, 및 0.0055 mg의 수산화마그네슘을 포함하는 제형을 매일 3회 투여하거나 위약을 투여하고 간세포 암종(HCC)에 대한 스크리닝 프로그램에 포함시켰다. 대상체는 중앙값 5년 동안 추적된다. 치료 직전에, 환자는 ALT/AST, GGT; 파이프로스캔에 의한 간 경직; 혈액 내 염증유발 및 항염증성 사이토카인(TNF알파, IFN감마, IL-2, IL-4, IL5-IL-10); 및 HBV 마커(HBeAg, 항-HBe 및 HBV DNA)에 대해 스크리닝된다. 스크리닝은 연구가 완료될 때까지 매년 반복된다. 만성 간 질환(간염 및 섬유증), 간암, 만성 간 질환 관련 사망(일반적으로 간경변으로 인한) 또는 치료 및 비치료 코호트에서의 이식의 발생률에 대해 다변량 분석으로 환자를 분석한다.

[0186] **구현예**

[0187] 다음의 비제한적 구현예는 본 발명의 예시적인 예를 제공하지만, 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0188] 구현예 1. 간세포 암종을 치료하는 방법으로서, 약제학적 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 약제학적 조성물은 제1 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제1 화합물의 치료 유효량, 제2 단쇄 지방산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제2 화합물의 치료 유효량, 및 수산화마그네슘을 포함하는, 방법.

[0189] 구현예 2. 구현예 1에 있어서, 간세포 암종은 B형 간염 바이러스 연관 간세포 암종인, 방법.

[0190] 구현예 3. 구현예 1 또는 2에 있어서, 투여는 경구 투여인, 방법.

[0191] 구현예 4. 구현예 1 또는 2에 있어서, 투여는 피하 투여인, 방법.

[0192] 구현예 5. 구현예 1 또는 2에 있어서, 투여는 정맥내 투여인, 방법.

[0193] 구현예 6. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 제1 화합물은 부티르산인, 방법.

[0194] 구현예 7 구현예 6에 있어서, 제1 화합물은 부티르산나트륨인, 방법.

[0195] 구현예 8. 구현예 1에 있어서, 제1 화합물의 치료 유효량은 약 500 mg 내지 약 4000 mg인, 방법.

[0196] 구현예 9. 구현예 1에 있어서, 제1 화합물의 치료 유효량은 약 2000 mg인, 방법.

[0197] 구현예 10. 구현예 1에 있어서, 제1 화합물의 치료 유효량은 약 3000 mg인, 방법.

[0198] 구현예 11. 구현예 1에 있어서, 제1 화합물의 치료 유효량은 약 4000 mg인, 방법.

[0199] 구현예 12. 구현예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 제2 화합물은 프로피온산인, 방법.

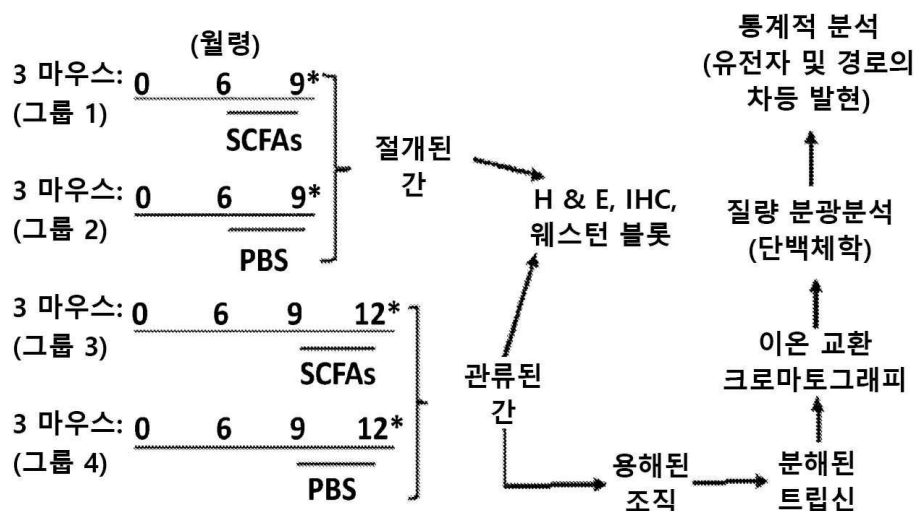
- [0200] 구현예 13. 구현예 12에 있어서, 제2 화합물은 부티르산나트륨인, 방법.
- [0201] 구현예 14. 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 제2 화합물의 치료 유효량은 약 50 mg 내지 약 500 mg인, 방법.
- [0202] 구현예 15. 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 제2 화합물의 치료 유효량은 약 150 mg인, 방법.
- [0203] 구현예 16. 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 제2 화합물의 치료 유효량은 약 250 mg인, 방법.
- [0204] 구현예 17. 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 제2 화합물의 치료 유효량은 약 400 mg인, 방법.
- [0205] 구현예 18. 구현예 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은 최대 약 0.5% (w/w)의 수산화마그네슘을 포함하는, 방법.
- [0206] 구현예 19. 구현예 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은 최대 약 0.3% (w/w)의 수산화마그네슘을 포함하는, 방법.
- [0207] 구현예 20. 구현예 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은 최대 약 0.1% (w/w)의 수산화마그네슘을 포함하는, 방법.
- [0208] 구현예 21. 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함하는, 방법.
- [0209] 구현예 22. 구현예 21에 있어서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 셀룰로오스인, 방법.
- [0210] 구현예 23. 구현예 21에 있어서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 메틸셀룰로오스인, 방법.
- [0211] 구현예 24. 구현예 21에 있어서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스인, 방법.
- [0212] 구현예 25. 구현예 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은 장용 코팅을 추가로 포함하는, 방법.
- [0213] 구현예 26. 구현예 25에 있어서, 장용 코팅은 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 캡슐인, 방법.
- [0214] 구현예 27. 구현예 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은 정제로 제형화되는, 방법.
- [0215] 구현예 28. 구현예 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은 캡슐로 제형화되는, 방법.
- [0216] 구현예 29. 구현예 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.
- [0217] 구현예 30. 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제1 화합물의 치료 유효량, 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제2 화합물의 치료 유효량, 및 수산화마그네슘을 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0218] 구현예 31. 부티르산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제1 화합물의 치료 유효량, 프로피온산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제2 화합물의 치료 유효량, 및 수산화마그네슘으로 본질적으로 이루어진 약제학적 조성물.
- [0219] 구현예 32. 구현예 30 또는 31에 있어서, 제1 화합물의 치료 유효량은 약 500 mg 내지 약 4000 mg인, 약제학적 조성물.
- [0220] 구현예 33. 구현예 30 또는 31에 있어서, 제1 화합물의 치료 유효량은 약 2000 mg인, 약제학적 조성물.
- [0221] 구현예 34. 구현예 30 또는 31에 있어서, 제1 화합물의 치료 유효량은 약 3000 mg인, 약제학적 조성물.
- [0222] 구현예 35. 구현예 30 또는 31에 있어서, 제1 화합물의 치료 유효량은 약 4000 mg인, 약제학적 조성물.
- [0223] 구현예 36. 구현예 30 또는 31에 있어서, 제1 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 부티르산나트륨인, 약제학적 조성물.
- [0224] 구현예 37. 구현예 30 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 제2 화합물의 치료 유효량은 약 50 mg 내지 약 500 mg인, 약제학적 조성물.
- [0225] 구현예 38. 구현예 30 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 제2 화합물의 치료 유효량은 약 150 mg인, 약제학적 조성물.
- [0226] 구현예 39. 구현예 30 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 제2 화합물의 치료 유효량은 약 250 mg인, 약제학적 조

성물.

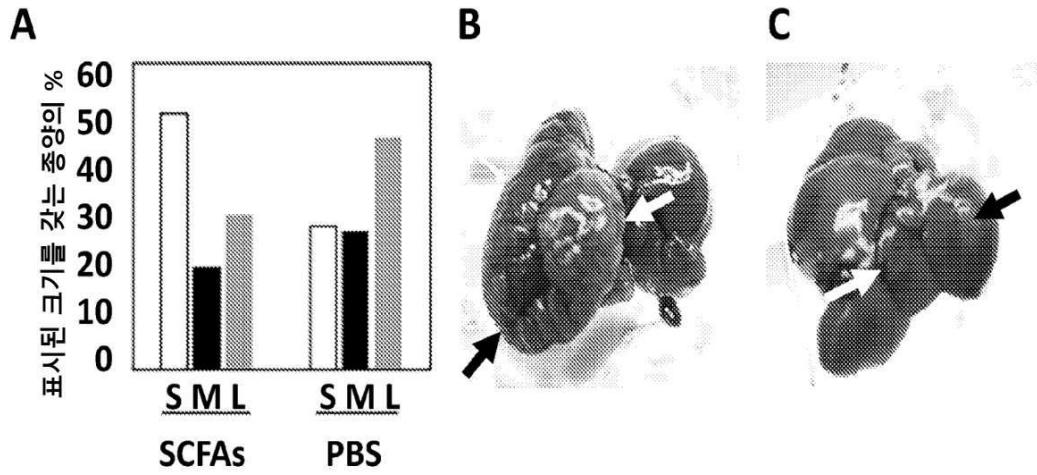
- [0227] 구현예 40. 구현예 30 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 제2 화합물의 치료 유효량은 약 400 mg인, 약제학적 조성물.
- [0228] 구현예 41. 구현예 30 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 제2 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 프로피온산나트륨인, 약제학적 조성물.
- [0229] 구현예 42. 구현예 30 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 최대 약 0.5% (w/w)의 수산화마그네슘을 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0230] 구현예 43. 구현예 30 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 최대 약 0.3% (w/w)의 수산화마그네슘을 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0231] 구현예 44. 구현예 30 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 최대 약 0.1% (w/w)의 수산화마그네슘을 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0232] 구현예 45. 구현예 30 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0233] 구현예 46. 구현예 45에 있어서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 셀룰로오스인, 약제학적 조성물.
- [0234] 구현예 47. 구현예 45에 있어서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 메틸셀룰로오스인, 약제학적 조성물.
- [0235] 구현예 48. 구현예 45에 있어서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스인, 약제학적 조성물.
- [0236] 구현예 49. 구현예 30 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 장용 코팅을 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0237] 구현예 50. 구현예 49에 있어서, 장용 코팅은 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 캡슐인, 약제학적 조성물.
- [0238] 구현예 51. 구현예 30 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은 정제로 제형화되는, 약제학적 조성물.
- [0239] 구현예 52. 구현예 30 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은 캡슐로 제형화되는, 약제학적 조성물.

도면

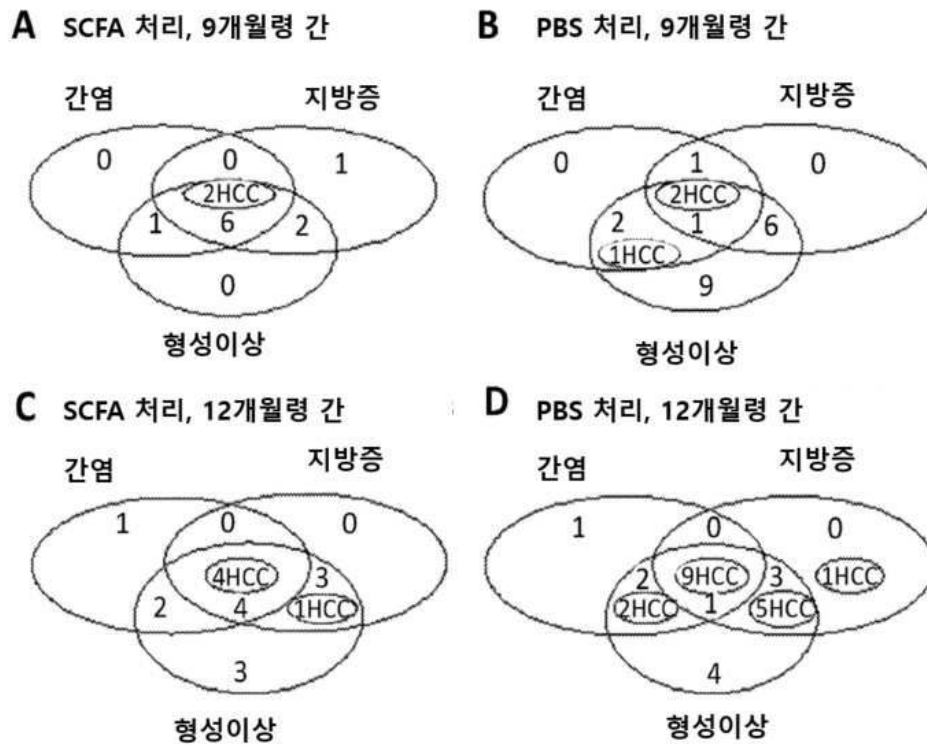
도면1



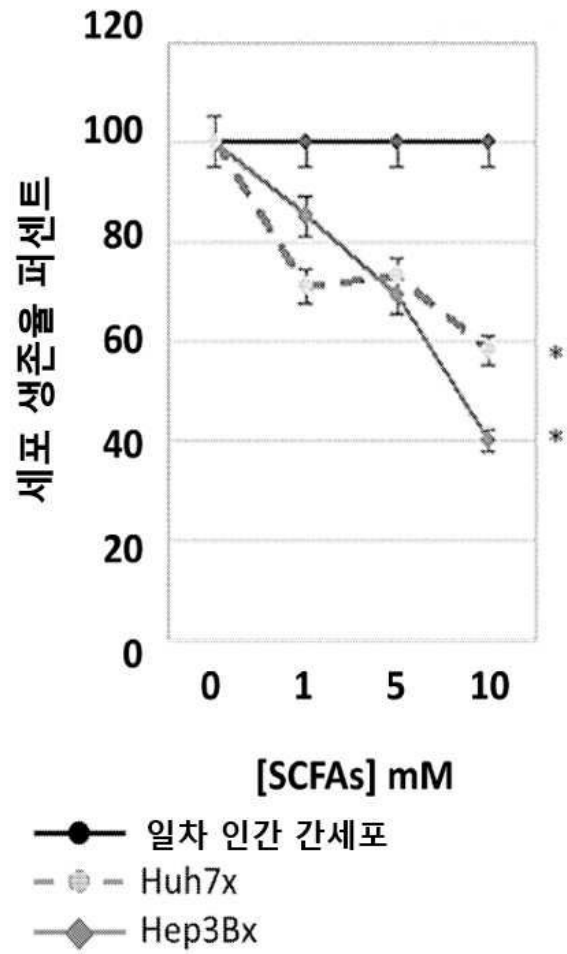
도면2



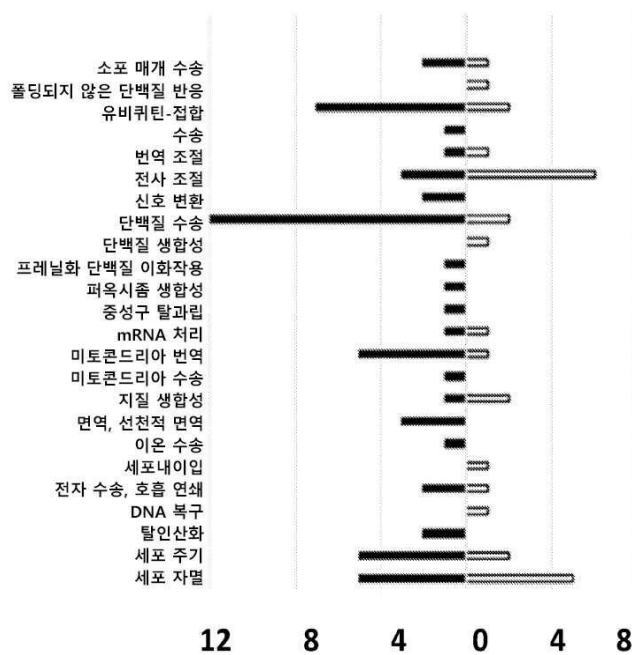
도면3



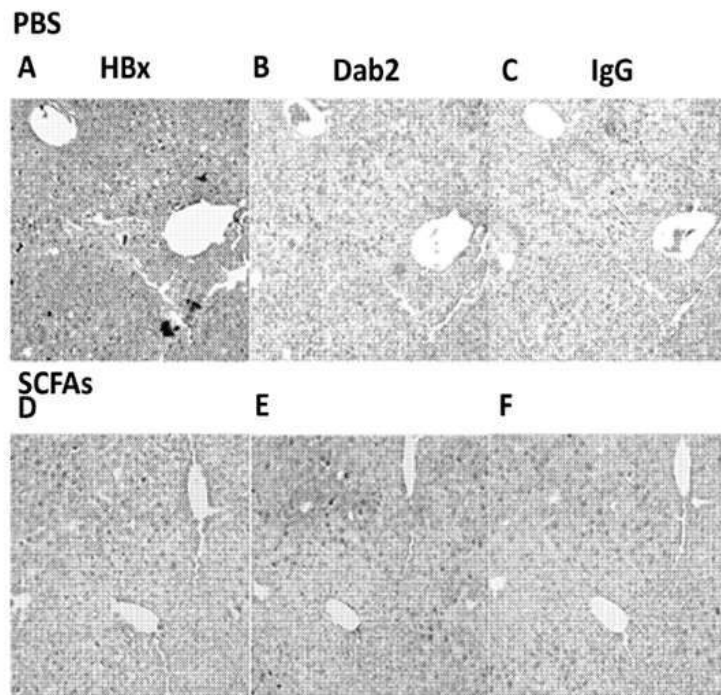
도면4



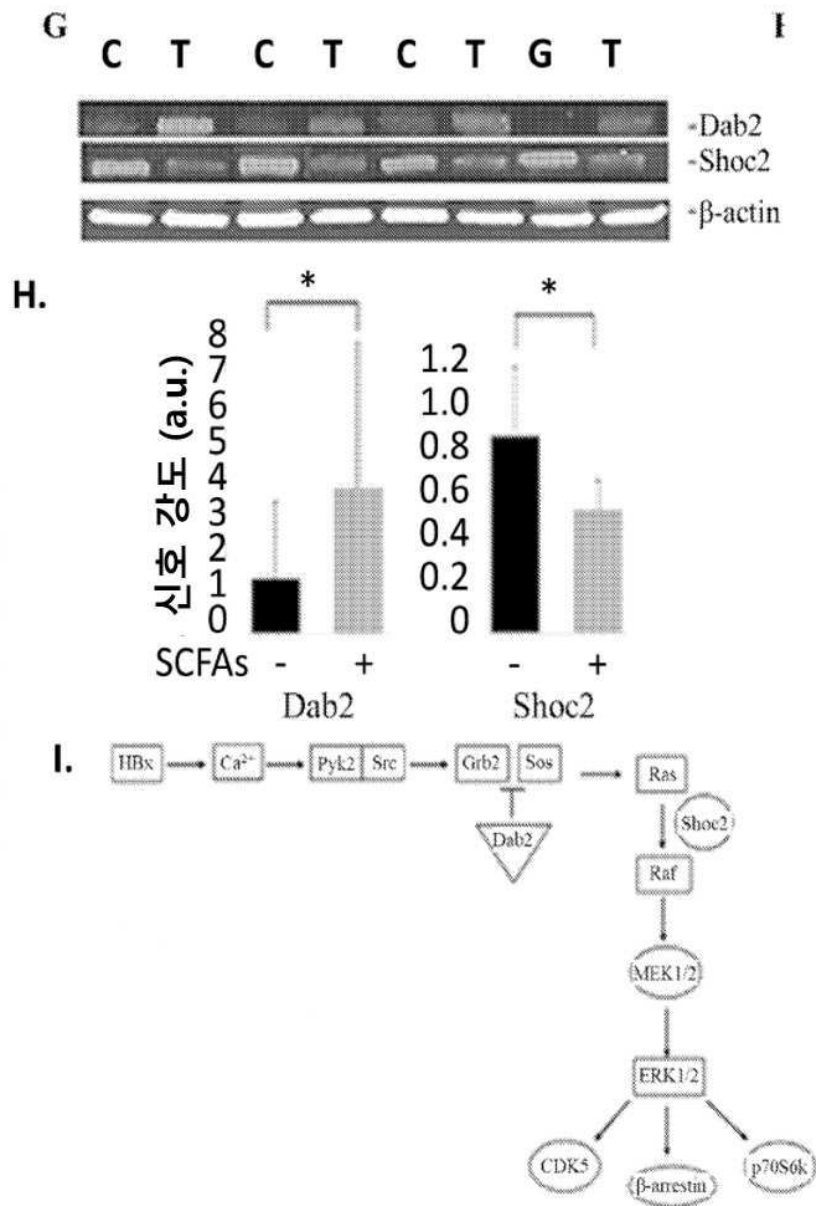
도면5



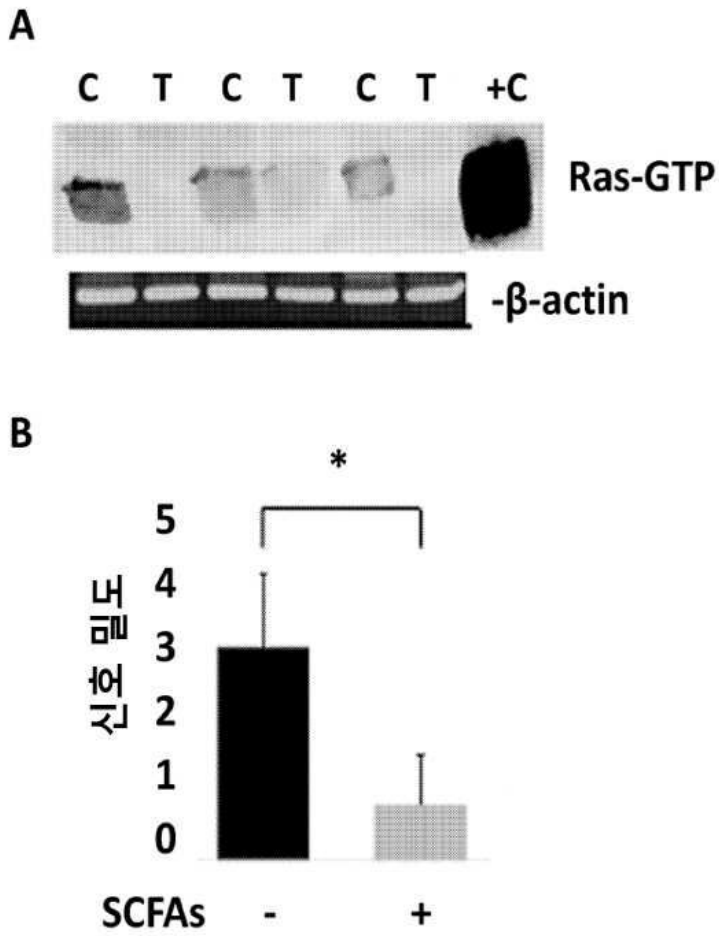
도면6a



도면6b



도면7



도면8

