



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0079275
(43) 공개일자 2021년06월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/194 (2006.01) A61K 31/397 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/194 (2013.01)
A61K 31/397 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7008742
- (22) 출원일자(국제) 2019년08월26일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년03월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/048184
- (87) 국제공개번호 WO 2020/041799
국제공개일자 2020년02월27일
- (30) 우선권주장
62/722,766 2018년08월24일 미국(US)
62/751,404 2018년10월26일 미국(US)

- (71) 출원인
에스페리온 테라피유틱스 인코포레이티드
미국, 미시간 48108, 앤 아버, 스위트 150, 란체로 드라이브 3891
- (72) 발명자
랄와니, 나렌드라, 단라즈
미국, 미시간 48108, 앤 아버, 스위트 150, 란체로 드라이브 3891
- (74) 대리인
김영철, 김 순 영

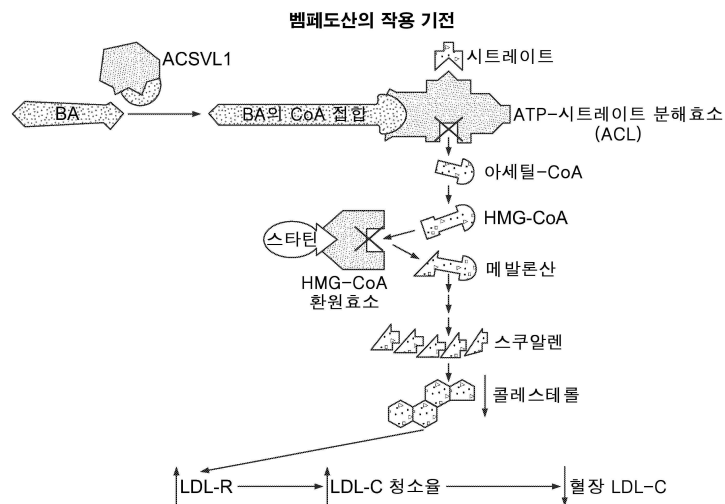
전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) 발명의 명칭 **고콜레스테롤 관련 병으로 치료 받고 있는 환자에서의 당뇨병의 위험 감소 방법**

(57) 요약

고정 용량의 ETC-1002, 에제티미브 및 스타틴을 포함하는 조성물, 및 고정 용량의 ETC-1002, 에제티미브 및 스타틴을 투여하는 것을 포함하는 대상체 치료 방법이 본원에 개시된다. 또한, 고정 용량의 ETC-1002 또는 에제티미브 또는 둘 모두를 스타틴 불내성 환자 또는 스타틴 요법을 받은 환자에게 투여하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 투여는 대상체에서 당뇨병의 악화 가능성을 감소시키거나 대상체에서 신규 발병 당뇨병의 가능성의 증가를 감소시킨다. 본원에 개시된 방법은 또한 대상체에서 고콜레스테롤혈증 및 심혈관 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 3/10 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

고정 용량의 ETC-1002 또는 이의 유사체, 고정 용량의 에제티미브(ezetimibe) 또는 이의 유사체, 및 고정 용량의 스타틴을, 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 당뇨병 신규 발병 가능성의 감소 또는 기존 당뇨병 악화 가능성의 감소 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 대상체는 당뇨병을 갖는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 당뇨병은 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 3형 당뇨병, 임신성 당뇨병, 성인형 잠복성 자가면역 당뇨병, 저연령대의 성숙기 발병 당뇨병, 이중 당뇨병, 스테로이드 유발 당뇨병, 불안정 당뇨병, 2차 당뇨병, 요붕증, 및 소아 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 대상체는 6개월 이상 동안 2형 당뇨병의 병력을 갖는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 한 항에 있어서,

상기 대상체는 3개월 동안 안정적인 당뇨병 약물을 복용해오고 있는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 한 항에 있어서,

상기 대상체는 5% 내지 10%, 또는 7% 내지 10%의 HbA_{1c} 수준을 갖는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 한 항에 있어서,

상기 대상체는 70 mg/dL 초과, 공복에서 계산된 LDL-C 수준을 갖는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 한 항에 있어서,

상기 대상체는 100 mg/dL 내지 220 mg/dL의, 공복에서 계산된 LDL-C 수준을 갖는, 방법.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 대상체는 모든 지질-변형 요법(LMT)의 위시아웃을 겪은, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 한 항에 있어서,
상기 대상체는 임신하지 아니한, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 한 항에 있어서,
상기 대상체는 40 kg/m^2 초과와 체질량 지수(BMI)를 갖지 아니하는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 한 항에 있어서,
상기 대상체는 문서화된 심혈관 질환의 병력을 갖지 아니하는, 방법.

청구항 13

제11항에 있어서,
상기 심혈관 질환은 심근 경색, 중증 또는 불안정형 협심증, 관상동맥 성형술, 관상동맥 우회로 이식술, 뇌졸중, 일과성 뇌허혈 발작, 뇌혈관 질환, 증상성 경동맥 질환, 및 증상성 말초동맥 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 14

제11항에 있어서,
상기 대상체는 비조절성 고혈압을 갖지 아니하는, 방법.

청구항 15

제13항에 있어서,
상기 비조절성 고혈압은 160 mmHg 이상의 평균 수축기 혈압을 포함하는 것으로 정의되는, 방법.

청구항 16

제13항에 있어서,
상기 비조절성 고혈압은 100 mmHg 이상의 이완기 혈압을 포함하는 것으로 정의되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 한 항에 있어서,
상기 대상체는 400 mg/dL 초과와 공복 트리글리세라이드를 갖지 아니하는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 한 항에 있어서,
상기 대상체는 1형 당뇨병의 병력을 갖지 아니하는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 한 항에 있어서,
상기 대상체는 비조절성 갑상선 기능 저하증을 갖지 아니하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서,
상기 비조절성 갑상선 기능 저하증은 정상 상한(ULN)의 1.5배를 초과하는 갑상선 자극 호르몬(TSH) 값을 포함하

는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 한 항에 있어서,
상기 대상체는 간 질환 또는 기능 장애를 갖지 아니하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서,
상기 간 질환 또는 기능 장애는 B형 간염 표면 항원(HBsAg), C형 간염 바이러스 항체(HCV-AB)에 대한 양성 혈청학, ULN의 2배 이상의 혈청 알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파테이트 아미노전이효소(AST) 값, 및 ULN의 2배 이상의 혈청 총 빌리루빈(TB) 값으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 한 항에 있어서,
상기 대상체는 신장 기능 장애 또는 사구체 신염을 갖지 아니하는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,
상기 신장 기능 장애 또는 사구체 신염은 30 mL/min/1.73 m² 미만의 사구체 여과율(eGFR)을 포함하는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 한 항에 있어서,
상기 대상체는 위장 질환을 갖지 아니하거나, 약물 흡수에 영향을 미치는 절차를 겪은, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 한 항에 있어서,
상기 대상체는 혈액 장애를 갖지 아니하는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 한 항에 있어서,
상기 대상체는 응고 장애를 갖지 아니하는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 한 항에 있어서,
상기 대상체는 10.0 g/dL 미만의 헤모글로빈(Hgb) 수준을 갖지 아니하는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 한 항에 있어서,
상기 대상체는 활성 악성종양을 갖지 아니하는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서,
상기 활성 악성종양은 수술, 화학 요법, 및 방사선 요법으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 한 항에 있어서,

상기 대상체는 ULN의 3배를 초과하는 불명의 혈청 크레아틴 키나제(CK) 값을 갖지 아니하는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 한 항에 있어서,

상기 대상체는 약물 또는 알코올 남용의 병력을 갖지 아니하는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 한 항에 있어서,

상기 대상체는 암페타민 또는 이의 유도체를 사용하지 아니하는, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 한 항에 있어서,

상기 대상체는 30일 이내에 헌혈하지 아니하였거나, 수회 채혈을 겪지 아니한, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 한 항에 있어서,

상기 대상체는 30일 이내에 수혈을 받지 아니하였거나, 수술을 받지 아니한, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 한 항에 있어서,

상기 대상체는 이전에 벵페도산의 투여를 포함하는 임상 시험 연구에 참여하지 아니한, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 한 항에 있어서,

상기 대상체는 에제티미브에 대한 불내성의 병력을 갖지 아니하는, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 한 항에 있어서,

상기 대상체는 스타틴, 피브레이트, 니아신, 니아신 유도체, 담즙산 봉쇄제, 에제티미브, 아프레스스, 미포 메르센, 로미타파이드, 전구단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 9형(PCSK9) 억제제, 콜레스테릴 에스테르 전이 단백질(CETP) 억제제, 홍국 추출물 함유 생성물, 오메가 3 지방산 및 유도체, 일반 의약품(OTC) 어유, 및 전신성 코르티코스테로이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 방해 약물을 사용하지 아니한, 방법.

청구항 39

제1항에 있어서,

상기 대상체는 2형 당뇨병에 대한 위험 인자를 갖는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서,

상기 위험 인자는 과체중 또는 비만, 45세 또는 그 이상의 연령, 당뇨병의 가족력, 고혈압, 고밀도 지단백 콜레스테롤의 낮은 수준, 트리글리세라이드의 높은 수준, 임신성 당뇨병의 병력, 심장 질환 또는 뇌졸중, 다낭성 난소 증후군, 및 흑색 극세포증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 41

제1항에 있어서,
상기 대상체는 최대 내성 스타틴 요법을 받고 있는, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 한 항에 있어서,
상기 ETC-1002는 약 120 mg의 고정 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제41항 중 한 항에 있어서,
상기 ETC-1002는 약 180 mg의 고정 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 한 항에 있어서,
상기 에제티미브는 약 10 mg의 고정 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 한 항에 있어서,
상기 대상체는 약 120 mg 또는 180 mg의 고정 용량으로 ETC-1002 및 약 10 mg의 고정 용량으로 에제티미브를 받은 12주 후 기준선으로부터 LDL-C 수준에서 통계적으로 유의한 변화를 경험하는, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서,
상기 대상체는 최대 내성 스타틴 요법을 받고 있는, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제45항 중 한 항에 있어서,
상기 대상체는 약 120 mg 또는 180 mg의 고정 용량으로 ETC-1002 및 약 10 mg의 고정 용량으로 에제티미브를 받은 24주 후 기준선으로부터 LDL-C 수준에서 통계적으로 유의한 변화를 경험하는, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서,
상기 대상체는 최대 내성 스타틴 요법을 받고 있는, 방법.

청구항 49

제1항 내지 제46항 중 한 항에 있어서,
상기 대상체는 약 120 mg 또는 180 mg의 고정 용량으로 ETC-1002 및 약 10 mg의 고정 용량으로 에제티미브를 받은 12주 후 기준선으로부터 비-LDL-C, 총 콜레스테롤, 아포단백질 B, 또는 C-반응성 단백질 수준에서 통계적으로 유의한 변화를 경험하는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서,
상기 대상체는 최대 내성 스타틴 요법을 받고 있는, 방법.

청구항 51

제1항 내지 제47항 중 한 항에 있어서,

상기 대상체는 약 120 mg의 고정 용량으로 ETC-1002 및 약 10 mg의 고정 용량으로 에제티미브를 받은 12주 후 기준선으로부터 HbA_{1c} 수준에서 통계적으로 유의한 개선을 경험하는, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서,
상기 대상체는 최대 내성 스타틴 요법을 받고 있는, 방법.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 한 항에 있어서,
상기 대상체는 인간인, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체를 당뇨병의 대상체 또는 정상에 비하여 당뇨병의 위험이 증가된 대상체로서 확인하는 것을 포함하며, 상기 대상체에게 일정량의 뱀페도산, 또는 에제티미브, 또는 뱀페도산 및 에제티미브의 조합을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서,
상기 뱀페도산 또는 에제티미브 또는 둘 모두의 일정량은 상기 대상체에서 LDL-C를 감소시키는 데에 유효한, 방법.

청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서,
상기 당뇨병의 증가된 위험은 진행 중 또는 예상되는 스타틴 요법의 결과인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 2018년 8월 24일자로 출원된 미국 가출원 제62/722,766호 및 2018년 10월 26일자로 출원된 미국 가출원 제62/751,404호에 대하여 우선권을 주장하며, 이들의 각 내용은 본원에 참조로 통합된다.

[0003] 본 출원은 당뇨병을 치료하는 것 또는 당뇨병성 질병의 위험을 감소시키는 것에 유용한 방법 및 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 저밀도 지단백 콜레스테롤(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)은 심혈관 질환에 대하여 잘 확립된 지표일 뿐만 아니라 당뇨병에 대한 위험 인자이다. 유사하게, 헤모글로빈 A1c(HbA_{1c}) 수준은 당뇨병 및 신규 발병(new-onset) 당뇨병에 대하여 잘 알려진 바이오 마커이다. 신규 발병 당뇨병이 발병될 위험 또는 심혈관 질환의 위험이 있는 당뇨병 환자에 대하여 LDL-C 수준을 관리하기 위한 일반적이고 기본적인 치료법은 스타틴의 투여이다. 그러나, 많은 환자들, 예를 들어 고콜레스테롤혈증 환자들은 전통적인 스타틴 요법으로 LDL-C를 원하는 수준으로 감소시키는 데에 실패한다. 새로운 의약품이 개발되어 인체의 콜레스테롤 수준을 감소시키는 데에 효과적이다. 불행하게도, 이러한 약물은 부정적인 부작용도 유발한다. 콜레스테롤 생합성 효소를 강하게 억제하는 것으로 밝혀진 많은 화합물들은 또한 전신 독성이 있다. 따라서, 콜레스테롤 감소, 헤모글로빈 A1c 수준 개선, 및 심혈관 질환 및 당뇨병성 질병의 발병 위험의 감소에 효과적이고 안전한 새로운 약학적 제형이 필요가 있다.

발명의 내용

[0005] 본 출원은 ETC-1002, 에제티미브(ezetimibe) 및 스타틴 중 하나의 고정 용량을 포함하는 조성물에 관한 것이며,

스타틴 치료의 존재 또는 부재 하에서, ETC-1002, 또는 ETC-1002 및 에제티미브의 투여를 포함하는 당뇨병의 위험의 치료 또는 감소 방법에 관한 것이다.

- [0006] ETC-1002(벵페도산, bempedoic acid)는 아데노신 트리포스페이트 시트레이트 분해효소(adenosine triphosphate (ATP) citrate lyase, ATPCL)을 억제함으로써 콜레스테롤을 낮추는 전형적인 경구, 전형적인 1일 1회 치료법이다. ATPCL은 콜레스테롤 생합성 경로에서 HMG-CoA 환원효소보다 훨씬 상류에 있다.
- [0007] ETC-1002는 아데노신 트리포스페이트 시트레이트 분해효소의 직접적인 저해에 의하여 저밀도 지단백 콜레스테롤 (Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)을 낮추어, 신생(de novo) 콜레스테롤 합성을 감소시키고 LDL 수용체 발현을 증가시킨다. 1일 약 120 mg 내지 약 240 mg의 용량으로 투여되는 ETC-1002는, 2형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus)의 환자들 및 근육-관련 스타틴 불내성(muscle-related statin intolerance)의 환자들을 포함하는 다양한 고콜레스테롤혈증 모집단의 2a 임상 시험에서, LDL-C를 약 27% 내지 약 43% 감소시켰다.
- [0008] “스타틴”의 일반적인 분류는, 효소 3-하이드록시-3-메틸글루타릴 조효소 A(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA) 환원효소를 억제하여 체내 콜레스테롤 수준을 낮추고, 동시에 간에서 콜레스테롤을 합성하는 경로에서 콜레스테롤 수준을 낮추는 화합물이다. “스타틴” 분류의 일부인 화합물들의 예는 아토르바스타틴(atorvastatin), 심바스타틴(simvastatin), 로수바스타틴(rosuvastatin), 및 프라바스타틴(pravastatin)을 포함하나, 이에 한정되지 아니한다. 치료는 대개 약 2 mg 내지 80 mg의 스타틴 화합물을 투여한다.
- [0009] 본 발명자들은 HMG-CoA 환원효소 억제가 LDL 수용체 활성을 증가시킨다는 것을 지견하였다. 또한, 본 발명자들은 이 두 요법들을 조합하여 협동 활성 및 유리한 임상 치료를 유도한다는 것을 지견하였다. 따라서, 본 발명은 스타틴 및 ETC-1002를 포함하는 콜레스테롤 저하 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 환자에서 총 콜레스테롤, 및 특히 LDL-C를 추가적으로 감소시킨다.
- [0010] 본 출원은 또한 ETC-1002 및 하나 이상의 스타틴의 고정 용량 조합을 사용하여 콜레스테롤을 낮추는 방법을 개시한다. 진행중인 연구에서 관찰한 바에 따르면, ETC-1002 및 고정된 고용량의 하나 이상의 스타틴의 병용 요법은, 고정된 저용량 내지 중간 용량의 하나 이상의 스타틴과 조합된 ETC-1002에 필적할만한 효능 및 안정성을 가진다. 더욱이 ETC-1002 및 고정된 고용량의 하나 이상의 스타틴의 병용 요법은, 또한 스타틴-관련 근육 증상의 병력이 있거나 없는 환자에서, 스타틴 또는 ETC-1002 단일 요법(1일 약 120 mg 또는 약 180 mg)에 비하여 현저하게 크다. 병용 요법은 급성 고콜레스테롤혈증 환자에서도 현저하게 큰 효능 및 안정성을 나타낸다.
- [0011] 일 양태에서, 본 발명에 기술된 방법 및 조성물은 고용량의 스타틴 요법을 받음에도 불구하고, 지속적으로 상승된 LDL-C를 갖는 환자에서 콜레스테롤을 낮춘다.
- [0012] 환자에 대하여 스타틴 요법을 만성적으로 사용하면 당뇨병에 대한 바이오 마커인 HbA_{1c} 수준이 증가한다는 것은 당 업계에 잘 알려져 있다. 이러한 HbA_{1c} 수준의 증가는 종종 고용량의 스타틴 요법을 받은 환자들에서 신규 발병 당뇨병의 발병 가능성을 증가시킬 뿐만 아니라, 기존 당뇨병 질병을 악화시킨다.
- [0013] 따라서, 본 출원은 또한 당뇨병 환자, 또는 신규 발병 당뇨병의 발병 위험이 있는 환자에서 HbA_{1c} 수준을 개선하는 방법을 개시한다.
- [0014] 본 발명의 이들 및 다른 특징들, 양태들, 및 이점들은 다음의 설명, 및 첨부 도면에 의하여 보다 잘 이해될 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0015] 도 1은 벵페도산의 작용 기전의 흐름 이해를 도시한다.
- 도 2는 벵페도산 또는 위약으로 치료받은 환자들에서 12주 및 52주에 관찰된 HbA_{1c} 수준의 변화를 도시하며, 환자들은 당뇨병의 병력을 가지고, 최대 내성 용량의 스타틴을 받고 있다(50% 고강도).
- 도 3은 도 2에 기술된 동일한 환자들에 대한 시간 경과에 따른 공복 포도당 수준의 변화를 도시한다.
- 도 4는 벵페도산 또는 위약으로 치료받은 환자들에서 12주 및 24주에 관찰된 HbA_{1c} 수준의 변화를 도시하며, 환자들은 당뇨병의 병력을 가지고, 스타틴 불내성이고, 저용량의 스타틴으로 치료를 받고 있다(8% 매우 낮은 용량의 스타틴).

도 5는 도 4에 기술된 동일한 환자들에 대한 시간 경과에 따른 공복 포도당 수준의 변화를 도시한다.

도 6은 12주 동안 뱀페도산 또는 위약으로 치료받은 스타틴 불내성 환자들에서 관찰된 HbA_{1c} 수준의 변화를 도시하며, 환자들은 에제티미브 배경 수준에 있고, 당뇨병의 병력을 가지고, 환자들의 31%가 낮거나 매우 낮은 용량의 스타틴 상에 있다.

도 7은 도 6에 기술된 동일한 환자들에 대한 시간 경과에 따른 공복 포도당 수준의 변화를 도시한다.

도 8은 당뇨병의 병력을 가지는 환자들에서 공복 포도당 수준을 도시하며, 환자들은 MTD 고강도 스타틴(38.6%) 또는 스타틴이 없는(28%) 상에 있고, 환자들은 12주 동안 (1) 뱀페도산 + 에제티미브(윗줄; N=48); (2) 뱀페도산 단독(가운데 줄; N=57); (3) 에제티미브 단독(아랫줄; N=57); 또는 (4) 위약(가운데 줄; N=24)으로 치료 받는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 약술하면, 그리고 아래에 보다 상세히 기술한 바와 같이, ETC-1002, 에제티미브(ezetimibe), 및 스타틴 중 임의의 하나, 또는 ETC-1002, 에제티미브 및 스타틴 중 임의의 하나의 조합을 사용하는 조성물, 상기 조성물의 제조 방법 및 당뇨병의 위험을 감소시키기 위한 방법이 본원에 기술된다. 이 접근법에 대한 이점은 다수이며, 환자들 이 ETC-1002 또는 에제티미브로 치료 받을 경우에 관찰된 수준에 비하여, ETC-1002, 에제티미브 및 임의의 하나 이상의 스타틴의 고정 용량의 조합으로 치료 받은 환자들에서, 콜레스테롤 및 저밀도 지단백 수준의 감소가 증가되는 것을 포함하나, 이에 한정되지 아니한다. 스타틴은 심혈관 질환의 예방 및 치료의 기본이지만, 이는 많은 환자들에서 원치 않는 부작용을 야기할 수 있다. 이러한 부작용은 간 효소의 농도 증가, 근육 문제, 당뇨병의 위험 증가, 및 기존 당뇨병의 악화가 포함하나, 이에 한정되지 아니한다. 고콜레스테롤혈증 환자들에서 스타틴 중단이 심혈관 위험을 증가시키기 때문에, 스타틴-연관 근육 증상은 또한 중요한 임상 문제이다. 따라서, 근육-관련 스타틴 불내성을 보이는 환자들을 위한 스타틴 요법에 대하여 상당한 필요가 있다.

[0017] **정의**

[0018] 청구범위 및 명세서에서 사용되는 용어는 달리 특정되지 아니하는 한, 아래에 제시된 바와 같이 정의된다.

[0019] 청구범위 및 명세서에서 사용되는 용어는 달리 특정되지 아니하는 한, 아래에 제시된 바와 같이 정의된다. 더하여, 본원에서 사용되는 임의의 용어 또는 기호가 아래에 제시된 바와 같이 정의되지 아니하는 경우, 이는 이의 당 업계에 일반적인 의미를 가질 것이다.

[0020] 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, “a” “an” 와 같은 단수 관사와 요소를 설명하는 문맥에서 (특히 다음 청구항들의 문맥에서)의 “the” 및 유사한 지시 대상은, 본원에서 달리 명시하거나 문맥 상 명확하게 모순되지 아니하는 한, 단수 및 복수 둘 모두를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에서 값의 범위의 언급은, 본원에서 달리 명시하지 아니하는 한, 단지 범위의 상한 및 하한을 포함하는 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 약식의 방법으로서 제공되는 것으로 의도되며, 각각의 개별 값은 그것이 마치 본원에 개별적으로 언급되어 있는 것처럼 본 명세서 내에 통합된다. 본원에 기술된 모든 방법은, 본원에서 달리 명시하거나 문맥 상 명확하게 모순되지 아니하는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공되는 임의의 예 및 모든 예, 또는 예시적인 표현(예를 들어, “예컨대(such as)”의 사용은 단지 구현예를 보다 잘 예시하기 위한 의도이며, 달리 진술되지 아니하는 한, 청구범위의 범위에 한정을 부과하지 아니한다. 본 명세서에서 어떤 표현도 임의의 비-청구된 요소를 필수적인 것으로 나타내는 것으로 해석되어서는 아니된다.

[0021] 일반적으로, 수소 또는 H와 같은 특정 원소에 대한 언급은 상기 원소의 모든 동위 원소를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, R기가 수소 또는 H를 포함하는 것으로 정의된다면, 이는 또한 중수소 및 삼중수소도 포함한다. 따라서 삼중수소, C¹⁴, P³² 및 S³⁵ 와 같은 방사성 동위 원소를 포함하는 화합물은 본 기술의 범위 내에 있다. 이러한 표지를 본 기술의 화합물 내에 삽입하는 절차는, 본원의 개시에 기초하여 그 기술분야의 당업자에게 쉽게 명백해질 것이다.

[0022] 용어 “개선(ameliorating)” 은 이의 증증도 또는 진행의 완화, 경감 또는 치유를 포함하는 질환 상태, 예를 들어, 염증 질환 상태의 치료에서, 임의의 치료적으로 유익한 결과를 지칭한다. 일부 구현예에서, “개선” 은 질환 상태의 예방을 포함한다.

[0023] 용어 “당뇨병” 은 I형(Type 1) 당뇨병, 2형(Type 2) 당뇨병, 및 전 당뇨병(pre-diabetic) 질병들을 포함하는

당뇨병을 지칭한다.

- [0024] 용어 “심혈관 질환”은 심장 및 순환계의 질환을 지칭한다. 이 질환은 종종 이상지질단백혈증(dyslipoproteinemias) 및/또는 이상지질혈증(dyslipidemias)과 연관된다. 본 발명의 조성물이 예방 또는 치료하기 위하여 유용한 심혈관 질환은, 동맥경화증(arteriosclerosis); 죽상경화증(atherosclerosis); 뇌졸중(stroke); 허혈(ischemia); 내피 기능 장애(endothelium dysfunctions), 특히 혈관 탄성에 영향을 미치는 기능 장애들; 말초혈관 질환; 관상동맥 심장 질환; 심근 경색(myocardial infarction); 뇌경색(cerebral infarction) 및 재협착증(restenosis)을 포함하나, 이에 한정되지 아니한다.
- [0025] 용어 “이상지질혈증”은 순환하는 지질의 비정상적인 수준을 야기하거나 이에 의하여 나타나는 장애를 지칭한다. 혈중 지질 수준이 너무 높은 정도로, 본 발명의 조성물이 환자에게 투여되어 정상 수준을 회복한다. 정상 수준의 지질은 그 기술분야의 당업자에게 알려진 의학 논문들에서 보고된다. 예를 들어, LDL, HDL, 유리 트리글리세라이드 및 지질 대사와 관련된 기타 매개변수의 권장되는 혈액 수준은 미국 심장 협회(American Heart Association)의 웹사이트 및 국립 심폐혈 연구소(National Heart, Lung and Blood Institute)의 국립 콜레스테롤 교육 프로그램의 웹사이트에서 찾을 수 있다. 현재, 권장되는 혈중 HDL 콜레스테롤 수준은 35 mg/dL 초과; 권장되는 LDL 콜레스테롤 수준은 130 mg/dL 미만; 권장되는 LDL: HDL 콜레스테롤 비율은 5:1, 이상적으로는 3.5:1 미만; 및 권장되는 혈중 유리 트리글리세라이드의 수준은 200 mg/dL 미만이다.
- [0026] 용어 “대사 증후군”은 심장 질환, 뇌졸중 및 당뇨병의 위험을 증가시키는, 함께 발생하는 질병들의 무리(혈압 상승, 고혈당, 허리 주변의 과도한 체지방, 및 비정상적인 콜레스테롤 또는 트리글리세라이드 수준)를 지칭한다. 이들 질병은 인슐린 저항성, 비만, 죽상 이상지질혈증 및 고혈압을 포함하여, 몇 가지 알려진 심혈관 위험 인자들의 동시 발생이다.
- [0027] 용어 “비알코올성 지방간 질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)”은 과도한 지방이 간에 저장되는 질병을 지칭한다. 이러한 지방 축적은 과도한 알코올의 사용에 의한 것이 아니다.
- [0028] 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)은 간에서 지방 축적의 2차적 원인(예를 들어, 상당한 알코올 소모, 특정 약물, 및 기타 의학적 질병)을 배제한 후, 이미지 상 또는 간 조직학 상 간에 지방이 존재하는 것(간 지방증)에 의하여 특성화되거나 진단된다. NAFLD은 조직학적으로 비알코올성 지방간(nonalcoholic fatty liver, NAFL) 및 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)으로 분류된다.
- [0029] 용어 “단순 지방간 또는 비알코올성 지방간(NAFL)”은 간에 지방을 가지지만 염증 또는 간세포 손상이 거의 없거나 전혀 없는 NAFLD의 일 형태를 지칭한다. NAFL은 간세포 팽창의 형태에서 간세포 손상의 증거가 없는 간 지방증을 특징으로 한다.
- [0030] 용어 “비알코올성 지방간염(NASH)”은 간 내의 지방에 더하여, 간염 및 간세포 손상이 있는 NAFLD의 일 형태를 지칭한다. 염증 및 간세포 손상은 간의 섬유증, 또는 흉터를 유발할 수 있다. NASH은 섬유증이 있거나 없이, 간세포 손상(팽창)과 함께 간 지방증 및 염증의 존재를 특징으로 한다.
- [0031] 용어 “스타틴 불내성(intolerant)”은 환자가 받아들일 수 없는 것으로 인식되는 이상 증상(예를 들어, 근육-관련 증상) 및/또는 과도한 위험을 시사하는 실험실 이상(예를 들어, 혈청 간 효소 활성)의 발생을 지칭하며, 이들은 스타틴 요법에 기인하며 중단으로 이어진다.
- [0032] 용어 “대상체”는 인간을 포함하는 임의의 포유 동물을 지칭하며, 따라서 수의학 및 연구 관심 동물과 같은 포유 동물을 포함하며, 영장류, 소, 말, 개, 고양이, 및 설치류를 포함하나, 이에 한정되지 아니한다. 용어 “대상체”는 용어 “환자”와 교환 가능하다.
- [0033] 본원에서 사용되는 용어 “포유 동물”은 인간 및 비-인간, 예를 들어, 비-인간 영장류, 개, 고양이, 쥐, 소, 말, 및 돼지 둘 모두를 포함한다.
- [0034] 용어 대상체에게 약물 및/또는 요법을 “투여하는 것(administering)” 또는 “투여(administration)” (및 이 문구의 문법적 등가물)는 직접 또는 간접적 투여 둘 모두를 지칭하며, 이는 의료 전문가에 의한 대상체에 대한 투여, 자가 투여, 및/또는 간접적 투여일 수 있으며, 이는 대상체에게 약물 및/또는 요법을 처방하는 행위 또는 처방하도록 유도하는 행위일 수 있다.
- [0035] 용어 장애 또는 질환을 “치료하는 것(treating)” 또는 “치료(treatment)”는 대상체에 대하여 장애 또는 질환의 증상을 완화하는 것, 또는 그렇지 않으면 임상 결과를 포함하여 몇몇 유익하거나 원하는 결과를 얻는 것을 지칭한다. 임의의 유익하거나 원하는 임상 결과는 하나 이상의 암 증상 또는 조건부 생존율의 완화 또는 개선,

및 중앙 부하 또는 중앙 부피의 감소; 질환 범위의 감소; 중앙 진행 또는 질환 진행의 지연 또는 감속; 중앙 및 /또는 질환 상태의 개선, 완화, 또는 안정화; 또는 다른 유익한 결과들을 포함하나, 이에 한정되지 아니한다.

- [0036] 용어 “시험관 내(*in vitro*)” 는 살아 있는 유기체로부터 분리되어 성장하는, 예를 들어, 조직 배양에서 성장하는, 살아 있는 세포에서 발생하는 과정을 지칭한다.
- [0037] 용어 “생체 내(*in vivo*)” 는 살아 있는 유기체에서 발생하는 과정을 지칭한다.
- [0038] 본원에서 사용되는 용어 “포유 동물” 은 인간 및 비-인간 둘 모두를 포함하며, 인간, 비-인간 영장류, 개, 고양이, 쥐, 소, 말, 및 돼지를 포함하나, 이에 한정되지 아니한다.
- [0039] 용어 “충분한 양” 은 원하는 효과를 생성하기에 충분한 양, 예를 들어, 세포에서 단백질 응집을 조절하기에 충분한 양을 의미한다.
- [0040] 용어 “치료적으로 유효한 양” 은 질환의 증상을 개선하기에 유효한 양이다. 예방은 치료로 간주될 수 있으므로, 치료적으로 유효한 양은 일부 구현예에서 “예방적으로 유효한 양” 일 수 있다.
- [0041] 본 기술의 화합물은 용매화물, 특히 수화물로 존재할 수 있다. 수화물은 화합물 또는 화합물을 포함하는 조성물을 제조하는 동안 형성될 수 있거나, 수화물은 화합물의 흡습성으로 인하여 시간의 경과에 따라 형성될 수 있다. 본 기술의 화합물은 다른 것들 중에서 DMF, 에테르, 및 알코올 용매화물을 포함하는 유기 용매화물로도 존재할 수 있다. 임의의 특정한 용매화물의 확인 및 제조는 합성 유기 또는 의약 화학의 통상의 기술자의 기술 내에 있다.
- [0042] “대상체” 는 본 발명의 화합물을 사용하여 치료되는 포유류 유기체를 지칭한다. 상기 “대상체” 는 인간 또는 비-인간 포유류 유기체일 수 있다.
- [0043] “호변 이성질체(tautomer)” 는 양성자의 위치가 서로 다른 화합물의 대안적인 형태, 예컨대 에놀-케토 및 이민-엔아민 호변 이성질체, 또는 피라졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 트리아졸, 및 테트라졸과 같은 고리 NH 모이어티 및 고리 =N 모이어티 둘 모두에 부착된 고리 원자를 함유하는 헤테로아릴 기의 호변 이성질체 형태를 지칭한다.
- [0044] 대상체에서 질환 또는 장애를 “치료하는 것(treating)” 또는 “치료(treatment)” 는 1) 소인이 있거나 질환 또는 장애의 증상을 아직 나타내지 아니하는 대상체에서 질환 또는 장애가 발생하는 것을 예방하는 것; 2) 질환 또는 장애를 억제하는 것 또는 이의 발병을 저지하는 것; 또는 3) 질환 또는 장애의 퇴행 원인을 개선하거나 완화하는 것을 지칭한다.
- [0045] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “예방하다(prevent)”, “예방하는 것(preventing)”, “예방(prevention)”, “예방적 치료(prophylactic treatment)” 등은, 질환(disease), 장애(disorder) 또는 질병(condition)을 갖지 않지만, 이의 위험이 있거나 발병하기 쉬운 대상체에서, 질환, 장애 또는 질병의 발병 가능성을 감소시키는 것을 지칭한다. 따라서, 일부 구현예에서, 작용제는 예방적으로 투여되어, 질환, 장애 또는 질병의 발병을 예방하거나, 질환, 장애 또는 질병의 재발을 예방할 수 있다.
- [0046] 본 명세서 및 첨부된 청구범위의 목적을 위하여, 값을 지칭할 경우 용어 “약” 은 특정한 양으로부터, 일부 양태에서는 ± 100%, 일부 양태에서는 ± 50%, 일부 양태에서는 ± 20%, 일부 양태에서는 ± 10%, 일부 양태에서는 ± 5%, 일부 양태에서는 ± 1%, 일부 양태에서는 ± 0.5%, 및 일부 양태에서는 ± 0.1%의 변동을 포함하는 것으로 여겨질 수 있는데, 이는 이러한 변동이 개시된 방법을 수행하거나 개시된 조성물을 사용하는데 적절하기 때문이다.
- [0047] 상기 정의된 모든 치환기에서, 그 자체에 추가적인 치환기를 갖는 치환기를 정의함으로써 도달되는 중합체(예를 들어, 그 자체가 치환된 아틸기로 치환된 치환기로서 치환된 아틸기를 가지는 치환된 아틸 등)는, 본원에 포함되는 것으로 의도되지 않음이 이해된다. 이러한 경우에, 이러한 치환기의 최대 수는 3개이다. 이는 곧, 상기 각각의 정의들은 각 작용기가 (1 내지 3개의 위치에서) 치환되고, 임의의 및 모든 이들 치환기가 (1 내지 3개의 위치에서) 한 번 더 치환될 수 있다는 한정에 의하여 제한되는 것이다.
- [0048] 상기 정의는 허용되지 않는 치환 패턴(예를 들어, 3개의 플루오로기로 치환된 메틸)을 포함하는 것으로 의도되지 않음이 이해된다. 이러한 허용되지 않는 치환 패턴은 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0049] 본 출원에 걸쳐, 본문은 본 화합물, 조성물, 및 방법의 다양한 구현예를 언급한다. 기술된 다양한 구현예는 다양한 예시적인 예를 제공하기 위한 것으로 여겨지며, 대안적인 종의 기술로 간주되어서는 아니된다. 오히려, 본

원에 제공되는 다양한 구현예들의 기술은 중복되는 범위의 것일 수 있음을 유의하여야 한다. 본원에 논의된 구현예는 단지 예시적인 것이며, 본 발명의 기술의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.

[0050] **약어 및 용어의 정의 목록**

[0051] 이 연구 프로토콜에는 다음의 약어 및 전문 용어가 사용된다.

[0052] [표 1] 약어 및 전문 용어

표 1

[0053]

약어 또는 전문 용어	설명
ACL	아데노신 삼인산-시트레이트 분해효소 (Adenosine triphosphate-citrate lyase)
ACS	아실-CoA 합성효소 (Acyl-CoA synthetase)
ADR	이상 약물 반응 (Adverse drug reaction)
AE	이상 반응 (Adverse event)
ALB	알부민 (Albumin)
ALK-P	알칼리성 인산분해효소 (Alkaline phosphatase)
ALT	알라닌 아미노전이효소 (Alanine aminotransferase)
ANCOVA	공분산분석 (Analysis of Covariance)
apoA1	아포지단백질 A1 (Apolipoprotein A1)
apoB	아포지단백질 B (Apolipoprotein B)
aPTT	활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (Activated partial thromboplastin time)
ASCVD	동맥경화성 심혈관 질환 (Atherosclerotic cardiovascular disease)
AST	아스파르테이트 아미노전이효소 (Aspartate aminotransferase)
ATP	아데노신 삼인산 (Adenosine triphosphate)
AUC	농도-시간 곡선 하 면적 (Area under the concentration-time curve)
AUC ₀₋₂₄	24시간 동안 곡선 하 면적 (Area under the curve during 24 hours)
AUC _{last}	0시간부터 마지막 정량 가능 농도까지의 혈장 농도-시간 프로파일 하 면적 (Area under the plasma concentration-time profile from time zero to the time of the last quantifiable concentration)
BA	벵페도산 (Bempeidoic Acid)
BLQ	정량 한계 미만 (Below the limit of quantification)
BMI	체질량 지수 (Body mass index)
BP	혈압 (Blood pressure)
BUN	혈액 요소 질소 (Blood urea nitrogen)
C ₂₄	투여 후 24시간 또는 다음 투여에 앞서 수집된 시료의 농도 (Concentration in sample collected 24 hours post-dose, or prior to the next dose)
Ca	칼슘 (Calcium)
C _{avg}	투여 구간 상 평균 혈장 농도 (Average plasma concentration over the dosing interval)
CFR	연방 규정 코드 (Code of Federal Regulations)
CHD	관상동맥 심장 질환 (Coronary heart disease)
CI	신뢰 구간 (Confidence interval)
CK	크레아틴 키나제 (Creatine kinase)
Cl	염화물 (Chloride)
CL/F	겉보기 경구 청소율 (Apparent oral clearance)
C _{max}	관찰된 최대 혈장 농도 (Observed maximum plasma concentration)
C _{min}	최소 혈장 농도 (Minimum plasma concentration)
CMV	사이토메갈로 바이러스 (Cytomegalovirus)
CoA	아세틸-조효소 A (Acetyl-coenzyme A)
CO ₂	이산화탄소 (Carbon dioxide)
CrCL	크레아티닌 청소율 (Creatinine clearance)
CRF	증례기록서 (Case report form)
CT	컴퓨터 단층촬영 (Computed tomography)
CYP	사이토크롬 P450 (Cytochrome P450)
DBP	이완기 혈압 (Diastolic blood pressure)
ECG	심전도 (Electrocardiogram)

eCRF	전자 증례기록서 (Electronic case report form)
EMA	유럽 의약품청 (European Medicines Agency)
eGFR	추정 사구체 여과율 (Estimated glomerular filtration rate)
EOS	연구 종료 (End of study)
ETC-1002	뱀페도산 (Bempedoic Acid)
EZE	에제티미브 (Ezetimibe)
FAS	모든 분석 대상자군 (Full analysis set)
FDA	미국 식품의약국 (U.S. Food and Drug Administration)
FDC	고정-용량 조합 (Fixed-Dose Combination)
FPFV	최초 환자 최초 방문 (First patient first visit)
FSH	여포 자극 호르몬 (Follicle-stimulating hormone)
GCP	임상시험 관리기준 (Good Clinical Practice)
GI	위장 (Gastrointestinal)
HbA _{1c}	당화 헤모글로빈, 유형 A _{1c} (Glycosylated hemoglobin, Type A _{1c})
HBsAg	B형 간염 표면 항원 (Hepatitis B surface antigen)
Hct	헤마토크릿 (Hematocrit)
HCV	C형 간염 바이러스 (Hepatitis C virus)
HDL-C	고밀도 지단백 콜레스테롤(High-density lipoprotein cholesterol)
HeFH	이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 (Heterozygous familial hypercholesterolemia)
Hgb	헤모글로빈 (Hemoglobin)
HIV	인간 면역결핍 바이러스 (Human immunodeficiency virus)
HMG-CoA	3-하이드록시-3-메틸글루타릴 조효소 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A)
HR	심박동수 (Heart rate)
hs-CRP	고감도 C-반응성 단백질 (High-sensitivity C-reactive protein)
IB	임상 시험자 자료집(Investigator' s Brochure)
ICD	서면 동의서 (Informed Consent Document)
ICH	의약품국제조화회의 (International Conference on Harmonisation)
IEC	독립윤리위원회 (Independent Ethics Committee)
IMP	임상 시험용 의약품 (Investigational Medicinal Product)
IND	임상 시험 계획 승인 제도 (Investigational New Drug Application)
INR	국제 정상 비율 (International normalized ratio)
IRB	임상 시험 심사위원회 (Institutional Review Board)
ITT	처리 의향 원칙 (Intention to Treat)
IUD	자궁 내 장치 (Intrauterine device)
IWRS	상호 웹 응답 시스템 (Interactive web response system)
IVRS	상호 음성 응답 시스템 (Interactive voice response system)
K	칼륨 (Potassium)
LDH	젖산 탈수소효소 (Lactate dehydrogenase)
LDL-C	저밀도 지단백 콜레스테롤 (Low-density lipoprotein cholesterol)
LDLR	LDL 수용체 (LDL receptor)
LFT	간기능 검사 (Liver function test)
LOCF	마지막 관찰치 적용 분석법 (Last observation carried forward)
LPLV	마지막 환자 마지막 방문 (Last patient last visit)
LSM	최소제곱평균 (Least squares means)
MCH	평균 적혈구 헤모글로빈 (Mean corpuscular hemoglobin)
MCHC	평균 적혈구 헤모글로빈 농도 (Mean corpuscular hemoglobin concentration)
MCV	평균 적혈구 용적 (Mean corpuscular volume)
MDRD	신장 질환에서의 식단 변경 (Modification of diet in renal disease)
MedDRA	조절 효능에 대한 의학 사전 (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MED ID	약물 식별 (Medication identification)
mITT	조정된 처리 의향 원칙 (Modified intent-to-treat)
Na	나트륨 (Sodium)
NLA	국립 지질학회 (National Lipid Association)
NOAEL	악영향무관찰 수준 (No-observed-adverse-effect level)
non-HDL-C	비-고밀도 지단백 콜레스테롤 (Non-high-density lipoprotein cholesterol)
OLA	공개-표지 아토르바스타틴 (Open-label atorvastatin)

PBO	위약 (Placebo)
PCSK9	전구단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 9형 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)
PD	약물역학 (Pharmacodynamic)
PE	신체 검사 (Physical exam)
PK	약물동력학 (Pharmacokinetic(s))
PPAS	프로토콜 별 분석 대상자군 (Per Protocol Analysis Set)
PT	프로트롬빈 시간 (Prothrombin time)
QD	1일 1회 (Once daily)
RBC	적혈구 (Red blood cell)
SAE	심각한 이상 반응 (Serious adverse event)
SAP	통계 분석 계획서 (Statistical Analysis Plan)
SBP	수축기 혈압 (Systolic blood pressure)
SE	표준 오차 (Standard error)
SP	안전성 집단 (Safety population)
t _½	말기 제거 반감기 (Terminal elimination half-live)
T2B	2형 당뇨병 (Type 2 diabetes)
T2DM	2형 당뇨병 (Type 2 diabetes mellitus)
TB	총 빌리루빈 (Total bilirubin)
TC	총 콜레스테롤 (Total cholesterol)
TEAE	치료 유발 이상 반응 (Treatment-emergent adverse event)
TG	트리글리세라이드 (Triglycerides)
t _{max}	관찰된 최대 혈장 농도 시간 (Time of observed maximum plasma concentration)
TSH	갑상선 자극 호르몬 (Thyroid-stimulating hormone)
TQT	QT/QTc 정밀 평가 (Thorough QT/QTc)
ULN	정상 상한 (Upper limit of normal)
USA	미국 (United States of America)
WBC	백혈구 (White blood cell)

[0054] **요법**

[0055] 고정 용량의 ETC-1002 또는 이의 유사체, 고정 용량의 에제티미브(ezetimibe) 또는 이의 유사체, 및 고정 용량의 하나 이상의 스타틴 또는 이의 유사체 중 하나의 고정 용량의 조합을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 개시되며, 선택적으로 상기 ETC-1002는 약 180 mg의 고정 용량 또는 약 120 mg의 고정 용량으로 투여되고, 상기 에제티미브는 약 10 mg의 고정 용량으로 투여되며, 하나 이상의 스타틴 중 각 하나는 약 2 내지 약 80 mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0056] 일부 양태에서, 상기 방법은 위약을 받은 대조군 대상체의 수준보다 낮게, 대상체에서 저밀도 지단백 콜레스테롤(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)의 수준을 감소시킨다.

[0057] 일부 양태에서, 상기 방법은 고정 용량 약 120 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 180 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 10 mg의 에제티미브, 또는 고정 용량 약 2 내지 약 80 mg의 하나 이상의 스타틴 각각 중 하나의 조합을 투여하는 것을 포함하며, 선택적으로 상기 방법은 대상체에서 당뇨병의 위험을 치료하거나 감소시킨다.

[0058] 일부 양태에서, ETC-1002는 약 120 mg의 고정 용량 또는 약 180 mg의 고정 용량으로 투여되고, 에제티미브는 약 10 mg의 고정 용량으로 투여되며, 스타틴은 5-80 mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0059] 일부 양태에서, 상기 대상체는 고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia)을 가지며, 상기 방법은 고콜레스테롤혈증을 치료하는 것을 추가로 포함한다.

[0060] 일부 양태에서, 상기 방법은 대상체에서 심혈관 질환(cardiovascular disease)의 위험을 치료하거나 감소시킨다.

[0061] 일부 양태에서, 상기 방법은 대상체에서 당뇨병을 치료하거나 감소시킨다.

[0062] 일부 양태에서, 상기 방법은 대상체에서 신규 발병(new onset) 당뇨병의 발병 가능성을 치료하거나 감소시킨다.

[0063] 일부 양태에서, 상기 방법은 만성 스타틴 요법을 받은 환자에서 HbA_{1c} 수준을 감소시킨다.

- [0064] 일부 양태에서, 상기 방법은 기존 당뇨병을 갖는 환자에서 HbA_{1c} 수준을 감소시킨다.
- [0065] 일부 양태에서, 상기 방법은 2형 당뇨병을 갖는 환자에서 HbA_{1c} 수준을 감소시킨다.
- [0066] 일부 양태에서, 상기 방법은 위약을 받은 대조군 대상체의 수준보다 낮게, 대상체에서 콜레스테롤의 수준을 감소시킨다.
- [0067] 일부 양태에서, 상기 방법은 위약을 받은 대조군 대상체의 수준보다 낮게, 대상체에서 C-반응성 단백질(C-reactive protein, hsCRP)의 수준을 감소시킨다.
- [0068] 일부 양태에서, 상기 방법은 위약을 받은 대조군 대상체의 수준보다 낮게, 대상체에서 아포지단백질 B(apolipoprotein B, ApoB)의 수준을 감소시킨다.
- [0069] 일부 양태에서, 상기 방법은 위약을 받은 대조군 대상체의 수준보다 낮게, 대상체에서 비-고밀도 지단백 콜레스테롤(non-high density lipoprotein cholesterol)의 수준을 감소시킨다.
- [0070] 일부 양태에서, 상기 방법은 위약을 받은 대조군 대상체의 수준보다 낮게, 대상체에서 트리글리세라이드의 수준을 감소시킨다.
- [0071] 일부 양태에서, 상기 방법은 위약을 받은 대조군 대상체의 수준보다 낮게, 대상체에서 LDL 입자 수를 감소시킨다.
- [0072] 일부 양태에서, LDL-C 수준은 기준선(baseline)에 비하여 대상체에서 적어도 30, 35, 40, 43, 45, 48, 또는 50% 감소한다.
- [0073] 일부 양태에서, 비 HDL-C 수준은 기준선에 비하여 대상체에서 적어도 30, 35, 37, 40, 42, 또는 45% 감소한다.
- [0074] 일부 양태에서, hsCRP 수준은 기준선에 비하여 대상체에서 적어도 20, 25, 26, 30, 35, 38, 또는 40% 감소한다.
- [0075] 일부 양태에서, 상기 방법은 대상체에서 혈당 조절(glycemic control)을 개선시킨다.
- [0076] 일부 양태에서, ETC-1002, 에제티미브 및 스타틴은 각각 경구로 투여된다.
- [0077] 일부 양태에서, ETC-1002, 에제티미브 및 스타틴은 각각 적어도 1일 1회 투여된다.
- [0078] 일부 양태에서, ETC-1002, 에제티미브 및 스타틴은 각각 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 주 동안 적어도 1일 1회 투여된다.
- [0079] 일부 양태에서, 상기 대상체는 이상지질혈증을 가진다.
- [0080] 일부 양태에서, 상기 대상체는 고콜레스테롤혈증을 가진다.
- [0081] 일부 양태에서, 상기 대상체는 비만이며, 선택적으로 상기 대상체의 BMI는 18-45 kg/m²이다.
- [0082] 일부 양태에서, 상기 대상체는 스타틴 내성이다.
- [0083] 일부 양태에서, 상기 대상체는 스타틴 불내성이다.
- [0084] 일부 양태에서, 상기 대상체는 스타틴 요법 동안 시작되거나 증가되고, 스타틴 요법이 중단될 경우 해소되는 근육-관련 증상들, 예를 들어, 통증, 아픔, 쇠약 또는 경련통으로 인하여, 가장 낮은 FDA 승인된 용량에서 하나의 스타틴을 포함하는, 적어도 두 개의 스타틴을 견딜 수 없다.
- [0085] 일부 양태에서, 상기 대상체는 130-220 mg/dL의 기준선 LDL-C 수준을 가진다.
- [0086] 일부 양태에서, 상기 대상체는 400 mg/dL 이하의 기준선 트리글리세라이드 수준을 가진다.
- [0087] 일부 양태에서, ETC-1002, 에제티미브 및 스타틴은 동시에 투여된다.
- [0088] 일부 양태에서, ETC-1002, 에제티미브 및 스타틴은 개별적으로 투여된다.
- [0089] 또한 ETC-1002, 에제티미브 및 스타틴을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시되며, 선택적으로 ETC-1002는 120 mg 또는 180 mg의 고정 용량으로 존재하고, 에제티미브는 10 mg의 고정 용량으로 존재하고, 스타틴은 5-80 mg의 고정 용량으로 존재한다.

- [0090] 일부 양태에서, 상기 조성물은 약학적으로 허용되는 비히클을 추가로 포함한다.
- [0091] 일부 양태에서, 상기 조성물은 경구 전달을 위하여 제형화된다.
- [0092] 일부 양태에서, 상기 조성물은 1일 1회 투여를 위하여 제형화된다.
- [0093] 일부 양태에서, ETC-1002는 5 내지 500 mg의 양으로 투여된다. 다른 양태에서, ETC-1002는 10 내지 450 mg의 양으로 투여된다. 다른 양태에서, ETC-1002는 15 내지 400 mg의 양으로 투여된다. 다른 양태에서, ETC-1002는 20 내지 350 mg의 양으로 투여된다. 다른 양태에서, ETC-1002는 25 내지 325 mg의 양으로 투여된다. 다른 양태에서, ETC-1002는 30 내지 300 mg의 양으로 투여된다. 다른 양태에서, ETC-1002는 35 내지 275 mg의 양으로 투여된다. 다른 양태에서, ETC-1002는 40 내지 250 mg의 양으로 투여된다. 다른 양태에서, ETC-1002는 45 내지 225 mg의 양으로 투여된다. 다른 양태에서, ETC-1002는 50 내지 200 mg의 양으로 투여된다.
- [0094] 일부 양태에서, 본 개시는 ETC-1002의 투여를 제공하며, 투여량은 40 mg/일, 50 mg/일, 60 mg/일, 70 mg/일, 80 mg/일, 90 mg/일, 100 mg/일, 110 mg/일, 120 mg/일, 130 mg/일, 140 mg/일, 150 mg/일, 160 mg/일, 170 mg/일, 180 mg/일, 190 mg/일, 200 mg/일, 210 mg/일, 220 mg/일, 230 mg/일, 240 mg/일, 또는 250 mg/일이다.
- [0095] 일부 양태에서, 본 개시는 ETC-1002의 투여를 제공하며, 투여량은 45-55 mg/일, 55-65 mg/일, 65-75 mg/일, 75-85 mg/일, 85-95 mg/일, 95-105 mg/일, 105-115 mg/일, 115-125 mg/일, 125-135 mg/일, 135-145 mg/일, 145-155 mg/일, 155-165 mg/일, 165-175 mg/일, 175-185 mg/일, 185-195 mg/일, 195-205 mg/일, 205-215 mg/일, 215-225 mg/일, 225-235 mg/일, 235-245 mg/일, 또는 245-255 mg/일이다.
- [0096] 일부 구현예에서, 에제티미브는 1 내지 50 mg의 양으로 투여된다; 다른 구현예에서 에제티미브는 5 내지 25 mg의 양으로 투여된다; 다른 구현예에서 에제티미브는 5 내지 15 mg의 양으로 투여된다; 다른 구현예에서 에제티미브는 1 내지 10 mg의 양으로 투여된다; 다른 구현예에서 에제티미브는 10 내지 20 mg의 양으로 투여된다; 다른 구현예에서 에제티미브는 8 내지 12 mg의 양으로 투여된다; 다른 구현예에서, 에제티미브는 10 mg의 용량으로 투여된다. 투여량은 전형적으로 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 투여량은 1일 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 투여될 수 있다.
- [0097] 일부 양태에서, 상기 대상체는 고콜레스테롤혈증을 가지며, 상기 방법은 고콜레스테롤혈증을 치료하는 것을 추가로 포함한다.
- [0098] 일부 양태에서, 상기 방법은 대상체에서 심혈관 질환의 위험을 치료하거나 감소시킨다.
- [0099] 일부 양태에서, 상기 방법은 위약, 고정 용량 약 120 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 180 mg의 ETC-1002, 또는 고정 용량 약 2 내지 약 80 mg 용량의 하나 이상의 스타틴 중 각 하나를 받은 대조군 대상체의 수준보다 낮게, 대상체에서 콜레스테롤의 수준을 감소시킨다.
- [0100] 일부 양태에서, 상기 방법은 아포지단백질 B를 약 10% 내지 약 17% 이상, 비-고밀도 지단백 콜레스테롤을 약 10% 내지 약 17% 이상, 총 콜레스테롤을 약 10% 내지 약 15% 이상, 및 LDL 입자 수를 약 10% 내지 약 21% 이상 용량 의존적으로 감소시킨다.
- [0101] 일부 양태에서, LDL-C는 기준선에 비하여 대상체에서 약 24% 이상까지 감소한다. 일부 양태에서, 비 HDL-C는 기준선에 비하여 대상체에서 적어도 약 30, 약 35, 약 37, 약 40, 약 42, 또는 약 45% 이상 감소한다. 일부 양태에서, hsCRP는 기준선에 비하여 대상체에서 적어도 약 20, 약 25, 약 26, 약 30, 약 35, 약 38, 또는 약 40% 이상 감소한다.
- [0102] 일부 양태에서, 비 HDL-C는 기준선에 비하여 대상체에서 적어도 약 30, 약 35, 약 40, 약 43, 약 45, 약 48, 또는 약 50% 이상 감소한다. 일부 양태에서, HDL-C는 기준선에 비하여 대상체에서 감소한다.
- [0103] 일부 양태에서, HbA_{1c} 수준은 요법을 받지 아니하거나 또는 위약을 받은 대상체에 비하여, 대상체에서 적어도 약 0.1%, 또는 0.2%, 또는 0.3%, 또는 0.4%, 또는 0.5%, 또는 0.6% 또는 0.7%, 또는 0.8%, 또는 0.9%, 또는 1.0%, 또는 1.5%, 또는 1.7%, 또는 1.9%, 또는 2.0%, 또는 2.5%, 또는 3.0%, 또는 3.5%, 또는 4.0% 감소한다.
- [0104] 일부 양태에서, 당뇨병 신규 발병 가능성은 요법을 받지 아니하거나 또는 위약을 받은 대상체에 비하여, 대상체에서 약 1%, 또는 약 2%, 또는 약 3%, 또는 약 4%, 또는 약 5%, 또는 약 10%, 또는 약 15%, 또는 약 20%, 또는 약 25%, 또는 약 30%, 또는 약 40%, 또는 약 50%, 또는 약 60% 감소한다.
- [0105] 일부 양태에서, ETC-1002, 에제티미브 및 스타틴은 각각 경구로 투여된다.

- [0106] 일부 양태에서, ETC-1002, 에제티미브 및 하나 이상의 스타틴은 각각 적어도 1일 1회 투여된다.
- [0107] 일부 양태에서, ETC-1002, 에제티미브 및 하나 이상의 스타틴은 각각 적어도 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 또는 약 12주 동안 적어도 1일 1회 투여된다. 일부 관련 양태에서, ETC-1002, 에제티미브 및 적어도 하나의 스타틴 중 하나 이상의 투여는 적어도 1일 1회보다 적게, 예를 들어, 격일 1회, 1주 1회 일어난다.
- [0108] 일부 양태에서, 상기 대상체는 가장 낮은 FDA 승인된 용량에서 하나 이상의 스타틴을 사용할 경우 이상 반응을 경험하며, 상기 이상 반응은 근육-관련 통증, 아픔, 쇠약 및 경련통으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명자들은 스타틴 요법에 ETC-1002 요법을 추가하는 치료가 사용될 경우, 스타틴 요법 동안 시작되거나 증가되는 이러한 근육-관련 이상 반응이 현저히 감소되거나 심지어 해소될 수 있음을 관찰하였다.
- [0109] 일부 양태에서, 상기 대상체는 약 115-220 mg/dL의 기준선 LDL-C 수준을 가진다.
- [0110] 일부 양태에서, 상기 대상체는 약 400 mg/dL 이하의 기준선 트리글리세라이드 수준을 가진다.
- [0111] 일부 양태에서, 2형 당뇨병 및 고콜레스테롤혈증 둘 모두를 갖는 환자들에게 베펜도산 및 에제티미브의 조합의 투여는 다음 중 하나 이상을 초래하였다: LDL-C 수준의, 위약에 비하여 40%까지의 감소; 심혈관 질환과 연관된 염증의 중요한 마커인 고감도 C-반응성 단백질(hsCRP)의 수준의, 25%까지의 감소($p < 0.001$); 헤모글로빈 A1c(HbA_{1c})의, 위약에 비하여 0.03%까지의 평균차; 전반적인 이상 반응(AEs)의, 위약에 필적할만한 변화 없음; 근육-관련 AEs, 심각한 이상 반응, AEs 또는 간기능 검사(liver function tests, LFTs)의 상승으로 인한 중단 의, 증가 없음; LDL-C 수준이 <70 mg/dl로 낮아짐; LDL-C 수준의 >50% 감소.
- [0112] 고정 용량의 ETC-1002 또는 이의 유사체, 고정 용량의 에제티미브 또는 이의 유사체, 및 고정 용량의 하나 이상의 스타틴 또는 이의 유사체의 고정 용량의 조합을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 심혈관 질환의 치료 또는 심혈관 질환의 위험 감소 방법이 본원에 개시되며, 선택적으로 상기 ETC-1002는 약 120 mg의 고정 용량 또는 약 180 mg의 고정 용량으로 투여되고, 상기 에제티미브는 약 10 mg의 고정 용량으로 투여되며, 하나 이상의 스타틴 중 각 하나는 약 2 내지 약 80 mg의 고정 용량으로 투여되며, 상기 방법은 위약을 받은 대조군 대상체의 수준보다 낮게, 대상체에서 저밀도 지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)의 수준을 감소시킨다.
- [0113] 일부 양태에서, 상기 방법은 위약, 고정 용량 약 120 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 180 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 10 mg의 에제티미브, 또는 고정 용량 약 2 내지 약 80 mg 용량의 하나 이상의 스타틴 중 각 하나를 받은 대조군 대상체의 수준보다 낮게, 대상체에서 아포지단백질 B(apolipoprotein B, ApoB)의 수준을 감소시킨다.
- [0114] 일부 양태에서, 상기 방법은 위약, 고정 용량 약 120 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 180 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 10 mg의 에제티미브, 또는 고정 용량 약 2 내지 약 80 mg 용량의 하나 이상의 스타틴 중 각 하나를 받은 대조군 대상체의 수준보다 낮게, 대상체에서 아포지단백질 A1(apolipoprotein A1, ApoA1)의 수준을 감소시킨다.
- [0115] 일부 양태에서, 상기 방법은 위약, 고정 용량 약 120 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 180 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 10 mg의 에제티미브, 또는 고정 용량 약 2 내지 약 80 mg 용량의 하나 이상의 스타틴 중 각 하나를 받은 대조군 대상체의 수준에 비하여, 대상체에서 ApoA1의 수준을 변화시키지 아니한다.
- [0116] 일부 양태에서, 상기 방법은 위약, 고정 용량 약 120 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 180 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 10 mg의 에제티미브, 또는 고정 용량 약 2 내지 약 80 mg 용량의 하나 이상의 스타틴 중 각 하나를 받은 대조군 대상체의 비율보다 높게, 대상체에서 ApoA1에 대한 ApoB의 비율을 감소시킨다.
- [0117] 일부 양태에서, 상기 방법은 약물-관련 AEs의 수를 적어도 약 25%, 약 35%, 약 45% 또는 약 50% 이상 감소시킨다.
- [0118] 일부 양태에서, 상기 방법은 근육-관련 AEs의 수를 적어도 약 50%, 약 65%, 약 75% 또는 약 85% 이상 감소시킨다.
- [0119] 일부 양태에서, 본원에 개시된 상기 방법은 대상체에서 심혈관 반응의 위험을 현저히 감소시킨다. 일부 양태에서, 이 위험은 35% 이상까지 감소한다.
- [0120] 일부 양태에서, 본원의 상기 방법은, 약 4시간 미만에서 T_{max}를 갖고 빠르게 흡수되는 ETC-1002를 포함하는 조성

물의 양을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 심혈관 질환을 치료하는 것 및/또는 심혈관 질환의 위험을 감소시키는 것을 제공한다.

[0121] 일부 양태에서, 본원의 상기 방법은 QTc 또는 QT/QTc(TQT 연구)를 연장하지 아니하는 ETC-1002를 포함하는 조성물의 양을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 심혈관 질환을 치료하는 것 및/또는 심혈관 질환의 위험을 감소시키는 것을 제공한다. 일부 양태에서, 추가 ETC-1002 요법은 대상체의 심박동수 및 PR 및 QRS 구간에 영향을 미치지 아니한다.

[0122] 일부 양태에서, 본원의 상기 방법은, 전신 노출, AUC_{tau,ss}이 대략적으로 약 15 내지 약 27시간의 t_{1/2}로 발생하는 ETC-1002를 포함하는 조성물의 양을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 심혈관 질환을 치료하는 것 및/또는 심혈관 질환의 위험을 감소시키는 것을 제공한다.

[0123] 일부 양태에서, 본원의 상기 방법은, 2가지 요법이 뚜렷한 약물 상호작용을 갖지 아니하는 것을 나타내는 노출 측정 AUC 및/또는 C_{max}을 제공하는 스타틴 요법에 대한, 추가 요법으로서 ETC-1002를 포함하는 조성물의 양을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 심혈관 질환을 치료하는 것 및/또는 심혈관 질환의 위험을 감소시키는 것을 제공한다. 일 구현예에서, 하나 이상의 스타틴도, ETC-1002도, 노출 측정이 신뢰 구간에 의하여 설정되는 안전한 값을 벗어나지 아니한다.

[0124] 일 양태에서, 상기 조성물은 고정 투여량의 아토르바스타틴(10 mg 또는 20 mg), 심바스타틴(5 mg, 10 mg, 또는 20 mg), 로수바스타틴(5 mg 또는 10 mg) 및/또는 프라바스타틴(10 mg, 20 mg, 또는 40 mg)에 의하여 정의된 바와 같은 하나 이상의 스타틴을 포함한다. 다른 양태에서, 상기 방법은 고정 투여량의 아토르바스타틴(10 mg 또는 20 mg), 심바스타틴(5 mg, 10 mg, 또는 20 mg), 로수바스타틴(5 mg 또는 10 mg) 및/또는 프라바스타틴(10 mg, 20 mg, 또는 40 mg)에 의하여 정의된 바와 같은 하나 이상의 스타틴을 포함한다. 또 다른 양태에서, 아토르바스타틴(10 mg 또는 20 mg), 심바스타틴(5 mg, 10 mg, 또는 20 mg), 로수바스타틴(5 mg 또는 10 mg) 및/또는 프라바스타틴(10 mg, 20 mg, 또는 40 mg)의 조합이 본원에 개시된 임의의 구현예 또는 양태에서 사용될 수 있다.

[0125] 일 양태에서, 상기 조성물은 아래 표 2의 고정 투여량에 의하여 정의된 바와 같은 하나 이상의 스타틴을 포함한다:

표 2

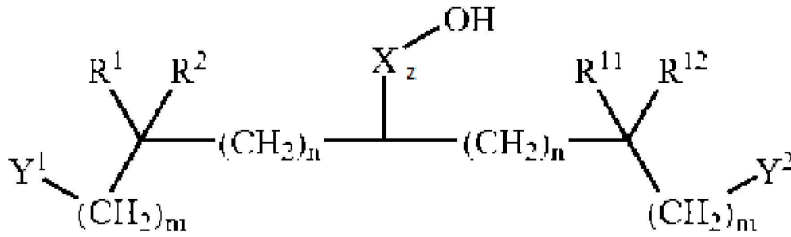
고강도 스타틴	중간 강도 스타틴	저강도 스타틴
아토르바스타틴 40-80 mg	아토르바스타틴 10-20 mg	심바스타틴 10 mg
로수바스타틴 20-40 mg	로수바스타틴 5-10 mg	프라바스타틴 10-20 mg
심바스타틴 80 mg [‡]	심바스타틴 20-40 mg	로바스타틴 20 mg
	프라바스타틴 40-80 mg	플루바스타틴 20-40 mg
	로바스타틴 40 mg	피타바스타틴 1 mg
	플루바스타틴 XL 80 mg	
	플루바스타틴 40 mg 1일 2회	
	피타바스타틴 2-4 mg	

[0127] **화합물**

[0128] 하나 이상의 스타틴 및 ETC-1002가 본원에 개시된다. 일 양태에서, 하나 이상의 스타틴은 페니실리움(Penicillium) 및 아스페르길루스(Aspergillus) 균과 같은 천연 공브원으로부터 분리된 천연 생성물이다. 다른 양태에서, 하나 이상 또는 모든 스타틴은 합성물이며, 이는 석유화학 출발 물질을 유기 합성을 통하여 원하는 스타틴 화합물로 진행시킴으로써 제조된 것을 의미한다.

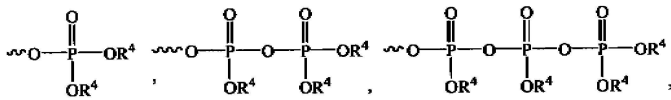
[0129] 아래 화학식 I는 ETC-1002 및 ETC-1002의 유사체를 나타낸다.

[0130] [화학식 1]

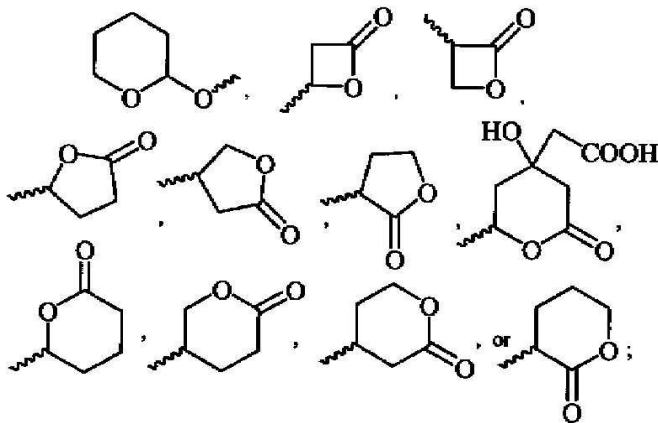


[0131]

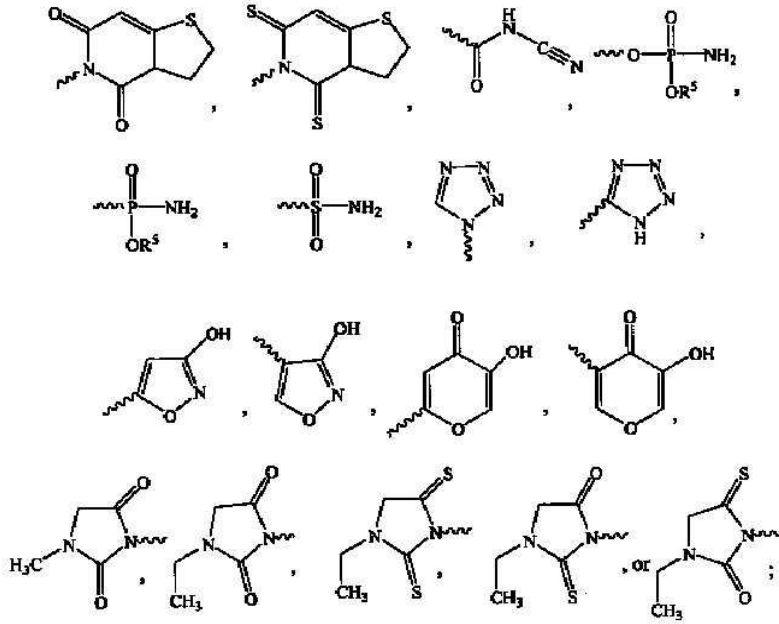
[0132] (a) m의 각 경우는 독립적으로 0 내지 5의 범위의 정수이며; (b) n의 각 경우는 독립적으로 3 내지 7의 범위의 정수이며; (c) X는 (CH₂) 또는 Ph이고, z는 0 내지 4의 정수이고, Ph는 1,2-, 1,3-, 또는 1,4 치환된 페닐기이며; (d) R¹, R², R¹¹ 및 R¹²의 각 경우는 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, 페닐 또는 벤질이고, R¹, R², R¹¹, 및 R¹²는 각각 동시에 H가 아니며; 그리고 (e) Y¹ 및 Y²의 각 경우는 독립적으로 (C₁-C₆)알킬, OH, COOH, COOR³, SO₃H,



[0133]



[0134]

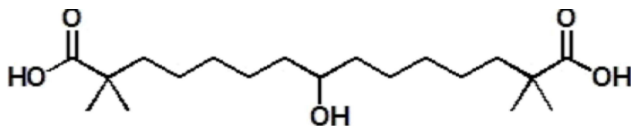


[0135]

[0136] 이며;

[0137] (i) Y^1 및 Y^2 는 각각 동시에 (C₁-C₆)알킬이 아니며; (ii) R^3 은 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, 페닐 또는 벤질이고, 비치환되거나, 또는 하나 이상의 할로, OH, (C₁-C₆)알콕시 또는 페닐기로 치환되며; (iii) R^4 의 각 경우는 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐 또는 (C₂-C₆)알키닐이고, 비치환되거나, 또는 하나 또는 두 개의 할로, OH, C₁-C₆, 알콕시 또는 페닐기로 치환되며; 그리고 (iv) R^5 의 각 경우는 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐 또는 (C₂-C₆)알키닐이다.

[0138] ETC-1002의 구조:

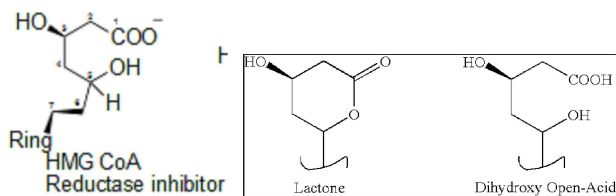


[0139]

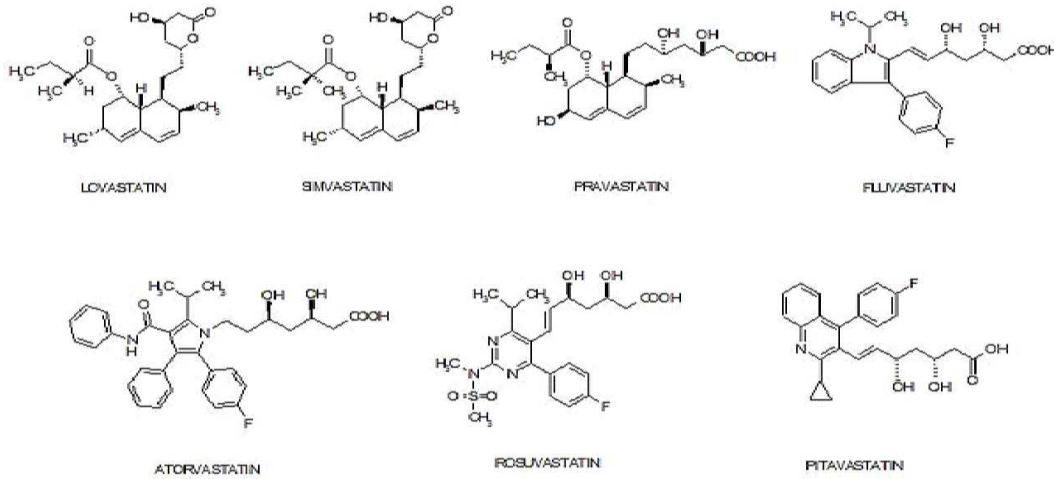
[0140] ETC-1002는 8-히드록시-2,2,14,14 테트라메틸펜타다칸디오산(8-hydroxy-2,2,14,14 tetramethylpentadecanedioic acid)으로 지칭될 수 있다.

[0141] 스타틴 화합물은 간에서 HMGCoA 효소 활성을 억제한다. 구조 면에서, 모든 스타틴 화합물은 디히드록시헵탄산 (dihydroxyheptanoic acid) 기 또는 이의 락톤 및 치환된 고리계를 가진다(아래에 나타냄).

[0142]



[0143] 그러나, 스타틴은 치환된 고리 구조에 따라 다르다. 일부 스타틴은 치환된 데칼린-고리 구조를 가지는 반면, 다른 스타틴은 치환된 아릴 및 헤테로아릴 고리계를 가진다. 예시적인 스타틴 화합물의 구조를 아래에 나타내며, 그러나, 이 목록으로 결코 한정되지 아니한다.

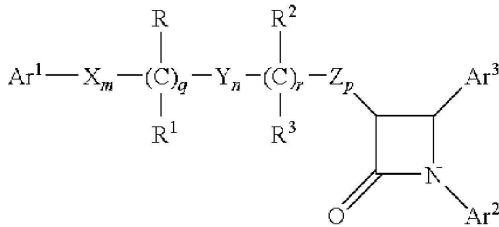


[0144]

[0145]

화학식 I에 따른 ETC-1002의 임의의 및 모든 유사체는 본원에 개시된 임의의 방법 및/또는 조성물 또는 제형에 사용될 수 있음이 인정된다. 상기 설명에 따른 스타틴의 임의의 및 모든 유사체는 본원에 개시된 임의의 방법 및/또는 조성물 또는 제형에 사용될 수 있음이 추가로 인정된다. 아래 화학식 (II)는 에제티미브 및 에제티미브의 유사체를 나타낸다:

(I)



[0146]

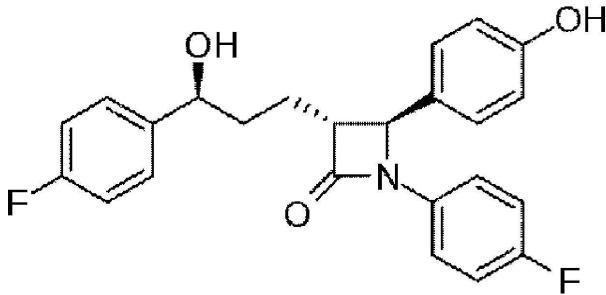
[0147]

상기 화학식 (II) 또는 이의 염에서, Ar¹ 및 Ar²는 독립적으로 아릴 및 R⁴-치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; Ar³는 아릴 또는 R⁵-치환된 아릴이고; X, Y 및 Z는 독립적으로 -CH₂-, -CH(저급 알킬) - 및 -C(디(di)저급 알킬) -로 이루어진 군으로부터 선택되고; R 및 R²는 독립적으로 -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ 및 -O(CO)NR⁶ R⁷로 이루어진 군으로부터 선택되고; R¹ 및 R³는 독립적으로 수소, 저급 알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; q는 0 또는 1이고; r은 0 또는 1이고; m, n 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되고; 단, q 및 r 중 적어도 하나는 1이고, m, n, p, q 및 r의 합은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이며; 단, p가 0이고 r이 1인 경우, m, q 및 n의 합은 1, 2, 3, 4 또는 5이며; R⁴는 독립적으로 저급 알킬, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅ OR⁶, -O(CO)NR⁶ R⁷, -NR⁶ R⁷, -NR⁶ (CO)R⁷, -NR⁶ (CO)OR⁹, -NR⁶ (CO)NR⁷ R⁸, -NR⁶ SO₂ R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶ R⁷, -COR⁶, -SO₂ NR⁶ R⁷, S(O)₀₋₂ R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀ CONR⁶ R⁷, - (저급 알킬렌)COOR⁶, -CH=CH-COOR⁶, -CF₃, -CN, -NO₂ 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-5개의 치환기이고; R⁵는 독립적으로 -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅ OR⁶, -O(CO)NR⁶ R⁷, -NR⁶ R⁷, -NR⁶ (CO)R⁷, -NR⁶ (CO)OR⁹, -NR⁶ (CO)NR⁷ R⁸, -NR⁶ SO₂ R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶ R⁷, -COR⁶, -SO₂ NR⁶ R⁷, S(O)₀₋₂ R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀ CONR⁶ R⁷, - (저급 알킬렌)COOR⁶ 및 -CH=CH-COOR⁶로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-5개의 치환기이고; R⁶, R⁷ 및 R⁸는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 아릴 및 아릴-치환된 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및 R⁹은 저급 알킬, 아릴 또는 아릴-치환된 저급 알킬이다.

[0148]

에제티미브는 1-(4-플루오로페닐)-3(R)-[3(S)-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4(S)-[4-(페닐메톡시)페닐]-2-아제티딘온; 또는 (3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-(4-히드록시페닐)아제티딘-2-온으로 지칭될 수 있다.

[0149] 에제티미브의 구조는:



[0150]

[0151] 화학식 I에 따른 ETC-1002의 임의의 및 모든 유사체는 본원에 개시된 임의의 방법 및/또는 조성물 또는 제형에 사용될 수 있음이 인정된다. 화학식 II에 따른 ETC-1002의 임의의 및 모든 유사체는 본원에 개시된 임의의 방법 및/또는 조성물 또는 제형에 사용될 수 있음이 추가로 인정된다.

[0152] **ETC-1002 및 에제티미브의 합성**

[0153] ETC-1002 및 ETC-1002의 합성 공정은 미국 특허 제7,335,799호에 개시되어 있다. 이 공정의 세부 사항은 공개된 미국 특허 공개 제US 2005-0043278 A1호, 명세서의 단락 [0247] 내지 [0343]에서 찾을 수 있고, 이들 각각은 본원에 참조로 통합된다.

[0154] 에제티미브 및 에제티미브의 합성 공정은 공고된 미국 특허 제5,631,365호에 개시되어 있다. 이 공정의 세부 사항은 명세서 4페이지 우측열 43줄에서 시작하여, 11페이지 우측열 65줄에 걸쳐 찾을 수 있으며, 이들 각각은 본원에 참조로 통합된다.

[0155] 스타틴의 합성은 당 업계에 잘 알려져 있다. 전략적이고 일반적인 개시에서, 스타틴의 합성은 본원에 참조로 통합된 제WO 2005047276 A2호에 개시되어 있다. 고유하거나 대안적인 고리계를 포함할 수 있는 스타틴(또는 그 사항에 대한 ETC-1002의 유사체)에 대한 다른 합성 변형은, 통상의 기술자의 이해의 범위 내에 있다. 예를 들어, 통상의 기술자는 합성 참조 텍스트를 사용하여 고유하거나 원하는 치환된-아릴, 헤테로아릴 및 데칼린 고리계를 최종 스타틴 화합물에 통합시킬 수 있다. 이러한 참조는 다음 포함하나, 이에 한정되지 아니한다: Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), T. W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999.

[0156] **사용 방법**

[0157] 본 발명은 고정 용량의 화합물 또는 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용되는 비히클을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 심혈관 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “심혈관 질환”은 심장 및 순환계의 질환을 지칭한다. 이 질환은 종종 이상지질단백혈증(dyslipoproteinemias) 및/또는 이상지질혈증(dyslipidemias)과 연관된다. 본 발명의 조성물이 예방 또는 치료하기 위하여 유용한 심혈관 질환은, 동맥경화증(arteriosclerosis); 죽상경화증(atherosclerosis); 뇌졸중(stroke); 허혈(ischemia); 내피 기능 장애(endothelium dysfunctions), 특히 혈관 탄성에 영향을 미치는 기능 장애들; 말초혈관 질환; 관상동맥 심장 질환; 심근 경색(myocardial infarction); 뇌경색(cerebral infarction) 및 재협착증(restenosis)을 포함하나, 이에 한정되지 아니한다.

[0158] 본 발명은 고정 용량의 화합물 또는 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용되는 비히클을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 이상지질혈증의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “이상지질혈증”은 순환하는 지질의 비정상적인 수준을 야기하거나 이에 의하여 나타나는 장애를 지칭한다. 혈중 지질 수준이 너무 높은 정도로, 본 발명의 조성물이 환자에게 투여되어 정상 수준을 회복한다. 정상 수준의 지질은 그 기술분야의 당업자에게 알려진 의학 논문들에서 보고된다.

[0159] 예를 들어, LDL, HDL, 유리 트리글리세라이드 및 지질 대사와 관련된 기타 매개변수의 권장되는 혈액 수준은 미국 심장 협회(American Heart Association)의 웹사이트 및 국립 심폐혈 연구소(National Heart, Lung and

Blood Institute)의 국립 콜레스테롤 교육 프로그램의 웹사이트(각각 http://www.americanheart.org/cholesterol-/about_level.html 및 http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chol/hb-c_what.html)에서 찾을 수 있다. 현재, 권장되는 혈중 HDL 콜레스테롤 수준은 약 35 mg/dL 초과; 권장되는 LDL 콜레스테롤 수준은 약 130 mg/dL 미만; 권장되는 LDL:HDL 콜레스테롤 비율은 약 5:1, 이상적으로는 약 3.5:1 미만; 및 권장되는 혈중 유리 트리글리세라이드의 수준은 약 200 mg/dL 미만이다.

[0160] 본 발명의 조성물이 예방 또는 치료하기 위하여 유용한 이상지질혈증은 고지혈증 및 고밀도 지단백(high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤의 낮은 혈액 수준을 포함하나, 이에 한정되지 아니한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물에 의한 예방 또는 치료를 위한 고지혈증은 가족성 고콜레스테롤혈증; 가족성 복합 고지혈증; 지단백 리파아제 돌연변이로 인한 감소 또는 결핍을 포함하는, 지단백 리파아제 수준 또는 활성의 감소 또는 결핍; 고중성지질혈증; 고콜레스테롤혈증; 우레아 바디(urea body)(예를 들어, .베타.-OH 부티르산)의 높은 혈액 수준; Lp(a) 콜레스테롤의 높은 혈액 수준; 저밀도 지단백(low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤의 높은 혈액 수준; 초저밀도 지단백(very low density lipoprotein, VLDL) 콜레스테롤의 높은 혈액 수준 및 비-에스테르화 지방산의 높은 혈액 수준이다.

[0161] 본 발명은 추가로 환자에서의 지질 대사의 변경 방법, 예를 들어, 환자의 혈중 LDL의 감소, 환자의 혈중 LDL에 대한 HDL의 비의 증가 및 비누화된 및/또는 비-비누화된 지방산 합성의 저해 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자에게 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 지질 대사를 변경시키기에 유효한 양으로 투여하는 것을 포함한다.

[0162] 본 발명은 만성 스타틴 요법을 받은 대상체에서 HbA_{1c} 수준을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0163] 본 발명은 당뇨병 대상체에서 HbA_{1c} 수준을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0164] 본 발명은 추가로 신규 발병 당뇨병이 발병될 위험이 있는 대상체에서 HbA_{1c} 수준을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0165] 일부 양태에서, HbA_{1c} 수준은 요법을 받지 아니하거나 또는 위약을 받은 대상체에 비하여, 대상체에서 적어도 약 0.1%, 또는 0.2%, 또는 0.3%, 또는 0.4%, 또는 0.5%, 또는 0.6% 또는 0.7%, 또는 0.8%, 또는 0.9%, 또는 1.0%, 또는 1.5%, 또는 1.7%, 또는 1.9%, 또는 2.0%, 또는 2.5%, 또는 3.0%, 또는 3.5%, 또는 4.0% 감소한다.

[0166] 일부 양태에서, 당뇨병 신규 발병 가능성은 요법을 받지 아니하거나 또는 위약을 받은 대상체에 비하여, 대상체에서 약 1%, 또는 약 2%, 또는 약 3%, 또는 약 4%, 또는 약 5%, 또는 약 10%, 또는 약 15%, 또는 약 20%, 또는 약 25%, 또는 약 30%, 또는 약 40%, 또는 약 50%, 또는 약 60% 감소한다.

[0167] **약학적 조성물**

[0168] 심혈관 질환의 치료 방법이 또한 본 발명에 의해 포함된다. 본 발명의 상기 방법은 치료적 유효량의 하나 이상의 스타틴, ETC-1002 및 에제티미브를 투여하는 것을 포함한다. 하나 이상의 스타틴, ETC-1002 및 에제티미브 중 임의의 하나의 고정 용량 조합은 약학적 조성물로 제형화될 수 있다. ETC-1002 및 에제티미브의 고정 용량 조합이 또한 약학적 조성물로 제형화될 수 있다. 이들 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 완충제, 안정화제 또는 당업자에게 널리 알려져 있는 기타 물질을 포함할 수 있다. 이러한 물질은 비-독성이어야 하며, 활성 성분의 효능을 방해하지 않아야 한다. 담체 또는 기타 물질의 정확한 성질은 투여 경로, 예를 들어, 경구, 정맥내, 피부 또는 피하, 비강, 근육내, 복강내 경로에 따라 달라질 수 있다.

[0169] 경구 투여용 약학적 조성물은 정제, 캡슐, 알약, 분말 또는 액체 형태일 수 있다. 정제 또는 알약은 젤라틴 또는 보조제와 같은 고체 담체를 포함할 수 있다. 액체 약학적 조성물은 일반적으로 물, 석유, 동물 또는 식물성 오일, 광유 또는 합성 오일과 같은 액체 담체를 포함한다. 생리적 염류 용액, 텍스트로스 또는 기타 당류 용액 또는 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜이 포함될 수 있다.

[0170] 일 양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 본원에 개시된 화합물 중 하나 이상으로부터 생성되며, 알약의 형태로 존재한다.

[0171] 다른 양태에서, 약 120 mg 또는 약 180 mg의 고정 용량의 ETC-1002, 약 2 내지 약 80 mg의 고정 용량의 하나 이상의 스타틴 중 각 하나, 및 약 10 mg의 고정 용량의 에제티미브를 포함하는 약학적 조성물을 알약의 형태로 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 콜레스테롤 또는 본원에 개시된 관련 마커(HDL-C, ApoA1 등)의 저하를

위한, 또는 심혈관 질환 또는 이상지질단백혈증 및/또는 이상지질혈증의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본원에 제공된다.

- [0172] 정맥내, 피부 또는 피하 주사 또는 고동 부위에서의 주사를 위하여, 활성 성분은 발열원-비함유이며, 적합한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는 비경구로 허용되는 수용액의 형태로 존재할 것이다. 관련 기술분야의 당업자들은, 예를 들어, 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 락테이트 링거 주사액과 같은 등장성 비히클을 사용하여 적합한 용액을 잘 제조할 수 있다. 필요에 따라, 보존제, 안정화제, 완충제, 항산화제 및/또는 기타 첨가제가 포함될 수 있다.
- [0173] 본 발명에 따라 개체에게 제공되는 것이 작은 분자이든지, 또는 다른 약학적으로 유용한 화합물이든지 상관없이, 투여는 바람직하게는 “치료적 유효량” 또는 “예방적 유효량” (경우에 따라 예방이 치료법으로 간주될 수 있지만)으로 이루어지며, 이는 개체에게 효과를 나타내기에 충분하다. 투여되는 실제 양, 및 투여의 속도 및 시간-경과(time-course)는, 치료되는 단백질 응집 질환의 성질 및 중증도에 좌우될 것이다. 치료의 처방은 일반 진료 및 다른 의사의 책임 내에 있으며, 전형적으로 치료될 장애, 개별 환자의 질병, 전달 부위, 투여 방법 및 진료의에게 알려진 다른 인자를 고려한다. 상기 언급된 기술 및 프로토콜의 예는 Remington’s Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Osol, A. (ed), 1980에서 찾을 수 있다.
- [0174] 조성물은 치료될 질병에 따라, 단독으로 또는 동시에 또는 순차적으로 다른 치료와 병용하여 투여될 수 있다.
- [0175] 일 양태에서, 본 개시는 고정 용량의 ETC-1002 또는 이의 유사체, 고정 용량의 하나 이상의 스타틴 또는 이의 유사체, 및 고정 용량의 에제티미브를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 심혈관 질환의 치료 또는 심혈관 질환의 위험 감소 방법을 제공하며, 선택적으로 상기 ETC-1002는 약 120 mg의 고정 용량 또는 약 180 mg의 고정 용량으로 투여되고, 하나 이상의 스타틴 중 각각은 약 2 내지 약 80 mg의 고정 용량으로 투여되며, 상기 에제티미브는 약 10 mg의 고정 용량으로 투여되며, 선택적으로 상기 방법은 대상체에서 당뇨병의 위험을 치료하거나 감소시킨다.
- [0176] 일 양태에서, 본 개시는 대상체에서 총 콜레스테롤 및 비 HDL-C의 수준이, 위약, 고정 용량 약 120 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 180 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 10 mg의 에제티미브, 또는 고정 용량 약 2 내지 약 80 mg 용량의 하나 이상의 스타틴 중 각 하나를 받은 대조군 대상체의 수준보다 낮은 방법을 제공한다.
- [0177] 일 양태에서, 본 개시는 대상체에서 저밀도 지단백(low density lipoprotein, LDL)의 수준이, 위약, 고정 용량 약 120 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 180 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 10 mg의 에제티미브, 또는 고정 용량 약 2 내지 약 80 mg 용량의 하나 이상의 스타틴 중 각 하나를 받은 대조군 대상체의 수준보다 낮은 방법을 제공한다.
- [0178] 일 양태에서, 본 개시는 대상체에서 LDL 입자의 수가, 위약, 고정 용량 약 120 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 180 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 10 mg의 에제티미브, 또는 고정 용량 약 2 내지 약 80 mg 용량의 하나 이상의 스타틴 중 각 하나를 받은 대조군 대상체의 수보다 낮은 방법을 제공한다.
- [0179] 일 양태에서, 본 개시는 대상체에서 아포지단백질 B(apolipoprotein B, ApoB)의 수준이, 위약, 고정 용량 약 120 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 180 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 10 mg의 에제티미브, 또는 고정 용량 약 2 내지 약 80 mg 용량의 하나 이상의 스타틴 중 각 하나를 받은 대조군 대상체의 수준보다 낮은 방법을 제공한다.
- [0180] 일 양태에서, 본 개시는 대상체에서 아포지단백질 A-1(apolipoprotein A1, ApoA1)의 수준이, 위약, 고정 용량 약 120 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 180 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 10 mg의 에제티미브, 또는 고정 용량 약 2 내지 약 80 mg 용량의 하나 이상의 스타틴 중 각 하나를 받은 대조군 대상체의 수준보다 낮은 방법을 제공한다.
- [0181] 일 양태에서, 본 개시는 대상체에서 아포지단백질 A-1(apolipoprotein A1, ApoA1)에 대한 아포지단백질 B(apolipoprotein B, ApoB)의 비율이, 위약, 고정 용량 약 120 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 180 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 10 mg의 에제티미브, 또는 고정 용량 약 2 내지 약 80 mg 용량의 하나 이상의 스타틴 중 각 하나를 받은 대조군 대상체의 비율보다 낮은 방법을 제공한다.
- [0182] 일 양태에서, 본 개시는 대상체에서 HbA_{1c} 수준이, 위약, 고정 용량 약 120 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 180 mg의 ETC-1002, 고정 용량 약 10 mg의 에제티미브, 또는 고정 용량 약 2 내지 약 80 mg 용량의 하나 이상의 스타틴 중 각 하나를 받은 대조군 대상체의 수준보다 낮은 방법을 제공한다.

- [0183] 일 양태에서, 본 개시는 상기 대상체가 고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia)을 가지는 방법을 제공한다.
- [0184] 일 양태에서, 본 개시는 상기 대상체가 당뇨병을 가지는 방법을 제공한다.
- [0185] 일 양태에서, 본 개시는 상기 대상체가 2형 당뇨병을 가지는 방법을 제공한다.
- [0186] 일 양태에서, 본 개시는 신규 발병 당뇨병의 발병에 대한 위험 인자를 가지는 방법을 제공한다.
- [0187] 일 양태에서, 본 개시는 상기 대상체가 인간인 방법을 제공한다.
- [0188] 일 양태에서, 본 개시는 약학적 양의 고정 용량의 ETC-1002, 에제티미브 및 고정 용량의 하나 이상의 스타틴 중 각 하나를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0189] **ETC-1002의 배경**
- [0190] **작용 기전**
- [0191] ETC-1002는 콜레스테롤 생합성 경로에서 히드록시메틸 글루타릴 조효소 A(HMG CoA) 환원효소(스타틴의 분자 표적)의 상류에 있는 효소인, 아데노신 삼인산(adenosine triphosphate, ATP)-시트레이트 분해효소(ACL)의 작은 분자 억제제이다. ETC-1002는 ACL의 경쟁적 억제를 중재할 수 있다. ACL의 억제는 간에서 콜레스테롤 합성을 감소시켜, 혈액으로부터 LDLR 발현 및 LDL 입자 청소율(clearance)을 증가시킨다. 따라서, ETC-1002에 의한 ACL의 억제는 스타틴에 의한 HMG CoA 환원효소 억제와 같은 경로를 통하여 이루어진다.
- [0192] ETC-1002의 중요한 차별화된 특징은 스타틴과는 달리 골격근에서 콜레스테롤 합성을 억제하지 않는다는 것이다. 따라서, ETC-1002는 골격근에서 콜레스테롤 생합성 경로의 억제와 연관된 부작용을 야기할 것으로 예상되지 아니한다.
- [0193] 본원에 기술된 실시예에서, 달리 언급되지 아니하는 한, 벵페도산의 1일 용량(180 mg 또는 120 mg)은 개별 정제로 복용되거나 고정 용량 조합(fixed dose combination, FDC) 정제에서 EZE와 함께 조합되어 복용되며, 이는 고콜레스테롤혈증을 갖는 대상체에서 벵페도산의 3상 단일 요법 및 병용 요법 시험에서 평가되는 용량을 나타낸다. EZE의 1일 용량(10 mg)은 개별 정제로 복용되거나 FDC 정제에서 BA와 함께 조합되어 복용되며, 이는 이 약물에 대하여 권장되는 치료적 용량을 나타낸다. 이들 시험에 대한 추가적인 세부 사항을 아래에 나타낸다.
- [0194] **대상체 포함 기준**
- [0195] 대상체는 임의의 연구 특정 절차를 수행하기 전에 기재된 서면 동의를 제공할 의향이 있어야 한다.
- [0196] 대상체는 18 내지 75세 또는 지역법에 기반한 법적 성년 연령 중 높은 연령이어야 한다.
- [0197] 대상체는 6개월 이상 동안 T2D 병력이 있어야 하며; 현재 Visit S1에서 HbA_{1c}가 7% 내지 10%인 3개월 이상의 안정적인 당뇨병 약물을 복용하고 있어야 한다.
- [0198] 대상체는 Visit S1에서 계산된 공복 LDL-C 수준이 >70 mg/dL이어야 한다.
- [0199] 대상체는 모든 LMT의 세척 후 Visit S3에서 계산된 공복 LDL-C 수준이 100 내지 220 mg/dL이어야 한다.
- [0200] 대상체는 임상 시험자 평가에 기반하여 17주(프로토콜에 기술된 반복 평가가 필요한 경우 1주 연장 가능) 동안 모든 LDL-C-저하 약물 및 영양 보충제의 세척을 받기에 임상적으로 안정하고 적합하여야 한다.
- [0201] 대상체는 남성 또는 여성일 수 있다. 여성은 임신 중(또는 IMP의 마지막 투여 후 30일 이내에 임신할 계획 중)이거나 수유 중이 아니어야 하며, 다음을 충족하여야 한다:
 - [0202] a. 자연적인 폐경 후, 월경이 없는 1년 또는 다음의 하나로 정의된다:
 - [0203] i. 55세 이상, 또는
 - [0204] ii. 여포 자극 호르몬(FSH) 수준이 ≥ 40.0 IU/L인 55세 미만;
 - [0205] b. 자궁 절제술, 양측 난소 절제술, 및/또는 난관 결찰에 의하여 수술적으로 불임 상태; 또는
 - [0206] c. 대상체가 진정한 금욕의 정의를 따르는 데 동의하지 아니하는 한, 임신 가능성이 있는 경우, 허용되는 피임 방법 1가지를 사용할 용의가 있음. 허용되는 피임의 사용에 대한 최소 요구 사항은 피험자 동의서(informed consent form, ICF)에 서명한 시점부터, 연구 기간 동안, 그리고 IMP의 마지막 투여 후 적어도 30일 동안이다.

허용되는 피임 방법은 다음과 같다:

- [0207] i. 호르몬 유무에 관계 없이 자궁 내 장치(intrauterine device, IUD)의 배치,
- [0208] ii. 경구, 이식, 국소, 또는 주사, 또는 배란의 억제와 연관된 호르몬 피임 방법의 확립된 사용,
- [0209] iii. 콘돔 또는 살정제 폼 또는 살정제 젤리가 있는 폐쇄 캡을 포함하는 차단 방법,
- [0210] iv. 대상체의 유일한 파트너인 남성 파트너의 정관 절제술, 또는
- [0211] v. 이것이 대상체가 선호하는 것과 일반적인 생활 방식과 일치할 경우의 진정한 금욕. 정기적인 금욕(예를 들어, 역법, 배란, 증상 체온법, 배란 후 방법), 시험 동안의 금욕 선언, 및 질외 사정은 허용되는 피임 방법이 아니다.

[0212] **대상체 배제 기준**

- [0213] 대상체는 체질량 지수(BMI) $>40 \text{ kg/m}^2$ 를 갖는다.
- [0214] 대상체는 심근 경색, 중증 또는 불안정형 협심증, 관상동맥 성형술, 관상동맥 우회로 이식술, 뇌졸중, 일과성 뇌허혈 발작, 뇌혈관 질환, 증상성 경동맥 질환, 또는 증상성 말초동맥 질환, 5분 동안 평온하게 앉은 후 160 mmHg 이상의 평균 수축기 혈압 및/또는 100 mmHg 이상의 이완기 혈압으로 정의되는 비조절성 고혈압, 의학적 개입이 필요한 부정맥, 복부 또는 흉부 대동맥류를 포함하나, 이에 한정되지 아니하는, 임상적으로 중요한 심혈관 질환의 병력을 가진다.
- [0215] 대상체는 1형 당뇨병의 병력을 가진다.
- [0216] 대상체는 Visit S3에서 공복 TG 수준 $>400 \text{ mg/dL}$ 을 가진다.
- [0217] 대상체는 정상 상한의 1.5 배를 초과하는 갑상선 자극 호르몬(TSH) 값을 포함하는, 비조절성 갑상선 기능 저하증을 가진다.
- [0218] 대상체는 1주(Visit S2/7일)에서 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 및/또는 C형 간염 바이러스 항체(HCV-AB)에 대한 양성 혈청학, 또는 혈청 알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파테이트 아미노전이효소(AST) 값 $\hat{A}2 \times \text{ULN}$ 및/또는 혈청 총 빌리루빈(TB) 값 $\hat{A}2 \times \text{ULN}$ 을 포함하는, 간 질환 또는 기능 장애를 가진다. 혈청 TB 값이 $1.2 \times \text{ULN}$ 인 경우, 반사 간접(비접합) 빌리루빈이 얻어지며, 길버트 질환과 일치하거나 대상체가 길버트 질환의 병력이 있는 경우, 대상체는 연구에 등록될 수 있다.
- [0219] 대상체는 추정 사구체 여과율(estimate glomerular filtration rate, eGFR) $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (신장 질환에서의 식단 변경 공식[MDRD]을 사용하여, 중앙 실험실에서 결정됨)을 포함하는, 신장 기능 장애 또는 사구체 신염을 가진다.
- [0220] 대상체는 위장 질병을 가지거나 약물 흡수에 영향을 미치는 절차(체중 감량 수술을 포함; 예를 들어, Lap-Band, 위 우회술)를 겪었다.
- [0221] 대상체는 혈액 또는 응고 장애 또는 헤모글로빈(Hgb) 수준 $<10.0 \text{ g/dL}$ 을 가진다.
- [0222] 대상체는 과거 5년 내, 수술, 화학 요법, 및/또는 방사선이 필요한 것을 포함하는, 활성 악성종양을 가졌다. 제자리(in situ) 피부의 비전이성 기저 또는 편평 세포 암종 및 자궁경부암이 허용된다.
- [0223] 대상체는 무작위화 전의 임의의 시간에서 불명(즉, 최근의 외상 또는 신체적으로 격렬한 활동과 연관이 없음)의 혈청 크레아틴 키나제(CK) 값 $>3 \times \text{ULN}$ 을 가진다. 혈청 CK 상승이 설명되는 대상체는 무작위화 전에 단일 반복 혈청 CK 값 $\hat{A}3 \times \text{ULN}$ 을 가져야 한다.
- [0224] 대상체는 지난 2년 이내에 약물 또는 알코올 남용의 병력을 가지거나, 주 당 >14 알코올 음료를 현재 소비한다고 보고하거나, 임의의 불법 약물을 사용하거나, 또는 암페타민 또는 이의 유도체 남용 또는 코카인 남용의 병력이 있다. 의사가 처방한 암페타민 유도체를 사용하고 의사의 관리를 받는 대상체는 임상 시험자에 의한 평가 후에 등록될 수 있다.
- [0225] 대상체는 무작위화 전 30일 이내에, 헌혈하였거나, 임상 연구에서 수회 채혈을 겪었거나, 중증 외상을 경험하였

거나, 수혈을 받았거나, 출혈 여부에 관계 없이 수술을 받았다.

[0226] 대상체는 스크리닝 전 30일 이내 및 시험에 걸쳐 실험 또는 연구용 약물을 사용하였다.

[0227] 대상체는 이전에 BA의 임상 연구에 참여하였다.

[0228] 대상체는 EZE에 대한 불내성 병력을 경험하였다.

[0229] 대상체는 Visit T1에 앞서 5주 이내에 금지된 약물 및/또는 영양 보충제를 사용하였거나, (달리 명시되지 아니하는 한) 연구 중에 스타틴, 피브레이트 (페노피브레이트를 포함), 나이아신 및 유도체, 담즙산 봉쇄제, 에제티미브(연구-제공이 허용됨), 아프레스스, 미포메르센 또는 로미타파이드(Visit S1에 6개월 앞선), 전구단백질 전 환효소 서브틸리신/썩신 9형(PCSK9) 억제제(Visit S1에 4개월 앞선, 과거에 사용한 경우 금지되는 PCSK9 짧은 간섭 RNA(small interfering RNA, siRNA)를 제외), 콜레스테릴 에스테르 전이 단백질(CETP) 억제제(Visit S1에 12개월 앞선), 홍국 추출물 함유 생성물, Lovaza®와 같은 오메가 3 지방산 및 유도체 및 일반 의약품(over-the-counter, OTC) 어유를 포함하나, 이에 한정되지 아니하는, 임의의 금지된 약물 및/또는 영양 보충제를 사용할 계획이다.

[0230] **위험 이익 요약**

[0231] 현재까지, 비임상 및 임상 데이터는 ETC 1002가 유리한 위험-이익 프로파일을 가지고 있음을 나타낸다. 임상적으로 의미 있는 LDL-C 저하 응답을 달성하는 ETC 1002의 능력은, 다양한 환자 집단에서 유리한 내약성 프로파일을 보여주면서, 경구 ACL 억제제인 ETC 1002의 지속적인 개발을 지원한다.

[0232] {실시예}

[0233] 아래는 본 발명을 수행하기 위한 특정 구현예의 실시예이다. 실시예는 단지 예시적인 목적을 위하여 제공되며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 아니한다. 사용되는 수(예를 들어, 양, 온도 등)에 관하여 정확성을 보장하기 위한 노력이 이루어졌지만, 일부 실험 오차 및 편차도 물론 허용되어야 한다.

[0234] 당뇨병 환자는 주로 병력 및/또는 기준선 실험실 결과를 통하여 확인되었다. 스크리닝 동안 HbA_{1c} < 10%인 경우를 제외하고는, 이들 환자에 대한 진입 제한은 없었다. 당뇨병 치료와 관련된 배경 병용 약물의 사용은 연구 초기에 포착되었다. 모든 병용 약물의 변화는 치료 단계 동안 추적되었다. 시험 동안 당뇨병 약물 변경(중단, 시작, 또는 용량 변경)에 대한 제한은 없었다.

[0235] **[실시예 1] 뱀폐도산은 고강도 스타틴 요법을 받은 환자에서 당뇨병 위험을 감소시킨다**

[0236] 52주 동안 총 2230명의 환자가 배경 MTD 스타틴(50% 고강도)을 받고 있었다. 이 중, 637명의 환자(28.6%)는 당뇨병 병력이 있었다. 환자는 뱀폐도산 또는 위약으로 처리되었다. 뱀폐도산을 받은 환자의 기준선 HbA_{1c} 수준은 6.85%였으며, 위약을 받은 환자의 기준선 HbA_{1c} 수준은 6.89%였다. 뱀폐도산을 받은 환자의 기준선 공복 포도당 수준은 131.4 mg/dl였다. 위약을 받은 환자의 기준선 공복 포도당 수준은 130.6 mg/dl였다. HbA_{1c} 수준의 변화는 12주 및 52주에 측정되었으며, 공복 포도당 수준의 변화는 4, 8, 12, 24, 및 36 및 52주에 측정되었다. 데이터는 도 2 및 도 3에 나타내었으며, 스타틴 요법을 받은 환자에서 뱀폐도산이 위약에 비하여 당뇨병-관련 표현형, 당뇨병의 악화, 및 신규 발병 당뇨병의 발생을 감소시키는 것을 보여준다.

[0237] **[실시예 2] 뱀폐도산은 스타틴 불내성 환자에서 당뇨병 위험을 감소시킨다**

[0238] 24주 동안 총 345명의 스타틴 불내성(8% 초 저용량 스타틴) 환자가 치료를 받았다. 이 중, 89명의 환자(25.8%)는 당뇨병 병력이 있었다. 환자는 뱀폐도산 또는 위약으로 처리되었다. 뱀폐도산을 받은 환자의 기준선 HbA_{1c} 수준은 6.91%였으며, 위약을 받은 환자의 기준선 HbA_{1c} 수준은 7.12%였다. 뱀폐도산을 받은 환자의 기준선 공복 포도당 수준은 130.7 mg/dl였다. 위약을 받은 환자의 기준선 공복 포도당 수준은 139.8 mg/dl였다. HbA_{1c} 수준의 변화는 12주 및 24주에 측정되었으며, 공복 포도당 수준의 변화는 4, 12 및 24주에 측정되었다. 데이터는 도 4 및 도 5에 나타내었으며, 스타틴 불내성 환자에서 뱀폐도산이 위약에 비하여 당뇨병-관련 표현형, 당뇨병의 악화, 및 신규 발병 당뇨병의 발생을 감소시키는 것을 보여준다.

[0239] **[실시예 3] 뱀폐도산은 배경 에제티미브 요법의 스타틴 불내성 환자에서 당뇨병 위험을 감소시킨다**

[0240] 12주 동안 총 269명의 스타틴 불내성(31% 저/초 용량 스타틴) 환자가 치료를 받았다; 모든 환자는 배경 에제티미브 요법을 받았다. 이 중, 52명의 환자(19.3%)는 당뇨병 병력이 있었다. 환자는 뱀폐도산 또는 위약으로 처리

되었다. 벵페도산을 받은 환자의 기준선 HbA_{1c} 수준은 6.66%였으며, 위약을 받은 환자의 기준선 HbA_{1c} 수준은 6.76%였다. 벵페도산을 받은 환자의 기준선 공복 포도당 수준은 133.7 mg/dl였다. 위약을 받은 환자의 기준선 공복 포도당 수준은 133.4 mg/dl였다. HbA_{1c} 수준의 변화는 12주에 측정되었으며, 공복 포도당 수준의 변화는 4, 8 및 12주에 측정되었다. 데이터는 도 6 및 도 7에 나타내었으며, 배경 에제티미브 요법의 스타틴 불내성 환자에서 벵페도산이 위약에 비하여 당뇨병-관련 표현형, 당뇨병의 악화, 및 신규 발병 당뇨병의 발생을 감소시키는 것을 보여준다.

[0241] [실시예 4] 벵페도산 + 에제티미브는 에제티미브를 받은 환자에서 당뇨병 위험을 감소시킨다

[0242] 12주 동안 총 381명의 최대 내성 스타틴 용량(38.6% 고강도 스타틴; 28% 스타틴 없음)을 받은 환자가 치료를 받았다. 이 중, 195명의 환자(51.2%)는 당뇨병 병력이 있었다. 환자들은 4개 중 1개의 군으로 무작위로 배정되었다: 벵페도산 + 에제티미브; 벵페도산; 에제티미브; 또는 위약(2:2:2:1). 벵페도산 + 에제티미브를 받은 환자의 기준선 공복 포도당 수준은 125.8 mg/dl였다. 벵페도산을 받은 환자의 기준선 공복 포도당 수준은 130.9 mg/dl였다. 에제티미브를 받은 환자의 기준선 공복 포도당 수준은 142.5 mg/dl였다. 위약을 받은 환자의 기준선 공복 포도당 수준은 124.9 mg/dl였다. 공복 포도당 수준의 변화는 4, 8 및 12주에 측정되었다. 데이터는 도 8에 나타내었으며, 비교적 고강도 스타틴 요법을 받은 환자에서 벵페도산 + 에제티미브가 당뇨병-관련 표현형, 당뇨병의 악화, 및 신규 발병 당뇨병의 발생을 감소시키는 것을 보여준다.

[0243] 이들 실시예에 제시된 누적 데이터는 (다른 연구들 중에서) 스타틴에 더하여 위약을 받은 환자(5.6%)에 비하여 스타틴에 더하여 벵페도산을 받은 환자(4%)에서 당뇨병 및 당뇨병-관련 증상의 신규 발병 또는 악화가 보다 덜 빈번하게 발생하는 것을 보여준다.

[0244] 본 발명의 실시는 달리 나타내지 아니하는 한, 당 업계의 기술 내에서, 통상적인 단백질 화학, 생화학, 제조법 DNA 기술 및 약리학의 방법을 사용할 것이다. 이러한 기술은 문헌에 충분히 설명되어 있다. 예를 들어, T.E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* (W.H. Freeman and Company, 1993); A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., current addition); Sambrook, et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd Edition, 1989); *Methods In Enzymology* (S. Colowick and N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey and Sundberg *Advanced Organic Chemistry 3rd Ed.* (Plenum Press) Vols A and B(1992) 참조.

[0245] 본원에서 직접적으로 정의되지 아니한 임의의 용어는 본 발명의 분야 내에서 이해되는 용어와 통상적으로 연관된 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 양태의 조성물, 장치, 방법 등 및 그들의 제조 또는 이용 방법의 설명에서 실무자에게 추가적인 지침을 제공하기 위하여 특정한 용어가 본원에서 논의된다. 같은 것이 한 가지 방식을 초과하여 표현될 수 있음이 인식될 것이다. 결과적으로, 본원에서 논의되는 용어 중 임의의 하나 이상을 위하여 대안적인 표현 및 동의어가 사용될 수 있다. 용어가 본원에서 상술되거나 논의되는지 여부는 중요하지 않다. 일부 동의어 또는 대체 가능한 방법, 물질 등이 제공된다. 명시적으로 언급되지 아니하는 한, 하나 또는 몇 개의 동의어 또는 등가물의 설명이 다른 동의어 또는 등가물의 사용을 배제하는 것은 아니다. 용어의 예를 포함하는 예의 이용은 단지 예시적인 목적만을 위한 것이며, 본원에서 본 발명의 양태의 범주 및 의미를 제한하지 아니한다.

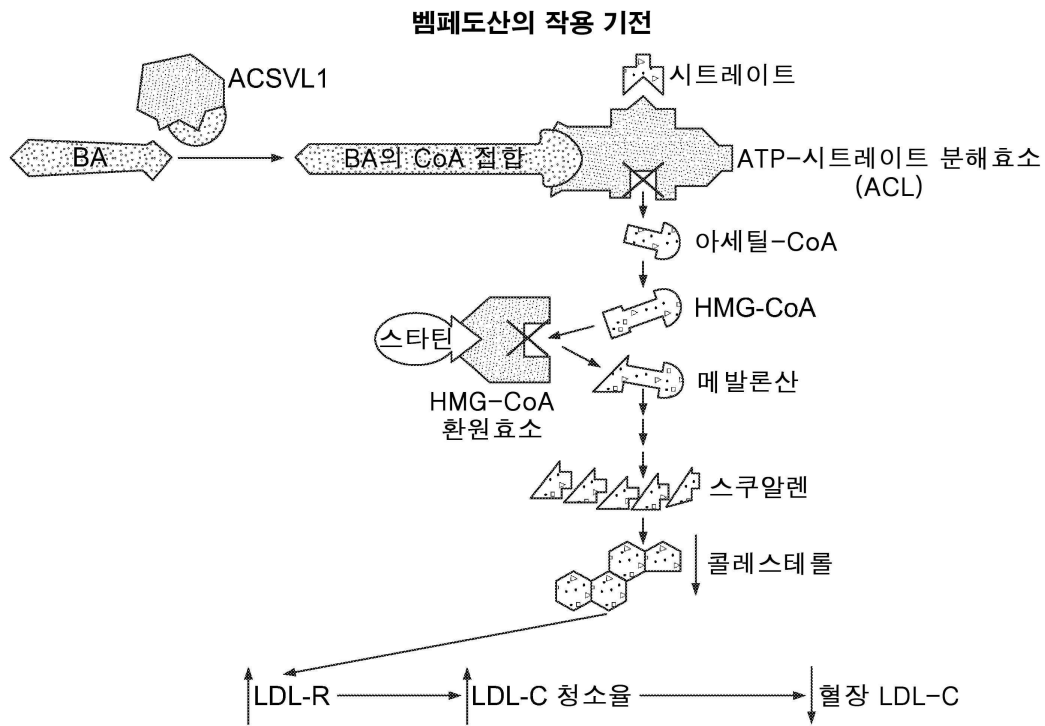
[0246] 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 “a”, “an” 및 “the” 는 문맥에서 명백하게 달리 언급되지 아니하는 한, 복수의 지시 대상을 포함한다는 점에 유의하여야 한다.

[0247] 본 발명이 특히 바람직한 구현예 및 다양하고 대안적인 구현예를 참조하여 나타내고 기술되어 있지만, 관련 분야의 숙련자는 형태 및 세부 사항의 다양한 변화가 본 발명의 목적 및 범주로부터 벗어나지 아니하고 그 안에서 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

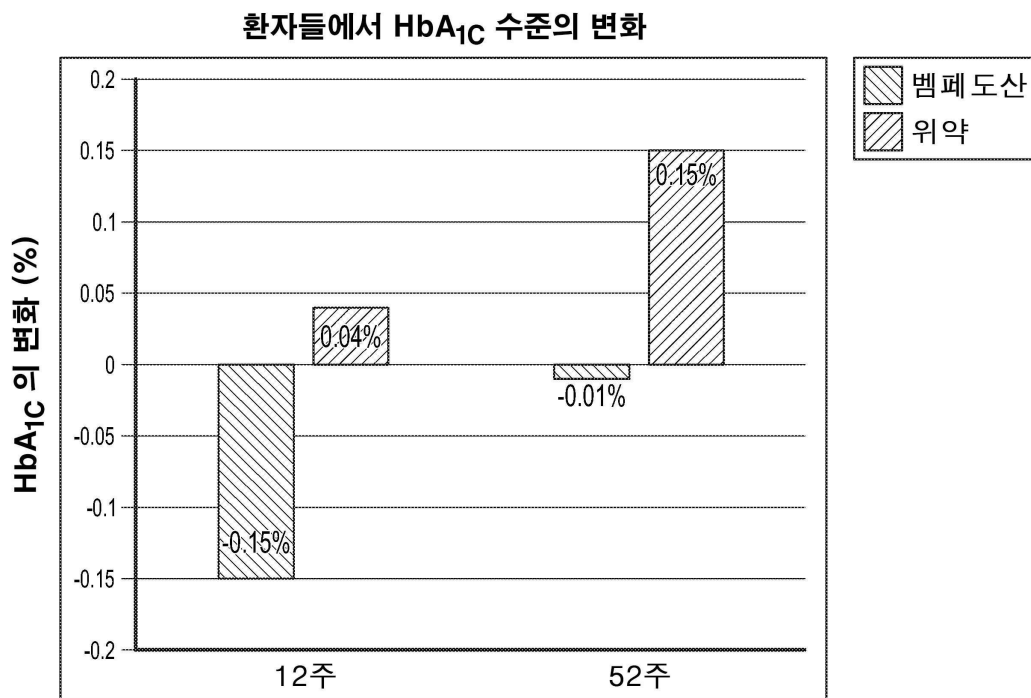
[0248] 본 명세서의 본문 내에 인용된 모든 참고문헌, 공고된 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위하여 그들 전문이 본원에 참조로 통합된다.

도면

도면1

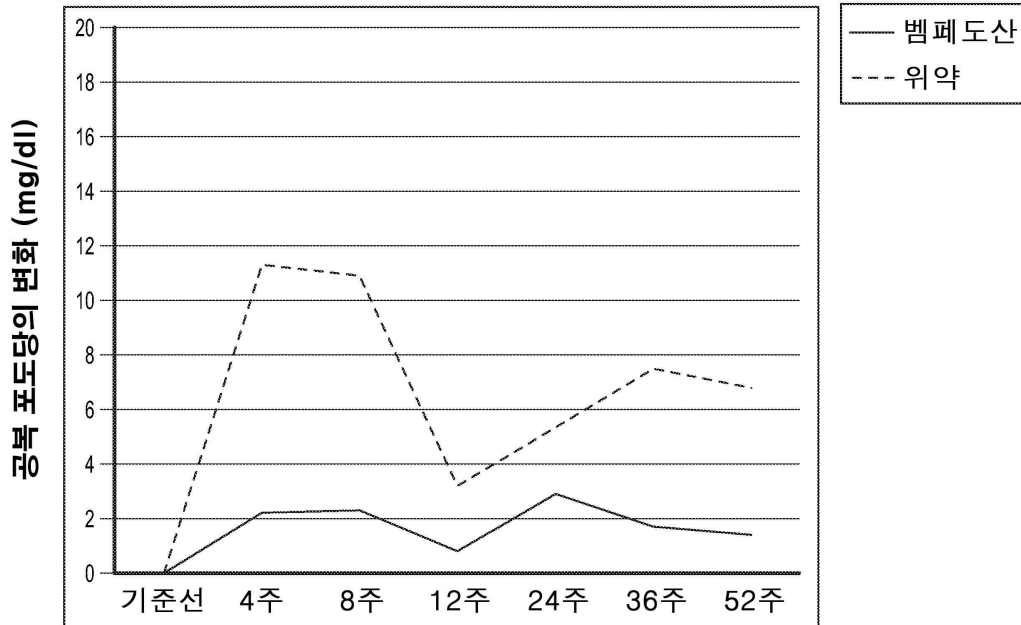


도면2



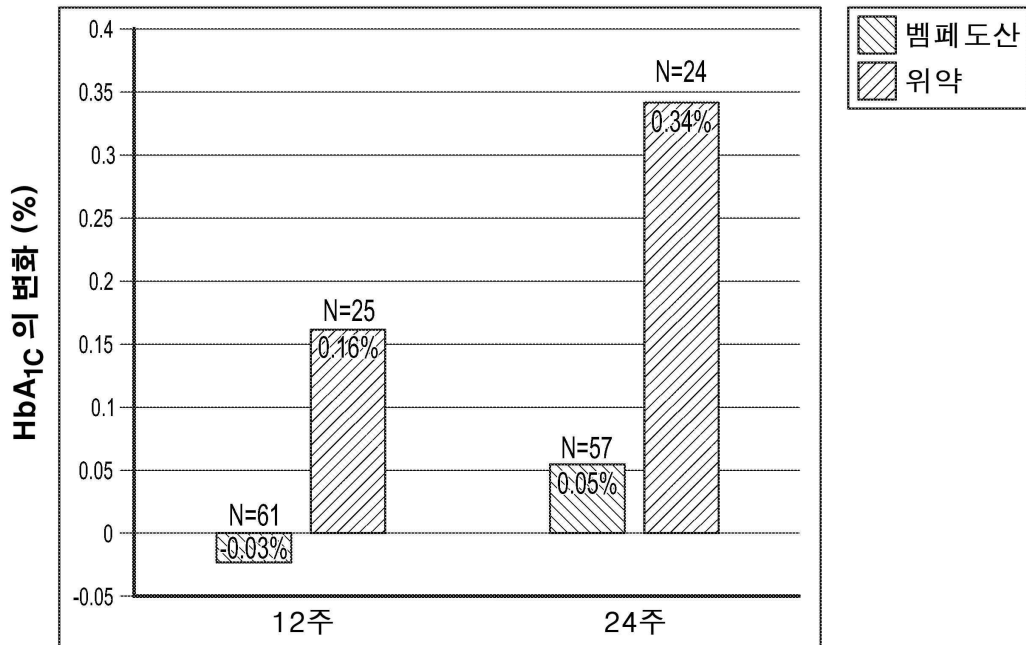
도면3

환자에서 공복 포도당 수준의 변화

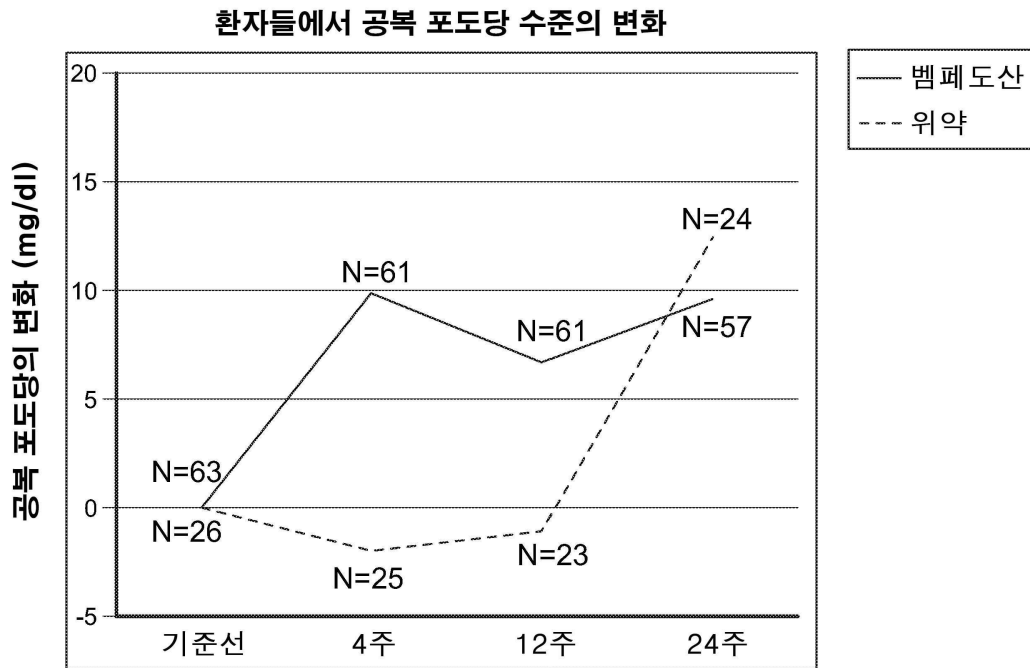


도면4

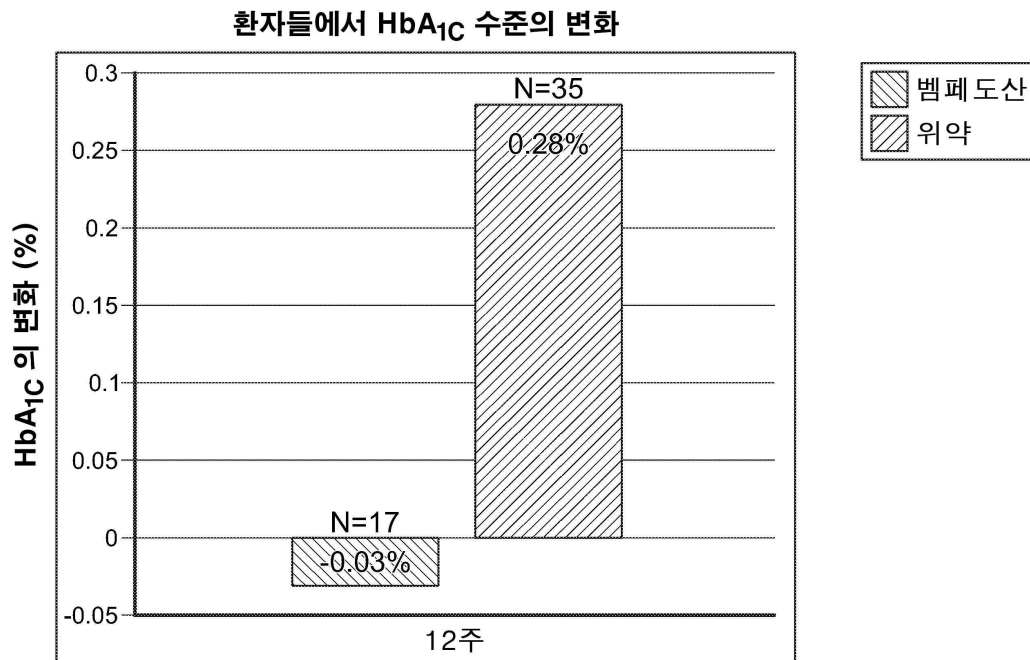
환자에서 HbA_{1c} 수준의 변화



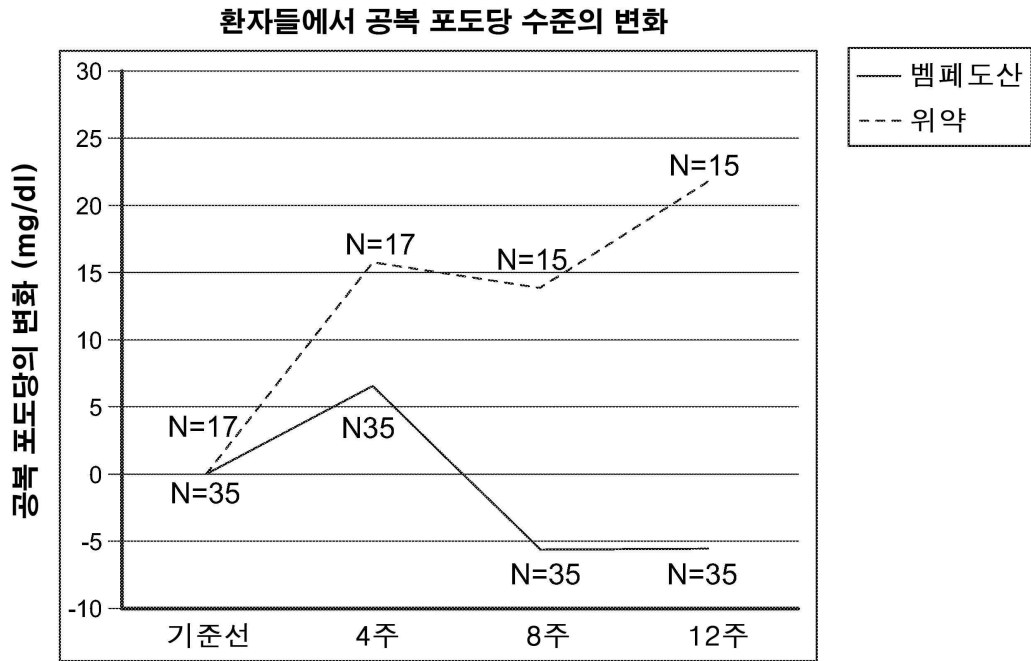
도면5



도면6



도면7



도면8

