



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0020514
(43) 공개일자 2017년02월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4192 (2006.01) *A61K 31/09* (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01) *A61K 31/202* (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/4192 (2013.01)
A61K 31/09 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7002016

(22) 출원일자(국제) 2015년06월25일

심사청구일자 **없음**

(85) 번역문제출일자 2017년01월23일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/037596

(87) 국제공개번호 WO 2015/200580

국제공개일자 2015년12월30일

(30) 우선권주장

62/017,444 2014년06월26일 미국(US)

(71) 출원인
사이먼베이 쟼라퓨틱스, 인코퍼레이티드
미국 94560 캘리포니아주 뉴어크 게이트웨이 불러
바드 7999 스위트 130

(72) 발명자

부드 폴

미국 94560 캘리포니아주 뉴어크 게이트웨이 불러
바드 7999 스위트 130

최 윤정

미국 94560 캘리포니아주 뉴어크 게이트웨이 불러
바드 7999 스위트 130

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 중증 고증성지방혈증의 치료

(57) 요 약

본 발명은 임의로는 분리반출법을 동반하는, MBX-8025 또는 MBX-8025 염 단독 또는 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상과의 조합으로의 치료요법에 의한 중증 고증성지방혈증, 예컨대 제 I 형 또는 제 V 형 고지질단백증의 치료에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/192 (2013.01)

A61K 31/202 (2013.01)

A61K 31/4406 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

마틴 로버트 엘

미국 94560 캘리포니아주 뉴어크 게이트웨이 불러

바드 7999 스위트 130

맥위어터 찰스 에이

미국 94560 캘리포니아주 뉴어크 게이트웨이 불러

바드 7999 스위트 130

명세서**청구범위****청구항 1**

MBX-8025 또는 MBX-8025 염을 단독 또는 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상과의 조합으로 투여하여 중증 고중성지방혈증을 치료하는 방법.

청구항 2

중증 고중성지방혈증 치료에서 사용하기 위한 MBX-8025 또는 MBX-8025 염 단독 또는 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상과의 조합.

청구항 3

중증 고중성지방혈증을 치료하기 위한 MBX-8025 또는 MBX-8025 염 단독 또는 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상과의 조합의 용도.

청구항 4

중증 고중성지방혈증 치료용 약제의 제조에 있어서의 MBX-8025 또는 MBX-8025 염 단독 또는 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상과의 조합의 용도.

청구항 5

MBX-8025 또는 MBX-8025 염 단독 또는 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상과의 조합을 포함하는 중증 고중성지방혈증을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 6

MBX-8025 또는 MBX-8025 염 단독 또는 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상과의 조합을 포함하는 조성물을 포함하는 중증 고중성지방혈증을 치료하기 위한 키트.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, MBX-8025 또는 MBX-8025 염이 MBX-8025 L-리신 디히드레이트 염인 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, MBX-8025 또는 MBX-8025 염의 용량 (유리산으로서 계산한 경우) 이 20 - 200 mg/일, 바람직하게는 50 - 200 mg/일인 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, MBX-8025 또는 MBX-8025 염이 1 일 1 회 투여되는 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, MBX-8025 또는 MBX-8025 염이 단독으로 투여되는 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, MBX-8025 또는 MBX-8025 염이 피브레이트와의 조합으로 투여되는 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 피브레이트가 캠피브로질, 폐노피브레이트, 콜린 폐노피브레이트, 베자피브레이트 또는 시프로피브레이트인 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 피브레이트의 용량이: 캠피브로질에 대해서 1200 mg/일이고; 폐노피브레이트에 대해서 48 - 145 mg/일이고; 콜린 폐노피브레이트에 대해서 45 - 135 mg/일이고 (폐노피브르산으로서 계산); 베자피브레이트에 대해서 즉시방출용으로는 600 mg/일이거나 제어방출용으로는 400 mg/일이고; 시프로피브레이트에 대해서 100 mg/일인 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, MBX-8025 또는 MBX-8025 염이 니아신과의 조합으로 투여되는 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, 니아신의 용량이 즉시방출용으로는 1 일 당 1 - 6 g, 바람직하게는 1 일 당 1 - 2 g 3 회이거나, 제어방출용으로는 1 일 당 0.5 - 2 g, 바람직하게는 1 일 당 1 - 2 g 인 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, MBX-8025 또는 MBX-8025 염이 오메가-3 지방산과의 조합으로 투여되는 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 오메가-3 지방산의 용량이 2 - 4 g/일인 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, MBX-8025 또는 MBX-8025 염이 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 둘 이상과의 조합으로 투여되는 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, MBX-8025 또는 MBX-8025 염이 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 3 개와의 조합으로 투여되는 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 분리반출법 (apheresis)에 의한 치료를 포함하는 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 21

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 중증 고중성지방혈증이 500 mg/dL 이상, 예컨대 750 mg/dL 이상, 예를 들어 1000 mg/dL 이상의 혈청 트리글리세라이드 수준을 지칭하는 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 22

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, 중증 고중성지방혈증이 제 I 형 또는 제 V 형 고지질단백혈증인 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 중증 고중성지방혈증이 제 I 형 고지질단백혈증인 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 24

제 22 항에 있어서, 중증 고중성지방혈증이 제 V 형 고지질단백혈증인 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

청구항 25

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서, 중증 고중성지방혈증이 불응성인 방법, 화합물, 용도, 조성물 또는 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 중증 고중성지방혈증의 치료에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

중증 고중성지방혈증

[0003]

이상지질혈증은 비정상적 양의 지질 (예를 들어 콜레스테롤 및/또는 지방) 이 혈중 존재하는 것이다. 선진국에서, 대부분의 이상지질혈증은 고지혈증; 즉, 혈중 지질/지질단백질의 상승 - 이며 용어 고지혈증은 종종 고지질단백혈증을 포함하는 것으로 사용된다. 고지혈증은 고글리세라이드혈증의 하위집합으로서 고중성지방혈증 (HTG, 높은 트리글리세라이드 (TG)) 과 함께, 고콜레스테롤혈증 (높은 콜레스테롤) 및 고글리세라이드혈증 (높은 글리세라이드) 을 포함한다. Berglund et al., "Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 97(9), 2969-2989 (2012) 는 1000 mg/dL 초과의 혈청 TG 수준을 나타내는 것으로서 중증 고중성지방혈증 (SHTG) 을, 그리고 >2000 mg/dL 의 혈청 TG 수준을 나타내는 것으로서 매우 중증 고중성지방혈증을 정의하고 있다. 그러나, "Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report", *Circulation*, 106, 3143-3422 (2002) (NCEP ATP III) 는, >500 mg/dL 에서 혈청 TG 수준을 "매우 높은" 것으로서 정의하고 있으며; 이 값은 오메가-3 지방산 처방 발생에 있어서 SHTG 를 효과적으로 정의하는데 사용되어 왔다: 예를 들어 EPANOVA, LOVAZA 및 VASCEPA 모두는 식이의 부가물로서, "중증 (≥ 500 mg/dL) 고중성지방혈증" 을 갖는 성인 환자에서의 TG 수준을 감소시키는 것으로 나타난다.

[0004]

고중성지방혈증은 유전적 기반 장애 (일차성 장애) 및 다른 질환에 의해 유발된 장애 (이차성 장애) 중 하나 또는 둘 모두에 의해 초래될 수 있다. Ewald et al., "Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis", *Clin. Res. Cardiol. Suppl.*, 7, 31-35 (2012) 에 따르면, 유전적으로 잘 분석된 유형의 SHTG 는 통상 매우 초기 아동기에서 SHTG 를 일으키는 킬로미크론혈증 증후군으로서 유아기에 존재하는 가족성 지질단백질 리파아제 (LPL) 결핍 및 가족성 아포지질단백질 C-II 결핍과 연관된 것들이다. 성인에서, SHTG 는 통상 매우 높은 공복 수준의 킬로미크론 및 초저밀도 지질단백질 (VLDL) (모두 다량의 TG 에 대한 운반체로서 역할함) 과 연관되며; 환경 및 생활 인자에 의해 혼합된 다세대 (plurigenetic) 기원의 것일 가능성이 있다. Gotanda et al., "Diagnosis and Management of Type I and Type V Hyperlipoproteinemia", *J. Atheroscler. Thromb.*, 19, 1-12 (2012) 는, 고지질단백혈증의 WHO (Frederickson) 분류에 따라, 제 I 형 고지질단백혈증이 킬로미크론 단독에서의 증가를 특징으로 하며 극심한 HTG 를 나타내고, 관습적으로 가족성 LPL 결핍 및 아포지질단백질 C-II 결핍에 의해 표시되는 한편; 제 V 형 고지질단백혈증이 킬로미크론 및 VLDL 모두의 증가를 특징으로 한다는 것을 언급하고 있다. 가족성 킬로미크론 증후군 (FCS) 으로도 불리는 제 I 형 고지질단백혈증은 하룻밤 공복 후 혈장 TG 에서의 현저한 상승을 특징으로 하며, 이는 순환계로부터 킬로미크론을 적절히 대사시키고 내보내는 것에 대한 부전의 결과이다. FCS 에서의 가장 흔한 결점은 LPL 유전자 기능 손실을 생성시키는 유전적 돌연변이로부터 발생하는 LPL 의 결핍이다. LPL 결핍에서, HTG 의 중증도는 지방의 섭취량과 관련된다. 대부분의 환자에서, 장애는 발진 성 황색종의 존재 및 체장염과 연관된 복부 통증의 반복 에피소드에 따라 아동기에서 진단된다. 제 V 형 고지질단백혈증은 통상 LPL 시스템에서의 미정의 결손을 특징으로 하며, 임상적 표시는 제 V 형이 변함없이 성인에서 존재하는 것을 제외하고는 제 I 형과 유사하다. 제 V 형은 또한 환자를 심혈관 질환에 보다 취약하게

하는 것으로 공지되어 있는 다수의 이상과 연관되는 반면, 제 I 형은 그렇지 않다. 비만, 비치료 당뇨병, 알코올 소비과잉, 임신, 및 일부 약물 사용을 포함하는 SHTG 의 많은 이차적 원인이 존재하는 한편; 몇몇 이차적 원인은 인슐린 반응성의 이상과 연관된다.

[0005] SHTG 는 심혈관 질환 및 급성 혀장염 모두와 연관되는 것으로 널리 공지되어 있다. 심혈관 질환 촉진에 있어서의 TG 의 역할은 65 년 훨씬 전에 최초로 상정되었으며, Ewald et al. 에 따르면, SHTG 에 대한 최근 데이터는 TG 수준과 심혈관 위험성 사이의 일관적으로 강한 관계를 확립하였다. Ewald et al. 및 Pejic et al., "Hypertriglyceridemia", *J. Am. Bd. Fam. Med.*, **19**, 310-316 (2006) 모두에 따르면, 급성 혀장염에 있어서의 SHTG 의 역할은 널리 확립되어 있으며, 문헌에서는 SHTG 를 탐석 및 알코올에 이어 급성 혀장염에 대한 세번째로 가장 흔한 원인으로서 기재하고 있다. SHTG 는 급성 혀장염의 모든 에피소드의 10% 이하를 차지하는 것으로 보고되고 있으며, 임신성 혀장염에 대한 일부 연구는 모든 케이스의 $\frac{1}{2}$ 초과에서 기저 병인으로서 SHTG 를 보고하고 있는 한편; 고중성지방혈증성 혀장염이 더 높은 중증도 및 더 높은 합병증 비율과 연관된다는 일부 증거가 존재한다. 일반적으로, 10 mM (886 mg/dL) 또는 1000 mg/dL 초과의 TG 수준 (상이한 나라에서의 의사 는 TG 수준을 측정하는데 종래 사용하는 단위를 기준으로 약간 상이한 값을 인용함) 이 급성 혀장염 및 그의 합병증을 촉발할 수 있으며, 20 mM (1772 mg/dL) 또는 2000 mg/dL 초과의 TG 수준이 최대 위험성과 연관되지만 역치가 다소 임의적이며 그를 초과하면 급성 혀장염이 발생할 수 있는 수준은 공지되어 있지 않다고 여겨지므로; 적어도 1000 mg/dL 미만, 바람직하게는 10 mM 미만으로 매우 상승한 혈청 TG 수준을 급속하게 저하시키는 것은 SHTG 를 갖는 환자에 대한 큰 위험성을 방지하는데 있어서 주된 의학적 목표이다.

[0006] 중증 고중성지방혈증의 치료

[0007] 생활 방식 변화 및 식이 조정은 SHTG 의 관리에서 필수적인 특징이다: 적절한 영양 (식이 지방 및 단순 당의 저하), 알코올 소모 방지, 체중 감소, 운동, 잠재적 수반 내분비병 (예를 들어 당뇨병) 의 조절, 및 고중성지방혈증성 부작용을 갖는 약물의 방지가 중요하다. 다른 치료, 예컨대 약리학적 치료 및 분리반출법 (apheresis) 은 일반적으로 이러한 생활 방식 변화 및 식이 조정에 부속되어 있으며; 따라서 일반적으로 본 출원에서 개시되고 청구된 유형의 치료는 이러한 생활 방식 변화 및 식이 조정에 이미 착수하고 있는 사람에게 적용될 것이며, 이러한 변화/조정은 더 명백히 언급되지 않을 것이다.

[0008] 고중성지방혈증 및 SHTG 에 대한 3 가지 흔한 약리학적 치료법은 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산이다.

[0009] 피브레이트는 피브르산 (2-메틸-2-페녹시프로피온산) 의 유도체이며, 고중성지방혈증 치료의 중추이다. 이들은 TG 수준의 감소를 초래하는, LPL 의 활성을 증가시키는 퍼옥시좀 중식체 활성화 수용체- α (PPAR α) 의 아고니스트이다. Berglund et al. and Yuan et al., "Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment", *Can. Med. Assoc. J.*, **176**(8), 1113-1120 (2007) 에 따르면, 피브레이트는 고밀도 지질단백질 콜레스테롤 (HDL-C) 을 상승시키며, 저밀도 지질단백질 콜레스테롤 (LDL-C) 을 증가시킬 수 있어, 특히 TG 수준이 400 mg/dL 을 초과하는 경우, LDL-C 입자의 크기를 증가시키고 밀도를 감소시킨다. 5 개 피브레이트가 임상적으로 사용되며: 3 개는 미국에서 시판되고: 켐피브로질, 페노피브레이트 및 콜린 페노피브레이트 (페노피브르산의 콜린 염); 다른 2 개 제제, 베자피브레이트 및 시프로피브레이트는 유럽 및 다른 국가 (현재 US 에서는 아님) 에서 시판된다. 클로피브레이트는 이전에 사용되었으나 부작용으로 인해 수년 전에 철수되었다. 피브레이트는 50% 까지 혈청 TG 수준을 감소시킬 수 있으나, TG 저하 개시가 느리다. 심혈관 질환 결과물 감소에 있어서 피브레이트의 효과는 관심 대상의 것인 한편: 초기 연구는 피브레이트가 심혈관 이벤트 비율을 감소시켰음을 나타내었으며 (예를 들어 켐피브로질은 고 TG 및 저 HDL-C 판독을 갖는 사람들에서 통계적으로 유의한 이득을 초래하였음), FIELD 연구는 2007 년에 당뇨병 환자에서의 혈장 TG, LDL-C 및 HDL-C 수준이 페노피브레이트 치료에 유리하게 반응하였으나, 이차적 및 삼차적 결과물이 상당히 개선되었음에도 불구하고 심혈관 질환의 주 평가변수 (primary endpoint) 에서의 감소 (16%) 가 통계적으로 유의하지 않았다는 것을 보고하였다. 피브레이트 치료요법은 일반적으로 잘 용인되며, 드물게 감염 또는 근염의 보고가 있다.

[0010] 니아신 (니코틴산, 피리딘-3-카르복실산, 비타민 B3) 은 1955 년에 지질-저하 특성을 갖는 것으로서 처음으로 기재되었다. Berglund et al. 및 Yuan et al. 에 따르면, 고용량 니아신 (1500 mg/일 이상) 은 TG 수준을 40% 이상 감소시키지만, 피브레이트로는 TG 저하의 개시가 느리며; 니아신은 또한 HDL-C 수준을 40% 이상 상승시킬 수 있다. 니아신은 또한 LDL-C 수준을 확실하고 유의하게 저하시키는데, 다른 주요 TG-저하 약물은 그렇지 않다. 관상 동맥 약물 프로젝트 (Coronary Drug Project) 에서, 니아신은 위약과 비교하여 관상 동맥 이벤트를 감소시켰다. 니아신은 다수의 역효과를 가지는데, 이중 최악의 것은 간염이다. 그러나, 1.5-2 g/d 의 용량에서 합병증은 흔치 않다. 지효성 니아신은 즉시방출형 니아신보다 더 간독성이지만 보다 양호

하게 용인된다. 지속성 제형으로는 덜 흔한 것인 홍조, 가려움 및 발진은 예측된 역효과이다. 이러한 증상은 성가신 것이며 순응도에 부정적으로 영향을 주지만, 생명을 위협하지는 않으며 저용량에서 시작하고 천천히 증가시킴으로써 최소화될 수 있다. 즉시방출형 니아신으로부터 동일 용량의 경시적 방출형 제제로의 전환은 중증 간독성을 유발하는 것으로 보고된 바 있다. 니아신이 제 2 형 당뇨병 환자에게 처방되는 경우, 인슐린 저항성에 있어서 크기 않은 증가가 발생할 수 있으므로 글루코오스 제어가 주의깊게 모니터링되어야 한다. 또한, 니아신은 요산의 혈중 수준을 그의 분비 차단에 의해 증가시킬 수 있으며, 통풍에 관여하거나 악화시킬 수 있다.

[0011]

오메가-3 지방산 (03FA, ω -3 지방산 또는 π -3 지방산으로도 지칭)은 카르복실기 맛은편 탄소 사슬의 말단으로부터의 3 번째 탄소 원자에서 이중 결합을 갖는 다중불포화 지방산이다. 인간 생리학에 포함된 3 가지 유형의 03FA는 α -리놀렌산 (ALA, 식물 오일에서 발견), 에이코사펜타에노산 (EPA) 및 도코사헥사에노산 (DHA)이며, 후자 두 가지는 모두 수산유지 (marine oil)에서 흔히 발견되는 것이다. 동물 오메가-3 EPA 및 DHA 지방산의 통상적인 공급원은 피쉬 오일 (통상 지방이 많은 어류 예컨대 멸치, 고등어 및 정어리로부터의), 에그 오일, 오징어 오일 및 크릴 오일을 포함한다. 미국 국립보건원의 온라인 정보 "Omega-3 Fatty Acids and Health: Fact Sheet for not synthesizable Health Professionals" (<http://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcidsandHealth-HealthProfessional/>)에 따르면, 03FA는 필수 지방산이며, 즉 인간 신체에 의해 합성가능하지 않다 (인간이 ALA를 EPA로 변환시키는 제한된 능력 및 EPA를 DHA로 변환시키는 보다 제한된 능력을 가짐에도 불구하고). 또한 자료표 (Fact Sheet)에 따르면, 2004년 및 2005년에서의 123개 논문 검토로부터, 피쉬 오일 보충물이 피쉬 오일을 더 많이 섭취할수록 더 커진 트리글리세라이드에 대한 상당하고 이로운 효과를 갖는다는 강력한 증거가 나타났다; 대부분의 연구는 약 10-33%의 순 감소를 보고하였다. 03FA의 소모를 증가시키는 것은 고증성지방혈증 치료의 표준 부분으로 간주된다. 03FA를 함유하는 일반의약품 (over-the-counter) 보충제에 추가로, 미국에서는 3 가지 처방제품이 존재한다: EPANOVA (회장에서 배출되도록 설계된 젤 캡슐 중 총 농도 50 - 60% EPA 및 15 - 25% DHA에서 그의 유리 지방산 형태로의 EPA 및 DHA를 함유하는 미정제 피쉬 오일로부터 정제된 농축 03FA의 혼합물), LOVAZA (피쉬 오일로부터 공급된 03FA의 에틸 에스테르, 대략 52% EPA 에틸 에스테르 및 42% DHA 에틸 에스테르를 함유하는 젤 캡슐) 및 VASCEPA (피쉬 오일로부터 유래한 EPA 에틸 에스테르를 함유하는 젤 캡슐). 여기서 용어 "오메가-3 지방산" 또는 "03FA"는 유리산, 특히 EPA 또는 DHA, 또는 피쉬 오일로부터 유래하는 것과 같은 오메가-3 지방산의 조합 (EPANOVA 및 일반의약품 보충제에서와 같음), 및 또한 그의 에스테르 (예를 들어 에틸 에스테르, LOVAZA 및 VASCEPA에서와 같음)를 모두 포함하는 것으로 사용된다.

[0012]

제 I 형 고지질단백혈증 (LPL 결핍)의 치료에 효과적인 것으로 나타난 약물은 없으며; 적절한 (저지방) 식이를 포함하는 이용가능한 치료요법이 상기 기재되었으나, 예컨대 특히 제 I 형 또는 제 V 형 고지질단백혈증을 갖는 일부 SHTG 환자는 불응으로 남아 있다 (즉, 이들은 식이 변화 및 상기 언급한 치료요법 중 하나 이상에도 불구하고 1000 mg/dL 미만, 예컨대 10 mM 미만의 TG 수준에 도달하는데 실패함).

[0013]

LPL 결핍에 대한 유전자-교체 치료요법, 알리포겐 티파르보벡 (alipogene tiparvovec) (GLYBERA)이 개발되었으며 2012년에 유럽에서 승인되었으나 (회귀 의약품으로서), 미국에서는 아직 승인되지 않았다. 이는 바이러스 단백질 외피 내에서의 10^{12} 계놈 카페의 유전자의 다리 근육 내로의 다수 주사로 이루어지는 단일 치료로서 투여된다 - 70 Kg 환자에 대해서 47 회 주사: 척추 또는 국소 마취 (또는 깊은 진정) 가 절차에 있어서 권장되며, 메틸프레드니솔론 전처리가 필요하고; 면역억제 요법이 치료 전 3 일 및 치료 후 12 주 동안 필요하다. 프라디가스타트 (Pradigastat), 경구 디아실글리세롤 아실트랜스퍼라아제-1 저해제는 현재 FCS에 대한 제 3상 임상 시험 중에 있다. 니아신과 EPA의 접합체인 CAT-2003은, 제 I 형 고지질단백혈증을 포함하는 HTG 환자에서의 3 회 페일럿 제 2 상 임상 시험이 완료되었다.

[0014]

분리반출법은 혈장 교환술 (TPE) 또는 여과에 의한 혈액으로부터의 TG 및 TG-풍부 지질단백질의 제거술이다. TPE에서, 혈액은 환자 및 분리한 혈장으로부터 제거되며, 세포 성분은 폐기된 혈장에 대한 교체액 (임의로는 인간 알부민이 첨가된 염수 또는 신선한 동결 혈장)과 함께 환자에게 되돌아간다. Ewald et al.에 따르면, 이의 사용은 1978년에 처음 보고되었으며, 그 이후로, 단일 세션으로 TG 수준을 70%까지 감소시킬 수 있는, 과다한 혈장 TG 수준을 신속하게 저하시키는 안전하고 믿을 수 있는 방법으로서 확인되었다. 혈장의 여과 또한 TG 수준을 감소시키는데 있어서 효과적인 것으로 보고되어 있다.

[0015]

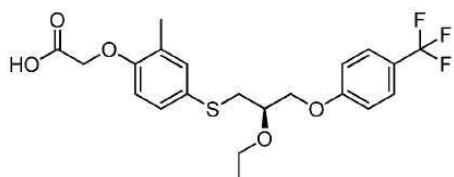
중증 고증성지방혈증, 예컨대 제 I 형 또는 제 V 형 고지질단백혈증, 특히 불응하는 병상에 대한 개선된 치료를 개발하는 것이 바람직할 것이다.

[0016]

MBX-8025

[0017]

MBX-8025 는 하기 식의 화합물이다:



[0018]

[0019]

MBX-8025 는 화합물 명칭 *(R)-2-((2-에톡시-3-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)프로필)-티오)-2-메틸페녹시*아세트산 [CHEMDRAW ULTRA 12.0 에 의해 생성된 바와 같은 IUPAC 명칭] 을 갖는다. MBX-8025 및 이의 합성, 제형 및 용도는 예를 들어 US 특허 번호 7301050 (표 1, 실시예 M, 청구항 49 에서의 화합물 15), US 특허 번호 7635718 (표 1, 실시예 M 에서의 화합물 15) 및 US 특허 번호 8106095 (표 1, 실시예 M, 청구항 14 에서의 화합물 15) 에 개시되어 있다. MBX-8025 의 리신 (L-리신) 염 및 관련 화합물은 US 특허 번호 7709682 (실시예 전체에 걸쳐 MBX-8025 L-리신 염, 청구된 결정질 형태) 에 개시되어 있다.

[0020]

MBX-8025 는 퍼옥시좀 증식체-활성화 수용체- δ (PPAR δ) 의 경구 활성인 강력한 (2 nM) 아고니스트이다. 이는 특이적이다 (PPAR α 및 퍼옥시좀 증식체-활성화 수용체- γ 수용체에 비해 >600-배 및 >2500-배). PPAR δ 활성화는 지방산 산화 및 이용을 자극하고, 혈장 지질 및 지질단백질 대사, 글루코오스 이용 및 미토콘드리아 호흡을 개선시키며, 줄기 세포 항상성을 보존시킨다. US 특허 번호 7301050 에 따르면, PPAR δ 아고니스트, 예컨대 MBX-8025 는 "당뇨병, 심혈관 질환, 대사 X 증후군, 고콜레스테롤혈증, 저-HDL-콜레스테롤혈증, 고-LDL-콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, 죽상동맥경화증 및 비만" (이때 이상지질혈증은 고증성지방혈증 및 혼합 고지혈증을 포함하는 것으로 여겨짐) 을 포함하는 PPAR δ -매개 병상을 치료하는 것으로 제시된다.

[0021]

혼합 이상지질혈증에서의 MBX-8025 L-리신 디히드레이트 염의 제 2 상 임상 연구 (6 개 군, 30 명 대상/군: 1 일 1 회 위약, 아토르바스타틴 (ATV) 20 mg, 또는 50 또는 100 mg 에서의 MBX-8025 L-리신 디히드레이트 염 (유리산으로서 계산) 을 캡슐 단독 또는 ATV 20 mg 과 조합으로, 8 주 동안) 가 다음 문헌에 의해 보고된 바 있다: Bays et al., "MBX-8025, A Novel Peroxisome Proliferator Receptor- δ Agonist: Lipid and Other Metabolic Effects in Dyslipidemic Overweight Patients Treated with and without Atorvastatin", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **96**(9), 2889-2897 (2011) and Choi et al., "Effects of the PPAR- δ agonist MBX-8025 on atherogenic dyslipidemia", *Atherosclerosis*, **220**, 470-476 (2012). 위약과 비교하여, MBX-8025 단독 및 ATV 와의 조합은 유의하게 ($P < 0.05$), 아포지질단백질 B-100 을 20-38%, LDL 을 18-43%, TG 를 26-30%, 비-HDL-C 를 18-41%, 유리 지방산을 16-28%, 및 고민감도 C-반응성 단백질을 43-72% 감소시켰고; HDL-C 를 1-12% 상승시켰으며 또한 대사 증후군 및 소 LDL 입자의 우세를 갖는 환자의 수를 감소시켰다. 50 mg/일 및 100 mg/일에서의 MBX-8025 가 총 치료 집단에 대해 TG 를 32% 감소시켰으나, TG 에서의 백분율 감소는 최저 출발 TG 수준 (125 - 155 mg/dL) 을 갖는 대상의 삼분위에서의 0 에 가까운 값으로부터 최고 출발 TG 수준 (279 - 324 mg/dL) 을 갖는 대상의 삼분위에서 40% 넘게 증가하였다. MBX-8025 는 혼합 이상지질혈증에서 모든 3 가지 지질 이상을 바로잡으며 - TG 및 LDL 을 저하시키고 HDL 를 상승시키며, 작고 조밀한 LDL 입자를 선택적으로 격감시키고, 심혈관 염증을 감소시키고, 혈청 아미노트랜스퍼라아제 감소를 포함하는 기타 대사 매개변수를 개선시키고, 인슐린 민감도를 증가시키고 (항상성 모델 평가-인슐린 저항성, 공복 혈장 글루코오스, 및 인슐린을 저하시킴), GGT 및 ALP 를 저하시키고, 대사 증후군에 대한 기준을 충족하는 대상의 백분율을 유의하게 (>2-배) 감소시키고, 허리 둘레에서의 감소 및 지방 제외 체중에서의 증가로 가는 경향을 갖는다. MBX-8025 는 안전 하며 일반적으로 잘 용인되었고, 또한 간 효소 수준을 감소시켰다.

발명의 내용

[0022]

발명의 개요

[0023]

본 발명은 임의로는 분리반출법을 동반하는, MBX-8025 또는 MBX-8025 염 단독 또는 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상과의 조합으로의 치료요법을 포함하는, 중증 고증성지방혈증, 예컨대 제 I 형 또는 제 V 형 고지질단백혈증, 예를 들어 불응성인 병상의 치료에 관한 것이다.

[0024]

TG 감소에 대한 MBX-8025 의 효과가 더 높은 출발 TG 수준을 갖는 이상지질혈증 환자에서 증가하는 것으로 보이므로, MBX-8025 또는 MBX-8025 염 단독 또는 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상과의 조합으

로의 치료요법은, 중증 고중성지방혈증에서처럼, 출발 TG 수준이 매우 상승될 수 있는 경우 특히 효과적인 것으로 예상된다.

[0025] 각종 양태에서, 본 발명은:

[0026] 중증 고중성지방혈증을 치료하기 위한/중증 고중성지방혈증을 치료하는데 사용하기 위한 MBX-8025 또는 MBX-8025 염 단독 또는 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상과의 조합;

[0027] 중증 고중성지방혈증을 치료하기 위한, 또는 중증 고중성지방혈증 치료용 약제의 제조에서의, MBX-8025 또는 MBX-8025 염 단독 또는 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상과의 조합의 용도;

[0028] MBX-8025 또는 MBX-8025 염 단독 또는 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상과의 조합을 포함하는 중증 고중성지방혈증을 치료하기 위한 약학 조성물;

[0029] MBX-8025 또는 MBX-8025 염 단독 또는 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상과의 조합을 포함하는 조성물을 포함하는 중증 고중성지방혈증을 치료하기 위한 키트; 및

[0030] MBX-8025 또는 MBX-8025 염 단독 또는 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상과의 조합을 투여하여 중증 고중성지방혈증을 치료하는 방법이다.

[0031] 선택적 분리반출법이 또한 포함된다.

[0032] 본 발명의 바람직한 구현에는 제출한 바와 같은 본 출원의 명세서 및 청구항 1 ~ xx 의 특성을 특징으로 한다.

[0033] 발명의 상세한 설명

[0034] 정의

[0035] "중증 고중성지방혈증" 및 이의 치료는 단락 [0002] ~ [0014]에서 기재되어 있다. "중증 고중성지방혈증"은 $\geq 500 \text{ mg/dL}$, 예컨대 $\geq 750 \text{ mg/dL}$, 예를 들어 $\geq 1000 \text{ mg/dL}$ 의 혈청 TG 수준을 의미한다.

[0036] "제 I 형 고지질단백혈증" 및 "제 V 형 고지질단백혈증"은 특히 단락 [0004]에서 기재되어 있다.

[0037] "불용"은 단락 [0012]에 기재되어 있다.

[0038] "피브레이트"는 단락 [0009]에 기재되어 있다.

[0039] "니아신"은 단락 [0010]에 기재되어 있다.

[0040] "오메가-3 지방산"은 단락 [0011]에 기재되어 있다.

[0041] "분리반출법"은 단락 [0014]에 기재되어 있다.

[0042] "MBX-8025"는 단락 [0016] ~ [0021]에 기재되어 있다.

[0043] MBX-8025의 염 (예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염)이 본 발명에 포함되며 본원에서 기재된 조성물, 방법 및 용도에 있어서 유용하다. 이들 염은 바람직하게는 약학적으로 허용가능한 산으로 형성된다. 약학적 염, 그의 선택, 제조 및 용도의 광범위한 토의에 대해서는 예를 들어 ["Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts", Stahl and Wermuth, eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, Switzerland]를 참조한다. 문맥 상 다르게 필요하지 않는 한, MBX-8025에 대한 언급은 화합물 및 이의 염 모두에 대한 언급이다.

[0044] MBX-8025가 카르복실기를 함유하므로, 이는 존재하는 산성 양성자가 무기 또는 유기 염기와 반응하는 경우 염을 형성할 수 있다. 통상 MBX-8025는 과량의 일칼리성 시약, 예컨대 히드록시드, 카르보네이트 또는 알콕시드 (적절한 양이온 함유)로 처리된다. 양이온 예컨대 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} 및 NH_4^+ 는 약학적으로 허용가능한 염에 존재하는 양이온의 예이다. 따라서 적합한 무기 염기는 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨 및 수산화나트륨을 포함한다. 염은 또한 1차, 2차 및 3차 아민, 치환된 아민 예컨대 자연 발생적 치환된 아민, 및 시클릭 아민 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 트로메타민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, N-알킬글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘 등의 염과 같은 유기 염기를 사용하여 제조될 수 있다. 단락 [0021]에서 나타낸 바와 같이, MBX-8025는 현재 그의 L-리신 디히드레이트 염으로서 제형화되며; MBX-8025는 또한 그의 칼슘 염으로서 임상 시험에서 연

구된 바 있다.

- [0045] MBX-8025 및 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상과의 "조합 치료요법"은 SHTG의 치료 기간 동안 MBX-8025 및 피브레이트, 니아신, 오메가-3 지방산, 또는 이를 추가 제제 중 2 또는 3 개의 투여를 의미한다. 이러한 조합 치료요법은 각각의 화합물의 치료적으로 유효한 수준이 유지되도록, 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산의 투여 전, 동안 및/또는 후의 MBX-8025 투여를 포함할 수 있다. MBX-8025가 1 일 1 회 경구 투여되므로, 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산의 투여와 동시에 (이들이 또한 1 일 1 회 투여되는 경우), 또는 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산의 1 회 투여와 동시에 (이들이 또한 1 일 1 회 초과로 투여되는 경우) MBX-8025를 투여하는 것이 편리할 수 있다. "조합 치료요법"은 또한 MBX-8025 및 피브레이트 및/또는 니아신 모두를 함유하는 단일 투약 형태 (예를 들어 캡슐 또는 정제)의 투여를 포함한다: 오메가-3 지방산이 액체이므로, 이들은 별개로 투여될 것이지만, 치료 키트에 제공될 수 있다.
- [0046] MBX-8025 또는 MBX-8025 염의 "치료적 유효량"은 SHTG 치료를 위해 인간에게 투여시, SHTG에 대한 치료에 영향을 주기에 충분한 양을 의미한다. 인간에서의 SHTG를 "치료하는" 또는 "치료"는 다음 중 하나 이상을 포함한다:
- (1) SHTG에 취약할 수 있으나 SHTG의 증상을 경험하거나 나타내지 않는 대상에서 발생하지 않도록, SHTG가 발생하는, 즉 SHTG의 임상적 증상, 예컨대 급성췌장염을 초래하는 위험성을 방지 또는 감소시킴 (즉 예방);
- (2) SHTG를 억제함, 즉 SHTG 또는 이의 임상적 증상의 발생을 저지하거나 감소시킴; 및
- (3) SHTG를 완화시킴, 즉 SHTG의 퇴행, 반전 또는 개선을 초래하거나 그의 임상적 증상의 수, 빈도, 지속기간 또는 중증도를 감소시킴.
- [0047] 특정 대상에 대한 치료적 유효량은 치료할 대상의 연령, 건강 및 신체 상태, SHTG의 정도, 의학적 상황의 평가 및 기타 관련 인자에 따라 가변적이다. 치료적 유효량이 정례적 실험을 통해 결정될 수 있는 상대적으로 넓은 범위 내 포함될 것이 예측된다.
- [0048] 각각의 (MBX-8025 또는 MBX-8025 염) 및 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상의 "치료적 유효량"은 SHTG 치료를 위해 인간에게 조합 치료요법으로 투여시, SHTG의 치료에 영향을 주기에 충분한 (상기 단락 [0046]에서 정의한 바와 같음) 화합물 각각의 양을 의미한다.
- [0049] "포함하는" 또는 "함유하는" 및 그의 문법적 변형물은 포함의 단어이며 제한의 단어가 아니고, 언급한 성분, 군, 단계 등의 존재를 명시하지만 다른 성분, 군, 단계 등의 존재 또는 첨가를 배제하지는 않는 것을 의미한다. 따라서 "포함하는"은 "~로 이루어지는", "~로 실질적으로 이루어지는", 또는 "~만으로 이루어지는"을 의미하지 않으며; 예를 들어, 화합물을 "포함하는" 제형은 상기 화합물을 함유해야만 하지만, 다른 활성 성분 및/또는 부형제도 또한 함유할 수 있다.
- [0050] 제형 및 투여
- [0051] MBX-8025는 치료하는 대상 및 대상 병상의 성질에 적합한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 투여 경로는 정맥내, 복강내, 근육내 및 피하 주사를 포함하는 주사에 의한 투여, 점막관통 또는 경피 전달, 국소 적용, 비강 스프레이, 좌제 등을 포함하거나 경구 투여될 수 있다. 제형은 임의로는 리포솜 제형, 에멀전, 점막을 통해 약물이 투여되도록 설계된 제형 또는 경피 제형일 수 있다. 이를 투여 방법 각각에 대한 적합한 제형은 예를 들어 ["Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th ed., Gennaro, ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., U.S.A]에서 찾을 수 있다. MBX-8025가 경구로 이용가능하므로, 전형적 제형은 경구일 것이며, 전형적 투약 형태는 경구 투여용 캡슐 또는 정제일 것이다. 단락 [0021]에서 언급한 바와 같이, MBX-8025는 임상 실험용 캡슐로 제형화된 바 있다.
- [0052] 의도된 투여 방식에 따라, 약학 조성물은 고체, 반고체 또는 액체 투약 형태, 바람직하게는 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투약 형태일 수 있다. MBX-8025 (및 임의로는 피브레이트 및/또는 니아신)의 유효량에 추가로, 조성물은 적합한 약학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 가공을 촉진하는 아쥬반트를 함유할 수 있다. "약학적으로 허용가능한 부형제"는 활성 화합물(들)의 생물학적 활성의 효과를 방해하지 않으며 이것이 투여되는 대상에게 독성이 아니거나 달리 비바람직하지 않은 부형제 또는 부형제의 혼합물을 의미한다.
- [0053] 고체 조성물에 대해, 종래의 부형제는 예를 들어, 제약 수준의 만니톨, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 탈크, 셀룰로오스, 글루코오스, 수크로오스, 탄산마그네슘 등을 포함한다.

약물학적으로 투여가능한 액체 조성물은 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 활성 화합물 및 선택적 약학적 아쥬반트의, 물 또는 수성 부형제, 예컨대 물, 염수, 수성 텍스트로오스 등 중 용해, 분산 등에 의해 제조됨으로써 용액 또는 혼탁액을 형성할 수 있다. 필요시, 투여할 약학 조성물은 또한 소량의 비독성 보조 부형제 예컨대 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 등, 예를 들어 나트륨 아세테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 나트륨 아세테이트, 트리에탄올아민 올레아이트 등을 함유할 수 있다.

[0057] 경구 투여를 위해, 조성물은 일반적으로 정제 또는 캡슐의 형태를 취할 것이며; 또는, 특히 소아과 용도로는, 수성 또는 비수성 용액, 혼탁액 또는 시럽일 수 있다. 정제 및 캡슐이 바람직한 경구 투여 형태이다. 경구 용도의 정제 및 캡슐은 일반적으로 하나 이상의 흔히 사용하는 부형제 예컨대 락토오스 및 옥수수 전분을 포함할 것이다. 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트가 또한 통상 첨가된다. 액체 혼탁액이 사용되는 경우, 활성제는 유화 및 혼탁 부형제와 조합될 수 있다. 필요시, 착향료, 착색제 및/또는 감미제가 또한 첨가될 수 있다. 경구 제형으로의 혼입을 위한 다른 선택적 부형제는 보존제, 혼탁제, 증점제 등을 포함한다.

[0058] 통상, MBX-8025 의 약학 조성물, 또는 MBX-8025 의 조성물을 포함하는 키트는, SHTG 치료에서의 약학 조성물 또는 키트의 용도를 표시하는 라벨 또는 지시사항 또는 둘 모두와 함께 용기 내에 포장된다.

[0059] 통상, MBX-8025 및 피브레이트 및/또는 니아신의 조합의 약학 조성물, 또는 MBX-8025 및 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상의 개별 조성물을 포함하는 키트는, SHTG 치료에서의 약학 조성물 또는 키트의 용도를 표시하는 라벨 또는 지시사항 또는 둘 모두와 함께 용기 내에 포장된다.

[0060] 경구 투여를 위한 MBX-8025 의 적합한 양 (유리산으로서 계산) 은 SHTG 의 병기 및 간 및 신장 기능과 같은 인자에 따라, SHTG 를 갖는 성인 대상에 대해 20 - 200 mg/일, 바람직하게는 50 - 200 mg/일일 것이다. 즉, SHTG 에서의 성인, 예컨대 제 I 형 또는 제 V 형 고지질단백혈증을 갖는 성인에 대한, 특히 병상이 불용인 경우의 경구 투여를 위한 MBX-8025 의 적합한 양은 임상 실험에서 이용한 양과 유사할 것이다. 연령 및 몸무게와 같은 추가적 인자에 따라, 상기 바깥쪽 범위의 하단부로의 적합한 용량 감소가 어린이 대상에 대해 이루어질 것이다.

[0061] 피브레이트의 적합한 양은 특정 약물에 따라 가변적이다: 켐피브로질에 대해서, 권장 투여량 (LOPID US 패키지 삽입물) 은 아침 식사 및 저녁 식사 각각 30 분 전에 2 회 600 mg 용량으로서 투여된, 1200 mg/일이고; 페노피브레이트에 대해서, 권장 투여량 (TRICOR US 패키지 삽입물) 은 식사에 관계없이 단일한 1 일 용량으로서 투여된, 48 - 145 mg/일이고; 콜린 페노피브레이트에 대해서, 권장 투여량 (TRILIPIX US 패키지 삽입물) 은 식사에 관계없이 단일한 1 일 용량으로서 투여된, 45 - 135 mg/일 (페노피브르산으로서 계산하는 경우) 이고; 베자피브레이트에 대해서, 권장 투여량 (BEZALIP Medsafe 데이터 시트) 은 식사와 함께 또는 식사 후에 3 회 200 mg 용량으로서 투여된, 600 mg/일이고, 또는 제어방출형 (BEZALIP retard) 제형에 대해서, 식사와 함께 또는 식사 후에 아침 또는 저녁에 단일 용량으로서의 400 mg/일이고; 시프로피브레이트에 대해서, 권장 투여량 (시프로피브레이트 X-PIL 환자 정보 리플렛) 은 단일 용량으로서 100 mg/일이다. 즉시방출형 니아신의 적합한 양 (NIACOR US 패키지 삽입물) 은 통상 1 일 당 1 - 2 g 의 2 또는 3 회로서 1 - 6 g/일인 한편; 지속형 니아신의 적합한 양 (NIASPAN US 패키지 삽입물) 은 저지방 간식과 함께 취침 시간에 단일 용량으로서 투여된, 0.5 - 2 g/일, 특히 1 - 2 g/일이다. 오메가-3 지방산의 적합한 양 (특히 EPA 및/또는 DHA) 은 2 g/일 또는 4 g/일 (EPANOVA US 패키지 삽입물), 또는 4 g/일 (LOVAZA 및 VASCEPA US 패키지 삽입물) 이다.

[0062] SHTG 치료 분야에서 통상의 지식을 갖는 자는, 과도한 실험 없이, 본원의 개시물 및 개인적 지식을 의지하여 치료적 유효량이 성취되도록, 특정 질환, 질환 병기 및 환자에 대한 MBX-8025 또는 MBX-8025 염 및 필요시 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상의 치료적 유효량을 확인할 수 있을 것이다. 유사하게, 이러한 자는 분리반출법의 치료적 적합성을 확인할 수 있을 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0063] 실시예

[0064] 연구는 안정한 치료요법 (피브레이트, 니아신, O3FA) 상의 또는 이러한 치료요법에 불용인 중증 고중성지방혈증 (1000 mg/dL 이상의 공복 TG 수준) 을 갖는 성인 대상 (예를 들어 30, 바람직하게는 $\frac{1}{4}$ 이상의 수가 제 I 형 고지질단백혈증을 갖고 $\frac{1}{4}$ 이상의 수가 제 V 형 고지질단백혈증을 가짐) 을 이용하는 12-주 개재 (interventional), 오픈 라벨 (단일 맹검), 용량-확대 연구이다. 배제 기준은 병기 3 또는 4 의 심부전, 스크리닝 전달에 제어되지 않는 당뇨병, 스크리닝 전달에 코르티코스테로이드 사용, 스크리닝 전 2 개월 내에 안정한 용량이 아닌 한, 에스트로겐 치료 (피임약 또는 호르몬 대체), 스크리닝 전 6 개월 동안 췌장 질환 이력,

및 현재 분리반출법 치료중인 것을 포함한다. 공복 TG 및 기타 지질 (기저선에서의)에 대해 대상을 평가한다. 대상에게 초기에 MBX-8025 또는 MBX-8025 염을 매일 단일 용량으로서 4 주 동안 50 mg/일 (유리산으로서 계산한 경우)로 경구 투여하고; 공복 TG 및 기타 지질에 대해 다시 평가한다. 그런 다음 대상에게 MBX-8025 또는 MBX-8025 염을 매일 단일 용량으로서 4 주 동안 100 mg/일 (유리산으로서 계산한 경우)로 경구 투여하고; 공복 TG 및 기타 지질에 대해 다시 평가한다. 마지막으로, 대상에게 MBX-8025 또는 MBX-8025 염을 매일 단일 용량으로서 4 주 동안 200 mg/일 (유리산으로서 계산한 경우)로 경구 투여하고; 공복 TG 및 기타 지질에 대해 다시 평가한다. 연구에 대한 종료점은 공복 TG에 있어서의 평균 절대값 및 백분율 감소이다; 800, 500 및 300 mg/dL 보다 낮은 공복 TG 수준을 달성하는 대상의 백분율; 및 기저선으로부터 공복 TG에 있어서 적어도 30%, 40%, 50%, 60% 및 70% 감소를 달성하는 대상의 백분율. 대상은 각 측정점에서, 기저선으로부터 공복 TG의 감소를 나타낼 것이며 (용량에 따라 감소가 증가함); MBX-8025 또는 MBX-8025 염을 투여하여 SHTG를 갖는 대상을 치료하는 것은 급성 췌장염 및 관련 역효과의 위험성을 갖는 대상의 백분율을 상당히 감소시킬 것이다.

[0065]

추가적 제제 중 하나 이상이 이전에 사용되지 않은 경우, 적절한 임상적 투약량 (단락 [0064]에서와 같음)으로 피브레이트, 니아신 및 오메가-3 지방산 중 하나 이상을 동반하는 MBX-8025 또는 MBX-8025 염의 동일한 투여량을 사용하는 제 2 연구는, 유사하지만 공복 TG 수준 저하의 증가 및 급성 췌장염의 위험성 감소를 나타낼 것이다.

[0066]

제 1 연구 또는 제 2 연구 중 어느 하나와 동일한 투여량을 사용하는 제 3 연구는 치료 시작시에 분리반출법을 포함할 것이다.