



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0008034  
(43) 공개일자 2012년01월25일

(51) Int. Cl.

*A61K 31/575* (2006.01) *A61K 31/425* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7024296

(22) 출원일자(국제출원일자) 2010년03월16일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년10월14일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2010/000551

(87) 국제공개번호 WO 2010/106420

국제공개일자 2010년09월23일

(30) 우선권주장

61/160,955 2009년03월17일 미국(US)

(71) 출원인

엡탈리스 파마 캐나다 아이엔씨.

캐나다, 케벡 제이3에이치 6씨4, 몽트 세인트-일레어, 597 블러바드 로리에

(72) 발명자

스페나드, 진

캐나다, 케벡 제이3에이치 5케이9, 몽트 세인트-일레르, 646 샤토브리앙

라트지우, 블라드

프랑스, 에프-77170, 8 루 데 라 마레 억스 프레 뜨레스

리비에르, 마르크

캐나다, 케벡 제이4피 3비1, 세인트 램버트, 140 애비뉴 푸트니

(74) 대리인

허용록

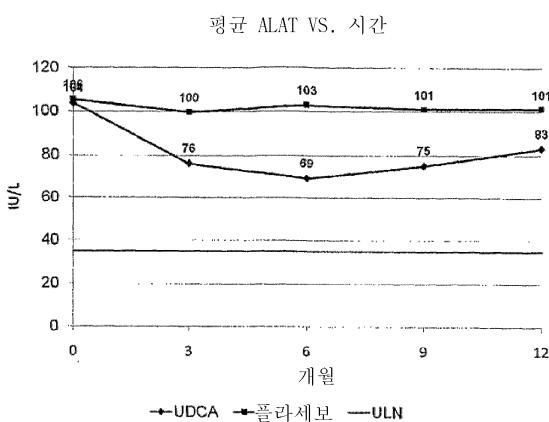
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 우르소데옥시콜산의 증가된 투여량으로 비알콜성 지방간염을 치료하는 방법

### (57) 요약

본 발명은 우르소데옥시콜산(UDCA)의 증가된 투여량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 비알콜성 지방간염(NASH)을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 환자는 치료 과정에서 현저히 개선된 혈당 프로파일을 보여준다.

### 대 표 도 - 도1



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

비알콜성 지방간염(NASH)을 치료하는 방법에 있어서,

우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 약 28 내지 35 mg/kg 체중/일의 투여량으로 이를 필요로 하는 환자에게 매일 투여하는 것을 포함하되,

상기 방법은 기치료된 수준에 비하여 환자의 섬유증 수준 및/또는 간 염증 수준을 감소시키는 것을 특징으로 하는 비알콜성 지방간염 치료 방법.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 투여량은 약 28 내지 30 mg/kg/일인 것을 특징으로 하는 비알콜성 지방간염 치료 방법.

### 청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 투여량은 단일 일일 투여량(single daily dose)으로 투여되는 것을 특징으로 하는 비알콜성 지방간염 치료 방법.

### 청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 투여량은 하루에 2 내지 4회로 분할된 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 비알콜성 지방간염 치료 방법.

### 청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 환자의 혈당 수치는 치료기간 동안에 실질적으로 안정하게 유지되는 것을 특징으로 하는 비알콜성 지방간염 치료 방법.

### 청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 치료는 적어도 6개월 동안 제공되는 것을 특징으로 하는 비알콜성 지방간염 치료 방법.

### 청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 치료는 적어도 12개월 동안 제공되는 것을 특징으로 하는 비알콜성 지방간염 치료 방법.

### 청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 UDCA는 음식과 함께 투여되는 것을 특징으로 하는 비알콜성 지방간염 치료 방법.

### 청구항 9

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 UDCA는 아침 및 저녁으로 매일 투여되는 것을 특징으로 하는 비알콜성 지방간염 치료 방법.

## 청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 환자는 제 2 형 당뇨병을 앓는 것을 특징으로 하는 비알콜성 지방간염 치료 방법.

## 청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 방법은 항-당뇨제를 투여하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 비알콜성 지방간염 치료 방법.

## 청구항 12

제 11 항에 있어서,  
상기 항-당뇨제는 티아졸리딘다이온인 것을 특징으로 하는 비알콜성 지방간염 치료 방법.

## 명세서

### 기술 분야

- [0001] 본원은 2009년 3월 17일에 출원된 미국 가출원번호 61/160,955에 대하여 우선권을 주장하며, 본원에 전체가 참조로 포함된다.
- [0002] 본 발명은 우르소데옥시콜산(UDCA)의 증가된 투여량을 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 비알콜성 지방간염(NASH)을 치료하는 방법에 관한 것이다.

### 배경기술

- [0003] 간은 인간 신체 중 가장 큰 장기이며, 우상복부의 상위 부분에 위치된다. 이 장기는 매우 복잡하고 전문화되고, 많은 중대한 생화학적 기능을 수행한다. 중대한 간 기능은 신체로부터 독소의 제거 및 에너지 저장과 혈액 응고와 관련된 단백질의 제조를 포함한다. 또한, 간은 글리코겐의 형태로 미네랄, 비타민 및 글루코오스를 저장하는 것을 포함하며, 이러한 글리코겐은 에너지를 생산하기 위해 많은 양이 대사되고, 또한 적혈구의 대사 및 혈류에서 특정 대사 부산물을 분해하는 역할을 담당한다.
- [0004] NASH는 섬유증에 의해 종종 특징지어지는 만성 간 질병의 형태이다. NASH는 가끔 간경변 및 간세포암으로 진행되고, 일부 환자에게서는 간 이식을 요구할 수 있다. NASH를 앓는 환자는 지방질, 조직 변성, 염증, 세포 변성, 간경변, 유리 지방산의 증가 및 다른 이러한 이상(abnormalities)을 겪는다. NASH는 과다 알콜을 섭취하지만 알콜 남용이 없는 조건하에서 유도되는 것과 비슷한 간에서의 조직학적 변화의 발달을 수반한다. 대수포성 및/또는 소수포성 지방변성, 소엽 및 간문맥 염증, 및 가끔 섬유증과 간경변을 갖는 말로리소체는 NASH를 특징짓는다. 또한, NASH는 고지질혈증, 고혈당증, 비만, 및 제 2 형 당뇨병과 일반적으로 관련된다. 비만은 NASH를 동반하는 가장 흔한 생리학적 질환으로, 약 70% 이상의 NASH 환자는 임상학적으로 진단된 비만을 보여준다. NASH 환자에서 비만의 정도는 지방증의 양과 일반적으로 연관성이 있고 비-인슐린-의존성 당뇨병과는 연관이 없다고 여겨진다. 반면에, 비-인슐린-의존성 당뇨병은 지방간염의 징조를 증가시키고, 특히 인슐린을 필요로 하는 환자에게서 그러하다. 죽기 전에 환자의 체중 감소는 지방증을 완화시키지 않는 것으로 보이고, 어느 정도 역설적으로, 죽기 전에 체중이 감소하는 비만 환자는 지방간염의 높은 발생률을 실제로 가질 것이다. 이런 질병은 30세 미만의 환자에게서는 거의 발병하지 않지만, 50대 및 60대의 환자에서 특히 흔한 질병이다. 지방간염 및 염증에 의해 특징지어지는 다른 임상 질환은 지나친 금식, 소장우회술, 종합 비경구 영양 수액, 만성 C형 간염, 월슨병, 및 코르티코스테로이드, 칼슘 채널 차단제, 고 투여량 합성 에스트로겐, 메토트렉세이트 및 아미노다론(amiodarone)으로부터의 좋지 않은 약물 효과와 같은 유해한 약물 효과를 포함한다.

- [0005] NASH의 발병은 알려지지 않았지만, 연관성은 지방증도 및 섬유증도 사이에 존재하는 것 같다(Wanless 등, *Hepatology*, 12, 1106 (1990) 참조). 게다가, NASH는 많은 다른 유전자 및 생활 방식 요소 간의 상호작용에 의할 수 있다. 미토콘드리아 장애, 산화 스트레스 및 대사 조절 장애는 지방간염의 발병과 모두 관련이 있다. NASH가 존재가 의심되는 환자의 최초 평가는 피로와 우상복부의 불편함이다. 이러한 경우에, 간종은 90% 발견된다. 초음파 검사는 간의 지방 침윤의 검출을 위한 가장 좋은 최근의 방법이다. 증가된 간세포의 유리 지방산은 이어지는 염증, 가능한 담즙 분비 증진, 및 서브세포(subcellular)의 세포 기관 기능 장애에 막 손상을 유

발할 수 있다. 세포 죽음과 섬유증은 지속되는 염증 이후에 뒤따르고, 간경변은 상기 손상이 지속되면 발생한다. 이제, 지방간염은 말기 간 질병의 중요한 원인으로 고려되고 알려지지 않은 많은 원인불명의 간경변의 원인일 수 있다(Powell 등, *Hepatology*, 11, 74 (1990)). 불행하게도, 일단 간경변이 발병하면, 유일하게 가능한 치료적 양상은 동소성 간 이식이다.

[0006] NASH 환자는 정상 내지 높은 수준의 혈청 아미노기 전이 효소, 예를 들어 아스파테이트 아미노기 전이효소(ASAT 또는 AST) 및 알라닌 아미노기 전이 효소(ALAT 또는 ALT) 수준을 특징으로 갖는다. ASAT 수준은 NASH를 갖는 환자에서 ALAT 수준보다 더 높을 수 있다. 또한, 감마 글루타밀 트랜스펩티다아제(감마-GT) 수준은 NASH 환자에서 일반적으로 증가된다.

[0007] NASH-관련된 질병(예, 비만 및 제 2 형 당뇨병)의 징조가 증가하기 때문에, NASH의 징조는 또한 증가될 것으로 예상된다. 그러므로, 이 질병은 미국뿐만 아니라 다른 나라에서도 최근의 공중 문제(public issue)가 되었다. 현재에는 NASH에 대한 증명된 치료법이 없다. 이러한 질병이 대부분의 비만 환자 또는 대사 질병이나 당뇨병을 앓는 환자에 영향을 미치기 때문에, 체중 조절 및 당뇨병을 치료하는 방법이 NASH를 치료하기 위한 노력에 사용되어 왔고, 이는 간 질환을 개선하는 데에 짧은 기간 동안 효능을 보여왔다. 하지만, 이러한 치료는 부작용 또는 치료법의 사용과 관련된 어려움 없이 행해지지 않는다. 따라서, 장기간 간을 보호하는 치료법을 제공하는 훌륭한 안전성 프로파일을 갖는 약학적 치료를 위한 충족되지 않는 요구가 남아있다.

[0008] UDCA(우르소다이올로도 알려짐)는 친수성 담즙산에서 자연적으로 발생한다. UDCA는 인간 담즙에서 적은 양 발견되고, 곰과 같은 특정 종의 담즙에서 많은 양이 발견된다. UDCA는 물에 거의 용해되지 않지만 장 유체(intestinal fluid)에서는 잘 용해되는 결정질 입자를 함유하는 쓴 맛의 백색 분말이다. UDCA는 에탄올과 빙초산에 완전히 용해되고, 클로로포름에 약간 용해되며, 에테르에 드물게 용해되고, 물에는 거의 용해되지 않는다. UDCA는 초기 담즙 간경변을 앓는 환자의 치료를 위한 URSO250® 및 URSO Forte®에서 상업적으로 팔린다. 또한, UDCA는 담석증을 앓는 환자 또는 급속한 체중 감량을 겪는 비만 환자에서 담석 형성을 방지하기 위한 Actigall®에서 상업적으로 팔린다.

[0009] UDCA는 간경변에 특이적(세포 사멸 방지제, 산화 방지제, 세포막의 안정화제)이고 면역조절에 특이적이라고 알려져 있다. UDCA는 특정 만성 간 질병에 효과적이라고 증명되었으며, 이는 간 기능의 개선으로 보여졌고(Festi 등, *Curr Clin Pharmacol* 2(2):155-77 (May 2007)), 그 결과 소수성 및 잠재적으로 유독성의 담즙 산의 감소를 가져온다(Angulo, *Cur Gastroenterol Rep* 4(1):37-44 (Feb 2002)).

[0010] 13 내지 15 mg/kg/일의 UDCA로 1년간 치료받은 NASH 환자에 대한 소규모의 실험 시험(pilot test)에서, UDCA가 간 효소 및 지방증 수준을 개선했지만, 섬유증 또는 염증을 개선하지 않았다는 것을 발견했다(Laurin 등, *Hepatology* 23(6):1464-67 (Jun 1996)). 또 다른 연구에서, 13 내지 15 mg/kg/일의 UDCA로 2년간 치료의 효능을 NASH 환자에게서 무작위, 플라세보 조절된 시험으로 평가했다(Lindor 등, *Hepatology* 39(3):770-78 (Mar 2004)). Lindor의 연구는 UDCA 치료 군 및 플라세보 군 간에 어떤 차이도 보이지 않았다. 가장 최근에, 공개 실험(open label) 연구(Georgescu 및 Georgescu, *J Gastrointestin Liver Dis* 16(1):39-46 (Mar 2007))에서는 NASH 환자에서 펜톡시필린, 로자틴, 아스토마스타틴 및 UDCA의 효능을 평가했고, 15 mg/kg/일의 UDCA로 치료된 군이 ALAT 및 감마-GT 수준의 현저한 감소를 보였지만, 지방증, 괴사염증 또는 섬유증의 향상을 보이지 않았다고 밝혔다. 상기 언급된 모든 연구는 13 내지 15 mg/kg/일의 투여량으로 수행되었고, 어떠한 것도 UDCA를 NASH에 대한 충분히 효과적인 치료법으로 밝혀지지 않았다.

[0011] 초기 담즙 간경변(van Hoogstraten 등, *Aliment Pharmacol Ther* 12(19):965-71 (Oct 1998)), 초기 경화성담관염(Harnois 등, *Am J Gastroenterol* 96(5):1558-62 (May 2001); Mitchell 등, *Gastroenterology* 121(4):900-07 (Oct 2001)) 및 임신의 양성 간내 담즙정체(benign intrahepatic cholestasis of pregnancy)(Mazzella 등, *Hepatology* 33(3):504-08 (Mar 2001)) 뿐만 아니라 낭포성 섬유증(van de Meeberg 등, *Scand J Gastroenterol* 32(4):369-73 (Apr 1997))을 앓는 환자에서 투여량 반응 상관관계가 UDCA와 존재한다고 보고되었다. 반면에, 성인 PSC 환자에서 28 내지 30 mg/kg/일의 UDCA로 치료한 더 최근에 완료된 연구는 환자의 결과 및 생존에 대한 UDCA의 효과를 평가하기 위해 수행되었으며, UDCA가 심각한 부작용의 높은 발생 빈도 및 좋지 않은 전체적인 결과와 연관될 수 있다는 결론을 얻었으며, 이는 PSC 환자에서 UDCA로 달성된 생물학적 호전보다 훨씬 더 클 수 있다.

[0012] 본 연구에서, PSC를 앓는 성인 환자는 7개의 다른 미국내 의료 센터에서 28 내지 30 mg/kg/일의 UDCA 대 플라세보에 대하여 무작위 이중맹검 통제된 시험을 했다. 구체적으로, PSC를 앓는 150명의 성인 환자는 2002년 내지

2005년에 등록되었고, UDCA 또는 플라세보로 6년 동안 치료되었다. 환자는 치료 전과 5년째에 간 생검 및 담관 조영 촬영을 받았다. 정기적인 간 시험은 3달마다 수행되었다. 환자는 매년 평가되었고, 내시경술이 2 및 5년째에 수행되었다. 최초 결과 기준은 간의 대상 부전, 담관암종, 간 이식 또는 죽음의 발생이었다.

[0013] 본 연구는 무의함 및 부작용의 우려 때문에 데이터 안정성 및 모니터링 보드(monitoring board)의 권고에 따라 종료되었다. 등록시에, UDCA(n=76) 및 플라세보(n=74) 군은 성별, 나이, 질병의 지속기간, 혈청 ASAT 및 알칼린 포스파타아제(AP) 수준, 간 조직학 및 마요(Mayo) 위험 점수에 관하여 유사했다. 치료 과정에서, ASAT 및 AP 수준은 감소했으며; 감소의 양은 플라세보 군( $p<0.01$ )에서보다 UDCA에서 더 컸다. 연구의 말미에, UDCA에서는 28명의 환자(37%)에 비하여 플라세보에서는 오직 17명의 환자(23%)가 기설정된 임상의 종점 중 하나에 도달했다. 베이스라인(baseline) 계층화 특징(마요 위험 점수, 위식도 정맥류의 존재 및 조직학적 단계(histologic stage))을 위해 조정되는 경우에, 최초 종점의 위험(즉, 죽음, 간 이식, 간 이식을 위한 최소 목록 기준, 간경변, 식도 및/또는 위 정맥류, 또는 담관암종)은 플라세보로 치료받는 환자보다( $p=0.011$ ) UDCA로 치료 받는 환자에서 2.2배 더 컸으며; 죽음 또는 이식에 대하여, 조정된 상대적 위험은 3.3이었다( $p=0.029$ ). 최초 종점에 도달하는 위험은 나이, 성별의 차이, 또는 대장염의 존재에 의해 변화되지 않았다. 심각한 부작용은 플라세보-치료된 군에서보다 UDCA에서 더 일반적이었다(43% vs. 61%;  $p=0.03$ ). 베이스라인 마요 위험 점수는 좋지 않은 결과(최초 생검에서 간경변의 존재)와 강한 연관성이 있지만, 이런 효과는 치료 군 간에 차이가 없었다.

[0014] 이 연구는 28 내지 30 mg/kg/일의 UDCA 치료가 PSC 환자의 혈청 간 시험에서 개선과 관련이 있지만, 장시간의 치료는 생존을 개선하지 않고, 그 대신에 높은 비율의 심각한 부작용과 좋지 않은 결과와 관련이 있을 수 있다는 결론을 내렸다.

[0015] 본 발명은 NASH 환자에 대하여 신규한 치료 식이 요법을 제공한다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0016] 본 발명의 목적은 우르소데옥시콜산의 증가된 투여량으로 비알콜성 지방간염을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0017] 본 발명은 우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 약 28 내지 35 mg/kg 체중/일의 투여량으로 이를 필요로 하는 환자에게 매일 투여하여 NASH를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 실시예에서, 상기 방법은 기처리된 수준에 비해 환자의 섬유증 수준 및/또는 간 염증 수준을 감소시킨다. 또 다른 실시예에서, 환자의 혈당 수치는 치료 기간 동안에 실질적으로 안정하게 유지된다. 적합한 치료기간은 3달, 6 달, 9달, 12달, 2년, 3년, 4년, 5년 등 및 그 이상의 기간을 포함할 수 있다. 또한, 일 실시예에서, 환자는 제2형 당뇨병을 앓는다. 또 다른 실시예에서, 상기 방법은 티아졸리딘다이온(thiazolidinedione)과 같은 항-당뇨제의 투여를 더 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 실시예 2에서 설명되는 바와 같이 1년 이상 UDCA를 30 mg/kg/일로 투여받은 NASH 환자의 평균 ALAT 수준 (IU/L)을 시간에 대하여 도시한 그래프이다.

도 2는 실시예 2에서 설명되는 바와 같이 1년 이상 UDCA를 30 mg/kg/일로 투여받은 NASH 환자의 ALAT 수준에 대하여 베이스라인에 대한 평균 변화를 도시하는 그래프이다.

도 3은 실시예 2에서 설명되는 바와 같이 1년 이상 UDCA를 30 mg/kg/일로 투여받은 NASH 환자의 평균 ASAT 수준 (IU/L)을 시간에 대하여 도시한 그래프이다.

도 4는 실시예 2에서 설명되는 바와 같이 1년 이상 UDCA를 30 mg/kg/일로 투여받은 NASH 환자의 ASAT 수준에 대하여 베이스라인에 대한 평균 변화를 도시하는 그래프이다.

도 5는 실시예 2에서 설명되는 바와 같이 1년 이상 UDCA를 30 mg/kg/일로 투여받은 NASH 환자의 평균 감마-GT 수준 (IU/L)을 시간에 대하여 도시한 그래프이다.

도 6은 실시예 2에서 설명되는 바와 같이 1년 이상 UDCA를 30 mg/kg/일로 투여받은 NASH 환자의 감마-GT 수준에 대하여 베이스라인에 대한 평균 변화를 도시하는 그레프이다.

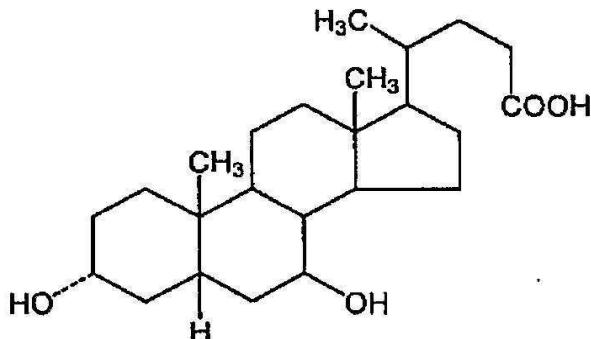
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019]

본 발명은 UDCA를 28 내지 35 mg/kg/일로 투여함으로써 NASH를 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법은 환자에게 현저한 이점을 제공하는데, 상기 이점은 예를 들어, 아미노기 전이효소 수준의 감소(예, ALAT 및 ASAT), 감마-GT 수준의 감소, 감소된 섬유증, 및 감소된 염증을 포함한다. 게다가, 28 내지 35 mg/kg/일로 투여된 UDCA는 본 방법에 의해 치료된 NASH 환자에게 현저히 개선된 혈당 수치를 제공한다. 특히, 본 발명에 따른 28 내지 35 mg/kg/일로 투여된 UDCA로 치료된 NASH 환자는 혈당증, 인슐린抵抗증 및 HbA1c의 안정한 수준을 경험하는 반면에, 플라세보(placebo)로 치료된 NASH 환자는 시간이 지남에 따라 혈당증, 인슐린抵抗증 및 HbA1c의 수준이 증가되었다. 이는 놀랍고 매우 유익한 본 발명의 효과이다.

[0020]

화학명 UDCA는 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -디히드록시-5 $\beta$ -콜란-24-산이다. UDCA는 하기의 분자 구조를 갖는다.



[0021]

본 발명에 따르면, UDCA는 산 형태로 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태로 단독 투여될 수 있다. 제공되는 모든 중량은 특정되지 않는 한 유리산의 화학 당량에 기초된다. 또한, 본 발명은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 희석제 및/또는 첨가제와 UDCA 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 혼합하는 단일 투여량 약학 제제, 또는 다중 투여량 약학 제제를 포함한다. 이러한 약학 제제는 당해 분야에 통상의 기술자에게 알려진 종래의 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0022]

본 발명에서, UDCA의 보편적인 투여량은 하루 당 약 28 내지 35 mg/kg 체중(mg/kg/일)이며, 바람직하게는 약 28 내지 30 mg/kg/일이고, 더 바람직하게는 약 30 mg/kg/일이다. 투여량은 단일 투여량으로 투여되거나, 하루에 2 내지 6회의 투여량 및 바람직하게는 2 내지 4회의 투여량과 같이 하나 이상의 투여량으로 분할될 수 있다. 바람직하게, UDCA의 투여량은 매일 아침 및 저녁으로 투여된다. 정확한 투여량은 빈도 및 투여방식, 성, 나이, 체중, 및 치료되는 피험자의 일반적인 질환, 치료되는 질환의 종류 및 심각성, 치료와 함께 임의의 동반질환(concomitant disease)의 존재, 및 당해 분야의 통상에 기술자에게 분명한 다른 요소에 의존할 것이다. 바람직하게, UDCA의 투여량은 음식과 함께 투여된다.

[0023]

본 발명의 약학 조성물은 다른 활성 성분을 포함하도록 제형화 될 수 있으며, 상기 활성 성분은 예를 들어, 비타민 E와 같은 영양상의 보충제, 설포닐 요소(sulfonylurea)와 같은 항-당뇨제(예, 톨부타미드(tolbutamide), 아세토헥사미드(acetohexamide), 톨아자미드(tolazamide), 클로르프로파미드(chlorpropamide), 글리피지드(glipizide), 글리브라이드(glyburide), 글리메페리드(glimepiride) 및 글리클라지드(gliclazide)), 메글리티니드(meglitinides)(예, 레파글리니드(repaglinide) 및 나테글리나이드(nateglinide)), 비구아니드(biguanides)(예, 메트포르민), 알파-글로코시다아제 억제제(예, 미글리톨 및 아카보스), 글루카곤-유사 웨이드(GLP) 유사체 및 길항제(예, GLP-1, 엑세나타이드(exenatide), 엑세딘-4, 및 리리글루티드(liraglutide)), DPP-4 억제제(예, 빌다글립틴 및 시타글립틴), 아밀린 유사체, PPAR $\alpha$  및/또는  $\gamma$  리간드(예, 알레글리타자르), 나트륨-의존성 글루코오스 운반체 1(SGLT-1) 억제제, 프룩토오스 1,6-비스포스파타아제(FBPase) 억제제, 티아졸리딘다이온(로시글리타존, 피오글리타존, 트로글리타존, 및 다른 글리타존을 포함함), 인슐린, 및 다른 치료제. 적합한 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 및/또는 첨가제는 예를 들어, 비히클(vehicle), 필러제, 용매제, 희석제, 계면활성제, 색료, 방부제, 봉해제, 글리딘트(glidants), 윤활제, 향미제, 바인더(binder) 및 습윤제를 포함한다.

[0024]

본 발명의 약학 조성물은 경구, 직장, 비강, 폐, 국부(구강 및 설하를 포함), 경피, 낭내(intracisternal), 복

장내, 절 및 비경구(피하, 근육내, 척추 강내, 정맥내 및 폐내를 포함) 경로와 같은 임의의 적합한 경로로 투여될 수 있으며, 경구 경로가 선호된다. 선호되는 경로는 피험자의 일반적인 질환 및 나이, 및 치료되는 질환의 종류에 의존할 것이다.

[0026] 본 발명의 약학 조성물은 캡슐, 정제, 분말 및 과립과 같은 고형 제형, 및 용액, 에멀젼, 혼탁액, 시럽 및 엘리시르제(elixirs)와 같은 액형 제형으로 경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 적절한 곳에서, 고형 제형은 장용성 제피와 같은 코팅을 갖도록 제조될 수 있거나, 그렇지 않으면 활성 성분의 조절되거나 지효성 방출을 제공하도록 당해 분야에 알려진 방법에 따라 제형화될 수 있다.

## [0027] 실시예

[0028] 다음으로, 본 발명은 이어지는 실시예에 의해 설명된다. 본원 어디에서 든지 본 발명 및 다른 실시예의 사용은 예시의 목적이고, 본 발명 또는 임의의 실시예의 형태로 본 발명의 범위 및 의미를 제한하기 위한 목적이 아니다. 마찬가지로, 본 발명은 본원에서 설명된 어떤 특정 선호되는 실시예로 제한되지 않는다. 실제로, 본 발명의 변형 및 변화는 본 명세서를 읽는 당해 분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이고, 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있다. 그러므로, 본 발명은 권리가 부여된 청구항과 동등한 전체 범위에 덧붙여, 청구항의 의미에 의해서만 제한될 것이다.

### 실시예 1

#### [0029] UDCA 제제

[0030] 본 발명의 약학 조성물의 예는 250 mg의 UDCA(또는 500 mg의 UDCA)와 하기의 비활성 성분의 조합을 함유한다: 미정질의 셀룰로오스, 포비돈, 전분 글리콜산 나트륨(sodium starch glycolate), 스티아르산 마그네슘, 에틸셀룰로오스, 디부틸 세바케이트, 카나우바 왁스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, PEG 3350, PEG 8000, 세틸알콜, 로릴황상나트륨(sodium lauryl sulfate) 및 과산화수소. 이런 약학 조성물은 경구 투여를 위한 막-코팅 정제로 제형화될 수 있다.

### 실시예 2

#### [0031] NASH를 치료하기 위한 28 내지 35 mg/kg/일의 임상 연구

[0032] 50 IU/L보다 큰 조작학적으로 증명된 NASH, ALAT 및/또는 ASAT를 갖는 환자에게 28 내지 35 mg/kg/일의 UDCA의 효능 및 순응성을 조사하기 위해서 다중심 무작위 이중결합 플라세보-조절된 연구를 수행했다. 총 120명의 환자가 12개월 동안 UDCA 또는 플라세보 중 어느 하나를 투여받도록 계획했다. 치료는 식사와 함께 UDCA 또는 플라세보 중 어느 하나를 투여했다. 본 연구 도중에, 정기적으로 간 생화학, 순응성 및 부작용을 관찰했다. 본 연구 도중에, 과체중 및 비만 환자를 저열량 식사로 체중 감량하여 특정 수준의 신체 활성을 유지하도록 부추겼다. 관련된 의학적 질환에 대하여 환자에게 약물 치료를 허용했다. 12달이 끝날 무렵, 환자는 연구 평가를 끝냈고, 연구 치료를 멈췄다.

#### [0033] 연구 모집단:

[0034] 포함 기준: 18세 이상의 환자; NASH와 거부반응을 일으키지 않는 간생검: 마지막 18달 동안 간세포 팽창 및/또는 간소엽 괴사와 관련된 20%를 초과하는 지방증의 존재; 검사 방문시에 50 IU/L을 초과하는 ALAT 또는 ASAT 수준(지난 12개월 동안 적어도 3번 증가된 아미노기 전이효소 수준)

[0035] 배제 기준: 지난 18개월 이전에 간의 간생검이 이루어짐; 지난 12개월 동안 아미노기 전이효소의 정상값보다 크지 않음; 환자가 지난 12개월 동안 UDCA로 치료됨; 간의 간생검과 검사 사이에 15%보다 큰 체중 감소; 여성의 경우 20 g/일 초과하여 또는 남성의 경우 30 g/일 초과하여 알콜을 섭취; 만성 B형 간염 또는 C형 간염과 같은 간염의 다른 원인의 존재, C282Y 돌연변이에 대한 동형 접합성에 의한 증가된 혈청 폐리틴, 원발담즙성간경변, 원발경화성담관염, 관련 증거가 많은 자가면역 간염(특정 자가항체, 고감마글로불린혈증, 조직학적-적합성) 알파-1 항트립신 결핍증, 월슨병, HIV 감염; NASH의 이차적 원인: 장기의 아미오다론-유발 NASH, 코르티코테리아

(corticotherapy), 지난 2년 내에 비만 수술, 타목시펜(Tamoxifen®) 치료; 아동의 B형 또는 C형 간경변; 간 암 종의 존재; 지난 3년간의 간생검 동안 로실리타존(rosilitazone) 또는 피오글리타존(pioglitazone)으로 처리되었거나 현재 처리됨; 검사하기 이전에, 지난 6개월 동안 비타민 E로 처리됨; 임산부 또는 모유수유 중인 여성; 중앙 연구실이 해석하기 위한 조직학 슬라이드로 만들 수 없음.

[0036] 중지 기준: 피험자는 어떤 이유에서든지 어떤 시간에도 앞으로의 치료에 해를 끼치지 않으며 본 연구를 중지할 수 있다. 사전 연구 평가 이후에, 그러나 어떠한 연구 약물도 받기 이전에 탈퇴한 환자는 중퇴자로 고려되지 않았고, 테이터베이스에 포함하지 않았다. 본 연구에 참여하고 연구 약물을 적어도 일 회 투여받은 환자는 데 이터베이스에 포함했고, 안전성 모집단의 일부로 고려했다. 본 연구에 참여하고 연구 약물을 받은 환자 및 적어도 하나의 후-베이스라인 평가를 가능하게 하는 치료 의도 군(Intent to Treat(ITT))을 모집단의 일부로서 분석했다. 어떤 중요한 프로토콜 위배가 없는 연구를 마친 ITT 모집단으로부터 환자를 순응 분석군(Per Protocol, PP) 모집단의 일부로서 분석했다.

[0037] 중퇴자는 이어지는 이유 때문에 발생할 수 있다: 환자가 포함/미포함 기준의 위배에 포함되는 경우; 환자 개인적인 사정으로 치료를 중지하도록 선택하는 경우(이사, 시간 없음 등); 보호자가 부작용에 따라 환자를 중단시키는 경우; 조사관 또는 보호자가 현저한 프로토콜 위배에 따라 환자를 중단시키는 경우; 연구 도중에 환자가 금지된 약물을 사용하는 경우; 의학적 질환이 발달 되고 환자가 이에 당면하거나, 환자의 지속적인 참가를 위태롭게 하여 연구를 중단하게 할 수 있는 외과적 수술이 필요한 경우.

[0038] 본 연구 치료는 다음의 경우에 중단될 것이다: 사전 연구 수준보다 5 배 높은 간 아미노기 전이효소의 증가가 있는 경우(대상 부전된 간경변의 드문 경우를 제외하고 UDCA와 관련된 간독성이 보고된 바 없다. 보통 NASH에서 일정치 않은 간 아미노기 전이효소가 존재하고, 사전 연구 수준에 비해 3배 증가되는 것보다 5배 증가되는 것은 연구 약물의 중단을 요구한다); 피부의 알레르기 반응의 발생.

[0039] 주된 종료시점: 최초 종료시점은 베이스라인에 대하여 12개월째의 ALAT의 퍼센트 변화가 있을 때이다. 두 번째 종료시점은 다음을 포함했다: 베이스라인에 대하여 12개월째의 ALAT의 퍼센트 변화; 베이스라인에 대하여 12개월째의 감마-GT의 퍼센트 변화; 12개월째에 정상화된 ALAT의 퍼센트 점수; 12개월째에 정상화된 ASAT의 퍼센트 점수; 섬유화 지표(FibroTest)의 변화; 염증 지표(Actitest)의 변화; 대사 증후군 표지의 변화; 및 안정성.

[0040] 섬유화 지표 시험(fibrotest)은 간 섬유증의 양적 추정치를 제공하는 비외과적 혈액 검사이고 후기 섬유증을 예측하는데에 사용될 수 있다. 활성시험(ActiTest)은 고사 및 염증의 정도를 측정함으로써 간 질병의 활성을 평가하는데에 사용되는 비외과적 혈액 검사이다.

[0041] 환자 통계학은 표 1에 요약된다.

표 1

|           |         | UDCA       | 플라세보       |
|-----------|---------|------------|------------|
| N         |         | 62         | 64         |
| 평균 연령(SD) | 세(year) | 49.8(10.2) | 49.6(12.6) |
| 성         | M       | 75.8%      | 75.0%      |
| 평균 신장(SD) | cm      | 170.5(9.5) | 172.3(9.1) |
| 평균 체중(SD) | kg      | 89.51(4.8) | 91.8(17.1) |
| 흡연        | 예(yes)  | 21.0%      | 10.9%      |

[0043] 대사 증후군 표지는 표 2에 요약된다.

표 2

|               |        | UDCA    | 플라세보    |
|---------------|--------|---------|---------|
| N             |        | 62      | 64      |
| 비-인슐린-의존성 당뇨병 | 예(yes) | 24(39%) | 16(25%) |
| 동맥 고혈압        | 예      | 30(48%) | 20(31%) |
| 이상지혈증         | 예      | 36(58%) | 32(52%) |

|          |   |         |         |
|----------|---|---------|---------|
| 고콜레스테롤혈증 | 예 | 26(42%) | 28(44%) |
| 고중성지방혈증  | 예 | 24(39%) | 19(30%) |

[0045] 치료: UDCA를 30 mg/kg/일의 투여량으로 제공했으며, 음식과 함께 2회로 나눈 투여량-아침에 한번, 저녁에 한번-을 복용했다. 이중-맹검을 보장하기 위하여, UDCA 정제와 유사하게 보이도록 플라세보 정제(활성 화합물이 없는 부형제)를 제조했다. 또한, UDCA 정제와 같이 플라세보 정제를 동일하게 나눈 투여량을 복용했다.

[0046] 방법 - 치료군에 환자를 배치하는 단계, 투여량을 선택하는 단계, 및 각 환자에 대하여 투여의 시기를 선택하는 단계: 환자는 1:1(활성:플라세보) 비율로 임의 추출되기 위한 것이다. 플라세보의 사용은 시험의 이중-맹검을 보장하기 위한 것이었다. 계획된 선형적인 계층화는 없었다. 무작위화는 4개의 단위로 이루어졌다.(두 개는 UDCA 및 두 개는 플라세보). 각각의 라벨마다, 약물을 음식과 함께 2 내지 4회로 나눈 투여량을 투여했다. 본 연구에서, 사용된 투여량은 30 mg/kg/일이었고, 각각의 환자에 대한 투여량은 환자의 체중에 따랐다.

[0047] 효능 및 안정성: 효능 평가는 혈청 아미노기 전이효소 수준의 측정뿐만 아니라 섬유증의 혈청 표지를 포함했다. 혈청 아미노기 전이효소의 증가 된 수준 및 NASH를 나타내는 간 생검(간의 팽창 및/또는 간소엽 내 괴사(Brunt 등, *Am J Gastroenterol* 94(9):2467-74 (Sep 1999))과 관련된 20%를 초과하는 지방증)를 가진 환자는 연구에 적합하다. 간생검은 안정한 대사 질환을 갖는 환자(최근에 체중 감소가 없음, 최근에(지난 6개월 동안)메트포르민, 세阜아미드 또는 인슐린으로 항당뇨 치료를 받지 않음)에게서 18개월 이전부터 날짜를 기입해야 할 것이다. 감 생검의 4개의 원본 슬라이드 및/또는 6개의 빈 슬라이드(즉, 염색되지 않음)를 병리학자가 확인했다. 동질의 집중된 슬라이드의 해석을 위해서, 6개의 빈 슬라이드를 조직학 진입 기준의 확인을 위해 헤마톡실린-에오신 스테이닝(staining), 헤말린 시리우스 레드(Hemalun Sirius Red) 스테이닝, 및 펠(Perls) 스테이닝으로 염색했다. 사전 동의 사인이 있는 후에 확인 조직학은 수행된 혈액 검사였다.

[0048] 아포리포단백질 A1, 총빌리루빈, 감마-GT, 알파-2 마이크로글로불린, 합토글로빈, 및 ALAT의 혈청 수준을 섬유화 지표 시험 및 활성 시험 점수의 계산으로 측정함으로써 간 섬유증의 비외과적인 측정을 완료했다. 또한, 문헌[Laine 등, *Hepatology* 39(6):1639-46 (Jun 2004)]에 따라서 히알루론산, 탄수화물-결핍 트랜스페린(CDT) 및 트랜스페린의 측정을 수행했다. 글루코오스 수준 및 단식 혈당을 고려한 간소화한 항상성모델평가(HOMA-IR)을 사용하여 인슐린 저항을 생물학적으로 측정했다. 인슐린 저항의 임상적 평가는 허리둘레 측정 및 신체 용적 지수(BMI) = 체중(kg)/신장( $m^2$ )에 기초했다.

[0049] 결과: 표 3-7을 참조.

표 3

| 12개월째에 평균 변화 vs. 베이스라인 (모든 피험자) |           |             |         |
|---------------------------------|-----------|-------------|---------|
|                                 | UDCA      | 플라세보        | p       |
| ITT                             | n=62      | n=64        |         |
| Δ% 글리세미아(SD)                    | -1%(21)   | +11%(24)    | p=0.023 |
| Δ% 인슐리네미아(SD)                   | -5%(59)   | +204%(1357) | p=0.038 |
| Δ% HbA1c(SD)                    | -1%(10)   | +8%(15)     | p<0.05  |
| Δ% HDL(SD)                      | -1.4%(20) | -1.4%(16)   | p=0.944 |
| Δ% LDL(SD)                      | -6.2%(26) | -1%(18)     | p=0.285 |
| Δ% 총 콜레스테롤(SD)                  | -4.1%(19) | -0.6%(11)   | p<0.336 |
| Δ% 틀리글리세리드(SD)                  | +5.6%(37) | +13.3%(41)  | p<0.294 |

[0051] 글리세미아(대사 증후군)에 미치는 영향: 글리세미아는 플라세보 군에서 증가했으나, UDCA 처리 군에서는 안정하게 유지되었다. 이는 통계학적으로 유의한 차이이다(p=0.023). 인슐리네미아는 12개월째에 UDCA 처리군에서 낮았다(p=0.038). HbA1c는 6개월 및 12개월째에 UDCA 처리 군에서 낮았다(p<0.05).

표 4

| 12개월째에 평균 변화 vs. 베이스라인 |      |      |  |
|------------------------|------|------|--|
| ITT                    | UDCA | 플라세보 |  |
|                        | n=62 | n=64 |  |

|              |          |           |         |
|--------------|----------|-----------|---------|
| Δ% ALAT(SD)  | -28%(55) | -2%(35)   | p<0.001 |
| Δ% ASAT(SD)  | -8%(59)  | +9%(37)   | p<0.001 |
| Δ% 갑마-GT(SD) | -51%(28) | +19%(48)  | p<0.001 |
| 정상화 ALAT     | 25%      | 5%        | p=0.003 |
| 정상화 ASAT     | 32%      | 23%       | p=0.253 |
| PPP          | UDCA     | 플라세보      |         |
|              | n=62     | n=64      |         |
| Δ% ALAT(SD)  | -23%(59) | +0.8%(37) | p<0.001 |
| Δ% ASAT(SD)  | -3%(63)  | +11%(39)  | p=0.007 |
| Δ% 갑마-GT(SD) | -49%(29) | +19%(48)  | p<0.001 |
| 정상화 ALAT     | 29%      | 6%        | p=0.004 |
| 정상화 ASAT     | 36%      | 18%       | p=0.048 |

[0053] 간 효소에 미치는 효과: ALAT의 베이스라인으로부터의 퍼센트 변화는 3, 6 및 9개월에 현저하며, 3개월째에 최대 효과를 보였다. ASAT의 베이스라인으로부터의 퍼센트 변화는 3, 6, 9 및 12개월에 현저하며, 3개월째에 최대 효과를 보였다. 갑마-GT의 베이스라인으로부터의 퍼센트 변화는 6 및 12개월째에 현저하며, 6개월째에 최대 효과를 보였다.

표 5

| 섬유증에 대한 개개의 효과 |          |       |          |    |
|----------------|----------|-------|----------|----|
| 치료             | 섬유증      |       |          |    |
|                | 증가       | 안정    | 감소       | 총  |
| N(UDCA)        | 5        | 31    | 20       | 56 |
|                | 8.9%     | 55.4% | 35.7%    |    |
|                | p=0.0038 | NS    | p=0.0116 |    |
| N(플라세보)        | 18       | 32    | 9        | 59 |
|                | 30.5%    | 54.2% | 15.3%    |    |

표 6

| 섬유화 지표 시험(섬유증에 미치는 효과) 변화 vs. 베이스라인 |        |        |        |
|-------------------------------------|--------|--------|--------|
| ITT                                 | UDCA   | p      | 플라세보   |
| 6개월째                                |        |        |        |
| N                                   | 58     |        | 62     |
| 평균                                  | -9.15% | 0.006  | 6.13%  |
| SD                                  | 29.84% |        | 38.27% |
| 12개월째                               |        |        |        |
| N                                   | 53     |        | 62     |
| 평균                                  | -8.11% | <0.001 | 20.65% |
| SD                                  | 35.37% |        | 45.06% |
|                                     |        |        |        |
| PP                                  | UDCA   | p      | 플라세보   |
|                                     |        |        |        |
|                                     |        |        |        |
| 6개월째                                |        |        |        |
| N                                   | 42     |        | 50     |
| 평균                                  | -9.68% | 0.002  | 9.99%  |
| SD                                  | 30.63% |        | 39.77% |
| 12개월째                               |        |        |        |
| N                                   | 42     |        | 51     |
| 평균                                  | -5.40% | <0.001 | 22.13% |
| SD                                  | 36.94% |        | 46.98% |

[0056] 표 6에서 보듯이, UDCA 치료 군의 환자(ITT 및 PP 모집단 둘 다)는 플라세보 군의 환자에 비하여 현저히 향상된

섬유증 수준을 보였다.

표 7

| 활성 시험(간 염증에 미치는 효과) 변화 vs. 베이스라인 |         |        |        |
|----------------------------------|---------|--------|--------|
| ITT                              | UDCA    | p      | 플라세보   |
| 6개월째                             |         |        |        |
| N                                | 58      |        | 62     |
| 평균                               | -31.41% | <0.001 | -1.04% |
| SD                               | 32.06%  |        | 34.12% |
| 12개월째                            |         |        |        |
| N                                | 53      |        | 62     |
| 평균                               | -30.97% | <0.001 | -2.90% |
| SD                               | 35.59%  |        | 33.92% |
|                                  |         |        |        |
| PP                               | UDCA    | p      | 플라세보   |
| 6개월째                             |         |        |        |
| N                                | 42      |        | 50     |
| 평균                               | -31.23% | 0.002  | 1.17%  |
| SD                               | 33.56%  |        | 33.99% |
| 12개월째                            |         |        |        |
| N                                | 42      |        | 51     |
| 평균                               | -27.33% | <0.001 | -1.61% |
| SD                               | 37.25%  |        | 35.10% |

[0058] 표 7에서 보듯이, UDCA 치료 군의 환자(ITT 및 PP 모집단 둘 다)는 플라세보 군의 환자에 비하여 현저히 향상된 간 염증 수준을 보였다.

[0059] 안정성 결과: GI 증상(설사, 복통, 운동 문제)은 플라세보 군에 비해 UDCA 치료 군에서 더 빈번하게(~3x) 발생했다. RUQ 통증 및 무력증은 플라세보 군에 비해 UDCA 치료 군의 진입에서 더 일반적(~2x)이었지만, 차이는 3 달째에 사라졌다.

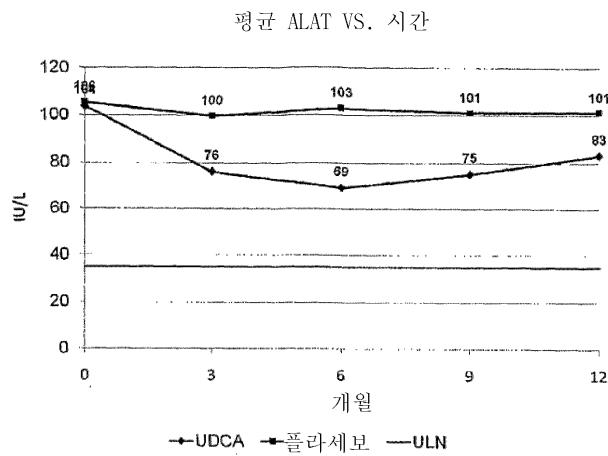
[0060] 요약: 총 126명의 환자(64 플라세보 및 62 UDCA)를 본 연구에서 등록했다(ITT 모집단). 75%는 남성이며, 평균 연령( $\pm$ SD)은  $49.7 \pm 11.5$ 세이었고, BMI( $\pm$ SD)는  $30.9 \pm 5.1 \text{ kg/m}^2$ 이었다. 대사 증후군, 고혈압 및 제 2형 당뇨병을 앓는 환자는 각각 환자의 40%, 32% 및 35% 존재했다. 12개월 후에, ALAT는 플라세보 군에서  $-2 \pm 35\%$ (평균  $\pm$ SD)에 비해 UDCA 치료 군에서  $-28 \pm 55\%$ 만큼 감소했으며, 각각  $p=0.003$ 이었다. 평균( $\pm$ SD)은 혈청 ASAT에서 감소하고, UDCA 치료군에 대한 감마-GT 수준은 각각  $-8 \pm 59\%$  및  $-51 \pm 28\%$ 이었으며; 플라세보에 비해 이러한 요소는 각각  $+9 \pm 37\%$ ( $p<0.001$ ) 및  $+19 \pm 48\%$ ( $p<0.001$ )만큼 증가했다. 모든 결과를 PP 모집단에서 확인했다. 무력증 및 우상복부 통증(RUQP)은 플라세보 군에 비해 UDCA 치료 군의 베이스라인에서 더 빈번히 보고되었다. 이런 차이는 치료 초기(3개월)에 사라졌다. 인슐린 저항, 섬유증, 염증 및 세포사멸의 혈청 표지의 변화가 보고된다. UDCA 치료 군은 플라세보 군에 비해 더 적은 설사, 복통 및 위장 운동 장애를 느꼈다.

[0061] 결론: 이런 무작위, 통제된 시험은 28 내지 35 mg/kg/일의 UDCA로 치료되는 NASH 환자에 대하여 현저하고 뚜렷한 생화학적 반응을 보여주었고, 어떠한 현저한 안정성 우려가 없이 무력증 및 RUQP의 향상된 징후를 시사했다.

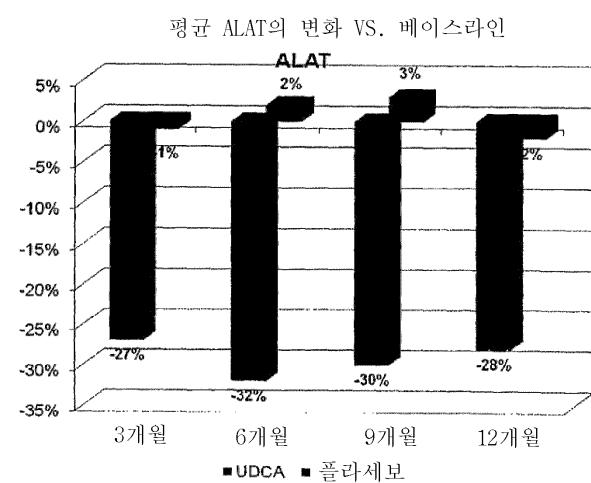
[0062] 본원에서 인용된 및/또는 논의된 모든 참조 문헌은 전체가 참조로 그리고 각각의 참조가 참조 문헌으로 각각 포함되는 것과 같은 정도로 본원에 포함된다.

## 도면

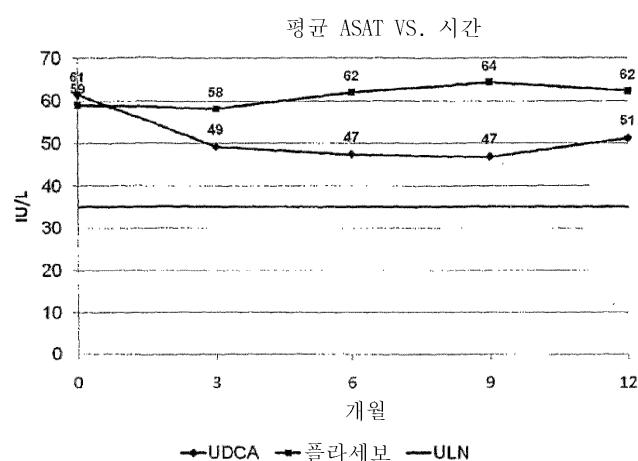
### 도면1



### 도면2

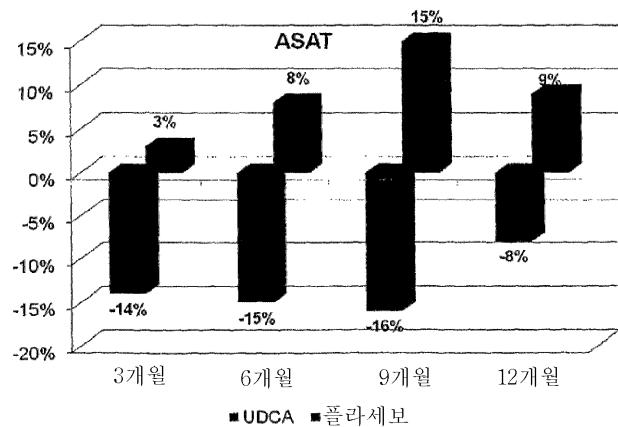


### 도면3



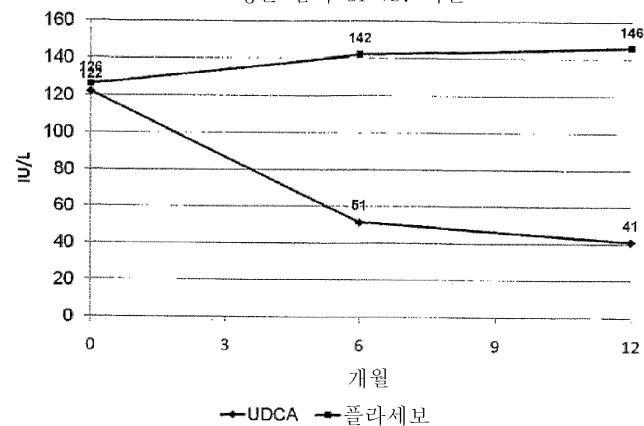
## 도면4

평균 ASAT의 변화 VS. 베이스라인



## 도면5

평균 감마-GT VS. 시간



## 도면6

평균 감마-GT의 변화 VS. 베이스라인

