



등록특허 10-2198749



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

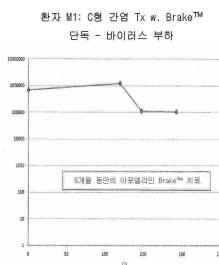
(45) 공고일자 2021년01월06일  
(11) 등록번호 10-2198749  
(24) 등록일자 2020년12월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/7004* (2006.01) *A61K 31/675* (2006.01)  
*A61K 31/7056* (2006.01) *A61K 38/21* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01) *A61K 9/50* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 31/7004* (2013.01)  
*A61K 31/675* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7030127(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2012년02월24일  
심사청구일자 2018년11월02일
- (85) 번역문제출일자 2018년10월18일
- (65) 공개번호 10-2018-0118236
- (43) 공개일자 2018년10월30일
- (62) 원출원 특허 10-2013-7026087  
원출원일자(국제) 2012년02월24일  
심사청구일자 2017년02월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/026561
- (87) 국제공개번호 WO 2012/118712  
국제공개일자 2012년09월07일
- (30) 우선권주장  
12/932,633 2011년03월02일 미국(US)  
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문현  
EP00625204 B1  
(뒷면에 계속)
- 전체 청구항 수 : 총 10 항
- 심사관 : 최원철
- (54) 발명의 명칭 단독으로 또는 C형 간염 바이러스 감염과 결합되는 간 지방증의 치료를 위한 조성물, 방법 및 진단

**(57) 요약**

본 발명은 2형 당뇨병, 고지혈증, 체중 증가, 비만, 인슐린 저항, 고혈압, 동맥경화증, 지방간 질환들 및 이러한 징후에 이르게 하는 특정 만성 염증 상태들을 포함하는, 대사 증후군들의 다수의 징후들의 저해, 해결 및/또는 예방과 관련된 치료의 약학 조성물 및 방법들에 관한 것이다. 부가적인 양상에서, 본 발명은 B형 간염 및 C형 간 (뒷면에 계속)

**대 표 도 - 도1**



염 바이러스 감염을 포함하는 간염 바이러스 감염들의 가능성뿐만 아니라, 여러 질병 상태들 또는 조건들 중에서도 간 지방증, 간경변, 지방간과 간세포 암을 포함하는 그러한 바이러스 감염들과 관련된 이차 질병 상태들 및/또는 조건들을 치료하거나, 저해하거나 또는 감소시키도록 사용될 수 있는 조성물들 및 방법들에 관한 것이다.

## (52) CPC특허분류

*A61K 31/7056* (2013.01)*A61K 38/21* (2013.01)*A61K 45/06* (2013.01)*A61K 9/5015* (2013.01)*A61K 9/5026* (2013.01)*A61P 1/16* (2018.01)*A61P 31/12* (2018.01)*A61P 35/00* (2018.01)*A61K 2300/00* (2013.01)

## (56) 선행기술조사문헌

KR1020010043624 A

KR1020090098995 A

KR1020100018057 A

J. Korean Surg. Soc., Vol. 79, pp 155-162(2010년)

## (30) 우선권주장

61/480,788 2011년04월29일 미국(US)

61/514,174 2011년08월02일 미국(US)

61/551,638 2011년10월26일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

유효량의 경구 투여 형태의 회장 제동 호르몬 방출 화합물을 포함하고, 상기 회장 제동 호르몬 방출 화합물의 적어도 50% 중량이 환자의 회장 내에 방출되며, 상기 회장 제동 호르몬 방출 화합물은 글루코오스, 텍스트로오스 또는 이들의 조합인 것을 특징으로 하는, C형 간염과 결합된 간 지방증 치료용 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 회장 제동 호르몬 방출 화합물은 높은 인슐린 저항, 알라닌 아미노 전달효소 및 아스파르트산 아미노 전달효소를 포함하는 높은 간 효소들, 높은 알파 페토프로테인 및 높은 트리글리세리드들 중 하나 또는 그 이상을 상승적으로 낮추는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 높은 인슐린 저항, 알라닌 아미노 전달효소 및 아스파르트산 아미노 전달효소를 포함하는 높은 간 효소들, 높은 알파 페토프로테인 및 높은 트리글리세리드들 중 하나 또는 그 이상을 낮추는 것은 루-와이 위 우회술의 효과들을 모방하는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 회장 제동 호르몬 방출 화합물은, 유효량의 인터페론 또는 폐길화 인터페론 및 리바비린의 조합과 공동 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

제4항에 있어서, 상기 환자 내의 바이러스 수는 효과적으로 낮아지며, 환자의 간 내의 지방증 세포들의 건강이 개선되는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 회장 제동 호르몬 방출 화합물의 일차 이득 작용은 글루코오스의 공급 및 바이러스가 또한 복제하는데 사용하는 트리글리세리드 합성을 감소시키는 것이며, 그렇게 함으로써 간 내의 지방 축적의 정도를 낮추고, 결과적으로 바이러스 복제 및 나아가 상기 환자의 간의 손상을 제한하는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 8

제4항에 있어서, 상기 공동 투여는 지방증 간 세포들에 대한 바이러스 손상을 감소시키기 위한 상승적 효과를 야기하며 상기 회장 제동 호르몬 방출 물질의 일차 이득 작용은 간 내의 글루코오스 및 트리글리세리드의 공급을 감소시키는 것이며, 그렇게 함으로써 지방증이 되는 간 세포들의 수 및 바이러스 감염과 손상에 대한 위험을

낮추는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

제1항에 있어서, 상기 경구 투여 형태는 셀락, Eudragit<sup>®</sup>, Eudragit L, Eudragit S 또는 Eudragit RL을 갖는 Eudragit L 또는 S, Eudragit RS 중합체를 갖는 Eudragit L 또는 S 혹은 그것들의 혼합물에 의해 코팅되는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

제1항에 있어서, 상기 회장 제동 호르몬 방출 화합물은 24시간 내에 환자에 투여되는 10그램의 글루코오스인 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

제1항에 있어서, 상기 회장 제동 호르몬 방출 화합물의 투여는 트리글리세리드의 감소, 알라닌 아미노 전달효소, 아스파르트산 아미노 전달효소, 및 감마-글루타밀 트랜스펩티다아제의 구성으로부터 선택되는 적어도 하나의 간 효소의 감소, 및 알파 페토프로테인의 감소에 의해 측정되는 것과 같이 간 지방증의 해결을 제공하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

본 발명은 특히, 2형 당뇨병(Type 2 diabetes), 고지혈증(hyperlipidemia), 체중 증가, 비만, 인슐린 저항(insulin resistance), 고혈압(hypertension), 동맥경화증(atherosclerosis), 지방간 질환들 및 이러한 징후에 이르게 하는 특정 만성 염증 상태들을 포함하는, 대사 증후군(metabolic syndrome)들의 다수의 징후들의 치료에 관련된 약학 조성물, 치료 방법, 및 진단, 그리고 컴퓨터로 구현 가능한 시스템들에 관한 것이다. 부가적인 양상에서, 본 발명은 B형 간염 및 C형 간염 바이러스 감염을 포함하는 간염 바이러스 감염들의 가능성뿐만 아니라, 여러 질병 상태 중에서도 간 지방증(hepatic steatosis, steatohepatitis), 간경변(cirrhosis), 지방간과 간세포성 암종을 포함하는 그러한 바이러스 감염들과 관련된 이차 질병 상태들 및/또는 조건들을 치료하거나, 저해하거나 또는 감소시키도록 사용될 수 있는 조성물들 및 방법들에 관한 것이다.

[0002]

관련 특허들

[0003]

본 출원서는 "Compositions and Methods for Inducing Satiety and Treating Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus, Prediabetic Symptoms, Insulin Resistance and Related Disease States and Conditions"라는 발명의 명칭으로 2011년 3월 2일에 출원된 미국특허출원 제12/932,633, "Long Term Stimulation of Ileal hormones by an Orally Delivered, Ileal Released Natural Product Aphoeoline"이라는 발명의 명칭으로 2011년 4월 29일에 출원된 미국 특허출원 제 US61/480,788, "Gut CFO: the ileal hormones. Decreasing insulin resistance, triglycerides, liver enzymes, signaling caloric intake, using caloric reserve, and turning body to health with every meal"이라는 발명의 명칭으로 2011년 8월 2일에 출원된 미국 특허출원 제 US61/514,174, 및 "ral Formulations Mimetic of Roux-en-Y Gastric Bypass Actions on the Ileal Brake; Compositions, Methods of Treatment, Diagnostics and Systems for Treatment of Metabolic Syndrome Manifestations, Including Insulin Resistance, Fatty Liver Disease, Hyperlipidemia and Type 2 Diabetes"라는 발명의 명칭으로 2011년 10월 26일에 출원된 미국 특허출원 제 US61/551,638의 우선권의 이익을 주장하며, 상기 출원들 각각은 여기에 전체가 참조로써 통합된다.

### 배경 기술

[0005]

C형 간염은 전세계 인구의 2-3%, 1억 8천만 명 이상을 감염시키며, 만성 간염, 간경변, 간세포성 암종(hepatocellular carcinoma)의 원인이다(1). 페길화(pegylated) 인터페론과 리바비린(ribavirin) 병용 치료인, 현재의 치료 기준은 매우 비싸고 내성이 거의 없다. 치료 효율은 약 50%이다. 두 가지의 경구용 항바이러스 프로테아제 저해제(direct acting antiviral protease inhibitor)인, 텔라프레비어(telaprevir) 및 보세프레비어(boceprevir)가 최근에 미국에서 임상 이용이 승인되었다(2). 이러한 신규 제제 중 하나의 첨가는 C형 간염에서 지속적인 바이러스 반응을 65-75%까지 향상시키는 잠재력을 갖는다. 그러나 현재의 치료 기준에 경구용 항바이러스의 첨가는 빈혈증(anemia)과 발진(rash)을 포함하는 부작용의 위험을 초래하고 달성하는데 실패할 수 있다. 지속된 바이러스 반응(sustained viral response)은 또 다른 치료들에 대한 저항 문제들을 가져올 수 있는 축적 프로테아제 저해제-저항성 바이러스 균주들이 증가하는 위험을 제기할 수 있다. 이러한 현재 또는 미래의 치료들은 바이러스의 억제를 넘어 환자에 어떠한 이익도 제공하지 않는 것으로 나타난다. 구체적으로, 바이러스 수가 매우 낮을 때도 간은 치유되지 않으며, 손상은 억제 지점을 중단하거나, 또는 소수의 잔여 바이러스 입자들

의 존재하에서 감염과 섬유증이 느리게 진행할 수 있다. C형 간염을 갖는 대부분의 환자들의 일차 수반 상태인, 간 지방증(Hepatic steatosis)은 완전한 바이러스 억제와 함께 지속되고 진행될 수 있으며, 이제 간 지방증은 특이 항바이러스 치료들에 의해 엄격하게 관리되어야 한다고 제안된다.

[0006]

간 지방증은 대체로 때때로 25%나 되는 만큼 빈번한, 일반적인 개체군에서의 진단이다(3). 현재까지 간 지방증에 대한 어떠한 약물치료도 존재하지 않으며(4), 대부분의 전문가들은 생활방식 상담에 의존한다. 중대하게도, 간 지방증은 만성 C형 간염을 갖는 환자들의 간 생검의 약 2/3에서의 조직학적 특징이다. 최근까지, 이러한 일반적인 지식은 주의 깊게 설명되지 않았으며, 만성 C형 간염 또는 심지어 B형 간염에서 간 지방증의 진행을 설명하는 어떠한 상당한 종단적 연구도 존재하지 않았다. 2009년에, Lok와 동료들은 간경변 실험에 대한 C형 간염 장기간 치료(HALT-C)에 참여한 만성 C형 간염 환자들 중에서 일련의 생검에서의 간 지방증의 변화를 조사하였다(5). 이러한 실험에서 전체 1050명의 환자가 기준선 생검에서 중증 섬유증을 가졌으며 폐길화 인터페론/리바비린에 대한 지속된 바이러스 반응을 갖지 않았던 것으로 기록되었다. 대부분의 이러한 환자들(94%)은 유전자형 1 감염을 가졌다. 적어도 하나의 프로토콜 팔로-업(follow-up) 생검이 892 환자에 기록되었으며, 699명은 무작위 추출 3년 6개월 후에 실행된 마지막 생검을 가졌다. 간 손상은 39%가 간경변을 가졌고 61%가 가교 섬유증을 가졌으며; 각각 0, 1, 2, 3, 및 4의 간 지방증의 점수가 18%, 41%, 31%, 및 10%와 같이, 등록에서 잘 진행되었다. 평균 간 지방증 점수는 폐길화 인터페론/리바비린으로 치료된 환자들과 치료 배정의 효과가 없는 대조군들 모두에서의 팔로-업 생검에서 감소하였다. 1보다 적거나 같은 점수에 의한 간 지방증 점수의 감소는 30%의 환자들에서 관찰되었으며 이는 간경변의 진행과 간경변의 연속적인 존재 모두와 관련되었다( $P=0.02$ ). 간 지방증의 감소가 없는 환자들과 비교하여, 간 지방증의 감소가 있는 환자들은 등록에서 악화된 대사 파라미터들을 가졌으며, 알코올 섭취의 감소, 대사 파라미터들의 개선, 및 악화된 간 질병(간경변, 식도 정맥류(esophageal varix), 간 기능의 악화)을 갖는 것 같았다. Lok과 동료들은 간 지방증이 중증 섬유증으로부터 간 경변으로의 진행 동안에 약해지는 것으로 결론지었다. 그러나 대부분의 환자들에서 간 지방증의 감소를 생산하는 어떠한 수단도 존재하지 않았으며, 이는 그리고 나서 C형 간염 환자들의 치료의 일부로서 간 지방증을 치료하는 수단을 발견하는 주요 동기가 되었다.

[0007]

C형 간염 치료의 과정상의 간 지방증의 역할의 또 다른 결정적인 실험에서, Briceno와 동료들(2009)은 이미 오리지널 간이 파괴된 C형 간염을 갖는 환자들에 이식된 간들을 조사하였다(6). 이러한 연구의 목적은 C형 간염 바이러스 간경변을 위한 동소(orthotopic) 간 이식에서의 전체 결과, 바이러스 재발, 및 섬유증 진행에 대한 기증자 이식 간 지방증의 영향을 결정하기 위한 것이었다. 1995년과 2005년 사이에 C형 간염 바이러스를 위하여 오리지널 간 이식을 받은 120명의 환자가 본 연구에 포함되었다. 기증자 간 지방증은 무 간 지방증(0%-10%, n=40), 가벼운(10%-30%, n=32), 중간의(30%-60%, n=29), 또는 심각한(>60%, n=19)로 분류되었다. 한계 기증자 변수를 위한 콕스(Cox) 다변량 분석 및 말기 간 질병 지수를 위한 모델이 실행되었다. 간 생검들(섬유증<2 또는 >2 또는 =2) 3, 6, 및 12개월 후-오리지널 간 이식에서 섬유증 진화가 분석되었다. 65 이식들이 손실되었다(46%). 이식의 생존율은 기증자 간 지방증에 반비례하였다: 간 지방증이 없는 1, 2, 및 3년 후-오리지널 간 이식에서 82%, 72%, 및 72%; 가벼운 지방증에서 73%, 63%, 및 58%; 중간의 지방증에서 74%, 62%, 및 43%; 심각한 지방증에서 62%, 49%, 및 42%( $P=0.012$ ). C형 간염 바이러스 재발은 초기였고 >30% 지방증을 갖는 환자들에서 더 빈번하였다(3개월에서 46% 대 32%,  $P=0.017$ ; 6개월에서 58% 대 43%,  $P=0.020$ ; 12개월에서 70% 대 56%,  $P=0.058$ ; 및 3년 후-오리지널 간 이식에서 95% 대 69%,  $P=0.0001$ , 6). 이식 생존율은 지방증이 3, 6, 12개월 후-오리지널 간 이식에서 >30%일 때 알코올성 간 질병 수혜자들 대 C형 간염 바이러스 수혜자들에서 낮았으나( $P=0.042$ ) 지방증이 <30%일 때는 그렇지 않았다( $P=0.53$ ). 높은 섬유증 점수가 3개월 후-오리지널 간 이식( $P=0.033$ ), 6개월 후-오리지널 간 이식( $P=0.306$ ), 12개월 후-오리지널 간 이식( $P=0.035$ ), 및 후기(late) 후-오리지널 간 이식( $P=0.009$ )에서 획득되었다. 실제로, 간 지방증은 두 번째로 치료의 성공에 영향을 미친다. 저자들은 새로운 간에서의 간 지방증의 정도는 C형 간염의 재발 및 새로운 간에서의 그것의 진행에 크게 영향을 미친다고 결론지었다. C형 간염 재발은 더 빈번하였으며 보통의 그리고 심각한 간 지방증의 수혜자들의 초기에 존재하였다. 섬유증 진화는 이식 지방증이 >305일 때 더 빠르고 심각하였다. Lock에 의해 지적된 것과 같이, C형 간염을 위한 항바이러스 치료의 결과를 최적화하기 위하여 간 지방증을 관리하기 위한 필요성이 존재한다.

[0008]

Testino와 동료들(2009)은 C형 간염을 갖는 환자들의 폐길화 인터페론/리바비린의 반응에 대한 대사 증후군(일반적으로 간 지방증과 관련된) 생체지표들에 있어서의 개선의 영향을 조사하였다(7). 그들은 재발된 C형 간염(유전자형 1)을 갖는 환자들에서 폐길화 인터페론/리바비린으로의 치료에 대한 반응에서의 체질량 지수, 콜레스테롤, 트리글리세리드들 및 간 지방증의 간 %와 같은 기준선 생체지표들을 조사하였다. 이러한 연구에서, 재발된 C형 간염을 갖는 30명의 연속적으로 전향적으로 뒤따르는 환자들이 항바이러스 치료를 위한 후보자들로 고려되었다. 하나의 샘플 콜로고로프-스미르노프 적합성 검증(Kolmogorov-Smirnov Goodness of fit test) 과정에

의해 정상적으로 분포되도록 체질량 지수, 콜레스테롤, 트리글리세리드들 및 간 지방증의 관찰된 분포가 확인되었다. 비-반응자들, 지속된 바이러스 반응자들, 및 지속된 생화학적 반응자들 그룹 사이의 체질량지수, 콜레스테롤, 트리글리세리드들, 및 간 지방증의 비교가 사후 본페로니 검정(post hoc Bonferroni test)과 함께 변량분석(ANOVA)에 의해 분석되었고 변수들 사이의 상관관계가 피어슨 검정(Pearson test)에 의해 검사되었다. 위에서 설명된 변수들을 기초로 하여 반응의 기회를 추정하기 위하여 다변량 분석이 실행되었다. 변수들과 관련된 4가지 지방증 중 적어도 2가지에서 비정상적 결과를 갖는 환자들에 있어서 무반응의 기회는 지속된 생화학적 반응자들보다 40배 높았고 지속된 바이러스 반응자보다 96배 높았다(7). 이러한 전염병학적 연구를 기초로 하여, 그들은 식사와 운동 요법이 체질량지수, 간 조직을 향상시키고, 따라서 폐길화 인터페론/리바비린에 대한 반응을 향상시켜야 한다고 결론지었다. 실제로 이러한 연구는 C형 간염 바이러스 자체를 위한 치료와 병용으로 간 지방증을 위한 치료의 수반하는 사용의 또 다른 정당화를 제공한다.

[0009] 또한 C형 간염을 갖는 환자들에서의 간 지방증의 관리가 간세포성 암종의 예방에 가치가 있을 수 있다는 증거가 존재한다. 예를 들면, Pekow와 동료들(2007)은 1992년부터 2005년까지 간 이식을 받은 C형 간염 간경변과 재검을 위하여 이용가능한 병리학을 갖는 94명의 연속적인 환자들을 소급하여 확인하였다. 물론, 32명은 간세포성 암종의 증거를 가졌으며, 62명은 이식 병리학에 대한 어떠한 간세포성 암종도 갖지 않았다. 모든 이식 환자들은 그리고 나서 단일의, 미상의 병리학자에 의해 간 지방을 위하여 등급이 분류되었다. 그 다음에, 간 지방증, 연령, 성별, 체질량지수, C형 간염 바이러스 RNA, C형 간염 바이러스 유전자형, 말기 간 질병 점수를 위한 모델, 만성 알코올 사용, 및 당뇨병들이 간세포성 암종과의 연관성을 위한 단일 변량 및 다변량 분석이 조사되었다. 전체적으로, 간세포성 암종 그룹에서의 69%의 환자들 및 대조군에서의 50%의 환자들이 간 지방증(1+)의 증거를 가졌다. 등급 0과 비교하여 간 지방증의 각각의 등급에 대한 간 세포성 암종의 발생에 대한 오즈 비율은 다음과 같다: 등급 1 (1.61 [0.6-4.3]), 등급 2 (3.68 [1.1-12.8]), 등급 3 또는 4 (8.02 [0.6-108.3]) (P=.03). 단일 변량 분석에서, 증가하는 간 지방증 등급(P=.03), 높은 연령(56세 대 49세; P<.02), 높은 알라닌 아미노 전달 효소(122.5 U/L 대 91.5 U/L; P=.005), 높은 아스파르트산 아미노 전달효소(95.8 U/L 대 57.2 U/L; P=.002), 높은 알파-페토프로테인(113.5 ng/ml 대 11.8 ng/ml; P<.001), 낮은 중간의 C형 간염 바이러스 RNA (239,000 IU/ml 대 496,500 IU/ml; P=.02), 높은 생물학적 말기 간 질병 점수를 위한 모델 점수(21.8 대 20.3; P=.03), 및 간세포성 암종의 위험 사이에 상당한 관련성이 존재하였다. 다변량 분석(multivariate analysis)에서, 연령 (P=.02), 알파-페토프로테인(P=.007), 및 간 지방증(P=.045)은 간세포성 암종과 상당히 관련되었다(6). 저자들은 C형 간염 관련 간경변을 갖는 환자들에서, 간 지방증의 존재는 간세포성 암종의 발생과 독립적으로 관련된다고 결론지었다(8) 만일 간 지방증이 확실히 역전될 수 있으면, 간세포성 암종이 예방될 수 있거나 또는 적어도 C형 간염 및 간 지방증의 결합된 문제의 이러한 죽음의 합병증으로 진행하는 경우들이 거의 존재하지 않을 수 있다는 그럴듯한 증거가 존재한다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0011] 일 양상에서, 본 발명은 2형 당뇨병, 고지혈증, 체중 증가, 비만, 인슐린 저항, 고혈압, 동맥경화증, 지방간 질환들 및 이러한 징후에 이르게 하는 특정 만성 염증 상태들을 포함하는, 대사 증후군들의 다수의 징후들의 치료에 관련된 약학 조성물, 치료 방법, 및 진단 그리고 컴퓨터로 구현가능한 시스템들에 관한 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0012] 본 발명의 부가적인 양상에서, 조성물 및 치료 방법들(수반되는(concomitant) 약학 및/또는 외과 수술, 예를 들면, 루-와이 위 우회술(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)을 수반할 수 있는)은 회장 제동을 활성화하는데, 이는 대사 증후군 징후들을 제어하도록 포유류의 위장관(gastrointestinal tract) 또는 간에 작용하며, 그렇게 함으로써 대사 증후군의 발명으로 야기되는 심혈관 손상(동맥경화증, 고혈압, 지질 축적 등)을 역전하거나 개선한다.

[0013] 이러한 조성물 및/또는 방법들은 독자적으로 사용될 수 있거나 또는 특히 간염을 야기하는 바이러스뿐만 아니라 바이러스 감염에 의해 야기되는 모든 이차 질환 상태들 및/또는 조건들을 치료하기 위한 항 C형 간염 바이러스 제제들 및/또는 항 B형 간염 바이러스 제제들과 같은 항바이러스 제제들을 포함하는 부가적인 생물활성 제제들과 결합하여 사용될 수 있다. 본 발명의 효과는 환자 또는 치료 대상에 상승적이다(synergistic).

[0014] 개선, 재구성 또는 재활의 일차 표적 기관은 간이다. 본 발명은 혈당과 인슐린 레벨, 고지혈증의 조절, 기관 조

직들과 혈관 벽들 내의 감염의 조절을 안정시키는데 유용한 조성물, 치료 방법, 진단, 및 관련 시스템들을 제공한다.

[0015] 본 발명은 또한 C형 간염, B형 간염, 단순 포진 바이러스(Herpes simplex virus)뿐만 아니라 간 내의 염증 및 섬유증 변화를 야기함으로써 포유류에 손상을 야기하는 모든 바이러스를 포함하나 이에 한정되지 않는, 간 내의 염증뿐만 아니라 간의 수많은 이차 질병 상태들을 야기하는 바이러스 감염에서의 사용을 위한 병용(공동 투여) 치료에 관한 것이다. 본 발명의 효과는 상승적이다. 이러한 병용 치료의 일 양상은 바이러스 자체에 대하여 활성인 항바이러스 약물과 함께 회장 제동 호르몬 방출(ileal brake hormone releasing) 요법의 제공을 포함한다. 이는 회장 제동 화합물(회장 제동 호르몬 방출 물질) 또는 항바이러스 및/또는 항암제와 같은 생물활성제와 결합된 조성물들의 투여, 또는 대안으로서, 또는 외과 수술, 예를 들면, 생물활성제와 함께 루-와이 위 우회술과 같은 회장 제동을 활성화하는 방법의 제공을 수반한다. 본 발명의 변용 치료는 간 지방증을 해결하고 그렇게 함으로써 바람직하게는 상승적 방식으로, 섬유증(fibrosis) 또는 간경변을 야기하는 간의 점진적인 손상을 저해하거나 또는 감소시킨다.

[0016] 본 발명은 바이러스 감염의 치유를 포함하는, 효율적인 항바이러스 치료가 이러한 거의 모든 환자에 존재하는 간 지방증을 저해하거나 또는 그렇지 않으면 치료하는 조성물을 필요로 한다는 사실을 제공한다. 이러한 항 간 지방증 치료는 바이러스의 퇴치와 손상된 간의 치료 모두의 기회를 증가시키기 위하여 바이러스에 대하여 활성인 치료제와 효율적으로 결합되어야만 한다. 따라서, 본 발명은 섬유증 및 관련 질병 상태들을 포함하는 간경변 및 간 지방증과 간경변을 포함하는 상태들에 이르게 하는 간의 점진적인 손상의 가능성을 방지하거나, 감소시키거나, 또는 발명을 지연시키도록 사용될 수 있는 치료 방법 및 약학 조성물을 제공한다. 간 지방증은 또한 B형과 C형 간염 바이러스 감염을 포함하는, 수반 간염 바이러스 감염을 갖는 환자들에서 간세포성 암종으로 발전할 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 본 발명의 약학 조성물의 항바이러스 약물과의 조합은 B형 간염과 C형 간염을 갖는 환자들에서 간세포성 암종의 가능성을 방지하거나, 감소시키거나, 또는 발명을 지연시키도록 사용될 수 있다.

[0017] 본 발명의 특정한 일 양상에서, 하루에 약 10그램 또는 그 이하의 투여량의 글루코오스의 신규 제형은 간 지방증을 나타내는 상승된 트리글리세리드(triglyceride), 인슐린 저항 및 상승된 간 효소들을 갖는 환자들에 단기 간 및 장기간 유용한 효과를 갖는다. 식이성(dietary) 글루코오스 및 다른 당들은 지방간의 원인 중에서 두드러지는 트리글리세리드의 제조를 증가시키며, 간 지방증은 바이러스 복제를 위한 보조 경로이다. 식이성 지질이 또한 간에서 축적된다. 본 발명의 제형의 독특한 장 부분 표적-방출 특성들에 의해 장 내의 말단 위치에서 이러한 식이성 물질들의 방출은 2형 당뇨병의 고혈당 정후들을 개선할 뿐만 아니라, 간 내의 지방의 축적을 제어한다는 것이 최근에 알려졌다. 본 발명에 따른 이러한 회장 제동 조성물들은 필요로 하는 환자들에 투여될 때, 모두 루-와이 위 우회술의 효과와 유사한 방법으로 환자의 인슐린 저항을 낮추고, 트리글리세리드를 낮추며, 체중을 감소시키며, HbA1c(당화혈색소, 이하 HbA1c로 표기)를 감소시키며, 만성 간 염증을 낮춘다(알라닌 아미노 전달효소 및 아스파르트산 아미노 전달효소를 감소시킨다).

[0018] 생체지표(biomarker)들을 가능하게 하는 신중한 연구에 의해, 회장 제동 조성물이 환자의 동일한 조직학적 위치 상에 생리학적 및 약학적 활성을 제공하고 루-와이 위 우회술과 동일한 경로에 영향을 미친다는 것은 자명하며, 이들의 생물학적 표적은 회장과 뒤창자(distal intestine)의 L-세포들이다.

[0019] 대안의 실시 예들에서, 본 발명은 루-와이 위 우회술과 유사한 방법으로 식욕의 선택적 조절에 유용한 조성물 및 방법들에 관한 것이다. 예를 들면, 본 발명은 또한, 회장 제동 조성물들(즉, 회장 제동 호르몬 방출 물질들), 바람직하게는, 탄수화물과 지질의 조합을 포함하는 회장 제동 호르몬 방출 물질의 경구용 제형에 관한 것으로서, 이는 특히 인슐린 저항과 지방간을 치료하는데 적용되며, 그 중에서도 B형 간염 및 C형 간염 바이러스를 포함하는, 간염 바이러스들에 대하여 활성인 특정 항바이러스 약제와 함께 상승적이다.

### 발명의 효과

[0020] 따라서, 본 발명은 또한 비알코올성 간 지방증(non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 또는 비알코올성 지방간 질병으로 알려진 간 지방증의 질환 상태들, 장애 및/또는 상태들, 또는 정후들의 신규 제형 및 치료 방법에 관한 것이다. 간 지방증을 위하여 이용 가능한 현재 용인된 치료용 약제가 존재하지 않는다는 것을 이해하여야 하며, 루-와이 위 우회술 및 브레이크(Brake, 이하 Brake로 표기) 제형 모두 지금까지 발견된 최대의 유익한 치료를 포함한다는 것을 이해하여야 한다.

## 도면의 간단한 설명

[0022]

도 1은 본 발명에 따른 조성물이 투여된 환자의 C형 간염 바이러스 수가 100K로 급속히 감소된 것을 도시한다.

도 2는 본 발명에 따른 회장 제동 조성물(제형 II)의 투여 후에 간 파라미터들에 대한 효과를 도시한다. 6개월 동안의 투여는 뒤따르는 4가지 간 파라미터들 중 3가지에 대한 실질적인 영향을 도시한다.

도 3은 리바비린/페길화 인터페론으로 처리된, C형 간염, 유전자형 1a TC를 치료하도록 첨가된 Apheline II (제형 II)의 효과를 도시한다. 도면은 페길화 인터페론과 리바비린의 표준 치료 요법과 결합된 본 발명에 따른 제형으로 바이러스 역가(viral titer)에서의 실질적인 감소를 나타낸다.

도 4는 24개월의 기간 동안에 페길화 인터페론과 리바비린과 결합된 제형 II의 조합으로 치료된 환자의 간 파라미터들에 대한 효과를 도시한다.

도 5는 24개월의 기간 후에 위의 도 4로부터의 환자의 체중에 대한 효과를 도시한다. 환자는 그 기간 동안 20파운드 이상이 감소된 것에 유의하여야 한다.

도 6은 24개월의 총 치료 후에 알파-페토프로테인에 대한 회장 제동 화합물과 바이러스 병용 치료에 대한 효과를 도시한다.

도 7은 회장 제동 조성물(제형 II)에 대한 12개월의 치료 후에 C형 간염 역가 대한 효과를 도시한다.

도 8은 회장 제동 조성물(제형 II)에 대한 12개월의 치료 후에 환자(도 7과 동일한 환자) 상의 알파-페토프로테인에 대한 효과를 도시한다.

도 9는 간 효소들이 또한 회장 제동 조성물(제형 II)에 대한 12개월의 치료 후에 간 지방증의 치유, 개선 및 감염의 감소와 일치하는, 감소하는 것을 도시한다.

도 10은 식사 및 비만 축에서 조절 기관들의 중심에서 문맥계 및 간을 명확하게 위치시키는 회장 제동 경로들의 요약의 다이어그램을 도시한다. 회장 제동 경로가 제어불능이고 과식이 가속될 때 이러한 호르몬 경로들의 제어는 비만, 지방간 질병, 및 동맥경화증과 같은 대사 증후군 정후들에 이르게 한다. 지방간 감소는 섬유증, 간지방증 및 간세포성 암종의 전구체이다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023]

본 발명을 설명하기 위하여 다음의 용어들이 사용될 것이다. 용어가 여기서 구체적으로 정의되지 않는 경우에, 용어는 그것의 사용의 맥락에서, 통상의 지식을 가진 자들이 이해할 수 있는 것과 같이 그 의미가 부여되어야 한다.

[0024]

값들의 범위가 제공될 때, 각각의 사이(intervening) 값은 달리 설명되지 않으면(본 발명의 범위 내에 포함되는 각각의 탄소 원자 수가 제공되는 경우에서 탄소 원자의 수를 포함하는 그룹의 경우에서와 같이) 그러한 범위의 상한과 하한 사이의, 하한의 유닛의 10분의 1까지, 그리고 그러한 정해진 범위 내의 달리 정해지는, 또는 사이의 값은 본 발명 내에 포함된다. 그러한 작은 범위들의 상한 및 하한은 작은 범위들 내에 독립적으로 포함될 수 있고 또한 정해진 범위에서의 구체적으로 제외된 어떠한 제한에 따라, 또한, 본 발명의 범위 내에 포함된다. 정해진 범위가 한계들 중 하나 또는 모두를 포함할 때, 그러한 의도되는 제한들 모두를 제외한 범위들이 또한, 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0025]

용어 "환자" 또는 "대상"은 본 발명을 통하여 본 발명에 따른 조성물로, 예방 치료(prophylactic treatment, prophylaxis)를 포함하는 치료가 제공되는, 실험실 동물(쥐(rat), 마우스 등) 이외의 가축 및 바람직하게는 사람을 포함하는, 동물, 일반적으로 포유류를 설명하도록 문맥 내에서 사용된다.

[0026]

인간 환자와 같은 특정 동물에 특이적인 그러한 감염들, 조건들 또는 질병 상태들을 위하여, 용어 환자는 그러한 특정 동물을 언급한다.

[0027]

용어 "화합물"은 본 명세서 내에 개시되고 일반적으로 단일 제제 또는 약학적으로 수용 가능한 그것들의 염들, 혹은 여기서 달리 설명되지 않는 한 약학적으로 수용 가능한 그것들의 염들, 일반적으로 약물을 포함하는, 생물활성 제제 또는 약물을 의미하는 어떠한 특정 화합물이다. 화합물들은 의도되는 생리학적 효과를 생산하기 위한 유효량 내에 포함된다. 본 발명에 따른 특정 화합물들은 2형 당뇨병, 간 지방증, 간경변, 지방간 및 간세포성 암종과 같은 이차 조건들을 치료하거나, 또는 발생 조건의 가능성을 감소시키거나 치료들을 진행하도록 직접적

으로 바이러스 감염들(예를 들면 B형 및/또는 C형 간염)을 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 약학적으로 수용 가능한 염들은 또한, 본 발명에서의 사용을 위한 화합물들을 포함한다.

[0028] 맥락 내에 사용될 때 용어 "효과적인"은 그것의 사용의 맥락에서 의도되는 결과를 생산하도록 사용되는 화합물 또는 조성물의 어떠한 양을 의미하여야 한다. 본 발명에 따른 생물활성 제제들의 경우에서, 용어 "효과적인"은 일반적으로 항바이러스 활성을 포함하는, 제제와 관련된 의도되는 생리학적 효과를 생산할 화합물의 치료상 유효량을 언급한다. 간염, 간 지방증의 치료의 경우에서, 화합물 또는 조성물 및/또는 생물활성 제제의 유효량은 제제를 투여함으로써 치료되는 상태를 치료하는데 효과적인 양이다.

[0029] 용어 "간염(hepatitis)"은 기관의 조직 내의 염증성 세포들의 존재를 특징으로 하는 간에 대한 손상을 나타내는 간 상태를 설명한다. 상태는 자기 제한적일 수 있고 스스로 치유될 수 있거나, 또는 간의 상흔이 진행될 수 있다. 간염은 6개월 이하로 진행할 때 급성이고 6개월 이상 지속할 때 만성이다. 간염 바이러스들로 알려진 바이러스들의 그룹은 원칙적으로 전 세계적으로 간 손상의 대부분의 경우에 책임이 있다. 간염은 감염된 사람이 병이 들었다고 느끼지 않을 때 준 임상 과정을 운영할 수 있다. 환자는 질병이 간 기능들을 손상시킬 때 병이 나거나 증상이 보이게 된다.

[0030] 간염은 A형부터 E형까지의 간염(A, B, C, D 및 E, 95% 이상의 바이러스가 특히 B형 간염 및 C형 간염을 포함하는, 간염을 야기한다), 단순 포진, 거대세포바이러스(Cytomegalovirus), 엠스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus), 황열병바이러스(yellow fever virus), 아데노바이러스(adenoviruses)를 포함하는, 바이러스 감염들; 톡소플라스마(toxoplasma), 렙토스피라(Leptospira), Q열과 록키산 홍반열(Q fever and rocky mountain spotted fever)뿐만 아니라, 그 중에서도 알코올, 그 중에서도 벼성들에서의 아마나타(amanita) 독소, 4염화탄소(carbon tetrachloride), 아위(asafetida)을 포함하는 독소들, 파라세타몰(paracetamol), 아목시실린(amoxicillin), 항결핵 약물들, , antituberculosis medicines, 미노사이클린(minocycline) 여기서 설명되는 것과 같은 다른 다양한 물질들을 포함하는 약물들을 포함하는 비-바이러스성 감염들로부터의 간염을 포함한다.

[0031] 용어 "C형 간염 바이러스(Hepatitis C Virus 또는 HCV)"는 C형 간염 바이러스의 다양한 균주를 설명하기 위하여 사용된다. C형 간염 바이러스는 간염을 야기할 수 있는 일부 바이러스들 중 하나이다. 이는 다른 통상의 간염 바이러스들(예를 들면, 그중에서도, A형 간염 또는 B형 간염)과 관련되지 않는다. C형 간염 바이러스는 바이러스들의 플라비바이러스과(Flaviviridae family)의 바이러스이다. 이러한 바이러스 과의 다른 구성원들은 황열병과 맹기열(dengue)을 야기하는 바이러스들을 포함한다. 이러한 과에 속하는 바이러스들은 유전 물질로서 모두 RNA를 갖는다. 모든 C형 간염 바이러스는 외부 코트(엔벨로프)로 구성되고 바이러스가 세포들 내에서, 특히 간 세포들 내에서 복제하도록 허용하는 효소들과 단백질들을 포함한다. 이러한 기본 구조가 모든 C형 간염 바이러스에 공통적이나. 서로 다른 유전 프로파일(유전자형)들을 갖는 적어도 6종류의 독특하게 구별되는 균주가 존재한다. 본 발명에 따른 C형 간염 바이러스의 치료는 위에서 설명된 6종류 또는 그 이상의 균주뿐만 아니라, 약물 저항성 및 다수의 약물 저항 균주인 관련 균주들을 포함하는, C형 간염 바이러스의 모든 균주들에 관한 것이다. 미국에서는, 유전자형 1이 C형 간염 바이러스의 가장 일반적인 형태이다. 단일 유전자형 내에서도, 동일한 변형들(예를 들면, 유전자형 1a 및 1b)이 존재할 수 있다. 유전자형은 치료를 안내하는데 중요한 것으로 여겨지는데 그 이유는 일부 바이러스 유전자형들은 다른 것보다 치료에 더 반응하기 때문이다. C형 간염 바이러스 유전적 다양성을 백신이 모든 유전자형에 대하여 보호해야만 하기 때문에 효과적인 백신을 개발하는데 어려웠던 한가지 이유이다.

[0032] "C형 간염 바이러스 감염" 또는 "C형 간염 감염"은 C형 간염 바이러스에 의해 야기되는 간의 감염이다.

[0033] 용어 "상승작용(synergy)" 또는 "상승적(synergic)"은 간 기능(예를 들면, 바이러스 감염 또는 간염 마커(marker)들을 모니터하거나 또는 간 지방증을 모니터하는데 있어서 간 부하)에 의해 입증되는 것과 같은 바이러스 저해 및/또는 간 지방증, 간경변 및/또는 간세포성 암에서의 효과 또는 결과, 또는 정상, 치유, 치유율로의 더 신속한 회복의 제공을 언급한다. 따라서, 만일 회장 제동 화합물의 투여를 항바이러스 화합물 또는 본 발명에 의한 화합물과 결합되면, 상승적 결과는 두 치료요법의 결합으로부터 예상될 수 있는 더한 결과보다 큰 결과이다. 특정 화합물 또는 치료를 위한 상승적 결과는 사용되는 화합물 또는 조성물의 투여량의 단순히 두 배로부터 예상될 수 있는 더한 결과 또는 효과보다 크게 발생하는 결과이다. 예로서(및 제한되지 않고), 바이러스 부하 감소를 위하여, 부가적으로 바이러스 역가들에서 1 또는 2 로그 감소를 제공할 것이며, 반면에 상승작용은 바이러스 역가들에서 3 또는 4 로그 감소를 제공한다. 간 효소들의 경우에 있어서, 일반적으로 적어도 하나의 간 효소(알라닌 아미노 전달효소(alanine amino transferase 또는 ALT), 아스파르트산 아미노 전달효소(aspartate amino transferase 또는 AST), 감마-글루타밀 트랜스펩티다아제(gamma-glutamyl transpeptidase 또

는 GGTP) 및 알파 페토프로테인(alpha fetoprotein 또는 AFP)) 및 바람직하게는 적어도 두 가지, 적어도 세 가지 및 바람직하게는 모든 4가지 간 효소에 대한 약 25%의 감소 및 상승작용을 제공하는 가성성(additivity)은 적어도 하나(간 효소들의 적어도 2가지, 3가지, 4가지)의 간 효소 내의 75-100% 감소를 제공한다.

[0034] 용어 "간 지방증(hepatic steatosis 또는 steatohepatitis)"은 감염이 간 내의 지방의 축적에 의해 야기되는 간의 상태를 설명하도록 사용된다. 간 지방증은 비알코올성 지방간 질병("지방간" 또는 "지방간 질병")으로서 알려진, 간 질병의 그룹의 일부이다. 비알코올성 지방간 질병은 과도한 알코올 남용에 기인하지 않는 간의 지방 감염이나, 대신에 인슐린 저항과 대사 증후군에 관련되며, 다른 인슐린 저항 상태들(예를 들면, 2형 진성 당뇨병(diabetes mellitus)에 영향을 미치는 본 발명에 따른 치료들에 반응한다. 간 지방증은 비알코올성 지방간 질병의 가장 심각한 형태이며, 간경변의 주요 원인으로 간주된다. 본 발명은 모든 지방간 질병, 특히 간 지방증을 포함하는 비알코올성 지방간 질병을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0035] 비록 바이러스 감염 이외의 원인이 항상 알려지지는 않으나, 간 지방증은 또한 비만, 높은 콜레스테롤과 트리글리세리드들 및 당뇨를 포함하는 특정 다른 조건들에 관련되는 것으로 보인다. 조직학적으로, 간 지방증을 위한 치료는 그러한 근본적인 질병들의 제어를 수반한다. 단독으로 또는 항바이러스 제제들 및/또는 항암제들과 결합되는, 본 발명에 따른 회장 제동(회장 제동 호르몬 방출) 조성물들은 특히 이러한 질병 상태들 또는 조건들이 바이러스 감염, 특히 B형 간염 또는 C형 간염 바이러스 감염에 이차로 발생할 때, 비알코올성 간 지방증, 비알코올성 지방간 질병 및/또는 간경변뿐만 아니라 간암(간세포성 암종)의 가능성을 치료하거나 및/또는 감소시킨다.

[0036] 간 지방증은 대부분 공통으로 중년의, 과체중 또는 비만이고, 높은 콜레스테롤과 트리글리세리드를 갖거나 또는 당뇨병을 갖는 사람들에 영향을 미친다. 이러한 조짐에도 불구하고, 간 지방증은 이러한 위험 인자들이 없는 사람들에 발생할 수 있다. 높은 콜레스테롤과 고혈압과 함께 과도한 신체 지방은 또한 대사 증후군이라 불리는 조건의 징후이다. 이러한 조건은 인슐린 저항과 밀접하게 관련된다.

[0037] 많은 사람이 갖는, 간 내의 과도한 지방과 함께, 원칙적으로 바이러스 감염을 포함하는 몇몇 다른 요인들이 간 손상의 원인이 될 수 있고 개인들을 위험에 이르게 한다. 이들은 다음과 같다:

[0038] • 신체가 그래야만 하는 방법으로 당(글루코오스)을 사용할 수 없는 것을 의미하는, 인슐린에 대한 저항. 정상적으로, 신체는 당이 포함된 식사 후에 인슐린을 만든다. 인슐린은 추가적인 당이 근육과 간에 들어가도록 돋는다. 이러한 방법으로 신체가 인슐린에 반응하지 않으면, 혈액 내의 당 레벨은 높을 것이다. 이것이 개인이 발생하는 2형 당뇨병의 기회를 증가시킬 수 있는 인슐린 저항의 이유이다.

[0039] • 간이 지방을 만드는 이유 및 창자에 의해 전달된 지방으로의 간의 작용의 변화들.

[0041] 간 지방증의 원인이 되는 것으로 알려진 다른 요인들은 다음과 같다:

[0042] • 공장 우회(jejunal bypass) 수술 또는 담도췌장 전환술(bilopancreatic diversion)과 같은, 창자, 위 또는 상기 모두를 단축하는 수술들.

[0043] • 장기간 동안 영양을 받기 위한 공급관(feeding tube) 또는 다른 방법의 사용

[0044] • 아미오다론(amiodarone), 글루코코티코이드(glucocorticoid)들, 합성 에스트로겐들, 및 타목시펜(tamoxifen)을 포함하는, 특정 약물들의 사용.

[0045] 간 지방증은 특히 C형 간염 또는 B형 간염과 같은 바이러스에 감염된 경우에, 일반적으로 시간이 지남에 따라 악화된다. 이러한 이유 때문에, 환자는 질병이 간이 작용하는 방법(간 기능)에 영향을 미치기 시작하는 시점으로 진행할 때까지 어떠한 징후도 갖지 않을 수 있다. 간 손상이 악화됨에 따라, 피로, 체중 감소, 및 쇠약과 같은 징후들이 발생할 수 있다. 간 지방증이 징후들을 야기하기에 충분한 정도로 악화되는데 오랜 시간이 걸릴 수 있다. 바이러스 감염이 관련되지 않은 일부 제한된 경우에, 상태의 진행은 중간될 수 있고 치료 없이도 스스로 역전될 수 있다. 그러나 다른 경우, 특히 바이러스 감염이 관련된 경우에, 간 지방증은 천천히 악화되고 간의 반흔을 야기할 수 있는데, 이는 간경변 및 특정 경우에 간세포성 암종에 이르게 한다. 간경변에서, 간 세포들은 반흔 조직에 의해 대체되었다. 더 많은 간이 반흔 조직이 될수록, 간은 경화되고 정상적인 기능을 중단한다.

[0046] 용어 "간의 경변" 또는 "간경변"은 간 기능의 점진적인 상실에 이르게 하는, 섬유질 반흔 조직뿐만 아니라 재생 결절(regenerative module, 손상된 조직이 재생되는 과정의 결과로서 발생하는 혹(lump)들)에 의한 간 조직의

대체를 특징으로 하는 만성 간 질병을 설명하는데 사용된다. 간경변은 지방간 질병, 특히 간 지방증뿐만 아니라, 알코올중독 그리고 또한 간지방증을 야기하는 낮은 수준의 감염을 야기하는 B형 간염과 C형 간염에 의해 가장 일반적으로 야기되나, 다른 많은 가능한 원인을 갖는다. 일부 경우들은 특발성(idiopathic), 즉, 원인이 알려져 있지 않다. 복수(ascites, 복강 내의 체액 저류)가 간경변 말기의 가장 흔한 합병증이며 열악한 생활, 감염 위험의 증가, 및 장기간의 빈곤과 관련된다. 잠재적으로 생명을 위협하는 다른 합병증들은 간성 뇌증(hepatocerebralopathy, 의식장애와 혼수상태) 및 식도 정맥류(esophageal varix)의 출혈이다. 본 발명 이전에, 간 지방증과 증가하는 간경변은 한번 발생하면 일반적으로 되돌릴 수 없으며, 치료는 진행과 합병증의 예방에 초점을 맞추는 것으로 알려졌다. 간경변의 후기 단계에서, 유일한 선택은 간 이식이다. 본 발명은 간염 바이러스 감염(특히 C형 간염 및/또는 B형 간염을 포함하는)에 이차적인 간경변이 본 발명의 특정 대상이나, 그 병인학(etiology)과 관계없이 간경변의 가능성을 제한하거나 감소시키거나 또는 간경변을 치료하도록 사용될 수 있다.

[0047] 여기서 사용되는 것과 같은, 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료" 등은 2형 당뇨병, 고지혈증, 체중 증가, 비만, 인슐린 저항, 고혈압, 동맥경화증, 지방간 질환들 및 그중에서도 이러한 징후에 이르게 하는 특정 만성 염증 상태들을 포함하는, 대사 증후군들의 가능성(예방)의 치료, 저해, 또는 감소를 포함하는, 본 발명의 화합물들이 투여될 수 있는 환자에 익을 제공하는 모든 작용을 언급한다. 부가적인 양상들에서, 본 발명은 B형 간염과 C형 간염 바이러스 감염을 포함하는 바이러스 감염뿐만 아니라, 간 지방증, 간경변, 지방간과 간세포성 암종을 포함하는 그러한 바이러스 감염들과 관련된 이차 질병 상태들 및/또는 조건들의 치료, 저해 또는 감소에 관한 것이다. 병용 제제들 또는 병용 치료요법으로의 치료들(예를 들면, 회장 제동 호르몬 방출 화합물과 항바이러스 제제 및/또는 항암제들 또는 루-와이 위 우회술과 결합되는 항바이러스 제제들 및/또는 항암제들)은 본 발명의 바람직한 실시 예들을 나타낸다.

[0048] 용어 "회장 제동 조성물" 또는 "회장 제동 호르몬 방출 조성물"은 회장 내의 측정가능한 호르몬 방출을 유도하고 회장으로부터의 피드백 또는 인슐린 분비의 회장 관련 자극 또는 글루카곤(glucagon) 분비의 저해, 또는 인슐린 저항을 차단하거나 감소시키고 글루코오스 내성을 증가시키는 것과 같은 다른 효과를 유도하는데 효과적인 영양 물질의 어떠한 양을 포함하는 "영양 물질의 회장 호르몬-자극 양(또한 "회장 제동 호르몬 방출 물질" 또는 "회장 제동 화합물"로서 설명되는)"을 포함하는 화합물 또는 조성물을 설명하는 맥락으로 사용된다. 본 발명에 상용되는 회장 제동 화합물은 문제가 되는 특정 영양소, 원하는 투여 효과, 칼로리 흡수를 최소화하는 원하는 목표, 및 회장 제동 호르몬 방출 물질이 투여되는 대상의 특징과 같은 요인들에 따라 투여에서 매우 다양할 수 있다. 본 발명에 따른 회장 제동 조성물들 내에 포함되는 바람직한 회장 제동 화합물들/회장 제동 호르몬 방출 물질들은 당들, 유리지방산들, 지질들, 폴리펩티드들, 아미노산들, 및 소화 상에서 당들, 유리지방산, 지질들, 폴리펩티드들, 또는 아미노산들을 생산하는 조성물들 또는 그것들의 조합을 포함한다. 본 발명의 바람직한 양상들에서, 회장 제동 화합물/회장 제동 호르몬 방출 물질은 글루코오스, 프럭토오스, 액상과당(high fructose corn syrup) 및 그것들이 혼합물들이며 선택적으로 견과유(nut oil, 땅콩, 캐슈(cashew), 호두, 페칸(pecan), 브라질 호두 등과 같은 다양한), 코코넛, 팜 오일, 옥수수 오일, 콕, 올리브 오일, 피마자(castor), 깨, 어류 오일(오메가 3, 올레산(oleic acid) 및 파생되는 간유(liver oil)들) 및 그것들의 혼합물을 포함하는 그룹으로부터 선택되는, 일반적으로 안전한 것으로 인정된(GRAS) 지질 또는 트리글리세리드인데, 상기 회장 제동 호르몬 방출 물질의 전체 양은 약 500 mg 내지 약 12.5 그램, 약 500 mg 내지 약 7.5 그램, 약 1 그램 내지 약 5 그램, 약 500 mg 내지 약 6 그램, 500 mg 내지 약 3 그램, 500 mg 내지 약 2 그램이다. 예를 들면, 본 발명의 바람직한 양상들에서, 회장 제동 화합물로서 D-글루코오스의 적어도 약 500 mg의 D-글루코오스가 사용되며, 특히 바람직한 회장 호르몬-자극 양은 약 7.5-8 그램 내지 약 12-12.5 그램 사이(바람직하게는 약 10 그램)이다.

[0049] 회장 제동 호르몬 방출 물질 조성물은 따라서 단독으로 또는 오일들(면실(cottenseed)과 같은 식물성 오일, 견과, 야자, 옥수수 전분, 새싹, 올리브, 피마자, 깨의 다양한 종류로부터의 오일, 오메가 3, 올레산 및 파생되는 간유를 포함하는 어류 오일들을 포함하나 이에 한정하지 않는)과 결합되는 글루코오스 또는 관련 당(덱스트로오스(dextrose), 수크로오스(sucrose), 프럭토오스(fructose)를 포함하나 이에 한정되지 않는)의 유효량을 포함한다. 본 발명의 실시 예에서, 오일들은, 오일들이 포함될 때, 유화도어야(emulsified) 하고 유화 형태로 고형화되도록 허용되어야만 하며, 그리고 나서 회장 내의 방출을 위하여 코팅된다. 본 발명의 회장 제동 조성물(Brake<sup>TM</sup>)이 여기에 설명된 것과 같은 글루코오스와 오일 성분들을 포함하도록 생산될 때, 이러한 조성물들의 각각의 비율은 10% 중량부터 90% 중량까지 다양하다. 실제로, 본 발명자들에 의해 두드러진 글루코오스 제형, 두드러진 오일 제형, 및 글루코오스와 오일의 약 50:50 혼합물을 생산하는 것이 제안되는데, 이는 전체가 본 발명의 범위 내에 포함되는데, 그 이유는 최적 제형들 및 그것들의 조합은 회장 제동의 생체지표 및 간 지방증의 생

체지표에 대한 직접적인 영향에 의해 정의될 수 있기 때문이다.

[0050] 본 발명에 따른 회장 제동 조성물 내에 포함되는 영양 물질(회장제동 화합물)의 회장 호르몬-자극 양에 더하여, 조성물은 또한 "식이 성분들"을 포함하는데, 이는 글루코오스, 지질들 및 여기에 포함되는 다른 성분들에 더하여(예를 들면, 글루코오스, 지질들, 및 위에서 설명된 것과 같은 다른 영양 성분들의 마이크로캡슐화와 같은), 여기서 달리 설명되지 않는 한 예를 들면, 모두 종래에 알려져 있는, 생균 박테리아를 포함하는, 다수의 다른 제제들 중에서도, 알팔라 잎, 클로렐라 조류, 클로로필린과 보리풀 쥬스 농축액을 포함하는 다른 복합 당질 및 영양 성분들을 포함하는 성분들과 같은, 자체로 회장 제동 상에 영향을 입증하거나 또는 대안으로서 회장 제동 상에 글루코오스 및/또는 지질들이 갖는 영향을 향상시키는 모든 자연 물질을 포함한다.

[0051] 본 발명에서의 사용을 위한 조성물은 바람직하게는 글루코오스, 지질들 및 약 6.8과 약 7.5 사이의 pH 값들에서 이러한 활성 조성물들을 방출시키도록 제형화된 식품 성분을 포함하는데, 이는 지속적인 방출을 허용하고 뒤창자(distal intestine)의 회장 제동에서 상기 약물들의 활성을 표적으로 한다. 제약을 위하여 사용된 종래의 제형 전략들은 약 6.8 pH 값들에서의 방출을 표적으로 하지 못하는데, 이에 의해 L-세포들과 회장 제동의 위치보다 창자의 다른 부분에서 상기 제약을 방출한다. 용해된 캡슐화 조성물들은 만성 감염, 대사 증후군의 일차 전달자 및 비만과 2형 당뇨병의 궁극적인 발생과 관련된 바람직한 음식물 글루코오스이다. 본 발명에 따른 캡슐화 조성물의 사용은 글루코오스에 대한 식욕을 감소시키는데, 이는 대사 증후군을 갖는 환자에 유익하며, 그렇게 함으로서 인슐린 저항과 감염 모두를 낮추며 대사증후군, 및 2형 당뇨병, 고지혈증, 체중 증가, 비만, 인슐린 저항, 고혈압, 동맥경화증, 지방간 질환들 및 이러한 징후에 이르게 하는 특정 만성 염증 상태들을 포함하는, 관련 질병 상태들 및/또는 조건들에 유익하다. 부가적인 양상들에서, 위의 조성물들은 단독으로 사용될 수 있거나 또는 B형 간염과 C형 간염 바이러스 감염을 포함하는 간 바이러스 감염뿐만 아니라, 여러 질병 상태 중에서도 간 지방증, 간경변, 지방간과 간세포성 암을 포함하는 그러한 바이러스 감염들과 관련된 이차 질병 상태들 및/또는 조건들을 포함하는, 간 바이러스 감염을 치료하기 위하여, 항바이러스 제제들로의 제형을 포함하는, 항바이러스 제제들과 공동 투여될 수 있다.

[0052] 본 발명에 따른 치료 방법들은 대사 증후군과 관련 조건들 및/또는 질병 상태들의 제어뿐만 아니라 B형 간염과 C형 간염 바이러스 감염, 및 간 지방증, 간경변, 지방간과 간세포성 암종을 포함하는 그러한 감염들과 때때로 관련되는 이차 질병 상태들 및/또는 조건들의 치료로서, 부수적으로 또는 뒤따르는 루-와이 위 우회술 시술을 포함하거나 또는 포함하지 않을 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시 예에서, 대부분의 치료 양상은 상기 캡슐화된 조성물들 단독으로 제어가 어려운 경우를 위한 전용으로 루-와이 위 우회술 수술의 사용과 함께, 단독으로 또는 항바이러스 제제들과 결합하여, 개시된 회장 제동 조성물들의 경구 사용으로 가능할 수 있다.

[0053] 본 발명의 바람직한 실시 예에서, 마이크로캡슐화 글루코오스, 지질 및/또는 아미노산들을 포함하는 약 2,000 내지 약 10,000 mg, 바람직하게는 약 3,000 내지 약 10,000 mg, 약 7,500 내지 약 10,000 mg의 약학 조성물이 크기를 증가시키는 투여량으로 회장 제동을 활성화하며 하나 또는 그 이상의 다음의 증후군을 치료한다: 고지혈증, 체중 증가, 비만, 인슐린 저항, 고혈압, 동맥경화증, 지방간 질환들 및 만성 감염 상태들. 대안의 실시 예들에서, 여기서 달리 설명되지 않는 한 회장 제동 조성물들은 B형 간염과 C형 간염 바이러스 감염을 포함하는 간염 바이러스 감염들뿐만 아니라, 다른 질병 상태들 또는 조건들 중에서도 간 지방증, 간경변, 지방간과 간세포성 암종을 포함하는 그러한 감염들과 때때로 관련되는 이차 질병 상태들 및/또는 조건들을 치료한다.

[0054] 본 발명에 다른 다양한 실시 예들에서, 개시된 제형들 및 조성물들은 상표가 등록된 Aphieline으로서 설명되었다. 회장 제동 호르몬 방출 물질들의 다른 상표 등록 명칭은 Brake이다. 본 발명의 조성물들은 단독으로 사용될 수 있거나 또는 통상적으로 당뇨병, 고지혈증, 동맥경화증, 비만, 인슐린 저항, 또는 만성 감염과 같은 대사 증후군의 특정 징후들을 치료하기 위하여 사용되는 약물들 및/또는 B형 간염 및/또는 C형 간염 감염의 치료를 위하여 사용될 수 있는 항바이러스 화합물들과 결합하여 사용될 수 있다. 조합의 이득은 단일 제제보다 광범위한 스펙트럼의 대사 증후군의 치료를 위한 작용 및, 그것의 조성물들을 넘는 조합의 부가적인 효능이다. 예를 들면, 본 발명의 치료의 조성물들 및 방법들은 비구아니드 항고혈당 제제(biguanide antihyperglycemic agent, 예를 들면, 메트포르민(metformin); DPP-IV 저해제들(예를 들면, 빌다글립틴(Vildagliptin), 시타글립틴(Sitagliptin), 두토글립틴(Dutogliptin), 리나글립틴(Linagliptin) 및 삭사글립팅(Saxagliptin); TZD들 또는 티아졸리디네이트(Thiazolidinedione, 또한 PPAR에 활성인 것으로 알려진)들, 예를 들면, 피오글리타존(pioglitazone), 로시글리타존(rosiglitazone), 리보글리타존(rivoglitazone), 알레글리타자르(aleglitazar) 및 PPAR-결핍(sparing) 제제들 MSDC-0160, MSDC-0602; 아카보스(acarbose)를 포함하나 이에 한정되지 않는 알파글루코오스분해효소(alpha glucosidase) 저해제(아카보스, 미글리톨(Miglitol), 및 보글리보스(Voglibose)의 지연 방출 물질을 포함하는); TTP399 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 글루코키나아제(Glucokinase) 활성제

들; HMG-CoA 환원효소 저해제들(정의되는 스타틴(statin) 경로 상에 또는 HMG-CoA 환원효소 저해에 의해 작용하는 것으로 고려되는 유사한 제제들의 예는 아토르바스타틴(atorvastatin), 심바스타틴(simvastatin), 로바스타틴(lovastatin), 세루바스타틴(ceruvastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 피타바스타틴(pitavastatin)); 안지오텐신(angiotensin) II 저해제들(AII 저해제들, 예를 들면, 발사르탄(Valsartan), 올메사르탄(Olmesartan) 칸데사르탄(Candesartan), 이르베사르탄(Irbesartan), 로사르탄(Losartan), 텔미사르탄(Telmisartan) 등); 실데나필(sildenafil, 비아그라(Viagra), 바르데나필(vardenafil, 레비트라(Levitra) 및 타달라필(Tadalafil, 시알리스(Cialis)<sup>®</sup>)와 같은 포스포디에스테라아제(phosphodiesterase) 5형 저해제(PDE5 저해제); 로르카세인(Lorcaserin) 및 토피라메이트(Topiramate)를 포함하는 Brake<sup>TM</sup>과의 조합으로부터 이익을 얻을 수 있는 항비만조성물들;과 같은 약물의 공동 투여를 사용할 수 있다. 내장 생물군 상에 효과적으로 작용할 조합들은 약 7.0 내지 7.4의 pH에서 회장 내의 간 박테리아를 방출하는 pH 캡슐화된 프로바이오틱 생물들을 포함하며, 이러한 pH 캡슐화된 프로바이오틱 박테리아는 나아가 리나클로티드(linaclotide)와 같은 과민성 대장을 위한 치료 또는 강한 항바이러스 치료에 의한 붕괴 후에 목적이 박테리아 군을 복원하는 것인 항생제와 결합될 수 있다. 항 B형 간염 및 항 C형 간염 제제를 포함하는 항바이러스제는 여기서 달리 설명되지 않는 한, 예를 들면, 헤프세라(Hepsera, 아데포비어 디피복실(adefovirus dipivoxil)), 라미부딘(lamivudine), 엔테카비어(entecavir), 텔비부딘(telbivudine), 테노포비어(tenofovir), 엠휴리시타빈(emtricitabine), 클레보딘(clevudine), 발토리시타빈(valtoricitabine), 암독소비르(amdoxovir), 프라데포비르(pradefovir), 라시비르(racivir), BAM 205, 니타족사니드(nitazoxanide), UT 231-B, 베이(Bay, 이하 Bay로 표기) 41-4109, EHT899, 자닥신(zadaxin, 티모신 알파-1(thymosin alpha-1) 및 B형 간염 감염들과 리바비린을 위한 그것들의 혼합물들, 페길화 인터페론, 보세프레비어, 다클라타비어, 아수나파비어, INX-189, FV-100, NM 283, VX-950(텔라프레비어), SCH 50304, TMC435, VX-500, BX-813, SCH503034, R1626, ITMN-191 (R7227), R7128, PF-868554, TT033, CGH-759, GI 5005, MK-7009, SIRNA-034, MK-0608, A-837093, GS 9190, GS 9256, GS 9451, GS 5885, GS 6620, GS 9620, GS9669, ACH-1095, ACH-2928, GSK625433, TG4040 (MVA-HCV), A-831, F351, NS5A, NS4B, ANA598, A-689, GNI-104, IDX102, ADX184, ALS-2200, ALS-2158, BI 201335, BI 207127, BIT-225, BIT-8020, GL59728, GL60667, PSI-938, PSI-7977, PSI-7851, SCY-635, TLR9 아고니스트, PHX1766, SP-30 및 C형 간염 감염들을 위한 그것들의 혼합물들을 포함한다.

[0055]

용어 "항-C형 간염 제제" 또는 "항 C형 간염 바이러스 제제"는 본 명세서에서 C형 간염 바이러스 및/또는 C형 간염 바이러스 감염의 이차 질병 상태들 및/또는 조건들의 치료에 사용될 수 있는 제제를 설명하기 위하여 사용되며 리바비린, 페길화 인터페론, 보세프레비어, 다클라타스비어, 아수나파비어, INX-189, FV-100, NM 283, VX-950(텔라프레비어), SCH 50304, TMC435, VX-500, BX-813, SCH503034, R1626, ITMN-191 (R7227), R7128, PF-868554, TT033, CGH-759, GI 5005, MK-7009, SIRNA-034, MK-0608, A-837093, GS 9190, GS 9256, GS 9451, GS 5885, GS 6620, GS 9620, GS9669, ACH-1095, ACH-2928, GSK625433, TG4040 (MVA-HCV), A-831, F351, NS5A, NS4B, ANA598, A-689, GNI-104, IDX102, ADX184, ALS-2200, ALS-2158, BI 201335, BI 207127, BIT-225, BIT-8020, GL59728, GL60667, PSI-938, PSI-7977, PSI-7851, SCY-635, TLR9 아고니스트, PHX1766, SP-30 및 그것들의 혼합물, 특히 리비바린과 결합하는 하나 또는 그 이상의 위의 물질들을 포함한다. 본 발명에서 사용될 수 있는 항-C형 간염 바이러스 제제들은 본 발명에 의해 회장 내의 방출을 위하여 제형화된, 회장 제동 조성물의 유효량을 포함하는 약학 조성물들로 제형화될 수 있으며 여기서 달리 설명되지 않는 한 즉각(immediate) 방출 및/또는 지속(sustained) 방출 및/또는 제어 방출 조성물들 및/또는 항-C형 간염 제제의 조성물을 포함할 수 있다.

[0056]

용어 "항 B형 간염 제제" 또는 "항 B형 간염 바이러스 제제"는 본 발명에서 B형 간염 바이러스의 치료에 사용될 수 있는 제제를 설명하도록 사용되며 헤프세라(아데포비어 디피복실), 라미부딘, 엔테카비어, 텔비부딘, 테노포비어, 엠휴리시타빈, 클레보딘, 발토리시타빈, 암독소비르, 프라데포비르, 라시비르, BAM 205, 니타족사니드, UT 231-B, Bay 41-4109, EHT899, 자닥신(티모신 알파-1) 및 그것들의 혼합물과 같은 제제들을 포함한다. 본 발명에 사용될 수 있는 항-B형 간염 바이러스 제제들은 본 발명에 의해 회장 내의 방출을 위하여 제형화된, 회장 제동 조성물의 유효량을 포함하는 약학 조성물들로 제형화될 수 있으며 여기서 달리 설명되지 않는 한 즉각 방출 및/또는 지속 방출 및/또는 제어 방출 조성물들 및/또는 항-C형 간염 제제의 조성물을 포함할 수 있다.

[0057]

용어 "항암제" 또는 "항간세포성 암 제제"는 본 발명에서 그러한 암의 전이 중에서, 간세포 암의 가능성을 저해하거나, 치료하거나 또는 감소시키도록 사용될 수 있는 항암제를 설명하도록 사용된다. 본 발명에서 회장 제동 호르몬 방출 화합물과 결합되고 특정 경우에서, 항-C형 간염 바이러스 제제 또는 항-B형 간염 바이러스 제제와 더 결합되는 그러한 화합물들과 결합되어 사용될 수 있는 항암제들은 예를 들면, 넥사바(nexavar, 소라페니브

(sorafenib), 수미티니브(sunitinib), 베바시주맙(bevacizumab), 타세바(tarceva, 에를로티니브((erlotinib)), 타이커브(tykerb, 라파티니브(lapatinib)) 및 그것들의 혼합물을 포함한다. 게다가 다른 항암제들이 본 발명에서 사용될 수 있는데, 그러한 제제들은 암, 특히 간세포 암의 전이를 저해하도록 알려진다.

[0058] 본 발명의 다른 양상들은 여기서 달리 설명되지 않는 한 회장 제동 호르몬 방출 물질들, 바람직하게는 본 발명에 따른 조성물들이 일반적으로 존재하는 회장 제동 호르몬 방출 물질의 전체 양의 적어도 약 50%, 및 바람직하게는 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 그 이상의 조성물에 존재하는 회장 제동 호르몬 방출 물질이 투여되는 환자 또는 대상의 회장 내의 회장 제동 호르몬 방출 물질의 유효량을 방출하기 위하여 지연 및/또는 제어 방출 투여 형태로 제형화되는 D-글루코오스 또는 텍스트로오스를 포함하는 조성물들에 관한 것이다. 회장 제동 호르몬 방출 물질로서 D-글루코오스 또는 텍스트로오스의 경우에, 회장 호르몬 방출을 자극하기 위하여 환자 또는 대상의 회장에 적어도 약 2.5 그램, 적어도 약 3 그램, 적어도 약 7.5 그램, 및 더 바람직하게는 적어도 약 10-12.5 그램 또는 그 이상의 글루코오스가 방출되는 것이 바람직하다.

[0059] 본 발명에 따른 조성물은 회장 제동 호르몬 방출 물질의 유효량, 바람직하게는 D-글루코오스 또는 텍스트로오스의 유효량을 포함하는데, 이는 예를 들면, 에틸셀룰로오스(ethyl cellulose), 메틸 셀룰로오스(methyl cellulose), 히드록시메틸셀룰로오스(hydroxymethylcellulose), 히드록시프로필셀룰로오스(hydroxypropyl-cellulose), 폴리비닐파리돈(polyvinylpyrrolidone), 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리티에이트(cellulose acetate trimellitate, CAT), 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트(hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, HPMCP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(polyvinyl acetate phthalate, PVAP), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(cellulose acetate phthalate, CAP), 셀락(shellac), 메타크릴산(methacrylic acid)과 에틸 아크릴레이트(ethyl acrylate)의 공중합체들, 중합반응 동안에 메틸아크릴레이트의 단량체가 첨가되는 메타크릴산과 에틸 아크릴레이트의 공중합체들, 에토셀(Ethocel®) 수성 분산액을 갖는 아밀로오소-부탄-1-올 복합체(유리질 아밀로오스), 유리질 아밀로오스의 내부 코팅과 셀룰로오스 또는 아크릴 중합체 물질의 외부 코팅을 포함하는 코팅 제형, 나트륨 펙티네이트(calcium pectinate), 카라그린(carageenin)들, 알라인(algin)들, 황산 콘드로이틴(chondroitin sulfate), 텍스트란 하이드로겔(dextran hydrogel)들, 보락스(borax) 변형 슈가 검(modified guar gum)과 같은 변형된 슈가 검을 포함하는 슈가 검을 포함하는 펙틴(pectin, 다양한 형태의)들, 베타-시클로텍스트린(beta-cyclodextrin), 예를 들면, 셀룰로오스 락툴로오스(lactulose), 라피노오스(raffinose) 및 스타키오스(stachyose)와 같은 올리고당들에 경유결합으로 결합되는 메타크릴 중합체들을 포함하는 합성 올리고당 함유 생물고분자(biopolymer)를 포함하는 중합체성 구조, 또는 가교(cross-linked) 펙틴산 염(pectate); 메타크릴레이트-갈락토만난(methacrylate-galactomannan), pH 민감성 히드로겔들 및 저항성 전분, 예를 들면, 유리질 아밀로오스와 같은 변형된 뮤코다당류(mucopolysaccharide)들을 포함하는 당류 함유, 자연 중합체들을 포함하는, 셀룰로오스 물질과 같은 화합물과 같은 적어도 하나의 지연 또는 제어 방출 성분과 결합될 수 있다. 다른 물질들은 투여 형태가 회장에 도달할 때까지 회장 제동 호르몬 방출 물질의 대부분의 체내 방출을 지연하는 pH 용해 프로파일을 갖는 메타크릴산들 또는 메타크릴산과 메틸렌메타크릴산의 공중합체를 포함한다. 그러한 물질들은 유드라지트(Eugragit, 이하 Eugragit로 표기)® 중합체들(Rohm Pharma사, 다름슈타트, 독일)로서 이용가능하다. 예를 들면, Eudragit® L100 및 Eudragit® S100이 단독으로 또는 조합으로 사용될 수 있다. Eudragit® L100은 pH 6 및 그 이상에서 용해하고 g 건조 물질 당 48.3% 메타크릴산 유닛을 포함하며 Eudragit® S100은 pH 7 및 그 이상에서 용해하고 g 건조 물질 당 29.2% 메타크릴산 유닛을 포함한다. 일반적으로, 중합체는 중합체성 백본(backbone)과 산 또는 다른 가용화 기능 그룹들을 갖는다. 본 발명의 목적에 적합한 것으로 알려진 중합체들은 폴리아크릴레이트(polyacrylate)들, 사이클릭 아크릴레이트(cyclic acrylate) 중합체, 폴리아크릴산들 및 폴리아크릴아미드(polyacrylamide)들을 포함한다. 캡슐화 중합체들의 특히 바람직한 그룹은 Eudragit® RL 또는 RS에 선택적으로 결합될 수 있는 폴리아크릴산들 Eudragit® L 및 Eudragit® S이다. 이러한 변형된 아크릴산들은 유용한데 그 이유는 그것들이 선택된 특정 Eudragit 및 제형에 사용되는 Eudragit® L, RS 및 RL에 대한 Eudragit® S의 비율에 따라, pH 6 또는 7.5에서 용해될 수 있기 때문이다. Eudragit® L과 Eudragit® S 중 하나 또는 모두를 Eudragit® RL 및 RS(25%)에 결합함으로써, 강력한 캡슐을 획득하고 캡슐의 pH 의존 용해성을 유지하는 것이 가능하다.

[0060] 본 발명에서 사용되는 지연 및/또는 제어 방출 경구 투여 형태는 장용성 코팅(enteric coating)에 의해 코팅되는 캐리어들, 첨가제들 및 부형제들과 함께 회장 제동 호르몬 방출 물질의 회장 호르몬-자극 양을 포함하는 코

어를 포함할 수 있다. 일부 실시 예들에서, 코팅은 Eudragit® L100 및 셀락, 또는 L100 100:S100 0 내지 L100 20:S100 80, 더 바람직하게는 L100 70:S100 30 내지 L100 800:S100 20 범위의 음식 글레이즈 Eugragit® S100을 포함한다. 바람직한 대안들에서, 바람직한 코팅은 그 중에서도 셀락, 및 트리아세톤(triacetone)과 하이프로멜로스(hypromellose)와 같은 유화제들을 포함하는 회장의 pH(약 7-8, 약 7.2-8.0, 약 7.4-8.0, 약 7.5-8.0)에서 용해되는 누트라테릭 코팅(nutrateric coating)이다. 대안의 누트라테릭 코팅들은 에틸 셀룰로오스(ethyl cellulose), 수산화 암모늄(ammonium hydroxide), 중간 사슬(medium chain) 트리글리세리드, 올레산, 및 스테아르산(stearic acid)을 포함한다. 코팅의 용해되기 시작하는 pH가 증가함에 따라, 회장-특이 전달을 달성하는데 필요한 두께는 감소한다. Eugragit® L100:S10의 비율이 높은 제형들을 위하여, 오더 150-200  $\mu\text{m}$ 의 코트 두께가 사용될 수 있다. Eugragit® L100:S100의 비율이 낮은 제형들을 위하여, 오더 80-120  $\mu\text{m}$ 의 코트 두께가 사용될 수 있다.

[0061]

본 발명에서의 사용을 위한 조성물들은 바람직하게는 회장 호르몬 방출 화합물들, 예를 들면, 약 6.8과 약 7.5 사이 및, 바람직하게는 약 7.0 내지 약 7.5의 pH 값들에서 이러한 활성 조성물들을 방출하도록 제형화된 글루코오스 지질들 및 위에서 설명된 것과 같은 섭취 조성물들의 미세 캡슐형성(micro-encapsulation)을 포함한다. 제약을 위하여 사용된 종래의 제형 전략들은 6.8 이상의 pH 값들에서 표적 방출을 하지 못하였다. 이러한 조성물들은 여기서 달리 설명되지 않는 한 단독으로 사용될 수 있거나 또는 항바이러스제(바람직하게는 항 C형 간염 바이러스 또는 항 B형 간염 바이러스 제제) 혹은 다른 생물활성 제제(예를 들면 간세포 암의 치료에 효과적인 항암제)과 결합하여 제형화될 수 있으며, 항바이러스 및/또는 다른 생물활성 제제는 회장 제동 호르몬 방출 화합물들과 결합하여 즉각적인 방출 조성물 및/또는 지속 및/또는 제어 방출 조성물로서 제형화된다. 본 발명에 따른 캡슐화된 조성물들의 사용은 대사 증후군을 갖는 환자에 유익한, 글루코오스에 대한 식욕을 감소시키며, 그렇게 함으로써 인슐린 저항 및 감염 모두를 낮추고 대사 증후군 및 그 중에서도 이러한 징후에 이르게 하는 2형 당뇨병, 고지혈증, 체중 증가, 비만, 인슐린 저항, 고혈압, 동맥경화증, 지방간질환들 및 특정 만성 염증 상태들을 포함하는 관련 질병 상태들 및/또는 조건들을 갖는 환자들의 치료에 유익하다. 부가적인 양상들에서, 위의 조성물들은 단독으로 사용될 수 있거나 또는 B형 간염과 C형 간염 바이러스 감염을 포함하는 간 바이러스 감염뿐만 아니라, 여러 질병 상태 중에서도 간 지방증, 간경변, 지방간과 간세포성 암을 포함하는 그러한 바이러스 감염들과 관련된 이차 질병 상태들 및/또는 조건들을 포함하는, 간 바이러스 감염을 치료하기 위하여, 항바이러스 제제들로의 제형을 포함하는, 항바이러스 제제와 공동 투여될 수 있다.

[0062]

본 발명에 따른 조성물들은 의도되는 효과, 즉, 그 중에서도 이러한 징후에 이르게 하는 2형 당뇨병, 고지혈증, 체중 증가, 비만, 인슐린 저항, 고혈압, 동맥경화증, 지방간질환들 및 특정 만성 염증 상태들을 포함하는, 대사 증후군의 효과적인 치료를 생산하기 위한 것뿐만 아니라, 흔히 B형 간염과 C형 간염 바이러스 감염을 포함하는 간 바이러스 감염뿐만 아니라 이와 관련된 여러 질병 상태 또는 조건들 중에서도 간 지방증, 간경변, 지방간과 간세포성 암을 포함하는 그러한 바이러스 감염들과 관련된 이차 질병 상태들 및/또는 조건들의 가능성을 치료하거나 저해하거나 또는 감소시키기 위하여 하루 동안에 다양한 회수(예를 들면, 하루에 1회, 2회, 4회)로 투여될 수 있다. 바람직하게는 본 발명에 따른 조성물들은 하루에 1회 투여될 수 있는데, 모든 조성물들, 즉, 회장 호르몬 방출 화합물 및 만일 포함되면, 어떠한 생물활성제(여기서 달리 설명되지 않으면 항바이러스제 및/또는 항암 제제)는 지속 또는 제어 방출 형태이다. 특정 양상들에서, 회장 호르몬 방출 화합물은 지속 또는 제어 방출 형태이고 생물활성제는 즉각 및 지속 또는 제어 방출 형태 모두이다.

[0063]

또 다른 실시 예에서, 본 발명은 자연 및/또는 제어 방출 경구 투여 형태로 표적 위치가 회장 제동인 대상에 대한 하루 1회 투여를 포함하는 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 이러한 양상에서, 투여 형태는 대상이 금식 상태이고 대상의 다음의 의도된 식사 약 6시간 내지 약 9시간 이전의 시간인 동안에 투여된다. 투여 형태는 장용성으로(enterically) 코팅된, 회장 제동 호르몬 방출 물질의 회장 호르몬-자극 양을 포함하며 대상의 회장에 도달시키는데 체내 회장 호르몬 방출 물질의 대부분을 방출한다. 제형은 단독으로 또는 항 C형 간염 바이러스 또는 항 B형 바이러스 제제와 같은 항바이러스제 또는 항암제를 포함하는 또 다른 생물활성제와 결합하여 사용될 수 있다. 부가적으로, 제형은 항 C형 간염 바이러스 또는 항 B형 바이러스 간염 바이러스 제제와 같은 항바이러스제 또는 항암제를 포함하는 즉각적인, 지속 또는 제어 방출 생물활성제와 더 결합될 수 있거나 혹은 회장 제동 호르몬 방출 물질과 결합되는 생물활성제의 생물학적 이용가능성에 영향을 주기 위하여 즉각적 및 지속 또는 제어 방출 생물활성제 모두와 결합될 수 있다.

[0064]

또 다른 실시 예에서, 본 발명은 대상에 장용성으로 코팅된 회장 제동 호르몬 방출 물질의 회장 호르몬-자극 양을 포함하는 자연 및/또는 제어 방출 경구 형태의 투여에 의한 치료 방법을 제공한다. 투여 형태는 투여 형태는

대상이 금식 상태이고 대상의 다음의 의도된 식사 약 4시간 30분 내지 10시간, 더 바람직하게는 약 6시간 내지 약 9시간 이전의 시간인 동안에 투여된다. 투여 형태는 장용성으로 코팅된, 회장 제동 호르몬 방출 물질의 회장 호르몬-자극 양을 포함하며 대상의 회장에 도달시키는데 체내 회장 호르몬 방출 물질의 대부분을 방출한다. 제형은 단독으로 또는 항 C형 간염 바이러스 또는 항 B형 바이러스 제제와 같은 항바이러스제 또는 항암제를 포함하는 또 다른 생물활성제와 결합하여 사용될 수 있다. 부가적으로, 제형은 항 C형 간염 바이러스 또는 항 B형 바이러스 간염 바이러스 제제와 같은 항바이러스제 또는 항암제를 포함하는 즉각적인, 지속 또는 제어 방출 생물활성제와 더 결합될 수 있거나 혹은 회장 제동 호르몬 방출 물질과 결합되는 생물활성제의 생물학적 이용가능성에 영향을 주기 위하여 즉각적 및 지속 또는 제어 방출 생물활성제 모두와 결합될 수 있다.

[0065] 또 다른 바람직한 실시 예에서, 본 발명은 혈액 글루코오스와 인슐린 레벨들을 안정화하는 특정 생화학적 경로들을 통하여, 대사 증후군 및 그것의 다양한 해로운 작용의 제어를 위한 방법들 및 필요한 대상에 하루에 1회 회장 제동 호르몬 방출 물질의 회장 호르몬-자극 양을 포함하는 에멀젼 또는 마이크로에멀젼을 포함할 수 있는 지연 및/또는 제어 방출 조성물의 투여를 포함하는 위장과 간 염증 질환의 치료를 제공한다. 투여 형태는 대상이 금식 상태이고 대상의 다음의 의도된 식사 약 4시간 내지 10시간, 바람직하게는 약 6시간 내지 약 9시간 이전의 시간인 동안에 투여된다. 조성물은 대상의 회장, 의도하려고 하는 효과의 부위에 도달하는데 체내 회장 제동 호르몬 방출 물질의 대부분을 방출한다. 다른 생물활성제들은 즉각 방출, 지연 또는 제어 방출 혹은 즉각과 지연 또는 제어 방출이든지 간에, 제공되는 제형에 따라 방출된다.

[0066] 본 발명의 치료 방법의 앞서 설명된 방법들의 바람직한 실시 예에서, 투여 형태는 취침시간 또는 오전에 하루에 1회 투여된다.

[0067] 대상의 다음의 의도된 식사 약 4시간 내지 10시간, 약 6시간 내지 약 9시간 이전에 금식 상태에서 대상에 투약 형태를 투여하고, 실질적으로 모든 회장 제동 호르몬 방출 물질을 회장에 전달함으로써, 본 발명의 방법들 및 조성물들은 플라스마 위장 호르몬들의 개선된 레벨을 달성하고 대사 증후군 및/또는 2형 당뇨병뿐만 아니라, 그 중에서도 고지혈증, 체중 증가, 비만, 인슐린 저항, 고혈압, 동맥경화증, 지방간 질환들 및 이러한 정후에 이르게 하는 특정 만성 염증 상태들, 및 B형 간염 및 C형 간염 바이러스 감염을 포함하는 간염 바이러스 감염뿐만 아니라, 여러 질병 상태들 및/또는 조건들 중에서도 흔히 간 지방증, 간경변, 지방간과 간세포성 암종을 포함하는 그러한 바이러스 감염들과 관련된 이차 질병 상태들 및/또는 조건들 중 하나 또는 그 이상의 치료 또는 예방에 유용한 것으로 입증된다. 여기서 달리 설명되지 않는 한 단독으로 또는 생물활성제와 결합하여 저렴한 회장 제동 호르몬 방출 물질의 단일 경구 투여로부터 적어도 24시간의 식욕 억제 및 개선된 혈액 글루코오스와 인슐린 레벨들에서의 획득의 이득은 대상이 연장된 시간(환자의 수용 상태) 동안 치료 방법들을 고수할 가능성을 증가시키며, 그렇게 함으로써 최전 건강 이익을 달성한다. 또한, 본 발명의 조성물들 및 방법들은 제약 및 수술 개입과 관련된 안전성과 비용의 걱정이 없는 회장 제동 호르몬 방출 물질들을 사용한다.

[0068] 또 다른 실시 예에서, 본 발명은 회장 제동 호르몬 방출 물질들의 유효량, 바람직하게는 대상 또는 환자의 소장의 그러한 부분 내의 호르몬들의 방출을 자극하거나 저해하기 위하여 회장 내에서 방출될 때 유효량으로의 D-글루코오스 또는 텍스트로오스를 포함하는 지연 및/또는 제어 방출 경구 투여 형태를 제공한다. 이러한 투여 형태는 앞서 언급된 본 발명의 치료 방법들에 따라 투여되며, 이것들의 장점들을 달성한다. 게다가, 본 발명은 대상 또는 환자의 대사 증후군(글루코오스 과민증) 및/또는 Ⅱ형 당뇨병을 진단하기 위한 방법을 제공한다.

[0069] 따라서, 본 발명은 본 발명 이전에 존재하지 않은 쉽고 재현가능하며 표준화된 방법으로(경구로) 회장의 호르몬들을 자극하거나 저해하는(호르몬들에 따라) 방법들을 제공한다. 실제로 루-와이 위 우회술은 이러한 회장 제동 호르몬들을 방출하고 본 발명의 효과들의 흡내를 적용하는 유일한 방법이다. 본 발명의 적용에 의해, 그러한 방출과 같은 호르몬 방출들의 변화와 병리학을 연구하고 분류하기 위한 상당한 규모의 회장 방출에 대한 검사는 대사 증후군 또는 2형 당뇨병 및 관련 병리학적 상태들과 조건들의 제어와 관련되며, 이러한 호르몬들이 나머지 신체의 대사와 호르몬 상태에 대하여 갖는 효과가 본 발명의 또 다른 양상이다. 따라서, 본 발명의 방법은 호르몬 자극을 위한 정상 대조 범위의 생성을 허용하도록 충분히 표준화될 수 있는 환자의 회장에 구강 투여 형태로 하나 또는 그 이상의 투여를 허용한다. 본 발명은 달리 설명되지 않는 한 과체증/비만 대사 증후군 축의 치료뿐만 아니라 다른 위장 질병의 수에 있어서, 회장 호르몬들의 상대적 또는 절대적 증가 또는 감소로 생기는 서로 다른 질병들을 조사하는데 사용될 수 있다는 것이 밝혀졌다.

[0070] 특정 양상들에서, 본 발명은 특히 C형 또는 B형 바이러스 감염을 포함하는 간염 바이러스 및 대사 증후군, 2형 당뇨병, 고지혈증, 체중 증가, 비만, 인슐린 저항, 고혈압, 동맥경화증, 지방간 질환들 및 이러한 정후에 이르게 하는 특정 만성 염증 상태들을 포함할 수 있는 그러한 감염의 결과로서 발생할 수 있는 이차 질병 상태들 및

조건들, 및 특히 다른 질병 상태들 또는 조건들 중에서도, 간 지방증, 간경변, 지방간과 간세포성 암종을 포함하는 그러한 바이러스 감염들과 관련된 이차 질병 상태들 및/또는 조건들의 가능성을 치료하거나, 저해하거나, 또는 감소시키는 것이다.

**본 발명의 특별하고 바람직한 방법들은 다음을 포함한다:**

간 지방증, 지방간 질환, 비알코올성 간 지방증 및 비알코올성 지방간 질병은 높은 인슐린 저항을 낮추고, 알라닌 아미노 전달효소와 아스파르트산 아미노 전달효소와 같은 높은 간 효소들을 낮추며, 수술, 바람직하게는 루-와이 위 우회술의 효과의 흥내에 혈청 트리글리세리드를 낮추는 본 발명에 따른 경구로 투여되는, 회장 제동 호르몬 방출 물질에 의해 효과적으로 치료될 수 있다.

위에서 설명된 것과 같은 간 지방증 치료는 바람직하게는 높은 바이러스 수를 낮추고 부수적으로 C형 간염을 갖는 환자의 간 내의 지방 세포의 건강을 개선하기 위하여, C형 간염 및/또는 B형 간염에 대하여 활성인 항바이러스 약물과 결합할 수 있다.

위에서 설명된 간 지방증 치료에서, 회장 제동 호르몬 방출 물질(회장 제동 화합물)의 일차 유익한 작용은 간으로의 글루코오스의 공급 및 바이러스가 또한 복제를 위하여 이러한 경로의 일부를 사용하는 트리글리세리드 합성을 감소시키는 것인데, 그렇게 함으로써 간 내의 지방 축적의 정도를 낮추고 바이러스 복제 및 뒤따르는 간의 손상을 제한한다.

C형 간염(및, 특정 경우에서 B형 간염)의 치료를 위하여 사용되는 특정 항바이러스제 치료와 회장 제동 호르몬 방출 물질 조합의 상승적 조합; 항바이러스제의 일차 유익한 작용은 지방간 세포들에 대한 바이러스 손상을 감소시키는 것이고 회장 제동 호르몬 방출 물질(회장 제동 화합물)의 일차 유익한 작용은 간 내의 글루코오스와 트리글리세리드 합성을 감소시키는 것인데, 그렇게 함으로써 지방증이 진행되는 간 세포들의 수 및 바이러스 감염의 확장과 뒤따르는 간 손상에 대한 위험성을 낮춘다.

본 발명은 또한 항 C형 간염 바이러스와 함께 위에서 설명된 것과 같이 회장 제동 화합물을 투여함으로써 C형 간염을 위한 상승적 병용 치료에 관한 것이며 항바이러스 약물은 치료상으로 유용한 투여량과 기간에서의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린이다. 이러한 치료는 단독으로 사용될 수 있거나 또는 여기서 달리 설명되지 않으면 적어도 하나의 부가적인 항 C형 바이러스제의 유효량과 결합될 수 있다. 이러한 제제들은 예를 들면, 보세프레비어, 아수나프레비어(asunaprevir), INX-189, FV-100, NM 283, VX-950(텔라프레비어), SCH 50304, TMC435, VX-500, BX-813, SCH503034, R1626, ITMN-191 (R7227), R7128, PF-868554, TT033, CGH-759, GI 5005, MK-7009, SIRNA-034, MK-0608, A-837093, GS 9190, GS 9256, GS 9451, GS 5885, GS 6620, GS 9620, GS9669, ACH-1095, ACH-2928, GSK625433, TG4040 (MVA-HCV), A-831, F351, NS5A, NS4B, ANA598, A-689, GNI-104, IDX102, ADX184, ALS-2200, ALS-2158, BI 201335, BI 207127, BIT-225, BIT-8020, GL59728, GL60667, PSI-938, PSI-7977, PSI-7851, SCY-635, TLR9 아고니스트(Agonist), PHX1766, SP-30 및 그것들의 혼합물을 포함한다. 이러한 제제들은 단독으로, 조합으로, 또는 나아가 리바비린, 폐길화 인터페론 또는 그것들의 혼합물의 유효량과 결합하여 사용될 수 있다.

예를 들면, 특정한 일 양상에서, 본 발명은 하루에 3회 적어도 800 mg의 투여량의 텔레프레비어와 병용으로, 치료상으로 유용한 투여량과 기간에서의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린의 효과적인 항바이러스 조합을 갖는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이다.

또 다른 양상에서, 본 발명은 하루에 3회 적어도 750 mg의 투여량의 텔레프레비어와 병용으로, 치료상으로 유용한 투여량과 기간에서의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린의 효과적인 항바이러스 조합을 갖는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이다.

또 다른 양상에서, 본 발명은 유효한 투여량의 NS3 프로테아제 저해제 아수나프레비어와 함께 유효한 투여량의 NS5A 복제 복합체 저해제 다클라타스비어(daclatasvir)의 효과적인 항바이러스 조합을 갖는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며 이러한 프로테아제 저해제들 중 하나 또는 모두는 단독으로 또는 유효량의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 사용될 수 있다.

또한, 본 발명의 부가적인 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 다클라타스비어, 단독으로 또는 유효량의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 NS5A 복제 복합체 저해제이다.

또한, 본 발명의 또 다른 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의

상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 아수나프레비어, 단독으로 또는 유효량의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 NS3 프로테아제 저해제이다.

[0082] 또한, 부가적인 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 INX-189, 단독으로 또는 유효량의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 뉴클레오티드 폴리머라제(nucleotide polymerase) 저해제이다.

[0083] 또 다른 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 FV-100, 단독으로 또는 유효량의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 쌍환식 뉴클레오시드 유사체(bicyclic nucleoside analogue)이다.

[0084] 또 다른 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 GS 9190, 단독으로 또는 유효량의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 비-뉴클레오시드 폴리머라제 저해제이다.

[0085] 또 다른 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 GS 9256, 단독으로 또는 유효량의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 NS3 프로테아제 저해제이다.

[0086] 본 발명의 부가적인 양상은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 GS 9451, 단독으로 또는 유효량의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 NS3 프로테아제 저해제이다.

[0087] 또 다른 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 GS 5885, 단독으로 또는 유효량의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 NS5A 저해제이다.

[0088] 또 다른 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 GS 6620, 단독으로 또는 유효량의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 뉴클레오티드 폴리머라제 저해제이다.

[0089] 또한, 본 발명의 또 다른 양상은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 GS 9620, 단독으로 또는 유효량의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 TLR-7 아고니스트이다.

[0090] 또 다른 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 GS 9669, 단독으로 또는 유효량의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 비-뉴클레오시드 폴리머라제 저해제이다.

[0091] 또 다른 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 PSI-938, 단독으로 또는 유효량의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 구아닌(guanine) 뉴클레오티드 유사체 폴리머라제 저해제이다.

[0092] 또 다른 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 PSI-7977, 단독으로 또는 유효량의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 뉴클레오티드 유사체이다.

[0093] 또 다른 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 SCY-635, 단독으로 또는 유효량의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 비-면역억제 시클로필린(cyclophilin) 저해제이다.

[0094] 또 다른 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 BI 201335, 단독으로 또는 유효량의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 NS3/4A 프로테아제의 저해제이다.

[0095] 또 다른 부가적인 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 BI 207127, 단독으로 또는 유효량의 폐길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 NS5B 비-뉴클레오시드 폴리머라제의 저해제이다.

- [0096] 부가적인 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 ACH-2928, 단독으로 또는 유효량의 페길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 NS5B 비-뉴클레오시드 폴리머라제의 저해제이다.
- [0097] 또 다른 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 INX-189, 단독으로 또는 유효량의 페길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 포스포라미데이트(phosphoramidate) 뉴클레오티드 유사체인 프로타이드(protide)이다.
- [0098] 또 다른 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 ALS-2200, 단독으로 또는 유효량의 페길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 NS5B 비-뉴클레오시드 폴리머라제의 저해제이다.
- [0099] 부가적인 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 ALS-2158, 단독으로 또는 유효량의 페길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 NS5B 비-뉴클레오시드 폴리머라제의 저해제이다.
- [0100] 또 다른 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 BIT-225, 단독으로 또는 유효량의 페길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 표적 단백질의 저해제이다.
- [0101] 또 다른 양상에서, 본 발명은 효과적인 항바이러스제와 결합하는 회장 제동 화합물/조성물의 상승적 공동 투여에 관한 것이며, 항바이러스 약물은 BL-8020, 단독으로 또는 유효량의 페길화 인터페론 및/또는 리바비린과 결합하여 유효량으로 사용되는 C형 간염 바이러스-유도 자가포식(autophagy)의 저해제이다.
- [0102] **C형 간염 환자들에서의 반응을 위한 예측 방법들**
- [0103] 만성 C형 간염을 갖는 환자들에서의 예측 임상 결과들이 도전적으로 고려된다. Ghany와 그의 동료들은 중증 C형 간염을 갖는 환자들에 임상 대상부전(decompensation) 및 간 관련 사망/간 이식을 예측하기 위하여 팔로-업 동안에 이러한 값들의 변화와 함께 일상적으로 이용 가능한 실험실 검사의 기본적인 값들을 사용하여, 두 가지의 예측 모델을 개발하기 위한 간경변(HALT-C) 실험 데이터베이스에 대한 C형 간염 장기간 치료를 사용하였다(9). 치료를 받지 않은 무작위 환자 및  $>/=2$ 년 팔로-업의 무작위 환자들이 분석에 포함되었다. 변화(안정적인, 약간의, 심각한)의 3가지 범주를 갖는 4가지 변수(혈소판수, 아스파르트산 아미노 전달효소/알라닌 아미노 전달효소 비율, 총 빌리루빈, 및 알부민)가 2년 동안 분석되었다. 임상 결과들의 누적 발생률은 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 분석에 의해 결정되었고 임상 결과의 예측 변수를 평가하기 위하여 콕스 회귀분석(Cox regression)이 사용되었다. 모두 합쳐, 60 이벤트를 갖는 470 환자가 예측 임상 대상부전의 모델들을 개발하는데 사용되었다. 모든 4가지 변수의 기본 값들이 대상부전으로 예측되었다. 특히 비정상적인 기본 실험실 검사 값들을 갖는 환자들을 위하여, 2년에 걸쳐 실험실 값들의 더 많은 마커의 악화를 갖는 증가하는 결과들의 일반적인 경향이 존재하였다. 기본 혈소판수, 아스파르트산 아미노 전달효소/알라닌 아미노 전달효소 비율, 빌리루빈, 혈소판수의 심각한 악화, 빌리루빈, 및 알부민을 포함한 모델이 임상 대상 부전의 최선의 예측 변수였다. 79 이벤트를 갖는 전체 483 환자가 간 관련 사망 또는 간 이식의 예측을 평가하는데 사용되었다. 기초 혈소판 계산과 알부민뿐만 아니라 아스파르트산 아미노 전달효소/ALT 비율과 알부민의 심각한 악화가 간 관련 결과들의 최선의 예측이었다. 저자들은 기본적인 값 및 일상적인 실험실 변수들의 값의 변화에서의 급속(rapidity) 모두 중증 만성 C형 간염을 갖는 환자들에서 임상 결과들을 예측하는데 중요한 것으로 나타내었다고 결론지었다(9).
- [0104] 페길화 인터페론/리바비린에 대한 C형 간염의 예측 반응의 또 다른 수단은 바이러스 반응 연계 변화인데 그 이유는 이것이 루-와이 위 우회술 및 Brake™ 모두의 초기 효과들 중의 하나이기 때문이다. Thompson과 그의 동료들은 그들의 연구에서, C형 간염 바이러스와 인슐린 저항 사이의 유전자형 특이 관련성을 연구하였다(10). 구체적으로 이러한 연구는 인터페론/리바비린 치료로의 만성 치료 후에 지속된 바이러스 반응(SVR)과 인슐린 저항 사이의 유전자형 특이 관련성을 연구하였다. 그들은 2 임상 3 시험으로부터의 만성 C형 간염 바이러스 유전자형 1 또는 2/3를 갖는 치료 경험이 없는(treatment-naive) 환자들을 등록하였다. 환자들은 24주 또는 48주 동안 치료되었다. 치료 전과 항상성 모델 평가-인슐린 저항(HOMA-IR)을 사용한 치료 12주 후에 인슐린 저항이 측정되었다. 1038 비-당뇨병 환자들(유전자형 1을 갖는 497명; 유전자형 2/3를 갖는 541명)에서 대응(paired) 항상성 모델 평가-인슐린 저항 측정들이 이용가능하였다. 기준치에서 항상성 모델 평가-인슐린 저항 $>3$ 의 유병(prevalence)은 2/3보다 유전자형 1을 갖는 환자에서 더 크게 나타났다(33% 대 27%; P=0.048). 지속된 바이러

스 반응(델타 10%;  $p<0.001$ )을 달성한 유전자형 1을 갖는 환자들에서 인슐린 저항의 유병에 상당한 감소가 존재하였으나, 유전자형 1 비-반응자 또는 유전자형 2/3 비-반응자에서는 그렇지 않았다. 다변량 분석은 지속된 바이러스 반응이 유전자형 1을 갖는 환자들( $p=0.003$ )의 평균 항상성 모델 평가-인슐린 저항에서 상당한 감소와 관련되었으나 유전자형 2/3을 갖는 환자에서는 그렇지 않았다는 것을 나타내었는데, 이는 체질량 지수, 알라닌 아미노 전달효소, 감마-글루타밀 트랜스펩ти다제 및 지질 레벨 변화들과는 관련이 없었다. 유전자형 1은 숙주 대사 요인과 관계없이 인슐린 저항에 대한 직접적인 효과를 가질 수 있으며, 특히 바이러스 박멸에 의해 역전될 수 있다고 추측되었다(10). 이러한 연구는 간 지방증과 연관된 파라미터들의 연구를 정당화하나, 이러한 변수는 이러한 실험에 직접 사용되지 않았다.

[0105] C형 간염을 갖거나 갖지 않는 2형 당뇨병과 대사 증후군의 일부 연구는 당뇨병에서 일반적인, 간 지방증을 위한 또 다른 지원을 제공한다.

[0106] 간단히 설명하면, 간 지방증은 명백한 2형 당뇨병이 없어도 대사 증후군 때문에 존재한다. 일단 존재하면, 간 지방증은 박멸을 더 어렵게 하도록 C형 간염 바이러스와 상호 작용한다. 최종적으로, C형 간염 치료들에서 간 효소들만이 감소하며 Thompson의 연구(10)에서와 같이 대사 증후군이 또한 해결된다. Dixon과 동료들은 36명의 선택된 비만 환자들의 일련의 사례에서 비알코올성 지방간 질병에 대한 위 밴드 관련 체중 감소를 직접적으로 연구하였다(13). 이러한 36명의 환자(11명의 남성, 25명의 여성)는 첫 번째는 복강경의 조정가능한 위 밴드 배치의 시기에 그리고 체중 손실 후에 두 번째로, 대응 간 생검을 실시하였다. 두 개의 그룹, 뒤따르는 복강경 수술( $n=19$ )을 필요로 하는 그룹 및 구역 3-중심 간 섬유증( $n=17$ )에 대하여 2 또는 그 이상의 지수 생검 점수를 갖는 그룹으로부터 두 번째 생검이 획득되었다. 모든 생검은 점수가 매겨졌고 개인의 조직학적 특징들 및 NASH 단계와 등급을 위한, 환자의 신상과 임상 조건은 맹검되었다(blinded). 밴드 배치 후에 25.6  $\pm$  10개월(범위, 9-51개월)에서 반복 생검이 행해졌다. 평균 체중 손실은 34.0  $\pm$  17 kg이고, 과도한 체중 손실의 %은 52  $\pm$  17% 이었다. 두 번째 생검에서 소엽(lobular) 섬유증, 고사-감염 변화들, 및 섬유증에서의 주요 개선이 존재하였다. 팔로-업에서 3명의 환자와 비교하여 2 또는 그 이상의 초기 섬유증 점수를 갖는 18명이 환자가 존재하였다( $P < .001$ ). 이러한 시리즈에서( $n=23$ ) 수술 전보다 더 큰 변화를 가진, 대사 증후군을 갖는 환자들은 결과로서 생기는 체중 손실에 대한 상당한 개선을 가졌다. Dixon과 동료들은 비만 수술 후의 체중 손실은 심각한 비만 환자들에서 비만과 대사 증후군 관련 비정상적인 간 조직 특징의 중요한 개선 또는 해결책을 제공한다고 결론지었다.

[0107] Hickman과 동료들은 높은 간 효소들이 2형 당뇨병(T2DM)에 일반적이나 때때로 양성으로 고려된다는 것을 언급하였다. 간 지방증을 포함하는 비-알코올성 지방간은 경우들의 65%에서 원인이었으나 다른 원인들은 알코올성 간 질병과 바이러스 간염을 포함하였다. 간경변이 11 환자들에서 확인되었다. 이러한 조사는 2형 당뇨병을 갖는 환자들의 다양한 병인으로부터 중증 간 질병들의 상당한 부담을 나타내었다(14).

[0108] Forlani는 8개의 병원-기반 이태리 당뇨병 유닛에서 간염 질병 및 2형 당뇨병의 높은 간 효소들에 대한 관찰 목적 유병 연구를 수행하였다. 9621명의 연속적인 2형 당뇨병 환자들(남성, 52.4%; 평균 연령, 65세)의 데이터가 분석되었으며, 알라닌과 아스파테이트 아미노프랜스페라제 및 감마-글루타밀 트랜스페라제 레벨들이 체질량(BMI), 대사 조절 및 대사 증후군의 존재와 관련되었다. 그들은 정상의 상한을 초과하는 알라닌 아미노 전달효소, 아스파르트산 아미노 전달효소, 및 감마-글루타밀 트랜스페라제 레벨들이 각각 16.0%, 8.8%, 및 23.1%로 존재하였으며, 남성에서 유병이 더 높았으며, 비만 군과 부족한 대사 조절에 따라 증가하였으며, 연령에 따라 감소되었다고 언급하였다. 높은 효소들은 조직적으로 대사 증후군의 대부분의 파라미터들과 관련되었다. 연령, 성별, 체질량 지수, 중심을 가로지른 차이의 교정 이후에, 높은 트리글리세리드 레벨들/피브레이트(fibrate) 치료 [오즈비(odds ratio), 1.57; 95% 신뢰 구간, 1.34-1.84] 및 확대된 허리 둘레(오즈비, 1.47; 95% 신뢰 구간, 1.17-1.85)이 높은 알라닌 아미노 전달효소와 독립적으로 관련된 유일한 파라미터들이었다. 별도 분석에서, 대사 증후군(성인 치료 패널 III 표준)의 존재는 높은 간 효소들을 높이 예측하였다. C형 및 B형 간염 양상 경우들을 제외한 후에, 높은 효소들의 유병은 약 4% 감소하였으나, 대사 증후군과의 연관성은 상당히 변화하지 않았다. 결론적으로, 2형 당뇨병에서 간 효소들의 높은 유병은 중증 간 질병의 잘 알려진 위험과 일치한다.

[0109] 생균제(probiotics)는 대사 증후군과 간 지방증과 밀접하게 관련된다. Kirpich와 동료들의 연구는 알코올 정신 병의 진단을 갖는 정신 병원에 입원한 66명의 러시아 성인 남성들의 알코올-유래 간 손상에서 생균제의 잠재적인 치료 역할을 조사하였다. 환자들은 5일의 비피도박테리움 비피дум(Bifidobacterium bifidum) 및 락토바실러스 플란타룸(Lactobacillus plantarum) 8PA3 대 표준 치료 단독(금주와 비타민들)을 무작위로 받았다. 대변 배양(Stool culture)과 간 효소들이 기준선에서 그리고 치료 후에 다시 실행되었다. 그룹들 및 알코올을 소비하지 않은 24명의 건강한 대응 대조군 사이에서 결과들이 비교되었다. 건강한 대조군과 비교하여, 알코올성 환자들은

상당히 감소된 수의 비피도박테리아(6.3 대 7.5 로그 콜로니-형성 유닛[CFU]/g), 락토바실러스(3.15 대 4.59 로그 콜로니-형성 유닛/g), 및 장구균(enterococci, 4.43 대 5.5 로그 콜로니-형성 유닛/g)을 가졌다. 평균 기준선 알라닌 아미노 전달효소, 아스파르트산 아미노 전달효소, 및 감마-글루타밀 트랜스펩티다제 활성들은 건강한 대조군 그룹과 비교하여 알코올성 그룹에서 상당히 높았는데(아스파르트산 아미노 전달효소: 104.1 대 29.15 U/L; 알라닌 아미노 전달효소: 50.49 대 22.96 U/L; GGT 161.5 대 51.88 U/L), 이는 이러한 환자들이 가벼운 알코올-유래 간 손상을 가졌다는 것을 나타낸다. 생균제 치료 5일 후에, 알코올성 환자들은 표준 치료 군과 비교하여 상당히 증가된 수의 비피도박테리아(7.9 대 6.81 로그 콜로니-형성 유닛/g) 및 락토바실러스(4.2 대 3.2 로그 콜로니-형성 유닛/g)를 가졌다. 연구 초기에서의 유사한 값들에도 불구하고, 생균제로 치료된 환자들은 표준 치료만의 환자들보다 치료의 말기에 상당히 낮은 아스파르트산 아미노 전달효소와 알라닌 아미노 전달효소 활성을 가졌다(ASR: 54.67 대 76.43 U/L; 알라닌 아미노 전달효소: 36.69 대 51.26 U/L). 가벼운 알코올성 간염(아스파르트산 아미노 전달효소-알라닌 아미노 전달효소 비율이 크고, 30 U/L보다 큰 아스파르트산 아미노 전달효소와 알라닌 아미노 전달효소로 정의되는 의 특징이 잘 나타나는 26 대상의 서브그룹에서, 생균제 치료는 알라닌 아미노 전달효소, 아스파르트산 아미노 전달효소, 감마-글루타밀 트랜스페라아제(GGT), 젖산 탈수소효소(lactate dehydrogenase), 및 총 빌리루빈의 처리 감소의 상당한 부분과 관련되었다. 이러한 서브그룹에서, 생균제 군 대 표준 치료 군에서의 처리 평균 알라닌 아미노 전달효소 감소의 상당한 부분과 관련되었다. 결론적으로, 알코올-유래 간 손상을 갖는 환자들은 건강한 대조군과 비교하여 변경된 창자 생물군을 갖는다. 단기간 경구 보충은 표준 치료 단독보다 알코올-유래 간 손상에서 창자 생물군의 복원 및 커다란 개선과 관련되었다(16). 이러한 연구는 간염 감염과 간 효소 상승의 제어를 위한 부가적인 방법들을 알려준다.

[0110]

C형 간염에서의 진행성 질병이 또한 간 섬유증의 생체지표로 모니터된다. Fontana와 그의 동료들은 간경변에 대한 C형 간염 항바이러스 장기간 치료(HALT-C) 시험에 등록된 환자의 도입 치료 단계 동안에 섬유증 마커 레벨들을 조사하였다. 시험 후에, YKL-40, 매트릭스 메탈로프로테이나제(matrix metalloproteinase)-1의 조직 저해제, III형 프로콜라겐(procollagen)의 아미노-터미널 웨პ티드(PIIIINP), 및 히알루론산(hyaluronic acid, HA) 레벨들을 위하여 0, 24, 48, 및 72주 혈청 샘플들이 분석되었다. 모든 456 만성 C형 간염 환자들이 24 내지 48주 동안 폐길화 인터페론/리바비린을 받았다. 환자들의 평균 연령은 49.2세이고, 71%가 남성이며, 39%가 기준선에서 간경변을 가졌다. 낮은 전처리 혈청 YKL-40, 매트릭스 메탈로프로테이나제-1의 조직 저해제, III형 프로콜라겐의 아미노-터미널 웨პ티드, 및 히알루론산 레벨들은 20주 초기 바이러스 반응과 상당히 관련되었다( $P < .0001$ ). 다변량 분석에서, 비-유전자형 1, 비-흑인종, 사전 인터페론 단일요법, 및 낮은 기준선 혈청 알라닌 아미노 전달효소/아스파르트산 아미노 전달효소 레벨들과 로그(10)YKL-40 레벨들은 20주 바이러스 반응과 독립적으로 관련되었다. 통계적으로 유의한 감소가 지속된 바이러스 반응을 갖는 81 환자에서의 기준선과 비교하여 72주에서 관찰되었으나, 브레이크스루(breakthrough) 또는 재발을 갖는 72 환자에서는 관찰되지 않았다. 24주 및 48주에서, 바이러스 반응자들과 비교하여 비반응자들에서 혈청 III형 프로콜라겐의 아미노-터미널 웨პ티드 및 히알루론산 레벨들의 상당한 감소가 관찰되었다( $P < .0001$ ). Fontana와 동료들은 높은 전차리 YKL-40 레벨들은 폐길화 인터페론/리바비린 치료에 대한 초기 바이러스 반응의 독립적인 예측 변수라고 결론지었다. 4가지 모든 혈청 섬유증 마커는 지속된 바이러스 반응 환자들에서 상당히 감소하였으며, 이는 감소된 간 섬유증과 일치한다. 혈청 섬유증 마커 레벨들은 간염을 갖는 환자들에서의 반응의 중요한 지표를 제공할 수 있다(17).

[0111]

여기에서 C형 간염의 치료를 위한 신규 제제들, 예를 들면 폐길화 인터페론/리바비린과의 병용 사용을 위하여 승인된, NS3 프로테아제 저해제로서, 보세프레비어가 존재한다. 폐길화 인터페론/리바비린 단독은 48주 동안 치료된 유전자형 1 만성 C형 간염 바이러스 감염을 갖는 환자들의 반 이하에서 지속한 바이러스 반응을 달성한다. Kwo와 그의 동료들은 유전자형 1 C형 간염 바이러스를 위하여 폐길화 인터페론/리바비린에 첨가될 때, 보세프레비어, NS3 C형 간염 바이러스 경구 프로테아제 저해제의 효율을 조사하였다. 일차 종말점은 치료 후의 지속된 바이러스 반응 24주째였다. 치료되지 않은 유전자형 1 만성 C형 간염 감염을 갖는 환자에 있어서, 폐길화 인터페론/리바비린으로의 표준 처리에 직접 작용하는 항바이러스 제제 보세프레비어의 첨가는 표준 치료 단독으로 기록된 것과 비교하여 지속된 반응 비율의 두 배이다(18). 텔레프레비어에서도 유사한 연구가 존재한다. 연구 환자들의 60% 이상이 기준선에서 간 지방증을 가지나, 바이러스 부하 이외의 반응의 어떠한 종말점에 대한 데이터는 이러한 연구들에서 완전히 존재하지 않으며 측정되거나 평가된 대사 증후군의 생체지표들도 존재하지 않았다.

[0112]

따라서, 보세프레비어 또는 텔레프레비어와 같은 신규 약물들은 비록 이러한 두 가지 새로운 프로테아제 저해 약물들이 폐길화 인터페론/리바비린과 병용으로 사용되더라도 간 지방증 환자들의 간 효소들 또는 어떠한 마커들을 변화한다는 것으로 생각되지 않는다(2, 19-24).

[0113] 간 지방증의 제어에서 항바이러스 제제들의 역할과 관련하여, 간 효소들의 변화 또는 간 감염의 해결을 관찰하는 것은 특히 만일 폐길화 인터페론/리바비린을 포함하지 않으면, 이용 가능한 어떠한 항바이러스 약물들의 사용으로 기대되지 않을 수 있다. 확실히, 이러한 약물들 중 어떠한 것도 직접 간 지방증을 관리하지 못하는데, 이는 치료 실패 또는 재발의 매우 주요한 예측 변수이다(25), 따라서 루-와이 위 우회술 또는 경구 투여되는 Brake<sup>TM</sup>으로의 간 지방증의 관리는 C형 간염 감염의 치료에서 또 다른 중요한 진전을 제공한다.

[0114] C형 간염 치료에서의 회장 제동 화합물 또는 조성물(Brake<sup>TM</sup>)의 역할의 실시 예와 설명에 의해, 본 발명자들은 여기서 C형 간염을 갖는 어려운 치료 경우들에서 예상치 못한 바람직한 결과들을 입증하기 위하여 환자에 Brake<sup>TM</sup>가 주어질 때 예상되는 것보다 뛰어난 반응을 나타낸 일부 환자의 경우를 설명한다.

[0116] Aphoeline 제형 I

[0117] 600 mg/캡슐 글루코오스

[0118] 1000 mg 캡슐

[0119] 10% Eugragit 코팅

[0120] 가소제(프로필렌 글리콜, 트리에틸 아세테이트 및 물)

[0121] \*스테아린산마그네슘

[0122] 이산화규소

[0123] 제형 II

[0124] 블랜드	양	범위
------------	---	----

[0125] 알팔파 엣	3.00	1-10+
--------------	------	-------

[0126] 클로렐라 조류	3.00	1-10+
----------------	------	-------

[0127] * 클로로필린	3.00	1-10+
----------------	------	-------

[0128] 보리풀 쥬스 농축액	3.00	1-10+
-------------------	------	-------

[0129] 텍스트로오스	1429.00	500-3000+
---------------	---------	-----------

[0130] 다른 정제 성분들:

[0131] 코팅*	388.40	125-750+
------------	--------	----------

[0132] 옥수수 전분 NF	80.00	25-160+
------------------	-------	---------

[0133] 하이프로멜로스 USP	32.40	10-65+
--------------------	-------	--------

[0134] 스테아르산 NF (식물성 등급)	19.50	6.5-35+
--------------------------	-------	---------

[0135] 트리아세틴 FCC/USP	19.30	6.5-40+
----------------------	-------	---------

[0136] 스테아린산 마그네슘 NF/FCC	7.00	2.5-15+
--------------------------	------	---------

[0137] 이산화규소 FCC	2.50	0.75-5.0+
------------------	------	-----------

[0138] \*사용되는 조성물에 따라, 10% 중량 수용성 셀락(Mantrose Haeuser사, Aphoeline-1), 8% 중량 수용성 인디언 셀락(Aphoeline-2)이 제형들을 코팅하기 위하여 사용되었다.

[0140] 활성제를 옥수수 전분, 스테아르산, 스테아린산 마그네슘 및 이산화규소와 혼합하고 압축하여 정제를 만들며, 정제를 셀락(10% 또는 8% 셀락), 트리아세틴 및 하이프로멜로스로 코팅함으로써 제형 II가 제공된다. 위에서 설명된 것과 같이 제형 I을 코팅하는 것과 유사한, Eugragit 코팅이 대안으로서 사용될 수 있다.

[0142] 실시 예 1. 간 효소들 및 트리글리세리드들에 대한, 인슐린 저항의 관점으로부터 18 환자에서의 Brake<sup>TM</sup> 대 15 환자에서의 루-와이 위 우회술의 영향의 비교

[0144] A. Brake<sup>TM</sup> 치료 개체군

[0145] 간단히 설명하면, 18명의 환자의 그룹에 최소 6개월 동안에 Apheoline Brake<sup>TM</sup> 제형 2(위에서 설명된)가 주어졌다. 18명의 환자의 통계자료는 다음과 같다.

[0146] ○ 남성 9명, 여성 9명, 26-71세 연령

[0147] 흑인 1명, 아시아계 1명, 스페인계 3명, 백인 13명

[0148] ○ 인슐린 저항과 높은 인슐린, 프로인슐린 또는 HbA1c를 갖는 11명의 전/초기 당뇨병

[0149] ○ 지방 간을 갖는 9명의 환자, 이들 중 2명은 간 생검(liver biopsy)을 가지며, 7명은 당뇨 또는 전 당뇨를 가짐

[0150] ○ C형 간염을 갖는 3 환자는 항바이러스제 치료를 받지 않음. 이들 중 2명은 생검에 의해 간경변을 가짐

[0151] ○ 모든 환자들은 주된 식사 4시간 이전에 경구로, 하루에 한번 10 그램의 Brake<sup>TM</sup>가 주어짐

[0152] ○ 환자들은 6개월 동안 치료

[0153] ○ 체질량지수, 체중, 간 프로파일, 트리글리세리드와 지질 프로파일, HbA1c 측정을 포함하는 연속 실험과 생체지표들

## [0155] B. 루-와이 위 우회술 대조 개체군

[0156] 대조 개체군은 6개월 동안 뒤따른 15명의 루-와이 위 우회술 환자들이었다. 여기서 대조군으로서 사용된 루-와이 위 우회술 환자들이 발표되었으며(26) 이러한 케이스들의 전체 설명이 여기에 참조로써 통합된다. 간단히 설명하면, 병적 비만 및 2형 당뇨병을 가지며 루-와이 위 우회술이 시술된 15명의 성인이 조사되었다. 하루가 경과된 후에, 혈당증(glycemia), 인슐린 저항, 지방다당질, 단핵 세포 핵 인자 (NF)-kappaB 결합과 CD14, TLR-2, TLR-4의 mRNA 발현, 및 염증성 스트레스의 마커들의 변화를 평가하기 위하여 수술 오전과 180일째에 기준선 혈액 샘플이 채집되었다. 루-와이 위 우회술 후 6개월에서, 대상은 체질량 지수(52.1 +/- 13.0 내지 40.4 +/- 11.0), 플라스마 글루코오스(148 +/- 8 내지 101 +/- 4 mg/dL), 인슐린(18.5 +/- 2.2 mmuU/ml 내지 8.6 +/- 1.0 mmuU/ml) 및 치료 전과 항상성 모델 평가-인슐린 저항 (7.1 +/- 1.1 내지 2.1 +/- 0.3).의 상당한 감소를 가졌다. 플라스마 지방다당질은 20 +/- 5%(0.567 +/- 0.033 U/ml 내지 0.443 +/- 0.022E U/ml)로 상당히 감소하였다. NF-kappaB DNA 결합은 21 +/- 8%로 상당히 감소하였으나, 반면에 TLR-4, TLR-2, 및 CD-14 발현은 각각 25 +/- 9%, 42 +/- 8%, 및 27 +/- 10%로 상당히 감소하였다. 염증성 매개자들인 CRP, MMP-9, 및 MCP-1은 각각 47 +/- 7%(10.7 +/- 1.6 mg/L 내지 5.8 +/- 1.0 mg/L), 15 +/- 6%(492 +/- 42 ng/ml 내지 356 +/- 26 ng/ml) 및 11 +/- 4%(522 +/- 35 ng/ml 내지 466 +/- 35 ng/ml)로 상당히 감소되었다. 발명자들은 지방다당질, NF-kappaB DNA 결합, TLR-4, TLR-2, 및 CD14 발현, CRP, MMP-9, 및 MCP-1 모두 루-와이 위 우회술 후에 상당히 감소된 것을 발견하였다. 루-와이 위 우회술 후에 인슐린 저항과 2형 당뇨병의 해결을 기본으로 하는 메커니즘은 루-와이 위 우회술 이후에 전 염증성 매개자들의 감소에 의해, 도시된 것과 같이, 적어도 부분적으로 내독소혈증(endotoxemia)과 관련 염증의 감소에 기여할 수 있다.

[0158] 기작의 관점으로부터, 간 지방증에 대한 루-와이 위 우회술 및 Brake<sup>TM</sup>의 작용은 아래와 같이 요약된다:

[0160] ● L-세포 시그널링이 루-와이 위 우회술 및 Brake<sup>TM</sup>의 일차 기능이다.

[0161] ● 간 노출에 대한 간 저장과 방출 반응은 L-세포 호르몬들의 위장관 발현에 의해 제어된다.

[0162] ● 과도한 간 지질 축적은 글루코오스와 트리글리세리드의 필요한 공급보다 높은 큰 인슐린 및, 글루코오스의 흡수에 대한 불균형적인 반응으로 높은 인슐린 노출을 야기하는 변형되거나 결손된 시그널링에 이차적이다.

[0163] ● 간 세포들의 유지 및 인슐린 저항의 제어는 회장 내의 L 세포들의 일차 유익한 조절자이다. 작용은 회장 브레이크와 같다.

[0164] ● 바이러스 및 식품 탄수화물과 지질들에 대한 간 감염성 반응은 시그널링 유지의 혼란, L 세포 경로들에서의 자극, 및 바이러스에 대한 감염성 반응이다.

[0165] • C형 간염 바이러스는 간이 L 세포 호르몬들에 의해 최적으로 관리되고 흡수된 영양소의 집중 제어가 존재하면 쉽게 제어된다.

[0167] Brake™ 대 루-와이 위 우회술의 비교 역가가 아래의 테이블 1에 도시된다. Brake™은 인슐린 저항과 트리글리세리드를 낮추는데 효율적이며 루-와이 위 우회술 환자들에서 나타난 것보다 간 효소들을 더 많은 총 감소를 생산한다. 중요한 부작용은 존재하지 않았으며, Brake™ 대치료 환자들은 유익한 체중 감소를 가졌으며, 전체적으로 두 환자 그룹 모두에서 간의 건강에서의 유사한 개선이 존재하였다.

[0169] 테이블 1

비역가: Brake 대 루-와이 우회술

파라미터	Brake			RYGB			RYGB의 %로서 Brake	
	N	평균	표준 편차	N	평균	표준 편차	P 값	변화
출% 질량 손실, 6개월 동안	18	5.29	4.01	15	25.23	5.88	0.203	20.97
6개월 동안 초과 kg으로서 질량 손실	18	5.4	48	15	44.9	14.4	0.006	12.03
HOMA-IR % 변화: 6개월 동안 전과 후 변화	18	38.3	17.8	15	60.8	13.6	0.002	62.99
HbA1c % 변화: 6개월 동안 전과 후 변화	6	11.2	4.35	15	20.5	12.2	0.019	54.63
AST % 변화: 6개월 동안 전과 후 변화	15	41.3	21.7	15	26	22.9	0.071	158.0
ALT % 변화: 6개월 동안 전과 후 변화	16	50.5	20.5	13	26.9	31.0	0.028	187.0
트리글리세리드 % 변화: 6개월 동안 전과 후 변화	11	32.5	15.2	6	40.3	24	0.498	81.0

[0170] 일부 계산에서 비장상적 기준선 값으로 시작한 환자들만이 포함된다.

[0172] 이러한 비교 연구로부터, 루-와이 위 우회술 및 Brake™은 간 지방증의 개선에 이중 역할을 가질 수 있는 것으로 가정된다. 초기에, 인슐린 저항의 감소, 및 낮은 트리글리세리드와 글루코오스의 공급은 지방간을 감소시킨다. 장기간의, 알라닌 아미노 전달효소, 아스파르트산 아미노 전달효소, 감마-글루타밀 트랜스펩티다아제와 같은 간 효소들의 감소뿐만 아니라 알파 페토프로테인의 감소는 Brake™에 제어되는 항 감염성 경로를 알려준다. 요약하면, 간 상의 Brake™의 작용은 간 지방증을 감소시키고 감염을 감소시키는 것이다. 두 메커니즘 모두 항바이러스 단독의 작용들에 대하여 이러한 상승적으로 첨가된 이익들을 갖는 C형 간염 항바이러스 치료의 결과를 향상시키는 조합으로 Brake™에 적용될 수 있다.

[0174] 실시 예 2, 케이스 1: 간 지방증을 개선하는 2차 항바이러스 영향을 평가하기 위한 목적으로, Brake™ 단독으로 치료된 중간의 바이러스 부하를 갖는 C형 간염 환자

[0175] 환자 M1은 정상 체질량 지수를 갖는 55세의 여성이었다. 그녀는 1998년 신장 이식을 하였으며 프레드니손(prednisone), 라피뮨(Rapimmune), 신스로이드(Synthroid), 넥시움(Nexium) 및 코자르(Cozaar)를 복용하여 왔다.

[0176] • 1998년에 C형 간염 유전자형 3, 본 치료의 에피소드 4년 전에 인터페론/리바비린 치료에 실패. 간 생검 2004년: 간경변 w. 가교 섬유증, 단계 3/4

[0177] • 그녀는 2007년 이후로 C형 간염 바이러스 치료를 받지 않았으며; Brake™ 치료 이전에 3년 내에 어떠한 항바이러스 약물도 받지 않았다.

- [0178] • 두 번째 실험에서 Aphelion Brake™(제형 II)을 첨가하였다
- [0179] - 간 효소들이 3개월 만에 정상으로 개선되었다
- [0180] - 크레아티닌(creatinine)이 3개월 만에 정상으로 개선되었다
- [0181] - 알파 페토프로테인이 급격히 감소하였다.
- [0182] - C형 간염 바이러스 수가 100K로 급격히 감소하였다(도 1 참조)
- [0183] • 환자 M1은 바이러스 역가에서 1 로그 감소를 가졌다.
- [0184] - 이전에 2004년에 인터페론/리바비린에 실패한 M1 환자는 프레드니손으로 면역억제되었고 확실한 간경변을 가졌다. 이러한 환자가 단시간 동안에 바이러스 박멸을 갖는다면 이는 놀라울 수 있다.
- [0185] • 당뇨병 파라미터들은 영향을 주지 않았으며(환자는 2형 당뇨병을 갖지 않았다), 알파 페토프로테인은 8.5 ng/ml 전-치료로부터 치료 후 <4 ng/ml까지 감소하였다.
- [0186] • C형 간염 바이러스가 낮은 수로 여전히 존재하나, 간 효소들은 Brake™ 치료에서 모두 정상으로 개선되었다.
- [0188] 종합적으로, C형 간염 바이러스 부하에서의 중요한 변화 없이, 간 기능의 예상치 못한 흥미로운 개선이 존재하였다(도 2 참조).
- [0189] 이러한 실험 이전에, 바이러스가 박멸되지 않으면 간 지방증을 개선시키지 않는 것으로 고려되었다. 그러나, 이러한 결과들은 아마도 개선된 간 기능을 갖는 바이러스 효과에 반응하는 신체 능력을 신장함으로써, 간 지방증의 개선이 실제로 전체 바이러스 반응을 향상시킨다는 것을 나타낸다.
- [0191] 실시 예 3, 케이스 2: Brake™ 단과 폐질화 인터페론/리바비린의 병용 치료를 갖는 C형 간염 환자, 폐질화 인터페론/리바비린 단독의 대한 바이러스 부하를 감소시키기 위한 조합들의 능력의 실험
- [0192] 환자 E1은 5피트 7인치, 185파운드의 36세 남성이었으며, 그의 C형 간염 유전자형 1a TC 바이러스의 치료를 위한 제시에서 29의 체질량 지수를 가졌다. 그의 전-치료 간 생검은 간 지방증 및 1/4 섬유증을 나타내었다. 그는 바이러스 부하의 초기 1 로그 감소로 폐질화 인터페론/리바비린 상에 시작하였으나, 투여 1개월 후에 바이러스 부하 반응에서의 정체기(plateau) 때문에 그의 투여가 증가되었다. 1 로그의 도 다른 감소만이 존재하였다. 이러한 증가된 투여에 대한 단지 중간의 바이러스 부하 반응을 갖는 2개월 후에, 그의 최대 투여 폐질화 인터페론/리바비린 요법에 더하여 환자에 하루에 10 그램의 Aphelion Brake™이 추가되었다.
- [0193] 시간에 따른 바이러스 부하를 설명하는 도 3에 도시된 것과 같이, 그는 24개월 동안 이러한 조합을 받았으며 지난 10개월 동안 C형 간염에 음성이 되었는데, 이 경우에서 바이러스 부하의 7 로그의 감소가 존재하였다. 따라서, 제형 II 및 폐질화 인터페론과 리바비린의 회장 제동 화합물에 대한 바이러스 부하 반응은 상으적인 결과인데, 그 이유는 그것이 화합물 단독 또는 그것들의 예상되는 부가적 효과의 항바이러스 작용을 훨씬 능가하기 때문이다. 그의 치료 과정의 중간에서, 그는 바이러스 부하에 대한 제어의 상실과 함께, 커큐민(curcumin)을 복용하기 시작하였다. 이는 놀랍지 않은데 그 이유는 Brake™의 작용이 커큐민에 의해 길항되기 때문이다. 커큐민을 중단한 후에 그의 바이러스 부하는 다시 떨어지기 시작하였다.
- [0194] 제형 II 상에서, 간 지방증과 관련하여 간 건강의 중요하고 기대하지 않은 개선이 존재하였다. 항 단독 상에서 25% 이하로 감소된 폐질화 인터페론/리바비린 상의 환자의 초기의 높은 트리글리세리드 및 간 효소들은 이제 정상이며(도 4 참조), 현재 간 지방증의 어떠한 임상 증거도 존재하지 않는다. 따라서, 사실상 제동 화합물 및 폐질화 인터페론/리바비린의 조합에 대한 간 염증성 반응에서의 100% 감소가 또한 상승적이었다.
- [0195] 팔로-업. 치료 24개월 후에, 환자는 231파운드 감소되었고(도 5 참조), 계속 잘 지내고 일을 하고 있다. 24개월 동안의 병용 치료에 대한 유익한(상승적) 반응 후에, 항바이러스제들 및 Brake™이 이제 중단되었으며 환자는 바이러스가 회복되었는지를 결정하기 위한 6-12개월의 팔로-업 단계에 있다.
- [0196] 알파 페토프로테인은 591 아미노산과 탄수화물 성분의 당단백질이다. 항암 활성 부위 웨티드와 같은 알파 페토프로테인에 대한 많은 기능이 제안되었다. 성인에서의 그 기능은 알려지지 않았으나, 성인에서의 500 ng/ml의 알파 페토프로테인은 간세포성 암종, 생식 세포 종양, 및 간 세포의 전이성 암을 나타낼 수 있다. 약 10 ng/ml의

알파 페토프로테인 값이 C형 간염 환자들에서 위험으로 간주되며, 페길화 인터페론/리바비린과의 치료 목적은 알파 페토프로테인을 이러한 값 아래로 감소시키는 것이다(27). C형 간염을 갖는 많은 환자들이 높은 알파 페토프로테인 농도를 가진다. 알파 페토프로테인은 C형 간염 바이러스 부하보다는 간 지방증과 밀접하게 연관될 수 있다. Goldstein과 동료들(29)은 만성 바이러스 간염 및 간경변을 갖는 환자들은 때때로 높은 혈청 알파 페토프로테인 값들을 가진다고 언급하였으며, 만성 C형 간염을 갖는 81명의 환자를 연구하였다. 환자들 중 24명은 가벼운 섬유증을 가졌고, 34명은 중간의 섬유증을 가졌으며, 25명은 뚜렷한 섬유증-간경변을 가졌다. 평균 혈청 알파 페토프로테인 값은 더 심한 섬유증을 갖는 환자들에서 상당히 높았다. 혈청 알라닌 아미노 전달효소 값들은 뚜렷한 섬유증, 간경변 환자 그룹에서 약간 크다. 모든 환자 중에서, 증가하는 혈청 알파 페토프로테인 값들은 증가하는 알라닌 아미노 전달효소 값들과 상당히 연관된다. 혈청 알파 페토프로테인 값들 및 간세포들 내의 알파 페토프로테인을 위한 면역조직화학적 염색 사이에는 어떠한 연관성도 존재하지 않았다. 이러한 결과들은 높은 혈청 알파 페토프로테인 값들이 변형된 간세포-간세포 상호작용의 결과 및 정상적인 구조적 배치의 손실이라는 것을 시사한다. 뚜렷한 섬유증 또는 간경변의 존재, 상당히 변형된 간세포 구조의 상태는 괴사 또는 활성 재생보다는, 증가되는 혈청 알파 페토프로테인의 근본 원인일 수 있다. 나머지는 이러한 관점(27, 30-34), 간세포 구조의 개선 및 간경변과 가능하게는 간세포성 암종에 대한 위험의 감소의 모니터로서 알파 페토프로테인의 감소의 사용에 대한 선도적인 유ти리티에 동의한다.

[0198] 실시 예 4, 케이스 3: Brake™ 단독으로 치료된, 후기 간경변을 갖는 C형 간염 환자, 바이러스 부하 상의 최소 작용에 직면한 간 지방증을 제어하기 위한 능력의 실현

[0199] 환자 L1은 66세의 과체중(5피트 3인치, 202파운드)이나 2002년 이래로 명백히 제 2 당뇨병이 아닌 C형 간염 유전자형 1을 갖는 여성이다. 그녀는 이전에 페길화 인터페론/리바비린으로 치료되었으나 2005년에 실패한 것으로 고려되었다. 그녀는 그때부터 C형 간염을 위하여 치료받지 않았다. 2006년에 그녀의 간 생검은 섬유증 4/4를 갖는 간경변으로 밝혀졌다. 그녀의 빌리루빈은 1.5이었으며 간 이식 리스트에 등재되었다. 그녀의 만성 약물들은 스피로놀락톤(spirochloractone), 리파시민(rifaximin) 및 넥시움(nexium)을 포함하였다. 이러한 약력의 관점에서, 그녀는 2011-2011년에 바이러스 부하(약 1 로그)에서의 유망한 감소와 함께, Apoeline Bral™의 과정이 주어졌다. 이는 도 7에 도시된다.

[0200] 환자는 Brake™으로의 치료 전에 기준선에서 현저하게 높은 알파 페토프로테인 값들, 25 ng/ml을 가졌다. 다음의 12개월 이상의 치료 동안에, 이러한 알파 페토프로테인 값들은 6 ng/ml까지 감소되는데, 이는 정상이 아니라 4/4 섬유증과 간경변을 갖는 환자들에 매우 좋은 결과이다. 이러한 감소는 간의 치료 및 지방증의 감소와 관련되는데, 이는 전적으로 회장 제동 조성물(Aphoeline 제형 II)의 투여에 기인할 수 있다.

[0201] 간 효소들이 또한 감소하는데, 이는 도 9에 도시된 것과 같이, 치유, 간 지방증의 개선, 및 감염의 감소와 일치한다. 그녀의 바이러스 부하가 음성으로 감소되지 않았다는 것이 주목할 만하며, 실제로 4/4 섬유증과 함께 음성 바이러스 부하를 관찰하는 것은 예상되지 않았다. 그러나 간의 Brake에 대한 영향은 분명히 자체로 경미한 항바이러스 관련 효과만이 존재하는 이러한 경우에서 구별할 수 있다. 따라서 수반되는 항바이러스 약물 없이도 간 지방증을 치료하고 환자에 중요한 이익이 될 것이라는 것을 실현하는 것이 타당한 것으로 보인다. 내인성 항바이러스 작용과 함께 Brake가 상승적으로 작용하는 전체 인상이 존재하는데, 그 이유는 간 기능의 개선 자체가 어느 정도 C형 간염 바이러스를 제어할 수 있기 때문이다.

[0202] 팔로업: Brake™은 그녀의 간 기능을 분명히 개선하였으며 이러한 치료는 단독으로 바이러스 부하의 감소와 관련된다. 바이러스 부하의 이러한 감소는 Bral™의 항바이러스 효과인 것으로 예상되지 않으나, 그녀의 간 지방증에서의 현저한 개선이 뒤따랐다. 실제로 비록 그녀가 그녀의 생검을 반복하기 위한 대상은 아니었으나, 그녀는 확실히 모든 측정들에 의해 간 기능이 개선되었다. 빌리루빈은 정상인 0.9로 감소하였으며, 그녀는 더 이상 뇌병증(encephalopathy)의 에피소드(episode)들을 갖지 않았으며 그녀는 다시 변호사의 직업으로 복귀하였다. 2012년에 총 체중 손실은 35파운드이었으며, 팔로업이 사라졌다.

[0204] 실시 예 5. 항바이러스제들로 치료되는 C형 간염을 갖는 환자들에서, 간 지방증의 치료에 효과적일 수 있는 Brake™ 제형의 개시

[0205] 정상과 과체중 또는 비만 환자들 사이의 중요한 차이는 혼합 음식의 흡수, 더 구체적으로는 당에 대한 회장 제동의 반응이다.(35, 36). 따라서 자연적인 식욕 억제 경로들이 당들의 섭취에 내성이 있는 것으로 보인다. 비록 이러한 경우에는 회장의 위축과 관련된 심각한 병적의 장기간 비만의 드문 경우를 제외하고는, 이러한 두 그

룹의 해부학 또는 조직학의 설명할만한 차이점은 존재하지 않으나, 이는 부분적으로 앤킨스 다이어트(Adkins diet)와 같은 무 탄수화물 프로그램의 성공을 설명한다. 루-와이 위 우회술을 통하여 뒤창자로 전달된 음식이 경구 섭취와 관계없이 그러한 호르몬들을 자극한다는 사실 및 혼합된 식사 동안에 회장 자극이 신경전달의 억제에 의해 저해된다는 사실을 고려할 때, 이는 장으로부터 뇌로의 신호의 전송에 관한 것일 수 있다. 서로 다른 양의 올레산의 회장 주입은 PYY의 투여량-의존 증가( $P<0.01$ ) 및 모틸린(motilin) 레벨이 경계선 감소를 유도하였으며(37), 이들은 식욕 억제에 중추 작용을 갖는다. 이러한 연구는 그 중에서도 위 공복(gastric emptying)에 대한 회장 제동 효과는 회장 말단 내의 지질의 낮은 투여량에 의해 유발될 수 있으며 위 배출의 지연은 PYY의 방출과 관련된다는 것을 나타내었다. 따라서 회장 제동은 지질과 당들에 의해 활성화되고, 최적 혼합물은 선택적으로 회장 제동 자체의 것들로서 고려되는 다양한 호르몬 및 면역-조절 효과들을 조절할 수 있다.

[0206] 여기에 설명된 경구 Brake™ 제형 작업 및, 루-와이 위 우회술 작업과 당뇨병의 부가 모델링으로부터, 탄수화물 내성 회장 제동 경로의 재설정은 식용 집중을 제어하고 식욕을 방해하는 피드백 루프를 하향 조절할 것이라는 것으로 예상되며(40), 회장 제동의 이러한 하향 조절의 결과는 대사 증후군으로의 식이 공급 주도진행의 가속화이다. Brake는 비만과 2형 당뇨병을 갖는 사람들에서 이러한 하향 조절된 식욕 제어자를 직접적으로 회복시키도록 작용하며, 이 작용을 "Brake™을 깨우다(wake up)"라고 한다.

[0207] 실제로 감소된 당 및 지질 섭취로부터 고혈당(hyperglycemia)과 과트리글리세리드혈증(hypertriglyceridemia)의 유익한 중단의 약속으로, 공급 면으로 작용하는 Brake™은 간경변인, 그것들의 대사 증후군 및 간염 정후를 제어하는 일차 수단인 것으로 생각된다. 따라서 만일 Brake™의 경구로 투여되는 제형을 갖는 루-와이 위 우회술의 방법으로 회장을 직접적으로 자극할 수 있으면, 회장 제동 신호를 회복시킬 수 있으며 적어도 부분적으로 당들과 지질들과 같은 선택된 음식들의 섭취를 제어하는 내장 신호들을 회복시킬 수 있다. 이러한 제어 경로들은 또한 간 지방증 치료에 유용한데, 그 이유는 지질들이 간 내에 자체로 축적되기 때문이다.

[0208] 이러한 내장 신호들은 대사성 증후군 이상들에 중요할 뿐만 아니라 참고 문헌들(43-48)에 기록된 것과 같이 이러한 호르몬들은 환자에 매우 유익하다. 이들은 섭식 행동(eating behavior)으로 불릴 수 있는, 가장 근본적인 과정을 제어하며, 식품 유래 식사들과 구별하거나 재설정하지 않는다(49). 단식 동안의 그것들의 지속은 환자들이 풍부한 식품이 있는 경우에 과식할 때 환자들이 무의식적으로 찾는 것일 수 있다.

[0209] 이러한 호르몬 회장 제동 경로의 놀라운 사실은 그것들이 높은 체질량에서의 새로운 설정 점을 허용하고 결과적으로 비만과 당뇨병에 이르게 하는, 과식하는 환자들과 같이 하향 조절된다(down-regulated)는 것이다(50). 이러한 호르몬들은 또한 인슐린과 글루코오스 레벨의 항상성에 매우 중요하기 때문에 그것들은 이미 존재하는 예비물의 사용에 굉장히 도움을 줄 것이다. 끝으로, 자체로 식품과 장내 박테리아의 효과인, 간과 췌장의 장 유래 염증은 회장 제동 경로에 의해 방출되는 호르몬들에 의해 조절되며, 처음으로 루-와이 위 우회술 및 Brake™의 경구 투여가 이러한 장기간 염증 경로들을 제어한다는 새로운 증거가 존재한다.

[0210] 이러한 경로들의 요약이 도 10에 제공되는데, 이는 문맥계(portal system) 및 간을 식사와 비만 축의 조절 기관들의 중심에 위치시킨다. 회정 제동 경로가 제어되지 않고 과식이 가속화할 때, 이러한 제어 호르몬 경로는 비만, 지방간 질병, 및 죽상동맥경화증(atherosclerosis)과 같은 대사 증후군 정후에 이르게 한다. 지방간 질병은 섬유증, 간경변 및 간세포성 암종의 전구체이다(51). 따라서 간 지방증 및 C형 간염을 갖는 환자들에서의 Brake™의 사용은 C형 간염 바이러스의 존재에서 간세포성 질병의 진행에 이르게 하는 근본 시스템을 제어하는 새로운 수단이다. 루-와이 위 우회술에 대한 간 지방증의 반응은 Brake 제형의 경구 사용이 현재 루-와이 위 우회술에 기인하는 동일한 신경호르몬 효과들을 달성할 수 있을 것이라고 예상된다.

[0211] Aphaeline Brake™으로 내인성 및 확립된 호르몬들을 자극함으로써 본 발명의 발명자들은 그것들이 속하는 설명된 GI 호르몬들의 대부분을 전달하였는데, 그것들은 췌장과 간에 대하여 가장 강력한 효과를 갖는다(53). 발명자들은 또한 비만을 위한 루-와이 위 우회술이 특히 모든 환자에 그러한 호르몬들을 자극할 수 있고 어떠한 체중 감소가 발생하기 전에 효과들이 분명하게 존재한다는 사실(52, 54-59)에 의해 고무되었는데, 이는 비만, 당뇨병, 및 간 지방증을 갖는 환자들이 정상 호르몬 레벨이 회복될 때 회장 제동의 레벨에서 반응하는 초기 능력을 유지한다. 이러한 호르몬 및 신경 호르몬 경로들을 통한 작용으로, 루-와이 위 우회술은 정제 당들 및 지방들의 섭취를 낮추고, 과일 및 채소의 섭취로의 변화된 식사 선호를 바꾸도록 환자들의 식사를 변화시킨다(60). 육류 섭취는 낮아지고 털한 지방, 식물성 단백질 및 복합 탄수화물과 함께 조절이 더해진다(60-68). Thomas와 Marcus(69)는 또한 식사 적응 단계(dietary adaptation phase, DAP) 동안에 고지방 그룹의 음식들 대 루-와이

비만 의뢰인에서의 저지방 그룹 음식들의 음식 과민증(intolerance) 빈도 모두의 비교에 의한 음식 선택 및 저방에 대한 선호도 문제를 연구하였다. 식사 전이 단계(3개월02,5년)에서 38명의 비만 수술 환자가 236항의 식사 아이템 설문지를 작성하였다. 일차 데이터로부터, 비교를 위하여 선택 빈도 및 식품 과민증 빈도에 의해 24 고지방(30% 또는 그 이상의 지방) 및 22 저지방 식품 아이템이 항목별로 분류되었다. 간단히 설명하면, 고지방 식품 선택은 50.4%에서 저지방에 대하여 38.3%이었다( $p=.0002$ ). 비교를 위하여, 완전한 설문지의 236 아이템의 음식 선택 %는 41%이었다. 식품 과민증을 "전혀" 경험하지 않은 빈도는 1.92%의 결합된 평균을 갖는 두 그룹 사이에서 유사하였다. 저지방 식품에서 "거의" 또는 "가끔"의 과민증은 13.3%이었고, 고지방에서는 24.9%이었다( $p=.002$ ), 끝으로, 저지방 식품 그룹에서 "자주 또는 항상" 경험하는 식품 과민증은 85.5%이었고 고지방에서는 72.2%이었다( $p=.002$ ). 전체적으로, 식사 적응 단계에서의 루-와이 위 우회술 환자들은 고지방 식품보다 더 빈번한 저지방 식품의 선택에 의한 일반적인 "식사 습관"을 설명한다. 비만 환자들에서 이러한 식사 습관 및 다른 통상적으로 실용화되는 "식사 습관"을 더 연구하기 위하여 미래의 비만 연구들이 필요하다. Leahey와 동료들(64)은 식품 갈망 및 특히 단 식품이 갈망에 대한 비만 수술의 효과를 조사하였고, 또한 수술 환자들의 갈망이 정상 체중 대조군과 서로 다른지를 결정하였다. 그들의 목적은 수술 전부터 수술 후 3개월과 6개월까지 비만 수술 환자들의 갈망한 음식의 빈도 및 소비의 변화를 조사하고 수술 환자의 음식 갈망의 빈도를 정상 체중 대조군의 음식에 대한 갈망과 비교하는 것이었다. 비만 수술 환자들(n=32) 및 정상 체중 대조군(n=20)은 음식 갈망 목록을 완성하였고 그들의 신장과 체중을 측정하였다. 수술 이전에, 환자들은 전체 갈망들 및 고지방과 패스트푸드에 대한 갈망을 기록하였다. 수술 후 3개월 및 6개월 전으로부터의 전체 사실을 비교하면, 환자들은 단 식품과 패스트푸드에 대한 특정 효과를 갖는, 갈망한 음식에 대한 전체 갈망 및 갈망한 음식의 소비의 상당한 감소를 가졌다. 흥미롭게도, 수술은 실제로 고지방 음식들의 갈망에 대한 어떠한 효과도 갖지 않았다. 게다가, 고지방 및 패스트푸드 갈망은 정상 레벨로 감소하지 않았다. 수술 후의 환자들은 정상 체중 대조군보다 갈망한 음식을 덜 소비한 것으로 나타났으며, 환자의 수술 후 체중 손실은 음식 갈망과 상당히 연관되지 않았다. 따라서, Leahey는 비만 수술은 고지방 음식을 제외하고는, 음식 갈망 및 갈망한 음식의 소비와 연관된다는 것을 밝혔다. 이러한 이유들 때문에 간 지방증의 개선된 관리를 위하여 발명된 Brake™의 혼합물 및 사용되려는 투여량이 여기에 개시된다. Miras와 동료들(70)은 비만 수술을 받은 환자들의 수술 전과 후의 식사 습관 및 식품 선호도를 연구하였으며, 그들은 루-와이 위 우회술에 의해 야기되는 변화의 기본 양상은 단 식품과 지방에 대한 기호, 및 대부분이 경우에, 채소를 선호하는 기호에 존재한다고 결론지었다.

[0212]

발명자들은 루-와이 위 우회술의 작용과 유사한 회장 제동 호르몬 방출 물질이 되도록 생성된, 음식 성분 및 일반적으로 안전한 것으로 인정된 성분들의 경구 제형으로 회장 호르몬들을 자극하는데 목표를 설정하였다. Alphoeline Brake™ 치료 환자들의 루-와이 위 우회술과의 비교로부터 유래하는 여기에 제공되는 데이터가 설득력이 있고 회장 제동 경로의 자극은 연령 또는 체중 또는 당뇨병과 관계없는 것으로 보인다(위의 테이블 1). 이는 털한 호르몬 관리와 제어에도 불구하고, 비만에서 위장이 여전히 기능을 한다는 것을 입증한다. 따라서, 비만과 간 지방증(지방간) 모두에서의 기본적인 문제는 회장으로부터의 시그널링의 하향-조절에 있는 것으로 보인다.

[0213]

회장 제동 호르몬 방출을 제어하는 정확한 부위에 표적화되는 경구 제형들로부터의 발견은 이러한 방법으로의 회장의 국부적 자극은 글루코오스와 인슐린 항상성에 대하여 매우 강력한 효과를 가지며, 이는 인슐린 저항의 급격한 감소에 이르게 한다는 것이다. 인슐린 저항은 Brake의 경구 사용 또는 루-와이 위 우회술에 대한 반응을 변화시키기 위한 주요한 일차 생물지표이다. 발명자들은 생리학적으로, 회장 제동 경로는 인슐린을 자극하는 또 다른 수단이 아니고, 지배적이 s관점과 대조적으로, 글루코오스 공급-면 전달의 감소가 환자가 체중이 감소되기 시작하기 전에 잘 발생하는 인슐린 저항의 감소에 이르게 한다는 것을 발견하였다. 이러한 새로운 관점은 또한 루-와이 위 우회술로부터의 데이터와 일치하는데, 인슐린 저항의 감소는 다시 어떠한 체중 손실보다도 훨씬 먼저, 외과적 문합물(surgical anastomosis)의 수시간 내에 발생한다.

[0214]

실험실 데이터로부터 여기에 기록된 경향과 이득들이 또한 간 조직학에 적용되는 것을 확인하기 위하여, Aphaeline Brake™으로의 치료 3-4주 이내에 알라닌 아미노 전달효소, 아스파르트산 아미노 전달효소 및 감마-글루타밀 트랜스펩티다아제의 정상으로의 현저한 감소에 의해 환자들에 관찰되는, 간 지방증에 대한 강력한 효과는 상당히 긴 기간 동안의 생검 이전과 이후로 연구되는 것이 필요하다. 그러나 환자 데이터와 루-와이 위 우회술 데이터로부터 내독소, 염증, 인슐린 저항 및 트리글리세리드와 콜레스테롤을 정상화하기 위한 경향은 모두 비만 수술로 발생하는 것과 같은, 간 지방증의 급격한 감소와 관련된다. Brake™의 체적 제형은 루-와이 위 우회술에서 회장 제동에 도달하는 시그널링 및 모방 물질의 혼합물의 제어 하에서 자체로, 간 지질에 대한 영향을

고려하여야만 한다. 다양한 음식과 성분들이 글루코오스 성분과 지질 성분들을 넘어 유익하며, 이들 중 일부는 모델 시스템 또는 전염병학적 연구에서 그것들을 대사 중후군들에 연계하는 연구들의 참조에 의해 통합된다. 예를 들면, Tulipani와 동료들은 성별과 연령이 일치하는 조절 식사를 하는 개인들과 비교하여, 12주의 혼합 견과류를 따르는(30 g/일), 대사 중후군을 갖는 대상의 요 대사체(urinary metabolome) 내의 변화를 조사하였다 (71). 견과류가 풍부한 식사와 상응하는 요 대사체는 별개의 그룹으로 클러스터링되며, 다변량 데이터 분석은 이러한 분리의 유의한 질량을 구별하였다. 대사체학 접근법은 지방산 복합 대사물질, 단계 II 및 미생물 유래 석탄산 대사물질(phenolic metabolites), 및 세로토닌 대사물질(serotonin metabolites)을 포함하는, 견과 섭취의 20가지의 잠재적 마커를 밝혀내었다. 세로토닌 대사물질의 증가된 분비는 처음으로 견과 소비와 관련되었다. 부가적으로, 내장 미생물의 요 마커들의 검출 및 견과 폴리페놀의 단계 II 물질대사는 견과 소비로부터 유래하는 건강 효과의 결정에서 그것들의 생물학적 이용가능성과 생물활성의 이해를 확인하였다. 결과들은 비-표적 대사체 전략이 식사에 의해 영향을 받는 검토되지 않은 대사 경로들을 액세스하는데 도움을 줄 수 있는지를 확인하였으며, 그렇게 함으로써 새로운 간접 표적을 위한 가능성을 불러일으킨다.

- [0215] 간 지방증을 제어하기 위한 미립자의 회장 제동 조성물은 위에서 설명된 연구에 의해 알려지며 간 지방증을 갖는 환자들에 Aphaoline Brake<sup>TM</sup>을 테스트하여 획득된 결과들은 다음의 분석과 정보에 의존한다.
- [0216] 1. C형 간염은 만일 치료되지 않으면 점진적인 간 섬유증 및 그리고 나서 간경변에 이르게 하는, 전세계 인구의 2%의 만성 바이러스 전염병이다.
- [0217] 2. c형 간염 바이러스가 감염된 환자들의 상당 부분은 간세포성 암종을 발생시키나, 사망의 일반적인 원인은 간경변 및 그것의 합병증이다.
- [0218] 3. C형 간염은 현재 폐길화 인터페론과 리바비린의 조합으로 치료되나, 많은 제제들이 합성되었으며 다수는 항C형 간염 바이러스 제제들과 같은 가능성을 나타낸다.
- [0219] 4. 두 가지의 새로운 항바이러스 제제들이 소개되었는데, 이는 텔레프레비어와 보세프레비어이다. 이러한 두 가지 제제 각각은 단독으로 주어지거나 또는 본 발명에 따른 또 다른 회장 제동 조성물의 결합으로 폐길화 인터페론과 리바비린의 결합으로 주어질 수 있다.
- [0220] 5. 바이러스 부하의 변화들은 이러한 항바이러스 치료의 원인이 되며, 만일 환자가 그러한 치료에 의해 감지될 수 없는 수의 바이러스 입자들로 전환될 수 있으면, 이는 항바이러스 치료에 대한 바람직한 반응으로 고려된다.
- [0221] 6. 만일 치료 말기에 감지될 수 없는 바이러스를 갖는 환자가 6-12달 내에 재발되지 않으면, 그 환자는 그러한 치료에 의해 C형 간염이 치유되었다고 고려될 수 있다.
- [0222] 7. 그러나 임상 파라미터들로부터 C형 치료의 과정을 예상하는 것은 상당히 어렵다. 그러나 C형 간염 치료의 시작에서 간 효소들이 상승되고 치료 동안에 더 상승될 때, 이러한 상황은 일반적으로 간 염증의 증가, 치료 실패를 정의하고, 간의 점진적인 손상에 이르게 되는 것을 예상할 수 있으며, 따라서 질병 상태를 악화시킨다.
- [0223] 8. 폐길화 인터페론과 리바비린 조합 반응들이 약 50% 이상의 환자들에 관찰되고, 반응은 비록 반드시 치유되지 않는 않더라도, 바이러스 입자들의 수의 감소와 연관된다. 바이러스 입자들의 감소를 갖는 환자들에 있어서, 알라닌 아미노 전달효소와 아스파르트산 아미노 전달효소와 같은 간 효소들은 상승된 채로 남을 수 있으나 중증 섬유증의 경우와 같은 드문 경우 및 치료 초기를 제외하고는, 더 이상 증가하지는 않으며, 바이러스 입자들의 변화가 없는 환자들에 있어서는 일반적으로 알라닌 아미노 전달효소와 아스파르트산 아미노 전달효소와 같은 간 효소들의 감소와 관련되지 않는다. 바이러스 입자들이 수의 감소는 간 염증의 감소를 허용한다고 할 수 있으며, 이는 그리고 나서 알라닌 아미노 전달효소와 아스파르트산 아미노 전달효소의 감소를 설명한다.
- [0224] 9. C형 간염 바이러스 입자 수가 높고 간 효소들이 높거나 지속적인 염증을 나타낼 때, 억제되지 않는 C형 간염은 섬유증의 증가 및 결국에는 간경변(간 섬유증의 심각하고 돌이킬 수 없는 형태)으로 나타나는 간 내에서 발생하는 세포 변화들에 이르게 한다.
- [0225] 10. 간 지방증, 또는 지방간 질병이 흔히 나타난다(30세 이상의 모든 성인의 25%). 10억 명 이상이 간 지방증을 갖는 것으로 추정된다.
- [0226] 11. 간 지방증은 비만, 높은 혈청 트리글리세리드, 2형 당뇨, 대사 중후군 및 높은 지방과 정제 당의 식이와 관련된다.
- [0227] 12. 간 지방증을 갖는 환자들은 일반적으로 높은 간 효소들을 갖는다.

- [0228] 13. 당 또는 지방의 식이 감소 및 증가된 운동/개선된 생활습관/체중 감소를 제외하고는 간 지방증에 대한 효과적인 치료는 존재하지 않는다.
- [0229] 14. 연구에 따라, 간 지방증을 갖는 환자에서 C형 간염에 감염된 정도는 3-6%이고, 유전자형 3과 관련하여 50% 이상이다.
- [0230] 15. C형 간염에 감염된 간 지방증을 갖는 환자들은 폐질화 인터페론과 리바비린 조합으로 치료하기가 더 어려우며 질병 상태의 해결이 어렵다.
- [0231] 16. 동일한 환자에 간 지방증이 존재하고 C형 간염이 존재할 때, 항바이러스 단독으로의 치료는 간 효소들의 감소와 관련될 수 없는데, 그 이유는 바이러스 입자들의 제거도 간 효소들의 증가의 원인으로서 간 지방증을 변화시킬 수 없기 때문이다.
- [0232] 17. 따라서 높은 간 효소들의 정상으로의 회복은 C형 간염 바이러스를 간절하기 위한 치료들 및 간 지방증을 해결하기 위한 치료 모두를 필요로 한다. 놀라운 결과는 본 발명의 프로토콜을 사용하여 제한되거나 또는 드문 경우들에서 획득될 수 있는, 간염 바이러스 감염의 치료이다.
- [0233] 18. 질병을 개선하고 감염을 근절시키도록 작용하는 본 발명에 따른 치료는 실제로 상승적인데, 그 이유는 조합이 단독으로 제공될 때 두 조성물보다 더 효과적이기 때문이다. 이는 병용 치료의 부가적인 이익들을 위한 설명을 제공한다.
- [0234] 19. 본 발명의 조성물들, 특히, 본 발명에 따른 회장 제동 화합물과 조성물은 간 지방증에 대하여 활성이다. 이러한 화합물들은 단독으로 환자가 간염 바이러스 감염(C형 또는 B형, 대부분 C형)을 갖는 경우를 포함하여, 간 지방증을 갖는 환자에 간 효소들을 정상으로 가져올 수 있다.
- [0235] 20. 이용가능한 C형 간염 약물 중에서, 간 효소들을 감소시키는데 바이러스 부하 감소의 동일한 레벨에서 새로운 프로테아제 저해제들 이상으로, 인터페론이 가장 높은 가능성을 가질 수 있다. 이는 인터페론으로부터 간에 대한 일반적인 항-염증성 효과에 의해 설명될 수 있으며, 만일 사실이면 이는 항바이러스제와 결합하여 간을 지원하는 다른 일반적인 간 치료의 사용을 정당화한다. 그러나, 간 독성을 포함하는 인터페론의 독성은 여전히 잠재적인 문제로 남는다.
- [0236] 21. 간 효소들에 대한 회장 제동 화합물/조성물들 단독으로의 효과는 간 효소들에 대한 항바이러스 약물들의 효과보다 크다.
- [0237] 22. 본 발명의 단독의 회장 제동 화합물/조성물은 단지 C형 간염을 갖는 환자들에서 바이러스 입자 수의 적당한 감소와 관련된다. 일반적으로, 바이러스 수는 회장 제동 화합물을 단독으로 사용하여 상승하지 않으며, 비록 낮은 검출 한계로 감소되지 않더라도 바이러스 적정 농도는 떨어질 것이다.
- [0238] 23. 본 발명에서 수행되고 설명된 실험들은 바이러스 감염에 이차적으로 간 지방증을 갖는 환자들에 두 가지가 사용될 때, 본 발명에 따른 회장 제동 화합물/조성물은 C형 간염을 위한 항바이러스제와 결합하여 상승적 치료를 제공하는 증거가 된다.
- [0239] 24. 대부분의 환자들(66% 이상)은 C형 간염 감염이 수반되는 간 지방증을 나타낸다.
- [0240] 25. 여기에 설명된 것과 같이 C형 간염을 위한 어떠한 항바이러스 치료와 결합될 때, 회장 제동 화합물/조성물의 사용은 간 효소들을 낮추고, 간 지방증을 해결하며, 가능성 및 특정 경우들을 감소시키며, 간경변을 역전시키며, 나아가 이차 질병 상태 및/또는 조건으로서 C형 간염 및 간 지방증을 갖는 환자의 바이러스 입자 수를 낮추는데 도움을 준다.
- [0242] 본 발명의 원리들은 또한 다음의 이해를 수용하고 다음의 실시 예들을 제공한다.
- [0243] 단독의 글루코오스와 같은 당(덱스트로오스를 포함하나 이에 한정되지 않는, 그리고 또한 다른 당 중에서도 수크로오스와 프리토오스를 포함하는) 또는 오일들(면실(cottenseed)과 같은 식물성 오일, 견과, 야자, 옥수수 전분, 새싹, 올리브, 피마자, 캐의 다양한 종류로부터의 오일, 오메가 3, 올레산 및 파생되는 간유를 포함하는 어류 오일들을 포함하나 이에 한정하지 않는)과 결합하는 효율적인 양을 포함하는 회장 제동 호르몬 방출 물질 조성물이 회장 제동 조성물로서 제공될 수 있다. 본 발명에서, 오일들이 사용될 때, 그것들은 유화되어야 하고 유화 형태로 고형화되도록 허용되어야만 하며, 그리고 나서 회장 내의 방출을 위하여 코팅된다. 본 발명의 회장 제동 조성물들이 여기에 설명된 것과 같이 글루코오스와 오일조성물들을 포함하도록 생산될 때, 이러한 조성물들의 각각의 비율은 10% 중량부터 90% 중량까지 다양하다. 실제로, 본 발명의 다양한 양상에서, 회장 제동 조성

물은 두드러진 글루코오스 제형(여기서 달리 설명되지 않는 한 약 50%부터 90% 중량까지의 글루코오스 또는 다른 당 및 약 10% 내지 50%의 오일), 두드러진 오일 제형(여기서 달리 설명되지 않는 한 약 50%부터 90% 중량까지의 글루코오스 또는 다른 당 및 약 10% 내지 50%의 오일), 및 글루코오스와 오일의 약 50:50 혼합물(바람직하게는 50:50 중량 혼합물)을 포함하며, 이는 전체가 본 발명의 범위 내에 포함되는데, 그 이유는 최적 제형들 및 그것들의 조합은 회장 제동의 생체지표 및 간 지방증의 생체지표에 대한 직접적인 영향에 의해 정의될 수 있기 때문이다.

[0244] 여기에 정의된 것과 같은 회장 제동 조성물에 포함되는 다른 것들은 선택적으로 그리고 바람직하게 단독으로 또는 다른 성분 혹은 조성물들과 병용으로, 알팔파 잎, 클로렐라 조류, 클로로필린과 보리풀 쥬스 농축액 또는 혹은 알гин산 나트륨(sodium alginate) 중 하나 또는 그 이상의 유효량을 포함할 수 있다.

[0245] 본 발명에 따른 회장 제동 조성물들은 하부 내장(회장) 내에 조성물을 방출하도록 적용되는 지연 방출 기반, 즉, 지연 및/또는 제어 방출성 경구 투약 형태로 제형화될 수 있다. 본 발명의 회장 제동 조성물의 코팅된 성분들은 투약 형태가 대상의회장에 도달할 때까지 회장 제동 호르몬 방출 물질(회장 제동 화합물)의 대부분을 체내 방출을 지연시키는 pH 용해 프로파일을 갖는 미립자 또는 정제들을 포함한다. 본 발명에서 사용되는 지연 및/또는 제어 방출성 경구 투약 형태는 장용성 코팅(enteric coating)에 의해 코팅되는 회장 제동 호르몬 방출 물질의 회장 호르몬-자극 양을 포함하는 코어(core)를 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 회장 제동 조성물들을 위한 코팅들은 셀룰로오스아세테이트 트리멜리테이트(cellulose acetate trimellitiate, CAT), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 프탈레이트(hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, HPMCP), 하이드록시프로필메틸셀룰로스(hydroxypropylmethyl cellulose), 에틸 셀룰로오스(ethyl cellulose) 및 각각 서브코팅을 포함하는 하이드록시프로필메틸셀룰로스와 에틸 셀룰로오스의 혼합물, 폴리비닐 아세테이트 프탈에이트(polyvinyl acetate phthalate, PVAP), 셀룰로오스 아세테이트 프탈에이트(CAP), 셀락(shellac), 메타크릴산(methacrylic acid)과 에틸 아크릴레이트(ethyl acrylate)의 공중합체, 및 중합반응 동안에 메타크릴산의 단량체가 첨가된 메타크릴산과 에틸 아크릴레이트의 공중합체들으로 구성되는 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시 예들에서, 코팅은 Eudragit® L100과 셀락, 또는 L100 100:S100 0 내지 L100 20:S100 80 범위, 더 바람직하게는 L100 70:S100 30 내지 L100 80:S100 20 범위 내의 식품 글레이즈(glaze) Eudragit® L100을 포함한다. 코팅이 용해되기 시작하는 pH가 증가함에 따라, 회장-특이 전달을 달성하는데 필요한 두께는 감소한다. Eudragit® L100:S100의 비율이 높은 제형들을 위하여, 오더 150-200  $\mu\text{m}$ 의 코트 두께가 사용될 수 있다. Eudragit® L100:S100의 비율이 낮은 제형들을 위하여, 오더 80-120  $\mu\text{m}$ 의 코트 두께가 사용될 수 있다.

[0246] 본 발명에 따른 회장 제동 조성물들의 제조 방법에 사용되는 경구 투약 형태들은 하나 또는 그 이상이 약학적으로 수용가능한 캐리어, 첨가제 또는 부형제(exipient)를 포함할 수 있다. 용어 "약학적으로 수용가능한"은 그것이 투여되는 대상에 수용될 수 없도록 독성이 아닌, 캐리어, 첨가제 또는 부형제를 언급한다. 약학적으로 수용가능한 부형제들은 종래에 잘 알려진 것들 중에서도 E.W. Martin의 "Remington's Pharmaceutical Sciences"에서 상세히 설명된다. 약학적으로 수용가능한 캐리어들은 구연산 나트륨(sodium citrate) 또는 인산 이칼슘(dicalcium phosphate), 및 또는 (1) 녹말, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨(mannitol) 및/또는 규산(silicic acid)과 같은, 필러(filler)들 또는 익스텐더(extender)들; (2) 예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오스(carboxymethylcellulose), 알гин산(alginate)들, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈(polyvinyl pyrrolidone), 수크로오스, 및/또는 아카시아(acacia)와 같은, 결합제(binder)들; (3) 글리세롤과 같은 습윤제(humectant)들; (4) 아가-아가, 탄산 칼슘(calcium carbonate), 감자 또는 타피오카(tapioca) 녹말, 알гин산, 특정 규산염(silicate)들, 및 탄산 나트륨(sodium carbonate)과 같은, 붕해제(disintegrating agent)들; (5) 파라핀과 같은 용액 완염제(solution retarding agent)들; (6) 제 4급 암모늄 화합물(quaternary ammonium compound)들과 같은, 흡수 촉진제(absorption accelerator)들; (7) 예를 들면, 세틸 알코올(cetyl alcohol)과 글리세롤 모노스테아레이트(glycerol monostearate)와 같은, 습윤제(wetting agent)들; (8) 카올린(kaolin)과 벤토나이트 점토(bentonite clay)와 같은, 흡수제(absorbent)들; (9) 활석(talc), 스테아르산 칼슘(calcium stearate), 스테아린산 마그네슘, 고형 폴리에틸렌 글리콜들, 라우릴황산나트륨(sodium lauryl sulfate), 및 그것들의 혼합물과 같은, 윤활제(lubricant)들; (10) 착색제(coloring agent)들; 중의 어느 하나와 같다.

[0247] 미립자들 또는 정제들의 바람직한 제형에 더하여, 회장에 도달하는데 체내 회장 제동 호르몬 방출 물질의 대부분을 방출할 바람직한 투약 형태들은 장용성으로 코팅된 정제들, 트로키(troche)들, 마름모꼴 캔디(lozenze)들, 분산가능한 분말들 또는 과립들, 혼탁액들, 에멀젼들 또는 연질 혹은 경질 캡슐들과 같은 경구 투약 형태들을 포함한다. 이들 각각은 회장 제동 방출 물질을 장용성 코팅으로 코팅한 후에 형성된다. 캡슐들, 정제들 및 알약

(pill)들의 경우에 있어서, 약학 조성물들은 또한 코팅이 분해되거나 용해되도록 허용할 수 있는 값들 아래로 pH를 유지하기 위하여 완충제들을 포함할 수 있다. 유사한 형태의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 밀크 글루코오스뿐만 아니라 고분자 중량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 그러한 부형제들을 사용하여 연질과 경질 젤라틴 캡슐에서의 필러(filler)들로서 사용될 수 있다.

[0249] 참고문헌

- [0250] 1. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol.* 1999;31 Suppl 1:9-16.
- [0251] 2. Butt AA, Kanwal F. Boceprevir and telaprevir in the management of hepatitis C virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2012;54(1):96-104.
- [0252] 3. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, Shaw JC, Cramb R, Olliff S, et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol.* 2012;56(1):234-40.
- [0253] 4. Dowman JK, Armstrong MJ, Tomlinson JW, Newsome PN. Current therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(8):692-702.
- [0254] 5. Lok AS, Everhart JE, Chung RT, Kim HY, Everson GT, Hoefs JC, et al. Evolution of hepatic steatosis in patients with advanced hepatitis C: results from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-C) trial. *Hepatology.* 2009;49(6):1828-37.
- [0255] 6. Briceno J, Ciria R, Pleguezuelo M, de la Mata M, Muntane J, Naranjo A, et al. Impact of donor graft steatosis on overall outcome and viral recurrence after liver transplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Liver Transpl.* 2009;15(1):37-48.
- [0256] 7. Testino G, Sumberaz A, Ancarani AO, Borro P, Ravetti G, Ansaldi F, et al. Influence of body mass index, cholesterol, triglycerides and steatosis on pegylated interferon alfa-2a and ribavirin treatment for recurrent hepatitis C in patients transplanted for HCV and alcoholic cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 2009;56(90):501-3.
- [0257] 8. Pekow JR, Bhan AK, Zheng H, Chung RT. Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis. *Cancer.* 2007;109(12):2490-6.
- [0258] 9. Ghany MG, Kim HY, Stoddard A, Wright EC, Seeff LB, Lok AS. Predicting clinical outcomes using baseline and follow-up laboratory data from the hepatitis C long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology.* 2011;54(5):1527-37.
- [0259] 10. Thompson AJ, Patel K, Chuang WL, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, Rustgi VK, et al. Viral clearance is associated with improved insulin resistance in genotype 1 chronic hepatitis C but not genotype 2/3. *Gut.* 2012;61(1):128-34.
- [0260] 11. Lee WY, Kwon CH, Rhee EJ, Park JB, Kim YK, Woo SY, et al. The effect of body mass index and fasting glucose on the relationship between blood pressure and incident diabetes mellitus: a 5-year follow-up study. *Hypertens Res.* 2011;34(10):1093-7.
- [0261] 12. Sung KC, Kim SH. Interrelationship between fatty liver and insulin resistance in the development of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):1093-7.
- [0262] 13. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology.* 2004;39(6):1647-54.
- [0263] 14. Hickman IJ, Russell AJ, Prins JB, Macdonald GA. Should patients with type 2 diabetes and raised liver enzymes be referred for further evaluation of liver disease? *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(1):e10-2.
- [0264] 15. Forlani G, Di Bonito P, Mannucci E, Capaldo B, Genovese S, Orrasch M, et al. Prevalence of elevated liver enzymes in Type 2 diabetes mellitus and its association with the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(2):146-52.

- [0265] 16. Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN, Shidakova NA, Lebedeva OV, Sidorov PI, et al. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. *Alcohol*. 2008;42(8):675-82.
- [0266] 17. Fontana RJ, Bonkovsky HL, Naishadham D, Dienstag JL, Sterling RK, Lok AS, et al. Serum fibrosis marker levels decrease after successful antiviral treatment in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(2):219-26.
- [0267] 18. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase2 trial. *Lancet*. 2010;376(9742):705-16.
- [0268] 19. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;365(11):1014-24.
- [0269] 20. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207-17.
- [0270] 21. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195-206.
- [0271] 22. Poordad F, Theodore D, Sullivan J, Grotzinger K. Medical resource utilisation and healthcare costs in patients with chronic hepatitis C viral infection and thrombocytopenia. *J Med Econ*. 2011;14(2):194-206.
- [0272] 23. Poordad F. Big changes are coming in hepatitis C. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(1):72-7.
- [0273] 24. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-16.
- [0274] 25. Shah SR, Patel K, Marcellin P, Foster GR, Manns M, Kotttilil S, et al. Steatosis is an independent predictor of relapse following rapid virologic response in patients with HCV genotype 3. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(8):688-93.
- [0275] 26. Monte SV, Caruana JA, Ghanim H, Sia CL, Korzeniewski K, Schentag JJ, et al. Reduction in endotoxemia, oxidative and inflammatory stress, and insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. *Surgery*. 2011.
- [0276] 27. Tamura Y, Yamagiwa S, Aoki Y, Kurita S, Suda T, Ohkoshi S, et al. Serum alpha-fetoprotein levels during and after interferon therapy and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2009;54(11):2530-7.
- [0277] 28. Chen CH, Lin ST, Kuo CL, Nien CK. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in chronic hepatitis C without hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(85):1423-7.
- [0278] 29. Goldstein NS, Blue DE, Hankin R, Hunter S, Bayati N, Silverman AL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C. Relationships with serum alanine aminotransferase values, histologic activity index, and hepatocyte MIB-1 scores. *Am J Clin Pathol*. 1999;111(6):811-6.
- [0279] 30. Richardson P, Duan Z, Kramer J, Davila JA, Tyson GL, El-Serag HB. Determinants of Serum Alpha-Fetoprotein Levels in Hepatitis C Infected Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011.
- [0280] 31. Osaki Y, Ueda Y, Marusawa H, Nakajima J, Kimura T, Kita R, et al. Decrease in alpha-fetoprotein levels predicts reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection receiving interferon therapy: a single center study. *J Gastroenterol*. 2011.
- [0281] 32. Tai WC, Hu TH, Wang JH, Hung CH, Lu SN, Changchien CS, et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein in chronic hepatitis C. *J Formos Med Assoc*. 2009;108(3):210-8.

- [0282] 33. Chen TM, Huang PT, Tsai MH, Lin LF, Liu CC, Ho KS, et al. Predictors of alpha-fetoprotein elevation in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma, and its normalization after pegylated interferon alfa 2a-ribavirin combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(5):669-75.
- [0283] 34. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol.* 2005;43(3):434-41.
- [0284] 35. Holst JJ. Glucagonlike peptide 1: a newly discovered gastrointestinal hormone. *Gastroenterology.* 1994;107(6):1848-55.
- [0285] 36. Ranganath LR, Beety JM, Morgan LM, Wright JW, Howland R, Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut.* 1996;38(6):916-9.
- [0286] 37. Pironi L, Stanghellini V, Miglioli M, Corinaldesi R, De Giorgio R, Ruggeri E, et al. Fat-induced ileal brake in humans: a dose-dependent phenomenon correlated to the plasma levels of peptide YY. *Gastroenterology.* 1993;105(3):733-9.
- [0287] 38. Monte SV, Schentag JJ, Adelman MH, Paladino JA. Characterization of cardiovascular outcomes in a type 2 diabetes glucose supply and insulin demand model. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(2):382-90.
- [0288] 39. Monte SV, Schentag JJ, Adelman MH, Paladino JA. Glucose supply and insulin demand dynamics of antidiabetic agents. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(2):365-81.
- [0289] 40. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A, et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes.* 2006;55(7):2025-31.
- [0290] 41. Welsh JB, Kannard B, Nogueira K, Kaufman FR, Shah R. Insights from a large observational database of continuous glucose monitoring adoption, insulin pump usage and glycemic control: the CareLink database. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010;7 Suppl 3:413-6.
- [0291] 42. Welsh JA, Sharma A, Abramson JL, Vaccarino V, Gillespie C, Vos MB. Caloric sweetener consumption and dyslipidemia among US adults. *Jama.* 2010;303(15):1490-7.
- [0292] 43. Baynes KC, Dhillon WS, Bloom SR. Regulation of food intake by gastrointestinal hormones. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22(6):626-31.
- [0293] 44. Burcelin R, Da Costa A, Drucker D, Thorens B. Glucose competence of the hepatoportal vein sensor requires the presence of an activated glucagon-like peptide-1 receptor. *Diabetes.* 2001;50(8):1720-8.
- [0294] 45. Drucker DJ. Development of glucagon-like peptide-1-based pharmaceuticals as therapeutic agents for the treatment of diabetes. *Curr Pharm Des.* 2001;7(14):1399-412.
- [0295] 46. Drucker DJ. Glucagon-like peptide 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1759-64.
- [0296] 47. Boushey RP, Yusta B, Drucker DJ. Glucagon-like peptide (GLP)-2 reduces chemotherapy-associated mortality and enhances cell survival in cells expressing a transfected GLP-2 receptor. *Cancer Res.* 2001;61(2):687-93.
- [0297] 48. Drucker DJ. Minireview: the glucagon-like peptides. *Endocrinology.* 2001;142(2):521-7.
- [0298] 49. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med.* 2011;365(17):1597-604.
- [0299] 50. Maljaars PW, Peters HP, Mela DJ, Mascllee AA. Ileal brake: a sensible food target for appetite control. A review. *Physiol Behav.* 2008;95(3):271-81.
- [0300] 51. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1118-27.
- [0301] 52. Ochner CN, Gibson C, Shanik M, Goel V, Geliebter A. Changes in neurohormonal gut peptides

following bariatric surgery. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(2):153-66.

[0302] 53. Hvidberg A, Nielsen MT, Hilsted J, Orskov C, Holst JJ. Effect of glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107amide) on hepatic glucose production in healthy man. *Metabolism*. 1994;43(1):104-8.

[0303] 54. Reed MA, Pories WJ, Chapman W, Pender J, Bowden R, Barakat H, et al. Roux-en-Y gastric bypass corrects hyperinsulinemia implications for the remission of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2525-31.

[0304] 55. Bikman BT, Zheng D, Pories WJ, Chapman W, Pender JR, Bowden RC, et al. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4656-63.

[0305] 56. Morinigo R, Lacy AM, Casamitjana R, Delgado S, Gomis R, Vidal J. GLP-1 and changes in glucose tolerance following gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Obes Surg*. 2006;16(12):1594-601.

[0306] 57. Morinigo R, Musri M, Vidal J, Casamitjana R, Delgado S, Lacy AM, et al. Intra-abdominal fat adiponectin receptors expression and cardiovascular metabolic risk factors in obesity and diabetes. *Obes Surg*. 2006;16(6):745-51.

[0307] 58. Morinigo R, Moize V, Musri M, Lacy AM, Navarro S, Marin JL, et al. Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1735-40.

[0308] 59. Plum L, Ahmed L, Febres G, Bessler M, Inabnet W, Kunreuther E, et al. Comparison of glucostatic parameters after hypocaloric diet or bariatric surgery and equivalent weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(11):2149-57.

[0309] 60. Olbers T, Bjorkman S, Lindroos A, Maleckas A, Lonn L, Sjostrom L, et al. Body composition, dietary intake, and energy expenditure after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic vertical banded gastroplasty: a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2006;244(5):715-22.

[0310] 61. Ramon JM, Gonzalez CG, Dorcaratto D, Goday A, Benaiges A, Gonzalez S, et al. Quality of food intake after bariatric surgery: vertical gastrectomy versus gastric bypass. *Cir Esp*. 2011.

[0311] 62. Overs SE, Freeman RA, Zarshenas N, Walton KL, Jorgensen JO. Food Tolerance and Gastrointestinal Quality of Life Following Three Bariatric Procedures: Adjustable Gastric Banding, Roux-en-Y Gastric Bypass, and Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2011.

[0312] 63. Shin AC, Berthoud HR. Food reward functions as affected by obesity and bariatric surgery. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35 Suppl 3:S40-4.

[0313] 64. Leahey TM, Bond DS, Raynor H, Roye D, Vithiananthan S, Ryder BA, et al. Effects of bariatric surgery on food cravings: do food cravings and the consumption of craved foods "normalize" after surgery? *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8(1):84-91.

[0314] 65. Brunault P, Jacobi D, Leger J, Bourbaud-Tournois C, Huten N, Camus V, et al. Observations regarding 'quality of life' and 'comfort with food' after bariatric surgery: comparison between laparoscopic adjustable gastric banding and sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2011;21(8):1225-31.

[0315] 66. Shriner RL. Food as a bariatric drug. *Curr Pharm Des*. 2011;17(12):1198-208.

[0316] 67. Schweiger C, Weiss R, Keidar A. Effect of different bariatric operations on food tolerance and quality of eating. *Obes Surg*. 2010;20(10):1393-9.

[0317] 68. Suter M, Calmes JM, Paroz A, Giusti V. A new questionnaire for quick assessment of food tolerance after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2007;17(1):2-8.

[0318] 69. Thomas JR, Marcus E. High and low fat food selection with reported frequency intolerance following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2008;18(3):282-7.

- [0319] 70. Miras AD, le Roux CW. Bariatric surgery and taste: novel mechanisms of weight loss. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(2):140-5.
- [0320] 71. Tulipani S, Llorach R, Jauregui O, Lopez-Uriarte P, Garcia-Aloy M, Bullo M, et al. Metabolomics unveils urinary changes in subjects with metabolic syndrome following 12-week nut consumption. *J Proteome Res.* 2011;10(11):5047-58.

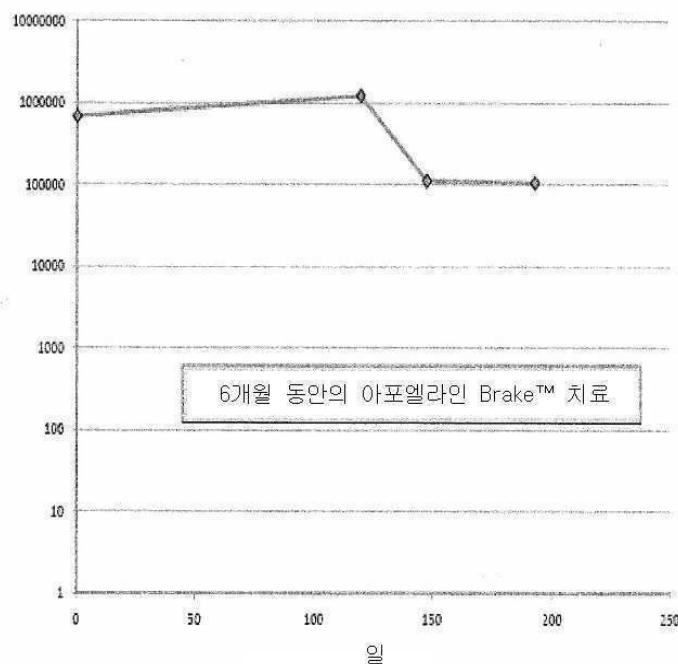
### 부호의 설명

#### 도면

##### 도면1

환자 M1: C형 간염 Tx w. Brake™

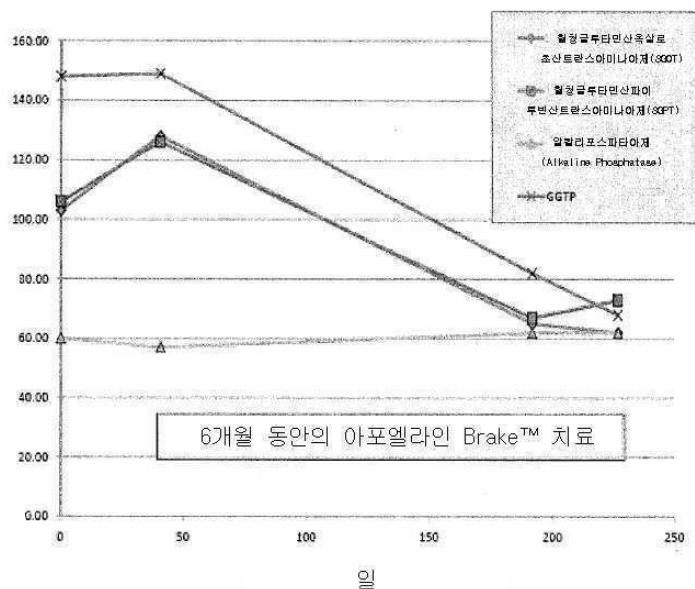
단독 - 바이러스 부하



## 도면2

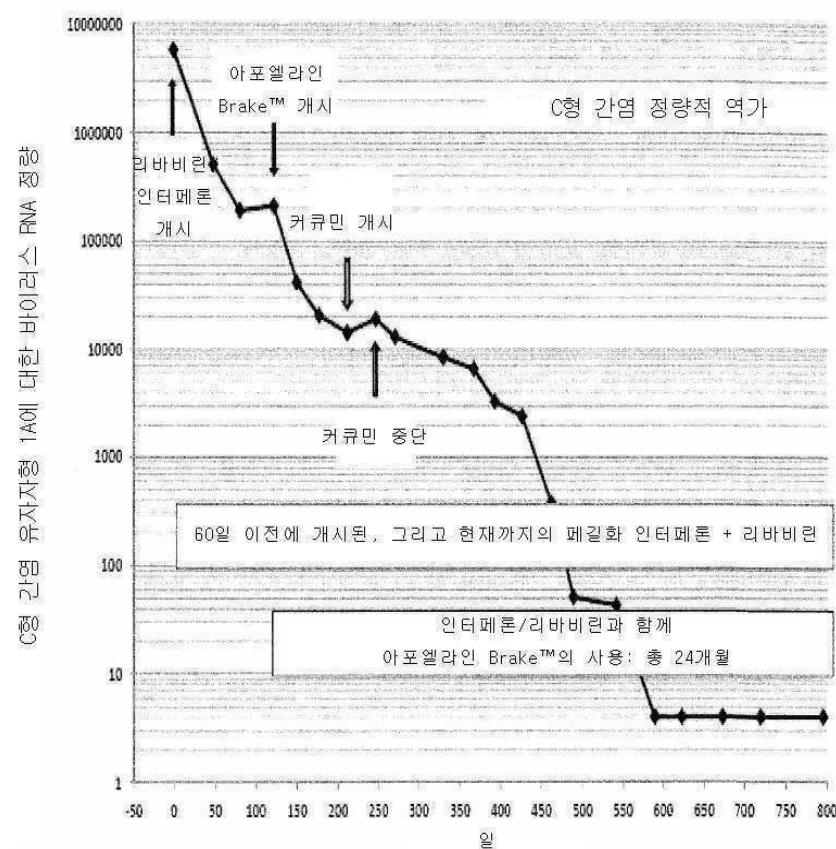
## 환자 M1: C형 간염 Tx w. Brake™

## 단독 - 간 파라미터들

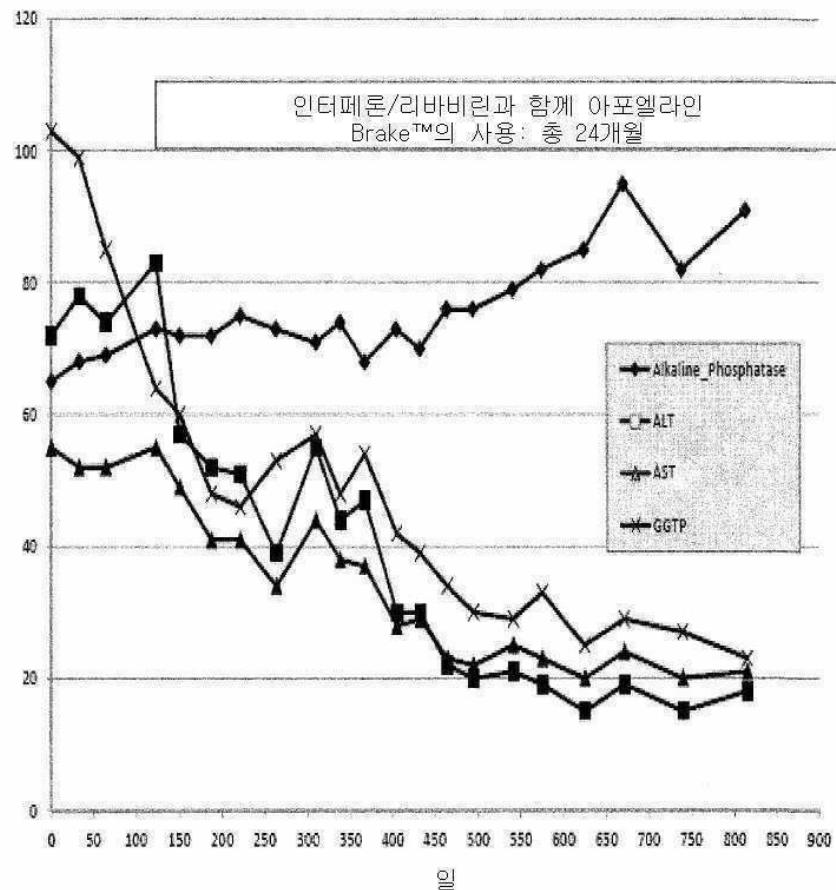


## 도면3

환자 E1: 리 바비린 /페길화 인터페론으로 치료된,  
C형 간염, 유전자형 1a를 치료하기 위하여 추가된 아포엘라인 II (Brake™)

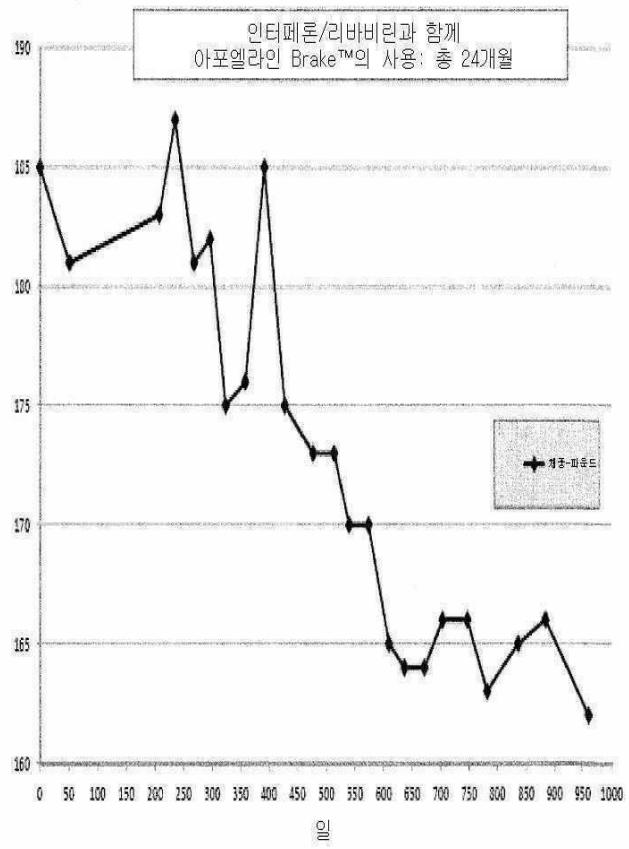


## 도면4

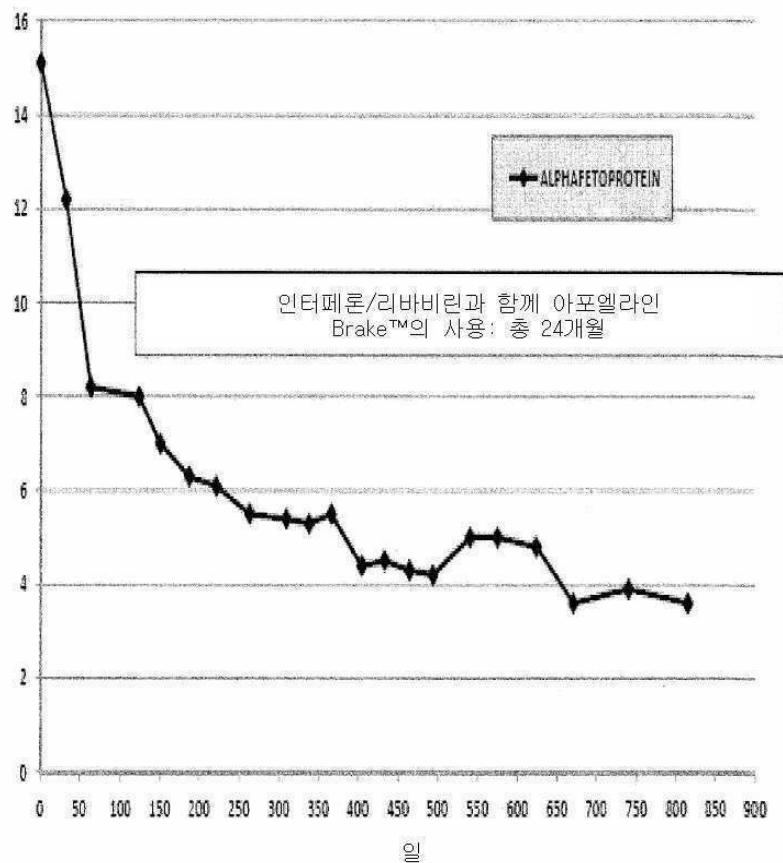
환자 E1: 인터페론/리바비린  
+ Brake™ 상의 간 파라미터들

## 도면5

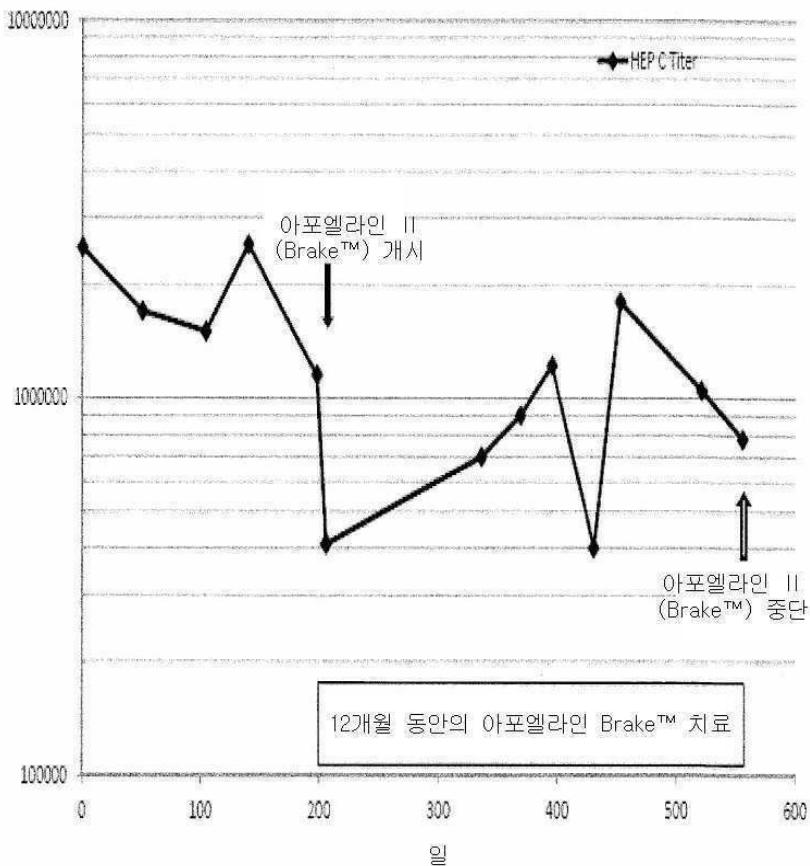
리바비린 /페길화 인터페론으로 치료된, C형 간염,  
유전자형 1a를 치료하기 위하여 첨가된 아포엘라인 II (Brake<sup>TM</sup>)



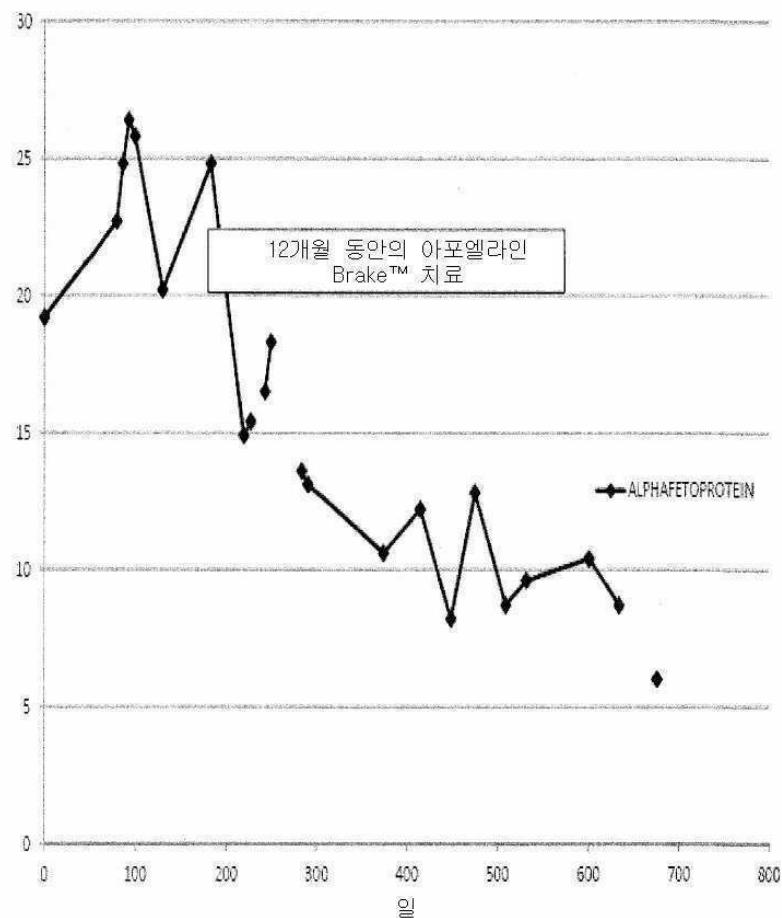
도면6



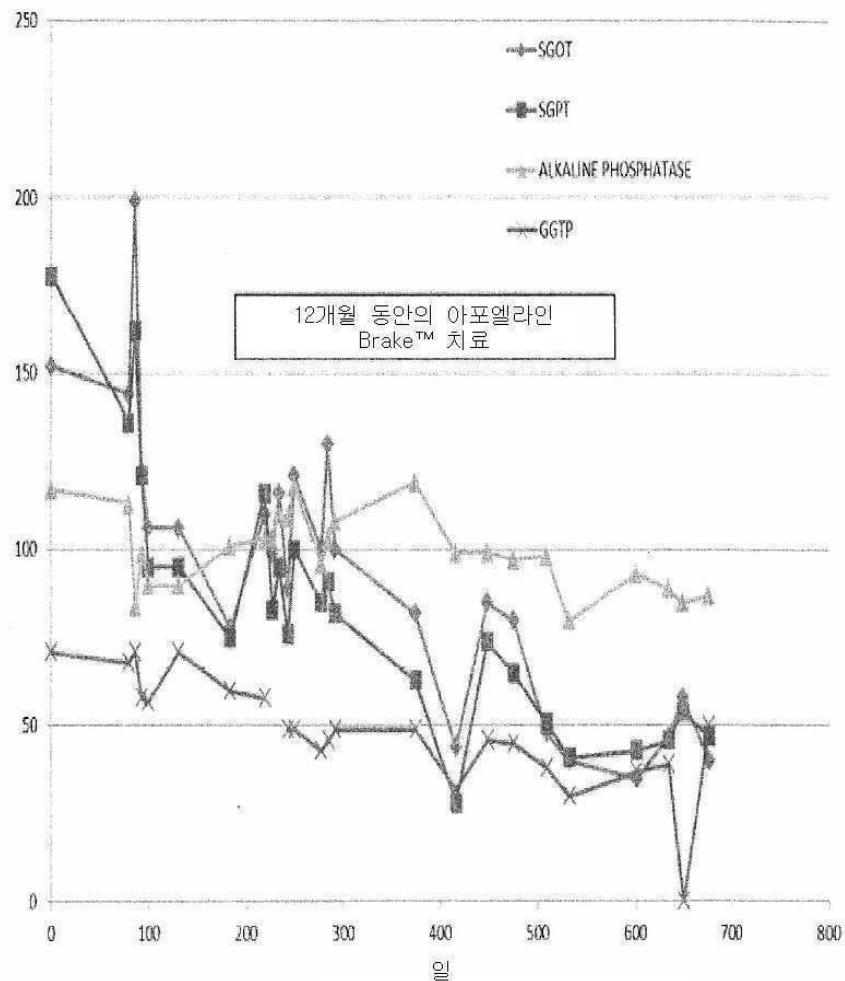
## 도면7



도면8



## 도면9



## 도면10

