(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년04월25일
(11) 등록번호 10-1387910
(24) 등록일자 2014년04월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/415 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7017684
(22) 출원일자(국제) 2006년01월10일
심사청구일자 2011년01월10일
(85) 번역문제출일자 2007년07월31일
(65) 공개번호 10-2007-0100781
(43) 공개일자 2007년10월11일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2006/000026
(87) 국제공개번호 WO 2006/072881
국제공개일자 2006년07월13일
(30) 우선권주장
60/643,055 2005년01월10일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20030190357 A1
전체 청구항 수 : 총 34 항

(73) 특허권자
콜텐도 인베스트 아베
스웨덴 할름슈타트 박스 312 (우:301 08)
(72) 발명자
메린, 퍼
스웨덴 괴테보르크
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

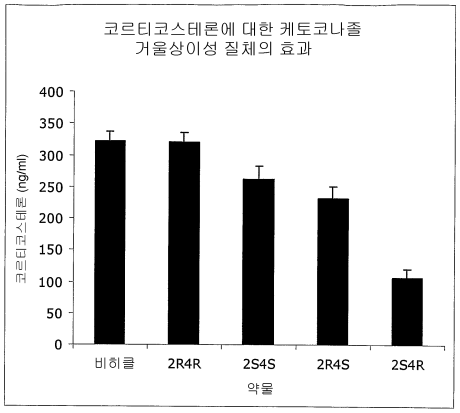
심사관 : 최영희

(54) 발명의 명칭 **당뇨병, 대사 증후군 및 다른 질환을 치료하기 위한 방법및 조성물**

(57) 요 약

2R,4S 케토코나졸 거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않는, 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 및 용매화물을 포함하는 약제 조성물은 코르티솔 합성을 감소시키는 데 유용하며, 타입 2 당뇨병, 고혈당증, 비만, 인슐린 내성, 이상지질혈증, 고지혈증, 고혈압, 대사 증후군, 및 쿠싱 증후군, 우울증 및 녹내장을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아닌 그 밖의 질병 및 질환을 치료하는 데 유용하다.

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

2S,4R 케토코나졸 거울상 이성질체를 포함하며, 여기서 총 케토코나졸 함량의 80% 이상이 2S,4R 케토코나졸 거울상 이성질체로 구성되고, 2S,4R 케토코나졸 거울상 이성질체가 속방형으로 제형화되는, 환자에서의 유의한 약물 축적 없이 고혈당증, 당뇨병, 고인슐린혈증, 고혈압, 인슐린 내성, 대사 증후군, 비만, 죽상동맥경화증, 저내당성, 지질 장애, 혈관 재협착, 췌장염, 퇴화성 신경질병, 망막증, 신장병증 및 신경병증으로 이루어진 군으로부터 선택된 환자의 상승된 코르티솔(cortisol) 수준 또는 활성과 관련된 질병 또는 질환을 치료하거나, 이러한 질병 또는 질환의 발병을 지연시키거나, 이러한 질병 또는 질환에 걸릴 위험을 감소시키기 위한 약제 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 당뇨병이 타입 2 당뇨병인 약제 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 비만이 내장 비만 또는 구심성(centripetal) 비만인 약제 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 지질 장애가 이상지질혈증, 고지혈증, 고트리글리세라이드혈증, 고콜레스테롤혈증, 저HDL 및 고LDL로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

제 1항에 있어서, 상기 비만이 복부 비만인 약제 조성물.

청구항 10

제 1항, 제 3항, 제 6항, 제 7항 및 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, (a) (i) 글리타존, 5-[(2,4-디옥소-1,3-티아졸리딘-5-일)메틸]-2-메톡시-N-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]벤즈아미드, 겜피브로질, 클로피브레이트, 페노피브레이트 및 벤자피브레이트, 및 (ii) 비구아니드로 이루어진 군으로부터 선택된 인슐린 민감제; (b) 인슐린; (c) 설포닐우레아, 및 톨부타미드, 글리피지드, 글리부리드 및 메글리티니드로 이루어진 군으로부터 선택된 다른 인슐린 분비촉진제; (d) 아카르보즈; (e) GLP-1; (f) GIP; (g) PACAP; (h) (i) 스타틴, (ii) 콜레스티라민, 콜레스티폴, (iii) 니코티닐 알코올, 니코틴산 또는 이의 염, (iv) 에제티미브(ezetimibe) 또는 β-시토스테롤로부터 선택된 콜레스테롤 흡수 억제제, (v) 아바시미베, 및 (vi) 프로부콜로 이루어진 군으로부터 선택된 콜레스테롤 저감제; (j) 펜플루라민, 덱스펜플루라민, 펜테르민, 시부트라민 및 오르리스타트로 이루어진 군으로부터 선택된 항비만 화합물; (k) 글루코코르티코이드를 제외한 항염증제로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이 환자에게 병용 투여되는 약제 조성물.

청구항 11

제 10항에 있어서, 상기 화합물이 조성물에 동시에 또는 순차적으로 투여되는 약제 조성물.

청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 조성물이 상기 화합물을 추가로 포함하는 약제 조성물.

청구항 13

피검체에 동시 투여 또는 순차 투여하기 위한 복합 제제로서 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체, 및 (a) (i) 글리타존, 5-[(2,4-디옥소-1,3-티아졸리딘-5-일)메틸]-2-메톡시-N-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]벤즈아미드, 겜피브로질, 클로피브레이트, 페노피브레이트 및 벤자피브레이트 및 (ii) 비구아니드로 이루어진 군으로부터 선택된 인슐린 민감제; (b) 인슐린; (c) 설포닐우레아, 및 톨부타미드, 글리피지드, 글리부리드 및 메글리티니드로 이루어진 군으로부터 선택된 다른 인슐린 분비촉진제; (d) 아카르보즈; (e) GLP-1; (f) GIP; (g) PACAP; (h) (i) 스타틴, (ii) 콜레스티라민, 콜레스티폴, (iii) 니코티닐 알코올, 니코틴산 또는 이의 염, (iv) 에제티미브 또는 β-시토스테롤로부터 선택된 콜레스테롤 흡수 억제제, (v) 아바시미베, 및 (vi) 프로부콜로 이루어진 군으로부터 선택된 콜레스테롤 저감제; (j) 펜플루라민, 덱스펜플루라민, 펜테르민, 시부트라민 및 오르리스타트로 이루어진 군으로부터 선택된 항비만 화합물; (k) 글루코코르티코이드를 제외한 항염증제로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 포함하며,

여기서 총 케토코나졸 함량의 80% 이상이 2S,4R 케토코나졸 거울상 이성질체로 구성되고, 2S,4R 케토코나졸 거울상 이성질체가 속방형으로 제형화되는, 피검체에서의 유의한 약물 축적 없이 제 1항, 제 3항, 제 6항, 제 7항 및 제 9항 중 어느 한 항에 기재된 상승된 코르티솔 수준 또는 활성과 관련된 질병 또는 질환을 치료하거나, 이러한 질병 또는 질환의 발병을 지연하거나, 이러한 질병 또는 질환에 걸릴 위험을 감소시키는데 사용하기 위한, 복합 제제.

청구항 14

제 10항에 있어서, 약제 조성물이 고콜레스테롤혈증, 죽상동맥경화증, 저 HDL 수준, 고 LDL 수준, 고지질혈증, 고트리글리세라이드혈증, 및 이상지질혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 질환을 치료하기 위해 사용되며, 상기 화합물이 스타틴인 약제 조성물.

청구항 15

제 10항에 있어서, 약제 조성물이 사람 환자의 죽상동맥경화증의 발병을 지연하거나, 이러한 죽상동맥경화증에 걸릴 위험을 감소시키기 위해 사용되며, 상기 화합물이 스타틴인 약제 조성물.

청구항 16

제 14항에 있어서, 스타틴이 로바스타틴(lovastatin), 심바스타틴(simvastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 로수바스타틴(rosuvastatin), 이타바스타틴(itavastatin), ZD-4522 및 리바스타틴(rivastatin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제 조성물.

청구항 17

제 15항에 있어서, 스타틴이 로바스타틴(lovastatin), 심바스타틴(simvastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 로수바스타틴(rosuvastatin), 이타바스타틴(itavastatin), ZD-4522 및 리바스타틴(rivastatin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제 조성물.

청구항 18

제 17항에 있어서, 약제 조성물이 사람 환자의 죽상동맥경화증의 발병을 지연하거나 이러한 죽상동맥경화증에 걸릴 위험을 감소시키기 위해 사용되며, 약제 조성물이 콜레스테롤 흡수 억제제를 추가로 포함하거나 콜레스테롤 흡수 억제제가 추가로 투여되며, 여기서 콜레스테롤 흡수 억제제가 에제티미브 또는 β-시토스테롤로부터 선택되는 약제 조성물.

청구항 19

제 18항에 있어서, 콜레스테롤 흡수 억제제가 에제티미브인 약제 조성물.

청구항 20

제 10항에 있어서, 약제 조성물이 고콜레스테롤혈증, 죽상동맥경화증, 저 HDL 수준, 고 LDL 수준, 고지질혈증, 고트리글리세라이드혈증, 및 이상지질혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 이러한 질환의 후유증에 걸릴 위험을 감소시키기 위해 사용되며, 상기 화합물이 스타틴인 약제 조성물.

청구항 21

2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 포함하며, 여기서 총 케토코나졸 함량의 80% 이상이 2S,4R 케토코나졸 거울상 이성질체로 구성되고, 2S,4R 케토코나졸 거울상 이성질체가 속방형으로 제형화되는, 조성물의 투여시 피검체에서의 유의한 약물 축적 없이 우울증, 쿠싱 증후군(Cushing's Syndrome), 녹내장, 뇌졸중, 알츠하이머병, 인지장애, 신경 기능장애, 치매, 감소된 인슐린 분비, 상승된 안내압, 손상된 신장 기능, 신부전, 알부민 누출, 조발성 심혈관 질병, 결핵, 및 건선을 치료하기 위한, 약제 조성물.

청구항 22

2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 포함하며, 여기서 총 케토코나졸 함량의 80% 이상이 2S,4R 케토코나졸 거울상 이성질체로 구성되고, 상기 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체가 속방형으로 제형화되고 일정한 일일 용량으로 투여되어, 상기 환자에게 1-아세틸-4-[4-[[2-(2,4-디클로로페닐)-2-[(1H-이미다졸-1-일)-메틸]-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시]페닐]피페라진이 적어도 14일간, 임의로 적어도 28일간 지속적으로 노출되는, 진균 감염 치료하에 있지 않은 환자에서 유의한 약물 축적 없이 고혈당증, 당뇨병 및 인슐린 내성으로 이루어진 군으로부터 선택된 상승된 코르티솔 수준에 의해 특징되는 질환이 있는 것으로 진단된 환자의 코르티솔 수준을 감소시키기 위한, 약제 조성물.

청구항 23

제 22항에 있어서, 적어도 14일 또는 적어도 28일 기간이 제 1일에 개시되며, 1-아세틸-4-[4-[[2-(2,4-디클로로페닐)-2-[(1H-이미다졸-1-일)-메틸]-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시]페닐]피페라진이 제 1일 이전에 적어도 28일, 임의로 6개월 동안 환자에게 투여되지 않는 약제 조성물.

청구항 24

삭제

청구항 25

제 13항에 있어서, 복합 제제가 고콜레스테롤혈증, 죽상동맥경화증, 저 HDL 수준, 고 LDL 수준, 고지질혈증, 고트리글리세라이드혈증, 및 이상지질혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 질환을 치료하기 위해 사용되며, 상기 화합물이 스타틴인 복합 제제.

청구항 26

제 13항에 있어서, 복합 제제가 사람 환자의 죽상동맥경화증의 발병을 지연하거나, 이러한 죽상동맥경화증에 걸릴 위험을 감소시키기 위해 사용되며, 상기 화합물이 스타틴인 복합 제제.

청구항 27

제 25항에 있어서, 스타틴이 로바스타틴(lovastatin), 심바스타틴(simvastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 로수바스타틴(rosuvastatin), 이타바스타틴(itavastatin), ZD-4522 및 리바스타틴(rivastatin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 복합 제제.

청구항 28

제 26항에 있어서, 스타틴이 로바스타틴(lovastatin), 심바스타틴(simvastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 로수바스타틴(rosuvastatin), 이타바스타틴(itavastatin), ZD-4522 및 리바스타틴(rivastatin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 복합 제제.

청구항 29

제 28항에 있어서, 복합 제제가 사람 환자의 죽상동맥경화증의 발병을 지연하거나 이러한 죽상동맥경화증에 걸릴 위험을 감소시키기 위해 사용되며, 복합 제제가 콜레스테롤 흡수 억제제를 추가로 포함하거나 콜레스테롤 흡수 억제제가 추가로 투여되고, 여기서 콜레스테롤 흡수 억제제가 에제티미브 또는 β-시토스테롤로부터 선택되는 복합 제제.

청구항 30

제 29항에 있어서, 콜레스테롤 흡수 억제제가 에제티미브인 복합 제제.

청구항 31

제 13항에 있어서, 복합 제제가 고콜레스테롤혈증, 죽상동맥경화증, 저 HDL 수준, 고 LDL 수준, 고지질혈증, 고트리글리세라이드혈증, 및 이상지질혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 이러한 질환의 후유증에 걸릴 위험을 감소시키기 위해 사용되며, 상기 화합물이 스타틴인 복합 제제.

청구항 32

제 1항, 제 3항, 제 6항, 제 7항, 제 9항, 및 제 21항 내지 제 23항 중 어느 한 항에 있어서, 총 케토코나졸 함량의 90% 이상이 2S,4R 케토코나졸 거울상 이성질체로 구성되는, 약제 조성물.

청구항 33

제 32항에 있어서, 총 케토코나졸 함량의 99% 이상이 2S,4R 케토코나졸 거울상 이성질체로 구성되는, 약제 조성물.

청구항 34

제 33항에 있어서, 총 케토코나졸 함량의 99.5% 이상이 2S,4R 케토코나졸 거울상 이성질체로 구성되는, 약제 조성물.

청구항 35

제 34항에 있어서, 총 케토코나졸 함량의 99.9% 이상이 2S,4R 케토코나졸 거울상 이성질체로 구성되는, 약제 조성물.

청구항 36

제 13항에 있어서, 총 케토코나졸 함량의 90% 이상이 2S,4R 케토코나졸 거울상 이성질체로 구성되는, 복합 제제.

청구항 37

제 36항에 있어서, 총 케토코나졸 함량의 99% 이상이 2S,4R 케토코나졸 거울상 이성질체로 구성되는, 복합 제제.

청구항 38

제 37항에 있어서, 총 케토코나졸 함량의 99.5% 이상이 2S,4R 케토코나졸 거울상 이성질체로 구성되는, 복합 제제.

청구항 39

제 38항에 있어서, 총 케토코나졸 함량의 99.9% 이상이 2S,4R 케토코나졸 거울상 이성질체로 구성되는, 복합 제제.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 타입 2 당뇨병, 대사 증후군, 인슐린 내성, 비만, 지질 이상, 대사 질환을 포함하는 당뇨병 및 다른

질환, 및 쿠싱 증후군(Cushing's Syndrome), 골다공증, 녹내장 및 우울증을 포함하나 이로 제한되지 않는, 코르티솔(cortisol) 합성을 감소시킴에 의해 치료될 수 있는 기타 질환을 치료하기 위한 약제 조성물 및 방법에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 화학, 생물학, 약리학 및 약제 분야에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 케토코나졸(ketoconazol), 1-아세틸-4-[4-[[2-(2,4-디클로로페닐)-2-[(1H-이미다졸-1-일)-메틸]-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시]페닐]피페라진은 항균제로서 시판되는 시스 거울상이성질체 (-)-(2S,4R) 및 (+)-(2S,4R)의 라세미 혼합물이다. 케토코나졸은 에르고스테롤 합성을 억제함으로써 균류의 성장을 억제한다. 에르고스테롤은 균류의 세포 벽의 중요한 성분이다.

[0003] 보다 최근에, 케토코나졸이 타입 2 당뇨병, 대사 증후군 (인슐린 내성 증후군, 대사이상 증후군 또는 증후군 X로서도 공지되어 있음)을 포함하는 다양한 질병 및 질환, 및 상승된 코르티솔 수준과 관련된 기타 의학적 질환의 치료에서, 혈장 코르티솔을 감소시키고, 단독으로 및 다른 작용제와 함께 유용한 것으로 발견되었다. 참조, 미국특허 제 5,584,790호; 제 6,166,071호; 및 6,642,236호 (이들 각각이 본원에 참조로서 포함됨). 코르티솔은 부신 피질로부터 분비되는 스트레스-관련 호르몬이다. ACTH (아데노코르티코트로픽 호르몬)은 코르티솔 분비를 증가시킨다. ACTH는 시상하부로부터 코르티코트로핀 방출 호르몬 (CRH)의 분비에 의해 활성화되는 과정으로 뇌하수체에 의해 분비된다.

[0004] 코르티솔은 혈류로 순환되며 글루코코르티코이드 수용체 (GR)와 같은 특정 세포내 수용체를 활성화시킨다. 코르티솔 수준, 합성 속도 또는 활성의 장애는 인슐린 내성, 비만, 당뇨병 및 대사 증후군을 포함하는 수많은 대사 합병증과 관련된 것으로 나타났다. 또한, 이러한 대사 이상은 산업 국가들에서의 주된 사망 원인인 심혈관 질환의 실질적으로 증가된 위험성과 관련된다. 참조 문헌[Marin P et al., "Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women." *Metabolism* 1992; 41:882-886, Bjorntorp, "Neuroendocrine perturbations as a cause of insulin resistance." *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15(6): 427-41, and Rosmond, "Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome." *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30(1): 1-10, 이들 각각이 본원에 참조로서 포함됨].

[0005] 케토코나졸이, 예를 들어 17α 히드록실라제 (Wachall et al., "Imidazole substituted biphenyls: a new class of highly potent and *in vivo* active inhibitors of P450 17 as potential therapeutics for treatment of prostate cancer." *Bioorg Med Chem* 1999; 7(9): 1913-24, 본원에 참조로서 포함됨) 및 11b-히드록실라제 (Rotstein et al., "Stereoisomers of ketoconazole: preparation and biological activity." *J Med Chem* 1992; 35(15): 2818-25) 및 11β-히드록시 스테로이드 탈수소효소 (11β-HSD) (Diederich et al., "In the search for specific inhibitors of human 11β-hydroxysteroid-dehydrogenases (11β-HSDs): chenodeoxycholic acid selectively inhibits 11β-HSD-I." *Eur J Endocrinol* 2000; 142(2): 200-7, 본원에 참조로서 포함됨)와 같은, 코르티솔 합성에서의 일부 효소적 단계를 억제하는 것이 공지되어 있으나, 이러한 메카니즘에 의해 케토코나졸이 혈장의 코르티솔 수준을 감소시킴은 보고된 바 없다. 예를 들어, 11β-히드록시 스테로이드 탈수소효소 (11β-HSD) 효소에 대한 케토코나졸의 효과는 불확실하다. 두 11β-HSD 효소가 존재한다. 이들 중 하나인 11β-HSD-I은 주로 간에서 고도로 발현되는 환원효소이며 불활성 11-케토 글루코코르티코이드를 활성 글루코코르티코이드 (사람에서 코르티솔 및 래트에서 코르티코스테론)로 전환시킬 수 있다. 대조적으로, 다른 11β-HSD-II는 주로 신장에서 발현되며 본래 산화효소로서 기능하여 활성 글루코코르티코이드 (사람에서 코르티솔 및 래트에서 코르티코스테론)를 불활성 11-케토 글루코코르티코이드로 전환시킨다. 따라서, 활성 글루코코르티코이드의 혈장 농도는 부신 11β-히드록실라제의 활성에 의해 일부 제어되는 합성 속도 및 두 11β-HSD 효소의 상대적인 활성에 의해 일부 제어되는 상호전환 속도에 의해 영향을 받는다. 케토코나졸은 이러한 세 효소를 억제하는 것으로 공지되어 있고 (Diederich et al., 상기) 2S,4R 거울상이성질체는 2R,4S 거울상이성질체 보다 부신 11β-히드록실라제 효소에 대해 보다 활성이다 (Rotstein et al., 상기). 그러나, 11β-HSD-I 또는 11β-HSD-II에 대한 두 케토코나졸 거울상이성질체의 효과를 기술하는 보고서는 없으며, 따라서 두 상이한 케토코나졸 거울상이성질체가 포유동물의 활성 글루코코르티코이드의 혈장 수준에 대해 임의의 효과를 지닐 경우, 각각 어떠한 효과를 지니는 지를 예측할 수 없다.

[0006] 케토코나졸이 사람의 콜레스테롤 수준을 저하시킨다는 것이 보고된 바 있다 (Sonino et al. (1991). "Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients." *Clin Endocrinol (Oxf)*. 35(4): 347-52; Gylling et al. (1993). "Effects of ketoconazole on cholesterol precursors and low density lipoprotein kinetics in hypercholesterolemia." *J Lipid Res*. 34(1): 59-67, 이들 각각이 본원에

참조로서 포함됨). 2S,4R 거울상이성질체가 콜레스테롤 합성 효소 14α라노스테롤 데메틸라제에 대해 다른 (2R,4S) 거울상이성질체 보다 활성이다 (Rotstein et al 하기 참조). 그러나, 사람 환자에서의 콜레스테롤 수준은 대사 및 배출 속도 뿐만 아니라 합성 속도에 의해서도 조절되므로, 이로부터 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체가 콜레스테롤 수준을 낮추는데 보다 효과적일 것이라고 예측할 수는 없다.

[0007] 치료제로서 케토코나졸의 사용은 약물 대사를 담당하는 P450 효소에 대한 케토코나졸의 효과에 의해 복잡해 진다. 이러한 P450 효소 중 여러 개가 케토코나졸에 의해 억제된다 (Rotstein et al., 상기). 이러한 억제는 케토코나졸 자체 (Brass et al., "Disposition of ketoconazole, an oral antifungal, in humans." *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21(1): 151-8, 본원에 참조로서 포함됨) 및 글리벡(Glivec)과 같은 수 개의 다른 중요한 약물 (Dutreix et al., "Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in healthy subjects." *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54(4): 290-4) 및 메틸프레드니솔론 (Glynn et al., "Effects of ketoconazole on methylprednisolone pharmacokinetics and Cortisol secretion." *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39(6): 654-9)의 제거에서의 변화를 초래한다. 결과적으로, 환자에게 투여되는 약물의 양이 증가되지 않음에도 불구하고, 반복된 복용으로 케토코나졸에 대한 환자의 노출이 증가된다. 이러한 노출 및 노출에서의 증가는 "곡선아래 면적"(AUC) 또는 혈장에서 발견되는 생성물의 약물 농도 및 측정이 수행되는 기간을 이용하여 측정되고 입증될 수 있다. 첫 번째 노출 이후 케토코나졸에 대한 AUC는 반복된 노출 이후의 케토코나졸에 대한 AUC 보다 현저히 작다. 약물 노출에서의 이러한 증가는 환자에게 정확하고 일관된 용량으로 약물을 제공하는 것이 어렵다는 것을 의미한다. 또한, 약물 노출에서의 증가는 케토코나졸 사용과 관련된 부작용의 가능성을 증가시킨다.

[0008] 로트스테인 등 (Rotstein et al., 상기)은 약물 대사를 담당하는 주요한 P450 효소에 대한 두 케토코나졸 시스 거울상이성질체의 효과를 검사하였으며, "...대체로 케토코나졸 이성질체에 대해 선택성이 관찰되지 않았다" 및, 약물을 대사시키는 P450 효소와 관련하여: "시스 거울상이성질체의 IC50 값은 라세미 케토코나졸에 대해 이전에 보고된 값과 유사하다"라고 보고하였다. 상기 보고서는 시스 거울상이성질체 둘 모두가 케토코나졸 라세미체를 이용하여 관찰된 AUC 문제에 상당히 기여할 수 있었음을 나타낸다.

[0009] 상기 AUC 문제에 의해 악화되는 케토코나졸 투여의 부작용 중 하나는 간 반응이다. 무증상 간 반응이 혈청에서 발견되는 간 특이적 효소 수준의 증가에 의해 측정될 수 있고 이러한 효소에서의 증가는 케토코나졸로 치료된 환자에서 주목되어 왔다 (Sohn, "Evaluation of ketoconazole." *Clin Pharm* 1982; 1(3): 217-24, and Janssen and Symoens, "Hepatic reactions during ketoconazole treatment." *Am J Med* 1983; 74(1B): 80-5, 이들 각각이 본원에 참조로서 포함됨). 또한, 12,000명 중 한 명은 보다 심각한 간 기능상실을 경험할 것이다 (Smith and Henry, "ketoconazole: an orally effective antifungal agent. Mechanism of action, pharmacology, clinical efficacy and adverse effects." *Pharmacotherapy* 1984; 4(4): 199-204, 본원에 참조로서 포함됨). 상기 지적된 대로, 매일 복용되는 약물의 양이 증가하지 않더라도 환자가 노출되는 케토코나졸의 양은 반복된 복용으로 인해 증가된다 ("AUC 문제"). AUC는 토끼에서 간 손상과 관련되며 (Ma et al., "Hepatotoxicity and toxicokinetics of ketoconazole in rabbits." *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24(8): 778-782, 본원에 참조로서 포함됨), 약물에 대한 증가된 노출이 케토코나졸로 치료된 환자에서 보고되는 간 손상의 빈도를 증가시키는 것으로 여겨진다.

[0010] 추가로, 본원에 참조로서 포함된 미국특허 제 6,040,307호는 2S,4R 거울상이성질체가 균류 감염을 치료하는데 유효하다고 보고하였다. 상기 특허 출원은 라세미 케토코나졸의 투여가 심장 부정맥의 증가된 위험성과 관련될 수 있음을 나타내는 단리된 기니아 피그 심장에 대하 연구를 보고하고 있으나, 이러한 주장을 지지하는 데이터는 제공하고 있지 않다. 그러나, 상기 특허에 기술된 대로, 라세미 케토코나졸을 테르페나딘과 동시에 투여하는 경우 특정 아형의 부정맥 (*torsades de pointes*)이 보고된 적은 있으나, 부정맥이 전신적인 라세미 케토코나졸의 부작용으로서 이전에 보고된 적은 없었다. 또한, 수 개의 공개된 보고서 (예를 들어, Morganroth et al. (1997). "Lack of effect of azelastine and ketoconazole coadministration on electrocardiographic parameters in healthy volunteers." *J Clin Pharmacol*. 37(11): 1065-72)는 케토코나졸이 QTc 간격을 증가시키지 않음을 입증하였다. 상기 간격은 약물이 부정맥을 유도할 가능성이 있는지를 결정하기 위한 대용 마커로서 이용된다. 미국특허 제 6,040,307호는 2S,4R 거울상이성질체와 관련된 감소된 간독성도 언급하나 이를 지지하는 데이터는 제공하고 있지 않다. 미국특허 제 6,040,307호에 제공된 방법은 동결된 조직으로부터 단리된 마이크로좀을 이용하므로 간독성을 평가하지 않는다.

[0011] 따라서, 상승된 코르티솔 수준 또는 활성과 관련되거나 코르티솔 수준 또는 활성을 저하시킴에 의해 치료될 수 있는 질병 및 질환을 치료하기 위한, 케토코나졸 만큼 유효하나 케토코나졸의 약물 상호작용 및 부작용의 문제

를 일으키지 않거나 덜 일으키는 신규한 치료제 및 방법에 대한 요구가 존재한다. 본 발명은 상기 요구 및 기타 요구를 충족한다.

발명의 상세한 설명

[0012] 발명의 개요

[0013] 본 발명은 2S,4R 거울상이성질체가 혈장의 활성 글루코코르티코이드의 농도를 감소시키는데 있어서 라세미 케토코나졸 또는 2R,4S 거울상이성질체 (라세미체 중 다른 거울상이성질체) 보다 중량 단위 당 보다 유효하고 2S,4R 거울상이성질체가 라세미 케토코나졸 처럼 약물 축적 (또는 현저히 적은 정도로 축적)을 야기하기 않는다는 발견으로부터 일부 착안된다.

[0014] 제1 측면에서, 본 발명은 2R,4S 케토코나졸 거울상이성질체가 실질적으로 또는 전혀 존재하지 않는 치료학적 유효량의 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 함유하는 약제 조성물을 투여하여, 상승된 코르티솔 수준, 생성 속도 또는 활성과 관련된 질병 및 질환 및 코르티솔을 감소시킴에 의해 치료될 수 있는 다른 질병 및 질환, 또는 콜레스테롤 수준, 생성 속도 또는 활성을 감소시킴에 의해 치료될 수 있는 질병 또는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0015] 제2 측면에서, 본 발명은 본 발명의 방법에 사용하기 위해 제형화된, 약제학적으로 허용되는 담체 및 2R,4S 케토코나졸 거울상이성질체가 실질적으로 또는 전혀 존재하지 않는 치료학적 유효량의 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0016] 도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 혈장 코르티코스테론에 대한 네 개의 케토코나졸 거울상이성질체 2S,4S, 2R,4R, 2R,4S, 및 2S,4R의 효과를 도시한다. 상기 도면은 2S,4R 거울상이성질체가 다른 세 개의 거울상이성질체 중 어떠한 것 보다 코르티코스테론을 저하시키는데 보다 효과적임을 나타낸다. 스프라그-돌리 래트의 혈장 내 코르티코스테론의 농도가 지시된 200 mg/kg의 거울상이성질체를 경구 영양법에 의해 전달한 지 4시간 후에 측정되었다.

[0018] 도 2는 혈장 코르티코스테론에 대한 라세미 케토코나졸 및 두 시스 거울상이성질체 2R,4S 및 2S,4R의 효과를 도시한다. 2S,4R 거울상이성질체가 라세미 케토코나졸 또는 라세미 케토코나졸에 존재하는 다른 거울상이성질체 (2R,4S) 보다 코르티코스테론을 저하시키는데 보다 효과적이었다. 스프라그-돌리 래트의 혈장 내 코르티코스테론의 농도가 지시된 양의 라세미 케토코나졸 또는 라세미 케토코나졸에 존재하는 두 거울상이성질체 (2S,4R 및 2R,4S)를 경구 영양법에 의해 전달한 지 4시간 후에 측정되었다.

[0019] 도 3은 혈장 코르티코스테론의 시간 추이에 따른 저하에 대한 라세미 케토코나졸 또는 두 거울상이성질체 2R,4S 및 2S,4R의 효과를 도시한다. 2S,4R 거울상이성질체가 라세미 케토코나졸 또는 라세미 케토코나졸에 존재하는 다른 시스 거울상이성질체 (2R,4S) 보다 코르티코스테론을 저하시키는데 보다 효과적이었다. 스프라그-돌리 래트의 혈장에서 코르티코스테론의 농도는 200 mg/kg의 라세미 케토코나졸 또는 라세미 케토코나졸에 존재하는 두 거울상이성질체 (2S,4R 및 2R,4S)를 경구 영양법에 의해 전달하고 지시된 시간 이후에 측정되었다.

[0020] 도 4는 개에서의 라세미 케토코나졸의 약동학적 프로파일에 대한 케토코나졸로의 사전 노출의 효과를 도시한다. 라세미 케토코나졸의 약동학적 프로파일은 라세미 케토코나졸로의 사전 노출에 의해 명백하게 변경된다. 28일 동안 매일 라세미 케토코나졸을 복용한 (두 상이한 형태: 올리브유 중의 현탁액 및 고형 정제 형태) 개의 혈장에서 라세미 케토코나졸의 농도는 단 1회 치료된 개의 혈장에서의 라세미 케토코나졸의 농도 보다 현저하게 높았다.

[0021] 도 5는 개에서의 라세미 케토코나졸의 약동학적 프로파일에 대한 라세미 케토코나졸로의 사전 노출의 효과를 도시한다. 라세미 케토코나졸의 곡선아래 면적 (AUC)이 라세미 케토코나졸로의 사전 노출에 의해 증가된다. 도 4에 도시된 약동학적 프로파일의 AUC는 사다리꼴 법칙에 따라 산출되었다. 라세미 케토코나졸의 AUC는 단 1회 치료된 개에서 보다 28일 동안 매일 치료된 개에서 더 컸다. AUC의 증가는 투여되는 라세미 케토코나졸의 형태와는 무관하다.

[0022] 도 6은 개에서 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체의 약동학적 프로파일에 대한 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체로의 사전 노출의 효과를 도시한다. 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체의 약동학적 프로파일은 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체로의 사전 노출에 의해 변경되지 않았다. 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체를 단 1회 복용하거나 28일 동안 매일 복용한 개의 혈장에서 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체의 농도는 단 1회 치

료된 개와 비교하여 28일 동안 치료된 개에서 증가되지 않았다.

[0023] 도 7은 개에서 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체의 AUC에 대한 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체로의 사전 노출의 효과를 도시한다. 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체의 AUC는 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체로의 사전 노출에 의해 증가되지 않았다. 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체의 AUC는 단 1회 치료된 개와 비교하여 28일 동안 매일 치료된 개에서도 동일하였다.

[0024] 발명의 상세한 설명

[0025] 본 발명은 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 또는 전혀 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 포함하는 약제 조성물, 및 이 조성물을 이용하는 방법을 제공한다. 일 구체예에서, 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는다는 것은 약제 조성물의 케토코나졸 함량에서 2R,4S 거울상이성질체가 2% 미만이고 2S,4R 거울상이성질체가 98%를 초과함을 의미한다. 또 다른 구체예에서, 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는다는 것은 약제 조성물의 케토코나졸 함량에서 2R,4S 거울상이성질체가 10% 미만이고 2S,4R 거울상이성질체가 90%를 초과함을 의미한다. 또 다른 구체예에서, 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는다는 것은 약제 조성물의 케토코나졸 함량에서 2R,4S 거울상이성질체가 20% 미만이고 2S,4R 거울상이성질체가 80%를 초과함을 의미한다. 본 발명은 또한 이러한 약제 조성물을 이용하여 상승된 코르티솔 수준 또는 활성과 관련된 질병 및 질환 및 코르티솔 수준 및 코르티솔 활성을 저하시킴에 의해 의학적으로 치료될 수 있는 질병 또는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 이해를 돕기 위해, 상세한 설명을 하기와 같이 구성한다. 섹션 I은 2S,4R 거울상이성질체, 이의 용매화물 및 염을 제조하는 방법, 및 이를 포함하는 약제 조성물을 기술한다. 섹션 II는 본 발명의 약제 조성물의 단위 용량 형태 및 이를 투여하는 방법을 기술한다. 섹션 III은 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체 및 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 포함하는 약제 조성물을 투여함에 의해 질병 및 질환을 치료하는 방법을 기술한다.

[0026] I. 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 제조 및 2R,4S 케토코나졸 거울상이성질체가 실질적으로 또는 전혀 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 함유하는 약제 조성물.

[0027] 본원에서 사용된 "2R,4S 케토코나졸 거울상이성질체가 실질적으로 또는 전혀 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체"를 함유하는 조성물은 2R,4S 케토코나졸 거울상이성질체를 함유하지 않는 조성물 뿐만 아니라 치료 용도로 현재 승인된 라세미 케토코나졸 조성물 보다 2S,4R 거울상이성질체의 양에 비해 2R,4S 케토코나졸 거울상이성질체를 실질적으로 덜 함유하는 조성물을 포함한다. 본 발명의 방법에 유용한 조성물은, 예를 들어 비제한적으로, 총 케토코나졸 함량이 80% 이상 또는 90% 이상, 또는 99% 이상 또는 99.5% 이상, 또는 적어도 99.9% 이상의 2S,4R 거울상이성질체로 구성된 조성물을 포함한다.

[0028] 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체는 라세미 케토코나졸의 광학 분해에 의해 수득될 수 있다. 이러한 분해는 문헌[Jacques et al., "Enantiomers, Racemates and Resolutions," Wiley, New York (1981), 본원에 참조로서 포함됨]에 기술된 것을 포함하나 이로 제한되지 않는, 당업자에게 널리 공지된 다수의 분해 방법 중 임의의 것에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 분해는 키랄 컬럼상의 예비 크로마토그래피에 의해 수행될 수 있다. 적합한 분해 방법의 또 다른 예는 타르타르산, 말산, 만델산 또는 아미노산의 N-아세틸 유도체, 예컨대 N-아세틸 류신과 같은 키랄산과의 부분입체이성질체 염을 형성하고 재결정화시켜 요망되는 거울상이성질체의 부분입체이성질체 염을 단리시키는 것이다. 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 2S,4R 거울상이성질체의 조성물을 수득하는 또 다른 방법으로는 (+)-캄포르-10-설폰산을 이용한 케토코나졸의 부분입체이성질체 염의 분획 결정화가 있다.

[0029] 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체는 당업자에게 공지된 다양한 방법에 의해 직접 제조될 수도 있다. 예를 들어, 2S,4R 거울상이성질체는 로트스테인 등 (Rotstein et al., 상기)에 의해 기술된 대로, 2-브로모-2',4'-디클로로아세토페논과 광학적으로 순수한 솔케탈 토실레이트간의 트랜스케톨화(transketolization) 반응에 의해 직접 제조될 수 있다.

[0030] 본 발명은 또한 본 발명의 약제 조성물에 사용하기 위한 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체의 약제학적으로 허용되는 다양한 염을 제공한다. "약제학적으로 허용되는 염"이라는 용어는 무기 또는 유기염기 및 무기 또는 유기산을 포함하는, 약제학적으로 허용되는 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 언급한다. 무기염기로부터 유래된 염으로는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제2망간, 제1망간, 칼륨, 나트륨, 및 아연 염 등이 있다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이 특히 일부 약제학적 제형에 바람직할 수 있다. 고체 형태의 염이 하나를 초과하는 결정 구조로 존재할 수 있고 수화물 및 다가수화물의 형태일 수도

있다. 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 용매화물, 및 특히 수화물이 본 발명의 약제 조성물을 제조하는데 유용하다.

[0031] 약제학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유래된 염으로는 천연 발생 치환된 아민, 시클릭 아민을 포함하는 일차, 이차 및 삼차 아민, 치환된 아민의 염, 및 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로파일아민, 라이신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로파일아민, 및 트로메타민 등과 같은 염기성 이온 교환 수지가 있다.

[0032] 제형화되는 화합물이 염기성인 경우, 염은 무기산 및 유기산을 포함하는 약제학적으로 허용되는 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 산으로는 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히드로브롬산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 무크산, 니트르산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, 및 p-톨루엔설폰산 등이 있다. 예시적인 약제학적으로 허용되는 산으로는 시트르산, 히드로브롬산, 염산, 말레산, 인산, 황산 및 타르타르산이 있다. 트리아졸 고리가 염기성이기 때문에 케토코나졸 화합물은 종종 염기성이다. 2S,4R 케토코나졸 화합물이 합성 동안 약제학적으로 허용되지 않는 염 (예컨대, 트리플루오로아세테이트 염)으로서 제조 및 처리된 다음 본원에 기술된 대로 약제학적으로 허용되는 염으로 전환될 수 있다.

[0033] 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 약제학적으로 허용되는 적합한 염으로는 메실레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 에실레이트, p-톨루엔설포네이트, 벤조에이트, 아세테이트, 포스페이트 및 설페이트 염이 있으나, 이로 제한되지 않는다. 2S,4R 케토코나졸 화합물의 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 제조하기 위하여, 유리 염기를 적합한 용매의 존재하에 요망되는 산과 통상적인 방법에 의해 반응시킬 수 있다. 유사하게, 산 부가염은 당업자에게 공지된 방법에 의해 유리 염기 형태로 전환될 수 있다.

[0034] 본 발명의 약제 조성물은 치료적으로 활성인 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 대사물질 또는 거울상이성질체의 전구약물을 포함할 수 있다. 전구약물은 환자에게 투여될 때 또는 환자에게 투여된 이후에 치료적으로 활성인 화합물로 전환되는 화합물이다.

[0035] 따라서, 본 발명의 약제 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 이의 전구약물 또는 활성 대사물질을 포함하며, 2R,4S 거울상이성질체는 실질적으로 또는 전혀 존재하지 않는다. 일 구체예에서, 약제 조성물은 치료학적 유효량의 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유한다. 상기 언급된 상기 조성물에 유용한 2S,4R 거울상이성질체의 약제학적으로 허용되는 염으로는 히드로클로라이드, 포스페이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 메실레이트, 에실레이트 및 설페이트 염이 있으나, 이로 제한되지 않는다.

[0036] 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 "치료학적 유효량"은 치료되는 질환, 투여 경로 및 지속기간, 체중을 포함하는 환자의 신체적 특성 및 동시에 투여되는 다른 약제에 의존적일 것이며, 본 기술 (하기 섹션 II 참조)에 비추어 당업자에게 널리 공지된 방법에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 약제 조성물은 경구, 비경구 (피하, 근내, 및 정맥내 투여 포함), 안내 (안과용 투여), 직장, 폐 (비강 또는 경구 흡입), 국소, 경피 또는 구강 전달을 통해 투여되는 약제로서, 제약 분야에 널리 공지된 방법에 의해 단위 용량 형태로 편리하게 제조될 수 있다.

[0037] 본 발명의 약제 조성물은 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 통상적인 약제학적 컴파운딩 기술에 따라 선택된 약제학적 담체와 조합시킴에 의해 제조될 수 있다. 담체는 매우 다양한 형태이다. 예를 들어, 경구용 액체 조성물용 담체로는 예컨대, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 풍미제, 보존제, 착색제 및 경구 액체 현탁액, 엘릭시르 및 용액의 제조에 사용되는 다른 성분이 있다. 전분, 당류 및 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등과 같은 담체가 경구용 고체 투여 형태, 예컨대, 분말, 경질 및 연질 캡슐 및 정제를 제조하는데 사용된다. 경구용 고체 제조물이 경구용 액체 제조물에 비해 통상적으로 바람직하다.

[0038] 따라서, 일 구체예에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 고체이고, 약제 조성물은 경구 투여용 정제이다. 경구 투여를 위한 본 발명의 약제 조성물의 다른 적합한 형태로는 가압되거나 코팅된 알약, 드라제, 사쉐, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 설하 정제, 시럽 및 현탁액이 있다. 경구용 고체 투여 형태는 검 트라가칸트, 아카시아, 옥

수수 전분, 또는 젤라틴과 같은 결합제; 이칼슘 포스페이트와 같은 부형제; 옥수수 전분, 감자 전분, 또는 알긴산과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제; 및/또는 수크로스, 락토스 또는 사카린과 같은 감미제를 함유할 수도 있다. 캡슐은 또한 지방 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 다양한 다른 물질이 코팅제로서 기능하기 위해 또는 투여 단위의 물리적 형태를 개질시키기 위해 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제는 셀락, 당류 또는 둘 모두로 코팅될 수 있다. 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다. 물론 이러한 조성물에서 활성 화합물의 통상적인 비율은 w/w에 기초하여 예를 들어 비제한적으로 약 2% 내지 약 60%로 다양할 수 있다.

[0039] 또 다른 구체예에서, 약제학적으로 허용되는 담체가 액체이고, 약제 조성물은 경구 투여를 위한 것이다. 이러한 조성물에 사용하기 적합한 경구용 액체로는 시럽 및 엘릭시르가 있고, 활성 성분에 추가하여, 수크로스를 감미제로서, 메틸 및 프로파일파라벤을 보존제로서, 염료, 및/또는 체리 또는 오렌지 향과 같은 풍미제를 함유할 수 있다.

[0040] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 비경구 투여에 적합한 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 약제 조성물을 제공한다. 비경구 투여를 위해, 약제 조성물은 통상적으로 앰플 또는 바이알에 함유되며 본질적으로 수성 또는 비수성 용액 또는 에멀젼으로 구성된다. 이러한 조성물은 통상적으로 용액 또는 현탁액의 형태이고, 통상적으로 물로 제조되며, 히드록시프로파일셀룰로스와 같은 계면활성제를 포함하거나 포함하지 않는다. 분산액은 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 오일 중 이들의 혼합물로 제조될 수 있다. 통상적으로, 희석된 형태의 제조물은 보존제도 함유한다.

[0041] 또 다른 구체예에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 액체이고, 약제 조성물은 주사 용액이다. 수용액 및 분산액 및 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 분말을 포함하는 약제학적 주사 투여 형태는 무균이며, 투여시에, 용이하게 주사되기에 충분한 유체이다. 이러한 조성물은 제조 및 저장 조건하에 안정하며, 통상적으로 보존된다. 따라서, 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대, 글리세롤, 프로파일렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 적합한 이들의 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질을 포함한다.

[0042] 또 다른 구체예에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 겔이고, 약제 조성물은 좌제의 형태로 제공된다. 직장 투여를 위해, 약제 조성물은 좌제로 제공되며, 약제학적으로 허용되는 담체는 친수성 또는 소수성 비히클이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 방법에 유용한 약제 조성물은 국소 도포를 위해 제조되며, 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체는 연고로서 제형화된다. 2S,4R 거울상이성질체는 경피 투여될 수도 있고; 적합한 경피 전달 시스템은 당 분야에 공지되어 있다.

[0043] 본 발명의 약제 조성물은 서방성 조성물도 포함한다. 적합한 서방성 조성물은 미국특허출원 공개 제 20050013834호; 20030190357호; 및 2002055512호 및 PCT 특허출원 공개 제 WO 03011258호 및 0152833에 기술된 것들을 포함하며, 이들 각각은 본원에 참조로서 포함된다.

[0044] II. 단위 용량 형태; 투여 빈도 및 지속기간

[0045] 상기 언급된 대로, 임의의 적합한 투여 경로가 포유동물, 통상적으로 사람에게 치료학적 유효량의 2S,4R 거울상이성질체를 제공하기 위해 적용될 수 있고, 소, 말, 돼지, 양, 개 및 고양이와 같은 수의적으로 중요한 포유동물이 본원에 기술된 방법으로부터 이익을 얻을 수도 있다. 예를 들어, 경구, 직장, 국소, 비경구, 안내, 폐, 또는 비강 투여가 적용될 수 있다. 용량 형태는 정제, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 캡슐, 크림, 연고, 에어로졸 등일 수 있다. 본 발명의 치료 방법의 많은 구체예에서, 약제 조성물은 경구로 투여된다. 치료학적 유효량의 활성 성분은 적용되는 특정 화합물 (염, 용매화물, 전구약물, 또는 대사물질), 투여 방법, 치료되는 질환, 및 질환의 중증도에 따라 다양하다. 이러한 용량은 본원의 설명에 비추어 당업자에 의해 용이하게 확인될 수 있다.

[0046] 본원에 기술된 질병 및 질환을 치료하거나 예방할 때, 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체가 체중 1 kg (mpk)에 대해 약 0.1 내지 약 25 밀리그램 (mg)의 매일 용량으로 투여되는 경우, 바람직하게는 매일 1회 용량으로 제공되거나 하루에 약 2회 내지 6회의 분할된 용량으로 제공될 때 만족스러운 결과가 수득될 수 있다. 성인 환자에게 경구 투여하기 위해, 치료학적 유효량은 일반적으로 용량 당 50 mg 내지 800 mg의 범위로 투여될 것이고, 비제한적으로 용량 당 100 mg, 용량 당 200 mg, 및 용량 당 400 mg이며, 다수의, 일반적으로 연속적인 매일 용량이 치료 진행 중에 투여될 수 있다. 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체 약제 조성물은 하루 중 상이한 시점에 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 최적의 치료 용량이 저녁에 투여될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 최적의 치료 용량이 아침에 투여될 수 있다. 따라서, 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 총 매일 용량은 일

구체예에서, 약 10 mg 내지 약 2 g의 범위일 수 있고, 종종 약 10 mg 내지 약 1 g의 범위이며, 가장 빈번하게 약 100 mg 내지 약 500 mg의 범위이다. 대표적으로 70 kg인 성인의 경우에, 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 총 매일 용량은 약 10 mg 내지 약 1000 mg의 범위일 수 있고, 상기 언급된 대로, 종종 약 50 mg 내지 약 800 mg의 범위일 것이다. 상기 용량은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다.

[0047] 일 구체예에서, 단위 용량 형태는 경구 투여에 적합하며 하나 이상의 약제학적 부형제를 함유한다. 본 발명의 목적을 위해 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체의 경구 이용가능한 제형에 포함될 수 있는 약리학적으로 비활성인 부형제의 예 및 이들의 기능을 하기 표에 제공한다.

[0048]

비활성 성분	상표명	등급	기능
규화된(silicified) 미정질 셀룰로스	프로솔브(Prosolv) HD 90	NF	희석제
락토오스 일수화물	개질된, 316 패스트 플로(Fast Flo)	NF	희석제
옥수수 전분	STA-Rx	NF	붕해제
마그네슘 스테아레이트	N/A	NF	윤활제
콜로이드성 이산화규소	Cab-O-Sil M5P	NF	활주제(Glidant)

[0049] 상기 표에 나열된 부형제를 다양한 비율로 2S,4R 거울상이성질체와 조합하여 특정 약물 정제 및 제조 특성을 수득할 수 있다. 약물 정제의 크기는 1 mg의 총중량 내지 1000 mg의 총 중량으로 다양할 수 있고, 예를 들어 비제한적으로 100 mg의 총 중량 내지 800 mg의 총 중량을 지닌다. 약물 정제에 존재하는 2S,4R 거울상이성질체의 비율은 1% 내지 100%로 다양할 수 있고; 예를 들어 비제한적으로 10% 내지 90%이다. 정제 중량의 50%를 구성하는 2S,4R 거울상이성질체를 지니는 400 mg 정제의 예가 하기 표에 제공된다. 이 구체예에서, (-)시스 2S,4R 케토코나졸 및 나열된 비활성 부형제로 건조 블렌드를 제조하고 건조 블렌드를 정제로 압착시켰다.

[0050]

성분	% w/w	정제 중량 (mg)
(-)시스 2S,4R 케토코나졸	50.0	200
락토오스 일수화물, NF	22.4	89.6
규화된 미정질 셀룰로스, NF	16.5	66.0
옥수수 전분, NF	10.0	40.0
콜로이드성 이산화규소, NF	0.5	2.0
마그네슘 스테아레이트, NF	0.6	2.4
합계	100.0	400.0

[0051] 2S,4R 케토코나졸에 대한 약물 정제 제형이 미국특허 제 6,040,307호에 개시되어 있다. 상기 제형은 활성 약물 성분, (-)케토코나졸, 락토오스, 옥수수 전분, 물 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하였다. 케토코나졸, 락토오스, 물 및 옥수수전분으로 습윤 과립을 생성하고, 이 과립을 오븐에서 건조시킨 후 마그네슘 스테아레이트 및 더 많은 옥수수 전분과 함께 정제로 가압시켰다. 정제를 압착시키고 건조시켰다. 이는 건조 블렌드 과정을 이용하며 과량의 물 및 상승된 온도를 도입하지 않는 상기 기술된 본 발명의 방법에 비해 덜 최적의 방법이다. 케토코나졸은 분해될 수 있고 (산화) (Farhadi and Maleki (2001). "A new spectrophotometric method for the determination of ketoconazole based on the oxidation reactions." *Analytical Sciences* 17 Supplement, 1867-1869. The Japan Society for Analytical Chemistry), 산화 반응은 물의 존재 및 상승된 온도로 인해 가속된다.

[0052] 본 발명의 약제 조성물의 고체 단위 투여 형태는 약 1 mg 내지 약 2 g, 종종 약 1.0 mg 내지 약 1.0 g, 및 가장 빈번하게 약 10 mg 내지 약 500 mg 범위의 양으로 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체 또는 이의 염 또는 수화물을 함유한다. 경구 투여에 적합한 본 발명의 액체 약제 조성물에서, 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 양은 약 1 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 범위일 수 있다. 치료학적 유효량은 약 10 mg/ml 내지 약 100 mg/ml 범위의 양일 수도 있다. 일 구체예에서, 투여되는 액체 약제 조성물의 용량은 0.5 ml 내지 5.0 ml의 양이다. 또 다른 구체예에서, 용량은 약 1 ml 내지 3 ml이다. 정맥내 또는 피하 투여를 위해 고안된 본 발명의 액체 약제 조성물에서, 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 양은 약 0.01 내지 1 mg/ml의 범위일 수 있고, 피하 또는 정맥내

투여에 의해 0.01 내지 1ml/분의 속도로 투여될 수 있다. 대안적으로, 2S,4R 거울상이성질체의 양은 약 0.1 mg/ml 내지 10 mg/ml의 범위일 수 있고, 피하 또는 정맥내 투여에 의해 0.001 ml/분 내지 0.1 ml/분의 속도로 투여될 수 있다.

[0053] 상기 지시된 대로, 본 발명의 약제 조성물은 1주 이상 내지 1개월, 수 개월 또는 여러 개월 (예컨대, 7, 14, 28, 60 또는 120일 이상)의 기간 동안 연속하는 여러 날 동안 통상적으로 투여될 것이다. 일 구체예에서, 본 발명의 약제 조성물은 1개월 내지 12개월의 치료 기간 동안 만성 질병, 질환 또는 징후를 치료하기 위해 투여된다. 또 다른 구체예에서, 2S,4R 거울상이성질체는 1년 내지 5년 동안 투여된다. 또 다른 구체예에서, 2S,4R 거울상이성질체는 5년 내지 20년 동안 투여된다. 또 다른 구체예에서, 2S,4R 거울상이성질체는 질병이 완화될 때까지 또는 환자의 일생 동안 투여된다.

[0054] 본 발명의 방법에 따른 투여 지속기간은 치료되는 질병 또는 질환, 약제 조성물의 투여가 경감시키는 질병 징후 및 질환의 정도, 및 치료에 대한 개개 환자의 반응에 의존적이다.

[0055] III. 본 발명의 약제 조성물을 이용하여 질병 및 질환을 치료하는 방법

[0056] *코르티솔 합성 억제*

[0057] 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체는 중량 단위 당 생리학적으로 활성인 글루코코르티코이드의 혈장 농도를 저하시키는데 있어서 라세미 케토코나졸 또는 라세미 케토코나졸의 다른 거울상이성질체인 2R,4S 거울상이성질체보다 훨씬 효과적이다. 또한, 하기 도면 및 실시예에서 입증된 대로, 2S,4R 거울상이성질체는 라세미 케토코나졸과 달리 2S,4R 거울상이성질체로의 노출에 있어서 시간 의존적인 증가를 야기하지 않는다. 따라서, 본 발명의 방법은 코르티솔의 상승된 수준 또는 비정상적인 활성과 관련된 질병 및 질환의 치료 또는 정상적인 코르티솔 수준 또는 활성을 저하시키는 것이 이익일 수 있는 질병의 치료에서 라세미 케토코나졸의 투여를 수반하는 방법에 비해 현저한 치료적 이익을 제공한다.

[0058] 코르티솔은 지방 조직의 축적 및 지방 조직으로부터 유리 지방산의 방출 둘 모두를 촉진한다. 산화될 때, 유리 지방산은 간의 인슐린에 길항적인 방식으로 작용하여 간의 인슐린 민감성을 감소시킨다 (즉, 간의 인슐린 내성 증가). 코르티솔은 또한 간의 인슐린 작용에 대한 길항제로서 직접 작용하여, 인슐린 민감성을 추가로 감소시킨다. 또한 코르티솔은 간에 의한 글루코스 생성을 조절하는 속도 제한 효소의 양을 직접 증가시킨다. 이러한 작용은 증가된 글루코스신합성 및 간에 의한 증가된 수준의 글루코스 생성을 초래한다. 간 인슐린 내성은 간에 의한 손상된 지단백질 합성도 초래하므로 타입 2 당뇨병 환자 및 대사 증후군 환자에서 공지되어 있는 지질이상증에 대한 중요한 기여 인자가 된다. 이미 손상된 글루코스 내성을 지닌 환자는 비정상적으로 높은 수준의 코르티솔의 존재하에 타입 2 당뇨병에 걸릴 가능성이 더 높다. 높은 수준의 코르티솔은 부분적으로 미네랄로코르티코이드 수용체의 활성화를 통해 고혈압을 초래할 수도 있다. 11β-HSD-I 효소의 억제는 코르티손에 이익이 되는 특정 조직에서 코르티솔 및 코르티손의 비율을 변화시킨다. 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체는 11β 하이드록실라제 효소에 작용하는 코르티솔 합성 억제제이고, 11β-HSD-I 효소의 억제에 의해, 적어도 부분적으로, 이의 치료 효과를 발휘할 수도 있다.

[0059] 본 발명은 포유동물 환자, 특히 사람에서 적어도 부분적으로 코르티솔 및/또는 다른 코르티코스테로이드로 인한 질병 및 질환을 치료, 조절, 개선, 예방하거나 개시 지연 또는 발병할 위험성을 감소시키기 위해 코르티솔 합성 억제제인 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체를 사용하는 방법을 제공한다. 일 구체예에서, 상기 방법은 다른 케토코나졸 거울상이성질체는 실질적으로 또는 전혀 존재하지 않는, 치료학적 유효량의 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물을 질병 또는 질환에 걸린 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0060] 코르티솔 활성은 타입 2 당뇨병, 대사 증후군, 비만, 지질이상증, 인슐린 내성 및 고혈압을 포함하나 이로 제한되지 않는 다수의 질병 및 질환에 기여할 수 있다. 본 발명의 방법에 따라 본 발명의 조성물을 이용한 치료에 효과를 나타낼 수 있는 이러한 및 기타 질병 및 질환을 하기에 기술한다.

[0061] *당뇨병, 대사 증후군, 및 관련 질병 및 질환*

[0062] 당뇨병은 다수의 인자에 의해 야기되며 가장 단순하게는 금식 상태에서 혈장 글루코스의 상승된 수준 (고혈당증)을 특징으로 한다. 일반적으로 인식된 두 형태의 당뇨병이 있다: 환자가 글루코스 생성 및 이용을 조절하는 호르몬인 인슐린을 거의 또는 전혀 생성하지 못하는 타입 1 당뇨병, 및 환자가 인슐린을 생성하고 심지어 고인슐린혈증 (비-당뇨병 피검체와 유사하거나 심지어 이보다 증가될 수 있는 혈장 인슐린 수준)을 억제하는 동시에 고혈당증임이 입증된 타입 2 당뇨병. 타입 2 당뇨병 환자는 통상적으로 인슐린의 글루코스 저하 작

용에 대해 어느 정도의 내성을 지닌다. 타입 1 당뇨병은 통상적으로 주사를 통해 투여되는 외인성 인슐린으로 치료된다.

[0063] 그러나, 타입 2 당뇨병 환자는 통상적으로 "인슐린 내성"을 나타내어서, 주요 인슐린-민감성 조직, 즉, 근육, 간 및 지방 조직에서 글루코스 및 지질 대사를 자극하는 인슐린의 효과가 감소된다. 인슐린 내성이나 당뇨병이 아닌 환자는 이러한 인슐린 내성을 보상하는 상승된 인슐린 수준을 지니므로, 혈청 글루코스 수준이 상승되지 않는다. 타입 2 당뇨병 환자에서, 심지어 이들이 상승된 경우에도, 혈장 인슐린 수준은 진술된 인슐린 내성을 극복하기에 불충분하여 고혈당증을 일으킨다. 타입 2 당뇨병 환자는 상승된 코르티솔 순환 수준 및/또는 생성 비율을 지닐 수도 있다 (참조, Lee et al., "Plasma insulin, growth hormone, Cortisol, and central obesity among young Chinese type 2 diabetic patients." *Diabetes Care* 1999; 22(9): 1450-7; Homma et al., "Assessing systemic 11β-hydroxysteroid dehydrogenase with serum cortisone/cortisol ratios in healthy subjects and patients with diabetes mellitus and chronic renal failure." *Metabolism* 2001; 50(7): 801-4; and Richardson and Tayek, "Type 2 diabetic patients may have a mild form of an injury response: a clinical research center study." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282(6): E1286-90; Chiodini et al. "Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients." *Eur J Endocrinol* 2005; 153(6): 837-844; Liu et al. "Elevated late-night salivary Cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans." *Clin Endocrinol* (*Oxf*) 2005; 63(6): 642-9; and Catargi et al. "Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes." *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12): 5808-13, 이들 각각은 본원에 참조로서 포함됨). 과량의 코르티솔은 인슐린 내성 및 타입 2 당뇨병의 두 중요한 특징을 유도하는 것으로 현재 공지되어 있다 (미국특허 제 5,849,740호, 본원에 참조로서 포함됨): 감소된 말초 글루코스 섭취 및 증가된 간 글루코스 산출. 참조[Rizza et al., "Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action." *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54(1): 131-8; Holmang and Bjorntorp, "The effects of Cortisol on insulin sensitivity in muscle." *Acta Physiol Scand* 1992; 144(4): 425-31; Lecavalier et ah, "Glucagon-cortisol interactions on glucose turnover and lactate gluconeogenesis in normal humans." *Am J Physiol* 1990; 258(4 Pt 1): E569-75; and Khani and-Tayek, "Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome." *Clin Sci* (*Lond*) 2001; 101(6): 739-47; 이들 각각은 본원에 참조로서 포함됨].

[0064] 당뇨병에서 발생하는 영속하거나 제어되지 않는 고혈당증은 증가된 이환률(morbidity) 및 요절과 관련이 있다. 비정상적인 글루코스 항상성은 또한 비만, 고혈압, 및 지질, 지단백질 및 아포지단백질 대사에서의 변화와 직간접적으로 관련된다. 타입 2 당뇨병 환자는 죽상동맥경화증, 관상 심장 질병, 뇌졸중, 말초 혈관 질병, 고혈압, 신장병증, 신경병증 및 망막병증과 같은 심혈관 합병증의 위험성이 증가된다. 따라서, 글루코스 항상성, 지질 대사, 비만 및 고혈압의 치료적 제어는 당뇨병의 임상적 관리 및 치료에서 매우 중요하다. 본 발명은 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 또는 전혀 존재하지 않는 치료학적 유효량의 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체를 투여함에 의한 이러한 치료적 제어 방법을 제공한다.

[0065] 또한 인슐린 내성을 지니나 (아직) 타입 2 당뇨병이 발병하지 않은 많은 환자가 예전에는 "인슐린 내성 증후군, 대사이상 증후군 또는 증후군 X"라 불리웠으나, 현재는 "대사 증후군"이라고 보다 널리 공지되어 있는 징후 또는 증상의 성운을 진행시킬 위험이 있다. 대사 증후군은 복부 비만, 고인슐린혈증, 고혈압, 저 HDL 수준, 고 VLDL 트리글리세라이드 및 소 밀집 LDL 입자 및 증가된 글루코스 수준과 함께 인슐린 내성을 특징으로 한다. 이러한 환자에게 명백한 당뇨병이 발병하든 아니든 간에 이들은 상기 나열된 심혈관 합병증에 걸릴 위험이 높다. 대사 증후군 환자는 비정상적인 코르티솔 수준, 생성 또는 이화작용을 지니는 것으로 보고되었다 [참조, Berceanu-Gabrielescu et al., "Hypercorticism-a risk factor in arterial hypertension and atherosclerosis." *Endocrinologie* 1981; 19(2): 123-7; Phillips et al., "Elevated plasma Cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome?" *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(3): 757-60; and Ward et al., "Cortisol and the metabolic syndrome in South Asians." *Clin Endocrinol* (*Oxf*) 2003; 58(4): 500-5; 이들 각각은 본원에 참조로서 포함됨].

[0066] 타입 2 당뇨병 치료는 통상적으로 식이 치료 및 증가된 신체적 운동만을 수행하거나 이들을 약리적 치료와 함께 수행하는 것을 포함한다. 더 많은 인슐린을 분비하도록 췌장 베타 세포를 자극하는 설포닐우레아 (예컨대, 톨부타미드 및 글리피지드) 또는 메글리티니드를 투여하고/거나 설포닐우레아 또는 메글리티니드가 무력해진 경우 인슐린을 주사하여 혈장 인슐린 수준을 증가시키는 것은 인슐린-내성 조직을 자극하기에 충분히 높은 인슐린 농

도를 초래할 수 있다. 그러나, 위험할 정도로 낮은 수준의 혈장 글루코스가 초래될 수 있고, 궁극적으로 증가된 수준의 인슐린 내성이 발생할 수 있다.

[0067] 비구아니드는 간에 의한 글루코스의 과도한 생성을 감소시키고 인슐린 민감성을 증가시켜서 고혈당증의 일부 조정을 초래한다. 그러나, 펜포르민 및 메트포르민과 같은 많은 비구아니드가 락트산 산증, 욕지기 및 설사를 초래할 수 있다.

[0068] 티아졸리딘디온 또는 글리타존 (즉, 5-벤질티아졸리딘-2,4-디온)은 고혈당증 및 타입 2 당뇨병의 다른 증상들을 개선시킬 가능성을 지님을 특징으로 하는 신규한 부류의 화합물이다. 상기 작용제는 근육, 간 및 지방 조직에서 인슐린 민감성을 증가시켜서 고혈당증을 실질적으로 야기하지 않으며 글루코스의 상승된 혈장 수준의 일부 또는 완전한 조정을 초래한다. 현재 시판되고 있는 글리타존은 퍼옥시좀 증식인자 활성화된 수용체 (PPAR)γ 서브타입의 작용제이다. PPARγ 효능은 일반적으로 글리타존에서 관찰되는 향상된 인슐린 민감성의 원인인 것으로 여겨진다. 타입 2 당뇨병 및/또는 지질이상증을 치료하기 위해 개발된 신규한 PPAR 작용제는 PPARα, γ 및 δ 서브타입 중 하나 이상의 작용제이다. 모든 공지된 글리타존의 한 가지 단점은 지방 조직 질량의 증가를 통해 매개되는, 이들의 중량-증가 효과이다. 또 다른 단점은 글리타존이 유체 보유를 통해 매개되는, 심장 부전의 증가된 위험성과 관련된다는 것이다.

[0069] 당뇨병 및 개별적으로 및 집합적으로 대사 증후군에 기여하는 다양한 질환과 같은 관련 질환을 치료하는 신규한 방법에 대한 요구가 존재한다. 본 발명은 이러한 요구를 충족한다. 본 발명은 치료가 필요한 포유동물 환자에게서 당뇨병, 및 고혈당증 및 인슐린 내성의 관련 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 이 방법은 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체를 함유하는 치료학적 유효량의 약제 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 상기 방법을 이용하여 타입 2 당뇨병을 치료한다. 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체와 같은 치료학적 유효량의 11β-히드록실라제 억제제를 투여하는 것은 당뇨병, 특히 타입 2 당뇨병의 징후를 치료, 제어 및 개선시키는데 효과적이고, 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체와 같은 치료학적 유효량의 11β-히드록실라제 억제제를 규칙적으로 매일 투여하는 것은 타입 2 당뇨병의 개시를 지연시키거나 예방할 수 있다.

[0070] 본 발명의 약제 조성물은 또한 인슐린 내성을 감소시키고 혈청 글루코스를 정상적인 농도로 유지시킴에 의해 비만 (통상적으로 복부 비만), 대사 증후군 ("증후군 X")을 포함하고 증후군, 당뇨성 망막병증, 신경병증, 신장병증, 및 조발성 심혈관 질병에 기여하는 증후군 및 질환 각각을 포함하여, 타입 2 당뇨병 및 인슐린 내성을 수반하는 질환을 치료 및 예방하는데 유용성을 지닌다.

[0071] 과도한 수준의 코르티솔은 비만과 관련되며, 이는 일반적인 비만 및 특히 내장 (복부로서도 공지됨) 비만에서 지방생성을 자극하는 코르티솔의 능력과 관련될 수 있다. 내장/복부 비만은 글루코스 내성, 고인슐린혈증, 고트리글리세라이드혈증, 및 대사 증후군의 다른 인자 (질환 및 증상), 예컨대 고혈압, 상승된 VLDL 및 감소된 HDL 뿐만 아니라 당뇨병과 밀접하게 관련된다. 따라서, 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체와 같은 유효량의 11β-히드록실라제 억제제의 투여는 비만 (예컨대, 복부 비만) 및 대사 증후군을 치료 또는 제어하는데 유용하다. 본 발명의 방법에 따른 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체와 같은 11β-히드록실라제 억제제를 이용한 장기간 치료는 또한, 특히 환자가 조절된 식이 및 운동과 함께 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체와 같은 11β-히드록실라제 억제제를 이용하는 경우에, 비만의 개시를 지연 또는 예방하는데 유용하다.

[0072] 따라서, 또 다른 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 포유동물 환자에게서 비만 (예컨대, 복부 비만)을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 치료학적 유효량의 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 유사하게, 또 다른 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 포유동물 환자에게서 대사 증후군을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 함유하는 치료학적 유효량의 약제 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0073] *죽상동맥경화증, 지질 이상, 고혈압*

[0074] 14α 라노스테롤 데메틸라제의 억제 및 콜레스테롤의 감소 및 11β-히드록실라제 활성의 억제 및 코르티솔 양의 감소는 고혈압 및 지질이상증을 치료 또는 제어하는데 유리하다. 고혈압 및 지질이상증이 죽상동맥경화증의 발

병에 기여하므로, 치료학적 유효량의 14α 라노스테롤 데메틸라제 억제제 및 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체와 같은 11β-히드록실라제 억제제의 투여는 고혈압, 지질이상증, 및 죽상동맥경화증을 치료, 제어, 개시를 지연시키거나 예방하는데 유리할 수 있다. 일 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 포유동물 환자에게서 죽상동맥경화증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 함유하는 치료학적 유효량의 약제 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0075] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 포유동물 환자에게서 지질이상증, 고지질혈증, 고트리글리세라이드혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL, 및 고 LDL로 구성된 군으로부터 선택된 지질 이상을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 함유하는 치료학적 유효량의 약제 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0076] *뇌졸중*

[0077] 14α 라노스테롤 데메틸라제의 억제 및 콜레스테롤의 감소 및 11β-히드록실라제 활성의 억제 및 코르티솔 양의 감소는 허혈성 뇌졸중을 치료하는데 유리하다. 코르티솔, 고혈압 및 지질이상증이 허혈성 뇌졸중의 중증도 및 사망률에 기여하므로, 치료학적 유효량의 14α-라노스테롤 데메틸라제 억제제 및 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체와 같은 11β-히드록실라제 억제제의 투여는 허혈성 뇌졸중을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는데 유리할 수 있다. 일 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에게서 허혈성 뇌졸중 사건을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 함유하는 치료학적 유효량의 약제 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0078] *알츠하이머병*

[0079] 14α 라노스테롤 데메틸라제의 억제 및 콜레스테롤의 감소 및 11β-히드록실라제 활성의 억제 및 코르티솔 양의 감소는 알츠하이머병을 치료하는데 유리하다. 상승된 코르티솔이 알츠하이머병의 발병과 관련되고 스타틴을 사용한 콜레스테롤의 감소가 알츠하이머병의 중증도를 감소시킬 수 있으므로, 치료학적 유효량의 14α-라노스테롤 데메틸라제 억제제 및 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체와 같은 11β-히드록실라제 억제제의 투여는 알츠하이머병을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는데 유리할 수 있다. 일 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 포유동물 환자에게서 알츠하이머병을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 함유하는 치료학적 유효량의 약제 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0080] *인지 장애, 치매 및 우울증*

[0081] 뇌에서의 과도한 수준의 코르티솔은 신경독의 증강을 통해 신경 손상 또는 기능장애를 일으킬 수도 있다. 인지 장애는 노화 및 뇌에서의 코르티솔의 과도한 수준과 관련된다 [참조, Seckl Walker, "Minireview: 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1- a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action." *Endocrinology* 2001; 142(4): 1371-6, 본원에 참조로서 포함됨]. 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체와 같은 치료학적 유효량의 11β-히드록실라제 억제제의 투여는 노화 및 신경 기능장애와 관련된 인지 장애를 감소, 개선, 제어 또는 예방한다. 일 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 포유동물 환자에게서 인지 장애, 신경 기능장애, 및/또는 치매를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 치료학적 유효량의 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 약제 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0082] 높은 코르티솔 수준이 원인으로서 중요하게 보고되는 또 다른 질환은 우울증이다. 머크-셀러(Muck-Seler) 등은 혈장 코르티솔 수준이 정신분열 및 우울증 환자 둘 모두에서 건강한 대조군의 수치에 비해 현저하게 증가되었다고 보고하였다 [Muck-Seler et al., "Platelet serotonin and plasma prolactin and Cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women." *Psychiatry Res* 2004; 127(3): 217-26, 본원에 참조로서 포함됨]. 일 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 포유동물 환자에게서 우울증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 치료학적 유효량의 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 약제 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0083] *쿠싱 증후군*

[0084] 쿠싱 증후군은 환자가 혈류에 높은 코르티솔 수준을 지니는 대사 질병 또는 질환이다. 이렇게 높은 수준은 코

르티솔 분비촉진제인 ACTH를 과량으로 생성하는 뇌하수체 종양 또는 이차 종양 또는 그 자체로서 코르티솔을 직접 과생성시키는 부신의 종양 또는 질병에 기인한 부신 기능장애로부터 초래될 수 있다. 쿠싱 증후군 환자는 종종 타입 2 당뇨병에 걸린다. 쿠싱 증후군의 치료는 성난 종양의 제거 및/또는 메티라폰, 케토코나졸 또는 아미노글루테티미드와 같은 코르티솔 합성 억제제를 이용한 치료를 수반할 수 있다 [참조, Murphy, "Steroids and depression." *J Steroid Biochem MoI Biol* 1991; 38(5): 537-59, 본원에 참조로서 포함됨]. 일 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자에게서 쿠싱 증후군을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은, 단독으로 또는 메티라폰 또는 아미노글루테티미드와 같은 또 다른 코르티솔 합성 억제제와 함께, 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 치료학적 유효량의 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 약제 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0085] *감소된 인슐린 분비*

[0086] 글루코코르티코이드는 생체내 인슐린 분비를 감소시키는 것으로 나타났다 [참조, Billaudel and Sutter, "Direct effect of corticosterone upon insulin secretion studied by three different techniques." *Horm Metab Res* 1979; 11(10): 555-60, 본원에 참조로서 포함됨]. 따라서, 본 발명의 방법에서 이용된 약제 조성물에 의해 제공되는 코르티솔 합성 억제는 감소된 인슐린 분비의 치료에 유리할 수 있다. 또한, 단리된 뮤린 췌장 베타 세포에서, 감소된 11베타-HSD-I 활성이 글루코스 자극된 인슐린 분비를 개선시키는 것이 관찰되었다 [참조, Davani et al., "Type 1 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase mediates glucocorticoid activation and insulin release in pancreatic islets." *J Biol Chem* 2000; 275(45): 34841-4, 본원에 참조로서 포함됨]. 일 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 포유동물 환자에게서 감소된 인슐린 분비를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 치료학적 유효량의 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 약제 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0087] *녹내장 및 안내압*

[0088] 글루코코르티코이드 표적 수용체의 수준 및 11β-HSD-I 효소 및 녹내장에 대한 감수성간에 상관관계가 존재한다 [참조, Stokes et al., "Altered peripheral sensitivity to glucocorticoids in primary open-angle glaucoma." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(12): 5163-7, 본원에 참조로서 포함됨]. 높은 코르티솔 수준이 녹내장에서 원인으로서 중요함이 보고되었다. 총 정중 혈장, 혈장 유리, 및 퍼센트 유리 코르티솔 수준이 안내압 상승 및 녹내장 환자에서 높았다. 정상 피검체 및 녹내장 피검체간에 퍼센트 유리 코르티솔 수치에서 가장 현저한 차이가 발생하였다 [참조, Schwartz et al., "Increased plasma free Cortisol in ocular hypertension and open angle glaucoma." *Arch Ophthalmol* 1987; 105(8): 1060-5, 본원에 참조로서 포함됨].

[0089] 본 발명의 방법에 따라서, 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 투여에 의한 11β-히드록실라제 활성의 억제는 안내압을 감소시키고 녹내장을 치료하는데 유용하다. 일 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 포유동물 환자에게서 녹내장을 치료하고 안내압을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 치료학적 유효량의 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 약제 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0090] *면역조절*

[0091] 결핵, 건선과 같은 특정 질병 상태, 및 심지어 과도한 스트레스의 조건하에서, 실제로 세포 기재 반응이 환자에게 보다 유리할 수 있는 경우에, 높은 글루코코르티코이드 활성은 면역 반응을 체액 반응으로 변화시킨다. 11β-HSD-I 활성의 억제 및 글루코코르티코이드 수준의 부수적인 감소는 면역 반응을 세포 기재 반응으로 변화시킨다 [참조, Mason, "Genetic variation in the stress response: susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis and implications for human inflammatory disease." *Immunol Today* 1991; 12(2): 57-60; and Rook, "Glucocorticoids and immune function." *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13(4): 567-81; 이들 각각은 본원에 참조로서 포함됨]. 일 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 포유동물 환자에게서 면역 반응을 세포-기재 반응으로 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 치료학적 유효량의 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 약제 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0092] *손상된 신장 기능*

[0093] 증가된 신장내 혈압은 신장 손상을 초래할 수 있다. 코르티솔은 알도스테론 수용체로의 접근에 대해 전형적인 미네랄로코르티코이드와 경쟁하고 혈압을 증가시킬 수 있다. 케토코나졸을 신장 기능장애 환자에서 시험하였고

사구체 여과 속도를 증가시키는 것으로 나타났다. 케토코나졸은 또한 당뇨병 타입 2 환자에서 신장 기능장애 없이 신장으로부터 알부민 누출을 감소시키는 것으로 나타났다. 따라서, 일 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 포유동물 환자에게서 손상된 신장 기능을 치료하거나 알부민 누출을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 치료학적 유효량의 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 약제 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0094] *2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 치료학적 용도*

[0095] 전술된 바를 고려하여, 당업자는 본 발명이 치료가 필요한 포유 동물 환자에게서 (1) 고혈당증, (2) 저내당성, (3) 인슐린 내성, (4) 비만, (5) 지질 장애, (6) 이상지질혈증, (7) 고지혈증, (8) 고트리글리세라이드혈증, (9) 고콜레스테롤혈증, (10) 저 HDL 수준, (11) 고 LDL 수준, (12) 죽상동맥경화증 및 이의 후유증, (13) 혈관 재협착, (14) 췌장염, (15) 복부 비만, (16) 퇴화성 신경질병, (17) 망막증, (18) 신장병증, (19) 신경병증, (20) 대사 증후군, 및 (21) 인슐린 내성이 구성요소인 기타 질환 및 질병으로 구성된 군으로부터 선택된 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자에게 치료학적 유효량의, 실질적으로 2R,4S 거울상이성질체가 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 약제 조성물을 투여함을 포함한다는 것은 자명할 것이다.

[0096] 다른 양태에서, 본 발명은 치료가 필요한 포유동물 환자에게서 (1) 고혈당증, (2) 저내당성, (3) 인슐린 내성, (4) 비만, (5) 지질 장애, (6) 이상지질혈증, (7) 고지혈증, (8) 고트리글리세라이드혈증, (9) 고콜레스테롤혈증, (10) 저 HDL 수준, (11) 고 LDL 수준, (12) 죽상동맥경화증 및 이의 후유증, (13) 혈관 재협착, (14) 췌장염, (15) 복부 비만, (16) 퇴화성 신경질병, (17) 망막증, (18) 신장병증, (19) 신경병증, (20) 대사 증후군, 및 (21) 인슐린 내성이 구성요소인 기타 질환 및 질병으로 구성된 군으로부터 선택된 질환의 개시를 지연시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자에게 치료학적 유효량의, 실질적으로 2R,4S 거울상이성질체가 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 약제 조성물을 투여함을 포함한다.

[0097] 다른 양태에서, 본 발명은 치료가 필요한 포유동물 환자에게서 (1) 고혈당증, (2) 저내당성, (3) 인슐린 내성, (4) 비만, (5) 지질 장애, (6) 이상지질혈증, (7) 고지혈증, (8) 고트리글리세라이드혈증, (9) 고콜레스테롤혈증, (10) 저 HDL 수준, (11) 고 LDL 수준, (12) 죽상동맥경화증 및 이의 후유증, (13) 혈관 재협착, (14) 췌장염, (15) 복부 비만, (16) 퇴화성 신경질병, (17) 망막증, (18) 신장병증, (19) 신경병증, (20) 대사 증후군, 및 (21) 인슐린 내성이 구성요소인 기타 질환 및 질병으로 구성된 군으로부터 선택된 질환에 걸릴 위험을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자에게 치료학적 유효량의, 실질적으로 2R,4S 거울상이성질체가 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 약제 조성물을 투여함을 포함한다.

[0098] *기타 질환*

[0099] 본 발명은 피검체에 약제학적으로 허용되는 담체 및 치료학적 유효량의, 실질적으로 2R,4S 거울상이성질체가 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 포함하는 약제 조성물을 투여하므로써, 균류 감염으로 진단되지 않거나 이를 위한 치료하에 있지 않는 피검체의 혈장 코르티솔 수준을 감소시키기 위한 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 또한 코르티솔 수준이 상승하지 않지만(예를 들어, 정상 또는 정상 미만의 수준), 치료학적 유익이 코르티솔 수준을 감소시키므로써 얻어질 수 있는 질병 및 질환의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0100] *부가적인 임의적 피검체 특징*

[0101] 본 발명의 특정 양태에서, 실질적으로 2R,4S 거울상이성질체가 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 포함하는 약제 조성물로 치료되는 환자는 균 감염으로 진단되지 않고/않거나 이를 위한 치료하에 있지 않다. 본 발명의 특정 양태에서, 실질적으로 2R,4S 거울상이성질체가 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 포함하는 약제 조성물로 치료하는 환자는 고콜레스테롤혈증으로 진단되지 않고/않거나 이를 위한 치료하에 있지 않다. 본 발명의 특정 양태에서, 실질적으로 2R,4S 거울상이성질체가 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 포함하는 약제 조성물로 치료하는 환자는 하기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 질병, 질환 또는 병태로 진단되지 않고/않거나 이를 위한 치료하에 있지 않다: (1) 고혈당증, (2) 저내당성, (3) 인슐린 내성, (4) 비만, (5) 지질 장애, (6) 이상지질혈증, (7) 고지혈증, (8) 고트리글리세라이드혈증, (9) 고콜레스테롤혈증, (10) 저 HDL 수준, (11) 고 LDL 수준, (12) 죽상동맥경화증, (13) 죽상동맥경화증 및 이의 후유증, (14) 췌장염, (15) 복부 비만, (16) 퇴화성 신경질병, (17) 망막증, (18) 신장병증, (19) 신경병증, (20) 대사 증후군, (21) 전립선암, (22) 양성 전립선 비후, 및 (23) 인슐린 내성이 구성요소인 기타 질환 및 질병.

[0102] *1-아세틸-4-[4-[[2-(2,4-디클로로페닐)-2-[(1H-이미다졸-1-일)-메틸]-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시]페닐]피페라진에 일정한 노출을 제공하므로써 피검체의 코르티솔 수준의 감소*

[0103] 일 양태에서 본 발명은 환자에게 실질적으로 2R,4S 거울상이성질체가 존재하지 않는 2S,4R 거울상이성질체의 용량을 투여하여 1-아세틸-4-[4-[[2-(2,4-디클로로페닐)-2-[(1H-이미다졸-1-일)-메틸]-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시]페닐]피페라진에 일정한 노출을 제공하므로써 피검체의 코르티솔 수준을 감소시키는 방법을 제공한다. 이와 관련하여,
1-아세틸-4-[4-[[2-(2,4-디클로로페닐)-2-[(1H-이미다졸-1-일)-메틸]-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시]페닐]피페라진에 일정한 노출을 제공이라 함은 약물 용량이 약물이 투여되는 피검체에 축적되지 않음을 의미한다.

[0104] 일 구체예에서, 2S,4R은 적어도 14일(예를 들어, 14일), 및 바람직하게는 적어도 28일(예를 들어 28일)의 기간에 걸쳐 투여된다. 일 구체예에서, 2S,4R 거울상이성질체의 용량은 매일(하루에 한번 투여 또는 하루에 여러번 투여로서) 투여된다. 일 구체예에서, 2S,4R 거울상이성질체의 용량은 격일로 투여된다. 일 구체예에서, 2S,4R 거울상이성질체의 용량은 치료 과정의 일부로서 다른 스케쥴에 따라 투여되며, 여기서, 치료 과정은 적어도 28일 동안 지속되고, 라세미 케토코나졸의 동일한 중량(또는, 대안적으로는 2배 중량)의 투여가 피검체에 약물의 축적을 초래한다.

[0105] 약물의 축적, 또는 축적의 부재는 첫째날에 혈장 수준을 측정하고 하루 이상의 여러 날에 약물의 혈장 수준을 측정하므로써 측정될 수 있다. 예를 들어 혈장 수준이 1일로 나타내는 첫째날에 측정되는 경우, 이후 측정은 7일, 및/또는 14일, 및/또는 28일, 또는 1, 2 또는 4주 동안 매일 이루어질 수 있다. 일 구체예에서, 혈장 수준의 측정은 12 시간 또는 24 시간 AUC를 측정함을 포함한다. 일 구체예에서, 1일 및 7일, 14일 및 28일로부터 선택된 적어도 하루 이후의 날의 코르티솔 혈장 수준은 약 50% 미만, 바람직하게는 약 25% 미만, 및 때때로 15% 미만 정도 상이하다. 이러한 설명에 의해 가이딩된, 특정 피검체에 1-아세틸-4-[4-[[2-(2,4-디클로로페닐)-2-[(1H-이미다졸-1-일)-메틸]-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시]페닐]피페라진의 일정한 노출이 또한 약물동력학 연구에서 나타낸 용량의 투여로부터 추론되어 통계적으로 유의한 수의 유사한 피검체에 일정한 노출을 초래할 수 있다는 것은 자명할 것이다.

[0106] 바람직한 구체예에서, 일정한 노출은 일정한 총 일일 용량(일일 당 한번 이상의 투여에서)과 같은 2S,4R 거울상이성질체의 일정한 총 주기적 용량으로 투여하므로써 제공된다. 일 구체예에서, 피검체는 이전에 라세미 또는 거울상이성질체 케토코나졸로 치료되지 않는다. 일 구체예에서, 피검체는 1일이 되기 적어도 14일 전, 적어도 28일 전, 적어도 6개월 전 동안 약물을 투여하지 않는다. 일 구체예에서, 피검체는 사람 피검체이다. 다른 구체예에서, 피검체는 개 또는 스프라그-돌리이(Sprague-Dawley) 래트이다. 일 구체예에서, 피검체는 상승된 코르티솔 수준에 의해 특징되는 질환으로 진단된다.

[0107] *조합 치료법*

[0108] 따라서, (1) 고혈당증, (2) 저내당성, (3) 인슐린 내성, (4) 비만, (5) 지질 장애, (6) 이상지질혈증, (7) 고지혈증, (8) 고트리글리세라이드혈증, (9) 고콜레스테롤혈증, (10) 저 HDL 수준, (11) 고 LDL 수준, (12) 죽상동맥경화증 및 이의 후유증, (13) 혈관 재협착, (14) 췌장염, (15) 복부 비만, (16) 퇴화성 신경질병, (17) 망막증, (18) 신장병증, (19) 신경병증, (20) 대사 증후군, 및 (21) 인슐린 내성이 구성요소인 기타 질환 및 질병을 포함하나, 이에 제한되지 않는 여러 질환, 질병 및 병태는 본 발명의 약제 조성물 및 방법으로 치료, 제어, 예방 또는 지연될 수 있다. 일 구체예에서, 본 발명의 방법은 하나 이상의 이들 질환을 위해 동시에 다른 치료를 수용하는 환자에게 실행된다.

[0109] 본원에 제공된 도면 및 실시예로부터 자명한 바와 같이, 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체는 2S,4R 거울상이성질체의 약동학을 변경하지 않을 것이며, 확장에 의해, 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체는 2S,4R 거울상이성질체에 의해 사용되는 동일한 경로로 신진대사되고 분비되는 다른 약물의 약동학을 변경시키지 않을 것이다. 따라서, 본 발명은 통상적으로 라세미 케토코나졸의 투여에 수반되는 병용-투여되는 약물 또는 라세미 케토코나졸의 비정상적인 약동학적 위험 없이 보통 라세미 케토코나졸과 병용 투여되는 약물을 병용 투여하는 방법을 제공한다.

[0110] 본 발명의 약제 조성물은 본 발명의 방법에 따라 치료 간격에 허용될 수 있는 바와 같이 본원에 기술된 질환, 질병 및 병태의 치료, 예방, 억제 또는 경감시에 하나 이상의 다른 약물과 병용 투여되거나 그밖에 조합하여 사용될 수 있다. 통상적으로, 본 발명의 방법에 의해 제공되는 약물의 조합은 비-2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체 약물 단독 또는 라세미 케토코나졸과 조합한 것 보다 더욱 안전하거나 더욱 효과적이거나, 이의 조합물은 개개 약물의 부가적 성질을 기초로 하여 예상되는 것 보다 더욱 안전하거나 더욱 효과적이다. 이러한 다른 약물은 통상적으로 실질적으로 2R,4S 거울상이성질체가 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 약제 조성물과 동시에 또는 순차적으로 사용되는 경로 및 양에 의해 투여될 수 있다. 실질적으로 2R,4S 거울상이성질

체가 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 약제 조성물이 하나 이상의 약물과 동시에 사용되는 경우, 이러한 다른 약물(들) 및 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체를 함유한 조합 생성물은, 두개의 활성 약물이 동시에 제형되는 경우 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에 따른 조합 치료법은 또한 본 발명의 방법에서 유용한 약제 조성물 및 하나 이상의 다른 약물들이 상이한 중첩 스케줄로 투여되는 치료법을 포함한다. 다른 활성 성분과 조합하여 사용할 때, 본 발명의 방법에서 유용한 약제 조성물 또는 다른 활성 성분 또는 둘모두가 각각이 단독으로 사용될 때보다 낮은 용량으로 효과적으로 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 따라서, 본 발명의 방법에서 유용한 약제 조성물은 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체 이외에 하나 이상의 다른 활성 성분을 함유하는 것을 포함한다.

[0111] 본 발명의 약제 조성물과 조합하여, 별도로, 또는 예를 들어 동일한 약제 조성물로 투여될 수 있는 다른 약물의 예로는 하기 약물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다:

[0112] (a) 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP-IV) 억제제; (b) (i) 글리타존(예를 들어, 피오글리타존, 로시글리타존 등)과 같은 PPARγ 작용제 및 KRP-297과 같은 PPARα/γ 이중 작용제를 포함하는 기타 PPAR 리간드, 및 겜피브로질, 글로피브레이트, 페노피브레이트 및 벤자피브레이트와 같은 PPARα 작용제, 및 (ii) 비구아니드, 예를 들어 메트포르민 및 펜포르민을 포함하는 인슐린 민감제; (c) 인슐린, 인슐린 유사체, 또는 인슐린 모방체;

[0113] (d) 설포닐우레아 및 다른 인슐린 분비촉진제, 예를 들어 톨부트아미드, 글리피지드, 글리부리드, 메글리티니드, 및 관련된 물질; (e) α-글루코시다제 억제제(예를 들어 아카르보즈); (f) 글루카곤 수용체 길항제, 예를 들어 PCT 특허출원공개번호 WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088, 및 WO 00/69810에 기술된 길항제(각각은 본원에 참고문헌으로 통합됨); (g) GLP-1, GLP-1 유사체 및 모방체, 및 GLP-1 수용체 작용제, 예를 들어 PCT 특허출원공개번호 WO 00/42026 및 WO 00/59887에 기술된 물질(각각은 본원에 참고문헌으로 통합됨); (h) GIP, GIP 유사체 및 모방체(PCT 특허출원공개번호 WO 00/58360에 기술된 것을 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이는 본원에서 참고문헌으로 통합됨), 및 GIP 수용체 작용제; (i) PACAP, PACAP 유사체 및 모방체, PACAP 수용체 3 작용제, 예를 들어 PCT 특허출원공개번호 WO 01/23420에 기술된 물질(이는 본원에 참고문헌으로 통합됨); (j) 콜레스테롤 저감제, 예를 들어 (i) HMG-CoA 환원효소 억제제(로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 리바스타틴, 이타바스타틴, 로수바스타틴 및 기타 스타틴), (ii) 격리제(콜레스티라민 콜레스티폴 및 가교된 덱스트란의 디알킬아미노알킬 유도체), (iii) 니코티닐 알코올, 니코틴산 또는 이의 염, (iv) 콜레스테롤 흡수 억제제, 예를 들어 에제티미브 및 β-시토스테롤, (v) 아실 CoA:콜로스테롤 아실전이효소 억제제, 예를 들어 아바시미베, 및 (vi) 항산화제, 예를 들어 프로부콜; (k) PPARδ 작용제, 예를 들어 PCT 특허출원공개번호 WO 97/28149에 기술된 작용제(이는 본원에 참고문헌으로 통합됨); (l) 항비만 화합물, 예를 들어 펜플루라민, 덱스펜플루라민, 펜테르민, 시부트라민, 오르리스타트, 신경펩티드 Y5 억제제, CB1 수용체 역작용제 및 길항제, 및 β_3 아드레날린 작용성 작용제; (m) 회장 담즙산 수송자 억제제; (n) 글루코코르티코이드 이외의 염증질환에서 사용하기 위해 의도된 제제, 예를 들어 아스피린, 비스테로이드성 항염증 약물, 아줄피딘, 및 시클로옥시게나제 2 선택적 억제제; 및 (o) 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제.

[0114] 따라서, 일 구체예에서, 본 발명은 (1) 치료학적 유효량의, 실질적으로 2R,4S 케토코나졸 거울상이성질체가 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체; (2) 치료학적 유효량의, 하기 화합물로 구성된 군으로부터 선택된 화합물; 및 (3) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 조성물을 제공한다: (a) DPP-IV 억제제; (b) (i) PPAR 작용제 및 (ii) 비구아니드로 구성된 군으로부터 선택된 인슐린 민감제; (c) 인슐린, 인슐린 유사체, 또는 인슐린 모방체; (d) 설포닐우레아 및 다른 인슐린 분비촉진제; (e) α-글루코시다제 억제제; (f) 글루카곤 수용체 길항제; (g) GLP-1, GLP-1 유사체 및 모방체, 및 GLP-1 수용체 작용제; (h) GIP, GIP 유사체 및 모방체, 및 GIP 수용체 작용제; (i) PACAP, PACAP 유사체 및 모방체, PACAP 수용체 3 작용제; (j) (i) HMG-CoA 환원효소 억제제, (ii) 격리제, (iii) 니코티닐 알코올, 니코틴산 또는 이의 염, (iv) PPARα 작용제, (v) PPARα/γ 이중 작용제, (vi) 콜레스테롤 흡수 억제제, (vii) 아실 CoA:콜로스테롤 아실전이효소 억제제, 및 (viii) 항산화제로 구성된 군으로부터 선택된 콜레스테롤 저감제; (k) PPARδ 작용제; (l) 항비만 화합물; (m) 회장 담즙산 수송자 억제제; (n) 글루코코르티코이드를 제외한 항염증제; 및 (o) 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제.

[0115] 상기 약제 조성물 및 조합 치료법은 실질적으로 또는 전부 2R,4S 거울상이성질체가 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 용매화물이 하나 이상의 다른 활성 화합물과 함께 동시에 제형화되거나 병용 투여되는 것을 포함한다. 비제한적인 예로는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체와, 비구아니드, 설포닐우레아, HMG-CoA 환원효소 억제제, PPAR 작용제, PTP-1B 억제제, DPP-IV 억제제,

및 항-비만 화합물로부터 선택된 두개 이상의 활성 화합물의 조합을 포함한다.

[0116] 따라서, 일 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 포유 동물 환자에게 (1) 고혈당증, (2) 저내당성, (3) 인슐린 내성, (4) 비만, (5) 지질 장애, (6) 이상지질혈증, (7) 고지혈증, (8) 고트리글리세라이드혈증, (9) 고콜레스테롤혈증, (10) 저 HDL 수준, (11) 고 LDL 수준, (12) 죽상동맥경화증 및 이의 후유증, (13) 혈관 재협착, (14) 췌장염, (15) 복부 비만, (16) 퇴화성 신경질병, (17) 망막증, (18) 신장병증, (19) 신경병증, (20) 대사증후군, 및 (21) 인슐린 내성이 구성요소인 기타 질환 및 질병으로 구성된 군으로부터 선택된 질병을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자에게, 치료학적 유효량의, 실질적으로 2R,4S 거울상이성질체가 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체, 및 (a) DPP-IV 억제제; (b) (i) PPAR 작용제 및 (ii) 비구아니드로 구성된 군으로부터 선택된 인슐린 민감제; (c) 인슐린, 인슐린 유사체, 또는 인슐린 모방체; (d) 설포닐우레아 및 다른 인슐린 분비촉진제; (e) α-글루코시다제 억제제; (f) 글루카곤 수용체 길항제; (g) GLP-1, GLP-1 유사체 및 모방체, 및 GLP-1 수용체 작용제; (h) GIP, GIP 유사체 및 모방체, 및 GIP 수용체 작용제; (i) PACAP, PACAP 유사체 및 모방체, PACAP 수용체 3 작용제; (j) (i) HMG-CoA 환원효소 억제제, (ii) 격리제, (iii) 니코티닐 알코올, 니코틴산 또는 이의 염, (iv) PPARα 작용제, (v) PPARα/γ 이중 작용제, (vi) 콜레스테롤 흡수 억제제, (vii) 아실 CoA:콜로스테롤 아실전이효소 억제제, 및 (viii) 항산화제로 구성된 군으로부터 선택된 콜레스테롤 저감제; (k) PPARδ 작용제; (l) 항비만 화합물; (m) 회장 담즙산 수송자 억제제; (n) 글루코코르티코이드를 제외한 항염증제; 및 (o) 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제로 구성된 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이러한 화합물을 포함하는 약제 조성물이 약제 조성물을 투여함을 포함한다.

[0117] 다른 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 포유동물 환자에게서 고콜레스테롤혈증, 죽상동맥경화증, 저 HDL 수준, 고 LDL 수준, 고지질혈증, 고트리글리세라이드혈증, 및 이상지질혈증으로 구성된 군으로부터 선택된 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자에게 치료학적 유효량의, 실질적으로 2R,4S 거울상이성질체가 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체 및 HMG-CoA 환원효소 억제제의 약제 조성물을 투여함을 포함한다. 일 구체예에서, HMG-CoA 환원효소 억제제는 스타틴이다. 일 구체예에서, 스타틴은 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 이타바스타틴, ZD-4522, 로수바스타틴, 및 리바스타틴으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0118] 다른 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 포유동물 환자에게 치료학적 유효량의, 실질적으로 2R,4S 거울상이성질체가 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체 및 HMG-CoA 환원효소 억제제를 투여함을 포함하여, 고콜레스테롤혈증, 죽상동맥경화증, 저 HDL 수준, 고 LDL 수준, 고지질혈증, 고트리글리세라이드혈증, 이상지질혈증 및 기술된 이러한 질환의 후유증으로 구성된 군으로부터 선택된 질환에 걸릴 위험을 감소시키는 방법을 제공한다. 다른 구체예에서, 치료가 필요한 사람 환자의 죽상동맥경화증의 개시를 지연시키고, 이것에 걸릴 위험의 감소시키는 방법은 스타틴 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 실질적으로 2R,4S 거울상이성질체가 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체의 약제 조성물을 조합하여 콜레스테롤 흡수 억제제의 투여를 추가로 포함한다. 일 구체예에서, 콜레스테롤 흡수 억제제는 콜레스테롤 이송 에스테르 단백질(CTEP) 억제제이다. 다른 구체예에서, CTEP 억제제는 에제티미브이다.

[0119] 다른 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 사람 환자에게서 죽상동맥경화증의 개시를 지연시키거나 죽상동맥경화증에 걸릴 위험을 감소시키는 방법을 제공하는 것으로, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의, 실질적으로 2R,4S 거울상이성질체가 존재하지 않는 2S,4R 케토코나졸 거울상이성질체 및 HMG-CoA 환원효소 억제제를 투여함을 포함한다. 일 구체예에서, HMG-CoA 환원효소 억제제는 스타틴이다. 일 구체예에서, 스타틴은 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 이타바스타틴, ZD-4522, 로수바스타틴, 및 리바스타틴으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0120] 본 발명의, 상술된 수많은 구체예는 하기 실시예에 의해 추가로 인식될 수 있고 이해될 수 있으며, 이는 2S,4R 거울상이성질체가 혈장에서 활성 글루코코르티코이드의 농도 감소시에 라세미 케토코나졸 또는 라세미체 중 2R,4S 거울상이성질체 보다 더욱 효과적이고 라세미 케토코나졸과 같이 약물 대사작용을 손상시키지 않는다(또는 현저하게 덜한 범위로 손상된다).

[0121] 실시예

[0122] 실시예 1. 라세미 케토코나졸 및 케토코나졸의 거울상이성질체와 함께 투약 후 코르티코스테론 및 콜레스테롤의 측정.

[0123] 스프라그-돌리의 혈장에서 코르티코스테론 수준에 대한 케토코나졸 및 케토코나졸의 효과를 측정하였다. 도 1

에 기술된 실험을 위해, 4개의 거울상이성질체 및 라세미 케토코나졸을 올리브유에 현탁시켰다. 도 1에 나타낸 결과를 발생하기 위하여, 5개의 래트 그룹(그룹 당 8개)을 사용하였다. 래트를 10/10 시간 낮/밤 주기를 유지시키고, 음식물 및 물에 자유롭게 접근토록 하였다. 각 래트를 위관을 통해 투약하였다(200 mg 약물/kg 체중). 그룹 1의 래트를 비히클(올리브유)로 투약하고, 다른 4개의 그룹의 래트를 지시된 4개의 케토코나졸 중 하나로 투약하였다. 모든 래트를 오후 2.00시에서 오후 3.00시에 투약하고, 4시간 후(오후 6.00 시에서 오후 7.00시)에 희생시켰다. 혈장을 준비하고, 코르티코스테론의 농도를 효소 연결된 면역 검정법(ELISA)에 의해 측정하였다. 래트에서, 지배적인 활성 글루코코르티코이드는 코르티코스테론이며; 사람에서, 지배적인 활성 글루코코르티코이드는 매우 관련된 분자 코르티솔이다. 도 1에 나타낸 결과는, 비히클 대조군과 비교하여, 두개의 트랜스 거울상이성질체(2S4S 및 2R4R)가 200 mg/kg으로 래트에 제공될 때, 코르티코스테론의 혈액 수준에 대해 거의 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 반대로, 시스 거울상이성질체 모두는 코르티코스테론을 감소시키고, 2S,4R은 2R,4S 보다 더욱 현저하게 효과적이다.

[0124] 도 2에 개략된 실험을 위해, 9 마리 래트의 하나의 비히클(올리브유) 군, 및 케토코나졸 또는 케토코나졸의 두개의 (2S,4R 및 2R,4S) 시스 거울상이성질체 중 하나의 특이적 용량으로 처리된 그룹 당 10 마리의 15 그룹을 사용하였다. 래트를 유지시키고, 상술된 바와 같이 투약하였다. 혈장을 준비하고, 혈장 중 코르티코스테론의 농도를 ELISA로 측정하였다. 도 2에 나타낸 결과는 코르티코스테론 수준에 대한 케토코나졸 및 거울상이성질체 모두의 투약 의존적 효과를 가지며, 2S,4R 거울상이성질체가 케토코나졸 라세미체 및 다른 시스 거울상이성질체(2R,4S) 모두 보다 더욱 현저하게 효과적임을 나타낸다.

[0125] 도 3 및 도 8에 개략된 실험을 위해, 비히클(올리브유)로 처리된 그룹당 10 마리 래트의 6개 그룹 및 케토코나졸, 또는 케토코나졸의 두개의 (2S,4R 및 2R,4S) 시스 거울상이성질체 중 하나로 처리된 그룹당 10 마리의 래트인 8개 그룹을 사용하였다. 래트를 상술된 바와 같이 유지시키고; 약물을 올리브유에 현탁시키고, 각 래트를 위관을 통해 한번에 투약하여 200 mg/kg의 용량을 달성하였다. 모든 래트를 모든 종료가 오후 6시에서 7시에 이루어지도록 특정 시간에 투약하였다. 예를 들어 24 시간 동안 처리된 래트를 희생시키기 전날 오후 6시에서 7시에 투약하고, 12 시간 동안 처리된 래트를 희색시키는 날 오전 6시에서 7시에 투약하였다. 희생시킨 후에, 혈장을 준비하고, 혈장 중 코르티코스테론의 농도를 ELISA로 측정하였다. 동일한 혈장 샘플에서, 총 콜레스테롤 수준을 또한 측정하였다. 도 3에 나타낸 결과는 2S,4R이 코르티코스테론의 저감시에 2R,4S 거울상이성질체 보다 더욱 현저하게 효과적이고, 이러한 증가된 효능은 적어도 24 시간 동안 지속함을 나타낸다. 라세미체의 효능은 두개의 거울상이성질체의 중간이다. 유사하게는, 하기 표에 나타낸 결과는 2S,4R이 콜레스테롤 저감시에 2R,4S 거울상이성질체 보다 더욱 현저하게 효과적임을 나타낸다. 이러한 결과는 라세미체의 효능이 두개의 거울상이성질체의 중간임을 나타낸다.

[0126] 200 mg의 지시된 약물(또는 비히클)을 경구 투약한 후에 지시된 시간에 래트의 콜레스테롤 수준에 대한 라세미 케토코나졸 및 2S,4R, 및 2R,4S 거울상이성질체의 효과

시간(시)	콜레스테롤 수준 (평균 ± SEM; mg/dL)			
	비히클	2S,4R (DIO-902)	2R,4S	라세메이트
4	77.3 ± 3.9	69.6 ± 1.9	85.1 ±7	81.2 ± 3.9
8	73.5 ± .5	73.5 ± 3.1	85.1 ±5.4	73.5 ± 2.3
12	69.6 ± 3.5	77.3 ±3.9	77.3 ±1.9	69.6 ± 2.3
16	69.6 ±1.9	61.9 ± 3.1	77.3 ±4.6	69.6 ± 3.1
20	69.6 ±1.9	58 ± 1.2	69.6 ±2.7	65.7 ± 2.7
24	65.7 ± 2.7	61.9 ± 3.1	69.6 ±1.5	65.7 ± 3.9

[0127]

[0128] 실시예 2. 라세미 케토코나졸 및 케토코나졸의 시스 거울상이성질체로 투약 후 약물 노출의 특정

[0129] 본 실시예에서, 개를 케토코나졸 또는 2S,4R 거울상이성질체 만으로 처리하고, 상응하는 약물의 혈장 수준을 측정하였다.

[0130] 라세미 케토코나졸의 약동학적 시험

[0131] 두 그룹의 그룹당 3 마리의 수캐 및 암캐를 연구하였다. 각각의 개에게 라세미 케토코나졸을 투여하고, 개의 혈장 내의 라세미 케토코나졸의 농도를 투여 첫째일에 측정하고 4주 동안 매일 투여 후에 다시 측정하였다. 한 그룹에는 라세미 케토코나졸이 젤라틴 캡슐내 무수 백색 분말로서 제공되고, 다른 한 그룹에는 라세미 케토코나

졸이 올리브 오일중의 현탁액으로 제공되는 점에서 두 그룹이 상이하다.

[0132] 개는 미국 버지니아 컴버랜드 소재의 코밴스 리서치 프러덕츠, 인코포레이티드(Covance Research Products, Inc.)로부터의 특별 교배 비글개(purpose bred beagle dog)이다. 개는 연구 시작 시에 월령 4.5 내지 5 개월이었다. 개를 서스펜디드(suspended) 스테인리스 스틸 케이지에 가두었다. 공기 조절은 최소 10회 공기 교환/시간으로 조절되었다. 온도 및 상태 습도 범위는 각각 18 내지 29℃ 및 30% 내지 70%였다. 연구 관련된 활동을 위해서 매뉴얼이 무시되는 경우의 몇몇의 예외가 있지만, 형광 빛을 자동조절하여 12시간 낮(0700-1900)과 12 시간 밤 주기를 유도하였다. 인증된 개과 사료(#8727C, Harlan Teklad)를 자유롭게 공급하였다. 물은 자동 급수 시스템을 통해서 자유롭게 공급하였다. 실험실에 도착 후에, 개는 19일 동안 순응시키고, 체중 균형을 달성하기 위해서 디자인된 컴퓨터화된 블록킹 과정을 이용하여 처리 그룹으로 요구되는 대로 무작위로 할당하였다. 할당 후에, 그룹간에 허용될 수 없는 차이가 없음을 확실히 하기 위해서 평균 체중을 계산하고 검사하였다. 동물은 전자 이식체에 의해서 개별적으로 확인되었다.

[0133] 첫 번째 그룹에서, 개에게는 젤라틴 캡슐(size 13, Torpac, New Jersey, USA)의 경구 전달에 의해서 매일 투여되었다. 캡슐은 40mg 약물/kg 체중/일의 용량을 제공하도록 충분한 라세미 케토코나졸을 함유하였다. 캡슐은 개별적인 체중을 기준으로 하여 각 동물에 대해서 주별로 제조되었다. 캡슐 및 벌크 약물은 밀봉된 용기내 실온에서 저장되었다. 두 번째 그룹의 경우에, 젤라틴 캡슐은 40mg 약물/kg 체중/일의 용량을 제공하도록 올리브 오일중에 현탁된 충분한 라세미 케토코나졸을 함유하였다. 동물은 매일 투여 후 약 1 내지 2시간 후에 관찰되었다. 혈액 샘플(리튬 헤파린 내로 1ml)을 각 동물의 경정맥으로부터 투여 첫째 날에 및 4주(28일 투여후에)후에 0(투여전) 시간, 투여 후 1, 2, 4, 8, 12, 및 24 시간에 채혈하였다. 4 주 후에, 투여전 샘플은 이전날의 투여후 24 시간인 것으로 맞춰졌다. 혈장 샘플을 분석시까지 -70℃에서 냉동 저장하였다. 혈장 샘플을 표준으로 라세미 케토코나졸을 사용하는 하기된 바와 같이 라세미 케토코나졸에 대해서 분석하였다.

[0134] 도 4에 도시된 바와 같이, 단지 한번 투여된 개의 혈장(및 투여 후 첫 번째 24 시간에 걸쳐서 검정된 혈장)중의 라세미 케토코나졸의 약동학적 프로파일(시간의 함수로서의 농도)은 28일 동안 매일 투여된 개의 혈장(및 마지막 28일 투여 후의 24시간에 걸쳐서 검정된 혈장)중의 라세미 케토코나졸의 약동학적 프로파일에 비해서 현저하게 감소되었다. 이러한 효과를 두 그룹 모두에서 얻었다(무수 분말로서 투여된 라세미 케토코나졸 및 올리브 오일중의 현탁액으로 투여된 라세미 케토코나졸). 곡선 아래의 면적(Area Under the Curve: AUC)을 선형 사다리꼴 법칙을 이용하여 계산하였다. 단일 투여 후에 측정된 AUC는 28일 투여 후에 특정된 AUC에 비해서 현저하게 감소되었다(도 5). 또한 이러한 효과는 두 그룹 모두에서 관찰되었다(무수 분말로서 투여된 라세미 케토코나졸 및 올리브 오일중의 현탁액으로 투여된 라세미 케토코나졸)

[0135] 2S,4R 거울상이성질체의 약동학적 시험

[0136] 또 다른 그룹의 세 마리의 암캐와 세 마리의 수캐에게 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체를 투여하고, 개의 혈장중의 거울상이성질체의 농도를 투여 첫째 날과 매일 4주 투여 후에 측정하였다.

[0137] 개는 영국 켄트 비세스터의 할랜(Harlan, Bicester, Kent, England)으로부터의 특별 교배 비글개(purpose bred beagle dog)이다. 개는 연구 시작 시에 월령 4.5 내지 5 개월이었고, 체중이 실험실에 도착시에 6.7 내지 8.85kg이었다. 개들은 투여 시작시에 월령 약 6 내지 6.5개월이었다. 개들을 단일의 배타적인 룸에 가두고, 공기를 최소 10회 공기 교환/시간으로 조절하였다. 온도 및 상태 습도 범위는 각각 16 내지 24℃ 및 30% 내지 80%였다. 연구 관련된 활동을 위해서 매뉴얼이 무시되는 경우의 몇몇의 예외가 있지만, 형광 빛을 자동조절하여 12시간 낮(0700-1900)과 12 시간 밤 주기를 유도하였다. 개들을 2.25m^2의 펜스 내에 낮 동안 독실에 가두고, 동일한 실험 그룹과 성별의 동물을 4.5m^2 이상의 펜스 내에 밤 동안 가두었다.

[0138] 각각의 동물에게 매일 아침 케토코나졸 또는 2S,4R 거울상이성질체의 투여 후에 400g의 할랜 테크라드 개 메인터넌스 다이어트(Harlan Teklad Dog Maintenance Diet (Harlan, Teklad, Bicester, England))와 위날롯 쉐입스 비스켓(Winalot Shapes biscuit (Friskies Pet Care, Suffolk, England))을 제공하였다. 물은 자동 급수 시스템을 통해서 자유롭게 공급하였다. 잠자리 깔개로는 매일 각각의 동물에게 깨끗한 목재 조각/대팻밥(Datesand Ltd. Manchester, England)을 제공하였다. 실험실에 도착 후에, 개는 7주 동안 순응시키고, 한배 새끼 데이터와 가장 최근의 체중 데이터를 이용하여 층화 무작위배정으로 처리 그룹으로 요구되는 대로 무작위로 할당하였다. 할당 후에, 그룹간에 허용될 수 없는 차이가 없음을 확실히 하기 위해서 평균 체중을 계산하고 검사하였다. 동물은 전자 이식체에 의해서 개별적으로 확인되었다.

[0139] 세 마리의 수캐와 세 마리의 암캐에게 젤라틴 캡슐(size 13, Torpac, New Jersey, USA)의 경구 전달에 의해서

매일 투여되었다. 캡슐은 20mg 약물/kg 체중/일의 용량을 제공하도록 충분한 2S,4R 거울상이성질체를 함유하였다. 캡슐은 개별적인 체중을 기준으로 하여 각 동물에 대해서 주별로 제조되었다. 캡슐 및 벌크 약물은 밀봉된 용기내 실온에서 저장되었다. 동물은 실험 전체에 걸쳐서 매일 투여 후 약 1 내지 2시간 후에 관찰되었다. 혈액 샘플(리튬 헤파린 내로 1ml)을 각 동물의 경정맥으로부터 투여 첫째 날에 및 4주(28일 투여 후에)후에 0(투여전) 시간, 투여 후 1, 2, 4, 8, 및 24 시간에 채혈하였다. 4 주 후에, 투여전 샘플은 이전날의 투여후 24 시간인 것으로 맞춰졌다. 혈장 샘플을 분석시까지 -70℃에서 냉동 저장하였다. 혈장 샘플을 표준으로 라세미 케토코나졸을 사용하는 하기된 바와 같이 2S,4R 거울상이성질체에 대해서 분석하였다.

[0140] 도 6에 도시된 바와 같이, 단지 한번 투여된 개의 혈장(및 투여 후 첫 번째 24 시간에 걸쳐서 검정된 혈장)중의 2S,4R 거울상이성질체의 약동학적 프로파일(시간의 함수로서의 농도)은 28일 동안 매일 투여된 개의 혈장(및 마지막 28일 투여 후의 24시간에 걸쳐서 검정된 혈장)중의 2S,4R 거울상이성질체의 약동학적 프로파일과 구별되지 않았다. 곡선 아래의 면적(Area Under the Curve: AUC)을 선형 사다리꼴 법칙을 이용하여 계산하였다. 단일 투여 후에 측정된 AUC는 28일 투여 후에 특정된 AUC과 구별되지 않았다(도 7).

[0141] 케토코나졸 검정 과정

[0142] 검정은 라세미 케토코나졸을 사용하여 확립되고 확인되었다. 라세미 케토코나졸, 2S,4R 거울상이성질체, 또는 비히클 대조군으로 처리된 개로부터의 혈장은 표준 방법에 의해서 준비하였으며, 검정시까지 -70℃에서 동결 저장하였다. 라세미 케토코나졸(또는 2S,4R 거울상이성질체)의 농도를 검정하기 위해서 혈장 샘플을 해동시키고 간단히 저어주고, 100ml 분취량으로 나누었다. 내부 표준(클로트리마졸 25ml, 100㎍/ml, 시그마 알드리치(Sigma Aldrich))을 샘플에 첨가하고, 간단히 혼합하였다. 샘플을 OASIS HLB (Waters Ltd. 730-740 Centennial Court, Centennial Park, Elstree, Hertsfordshire WD6 3SZ England)를 이용하는 고형상 추출에 가하였다. 용리물을 약 40℃의 질소 스트림하에 건조한 상태로 증발시키고, 잔류물을 자외선 검사와 함께 수행되는 액체 크로마토그래피에 의한 분석 전에 이동상에 재용해시켰다.

[0143] 교정 표준(calibration standard)과 연구 샘플에서의 라세미 케토코나졸과 케토코나졸 2S,4R 거울상이성질체의 농도는 낮은 수준에서 정확성을 증진시키기 위해서 칭량되는 농도의 역수(1/x)에 의한 최소제곱회귀분석으로 측정하였다. 개 혈장중의 케토코나졸에 대한 정량 하한(lower limit of quantification: LLOQ)은 25㎍/ml를 입증하는 선형성으로 0.25㎍/ml였다. 측정 계수(r^2)는 0.99226보다 양호하거나 이와 동일하였다.

[0144] 실시예 3. 케토코나졸의 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 없는 2S,4R 거울상이성질체의 제형화 및 타입 2 당뇨병에서의 임상시험

[0145] A. 약어

[0146] 다음 약어가 본 실시예에서 사용되고 있다

[0147]

용어/약어	설명
ALT	알라닌 트랜스아미나제
AST	아스파르테이트 트랜스아미나제
AUC	곡선 아래의 면적
Bid	일일 2회
Biw	주 2회
BUN	혈액중요소질소
CV	변이계수
ELISA	효소-결합 면역흡착 검정
FDA	식품의약품관리국(Food and Drug Administration)
GI	위장
GLD	비임상시험관리기준(Good Laboratory Practice)
IND	임상시험신약(신청)(Investigational New Drug(application))
IV	정맥내
MedDRA	규제용의학사전(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*)
NDA	신약허가신청(New Drug Application)
NOAEL	부작용이 관찰되지 않는 양(no-observed-adverse-effect level)
PBS	포스페이트-완충된 염수
Qd	일일
Qw	주 마다
RP-HPLC	역상 고성능 액체 크로마토그래피
SBA	약식승인기준(Summary Basis of Approval)
SC	피하
SD	표준편차
SDS-PAGE	나트륨 도데실 설페이트-폴리아크릴아미드 겔 전기영동
SE-HPLC	크기배제 고성능 액체 크로마토그래피
USP	미국약전
WBC	백혈구

[0148] B. 개요

[0149] 2R,4S 거울상이성질체가 실질적으로 없는 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체(이하 DIO-902라 칭함)의 예시적인 제형이 본 실시예에서 기재되고 있는데, 타입 2 당뇨병과 연관된 고혈당증의 치료에 대한 사람 임상시험에서의 임상시험신약으로서 시험을 지지는 임상전 데이터와 함께 기재되고 있다. 상기된 모든 참조는 본원에서 참조로 통합되는 것이다. 이러한 약물 후보의 이차적인 이익은 전체 및 LDL 콜레스테롤 감소, 혈압 감소 및 내장비만 감소를 포함하는 것으로 예상된다. 라세미 케토코나졸(두 거울상이성질체 2S,4R 및 2R,4S의 혼합물)은 다양한 진균 감염증의 치료용으로 승인된 약물(NIZORAL®)이다. 라세미 케토코나졸은 또한 코르티솔 합성을 억제하므로, 이러한 약물은 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome)을 앓고 있는 환자의 미승인 치료제로서 사용된다. 이들 환자에게서, 라세미 케토코나졸은 글루코스, 콜레스테롤, 및 혈압을 저하시킨다. 코르티솔은 타입 2 당뇨병의 발병에서 기여 원인 인자일 수 있으므로, 라세미 케토코나졸에 의한 임상 시험이 이들 환자에게서 수행되었다. 이들 임상 시험의 결과는 혈장 코르티솔의 저하를 통한 타입 2 당뇨병의 치료를 지지하고 있다. 그러나, 라세미 케토코나졸은 간독성과 연관되어 있다. 임상전 결과는 DIO-902가 라세미 혼합물보다 더욱 안전하고 효능적일 수 있음을 지지하고 있다.

[0150] DIO-902는 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체(2S,4R 시스-1-아세틸-4-[4-[[2-(2,4-디클로로페닐)-2-(1H-이미다졸-1-일메틸)-1,3-디옥솔란-4-일]메톡실]페닐]피페라진)이다. 케토코나졸, 즉, 승인된 약물은 2S,4R 거울상이성질체 및 2R,4S 거울상이성질체 둘 모두의 라세미 혼합물이다. DIO-902는 라세미 혼합물로부터 정제되며, 2R,4S 거울상이성질체가 대부분(99% 초과) 제거된다. DIO-902의 일차 약리학적 효과는 코르티솔 합성 억제에 의한 것일 것이며, 이차 이익은 콜레스테롤 합성의 감소에 의해서 나타날 것임이 예상된다. DIO-902는 즉방형 정제로 제형된다. DIO-902의 독성은 개에서 시험되었다. 28일 동안의 20mg/kg/일의 경구 용량에서, 유일하게 주목된 효과는 사료 섭취의 감소 및 체중 감소 및 콜레스테롤 감소 경향이었다. 어떠한 그 밖의 혈청 화학 또

는 혈액학적 파라미터의 뚜렷한 변화는 없었다. 더 높은 단일 용량을 래트에게 사용하였다. 200mg약물/kg 체중에서, DIO-902는 기준치의 10%로 테스토스테론을 억제하였다. 이러한 억제는 투여 후 4 시간 이내에 나타났으며, 데스토스테론 수준은 8 시간 이내에 정상으로 회복되었다. DIO-902는 경구로 이용될 수 있으며, 개에게서 2 내지 8 시간 사이에 최대 혈장 농도에 도달하였다. 200mg 약물/kg 체중에서의 DIO-902는 설치동물에서 경구 투여 4 시간 이내에 활성 글루코코르티코이드(코르티코스테론)의 혈청 수준을 기준치의 25%로 감소시킨다. 이러한 약물의 용량은 혈장 콜레스테롤을 억제한다. 따라서, DIO-902(2S,4R)은 래트에서의 코르티코스테론의 감소와 관련하여 다른 거울상이성질체(2R,4S)보다도 현저하게 더 효능적이며, 래트에서의 콜레스테롤의 감소와 관련하여 다른 거울상이성질체보다도 더 효능적이다.

[0151] DIO-902는 이전에는 단일의 화학 물질로서 사람 환자에게 투여되지 않았다. 그러나, 이러한 분자는 승인된 라세미 혼합물의 일부로서 광범위하게 투여되고 있다. 정상의 지원자에게 라세미 혼합물을 투여하는 경우, 두 거울상이성질체는 경구로 이용될 수 있으며, 200mg 용량 투여 후에, DIO-902의 최대 혈장 농도(약 3.6㎍/ml)는 2시간에 도달되었다. 라세미 혼합물의 승인된 사용은 진균 감염증의 치료용이며, 승인된 용량은 200mg BID이다. 또한, 고용량의 라세미 혼합물(2000mg/일까지)이 사용된다. 라세미 혼합물은 또한 쿠싱 증후군과 전립선암을 포함하는 미승인 처방에 사용되고 있다. 라세미 혼합물은 간독성을 유발시킬 수 있으며, 테스토스테론 및 1,25 디히드록시 비타민 D를 감소시킨다.

[0152] 타입 2 당뇨병의 진단 기준은 고혈당증이다. 특히, 미국당뇨협회(American Diabetes Association)는 환자가 다음 3 가지 특징중 하나를 나타내는 당뇨의 진단을 인정하고 있다: a) 당뇨병 증상(다뇨증, 다음증 또는 이유 없는 체중감소)의 존재 또는 부재하에 200mg/dL(11.1mmol/L)를 초과하는 일시적(낮 또는 밤중 어떠한 시간) 혈장 글루코스 값, 또는 b) 126mg/dl(7mmol/L)를 초과하는 공복(8시간) 혈장 글루코스 값, 또는 c) 75g의 글루코스를 경구 투여한 2 시간 후의 200mg/dl(11.1mmol/L)를 초과하는 혈장 글루코스 값. 전향성 연구는 고혈당증이 신장병증과 망막병증을 포함한 장기간의 미세혈관성 합병증과 원인적으로 연관되어 있음을 강력하게 입증하고 있다. 진단적 고혈당증 외에, 타입 2 당뇨병을 앓고 있는 환자는 고혈압, 고중성지방혈증, 및 고콜레스테롤혈증의 발병율이 증가한다. 이러한 현상은 거대혈관 및 미세혈관 질환의 위험을 현저하게 증가시킨다.

[0153] 타입 2 당뇨병의 발병에 대한 가장 중요한 속발성 위험인자는 비만, 더욱 특히, 내장비만이다. 유전적인 민감성이 또한 존재한다. 청소년기 성인발병 당뇨병(Maturity Onset Diabetes of the Young: MODY, 글루코키나제를 엔코딩하는 유전자에서의 돌연변이에 의해서 주로 발병됨)과 같은 소수의 명백하게 규정된 증후군을 제외하고는, 타입 2 당뇨병의 발병에 기여하는 대부분의 유전자는 동정되지 않았다. 생리학적으로, 타입 2 당뇨병을 앓고 있는 환자에서의 고혈당증은 글루코스 흡수를 자극하고 글루코스 생산을 억제하는 인슐린의 상대적인 결함인 인슐린 내성에 의해서 일차적으로 유발된다. 이러한 인슐린 내성은 증가된 인슐린 합성에 의해서 초기에는 부분적으로 보완된다. 많은 환자가 고혈당증의 현저한 악화와 함께 인슐린 생산이 감소되는 후기 환자이다. 신슐린 시그널링 분자의 활성에서의 직접적인 변화 및 세포내 지질에 대한 중요한 역할을 지지하는 증거와 함께 인슐린 내성의 원인을 둘러싼 약간의 불확실성이 여전히 존재한다. 증가된 글루코코르티코이드 생활성은 인슐린 내성 및 베타 세포 부전증의 직간접적인 원인일 수 있다.

[0154] 타입 2 당뇨병을 앓고 있는 환자에서의 중요한 치료 선택사항은 식이 조절, 운동 증가 및 체중 감소이다. 불행하게도, 이러한 선택사항은 효과적인 반면, 실행하기가 어렵다. 약리학적 치료제는 메트포르민, 설포닐우레아(및 설포닐우레아와 유사하게 인슐린 분비를 증가시키는 메글리티나이드(Meglitinide) 및 나테글리나이드(Nateglinide)), 글리티지드(피오글리티존(Pioglitizone) 및 로시글리티존(Rosiglitizone)) 및 인슐린을 포함한다. 이들이 효과적이기는 하지만, 글루코스 조절은 여전히 최적 이하의 수준이다. 2005년에, 미국임상내분비협회(American Association of Clinical Endocrinologists (AACE))는 그들의 연례 회의에서, 타입 2 당뇨병을 앓고 있는 환자에 대한 6.5% 이하의 새로운 글리코실화된 헤모글로빈 표준을 발표하였다. 이러한 새로운 표준은 당뇨병 합병증을 예방하고자하는 노력의 일환이다. 현재 미국내분비학회(American College of Endocrinology (ACE))의 회장인 폴 젤린저 박사(Dr. Paul Jellinger)는 타입 2 당뇨병을 앓고 있는 미국인의 2/3가 질환이 충분히 치료되지 않고 있다는 연구가 보고된 후에 AACE가 그러한 연구에 착수하고 있다고 말했다. 추가로, 글루코스 조절을 위해서 승인된 약물중 인슐린 내성의 잠재된 원인(들)을 표적으로 하는 약물은 없으며, 일부(예컨대, 인슐린 및 글리티존)는 체중 증가의 원인이 될 수 있으며, 이는 인슐린 내성을 악화시킬 수 있다. 현재 이용될 수 있는 치료에서의 DIO-902의 한 가지 이점은 이러한 약물이 타입 2 당뇨병의 원인 중 하나를 표적으로 하는 것으로 여겨지는 것이다.

[0155] DIO-902의 추가적인 효능적 이점은 이러한 약물이 고콜레스테롤혈증과 고혈압을 포함한 그 밖의 심혈관 위험 인자를 현저하게 개선시킬 수 있는 것으로 여겨지는 가능성이다. 타입 2 당뇨병을 앓고 있는 환자의 대부분은 고

혈압, 이상지질혈증, 및 마이크로알부민뇨를 포함하는 공존하는 심혈관 위험 인자를 지닌다[참조: Alexander *et al*. (2003). "NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older." *Diabetes* 52(5): 1210-4]. 혈당 조절과는 독립적으로, 고혈압 및 마이크로알부민뇨 조절은 당뇨병의 미세- 및 거대혈관 합병증 둘 모두를 방지하는 것으로 밝혀졌다. 추가로, 이상지질혈증의 조절은 심혈관 위험의 감소에 기여하며, 당뇨병성 신장병의 발전 위험을 감소시킬 수 있다[문헌: Bell (2002). "Chronic complications of diabetes." *South Med J* 95(1): 30-4]. 라세미 케토코나졸은 쿠싱 증후군을 앓고 있는 환자에서의 혈압과 콜레스테롤을 감소시키고[문헌: Sonino *et al*. (1991). "Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients." *Clin Endocrinol (Oxf)* 35(4): 347-52], 고콜레스테롤혈증을 앓고 있는 환자에서의 콜레스테롤을 감소시키고[문헌: Gylling *et al*. (1993). "Effects of ketoconazole on cholesterol precursors and low density lipoprotein kinetics in hypercholesterolemia." *J Lipid Res* 34(1): 59-67], 전립선암을 앓고 있는 환자에서의 콜레스테롤을 감소시킨다[문헌: Miettinen (1988). "Cholesterol metabolism during ketoconazole treatment in man." *J Lipid Res* 29(1): 43-51]. IND 60,874호에 기재된 2 단계 임상시험에서 얻은 데이터는 또한 라세미 케토코나졸이 타입 2 당뇨병을 앓고 있는 환자에서의 전체 및 LDL 콜레스테롤 및 혈압을 감소시킴을 지지한다. 본원 및 실시예 1에 기재된 전임상 결과는 DIO-902가 혈압과 콜레스테롤과 관련하여 증가된 활성을 지닐 것임을 나타내고 있다.

[0156] 상기 주지된 바와 같이, 타입 2 당뇨병을 앓고 있는 환자에 대해 이용 가능한 행동 및 치료학적 선택사항은 충분하지 않다. 생활 스타일의 변화는 실행하기가 아주 어려운 것으로 입증되었다. 치료학적 선택사항은 질환의 잠재된 원인(들)을 표적으로 하지 않으며, 일부 치료제, 예를 들어, 인슐린 및 글리티존은 잠재된 인슐린 내성에 기여하는 체중과 같은 인자를 악화시킬 수 있다. 추가로, 대부분의 치료학적 선택사항은 미세 및 거대 혈관 합병증에 기여하는 인자중 하나(고혈당증) 또는 둘(고혈당증 및 고혈압 또는 이상지질혈증)을 감소시킨다. DIO-902는 타입 2 당뇨병의 중요한 원인 요소(상승된 코르티솔 생활성)를 표적으로 하고 그들 환자에서의 고혈당증, 고혈압 및 이상지질혈증을 치료할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0157] 글루코코르티코이드가 사람(뿐만 아니라 실험 동물에서)에서의 간, 지방, 근육 및 취장 베타 세포에 대한 효과를 통해서 인슐린 민감성을 감소시키고 혈장 글루코스 수준을 증가시킬 수 있다는 것은 잘 확립되어 있다[문헌: McMahon *et al*. (1988). "Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism." *Diabetes Metab Rev* 4(1): 17-30]. 설치 동물 모델에서, 글루코코르티코이드는 비만, 글루코스 불내성 및 당뇨병의 발병에 필요하며, 일부의 경우, 증가된 글루코코르티코이드 활성은 당뇨병을 유발시키기에 충분하다. 사람에게서, 글루코코르티코이드 수준의 병적 증가(쿠싱 증후군을 앓고 있는 환자에서 볼 수 있는 바와 같이)는 또한 당뇨병을 유발시킬 수 있다. 더욱 최근에는, 고르티솔 활성에서의 더욱 미묘한 증가와 우연히 발견된 부신 종양(우연종: incidentalomas)을 앓고 있는 환자가 당뇨병, 글루코스 불내성 고혈압, 비만성 비만 및 이상지질혈증의 발병에 대해 현저하게 상승된 위험에 있다는 인식이 커지고 있다[문헌: Terzolo *et al*. (1998). "Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma." *Clin Endocrinol (Oxf)* 48(1): 89-97; Rossi et al. (2000). "Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features." *J Clin Endocrinol Metab* 85(4): 1440-8].

[0158] 타입 2 당뇨병을 앓고 있는 환자는 정오 주변에서 발생하는 낮 리듬에서의 최하점과 이른 아침의 코르티솔 증가 사이의 기간 동안에 혈장 코르티솔의 수준이 증가함을 제시하는 많은 보고가 있다. 문헌[Cameron et al. (1987). "Hypercortisolism in diabetes mellitus." *Diabetes Care* 10(5): 662-4]에는 24 시간 코르티솔 수준이 비-당뇨병 환자보다 당뇨병 환자에서 모든 시점에서 더 높지만, 가장 큰 차이는 8 am에서 임을 보고하고 있다. 이러한 연구는 또한 덱사메타존 억제 시험 후에 당뇨병 환자에서의 코르디솔 수준을 시험하였다. 1mg 덱사메타손의 섭취 후에, 당뇨병 환자에서는 이른 아침에 코르티솔 수준이 현저하게 상승된 수준으로 유지되었지만, 대조군에서는 그렇지 않았다. 유사하게, 낮 시간[문헌: Lentle and Thomas (1964). "Adrenal Function And The Complications Of Diabetes Mellitus." *Lancet* 14: 544-9; Vakov (1984). "English translation of Circadian rhythm of Cortisol secretion in diabetes mellitus patients."] 및 이른 아침[문헌: Lee *et al*. (1999). "Plasma insulin, growth hormone, Cortisol, and central obesity among young Chinese type 2 diabetic patients." *Diabetes Care* 22(9): 1450-7] 코르티솔 수준이 대조군 보다는 타입 2 당뇨병 환자에게서 더 높았다.

[0159] 코르티솔이 혈압과 혈장 글루코스를 증가시키기 때문에, 타입 2 당뇨병 환자에서의 이들 파라미터와 코르티솔 사이의 관계를 연구하였다. 한 연구에서는, 타입 2 당뇨병 환자의 경우에, 정상압 당뇨병에 비해서 고혈압 환자에게서 코르티솔 낮 리듬의 더 큰 교란이 있음을 보고하였다[문헌: Kostic and Secen (1997). "Circadian

rhythm of blood pressure and daily hormonal variations" Med Pregl 50(1-2): 37-40]. 한 연구에서는 노년성의, 약간의 과체중, 비인슐린 요구 당뇨병 환자가 비-당뇨병 사람에 비해서 코르티솔 수준이 더 높았고 당뇨병 환자가 명백한 낮 글루코스 리듬을 지녔으며 이들의 최대 글루코스는 최대 코르티솔과 동시에 유발됨을 보고하였다[문헌: Faiman and Moorhouse (1967). "Diurnal variation in the levels of glucose and related substances in healthy and diabetic subjects during starvation." *Clin Sci* 32(1): 111-26]. 유사하게, 또 다른 연구는 타입 2 당뇨병을 앓고 있는 환자에서의 8:00 am에서의 코르티솔과 글루코스 농도 사이의 강한 상관관계($r = 0.82$; $p < 0.01$)를 보고하고 있다[문헌: Atiea et al. (1992). "The dawn phenomenon and diabetes control in treated NIDDM and IDDM patients." *Diabetes Res Clin Pract* 16(3): 183-90]. 한 연구에서는, 추적자 희석에 의한 측정으로, 혈장 코르티솔과 글루코스 생성율 사이의 상관관계($r= 0.55$; $p < 0.05$)와 정상 체중 타입 2 당뇨병 환자에서의 6 am 코르티솔 수준에서의 증가를 밝혀냈다[문헌: Richardson and Tayek (2002). "Type 2 diabetic patients may have a mild form of an injury response: a clinical research center study." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282(6): E1286-90].

[0160] 또한, 아드레노코르티코트로픽 호르몬(Adrenocorticotrophic hormone) (ACTH, 부신코르티코스테로이드 생성을 조절하는 뇌하수체 호르몬)이 소수의 연구에서 측정되었다. 한 연구에서는 자율신경병증(AN)을 앓고 있거나 그렇지 않은 당뇨병 환자 및 정상 지원자의 코르티솔 및 ACTH를 조사하였다. AN을 앓고 있는 당뇨병 환자들은 AN을 앓고 있지 않는 당뇨병 환자에 비해 HbAIc 수준이 더 높았으며, 코르티솔 수준은 AN을 앓고 있지 않은 환자 및 대조군 모두에 비해 더 높았다[참조: Tsigos et al. (1993). "Diabetic neuropathy is associated with increased activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis." *J Clin Endocrinol Metab* 76(3): 554-8)]. 대조군과 비교되는 당뇨병 및 AN을 앓고 있는 환자의 ACTH의 증가는 통계적 중요성에는 이르지 못하였다. 한 연구에서는, ACTH가 (타입 1이 아니라) 타입 2 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 상승된 것으로 보고하였다[참조: Vermes et al. (1985). "Increased plasma levels of immunoreactive beta-endorphin and corticotropin in non-insulin-dependent diabetes." *Lancet* 2(8457): 725-6)].

[0161] 이러한 우세하게 긍정적인 상호관련 데이타와 대조적으로, 또 다른 연구(Serio et al. (1968). "Plasma Cortisol response to insulin and circadian rhythm in diabetic subjects." *Diabetes* 17(3): 124-6))에서는 당뇨병 환자의 코르티솔의 정상 혈장 수준을 보고하였다. 이러한 환자들은 그들의 글루코스가 규정식에 의해서만 조절됨에 따라 상당히 경증 당뇨병을 가졌다. 유사하게, 또 다른 연구(보다 적은 수의 개인에 의한)에서는 타입 2 당뇨병 환자에서 순환하는 코르티솔 수준에서의 증가를 발견하지 못하였다[참조: Kerstens et al. (2000). "Lack of relationship between 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase setpoint and insulin sensitivity in the basal state and after 24h of insulin infusion in healthy subjects and type 2 diabetic patients." *Clin Endocrinol (Oxf)* 52(4): 403-11)].

[0162] 혈장 코르티솔을 감소시키기 위한 약학적 개입은 쿠싱 증후군을 앓고 있는 환자에게 당뇨병, 고혈압 및 이상지질혈증을 치료하는 데 효과적인 것으로 입증되었다. 소니노(Sonino)는 쿠싱 증후군을 앓고 있는 34명의 환자에 대해 이들의 코르티솔과다분비증이 케토코나졸 (400 내지 800mg/일의 용량)에 의해 감소한 것으로 보고하고 있다[참조: Sonino et al. 1991 상기]. 고혈당이 있으나, 어떠한 당뇨병 약물치료는 진행되지 않은 세명의 환자는 정상혈당이 되었고, 당뇨병 약물치료 중인 다른 세명의 고혈당 환자중 한명은 약물을 중단시킬 수 있었고, 나머지 두명은 저혈당 약물치료의 사용을 감소시킬 수 있었다. 유사한 결과 윈퀴스트(Winquist)에 의해 보고되었다[참조: Winquist et al. 1995, "Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin production." *J Clin Oncol* 13(1): 157-64)]. 또한, 케토코나졸은 쿠싱 증후군을 앓고 있는 대다수의 환자의 혈압을 낮춘다[참조: Sonino et al. 1991, 상기; Fallo et al. (1993). "Response of hypertension to conventional antihypertensive treatment and/or steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome." *J Intern Med* 234(6): 595-8)].

[0163] 또한, 코르티솔 합성에서의 약학적 환원이 타입 2 당뇨병 환자에서 평가되었다. 또한, 메티라폰은 코르티솔의 합성에서 마지막 단계에서 사용되고, 코르티솔의 급성 억제가 글루코스 항상성에 유리한 효과를 가질 수 있는지를 결정하기 위한 단기간 연구에 사용되어 왔던, 11β 히드록실라제를 억제한다. 한 연구((Atiea et al. (1990). "Early morning hyperglycaemia "dawn phenomenon" in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM): effects of Cortisol suppression by metyrapone." *Diabetes Res* 14(4): 181-5)에서는 코르티솔의 정상적인 이른 아침 상승을 억제하기 위해 메티라폰을 사용하였으며, 이러한 개입은 상기 기간에 발생하는 글루코스의 정상적 상승을 억제한 것으로 보고하였다. 한 연구에서는 메티라폰 및 융합된 코르티솔을 사용하여 타입 1 당뇨병 환자에서 내인성 코르티솔 합성을 억제하여 코르티솔에 있어서의 정상적인 야행성 상승을 모방하거

나 보다 낮은 기저 수준의 코르티솔을 생성하였다. "억제된" 코르티솔 프로파일을 갖는 환자에서는, 상당히 낮은 비율로 글루코스가 생성되었다[참조: Dinneen et al. (1995). "Effects of the normal nocturnal rise in Cortisol on carbohydrate and fat metabolism in IDDM." *Am J Physiol* 268(4 Pt 1): E595-603)]. 카르베녹솔론은 HSD1 및 HSD2 둘 모두의 활성을 억제하며, 이에 따라 코르티솔에 대한 간 및 지방의 노출을 낮춘다. 또 다른 연구에서는 정상 지원자 및 타입 2 당뇨병 환자 모두를 카르베녹솔론으로 7일 동안 치료하였다[참조: Andrews et al. (2003). "Effects of the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone on insulin sensitivity in men with type 2 diabetes." *J Clin Endocrinol Metab* 88(1): 285-91)]. 타입 2 당뇨병 환자(그러나 정상 지원자는 아님)는 정상혈당 고인슐린 클램프(euglycemic hyperinsulinemic hyperglucagonemic clamp) 동안에 글루코스 생성율이 감소하였음을 입증하였다. 또한, 라세미 케토코나졸은 타입 2 당뇨병 환자에서 시험되었다. 이 시험은, 코르티솔 합성을 억제하기 위한 이러한 약물의 치료적 사용이 타입 2 당뇨병 환자에서 글루코스, 혈압 및 콜레스테롤에 대해 유리한 효과를 가질 수 있다는 결론과 일치한다. 타입 2 당뇨병 환자에서 코르티솔 수준 또는 활성의 증가가 있을 수 있지만, 정상 코르티솔 수준 또는 활성을 갖는 환자에서도 코르티솔 수준 또는 활성이 추가로 감소함으로써 추가의 치료적 이점이 달성될 수 있다.

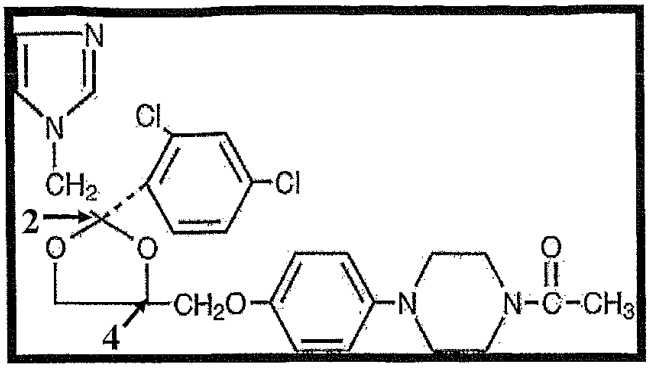
[0164] 타입 2 당뇨병 환자에서 라세미 케토코나졸의 치료적 사용이 고무적인 결과를 낳았지만, DIO-902가 보다 효능적이고 보다 안전할 것이다. DIO-902는 2R,4S 거울상이성질체에 비해 코르티솔 합성에서의 주 효소(11β-히드록실라제)에 대해 상당히 더 낮은 IC_{50}을 가지며, 콜레스테롤 합성에서의 주 효소(14α-라노스테롤 데메틸라제)에 대해 더 낮은 IC_{50}을 가지며(Rotstein et al. (1992). "Stereoisomers of ketoconazole: preparation and biological activity." *J Med Chem* 35(15): 2818-25), 이에 따라 효과적으로 낮은 용량의 약물로 동일한 효과를 달성하도록 한다. 실시예 1에서 입증되는 바와 같이, 래트에서 DIO-902는 2R,4S 거울상이성질체보다 코르티코스테론 및 콜레스테롤을 감소시키는 것과 관련하여 더 효능적이다.

[0165] 추가로, DIO-902는 2R,4S 거울상이성질체((IC50 = 0.195 μM) 보다 CYP7A에 대해 12배 높은 IC_{50}(IC_{50} = 2.4 μM)을 갖는다[참조: Rotstein et al. 1992, 상기]. 특정 메카니즘에 결부되지 않기를 바라지만, CYP7A 억제는 기능적 담즙울체를 유도할 수 있으며, 이에 따라 옥시스테롤 및 빌리루빈(bilirubin)과 같은 독성가능성 대사물질 및 케토코나졸 그 자체와 같은 외래물질의 간 및 혈장 축적이 있을 수 있다. DIO-902와 관련된 감소된 CYP7A 억제(라세미 케토나졸과 비교하여)는 적어도 부분적으로, 반복 투여 후 관찰되는 DIO-902의 변하지 않은 독성동태의 원인이 될 수 있다.

[0166] 임상전 연구는 인슐린 내성, 고혈당증 및 증가된 지방증과의 글루코코르티코이드 활성과 관련하였으며, 임상 연구는 타입 2 당뇨병 환자에게서 선택 치료로서 케토코나졸과 같은 코르티솔 합성 억제제를 사용하는 것에 대한 이론적 해석을 지지한다. 임상전 연구는 DIO-902가 라세미 케토코나졸보다 더 안전하고, 더 효능적임을 시사한다.

[0167] C. 본 발명의 예시적 약제 제형화에 대한 물리적, 화학적 및 약제학적 특성 - DIO 902

[0168] DIO-902는 단일 거울상이성질체 2S,4R 케토코나졸이며, 라세미 케토코나졸로부터 유도된다. DIO-902는 셀룰로스, 락토스, 옥수수전분, 콜로이드성 이산화규소 및 마그네슘 스테아레이트를 사용하여 속방형 200mg 강한 정제로서 제형화된다. 화학명은 2S,4R 시스-1-아세틸-4-[4-[[2-(2,4-디클로로페닐)-2-(1H-이미다졸-1-일메틸)-1,3-디옥솔란-4-일]메톡실]페닐]피페라진이며, 화학식은 $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$이고, 분자량은 531.44이다. CAS 넘버는 65277-42-1이고, 구조식은 하기와 같다. 키랄 센터는 표시된 탄소 원자 2 및 4번이다:

[0169] 

[0170] 케토코나졸은 이미다졸 함유 정진균 화합물이다. DIO-902는 경구적으로 투여되며 하기 표에 기재되는 바와 같이 제형화되는 속방형 정제이다.

[0171]

성분	%
2S,4R 케토코나졸; DIO-902	50%
규화된 미정질 셀룰로스, NF (Prosolv HD 90)	16.5
락토스 일수화물, NF (316 Fast-Flo)	22.4
옥수수 전분, NF (STA-Rx)	10
콜로이드성 이산화규소, NF(Cab-O-Sil M5P)	0.5
마그네슘 스테아레이트, NF	0.6

[0172] 약물 생성물은 실온에서 저장될 수 있으며, 적어도 2년 동안, 25℃ 및 50% RH에서 안정할 것으로 예상된다. 상기 약물은 블리스터 팩(blister pack)으로 포장된다.

[0173] D. 비임상 연구

[0174] *1. 비임상 연구에 대한 개요*

[0175] 본 섹션은 DIO-902 및 라세미 케토코나졸 둘 모두에 대한 약학 및 독성학 정보를 포함한다. 약학 연구는 래트에서의 코르티코스테론 합성, 혈청 콜레스테롤 및 테스토스테론 수준에 대한 DIO-902의 억제 효과를 입증하기 위해 수행된 연구를 포함하였다. 또한, DIO-902의 항균 활성을 시험관내 연구로 조사하였다. 개에서의 DIO-902에 의한 독성 연구는 MTD 연구, 7-일 연구, 및 28-일 연구(독성동태학으로)를 포함하였다. 또한, 유전독성 연구를 DIO-902로 수행하였다. DIO-902는 라세미 케토코나졸로부터 정제되기 때문에, 혼합물의 안정성이 DIO-902의 안정성과 관련된다. 따라서, 본 섹션은 주로 경구용 케토코나졸에 관한 NDA 18-533에 대해 써머리 베이시스 오브 어프루벌(Summary Basis of Approval)로부터 채택된 약학 및 독성학 데이타와, 과학 문헌으로부터, 그리고 개에서의 28일 독성 연구로부터의 데이타의 요약을 포함한다.

[0176] 2. 비임상 약학

[0177] DIO-902의 주 약학적 효과는 코르티솔 합성 억제에 의한 것이다. 혈장 코르티솔을 감소시키기 위한 약학적 개입은 쿠싱 증후군을 앓고 있는 환자의 당뇨병, 고혈압 및 이상지질혈증을 치료하는 데 효과적인 것으로 입증되었다[참조: Sonino et al. 1991, 상기; Winquist et al. 1995, 상기). 임상전 연구는 인슐린 내성, 고혈당증, 및 증가된 지방증과의 글루코코르티코이드 활성과 관련된다[참조예: McMahon et al. 1988, 상기]. DIO-902 투여의 부수적 이점은 콜레스테롤 수준 감소, 내장 지방 감소 및 혈압 감소를 포함할 것이다.

[0178] DIO-902의 치료적 이점과 관련된 주효소 활성은 코르티솔의 부신 합성에서 최종 단계에 촉매작용하는 효소인 11β 히드록실라제이다. DIO-902는 이 효소를 0.15μM의 IC_{50}으로 억제하는 것으로 나타났다(하기 표 참조). 래트에서 주 글루코코르티코이드는 코르티코스테론이기 때문에(사람에서 주 글루코코르티코이드는 코르티솔임), 코르티코스테론 합성에 대한 DIO-902의 억제 효과를 래트에서 조사하였다. 일 연구에서, 수컷 스프라그-돌리(Spraque Dawley) 래트(10마리/그룹)를 0, 50, 100, 200, 400, 및 600 mg/kg 단일 경구(위장관을 통해) 용량의 2S,4R-케토코나졸 (DIO-902), 2R,4S-케토코나졸, 또는 라세미 케토코나졸을 투여하고, 4시간 후에 치사시켰다. 또 다른 연구에서, 수컷 스프라그-돌리 래트(10마리/그룹)를 0 또는 200 mg/kg 단일 경구(위장관을 통해) 용량의 2S,4R-케토코나졸 (DIO-902), 2R,4S-케토코나졸, 또는 라세미체를 투여하고, 투여 후 4, 8, 12, 16, 20, 및 24 시간에 치사시켰다. 이 결과는 DIO-902 (2S,4R 거울상이성질체)가 혈장 코르티코스테론을 감소시키며, 따라서 하기 표에 기재되는 바와 같이 2R,4S 거울상이성질체보다 더 효능적임을 나타내었다. 보다 자세히는 실시예 1을 참조하라.

[0179] 글루코코르티콜 합성에 촉매작용하는 효소의 DIO-902에 의한 효과

[0180]

효소	케토코나졸에 대한 IC_{50}	2S,4R(DIO-902)에 대한 IC_{50}	2R,4S에 대한 IC_{50}	참조

17α 히드록실라제	0.91	NAV	NAV	(Ideyama et al. 1999*)
17,20 ly아제	0.017	0.05	2.38	(Rotstein et al. 1992, 상기; Ideyama et al. 1999)
11β 히드록실라제	NAV	0.15	0.61	(Rotstein et al. 1992)
아로마타제	NAV	110	39.6	(Rotstein et al. 1992)

[0181] 상기 표내 모든 IC_{50} 값은 μM로 제시된다. 17β 히드록실라제 및 17,20 ly아제 활성 모두를 담당하는 단일 효소 또는 착물이 있을 수 있으나, 여러 억제제에 대해 상이한 IC_{50} 값이 보고되었다. NAV는 데이타를 얻을 수 없음을 의미한다. 상기 문헌(Ideyama et al. (1999)*)은 문헌("YM116, 2-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-9H-carbazole, decreases adrenal androgen synthesis by inhibiting C 17-20 lyase activity in NCI-H295 human adrenocortical carcinoma cells." *Jpn J Pharmacol* 79(2): 213-20)이다.

[0182] 하기 표에서, 래트에서의 코르티코스테로이드 수준에 대한 케토코나졸 거울상이성질체의 효과가 기재된다. 이 표에서, 코르티코스테론 수준(평균 ± SEM; ng/mL)은 지시된 약물의 경구 영양 후, 4시간 후에 측정하였다. 단일 대조군(비히클로 투여됨)이 기재된다.

[0183] 래트에서 코르티코스테로이드 수준에 대한 케토코나졸 거울상이성질체의 효과

[0184]

용량 (mg/kg)	코르티코스테로이드 수준 (평균 ± SEM; ng/mL)		
	2S,4R (DIO-902)	2R,4S	라세미체
0	320 ± 9.4	320 ± 9.4	320 ± 9.4
50	186 ± 14.9	226 ± 30.1	215 ± 20.7
100	139 ± 10.9	196 ± 17.2	210 ± 15.5
200	100 ± 8.6	217 ± 25.8	135 ± 13.7
400	84 ± 11.6	192 ± 11.6	113 ± 6.6
600	80 ± 7.8	167 ± 6.8	115 ± 14.3

[0185] 하기 표는 200 mg/kg 단일 경구 용량의 케토코나졸 거울상이성질체의 투여 후, 래트에서의 코르티코스테론 억제에 대한 시간 경과에 대한 연구로부터의 데이타를 나타낸다. 코르티코스테론 수준(평균 ± SEM: ng/lc)을 지시된 약물 200mg/kg의 경구 위관 영향 후, 지시된 시간에 측정하였다. 코르티코스테론 주간 리듬의 혼동 효과를 최소화하도록, 모든 래트를 동일 시간(1800시간)에 치사시키고, 가능하게는 약물 투여 기간을 측정하였다(N= 10 마리/그룹). 비히클 처리된 그룹의 평균을 제로시간 대조 포인트로서 사용하였다.

[0186] 200 mg/kg 단일 경구 용량의 케토코나졸 거울상이성질체의 투여 후 래트에서의 코르티코스테론 억제에 대한 시간 추이

[0187]

시간(시)	코르티코스테로이드 (평균 ±SEM; ng/mL)			
	비히클	2S,4R (DIO-902)	2R,4S	라세미체
4	298 ± 15.8	98 ±10	191 ± 14	134 ±10
8	374 ± 17	116 ± 13	206 ± 13	163 ±11
12	296 ± 21	113 ± 8	175 ±9	153 ±14
16	289 ± 16	133 ± 17	171 ± 9	132 ± 6
20	323 ± 26	136 ±12	169 ±7	147 ± 17
24	341 ± 24	103 ±14	182 ± 10	151 ±14

[0188] DIO-902 투여의 부수적 이점은 LDL 및 총 콜레스테롤 감소, 내장 지방 감소, 혈압 감소, 및 항진균 활성을 포함할 것이다. DIO-902 유도된 콜레스테롤 억제에 대한 작용 메카니즘 뿐만 아니라 래트에서의 혈청 콜레스테롤 및 테스토스테론 수준에 대한 DIO-902의 효과를 입증하는 약학 연구가 하기에서 논의된다.

[0189] 라세미 케토코나졸은 라노스테롤 14α 데메틸라제 활성의 억제를 통해 콜레스테롤을 직접적으로 낮출 수 있으며, 2S,4R 거울상이성질체는 이 효소에 대해 다른 거울상이성질체보다 두배 낮은 IC_{50}을 갖는다[참조: Rotstein et al. 1992, 상기] 2S,4R 거울상이성질체의 콜레스테롤 감소 활성은 콜레스테롤 이화작용을 조절하는 주 효소인 CYP7A의 감소된 억제를 통해 추가로 증가될 수 있을 것으로 예상된다. 감소된 CYP7A 활성(두 사람 모두에서(Pullinger et al. (2002). "Human cholesterol 7alpha-히드록실라제 (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype." *J Clin Invest* 110(1): 109-17) and in mice (Erickson et al. (2003).

"Hypercholesterolemia and changes in lipid and bile acid metabolism in male and female cyp7A1-deficient mice." *J Lipid Res* 44(5): 1001-9)은 고콜레스테롤혈증을 유발할 수 있으며, 따라서 사람에서의 케토코나졸에 의한 CYP7A의 억제(Pullinger et al. 2002, 상기)가 이러한 약물의 콜레스테롤 감소 효과를 약화시킬 것으로 예상된다. 단일 거울상이성질체 2S,4R-케토코나졸은 라세미 케토코나졸과 동일한 정도로 CYP7A 활성을 감소시키지 않을 것으로 예상된다. 일 연구에서, CYP7A에 대한 2S,4R-케토코나졸 (DIO-902)의 IC_{50} (콜레스테롤 7α-히드록실라제 활성에 의해 측정된 바와 같음)은 2.4μM이고, 2R,4S-케토코나졸의 IC_{50}은 0.195μM인 것으로 입증되었으며, 이는 DIO-902가 2R,4S-케토코나졸보다 CYP7A에 대한 IC_{50}이 12배 크다는 것을 뒷받침한다 [참조: Rotstein et al. 1992, 상기].

[0190] 래트에서 콜레스테롤 수준에 대한 DIO-902의 효과를 입증하기 위한 연구를 수행하였다. 이 연구에서, 수컷 스프라그-돌리 래트(10마리/그룹)에 0 또는 200 mg/kg 단일 경구(위장관을 통해) 용량의 2S,4R-케토코나졸 (DIO-902), 2R,4S-케토코나졸, 또는 라세미체를 투여하고, 투여 후 4, 8, 12, 16, 20, 및 24 시간에 치사시켰다. 하기 표에 기재되는 이 결과는 2S,4R 거울상이성질체로의 처리 후 16, 20 및 24시간 후에 콜레스테롤 수준이 약간 감소하였으나, 라세미체 또는 다른 이성질체로는 그렇지 않았음을 보여준다. 콜레스테롤 수준(평균 ±SEM; mg/dL)은 200 mg/kg에서 지시된 약물의 경구 영양 후에 지시된 시간에서 측정하였다. 모든 래트를 동일한 시간(1800 시간)에 치사시키고, 약물 투여 시간을 적합하게 측정하였다(N = 10마리/군).

[0191] 래트에서의 혈청 콜레스테롤에 대한 케토코나졸 거울상이성질체의 효과

[0192]

시간(시)	콜레스테롤 수준 (평균 ± SEM; mg/dL)			
	비히클	2S,4R (DIO-902)	2R,4S	라세미체
4	77.3 ± 3.9	69.6 ± 1.9	85.1 ±7	81.2 ± 3.9
8	73.5 ± .5	73.5 ± 3.1	85.1 ±5.4	73.5 ± 2.3
12	69.6 ± 3.5	77.3 ±3.9	77.3 ±1.9	69.6 ± 2.3
16	69.6 ±1.9	61.9 ± 3.1	77.3 ±4.6	69.6 ± 3.1
20	69.6 ±1.9	58 ± 1.2	69.6 ±2.7	65.7 ± 2.7
24	65.7 ± 2.7	61.9 ± 3.1	69.6 ±1.5	65.7 ± 3.9

[0193] 래트에서의 테스토스테론 수준에 대한 DIO-902의 효과를 조사하기 위해 두가지 연구를 수행하였다. 일 연구에서는, 수컷 스프라그-돌리 래트(10마리/그룹)에 0, 50, 100, 200, 400, 및 600 mg/kg 단일 경구(위장관을 통해) 용량의 2S,4R-케토코나졸 (DIO-902), 2R,4S-케토코나졸, 또는 라세미 케토코나졸을 투여하고, 투여 4시간 후에 치사시켰다. 또 다른 연구에서는, 수컷 스프라그-돌리 래트(10마리/그룹)에 0 또는 200 mg/kg 단일 경구(위장관을 통해) 용량의 2S,4R-케토코나졸 (DIO-902), 2R,4S-케토코나졸, 또는 라세미체를 투여하고, 투여 4, 8, 12, 16, 20, 및 24 시간 후에 치사시켰다. 하기 표에 기재된 결과는 2S,4R 거울상이성질체 (DIO-902)가 다른 거울상이성질체 (2R,4S)보다 테스토스테론을 억제하는 데 더욱 효능적임을 입증한다. 하기 표에 기재된 결과에 있어서, 테스토스테론 수준(평균 ± SEM; nmol/L)은 지시된 약물(N = 10마리/그룹)의 경구 영양 후 4시간 후에 측정하였다. 단일 대조군(비히클로 투여됨)이 기재된다.

[0194] 래트에서 테스토스테론에 대한 케토코나졸 거울상이성질체의 효과

[0195]

용량 (mg/kg)	테스토스테론 수준 (평균 ± SEM; nmol/L)		
	2S,4R (DIO-902)	2R,4S	라세미체
0	2.7 ±0.5	2.7 ± 0.5	2.7 ± 0.5
50	2.6 ±0.7	2.5 ±0.5	2.7 ± 0.6
100	0.8 ±0.3	1.3 ±0.2	1.7 ± 0.5
200	0.2 ± 0.1	1.4 ±0.4	0.4 ± 0.2
400	0.3 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.4 ± 0.2
600	0 ± 0	1.6 ± 0.3	0.8 ± 0.1

[0196] 하기 표에 기재된 결과에 있어서, 테스토스테론 수준(평균 ± SEM; nmol/L) 은 200 mg/kg에서의 지시된 약물의 경구 영양 후 지시된 시간에서 측정되었다. 모든 래트를 동일 시간(1800시간)에 치사시키고, 가능하게는 약물 투여 기간을 측정되었다(N= 10마리/그룹). 비히클 처리된 그룹의 평균을 제로시간 대조 포인트로서 사용하였다. 테스토스테론의 급성 억제와 관련하여 2S,4R가 2R,4S보다 더욱 효능적이었지만, 전반적인 생리학

적 결과는 2R,4S와는 다르게 2S,4R에 의해 감소될 수 있다. 실시예 2에서 알 수 있는 바와 같이, 2S,4R 거울상이성질체 의 농도는 반복된 용량에 의해 증가하지 않는다. 이는 반복 용량으로 증가하는 라세미 혼합물의 농도와는 대조적이다. 따라서, 라세미 혼합물의 반복된 용량의 경우, 테스토스테론 억제는 시간에 따라 더욱 현저해질 것이다. 또한, 실시예 3에서 알 수 있는 바와 같이, 약물 섭취 24시간 후 라세미 혼합물의 농도는 첫번째 용량 및 후속 용량 사이에 현저히 증가한다. 따라서, 테스토스테론 억제는 약물간 사이 날(day) 동안 점점 더 오래 지속될 것이다. 2S,4R 거울상이성질체가 그 자체의 클리어런스(clearance)를 억제하지 않음에 따라, 테스토스테론 생성이 억제되는 날 동안의 기간이 점점 길어지지 않을 것이다.

[0197] 래트에서 케토코나졸 거울상이성질체의 단일 용량(200 mg/kg) 투여 후 테스토스테론 억제에 대한 시간 추이

시간(시)	테스토스테론 수준 (평균 ± SEM; nmol/L)			
	비히클	2S,4R (DIO-902)	2R,4S	라세미체
4	3.7 ± 0.7	0.8 ± 0.2	3.4 ±0.5	1.6 ±0.6
8	8.9 ± 1.4	5.9 ± 0.8	8.6 ±2.0	8.0 ± 1.0
12	5.4 ±1.1	3.4 ±0.5	5.6 ±1.1	4.6 ± 0.6
16	5.6 ±0.9	3.9 ± 0.6	5.5 ± 0.9	3.8 ± 0.5
20	5.7 ± 1.0	5.2 ± 0.6	5.2 ± 1.1	5.6 ± 0.8
24	5.5 ± 0.9	4.4 ± 0.7	6.0 ± 1.0	5.9 ± 0.5

[0198]

[0199] 3. 항진균 활성

[0200] 시험관내 연구에서, DIO-902 및 2R,4S-케토코나졸 둘 모두는 하기 표에 기재된 바와 같이 항진균 활성을 나타낸다. 이 연구에서, 효모 분리물을 라세미 케토코나졸, DIO-902 (2S,4R-케토코나졸), 2R,4S-케토코나졸, 또는 용매 (DMSO)로 48시간 동안 36±1℃에서 인큐베이팅시키고, 최소 억제 농도(MIC)를 측정하였다. MIC는 유기체의 성장을 실질적으로 억제시키는(즉, 대조군과 비교하여 혼탁도에 0% 이상의 두드러진 감소를 초래하는) 최저 농도로서 정의된다.

[0201] DIO-902의 항진균 활성

DSM 균주 번호	유기체	MIC (*mg/L*)		
		케토코나졸	2R,4S	2S,4R (DIO-902)
11948	*칸디다 알비칸스*	<0.015	<0.015	<0.015
11944	*칸디다 알비칸스*	<0.015	<0.015	<0.015
11949	*칸디다 알비칸스*	0.125	0.25	0.125
11945	*칸디다 알비칸스*	0.03	0.03	0.03
11943	*칸디다 알비칸스*	<0.015	<0.015	<0.015
11225	*칸디다 알비칸스*	<0.015	<0.015	<0.015
98-St-00799	*칸디다 알비칸스*	<0.015	<0.015	<0.015
11950	*칸디다 글라브라타*	0.25	0.25	0.25
11226	*칸디다 글라브라타*	0.5	0.5	0.5
11947	*칸디다 구일리어몬디*	0.125	0.25	0.06
11954	*칸디다 케파이르*	0.03	0.03	0.03
05784	*칸디다 파라프실로시스*	0.03	0.06	0.03
11224	*칸디다 파라프실로시스*	<0.015	0.06	0.03
11952	*칸디다 트로피칼리스*	4	4	2
11953	*칸디다 트로피칼리스*	0.06	0.125	0.06
11951	*칸디다 트로피칼리스*	0.125	0.125	0.06
11960	*크립토코쿠스 네오포르만스*	0.125	0.125	0.125
11959	*크립토코쿠스 네오포르만스*	0.06	0.03	0.03
11956	*이사첸키아 오리엔탈리스*	0.25	0.5	0.25
11958	*이사첸키아 오리엔탈리스*	1	2	1
01333	*사카로마이세스 세레비시아에*	0.25	0.25	0.25

[0202]

[0203] 2S,4R 거울상이성질체의 항진균 활성은 증거 없이 주장되어 왔지만, 상기 결과는 상기 거울상이성질체가 놀랍게도 라세미체 및/또는 2R,4S 거울상이성질체보다 *이사트첸키아 오리엔탈리스*(Issatchenkia orientalis), *이사첸키아 오리엔탈리스*(Issachenkia orientalis), *크립토코쿠스 네오포르만스*(Cryptococcus neoformans), *칸디다 트로피칼리스*(Candida tropicalis), *칸디다 파라프실로시스*(Candida parapsilosis), *칸디다 구일리어몬디*(Candida guilliermondii) 및 *칸디다 알비칸스*(Candida albicans), 또는 이들의 특정 균주를 포함하는 다양한 진균에 대해 항진균제로서 더욱 효과적임을 최초로 입증한다. 일 구체예에서, 본 발명은 2R,4S 거울상이성질체

를 실질적으로 함유하지 않는 치료학적 유효량의 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체의 약제 조성물을 투여함으로써 상기 진균 또는 이러한 진균의 균주중 어느 하나의 진균성 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0204] 4. 안정성 약학

[0205] CYP3A 억제 활성에 대한 DIO-902의 억제 효능을 연구하였다. 본 연구에서는, CYP3A5에 대한 2S,4R-거울상이성질체의 IC_{50}에서 약간(2X)의 증가가 있었지만, DIO-902 및 2R,4S 케토코나졸 거울상이성질체는 서로에 대해, 그리고 라세미 혼합물에 대해 필적할 만한 IC_{50} 값을 갖는 것으로 나타났다. DIO-902 (CYP3A4에 대해 0.005-50μM, 및 CYP3A5에 대해 0.01-100μM)를 사람 간으로부터 준비된 마이크로좀 또는 재조합 3A4 및 3A5에 첨가하였다. 포지티브 대조군으로서, 그리고 비교군으로서, 다른 거울상이성질체 (2R,4S) 및 라세미 혼합물의 활성을 또한 측정하였다. 이들 실험에서 사용된 기질은 CYP3A4 및 CYP3A5에 대해 확립된 기질인 퀴논이다[참조: Mirghani et al. (2002). "Enzyme kinetics for the formation of 3- hydroxyquinine and three new metabolites of quinine in vitro; 3-hydroxylation by CYP3A4 is indeed the major metabolic pathway." *Drug Metab Dispos* 30(12): 1368-71].

[0206] 퀴닌의 히드록실화에 대한 DIO-902의 활성

[0207]

	HLM 푸울 퀴닌 160μM IC_{50} μM	rCYP3A4 퀴닌 30μM IC_{50} μM	rCYP3A5 퀴닌 20μM IC_{50} μM
라세미체	0.27	0.12	0.38
2R,4S	0.37	0.14	0.40
2S,4R(DIO-902)	0.29	0.10	0.71

[0208] HLM: 사람 간 마이크로좀

[0209] 과학문헌에서는, 시토크롬 P450 억제에 대한 2S,4R 거울상이성질체의 억제 활성을 보고하고 있다. 한 연구(Rotstein et al. 1992, 상기)에서는, 다양한 P450 효소에 대한 마커인 프로게스테론, 라우르산, 및 콜레스테롤의 히드록실화에 대한 두개의 케토코나졸 거울상이성질체 (2S,4R 및 2R,4S 케토코나졸)의 억제 활성을 평가하였다. 2S,4R 거울상이성질체의 IC_{50}은 2R,4S의 것보다 약간 높았다. CYP3A4 (6β-히드록실라제를 통해)의 억제에 대한 IC_{50}은 스위니(Swinney, 1990)에 의해 보고된 바와 같이 라세미 케토코나졸의 것과 유사하였다. 특히, 래트에서 프로게스테론 6β-히드록실라제 대사의 억제에 대한 IC_{50}은 1.4μM였다. 2S,4R 거울상이성질체 및 라세미 케토코나졸에 대해 CYP450 3A4 억제에 대한 유사한 IC_{50}으로 인해, 이들 두 화합물에 대한 약물 대사 상호작용 가능성은 유사할 것으로 예상된다. 그러나, 하기 및 실시예 2에서 알 수 있는 바와 같이, DIO-902가 약물 분비의 억제를 통해 투여된 약물의 PK 프로파일에서의 변화를 유발시킬 가능성은 다른 거울상이성질체와 비교하여 현저히 감소된다.

[0210] P450 효소인 CYP7A (콜레스테롤 7α 히드록실라제)의 활성과 관련하여, 하기 표에 기재된 결과는, 2S,4R 거울상이성질체의 IC_{50}이 2R,4S 거울상이성질체의 IC_{50}보다 약 12배 높음을 입증한다. CYP7A는 상기 효소가 담즙 형성을 조절하고, 이에 따라 담즙을 통해 일반적으로 정화되는 약물에 대한 노출이, 감소된 담즙 형성 및 담증량 하에서 달라질 수 있기 때문에, 약물 상호작용 문제와 관련된다. 라세미 케토코나졸은 CYP7A의 억제를 통해 담즙 형성을 억제한다. 라세미 케토코나졸은 담즙량 및 내인성 대사물질 (콜레스테롤) 및 외래물질(브로모설포프탈레인)의 담즙으로의 클리어런스를 감소시키는 것으로 나타났다[참조: Princen et al. (1986). "Ketoconazole blocks bile acid synthesis in hepatocyte monolayer cultures and in vivo in rat by inhibiting cholesterol 7 alpha-hydroxylase." *J Clin Invest* 78(4): 1064-71; Gaeta and Tripodi (1987). "Ketoconazole impairs biliary excretory function in the isolated perfused rat liver." *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 335(6): 697-700)]. 2S,4R 거울상이성질체가 담즙을 통해 일반적으로 정화되는 약물(케토코나졸)의 약동학에 대해 감소된 영향을 갖는다는 것은 2S,4R 거울상이성질체의 IC_{50}이 CYP7A에 대한 2R,4S 거울상이성질체의 IC_{50}보다 대략 12배 정도로 높다는 조사에 기인할 수 있다. 이러한 약물 클리어런스의 억제 감소에 대한 결과로서, 2S,4R 거울상이성질체는 다른 거울상이성질체, 또는 케토코나졸을 구성하는 두개의 거울상이성질체의 라세미 혼합물과 비교하여 간 손상의 위험성을 현저히 감소시킬 것이다.

[0211] 케토코나졸 거울상이성질체의 P450 억제 활성 (Rotstein et al. 1992, 상기)

[0212]

기질	반응	관련 P450	IC_{50}(μM)	
			2S,4R(DIO-902)	2R,4S
프로게스테론	2α 히드록실라제	2C11	104	84
프로게스테론	6β 히드록실라제	3A	1.3	0.79
프로게스테론	16α 히드록실라제	2B1,2B2, 1A1,2C11, 3A	84	69
프로게스테론	21 히드록실라제	2C6	9.0	11.2
라우르산	히드록실라제	4A	>100	<100
콜레스테롤	7α 히드록실라제	7A	2.4	0.195

[0213] 5. 비임상 약동학

[0214] DIO-902 (2S,4R 거울상이성질체)의 흡수를 28일 개 독성학 연구 동안에 연구하였다. 본 연구에서, 개에 2, 6.5, 및 20 mg/kg 용량의 DIO-902를 경구적으로 투여하였다. 2S,4R 거울상이성질체의 제1일 및 제28일째 일일 투여 후에 혈청 샘플을 채취하였다. 비교용으로, 한 그룹의 개에 28일 동안 40 mg/kg/일의 용량으로 라세미 케토코나졸을 투여하였다. 이러한 용량을 처음 9일간의 연구에 대해 계획된 바와 같이 투여하였으나, 독성으로 인해, 40 mg/kg 용량은 9일째 후에 중단하고, 상기 그룹의 동물을 다음 5일(즉 10일 내지 14일) 동안 처리하지 않고 방치하였다. 연구 15일째날에 시작하여 28일째날까지 지속적으로, 동물에게 20mg/kg의 케토코나졸로 처리하였다. 독성동태 매개변수가 하기 표에 요약된다.

[0215] DIO-902가 2 mg/kg/일로 투여된 개에서 혈장 농도를 24시간 프로파일로 대부분에 대해 하기와 같이 검출하였다. 따라서, 상기 용량에 대해 정확한 AUC는 계산될 수 없었다. AUC가 계산된 경우, 이것은 투여 후 0 내지 12시간의 기간에 대해 검출 한계를 초과하는 값에 근거한다(하기 표 참조). 이와 같이, 2 mg/kg 용량으로부터의 AUC는 다른 용량 수준의 것과 신뢰성있게 비교될 수 없다. 2, 6.5, 및 20 mg/kg에서의 AUC 및 C_{max} 값은 각각의 DIO-902 용량에 대해 제 1일 내지 제 28사이에서 비교할 만하였으며, 이는 반복 투여에 의한 무축적에 대한 최소량임을 나타낸다. DIO-902 처리된 동물에서 성별 차이는 없었다. 2 mg/kg 또는 6.5 mg/kg의 DIO-902로 처리된 동물에서 C_{max} 및 AUC 수준은 대략 용량에 비례적이었다. 6.5 및 20 mg/kg 용량 수준에서, AUC 및 C_{max} 수준에서의 증가는 용량에서의 증가에 비대 더욱 증가하였다. T_{max} 값은 제1일의 1 내지 8시간 및 제28일의 1 내지 12시간범위였다(두개의 하기 표 중 두번째 표 참조).

[0216] 라세미 케토코나졸에 대해, 제 28일의 AUC 및 혈장 약물 수준은, 투여 중단 및 투여되는 용량 수준의 감소로 인해 제 1일에 나타난 것보다 현저히 낮았다. 그러나, AUC 및 C_{max} 값 둘 모두는 제 1일 내지 제28일에서의 용량 감소에서보다 더욱 감소하였다. 따라서, 라세미 케토코나졸에 대한 제 1일 및 제28일 데이타는 신뢰성있게 비교될 수 없다. 케토코나졸의 40 mg/kg 용량에 대한 제 1일 데이타를 DIO-902의 20 mg/kg 용량의 것과 비교한 경우, 라세미 케토코나졸로 처리된 동물에서 AUC 및 C_{max} 값은 20 mg/kg의 DIO-902로 처리된 동물의 것보다 대략 2배였다. 제28일에, 20 mg/kg의 라세미 케토코나졸로 처리된 동물로부터의 AUC 및 C_{max} 값은 20 mg/kg의 DIO-902로 처리된 동물의 것보다 현저히 낮았다.

[0217] 라세미 케토코나졸의 용량에 의한 상기 논의된 문제점으로 인해, 비교의 목적으로 개에서 또 다른 28일 독성 연구로부터의 라세미 케토코나졸에 대한 추가 데이타를 얻었다. 본 연구에서, 개(3마리/성별/그룹)에게 2.5, 10, 또는 40 mg/kg 용량의 라세미 케토코나졸을 분말 현탁액으로 또는 2.5, 10 또는 40 mg/kg 경구 투여 용량의 라세미 케토코나졸을 오일 현탁액으로 28일 동안 매일 1회로 처리하였다. 독성동태 샘플을 제 1일 및 제 2주 및 제 4주 동안에 수집하였다. 현 데이타와의 비교를 위해, 투여된 케토코나졸 분말 현탁액(10 및 40 mg/kg)으로부터의 제 1일 및 제28일 데이타가 제공된다. 오일 현탁액으로부터의 데이타는 분말 현탁액과 유사하였다. 20mg/kg/일로 투여된 개에 대해 28일째의 DIO-902에 대한 C_{max} 값은 9.94 μg/ml 내지 9.95 μg/ml이었다(하기 두개의 표중 두번째 표 참조). 비교를 위해, 10mg/kg 용량의 라세미 케토코나졸은 C_{max}가 7.52 내지 9.20 μg/ml (28일째) 였고, 40 mg/kg 용량은 C_{max}가 42.78 내지 46.75μg/ml (28일째)이었다. 라세미 케토코나졸에

의해 보여진 것과 대조적으로, 2S,4R 케토코나졸 (DIO-902)에 대한 AUC 및 C_{max}가 제 1일과 비교하여 제 28일이 그다지 다르지 않음은 분명하다. 제 1일과 제 28일 사이에서의 증가가 라세미 케토코나졸에 대해서 인지되었다 (하기 두개의 표중 두번째 표 참조). 하기 표에서 *는 처리 일수를 나타낸다. 검출 한계는 0.25㎍/ml이었다. a: 라세미 케토코나졸에 대한 데이타. b: 라세미 케토코나졸에 대한 데이타. 표내 값은 3마리 동물의 평균을 나타낸다.

[0218] 단일 및 반복 경구 투여 후의 개에서의 DIO-902 및 라세미 케토코나졸의 혈장 약물 농도

약물	용량 (mg/kg)	일 *	성별	지시된 시간(시)에서의 약물 농도 (㎍/ml)					
				0	1	2	4	8	12
DIO-902	2	1	M	< 0.25	0.40	0.45	<0.25	<0.25	<0.25
			F	< 0.25	< 0.25	0.27	0.28	<0.25	<0.25
	2	28	M	< 0.25	0.66	0.54	0.38	<0.25	<0.25
			F	< 0.25	0.29	0.52	0.30	<0.25	<0.25
	6.5	1	M	< 0.25	1.19	1.62	1.25	0.41	0.40
			F	< 0.25	< 0.25	0.44	2.32	0.50	< 0.25
	6.5	28	M	< 0.25	1.17	1.39	1.54	1.33	0.88
			F	< 0.25	0.25	1.25	1.85	1.27	0.34
	20	1	M	< 0.25	7.05	8.30	6.15	2.92	6.74
			F	< 0.25	< 0.25	0.65	9.72	9.95	5.44
	20	28	M	1.19	9.13	9.78	8.17	5.86	4.25
			F	2.88	1.78	2.43	6.42	9.83	6.53
라세미 케토코나졸[a]	20	28	M	< 0.25	< 0.25	0.28	< 0.25	< 0.25	< 0.25
			F	< 0.25	< 0.25	0.27	0.35	0.31	< 0.25
	40	1	M	< 0.25	5.60	8.87	10.82	16.63	12.76
			F	< 0.25	4.29	12.33	20.09	18.33	14.82
라세미 케토코나졸[b]	10	1	M	<0.25	0.38	0.62	1.18	0.33	<0.25
			F	<0.25	1.30	1.23	0.59	<0.25	<0.25
	10	28	M	<0.25	7.53	8.63	6.20	1.44	0.43
			F	<0.25	7.28	7.21	4.39	0.85	<0.25
	40	1	M	<0.25	10.30	14.60	23.09	10.12	6.70
			F	<0.25	5.65	5.76	3.30	1.84	1.55
	40	28	M	3.97	11.90	24.63	32.72	46.75	28.29
			F	12.84	12.28	31.55	38.59	40.45	29.91

[0219]

[0220] 단일 및 반복 경구 투여 후의 개에서의 DIO-902의 독성동태

약물	용량 (mg/kg)	치료 일수	성별	$AUC_{(0-12)}$ (㎍.h/mL)	Cmax (㎍/mL)	Tmax 범위 (시)
DIO-902	2	1	M	2.39*	0.51	1-2
			F	2.57*	0.45	2-4
	2	28	M	3.26	0.68	1-4
			F	2.76*	0.75	1-8
	6.5	1	M	12.23**	2.00	1-4
			F	4.70*	2.57	2-4
	6.5	28	M	14.65	2.01	1-8
			F	12.86	2.41	2-8
	20	1	M	60.59	9.38	1-4
			F	80.63**	14.66	4-8
	20	28	M	80.00	9.94	2-4
			F	77.85	9.95	8-12
라세미 케토코나졸[a]	40	1	M	142.80	16.63	8
			F	185.41	21.28	4-8
	20	28	M	3.42*	0.51	1-8
			F	4.70*	0.55	2-8
라세미 케토코나졸[b]	10	1	M	9.01	1.43	2-4
			F	6.73	1.58	1-8
	10	28	M	44.15	9.20	1-2
			F	33.11	7.52	1-2
	40	1	M	179.82	23.32	2-4
			F	42.94	6.23	2-12
			M	542.28	46.75	8
			F	639.19	42.78	4-8

[0221]

[0222] 상기 표에 있어서, 두개의 선행 표중 먼저 제시된 데이타는 투여 첫날 및 투여 28일 후의 AUC 및 C_{max} 값을 유도하기 위해 사용되었다. 상기 값은 3마리 동물의 평균을 나타낸다. *n=1, **n=2. a: 라세미 케토코나졸에 대한 데이타. b: 라세미 케토코나졸에 대한 데이타. AUC 데이타는 0-24 h에 대한 것이다.

[0223] 6. DIO-902의 반복 용량 독성

[0224] DIO-902의 독성을 개에서의 최대 허용 용량 연구, 7일 연구 및 28일 연구로 개에서 조사하였다. MTD 조사 및 7일 연구를 단일 연구와 별개의 단계로서 수행하였다.

[0225] GLP 최대 허용 용량 연구에서, 비글 개(2마리/성별)를 2S,4R 거울상이성질체의 증가되는 용량(20, 40, 60 및 80 mg/kg)을 경구적으로(캡슐) 처리하였다. 대조군으로서, 2마리의 수컷과 2 마리의 암컷 개로 이루어진 별도의 세트를 비히클로 처리하였다. 차후 보다 높은 용량으로 증가시키기 전 3일 동안 각각의 용량으로 처리하였다. 상승 단계 동안에 치사는 없었다. 임상적 징후가 40 mg/kg에서 나타났다(구토). 보다 높은 용량에서, 머리 흔들림, 진전(tremor), 타액분비, 착색뇨 및 액변이 인지되었다. 80 mg/kg 용량은 동물보호 차원에서 포기하였다. 음식물 섭취 및 체중 증가가 모든 용량에서 감소하였다.

[0226] MTD 연구의 종료 후에, 비히클로 처리된 4마리의 동물을 7일 동안 40 mg/kg 의 상기 거울상이성질체로 경구적으로(캡슐) 처리하였다. 대조군은 포함되지 않았다. 계획된 치사에 대해 모든 동물이 생존하였다. 고정 용량(40 mg/kg/일로 7일) 동안에, 개 한마리는 마른 것으로 인지되었고, 개 한마리는 눈물이 있는 것으로 인지되었다. 투여후 조사는 없었다. 4마리 모든 동물에 의한 음식물 소비는 감소되었고, 네마리 모두 7일 연구 기간에 걸쳐 체중이 감소하였다. 혈액 분석에서 개 한마리에서 망상적혈구에서의 감소(절대적 및 상대적) 및 전체 백혈구 수의 20% 감소가 나타났다. 처리된 개의 평균 ALT 수준은 투여 전 측정된 평균과 비교하여 2배 미만으로 증가하였다. 다른 간 효소 측정치에서 특별한 변화는 전혀 없었다. 검시시 거시적 발견은 GI 자극 영역으로 국한되었다. 간 및 신장의 중량에서 증가가 있을 수 있으나, 동반 대조군의 부재 하에서, 이는 신뢰성이 있는 것으로 결론지을 수 없을 것이다.

[0227] 28일 GLP 연구에서, 비글 개(3마리/성별/그룹)에게 매일 2S,4R 거울상이성질체를 0 (플라세보), 2, 6.5, 또는 20 mg/kg 용량으로 경구 투여하였다. 별도의 대조군(3마리/성별)을 포함시키고, 라세미 케토코나졸을 40 mg/kg/일의 초기 용량으로 경구적으로 처리하였다. 40 mg/kg의 라세미 케토코나졸에서, 상당한 체중 감량(17.3%까지)으로 9일 후에 투여를 중단하게 되었다. 이 그룹(3마리/성별)의 개를 6일 동안 약물을 중단시키고, 20 mg/kg/일로 다시 시작하였다. 28일에 이루어진 독성동태 프로파일은 제 28일의 라세미 케토코나졸의 C_{max}가 제 1일에 측정된 것의 5% 미만이었음을 나타내었다. 따라서, 데이타 비교를 위해, 상기 그룹은 비교군으로서 신뢰성있게 사용될 수 없다. 하기에서 다르게 명시되지 않는 한, 본 연구에서 약물 및 용량에 대한 모든 추가의 기준은 단일 거울상이성질체 2S,4R에 대한 것이다.

[0228] 독성동태 데이타는, DIO-902가 전신 흡수되었음을 나타내었다. 2 mg/kg DIO-902 용량 수준에서, 혈장 약물 수준은 투여 후 1 내지 12시간 사이의 다수의 시점에서 검출 한계보다 낮았다. 따라서, AUC는 검출 한계를 초과하는 혈장 약물 수준인 시점으로부터의 데이타를 사용하여 계산되었다. 각각의 용량에 대해, 성별 차이는 전혀 관찰되지 않았으며, 28일 투여에 걸쳐 축적이 일어나지 않았다.

[0229] DIO-902가 20 mg/kg/일로 투여된 개는 플라세보 대조군에서 보다 음식물을 대략 25 내지 35% 가량 덜 먹었다. 20 mg/kg/일로 투여된 개는 1.1kg(수컷) 및 0.9kg(암컷)의 체중이 증가된 플라세보 처리된 개와 비교하여 0.25kg (수컷) 및 0.14 kg (암컷)의 체중이 증가하였다. 이러한 성향은 체중에 대한 효과가 대부분 처음 2주 연구에서 나타났으며, 연구 말기에서는 20 mg/kg/일로 투여된 개가 플라세보 대조군과 유사한 비율로 체중 증가가 있었음을 나타낸다. 또한, 음식물 섭취가 플라세보 대조군보다 여전히 낮았지만, 20 mg/kg/일 그룹에서는 증가하였다. 중간 용량에서는, 음식물 섭취 또는 체중 증가에 대해 명백한 효과가 없었다.

[0230] 측정된 임의의 안과적 또는 심전도 파라미터에 대해 상기 용량에서의 DIO-902의 측정가능한 효과는 없었다. 구체적으로, DIO-902가 20 mg/kg/일로 처리된 개에서, 명백한 QTc 지연은 없었다. 인지되는 혈액학적 변화가 없었다. 소변검사에서 변화가 없었다. 임의의 혈청 화학 측정에서의 유일한 변화는 콜레스테롤이 감소한 것이다. 수컷 개에서 신장 중량이 감소하는 성향이 있었고, 수컷 및 암컷 개에서 간 및 부신의 상대적(절대적은 아님) 중량이 증가하는 성향이 있었다. 임의의 용량에서 두드러진 미시적 발견은 없었다.

[0231] 7. 기타 독성 시험

[0232] DIO-902로 재현성 독성학 연구가 수행되지 않았지만, 라세미 케토코나졸의 재현성 독성은 집중적으로 연구 조사되었다.

[0233] DIO-902는 에임즈(Ames) 검정에서, 그리고 마우스 림프종 검정에서 유전독성에 대해 음성인 것으로 밝혀졌다. 에임즈 검정에서, DIO-902를 *살모넬라 티피무리움*(Salmonella typhimurium)의 균주를 필요로 하는 5개의 상이한 히스티딘에서 돌연변이 유도에 대해 검정하였다. DIO-902로의 노출은 복귀돌연변이체 수에 있어서 용량 관련되고 반복가능한 증가를 나타내지 않았다. 림프종 검정에서, DIO-902 (S-9 활성화의 존재 및 부재시)를 마우스

L5178Y 림프종 세포내 티미딘 키나제 유전자좌에서의 돌연변이 유도에 대해 연구하였다. DIO-902는 S-9 부재시의 세개의 독립적인 실험에서, 그리고 독성 용량까지 시험되는 경우, S-9의 존재시의 두개의 독립적인 실험에서 재현성있거나 의미있게 돌연변이를 유도하지 않았다.

[0234] DIO-902로는 발암성 연구가 수행되지 않았다. 라세미 케토코나졸은 비발암성인 것으로 밝혀졌다(NDA 18-533에 대해 SBA).

[0235] 실질적으로 2R,4S 거울상이성질체가 존재하지 않는 2S,4R 거울상이성질체의 투여는 라세미 케토코나졸의 투여 후에 때때로 보여지는 간(hepatic) 반응을 감소시키는 것으로 예상된다[참조: Strieker et a (1986). "Ketoconazole-associated hepatic injury. A clinicopathological study of 55 cases." *J Hepatol* 3(3): 399-406; Lake-Bakaar et al. (1987). "Hepatic reactions associated with ketoconazole in the United Kingdom." *Br Med J (Clin Res Ed)* 294(6569): 419-22; Van Cauteren et al. (1990). "Safety aspects of oral antifungal agents." *Br J Clin Pract Suppl* 71 : 47-9; and Rodriguez and Acosta (1997). "Metabolism of ketoconazole and deacetylated ketoconazole by rat hepatic microsomes and flavin-containing monooxygenases." *Drug Metab Dispos* 25(6): 772-7]. 케토코나졸 유도된 간 반응은 특이체질성으로서 기술되며(참조: Strieker et al. 1986, 상기), 이는 일반적으로 하부 메카니즘이 공지되어 있지 않음을 의미한다. 라세미 케토코나졸이 CYP7A의 억제를 통해 래트에서 담즙 형성을 억제한다는 것은 입증되었다[참조: Princen et al. 1986, 상기]. 라세미 케토코나졸은 사람 CYP7A을 억제하고(Rotstein et al. 1992, 상기), 사람 간독성에 의한 담즙산 합성을 감소시키고(Princen et al. 1986, 상기), 치료된 환자에서 담즙산 생성을 억제하는(Miettinen 1988, 상기) 것으로 나타났다. 본 발명자들은, 케토코나졸 유도된 간독성의 주 요소가 CYP7A의 억제인 것으로 보고 있다. DIO-902는 다른 거울상 이성질체(IC_{50} = 0.195 μM) 보다 CYP7A에 대한 IC_{50}(IC_{50} = 2.4 μM)이 12배 더 높고, 라세미체에 대해 보여지는 약물 농도에서의 시간 의존성 증가가 일어나지 않기 때문에, DIO-902는 상당히 낮은 간 반응 발생과 관련될 것이다. 두가지 효과는 상호작용적이어야 한다. 즉, 라세미체는 DIO-902보다 더욱 축적될 것이며, 라세미체의 보다 높은 약물 축적은 세포 비함유 검정으로부터 나타내어지는 것보다 CYP7A에 대한 상대적 억제 효과를 훨씬 더 크게 유도할 것이다. 관련된 약물 농도는 사람에서 두가지 거울상이성질체의 혈장내 상대적 수준을 달성하였으며, 상대적 IC_{50} 값은 이러한 예상과 일치한다.

[0236] E. 사람에서의 DIO-902의 약동학

[0237] DIO-902에 의한 임상 시험은 아직 전혀 수행되지 않았다. 그러나, 첫번째 및 5번째의 200mg의 라세미 케토코나졸(용량은 12시간 마다 제공됨)을 투여한 후, 개개의 거울상이성질체의 약동학적 프로파일이 포스터(poster) 형태로 제시되었다[참조: Gerber (2003). "Stereoselective pharmacokinetics (PK) of oral ketoconazole (K) in healthy subjects." ACAAF poster]. 약동학적 데이타가 하기 표에 요약된다. DIO-902인 2S,4R 거울상이성질체로의 노출은 2R,4S 거울상이성질체의 것에 비해 대략 2.5배이다. 이것이 생체이용성 또는 클리어런스에서의 차이로부터 기인하는 지는 분명하지 않다. 5번 투여 후, 두 거울상이성질체에 대한 AUC 및 C_{max}가 증가하였다. 2R,4S 거울상이성질체로의 노출이 2S,4R 및 2R,4S 거울상이성질체 둘 모두의 클리어런스를 변경시킬 수 있을 것이므로, 이러한 결과가 단일 거울상이성질체인 DIO-902로 투여된 개에서 얻은 임상전 결과로부터의 약동학적 데이타와의 차이에 필수적인 것은 아니다.

[0238] 약동학적 데이타(Gerber 2003, 상기)

	첫번째 투여 후		5번째 투여 후	
	DIO-902; 2S,4R	2R,4S	DIO-902; 2S,4R	2R,4S
AUC 0-12 (μg*min/mL)	302 +/- 38	820+/- 142	538 +/- 74	1543 +/- 231
T ½ (분)	133 +/- 14	97 +/- 8	217 +/- 30	158 +/- 19
C_{max} μg/mL	1.06 +/- 0.13	3.4 +/- 0.44	1.53 +/- 0.19	4.77 +/- 0.55

[0239]

[0240] F. 사람의 특이체질성 간 반응

[0241] 라세미 케토코나졸에 대한 특이체질성 간 반응은 개시되어 있다[참조: Strieker et al. 1986, 상기]. 이러한 반응이 특이체질성이라는 것은 분명하게 이해되는 메카니즘이 없음을 의미한다. 임의의 결부된 메카니즘적 설

명은 첫번째 노출 후에 치료된 환자의 1 내지 10%에서 단기간 내에 일어나는 간 효소에서의 무증상 증가 뿐만 아니라 상대적으로 드문 보다 심각한 반응의 발생을 포함해야 한다. 케토코나졸을 면역 매개된 메카니즘에 연결하는 일관된 증가는 없다.

[0242] 사람에서 용량과 간독성 간의 관련성이 없는 것으로 기술되어 있지만, 토끼에서 AUC와 간 손상 간에는 명백한 상호관련성이 있다[참조: Ma et al. (2003). "Hepatotoxicity and toxicokinetics of ketoconazole in rabbits." *Acta Pharmacol Sin* 24(8): 778-82)]. 상기 문헌의 저자는 토끼에서, 40 mg/kg 케토코나졸이 간세포에서 형태학적 변화 및 혈청 간 효소에서의 증가를 유도한 것으로 보고하였다. 상기 용량은 1년의 개 연구에서 시험된 최고 용량에 필적할 만하다. 급성 시험관내 간독성이 다른 사람들에 의해 연구되었다[참조: Rodriguez and Acosta 1997, 상기, and Rodriguez and Acosta (1997). "N-deacetyl ketoconazole-induced hepatotoxicity in a primary culture system of rat hepatocytes." *Toxicology* 117(2-3): 123-31)]. 이들 연구에서, 래트 간세포를 0.5 내지 4시간 동안 증가되는 용량의 케토코나졸 (200μM까지)의 존재 하에서 배양하였다. 상기 저자들은, 락테이트 탈수소효소(LDH)의 방출에 대한 용량 및 시간 요소 둘 모두가 존재함을 발견하였다. 최장 시간 노출 연구(4시간)에서, 75μM(39μg/mL) 미만의 농도에서는 감지될 정도의 케토코나졸의 효과는 없었다. 또한, 임상전 동물 모델로부터, 케토코나졸의 대사물질(구체적으로 탈아세틸화된 케토코나졸(DAK))이 케토코나졸보다 훨씬 효능있는 미토콘드리아 억제제인 것으로 제안되었다[참조: Rodriquez and Acosta (1996). "Inhibition of mitochondrial function in isolated rat liver mitochondria by azole antifungals." *J Biochem Toxicol* 11(3): 127-31]. 석시네이트 탈수소효소의 DAK 억제에 대한 시험관내 IC_{50}은 350μM이었다(사람에서 400mg을 투여한 후, 대사되지 않은 케토코나졸의 C_{max}가 12.3μM인 것과 비교됨)[참조: Huang et a (1986). "Pharmacokinetics and dose proportionality of ketoconazole in normal volunteers." *Antimicrob Agents Chemother* 30(2): 206-10]. 케토코나졸의 상기 및 관련된 직접적인 효과가 일반적인 집단보다 상당히 더 민감한 환자라면 특이체질성 반응을 유도할 수 있을 것이다.

[0243] 여기에서, 그리고 실시예 2에서 제시된 물질은 케토코나졸 유도된 간독성의 주 요소가 CYP7A의 억제임을 시사한다. DIO-902가 다른 거울상이성질체 2R,4S (IC_{50} = 0.195μM)보다 CYP7A에 대해 12배 높은 IC_{50}(IC_{50} = 2.4 μM)을 가지며(Rotstein et al., 1992, 상기), 라세미체에 대해 보여지는 약물 농도에서의 시간 의존적 증가가 진행되지 않기 때문에, DIO-902는 상당히 낮은 발생의 간 반응 과 관련될 것이다. 상기에서 인지되는 바와 같이, 두가지 효과는 상호작용적이어야 할 것이다. 즉, 라세미체는 DIO-902보다 더욱 축적될 것이며, 라세미체의 보다 높은 약물 축적은 세포 비함유 검정으로부터 나타내어지는 것보다 CYP7A에 대한 상대적 억제 효과를 훨씬 더 크게 유도할 것이다. 라세미체 케토코나졸에 의한 CYP7A의 억제는 직접적으로 감소된 담즙산 합성을 통한 간 반응, 및 이에 따른 담즙량에서의 감소 및 잠재적 독성의 대사물질에서의 증가를 초래할 수 있다. 케토코나졸은 잠재적 간독성 옥시스테롤의 수준을 직접적으로 증가시키므로써 상기 공정을 더 악화시킬 수 있다.

[0244] 라세미 케토코나졸은 CYP7A의 억제를 통해 래트에서 담즙 형성을 억제한다[참조: Princen et a 1986, 상기]. (담즙 합성은 콜레스테롤이 기질로서 사용되는 경우에 차단되나, 7α-콜레스테롤이 기질로서 사용되는 경우에는 그러하지 않다). 케토코나졸에 의한 담즙산 합성 억제는 간세포에 직접적인 영향을 미친다[참조: Whiting et a (1989). "Bile acid synthesis and secretion by rabbit hepatocytes in primary monolayer culture: comparison with rat hepatocytes." *Biochim Biophys Acta* 1001(2): 176-84]. 담즙량은 또한 케토코나졸에 의해 감소되며, 담즙으로서의 내인성 대사물질(콜레스테롤) (Princen et a 1986, 상기) 및 외래물질((브로모설포프탈레인(Gaeta and Tripodi 1987, 상기))의 클리어런스가 감소된다. 케토코나졸이 담즙으로 분비됨에 따라, 케토코나졸이 자체 클리어런스를 억제할 수 있고, 혈장 농도의 증가를 유도할 것으로 예상할 수 있다. 이러한 약물 농도에서의 증가는 사람 및 개에서 인지되었다. CYP7A 억제가 기능적 담즙울체(감소된 담즙산 합성 및 담즙량)를 유도한다는 것은 CYP7A가 담즙산 합성에서 유량 제한 단계이고, 담즙산 합성이 담즙량에 대해 유량 제한적인 것으로 나타난다는 인식과 일치한다. 사람에 있어서, 기능적 CYP7A의 유전적 부재는 배설 담즙산에서의 심각한 감소를 초래하고(Pullinger et al. 2002, 상기), 마우스에 있어서, CYP7A의 유전적 부재는 담즙울체를 초래할 수 있다[참조: Arnon et al. (1998). "Cholesterol 7-hydroxylase knockout mouse: a model for monohydroxy bile acid-related neonatal cholestasis." *Gastroenterology* 115(5): 1223-8)].

[0245] CYP7A 억제, 담즙울체 및 간 손상 간의 관련성은 실험 도구로서 케토코나졸을 사용하지 않는 다른 설치동물 모델에도 일관된다. 따라서, 래트에서의 에티닐에스라디올 유도된 담즙울체는 담즙 억제, 간 담즙산 함량, 및 간 콜레스테롤 함량과 상호관련된다. 에포메디올은 에티닐에스트라디올 유도된 담즙울체를 억제하고, 이들 세가지 척도에서 인지될 정도(적기는 하지만)의 반전을 일으킨다. CYP7A 활성은 에티닐에스트라디올에 의해 억제되고,

에포메디올에 의해 정상으로 회복된다[참조: Cuevas et al. (2001). "Effect of epomediol on ethinyloestradiol-induced changes in bile acid and cholesterol metabolism in rats." *Clin Exp Pharmacol Physiol* 28(8): 637-42]. 케토코나졸은 사람 마이크로좀 CYP7A을 억제하고, 치료된 환자에서 사람 간 세포에 의한 담즙산 합성을 감소시키고(Princen et al. 1986, 상기), 담즙산 생성을 억제한다(Miettinen 1988, 상기). 기능적 담즙울체는 차후에 옥시스테롤(하기) 및 빌리루빈과 같은 내인성 대사물질의 감소된 클리어런스를 통해, 그리고 케토코나졸과 같은 외인성 대사물질의 감소된 클리어런스에 의해 간 손상을 초래할 수 있다.

[0246] 상기 기술된 CYP7A의 케토코나졸 매개된 억제의 광범위한 효과 이외에, 옥시스테롤의 감소된 클리어런스를 통한 보다 특이적인 효과가 있을 수 있다. 옥시스테롤(히드록실화된 스테롤)은 콜레스테롤에 대한 전구체로서, 또는 콜레스테롤의 차후 히드록실화를 통해 형성된다. 옥시스테롤은 담즙산으로의 전환을 통해 간으로부터 제거되거나, 담즙에 용해된다. 옥시스테롤의 담즙산으로의 전환을 개시시킬 수 있는 가장 풍부한 사람 효소가 CYP7A (Norlin et al. (2000). "Oxysterol 7 alpha-hydroxylase activity by cholesterol 7 alpha-hydroxylase (CYP7A)." *J Biol Chem* 275(44): 34046-53)이며, 상기 주지되는 바와 같이, 케토코나졸은 상기 효소를 억제할 수 있을 뿐만 아니라 일부 옥시스테롤의 수준을 증가시킬 수 있다[참조: Miettinen 1988, 상기]. 전환이 실패하거나 담즙량이 감소할 경우, 옥시스테롤이 축적될 수 있어서, 간 손상을 일으킬 수 있다. 옥시스테롤은 간암 세포주를 포함하는 다양한 세포 타입에 대해 세포독성이다[참조: Hietter et al. (1984). "Antagonist action of cholesterol towards the toxicity of hydroxysterols on cultured hepatoma cells." *Biochem Biophys Res Commun* 120(2): 657-64; Leighton et al. (1991). "Activation of the silent endogenous cholesterol-7-alpha-hydroxylase gene in rat hepatoma cells: a new complementation group having resistance to 25-hydroxycholesterol." *Mol Cell Biol* 11(4): 2049-56; O'Callaghan et al. 1999). "Oxysterol-induced cell death in U937 and HepG2 cells at reduced and normal serum concentrations." *Eur J Nutr* 38(6): 255-62]. 보다 구체적으로, 일 연구에서는, H35 래트 간염 세포가 옥시스테롤 25-히드록시 콜레스테롤의 존재 하에서 치사하며, 25-히드록시 콜레스테롤에 대한 내성이 사람 CYP7의 발현에 의해 생길 수 있는 것으로 보고하였다. 케토코나졸은 이러한 CYP7 매개된 내성을 없앤다[참조: Leighton et al. 1991, 상기].

[0247] 담즙산 합성에서의 감소 및 케토코나졸 매개된 CYP7A 억제 후의 옥시스테롤에서의 증가 정도는 CYP7B (옥시스테롤 7알파 히드록실라제)의 수준에 의존할 것이다. CYP7B가 유전적 및 생리적 조절 하에 있기 때문에[(Ren et al. (2003). "Regulation of oxysterol 7alpha-hydroxylase (CYP7B1) in the rat." *Metabolism* 52(5): 636-42; Jakobsson et al. (2004). "A functional C-G polymorphism in the CYP7B1 promoter region and its different distribution in Orientals and Caucasians." *Pharmacogenomics J* 4(4): 245-50)], 사람 집단에서의 광범위한 활성이 있을 것이며, 케토코나졸 처리된 환자의 일부에서, CYP7B의 수준이 케토코나졸 매개된 CYP7A의 억제를 보충하기에 불충분할 것으로 예상될 수 있다. 불충분한 CYP7B는, CYP7A 활성이 현저히 감소될 경우, 간 손상을 초래할 수 있는 것으로 공지되어 있다. 이러한 불충분성의 최극단에서, CYP7B의 완전 결핍은 치명적일 수 있다. 따라서, 일 연구에서는, CYP7B의 기능적 복사체가 결핍된 유아에게 진행되는 치명적인 간 손상에 대해 보고하였다. 간 손상은 직접적인 독성 효과로서 뿐만 아니라 담즙산 형성의 억제로부터, 그리고 가능하게는 산화 스트레스의 유도로부터 초래되는 것으로 제시되었다. 축적되는 옥시스테롤은 CYP7A에 의해 추가로 대사될 수 있는 데, 그 이유는 이러한 효과는 유아에서는 발현되지 않기 때문이다[참조: Setchell et al. (1998). "Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: mutation of the oxysterol 7alpha-hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease." *J Clin Invest* 102(9): 1690-703].

[0248] 케토코나졸 치료된 사람 환자에게 행해지는 조사는, 왜 환자의 일부만이 혈청 간 효소에서 일시적인 약간의 증가가 일어나고, 훨씬 더 적은 환자의 일부 조차도 보다 심각한 반응이 일어나는 지에 대해 설명을 필요로 한다. 케토코나졸에 대한 최초 노출시, CYP7A가 억제되고, 담즙 형성 및 담즙량이 감소되며, 옥시스테롤 및 그 밖의 잠재적인 독성 대사물질이 축적되기 시작할 가능성이 있다. 대다수의 환자에서, CYP7B는 충분한 수준으로 발현되거나, 간 손상이 감지되지 않기에 충분히 신속하게 유도된다. CYP7A의 완전 부재 하에서, 담즙산 합성을 위한 대안적 경로는 상향조절되는 것으로 입증되었다[참조: Pullinger et al. 2002, 상기]. 이러한 모델에서, 대략 1% - 10%의 개인에 있어서, CYP7B은 보다 낮은 수준으로 발현되고/되거나 CYP7B의 유도가 지연되고, 이에 따라 약간의 간 손상이 일어난다. 그러나, CYP7B는 이후 상향조절되어, 케토코나졸에 대한 계속된 노출에서도 손상이 제한되고, 해소된다. 보다 소수의 환자에 있어서, CYP7B의 유도는 CYP7A의 억제를 보충하기에 불충분할 수 있으며, 보다 심각한 간 손상을 일으킬 수 있다. 특히 민감한 환자에 있어서, 케토코나졸 매개된 CYP7A 억제는 케토코나졸 축적 및 직접적인 독성을 개시시키기에 충분히 높은 약물 농도를 초래할 수 있다.

[0249] 케토코나졸이 중요한, 구입가능한 항진균 약물이고, 케토코나졸에 의해 유도되는 간 반응이 생명을 위협할 수

있음에도 불구하고, 케토코나졸을 CYP7A의 억제를 통한 간 반응으로 직접 연결시키는 증거가 문헌에 보고되어 있지 않으며, 2S,4R 거울상이성질체가 CYP7A에 대해 이러한 거울상이성질체의 보다 낮은 IC_{50}에 근거한 보다 안전한 약물일 수 있음은 문헌에 보고되어 있지 않다. 미국 특허 제 6,040,307호는 약물이 동결된 조직으로부터 유래된 간 마이크로좀을 이용하는 간독성을 유도할 수 있는 지에 대해 측정하는 방법이 기술되어 있다. 그러나, 간독성은 오직 순수한 살아있는 간세포, 바람직하게는 살아있는 동물을 사용하여야 측정될 수 있다.

[0250] 여기에서, 그리고 실시예 3에서 제시된 물질은 라세미 케토코나졸에 의해 유도된 간 반응에 대해 내부적으로 일치하는 메카니즘을 제공한다. DIO-902는 2R,4S 거울상이성질체에 비해 CYP7A에 대해 12배 낮은 IC_{50}을 가지기 때문에, DIO-902로 치료된 환자에게는 간 반응의 발생이 현저히 낮을 것이다. 관련된 약물 농도는 사람에서 두 개의 거울상이성질체의 혈장내 상대적 수준을 달성하였으며, 상대적 IC_{50} 값은 이러한 가능성과 일치한다. 5개의 BID 용량의 200mg의 라세미체를 투여한 후 두개의 거울상이성질체에 대한 약동학적 프로파일이 얻어졌다. 2R,4S 거울상이성질체에 있어서, CYP7A에 대한 IC_{50}은 0.195 μM였으며, 약물의 간내 농도가 전체 혈장 약물 농도의 약 20%인 경우(Venkatakrishnan et al. (2000). "Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance." *Clin Pharmacokinet* 38(2): 111-80), 상기 거울상이성질체는 전체 혈장 농도가 간내 CYP7A를 효과적으로 억제하는 약 1μM (약 0.5 μg/mL)에 이를 것이다. 이는 200mg의 라세미체를 투여한 후 상기 거울상이성질체의 농도 범위내에 있는 것이다. 대조적으로, DIO-902는 IC_{50}이 2.4μM였다. 따라서, 유사한 약물 이용성을 가정하면, DIO-902가 CYP7A을 상당히 억제하는 데 요구되는 전체 혈장 농도는 12 μM(약 6.3μg/mL)이다. DIO-902에 대해 상당히 큰 노출의 경우에도, 이 거울상이성질체의 C_{max}는 단지 이러한 수준의 65%이며, 따라서, CYP7A는 이러한 용량에서는 DIO-902에 의해 억제되지 않을 것이다.

[0251] C. DIO=902의 임상 연구

[0252] DIO-902의 안정성 및 내약성을 조사하기 위해 타입 2 당뇨병 환자에서 단계 1 시험이 수행될 수 있다. 이러한 시험의 개요가 하기에 제시된다. 이러한 시험은 실질적으로 2R,4S 거울상이성질체를 함유하지 않는, 투여된 케토코나졸의 2S,4R 거울상이성질체의 최초 사람 임상 연구일 것이다. 주목적은 타입 2 당뇨병이 있는 피검체에서 2S,4R 거울상이성질체의 14일 매일 투여에 대한 안정성 및 내약성을 평가하는 것이다. 또 다른 목적은 단일 투여 후, 및 14일 매일 투여 후 2S,4R 거울상이성질체의 혈장에서의 약동학적(PK) 프로파일을 측정하는 것이다. 또한, 2S,4R 거울상이성질체의 14일 매일 투여에 대한 약력학적 활성은 혈압, 콜레스테롤, 혈장 및 타액 코르티솔, 코르티솔 결합 글로불린; 혈당 조절 척도(프룩토사민, 지속적인 글루코스 모니터링, 인슐린 수준 및 공복혈당) 및 혈장 유리 지방산에서의 변동에 의해 반영되는 바와 같이, 이러한 것들이 측정된다.

[0253] 7개의 용량 그룹을 연구하였다. 6명의 피검체를 각 용량 그룹에 가입시켰다. 용량 그룹은 하기와 같다:

[0254] 케토코나졸 400 mg po QD

[0255] 2S,4R 거울상이성질체 200 mg po QD

[0256] 2S,4R 거울상이성질체 400 mg po QD

[0257] 2S,4R 거울상이성질체 600 mg po QD

[0258] 2S,4R 거울상이성질체 800 mg po QD

[0259] 2S,4R 거울상이성질체 400 mg po BID

[0260] 플라세보 po QD

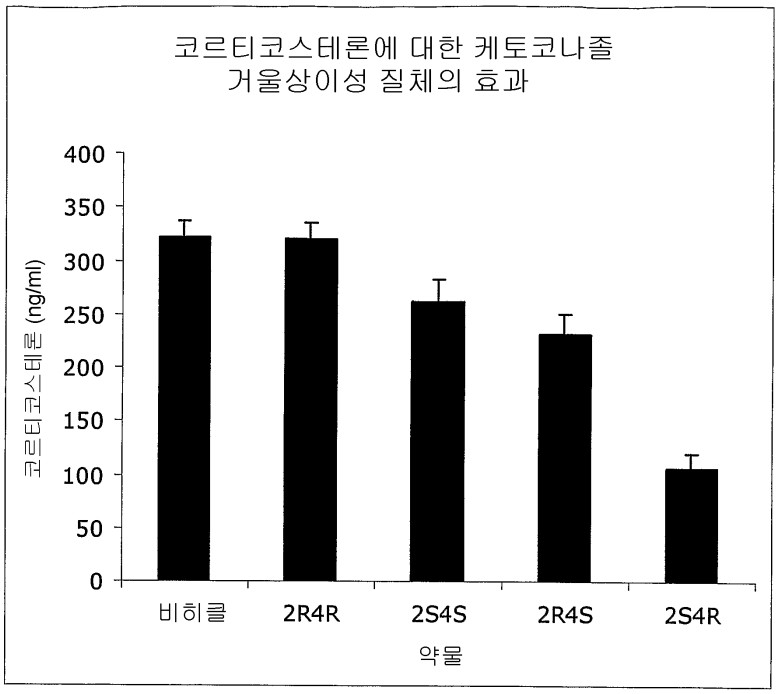
[0261] 케토코나졸의 용량은 진균 감염에 사용하기 위한 생성물 표지에서 추천된 최대 용량을 기초한 것이다. 연구되는 2S,4R 거울상이성질체의 용량 수준은 50%의 라세미 케토코나졸이 거울상이성질체 2S,4R이라는 사실과, 약물 라벨에서 추천된 것보다 상당히 높은 용량에서의 라세미 케토코나졸에 의한 광범위한 임상적 경험, 개에서의 라세미 케토코나졸 및 2S,4R 거울상이성질체의 독성동태 프로파일, 및 개에서의 2S,4R 거울상이성질체의 28일 독성 연구에 근거한다. 2S,4R 거울상이성질체 및 라세미 케토코나졸은 경구 투여를 위해 200mg 정제로서 공급된다. 2S,4R 거울상이성질체 정제 및 라세미 케토코나졸 정제 둘 모두에 매칭되는 플라세보 정제 또한 공급된다.

[0262] 상기에서 자세히 기술되고 예시된 본 발명은 광범위한 구체예를 가지며, 결론적으로, 본 발명의 특정 구체예가 본원에서 자세히 기술되었지만, 청구의 범위의 범주내에서 다수의 대안적 구체예가 고려될 수 있다.

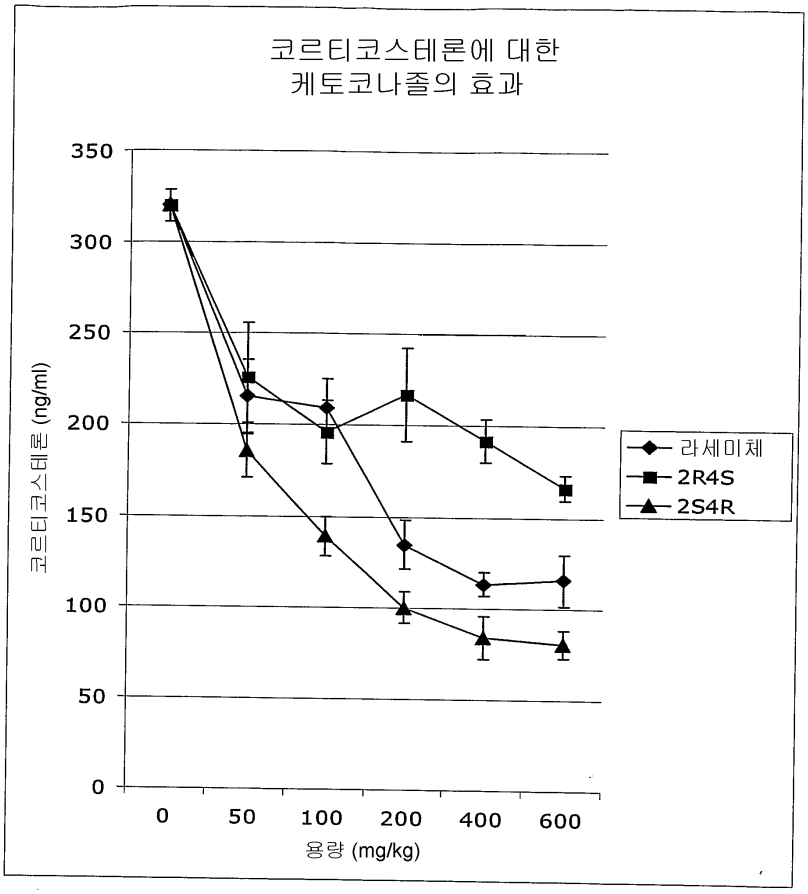
[0263] 본원에서 인용되는 모든 공개 문헌 및 특허 문헌(특허, 공개된 특허 출원 및 미공개 출원 출원)은 각각의 문헌이 구체적으로, 그리고 개별적으로 본원에 참고 문헌으로 인용되는 것으로 지시되는 것처럼 본원에서 참조로 통합된다. 공개 문헌 및 특허 문헌의 인용은 이러한 문헌이 관련된 종래 기술임을 인정하는 것으로 의도되지 않으며, 또한 동일한 내용 또는 동일한 날짜와 관련하여 어떠한 승인을 구성하는 것으로 의도되지 않는다.

도면

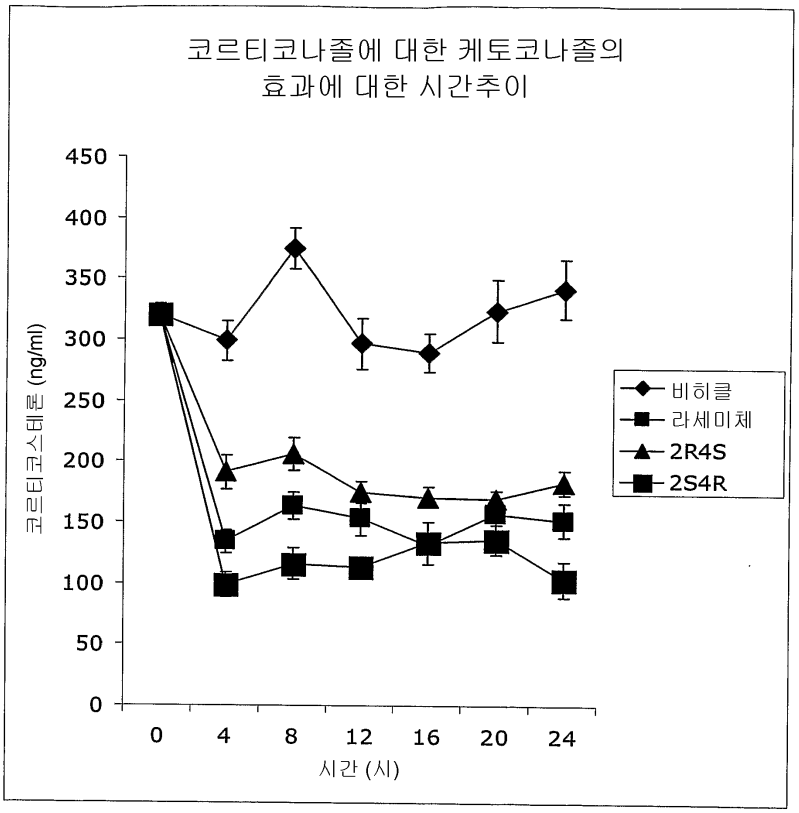
도면1



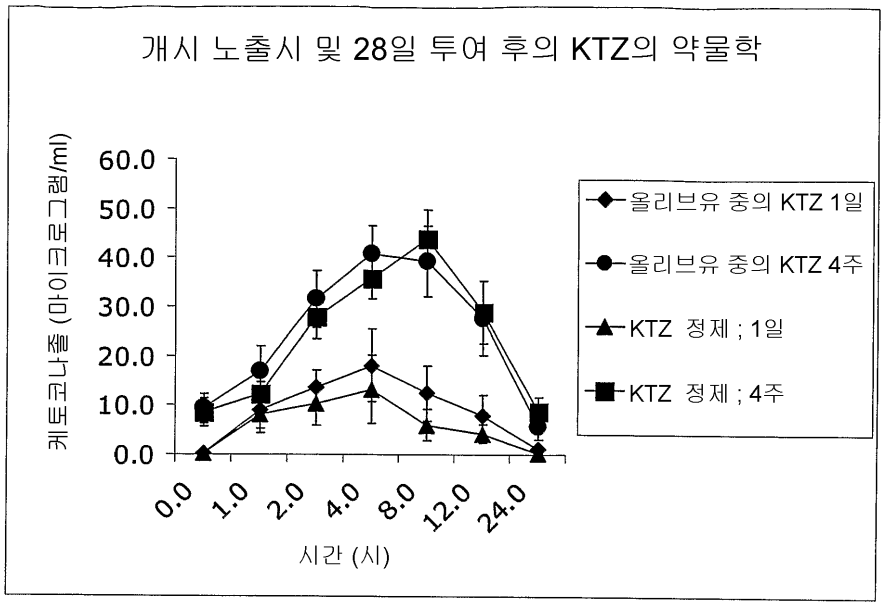
도면2


코르티코스테론에 대한
케토코나졸의 효과
350
300
250
200
150
100
50
0
코르티코스테론 (ng/ml)
0
50
100
200
400
600
용량 (mg/kg)
라세미체
2R4S
2S4R

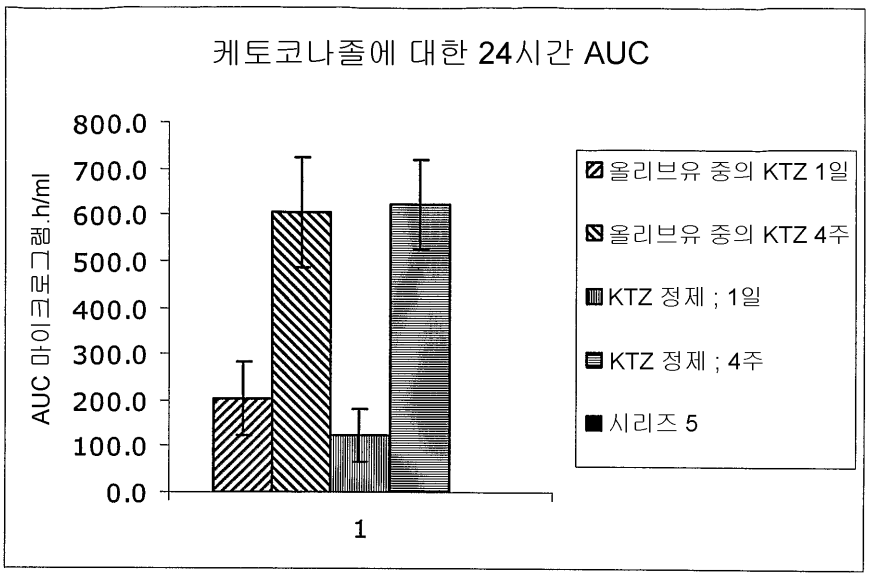
도면3


코르티코나졸에 대한 케토코나졸의
효과에 대한 시간추이
코르티코스테론 (ng/ml)
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
4
8
12
16
20
24
시간 (시)
비히클
라세미체
2R4S
2S4R

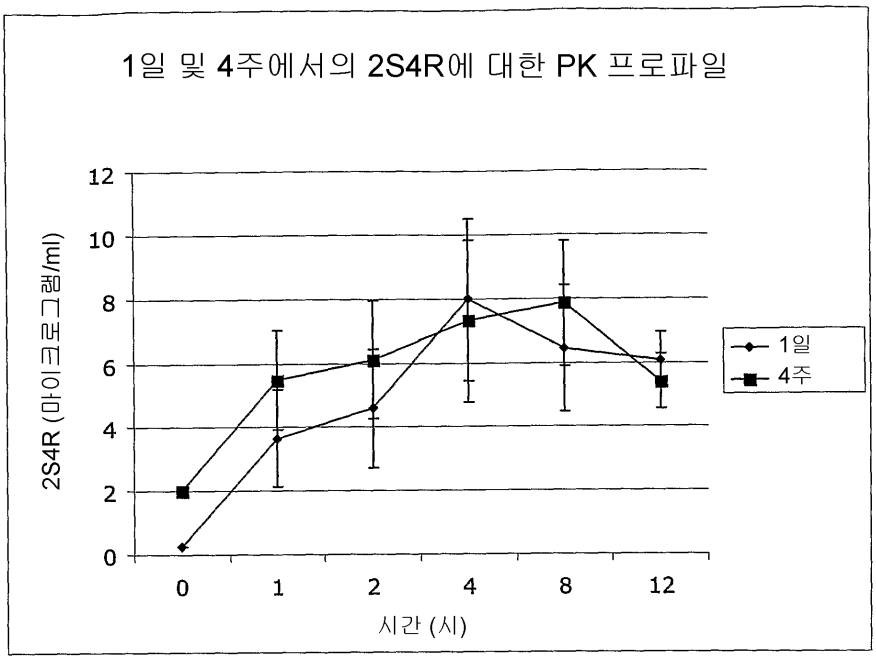
도면4


개시 노출시 및 28일 투여 후의 KTZ의 약물학
케토코나졸 (마이크로그램/ml)
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
0.0
1.0
2.0
4.0
8.0
12.0
24.0
시간 (시)
올리브유 중의 KTZ 1일
올리브유 중의 KTZ 4주
KTZ 정제 ; 1일
KTZ 정제 ; 4주

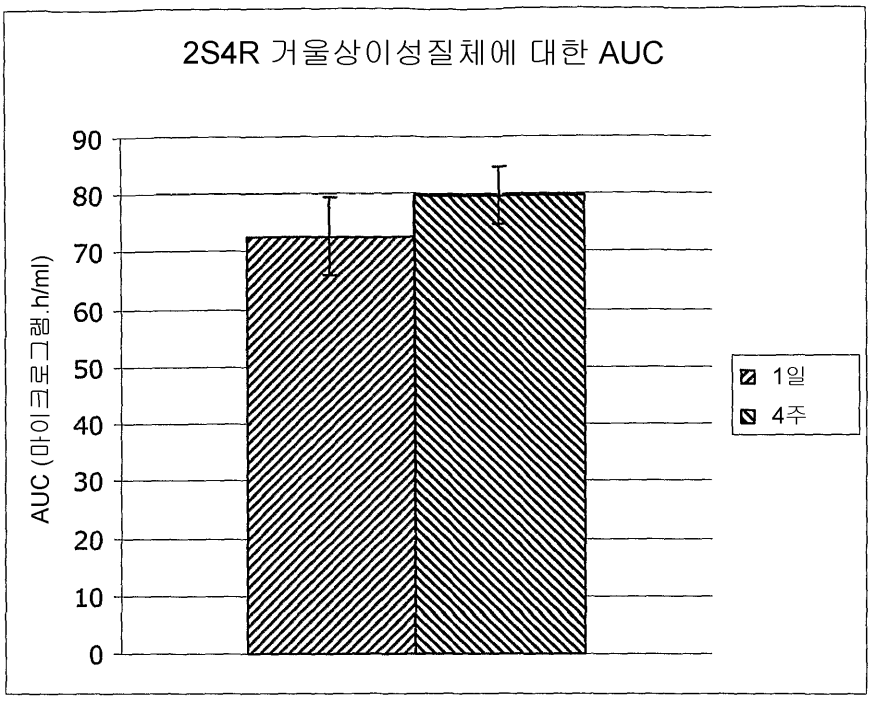
도면5


케토코나졸에 대한 24시간 AUC
AUC 마이크로그램.h/ml
800.0
700.0
600.0
500.0
400.0
300.0
200.0
100.0
0.0
1
올리브유 중의 KTZ 1일
올리브유 중의 KTZ 4주
KTZ 정제 ; 1일
KTZ 정제 ; 4주
시리즈 5

도면6


1일 및 4주에서의 2S4R에 대한 PK 프로파일
2S4R (마이크로그램/ml)
12
10
8
6
4
2
0
0
1
2
4
8
12
시간 (시)
1일
4주

도면7


2S4R 거울상이성질체에 대한 AUC
AUC (마이크로그램.h/ml)
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1일
4주