(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0094619
(43) 공개일자 2007년09월20일

(51) Int. Cl.
A61K 31/202(2006.01) *A61K 31/22*(2006.01)
A61K 31/426(2006.01) *A61P 3/06*(2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7015430
(22) 출원일자 2007년07월05일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2007년07월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/044035
국제출원일자 2005년12월05일
(87) 국제공개번호 WO 2006/062932
국제공개일자 2006년06월15일
(30) 우선권주장
60/633,125 2004년12월06일 미국(US)

(71) 출원인
릴라이언트 파마슈티컬스 인코퍼레이티드
미국, 뉴저지 07938, 리버티 코너, 알렌 로드 110
(72) 발명자
보보타스, 죠오지
미합중국, 플로리다 34689, 타폰 스프링스, 노스 플로리다 에버뉴1245
통젠, 로엘로프, 엠., 엘.
미합중국, 뉴저지 07830, 캘리톤, 이스트, 페어마운트 로드 131
살비츠, 로버트, 에이., 엠에스
미합중국, 오하이오 43209, 벡슬리, 브리덴 로드 2549
(74) 대리인
한양특허법인

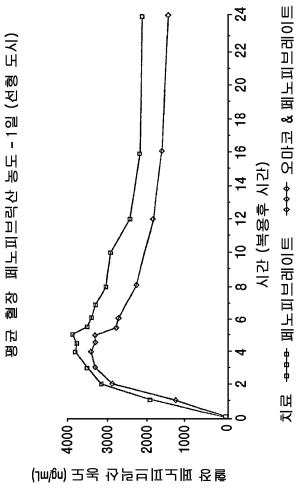
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 오메가-3 지방산과 ＰＰＡＲ 작용제 및/또는 길항제 및 그조합물을 이용한 치료

(57) 요 약

PPAR 작용제 및/또는 길항제와 오메가-3 지방산의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 혈액 지질 치료를 위한 방법 및 조성물. 상기 방법 및 조성물은 고중성지방혈증, 과콜레스테롤혈증, 복합 이상지혈증, 혈관질환, 아테롬성 동맥경화증 또는 그에 관계된 병태, 비만이 있는 환자의 치료, 또는 심혈관 또는 혈관 질환의 예방 또는 감소, 인슐린 저항, 공복 혈당치 또는 식후 혈당치의 감소, 및/또는 당뇨병 발병의 빈도의 감소 및/또는 지연을 위한 조합물 또는 동시 치료를 포함한다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

환자의 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia), 과콜레스테롤혈증(hypercholesteremia), 복합 이상지혈증(mixed dyslipidemia), 혈관 질환(vascular disease), 아테롬성 동맥경화증(atherosclerotic disease) 또는 그에 관계된 병태, 또는 비만(obesity)을 치료하는 방법, 또는 심혈관(cardiovascular) 또는 혈관 질환을 예방하거나 감소시키는 방법, 인슐린 저항(insulin resistance), 공복 혈당치(fasting glucose levels) 또는 식후 혈당치(postprandial glucose levels)를 감소시키는 방법, 또는 당뇨병 발병의 빈도를 감소시키거나 지연시키는 방법으로서, PPAR 작용제 및/또는 길항제와 천연 또는 합성 오메가-3 지방산 또는 약학적으로 수용 가능한 이들의 에스테르, 유도체, 접합체(conjugates), 전구체(precursors) 또는 염, 또는 이들의 혼합물의 유효량을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항제는 피브레이트(fibrate), 티아졸리딘디온(thiazolidinedione), 비-티아졸리딘디온(non-thiazolidinedione) 및 메타글리다센(metaglidasen)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항제는 피브레이트를 포함하는 것인, 방법.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항제는 페노피브레이트(fenofibrate)를 포함하는 것인, 방법.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 오메가-3 지방산은 조성물의 총 지방산 함량에 비해 적어도 40 중량%의 농도로 존재하는 것인, 방법.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 오메가-3 지방산은 조성물의 총 지방산 함량에 비해 적어도 80 중량%의 농도로 존재하는 것인, 방법.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 오메가-3 지방산은 조성물의 총 지방산 함량에 비해 적어도 50 중량%의 EPA 및 DHA를 포함하는 것인, 방법.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 오메가-3 지방산은 조성물의 총 지방산 함량에 비해 적어도 80 중량%의 EPA 및 DHA를 포함하는 것인, 방법.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 오메가-3 지방산은 조성물의 총 지방산 함량에 비해 약 5 중량% 내지 약 95 중량%의 EPA를 포함하는 것인, 방법.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 오메가-3 지방산은 조성물의 총 지방산 함량에 비해 약 40 중량% 내지 약 55 중량%의 EPA를 포함하는 것인, 방법.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 상기 오메가-3 지방산은 조성물의 총 지방산 함량에 비해 약 5 중량% 내지 약 95 중량%의

DHA를 포함하는 것인, 방법.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 상기 오메가-3 지방산은 조성물의 총 지방산 함량에 비해 약 30 중량% 내지 약 60 중량%의 DHA를 포함하는 것인, 방법.

청구항 13

청구항 1에 있어서, 상기 오메가-3 지방산은 오메가-3 폴리불포화, 긴사슬 지방산(omega-3 polyunsaturated, long-chain fatty acids), 오메가-3 지방산과 글리세롤의 에스테르, 오메가-3 지방산과 1차, 2차 또는 3차 알코올의 에스테르, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인, 방법.

청구항 14

청구항 1에 있어서, 상기 오메가-3 지방산은 EPA 및 DHA를 포함하고 이때 EPA:DHA의 비가 99:1 내지 1:99인, 방법.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 상기 오메가-3 지방산은 EPA 및 DHA를 포함하고 이때 EPA:DHA의 비가 2:1 내지 1:2인, 방법.

청구항 16

청구항 1에 있어서, 상기 오메가-3 지방산은 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항제의 투여와는 별개로 투여되는 것인, 방법.

청구항 17

청구항 1에 있어서, 상기 오메가-3 지방산과 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항제는 하나의 단위 투여형(unit dose form)으로 함께 투여되는 것인, 방법.

청구항 18

PPAR 작용제 및/또는 길항제와 천연 또는 합성 오메가-3 지방산 또는 약학적으로 수용 가능한 이들의 에스테르, 유도체, 접합체, 전구체 또는 염, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 용매계(solvent system)를 포함하는 약학 조성물로서, 환자의 고중성지방혈증, 과콜레스테롤혈증, 복합 이상지혈증, 혈관 질환, 아테롬성 동맥경화증 또는 그에 관계된 병태, 또는 비만을 치료하기 위하여, 또는 심혈관 또는 혈관 질환을 예방하거나 감소시키기 위하여, 인슐린 저항, 공복 혈당치 또는 식후 혈당치를 감소시키기 위하여, 또는 당뇨병 발병의 빈도를 감소시키거나 지연시키기 위하여 상기 오메가-3 지방산과 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항제가 유효량으로 함께 존재하는, 약학 조성물.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항제는 피브레이트, 티아졸리딘디온, 비-티아졸리딘디온 및 메타글리다센으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 약학 조성물.

청구항 20

청구항 18에 있어서, 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항제는 피브레이트를 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 21

청구항 18에 있어서, 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항제는 페노피브레이트를 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 22

청구항 18에 있어서, 상기 용매계는, 상기 오메가-3 지방산 이외의 적어도 하나의 가용화제(solubilizer)를, 상기 용매계의 총 중량을 기초로 할 때, 50% w/w 미만으로 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 23

청구항 18에 있어서, 상기 용매계는 상기 오메가-3 지방산 이외의 적어도 하나의 가용화제를 적어도 0.5 대 1의 오메가-3 지방산 대 가용화제의 중량비로 더 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 24

청구항 18에 있어서, 상기 용매계는 적어도 하나의 친수성 용매를, 상기 용매계의 총 중량을 기초로 할 때, 20% w/w 미만으로 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 25

청구항 18에 있어서, 상기 약학 조성물은 실온에서 6개월 이상 안정한 것인, 약학 조성물.

청구항 18에 있어서, 상기 약학 조성물은 단위 투여형(unit dose form)인, 약학 조성물.

청구항 26

페노피브레이트와 천연 또는 합성 오메가-3 지방산 또는 약학적으로 수용 가능한 이들의 에스테르, 유도체, 접합체, 전구체 또는 염, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 용매계를 포함하는, 단위 투여형에 있는 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물은 상기 오메가-3 지방산을 제외한 적어도 하나의 가용화제를, 상기 용매계의 총 중량을 기초로 할 때, 50% w/w 미만으로 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 상기 용매계는 상기 오메가-3 지방산으로 이루어진 것인, 약학 조성물.

청구항 28

페노피브레이트의 물질대사(metabolism) 및/또는 효능을 증가시키는 방법으로서, 천연 또는 합성 오메가-3 지방산 또는 약학적으로 수용 가능한 이들의 에스테르, 유도체, 접합체, 전구체 또는 염, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 용매계에 상기 페노피브레이트를 용해하는 것, 및 그 후에 환자의 고중성지방혈증, 과콜레스테롤혈증, 복합 이상지혈증, 혈관질환, 아테롬성 동맥경화증 또는 그에 관계된 병태, 또는 비만을 치료하기 위하여, 또는 심혈관 또는 혈관 질환을 예방하거나 감소시키기 위하여, 인슐린 저항, 공복 혈당치 또는 식후 혈당치를 감소시키기 위하여, 또는 당뇨병 발병의 빈도를 감소시키거나 지연시키기 위하여 환자에게 상기 페노피브레이트를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 출원은 2004년 12월 6일에 출원된 임시 특허출원번호 제60/633,125호의 우선권의 이익을 주장한다. 상기 임시 출원의 명세서는 여기에 인용에 의해 삽입된다.

<2> 본 발명은 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia), 과콜레스테롤혈증(hypercholesteremia), 복합 이상지혈증(mixed dyslipidemia), 혈관질환(vascular disease), 아테롬성 동맥경화증(artherosclerotic disease) 및 관련된 병태, 비만(obesity)인 환자의 치료, 심혈관(cardiovascular) 또는 혈관(vascular) 질환의 예방 또는 경감, 인슐린 저항, 공복혈당치(fasting glucose levels) 및 식후 혈당치(postprandial glucose levels)의 감소, 및/또는 당뇨병(diabets) 발병의 빈도수 감소 및/또는 지연을 위한 PPAR 작용제 및/또는 길항제(PPAR agonist and/or antagonist)와 오메가-3 지방산(omega-3 fatty acids)을 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 PPAR 작용제 및/또는 길항제 및 오메가-3 지방산의 조합물(combination product)에 관한 것이다.

배 경 기 술

<3> 인체에서는, 콜레스테롤 및 트리글리세리드가 혈류에서 리포단백질 복합체(lipoprotein complexes)의 일부로 존재하고, 초원심분리(ultracentrifugation)를 통해 고밀도 리포단백질(HDL), 중밀도 리포단백질(IDL), 저밀도 리포단백질(LDL) 및 초저밀도 리포단백질(VLDL) 부분으로 분리될 수 있다. 콜레스테롤 및 트리글리세리드는 간에서 합성되고, VLDL에 합체되고, 혈장(plasma)으로 분비된다. 높은 농도의 총 콜레스테롤(total-C), LDL-C, 및

아포리포단백질 B(apolipoprotein B)(LDL-C를 위한 막 복합체)는 인간 아테롬성 동맥경화증(atherosclerosis)을 촉진하고 낮은 농도의 HDL-C 및 그의 수송 복합체, 아폴리포단백질 A는 아테롬성 동맥경화증의 발달(development)과 관련된다. 또한, 인체의 심혈관 발병률 및 사망률은 총-C(total-C) 및 LDL-C의 농도에 비례하고 HDL-C의 농도에 반비례하여 변화한다.

<4> 페노피브레이트(fenofibrate), 베자피브레이트(bezafibrate), 클로피브레이트(clofibrate) 및 젬피브로질(gemfibrozil)과 같은 피브레이트는 PPAR-알파 작용제이고 트리글리세리드에 풍부한 리포단백질을 감소시키기 위해 환자에서 사용되어, HDL을 증가시키고 아테롬 발생성-고농도(atherogenic-dense) LDL을 감소시킨다. 피브레이트는 일반적으로 상기 환자들에게 경구 투여된다.

<5> 페노피브레이트 또는 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로파논 산, 1-메틸에틸 에스테르는, 혈중 트리글리세리드 및 콜레스테롤 농도를 낮추는 효능 때문에 수년간 의학적 활성 성분으로 알려져 왔다. 페노피브레이트는 물에 잘 녹지 않고 소화관(digestive tract)에서의 페노피브레이트의 흡수도 제한된다. 하루에 40 내지 300 mg의 페노피브레이트를 처치하면 콜레스테롤혈증(cholesterolemia)을 20 내지 25% 감소시킬 수 있고 트리글리세리드혈증(triglyceridemia)을 40 내지 50% 감소시킬 수 있다.

<6> 티아졸리딘디온(thiazolidinedions)(예를 들어, 트로글리타존, 피오글리타존 및 로시글리타존)과 같은 PPAR-감마 작용제는 심혈관 위험(cardiovascular risk) 및 아테롬성 동맥경화증의 대리변수(surrogate markers)를 개선시키는 것으로 나타났다. 예를 들어, 티아졸리딘디온은 C-활성 단백질 및 경동맥 내막-중막 두께(carotid intima-media thickness)를 감소시킨다. 테사글리타자르(tesaglitazar), 나비글리티자르(naviglitizar) 및 무라글리타자르(muraglitazar)와 같은 비-티아졸리딘디온(non-thiazolidinediones)은 이중의 알파/감마 PPAR 작용제이다. 이 화합물들은 글루코오스, 인슐린, 트리글리세리드 및 자유 지방산을 낮추는 데 사용된다.

<7> 메타글리다센(metaglidasen)과 같은 부분적인 PPAR-감마 작용제/길항제는 타입 II 당뇨병의 치료에 사용된다.

<8> 일반적으로 어유(fish oils)라고도 지칭되는 해양유(marine oils)는 지질 물질대사를 조절하는 것으로 밝혀진 두 종류의 오메가-3 지방산인 에이코사펜타에노산(EPA) 및 도코사헥사에노산(DHA)의 좋은 원천이다. 오메가-3 지방산은 심혈관질환, 특히 경증 고혈압, 고증성지방혈증에 대한 위험인자(risk factors)에 및 응고인자(coagulation factor) VII 포스포리피드 복합체 활성에 좋은 영향이 있는 것으로 밝혀졌다. 오메가-3 지방산은 혈청 트리글리세리드(serum triglcerides)를 낮추고, 혈청 HDL-콜레스테롤을 높이고, 수축기 및 확장기 혈압과 맥박수를 낮추고, 응고인자 VII 포스포리피드 복합체의 활성을 낮춘다. 또한, 오메가-3 지방산은 임의의 심각한 부작용을 일으키지 않고 잘 용납되는(well tolerated) 것으로 보인다.

<9> 오메가-3 지방산의 하나의 형태는 오메가-3의 농축액으로서, DHA 및 EPA를 함유하는 어유에서 나오는 긴사슬의, 폴리불포화 지방산(polyunsaturated fatty acids)이고 오마코®(Omacor®) 상표로 판매된다. 그러한 형태의 오메가-3 지방산은 예를 들어 미국 특허 제5,502,077호, 제5,656,667호 및 제5,698,594호에 설명되어 있으며, 각각은 여기에 인용에 의해 삽입된다.

<10> 복합 이상지혈증 또는 과콜레스테롤혈증 환자는 흔히 190 mg/dl보다 큰 LDL 혈액 콜레스테롤 농도 및 200 mg/dl 이상의 트리글리세리드 농도를 나타낸다. 음식물(diet) 및 단일-약물 치료(single-drug therapy)의 사용이, 부수적인 트리글리세리드의 증가를 수반하거나 그렇지 않은 복합이상지혈증 또는 과콜레스테롤혈증 환자에서 목표 농도에 도달하기 충분한 만큼, LDL 콜레스테롤 및 트리글리세리드를 항상 감소시키는 것은 아니다. 이러한 환자에게는, PPAR 작용제 및/또는 길항제와 오메가-3 지방산의 보완적인 복합 치료가 바람직할 수 있다.

<11> 게다가, 병리학적 병태에 따라 환자의 순환 농도(circulation levels)에 상당한 편차가 있다는 것이 알려져 있다. 일반적으로, 활성 대사물질을 소망하는 치료적 효과를 얻기에 필요한 농도로 유지하면서, 그동안 최소량의 활성 성분을 흡수하는 것이 바람직하다. 결론적으로, 최대로 가능한 생물학적 이용가능성(bioavailability) 및 유효성을 주는 최적의 복용량(dosages)을 갖는 제형 또는 치료방법을 제공하면서, 임의의 부작용을 제한하는 것이 바람직하다.

<12> 미국 특허 제6,096,338호, 미국 특허 제6,267,985호, 미국 특허 제6,667,064호, 미국 특허 제6,720,001호, 미국 특허출원공개 제2003/0082215, 미국 특허출원공개 제2004/0052824호, WO 99/29300, WO 2001/021154는 페노피브레이트와 같은 활성 성분과 함께 소화 가능한(digestible) 오일 또는 트리글리세리드를 포함하는 조성, 캐리어 시스템(carrier systems) 및 수중 오일 에멀젼(oil-in-water emulsion)을 개시하고 있다.

<13> 미국 특허 제6,284,268호는 오메가-3 지방산 오일 및 물에 잘 녹지 않는 치료제를 포함하는 수중 오일 마이크로에멀젼(oil-in-water microemulsions)을 형성할 수 있는 자가-에멀젼화되는(self-emulsifying) 예비농축액

(preconcentrate) 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 '268호 특허 제형(formulations)은 자가-에멀젼화되는 조성물에 도달하기 위하여 계면활성제(일반적으로 용매계의 중량 기준으로 50% w/w 보다 높다)와 같은 다량의 가용화제(solubilizers)를 사용한다. 예를 들어, 제형 19는 284 mg의 어유(어유를 포함한 용매계의 중량 기준으로 약 23% w/w), 663 mg의 계면활성제계(용매계의 중량 기준으로 약 55% w/w), 273 mg의 친수성 용매계(용매계의 중량 기준으로 약 22% w/w), 및 100 mg의 페노피브레이트를 포함하는 자가-에멀젼화되는 예비농축액 제품을 개시한다. 상기 '268호 특허에는 계면활성제 및/또는 친수성 용매와 같은 다량의 가용화제를 사용하지 않는 어유를 주로 기초로 하는 용매계를 갖는 페노피브레이트 제형을 개시하고 있지 않다. 또한 상기 '268호 특허에는 자가-에멀젼화되는 예비농축액 페노피브레이트 제품의 투여에 대한 개시도 없다. 오히려, 상기 '268호 특허는 상기 개시된 자가-에멀젼화되는 조성물의 용해 특성을 예시하기 위하여 페노피브레이트를 사용했다.

<14> 당 기술분야에는 고중성지방혈증, 과콜레스테롤혈증, 복합 이상지혈증, 혈관질환, 아테롬성 동맥경화증 및 관계된 병태, 비만인 환자의 치료, 심혈관 또는 혈관 질환의 예방 또는 경감, 인슐린 저항, 공복혈당치 및 식후 혈당치의 감소, 및/또는 당뇨병(diabets) 발병의 빈도수 감소 및/또는 지연을 위한 치료상 효과적인 양의 오메가-3 지방산 및 치료상 효과적인 양의 PPAR 작용제 및/또는 길항제 모두를 충분히 전달해주는 오메가-3 지방산 및 PPAR 작용제 및/또는 길항제의 조합물을 포함하는 단일의 치료상 효과적인 구강 투여형(dosage form)에 대한 요구가 있다.

<15> 과거에, 젬피브로질(gemfibrozil) 또는 클로피브레이트(clofibrate)와 일정한 어유의 조합물은 고지혈증 및 고리포단백혈증(hyperlipoproteinemia)의 치료에 어떠한 상승 작용도 나타내지 않았다(Saify et al., *Pakistan J. of Pharm. Sci.* (2003) 16(2):1-8; Pennacchiotti et al., *Lipids* (2001) 26(2): 121-127; Wysynski et al., *Human and Experimental Toxicology* (1993) 12: 337-340). 반면에, 상기 치료법 및 오메가-3 지방산과 PPAR 작용제 및/또는 길항제를 포함하는 본 발명의 조합물은 활성 성분의 증가된 효과를 보인다. 따라서, 본 발명은 더 현저한 효과를 갖는 신규한 조합물 및 치료법이 가능하게 한다.

발명의 상세한 설명

<16> 본 발명은, 효과적인 약학적 치료를 제공하고 원치 않는 부작용을 최소화하기 위해 PPAR 작용제 및/또는 길항제와 오메가-3 지방산의 감소된 투여를 가능하게 함으로써, 또는 활성제(active agent) 만의 "총력(full strength)" 투여로 뛰어난 활성을 제공함으로써, 상기 언급된 문제들뿐 아니라 다른 문제들도 극복한다.

<17> 본 발명의 하나의 구체예는 고중성지방혈증, 과콜레스테롤혈증, 복합 이상지혈증, 혈관질환, 아테롬성 동맥경화증 및 관계된 병태, 비만이 있는 환자의 치료, 심혈관 및 혈관 질환의 예방 또는 감소, 인슐린 저항, 공복 혈당치 및 식후 혈당치의 감소, 및/또는 당뇨병 발병의 빈도 감소 및/또는 지연에 있어서 PPAR 작용제 및/또는 길항제와 오메가-3 지방산을 포함하는 약학 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

<18> 본 발명의 또 하나의 구체예는 조합물로서, PPAR 작용제 및/또는 길항제와 오메가-3 지방산을 포함하는 것이다. 상기 구체예의 하나의 관점에서는, 상기 조합물은 고중성지방혈증, 과콜레스테롤혈증, 복합 이상지혈증, 혈관질환, 아테롬성 동맥경화증 및 관계된 병태, 비만이 있는 환자의 치료, 심혈관 및 혈관 질환의 예방 또는 감소, 인슐린 저항, 공복 혈당치 및 식후 혈당치의 감소, 및/또는 당뇨병 발병의 빈도 감소 및/또는 지연에 사용된다.

<19> 본 발명의 또 하나의 주제는 페노피브레이트 물질대사 및/또는 효능을 증가시키는 방법으로서, 천연 또는 합성 오메가-3 지방산과 약학적으로 수용할 수 있는 이들의 에스테르, 유도체, 접합체(conjugates), 전구체(precursors) 또는 염, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 용매계에 상기 페노피브레이트를 용해시키는 것 및, 그 후에 고중성지방혈증, 과콜레스테롤혈증, 복합 이상지혈증, 혈관질환, 아테롬성 동맥경화증 및 그에 관계된 병태, 또는 비만을 치료하기 위해, 또는 심혈관 및 혈관 질환을 예방하거나 감소시키기 위해, 인슐린 저항, 공복 혈당치 및 식후 혈당치를 감소시키기 위해, 또는 당뇨병 발병의 빈도를 감소시키거나 지연시키기 위해 상기 페노피브레이트를 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

<20> 본 발명의 또 하나의 목적은, 고중성지방혈증, 과콜레스테롤혈증, 복합 이상지혈증, 혈관질환, 아테롬성 동맥경화증 및 그에 관계된 병태, 또는 비만을 치료하기 위한, 또는 심혈관 및 혈관 질환을 예방하거나 감소시키기 위한, 인슐린 저항, 공복 혈당치 및 식후 혈당치를 감소시키기 위한, 또는 당뇨병 발병의 빈도를 감소시키거나 지연시키기 위한 약(medicament)의 제조를 위해, PPAR 작용제 및/또는 길항제와 천연 또는 합성 오메가-3 지방산 또는 약학적으로 수용할 수 있는 이들의 에스테르, 유도체, 접합체, 전구체 또는 염, 또는 이들의 혼합물의 사용이다.

<21> 본 발명의 또 다른 신규한 특징 및 장점은 하기의 심사시 또는 본 발명의 실시에 의한 학습시에 당업자에게 명

백해질 것이다.

<22> 본 발명은 고중성지방혈증, 과콜레스테롤혈증, 복합 이상지혈증, 혈관질환, 아테롬성 동맥경화증 및 관계된 병태, 비만이 있는 환자의 치료, 심혈관 및 혈관 질환의 예방 또는 감소, 인슐린 저항, 공복 혈당치 및 식후 혈당치의 감소, 및/또는 당뇨병 발병의 빈도의 감소 또는 지연을 위한 PPAR 작용제 및/또는 길항제와 오메가-3 지방산의 사용을 개시한다. 하나의 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은, 기존의 총력 복용량(full-strength dose)으로 하나 또는 양쪽 모두를 투여할 때, 선행 기술의 제형과 비교하여 각각의 활성 성분의 향상된 유효성에 대해 고려한다. 또 하나의 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은, 선행기술의 제형과 비교하여, 각각의 활성 성분의 유효성을 여전히 유지하거나 심지어 향상시키는, PPAR 작용제 및/또는 길항제 및/또는 오메가-3 지방산의 감소된 투여를 가능하게 한다.

<23> 미국 특허 제5,502,077호, 제5,656,667호 및 제5,698,594호에 설명된 것처럼, 바람직한 구체예에서는 상기 약학적 조성물이 오마코® 오메가-3 지방산을 포함한다. 또 다른 바람직한 구체예에서는 상기 약학적 조성물이, 그 조성물의 총 지방산 함량에 비해 적어도 40 중량%의 농도로 존재하는, 오메가-3 지방산을 포함한다.

<24> 또 다른 바람직한 구체예에서는 상기 오메가-3 지방산이 상기 조성물의 총 지방산 함량에 비해 적어도 50 중량%의 EPA 및 DHA를 포함하고, 상기 EPA 및 DHA는 EPA:DHA 중량비가 99:1 내지 1:99이고, 바람직하게는 1:2 내지 2:1이다. 상기 오메가-3 지방산은 순수한 EPA 또는 순수한 DHA를 포함할 수 있다.

<25> 본 발명의 몇몇 구체예에서는, 상기 오메가-3 지방산은, 예를 들어, 단일의 고정된 투여량의 약학 조성물로 또는 동시에 투여되는 별개의 약학 조성물로, PPAR 작용제 및/또는 길항제의 투여와 동시에 투여된다.

<26> 또 다른 구체예에서는, 상기 투여는 오메가-3 지방산과 PPAR 작용제 및/또는 길항제를 포함하는데, 여기서 상기 오메가-3 지방산은 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항제의 투여와 별개로 투여되지만, 치료는 동시적이다. 예를 들어, 오메가-3 지방산을 매일 섭취하면서 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항제는 매주 투여되거나, 상기 성분들이 같은 날 다른 시각에 투여될 수도 있다. 본 명세서를 통해 당업자는 상기 오메가-3 지방산과 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항재의 투여를 위한 정확한 투여량 및 스케줄이, 예를 들어 투여의 루트 및 병태의 심각성과 같은, 수많은 요소에 따라 달라질 것이라는 점을 이해할 것이다.

<27> 본 발명은 오메가-3 지방산과 PPAR 작용제 및/또는 길항재의 투여를 포함하는, 고중성지방혈증, 과콜레스테롤혈증, 복합 이상지혈증, 혈관질환, 아테롬성 동맥경화증 및 그에 관계된 병태, 비만이 있는 환자의 치료, 심혈관 및 혈관 질환의 예방 또는 감소, 인슐린 저항, 공복 혈당치 및 식후 혈당치의 감소, 및/또는 당뇨병 발병 빈도의 감소 및/또는 지연의 신규한 방법을 제공하는데, 여기서 오메가-3 지방산은 PPAR 작용제 및/또는 길항재의 투여 전, 동시 또는 후에 투여된다. 상기 기술한 바와 같이, 양 활성 성분을 사용한 환자의 치료는 각 약물의 전형적인 투여량으로부터 더 효과적인 치료를 가능하게 하거나 또는 효과적인 치료를 유지하면서 동시에 각 약물의 투여량을 줄이는 선택을 가능하게 한다. 상기 투여는 바람직하게는 구강 투여이다.

<28> PPAR 작용제 및/또는 길항제와 오메가-3 지방산의 조합물은 상기 두 약물이 조합됐을 때 기대된 합산 효과보다 더 큰 효과를 가능하게 한다. 따라서, 별개로 또는 본 발명의 신규 조합물을 통해, 상기 두 활성 성분의 조합 치료는 표준 투여량으로 효과를 증대시키거나 또는 상기 두 활성 성분의 투여량을 감소시키고도 효과를 유지하게 한다. 따라서, 상기 두 성분의 향상된 생물학적 이용가능성 또는 유효성은 일일 투여량의 감소를 가능하게 한다. 더 낮은 투여량의 결과로서 부작용도 또한 잠재적으로 감소할 수 있다.

<29> 본 발명은 현재 알려진 또는 향후 알려질 PPAR 작용제 및/또는 길항제를 일반적으로 안전하다고 인정되는 양으로 삽입할 수 있다. "PPAR 작용제 및/또는 길항제"라는 용어는 PPAR-알파, PPAR-감마, PPAR-델타, PPAR-알파/감마, PPAR-감마/델타, PPAR-알파/델타, 및 PPAR-알파/감마/델타 작용제 및 길항제뿐 아니라 부분적인 작용제 및/또는 길항제를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 특정한 화합물은 피브레이트, 티아졸리딘디온(thiazolidinediones), 비-티아졸리딘디온(non-thiazolidinediones) 및 메타글리다센(metaglidasen)을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는, 상기 화합물은 페노피브레이트, 베자피브레이트, 클로피브레이트 및 젬피브로질과 같은 피브레이트이며, 가장 바람직하게는 페노피브레이트이다.

<30> 일반적으로, PPAR 작용제 및/또는 길항제의 효과는 투여량에 의존하는데, 즉, 투여량이 높아지면, 치료 효과가 더 커진다. 그러나, 각각의 PPAR 작용제 및/또는 길항제의 효과는 다르고, 따라서 PPAR 작용제 및/또는 길항제의 치료적 효과 수준는 다른 PPAR 작용제 및/또는 길항제의 치료적 효과 수준에 반드시 정비례할 수는 없다. 그러나, 당업자는 경험과 병태의 심각성을 바탕으로 특정 환자에게 주어지는 올바른 투여량을 이해할 것이다.

<31> 바람직한 구체예는 300 mg 이하, 바람직하게는 200 mg 이하, 더욱 바람직하게는 160 mg 이하, 더더욱 바람직하

게는 140 mg 이하, 가장 바람직하게는 130 mg 이하의 페노피브레이트의 투여를 포함한다.

<32> 본 발명의 또 다른 목적은 치료적으로 효과적인 양의 오메가-3 지방산 및 치료적으로 효과적인 양의 페노피브레이트를 포함하는 조합물을 제공하는 것이다. 활성 성분들의 조합으로 환자를 치료함으로써 약학적 효과가 증가하기 때문에, 이 활성 성분들의 전형적인 투여량은 더 효과적인 치료를 가능하게 한다. 또 다른 구체예에서는, 효과적인 치료를 여전히 유지하면서도 상기 투여량 및 수반하는 부작용이 감소될 수 있다.

<33> 여기에 사용된 바와 같이, "오메가-3 지방산"이라는 용어는 천연 또는 합성 오메가-3 지방산, 즉 약학적으로 수용가능한 이들의 에스테르, 유도체, 접합체(예를 들어, 잘로가(Zaloga) 등, 미국특허출원공개 제2004/0254357호, 및 호로빈(Horrobin) 등, 미국특허 제6,245,811호 참조, 각각은 여기에 인용에 의해 삽입되었다), 전구체 또는 염 및 이들의 혼합물을 포함한다. 오메가-3 지방산 오일의 예는 에이코사펜타에노산(EPA), 도코사헥사에노산(DHA), 및 알파-리놀렌산과 같은 오메가-3 폴리불포화, 긴사슬 지방산; 모노-, 디- 및 트리글리세리드와 같은 글리세롤과 오메가-3 지방산의 에스테르; 및 지방산 메틸 에스테르 및 지방산 에틸 에스테르와 같은 1차, 2차 또는 3차 알코올과 오메가-3 지방산의 에스테르를 포함하나, 여기에 한정되지는 않는다. 바람직한 오메가-3 지방산 오일은 EPA 또는 DHA와 같은 긴사슬 지방산, 이들의 트리글리세리드, 이들의 에틸 에스테르 및 이들의 혼합물이다. 상기 오메가-3 지방산 또는 이들의 에스테르, 유도체, 접합체, 전구체, 염 및 이들의 혼합물은 이들의 순수한 형태로 또는 어유, 바람직하게는 정제된 어유 농축액과 같은 성분으로 사용될 수 있다. 본 발명의 사용에 적합한 오메가-3 지방산의 상업적 예는 인크로메가(Incromega) F2250, F2628, E2251, F2573, TG2162, TG2779, TG2928, TG3525 및 E5015(영국, 요크셔, 크로다 인터네셔널 피엘씨사), 및 EPAX6000FA, EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG, K85TG, K85EE, K80EE 및 EPAX7010EE(노르웨이, 라이사커 1327, 프로노바 바이오케어 에이.에스.사)를 포함한다.

<34> 바람직한 조성물은 미국 특허 제5,502,077호, 제5,656,667호 및 제5,698,694호에 언급된 것과 같은 오메가-3 지방산을 포함하는데, 이들은 그 전체가 여기에 인용에 의해 삽입된다.

<35> 또 다른 바람직한 조성물은 적어도 40 중량%, 바람직하게는 적어도 50 중량%, 더 바람직하게는 적어도 60 중량%, 더더욱 바람직하게는 적어도 70 중량%, 가장 바람직하게는 적어도 80 중량%, 또는 심지어 적어도 90 중량%의 농도를 나타내는 오메가-3 지방산을 포함한다. 바람직하게는, 상기 오메가-3 지방산은 EPA 및 DHA를 적어도 50 중량%, 더 바람직하게는 60 중량%, 더더욱 바람직하게는 적어도 70 중량%, 가장 바람직하게는 적어도 80 중량% 포함하는데, 예를 들면 84 중량%이다. 바람직하게는 상기 오메가-3 지방산은 5 내지 100 중량%, 더 바람직하게는 25 내지 75 중량%, 더더욱 바람직하게는 40 내지 55 중량%, 가장 바람직하게는 46 중량%의 EPA를 포함한다. 바람직하게는 상기 오메가-3 지방산은 5 내지 100 중량%, 더 바람직하게는 25 내지 75 중량%, 더더욱 바람직하게는 30 내지 60 중량%, 가장 바람직하게는 38 중량%의 DHA를 포함한다. 상기의 모든 비율은, 다르게 표시되지 않았다면, 조성물 내의 총 지방산 함량과 비교한 중량에 의한 것이다.

<36> 상기 EPA:DHA 비는 99:1 내지 1:99, 바람직하게는 4:1 내지 1:4, 더욱 바람직하게는 3:1 내지 1:3, 가장 바람직하게는 2:1 내지 1:2이다. 상기 오메가-3 지방산은 순수한 EPA 또는 순수한 DHA를 포함할 수 있다.

<37> 상기 오메가-3 지방산 조성물은 선택적으로 알파 토코페롤과 같은 화학적 산하방지제, 대두유(soybean oil) 및 부분적으로 수소화된 식물성 기름과 같은 오일, 및 분획된(fractionated) 코코넛 오일, 레시틴 및 그의 혼합물과 같은 유화제를 포함한다.

<38> 오메가-3 지방산의 가장 바람직한 형태는 오마코® 오메가-3 산(노르웨이, 프로노바 바이오케어 에이.에스.사, K85EE)이고 (투여형 당) 하기 특성을 바람직하게 포함한다.

<39>

시험	최소값	최대값
에이코사펜타에노산	430 mg/g	495 mg/g
도코사헥사에노산	347 mg/g	403 mg/g
EPA 및 DHA	800 mg/g	880 mg/g
총 n-3 지방산	90 % (w/w)	

<40> PPAR 작용제 및/또는 길항제와 농축된 오메가-3 지방산의 조합물은 당 기술 분야에 알려진 것과 같이 캡슐, 정제, 음료에 분산될 수 있는 분말, 또는 다른 고체 구강 투여형, 액체, 연질 겔 캡슐(soft gel capsule) 또는 캡슐에 들어 있는 경구 액체(oral liquid)와 같은 다른 편리한 투여형으로 투여될 수 있다. 어떤 구체예에는, 상기 캡슐이 딱딱한 젤라틴을 포함한다. 상기 조합물은 또한 주사 또는 주입에 적절한 액체에 포함될 수 있다.

<41> 본 발명의 상기 활성 성분은 하나 또는 그 이상의 비활성 약학 성분(일반적으로 여기에서 "부형제(excipients)"로 알려져 있기도 하다)의 조합과 함께 투여될 수도 있다. 비활성 성분은, 예를 들어, 상기 활성 성분을 가용화(solubilize), 부유화(suspend), 증점화(thicken), 희석화(dilute), 에멀젼화(emulsify), 안정화, 보존(preserve), 보호(protect), 착색, 착향, 및 형상화하여 안전하고, 편리하고, 그렇지 않다면 사용에 적합한, 적용가능하고 효능 있는 제제가 되도록 기여한다. 따라서, 상기 비활성 성분은 콜로이드 이산화규소(colloidal silicon dioxide), 크로스포비돈(crospovidone), 락토스 모노하이드레이트(lactose monohydrate), 레시틴(lecithin), 미세결정성 셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 폴리비닐알콜, 포비돈(povidone), 라우릴황산나트륨(sodium lauryl sulfate), 스테아릴푸마르산나트륨(sodium stearyl fumarate), 탈크, 산화티탄(titanium dioxide) 및 크산틴 점액(xanthum gum)을 포함한다.

<42> 부형제는 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트(propylene glycol monocaprylate), 글리세롤과 긴 지방산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르(polyethylene glycol esters of long fatty acids)의 혼합물, 폴리에톡실화된 피마자유(castor oils), 글리세롤 에스테르(glycerol esters), 올레오일 마크로골 글리세리드(oleoyl macrogol glycerides), 프로필렌 글리콜 모노라우레이트(propylene glycol monolaurate), 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트(propylene glycol dicaprylate/dicaprate), 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 공중합체, 및 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레에이트(polyoxyethylene sorbitan monooleate)와 같은 계면활성제, 에탄올, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 및 프로필렌 글리콜과 같은 공용매(cosolvent), 코코넛, 올리브 또는 홍화(safflower) 오일과 같은 오일을 포함한다. 계면활성제, 공용매, 오일 또는 그들의 조합물의 사용은 제약 기술분야에 일반적으로 알려져 있고, 당업자에게 이해되는 바와 같은, 임의의 적절한 계면활성제가 본 발명 및 그 구체예와 결합하여 사용될 수 있다.

<43> PPAR 작용제 및/또는 길항제와 농축된 오메가-3 지방산의 조합물은 상기 오메가-3 지방산 오일 안에서 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항제의 용해도에 의해 촉진된다. 상기 조합물에서, 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항제는 오메가-3 지방산 오일에 충분히 용해된다. 따라서, 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항제를 용해시키기 위해 상기 조합물은 계면활성제, 공용매, 오일 또는 이들의 조합물과 같은 많은 양의 가용화제를 필요로 하지 않는다. 바람직하게는, 상기 활성성분들은 많은 양의 가용화제(상기 오메가-3 지방산 오일 이외)의 사용 없이 투여되고, 충분히 용해된다(즉, 10% 미만, 바람직하게는 5% 미만이 용매계에서 용해되지 않은 상태로 남아있다). 바람직한 구체예에서는, 만약 존재한다면, 상기 오메가-3 지방산 오일 이외의 가용화제는 상기 투여형의 용매계의 총 중량을 기준으로 50% w/w 미만, 바람직하게는 40% 미만, 더 바람직하게는 30% 미만, 더더욱 바람직하게는 20% 미만, 더더욱 더 바람직하게는 10% 미만, 가장 바람직하게는 5% 미만의 양으로 존재한다. 어떤 구체예에서는, 상기 용매계는 상기 오메가-3 지방산 오일 이외의 어떤 다른 가용화제도 포함하지 않는다. 여기에 사용된, "용매계"는 상기 오메가-3 지방산 오일을 포함한다. 또 다른 바람직한 구체예에서는, 오메가-3 지방산 오일:다른 가용화제의 무게비가 적어도 0.5:1, 바람직하게는 적어도 1:1, 더욱 바람직하게는 적어도 5:1, 가장 바람직하게는 적어도 10:1이다.

<44> 또 다른 바람직한 구체예에서는, 만약 존재한다면, 상기 용매계에 사용된 친수성 용매의 양은 상기 투여형에서의 용매계의 총 중량을 기준으로 20% w/w 미만, 더욱 바람직하게는 10% 미만, 가장 바람직하게는 5% 미만이다. 어떤 구체예에서는, 상기 용매계에 사용된 친수성 용매의 양이 1 내지 10% w/w이다.

<45> 바람직한 구체예에서, 오메가-3 지방산 오일은 상기 투여형에서의 용매계의 총 중량을 기준으로 적어도 30% w/w, 더욱 바람직하게는 적어도 40%, 더더욱 바람직하게는 적어도 50%, 가장 바람직하게는 적어도 60%의 양만큼 존재한다. 어떤 구체예에서는, 상기 양이 적어도 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90%일 수 있다.

<46> 상기 투여형은 실온(약 23℃ 내지 27℃)에서 적어도 1개월, 바람직하게는 적어도 6개월, 더욱 바람직하게는 적어도 1년, 가장 바람직하게는 적어도 2년의 기간동안 안정하다. "안정한"이라는 용어로, 출원인은 상기 가용성 있는 PPAR 작용제 및/또는 길항제가 임의의 감지할 수 있는 정도로 용액으로부터 나오지 않는다는 것을 의미하며, 이는, 예를 들어, 10% 미만, 바람직하게는 5% 미만의 양이다.

<47> 상기 농축된 오메가-3 지방산은 하루에 약 0.1g 내지 10g, 더 바람직하게는 약 0.5g 내지 8g, 가장 바람직하게는 약 0.75g 내지 4g의 양만큼 투여될 수 있다.

<48> 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항제는 단일-투여품(single-administered product)과 같은 기존의 총력 투여량(full-strength dose)보다 많거나, 같거나 또는 적은 양만큼 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항제는 단일-투여품과 같은 기존의 총력 투여량의 10 내지 100%, 바람직하게는 약 25 내지 100%, 가장

바람직하게는 약 50 내지 80%의 양으로 투여될 수 있다.

<49> 상기 PPAR 작용제 및/또는 길항제와 농축된 오메가-3 지방산의 일일 투여량은 1 내지 10 투여량이 함께 투여될 수 있고, 바람직한 투여 횟수는 하루에 1 내지 4회, 바람직하게는 하루에 1 내지 2회이다. 상기 투여는, 바람직하게는 경구 투여이지만, PPAR 작용제 및/또는 길항제와 농축된 오메가-3 지방산의 한 단위 투여을 제공하는 다른 투여 형태도 사용될 수 있다.

<50> PPAR 작용제 및/또는 길항제와 농축된 오메가-3 지방산의 본 조합물은 상기 두 약물만의 어떤 기대된 결합 또는 합산 효과보다 더 좋은 효과가 가능하게 할 것이다. 더욱이, 상기 두 약물의 결합 또는 합산 효과는 환자의 혈액 내의 지질 파라미터(lipid parameter)의 최초 수준에 의존할 것이다. 예를 들면, 환자의 트리글리세리드 농도는 일반적으로 150 mg/dL 미만이면 정상이고, 150 내지 199 mg/dL 이내이면 높음과의 경계이고, 200 내지 499 mg/dL 이내이면 높음이고, 500 mg/dL 이상이면 매우 높음이다. 임의의 주어진 지질 파라미터에 대하여, 본 발명은 48주 내에, 바람직하게는 24주 내에, 더욱 바람직하게는 12주 내에, 가장 바람직하게는 6주, 4주 또는 2주 내에 상기 수준을 "매우 높음"에서 "높음" 또는 "높음과의 경계"로 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 48주 내에, 바람직하게는 24주 내에, 더욱 바람직하게는 12주 내에, 가장 바람직하게는 6주, 4주 또는 2주 내에 상기 수준을 "높음"에서 "높음과의 경계" 또는 "정상"으로 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

<51> 더 낮은 투여량 및 부형제(예를 들어, 계면활성제)의 감소로 인해 어떤 소망하지 않는 부작용도 역시 감소될 수 있다.

<52> 여기에 언급된 모든 참고문헌은 전체적으로 인용에 의해 삽입된다.

실 시 예

<55> 실시예 1

<56> 하기의 제형이 본 발명에 따라 제조될 수 있다:

<57> 제형 1:

<58>

성분	Mg/캡슐
K85EE	1000
페노피브레이트	32.5 - 100

<59> 제형 2:

<60>

성분	Mg/캡슐
K80EE	1000
탈수된 에탄올	50
프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트	20
페노피브레이트	15 - 100

<61> 제형 3:

<62>

성분	Mg/캡슐
K85EE	1000
글리세롤	35
폴리에톡실화된 피마자유	25
피오글리타존	5 - 50

<63> 제형 4:

<64>

성분	Mg/캡슐
EPAX7010EE	1000
프로필렌 글리콜	30
무라글리타자르	5 - 50

<65> 실시예 2

<66> 51세의 남성 환자가 급성 췌장염(acute pancreatitis)으로 입원하고 유전성 고중성지방혈증으로 진단되었다. 엄격한 식이요법 및 페노피브레이트 치료(Antara® 130 mg QD)의 시작으로, 췌장염은 진정되고 환자는 퇴원하였다. 그러나, 페노피브레이트 치료 약 2주 후에, 상기 환자의 트리글리세리드(TG) 농도는 749 mg/dL 남아있었다. 그 후에, 상기 환자는 페노피브레이트 치료도 계속하면서 오마코® 치료(90% 오메가-3 산 에틸 에스테르, 4 그램/일 QD)를 시작했다. 동시 치료 1달 후에, 상기 환자는 TG가 235 mg/dL로 69% 감소하였다. 게다가, 상기 환자는 동시 치료 후에 총 콜레스테롤이 46% 감소(280 mg/dL에서 151 mg/dL로)하였다. 표 1 참고.

<67> [표 1]

<68>

	페노피브레이트 단독	오마코® + 페노피브레이트	% 변화
TG (mg/dL)	749	235	-69
총 콜레스테롤	280	151	-46
HDL-콜레스테롤	28	32	+14
비-HDL-콜레스테롤	252	119	-47
LDL-콜레스테롤	측정 불가	72	NA

<69> 상기 결과는 오마코®와 페노피브레이트가 함께 투여되었을 때 얻어지는 상승 효과를 나타낸다. 500 mg/dL이 넘는 TG를 보이는 환자가 보통 각각의 약품을 단독으로 투여함으로써 단지 약 10%의 감소를 경험하기 때문에 이 결과는 예상되지 않은 것이다. 반대로, 오마코®와 페노피브레이트의 동시치료는 총 콜레스테롤을 30% 내지 35% 추가로 감소시켰다. 게다가, 그러한 환자 집단에서, 오마코® 단독 투여는 TG를 약 45% 내지 50% 감소시키는 것으로 기대되는데, 반면에 오마코®와 페노피브레이트의 결합 투여의 상승 효과는 TG를 69% 감소시킨다.

<70> 실시예 3

<71> 오마코® 및 페노피브레이트를 투여한 24명의 환자에 대한 연구가 진행되었다. 도 1에 나타난 것처럼, 페노피브레이트 단독으로 투여된 경우(사각형) 대비 오마코® 및 페노피브레이트가 함께 투여된 경우에(원) 혈액 페노피브릭산 농도(AUC)가 약 30%의 감소하는 것이 관찰되었다. 도 1에 도시된 상기 결과는 단독 투여와 비교할 때 오마코®와 함께 투여된 경우의 페노피브레이트의 증가된 제거 상수(elimination constant) 및 감소된 반감기에 일관되는 것이다.

<72> 페노피브레이트에 지방 또는 오일 성분(예를 들어, 지방식)을 첨가하는 것은 혈액 페노피브레이트 농도(AUC)를 높인다고 일반적으로 알려져 있기 때문에(예를 들어, 안타라® 페노피브레이트 캡슐에 대한 처방 정보 참조) 상기 관찰된 결과는 예상되지 않은 것이다. 그러나, 지방산 에스테르를 대부분 포함하고 있는 오일 성분인, 오마코®의 첨가는 반대 효과를 가져왔다. 이론에 한정되지 않고, 상기 관찰된 전신 페노피브레이트 농도의 감소는 페노피브레이트의 높아진 물질대사와 연관되는 것으로 믿어진다. 따라서, 본 발명은 페노피브레이트 물질대사 및/또는 효능을 증가시키는 신규한 방법을 제공한다.

<73> 실시예 4

<74> 페노피브레이트 및 오메가-3 지방산을 포함하는 고정된 투여량의 약학적 생성물이 투여된 환자에 대한 연구가 수행된다. 상기 연구의 첫 번째 부분에서는, 고정된 투여량의 생성물이 환자 8명에게 투여되었다. 도 2는 섭식(fed) 상태 및 단식(fasted) 상태에서의 평균 페노피브릭산 농도를 보여준다.

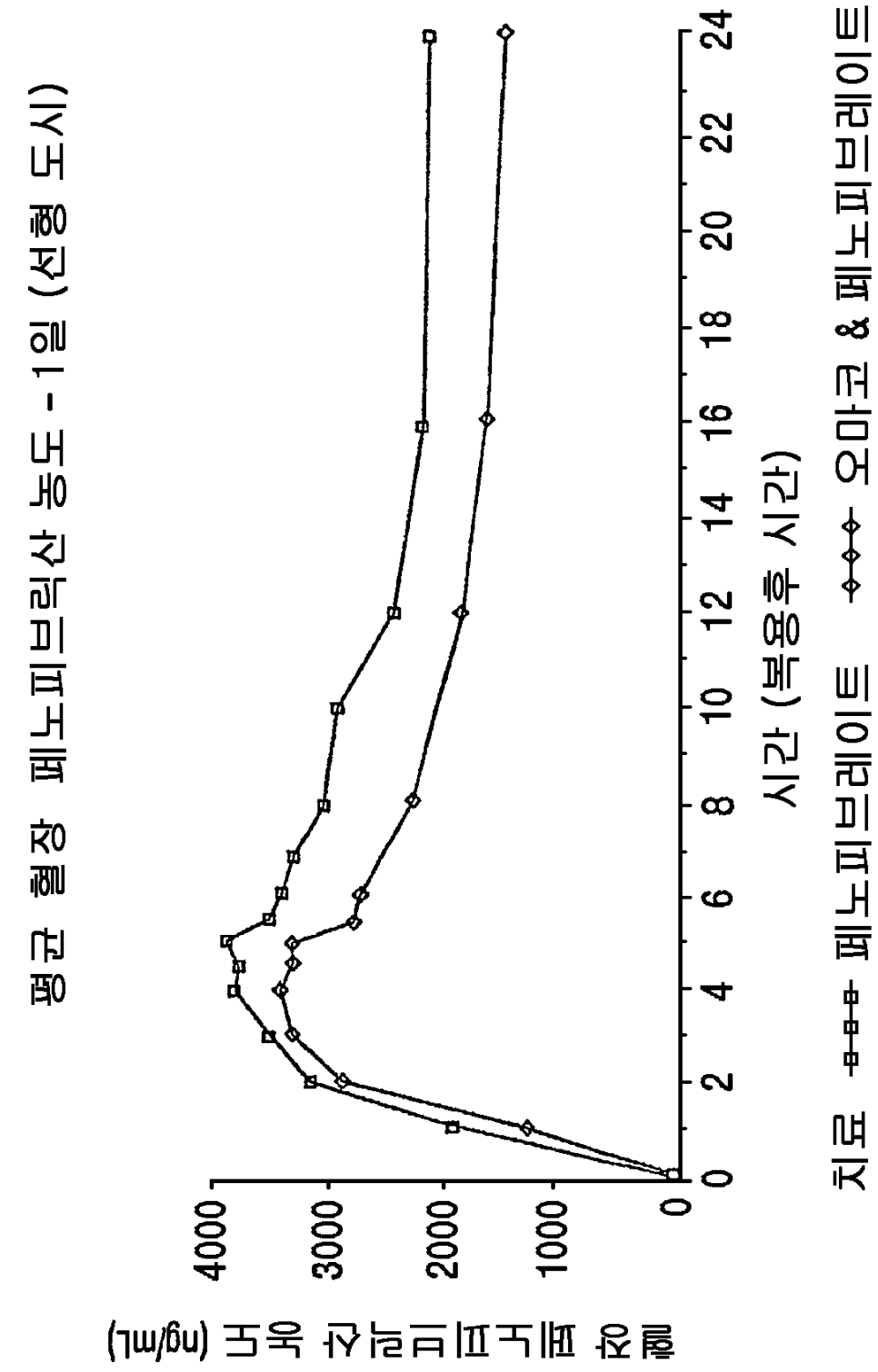
도면의 간단한 설명

<53> 도1은 페노피브레이트 단독의 또는 페노피브레이트와 오마코® 오메가-3 지방산의 조합물의 투여 후 평균 혈장 페노피브릭산 농도(mean plasma fenofibric acid concentrations)를 보여준다.

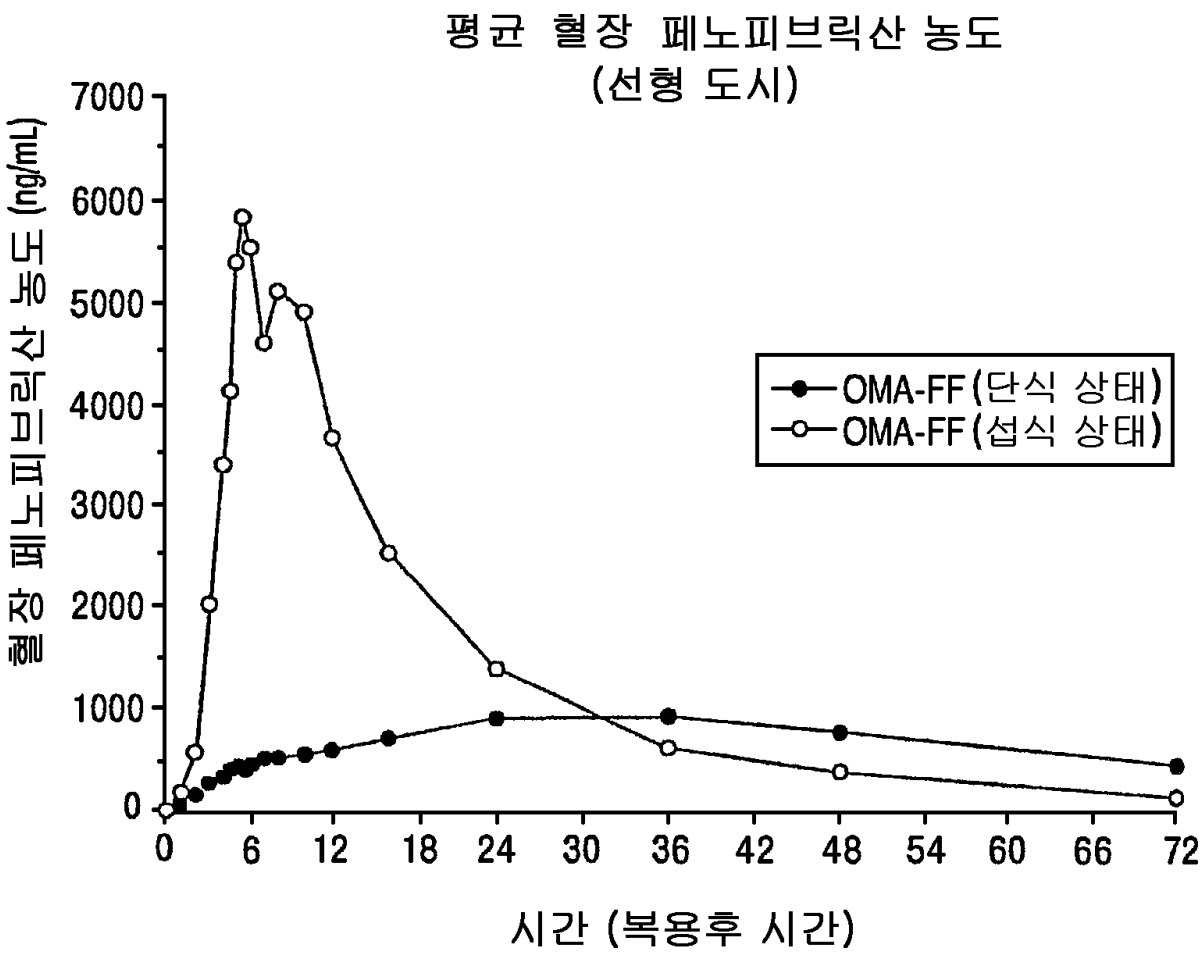
<54> 도2는 페노피브레이트 및 오메가-3 지방산의 단위 투여 제형의 투여 후 평균 혈장 페노피브릭산 농축액을 보여준다.

도면

도면1


평균 혈장 페노피브릴산 농도 - 1일 (선형 도시)
혈장 페노피브릴산 농도 (ng/mL)
4000
3000
2000
1000
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
시간 (복용후 시간)
치료 페노피브레이트 오마코 & 페노피브레이트

도면2


평균 혈장 페노피브릭산 농도
(선형 도시)
혈장 페노피브릭산 농도 (ng/mL)
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
60
66
72
시간 (복용후 시간)
OMA-FF(단식 상태)
OMA-FF(섭식 상태)