



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년01월31일

(11) 등록번호 10-1700949

(24) 등록일자 2017년01월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/32 (2017.01) *A61K 31/045* (2006.01)
A61K 31/765 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) *A61K 9/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 47/32 (2013.01)
A61K 31/045 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7020035
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월11일
 심사청구일자 2016년01월13일
- (85) 번역문제출일자 2015년07월22일
- (65) 공개번호 10-2015-0127575
- (43) 공개일자 2015년11월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/023777
- (87) 국제공개번호 WO 2014/150609
 국제공개일자 2014년09월25일
- (30) 우선권주장
 61/794,490 2013년03월15일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 US20100215752 A1*
 US20030198616 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 나놀스, 인코포레이티드
 미국 뉴욕주 10514 차파콰 데보 플레인스 6
- (72) 발명자
 라그하반, 팔라야코타이, 알.
 미국 뉴욕주 10514 차파콰 디보 플레인스 6
- (74) 대리인
 특허법인아주

전체 청구항 수 : 총 8 항

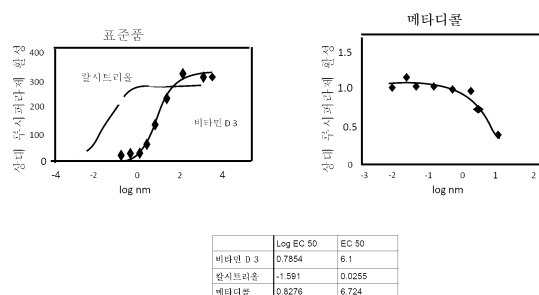
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 메타디콜(등록상표) 액체 및 겔 나노입자 제형

(57) 요약

본 발명은 생리학적 및 대사적 매개변수의 조절 방법 및 이러한 조절 및/또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 메타디콜(Metadichol)을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 메타디콜은 액체 또는 겔 제형으로서 투여될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/765 (2013.01)

A61K 9/0014 (2013.01)

A61K 9/06 (2013.01)

A61K 9/14 (2013.01)

Y10S 977/773 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

실질적인 물-장벽 특성(water-barrier property)을 갖는 수성 겔 조성물로서, 상기 겔은,

- (a) 수용성 중합체;
- (b) 치료학적 유효 농도의 폴리코사놀 나노입자; 및
- (c) 물

을 포함하고, 상기 겔은 필름 형성 중합체, 피부밀폐형(occlusive) 지방 또는 오일을 포함하지 않고,

상기 (a) 수용성 중합체는 카보폴(Carbopol), 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐피롤리돈, 폴리락트산, 폴리알크릴산, 폴리메타크릴레이트, 폴리에틸렌 글라이콜, 또는 알기네이트, 한천, 키토산, 카라기난, 또는 히알루로난의 천연 생물 중합체 중 어느 하나를 포함하는, 수성 겔 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 수용성 중합체는 카보폴(Carbopol)인, 수성 겔 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 수성 겔 조성물은 대상체에서 피부 질환을 치료하는 것이고,

상기 피부 질환은 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 습진성 피부염, 지루성 피부염, 신경피부염, 욕창, 편평태선, 천포창, 수포상 유사천포창, 수포성 표피박리증, 두드러기, 혈관부종, 맥관염, 홍반, 호산구 증가증, 습진, 루푸스 홍반성 습진, MRSA 감염, 기저 세포 암종, 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 수성 겔 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

제3항에 있어서, 상기 질환은 MRSA 감염인, 수성 겔 조성물.

청구항 9

제3항에 있어서, 상기 질환은 습진인, 수성 겔 조성물.

청구항 10

제3항에 있어서, 상기 질환은 건선인, 수성 겔 조성물.

청구항 11

제3항에 있어서, 상기 질환은 여드름인, 수성 겔 조성물.

청구항 12

제3항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 수성 겔 조성물.

발명의 설명

기술 분야

우선권 주장

본원은 2013년 3월 15일자로 출원된 미국 특허 출원 제61/794,490호(이의 내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 참고로 포함됨)에 대한 우선권을 주장한다.

기술분야

본 발명은 액체 경구 및 중합체 나노 겔 제형에서 메타디콜(Metadichol)(등록상표) 나노 미립자의 새로운 제형에 관한 것이다. 메타디콜(등록상표) 제형(이전에 미국 특허 출원(제12/691,706호)에 기재됨)은 비타민 D 수용체(Vitamin D receptor: VDR)에 대한 역효현제(inverse agonist)로서 거동한다. 본원은 질환을 치료하고 예방하는 방법에 관한 것이고, 인간 신체에서 비타민 D의 활성 형태인 1,25 다이하이드록시 비타민 D₃(칼시트리올)에 의해 관찰된 것을 넘어 치료학적 효과를 연장시킨다.

배경 기술

식이 공급원으로부터 또는 표피에서 7-데하이드로콜레스테롤을 자외선 조사하여 얻은, 비타민 D는 이의 호르몬 형태로 대사된다. 피부의 각질세포는 신체에 대한 비타민 D의 주요 공급원일 뿐만 아니라, 비타민 D를 활성 대사물질로 대사시키는 효소 기계를 보유한다는 점에서 독특하다. 피부의 많은 기능은 비타민 D 및/또는 이의 수용체에 의해 조절되고: 이는 증식의 저해, 투과성 장벽의 형성을 포함하는 분화의 자극, 선천성 면역력의 증대, 모공 주기의 조절 및 종양의 억제를 포함한다.

자외선 방사선에 노출될 때, 표피에서의 세포는 콜레스테롤 관련 스테로이드를 비타민 D 또는 콜레칼시페롤로 전환시킨다. 비타민 D는 적절한 골의 성장에 필수적이다. 비타민 D 합성에 필요한 자외선 방사선(구체적으로, UV-B)은 일광이 높을 때 하루 중 불과 몇 시간 동안 더욱 풍부하게 지구 표면에 도달한다. 이것은 낮은 위도보다 높은 위도에서 지구 표면에 훨씬 덜 도달하고, 구름이 낀 날 또는 겨울 동안 지구 표면에 매우 적게 도달한다. 그렇기는 하지만, 평균의 밝은 피부를 가진 사람은 정오 태양에 대한 단지 1시간의 노출에 의해 수일간의 비타민 D의 가치를 만들고 저장할 수 있다. 높은 위도에서 사는 어두운 피부를 가진 사람은 밝은 피부를 가진 사람보다 비타민 D 결핍증을 훨씬 더 겪을 것이다.

비타민 D의 가장 중요한 공급원은 피부에서의 콜레스테롤에 대한 일광의 작용을 통한다. 비타민 D는 T 세포 반응을 매개하고, 항염증성 특성을 갖고, 카텔리시딘(cathelicidin)에 대한 인간 유전자의 유도에 의해 선천성 면역 반응을 증강시킨다. 카텔리시딘 및 디펜신은 이들이 병원균 세포막의 통합성을 파괴하여 이를 사멸시킬 수 있는 양친매성 구조를 갖는 작은 펩타이드이다. 대부분의 면역 세포 또는 환경과 접촉하고 있는 상피 세포는 이 단백질을 발현한다. 이 펩타이드의 결핍증은 감염에 대한 감수성을 증가시킨다.

비타민 D는 순환계로 진입하고 간으로 수송되고, 여기서 이것은 하이드록실화되어 25-하이드록시비타민 D₃(칼시디올; 비타민 D의 주요 순환 형태)를 형성한다. 신장에서, 25-하이드록시비타민 D₃-1-하이드록실라제 효소는 25-하이드록시비타민 D의 제2 하이드록실화를 촉매화하여, 비타민 D의 가장 강력한 형태인 1,25-다이하이드록시비타민 D₃(칼시트리올, 1알파,25-다이하이드록시비타민 D)를 형성시킨다. 신체에서의 비타민 D의 대부분의 생리학 효과는 1,25-다이하이드록시비타민 D의 활성과 관련된다. 표피에서의 각질세포는 비타민 D를 상피 증식 및 분화를 조절하는 형태인 1,25 다이하이드록시비타민 D₃(Bikle, et al. 1986, Biochemistry.25 (7): 1545-15480)으로 국소로 전환시키는 하이드록실라제 효소를 보유한다. 피부에서, 비타민 D 수용체(VDR)는 이것과

1,25-다이하이드록시비타민 D₃의 결합과 독립적인 다른 역할을 갖는 것으로 보인다. 예를 들어, VDR은 성숙 모낭의 성장 주기를 조절하는 데 있어서 중요하다(Bikle, *et al.*, *J. Bone. Miner. Metab.*, (2010) 28:117-130). VDR에서의 소정의 돌연변이는 마우스(28, 29) 및 인간(30)에서 비정상 모공 재성장 및 독두병(탈모)을 발생시키는 조절이상 유전자 발현을 야기한다. VDR은 또한 피부에서 종양 억제자로서 작용한다. VDR은 이 2개의 다양한 역할을 조절하는 몇몇 인자 중 하나이다. 더구나, 1,25-다이하이드록시비타민 D₃은 피부에서의 강력한 면역 조절제이다.

[0009] **건강한 피부에서의 기능**

[0010] 광 보호 광 손상은 자외선(UV) 광에 의해 유도된 피부 손상을 의미한다. 선량에 따라, UV 광은 DNA 손상, 염증성 반응, 피부 세포 아포토시스(프로그래밍된 세포사), 피부 노화 및 피부암을 발생시킬 수 있다. 주로 실험실내(세포 배양) 연구(Dixon, KM, *et al.*, 2005, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 97(1-2): 137-143) 및 마우스 연구(여기서, 1,25-다이하이드록시비타민 D₃이 조사 전에 또는 직후에 피부에 국소로 적용됨)인 몇몇 연구는 비타민 D가 광 보호 효과를 나타낸다고 밝혔다(Gupta, *et al.*, 2007, *J Invest Dermatol*, 127(3):707-715). 피부 세포에서의 보고된 효과는 DNA 손상의 감소, 아포토시스의 감소, 세포 생존의 증가 및 홍반의 감소를 포함한다. 이러한 효과에 대한 기전은 공지되어 있지 않지만, 하나의 마우스 연구는 1,25-다이하이드록시비타민 D₃이 기저층에서 메탈로티오네인(유리 라디칼 및 산화적 손상을 보호하는 단백질)의 발현을 유도한다는 것을 밝혔다. 비타민 D의 비계농 작용이 광 보호에 기여한다고 또한 가정되었고, 비타민 D의 이러한 효과는 칼슘 채널을 여는 세포 신호전달 캐스케이드를 포함한다. 1,25-다이하이드록시비타민 D₃은 상처 치유 및 조직 보수를 증대시킴으로써 피부에서의 선천성 면역력을 매개하는 것으로 보이는 항미생물 단백질인 카텔리시딘(LL-37/hCAP18)(40, 41)의 발현을 조절한다. 하나의 인간 연구는 정상 상처 치유의 초기 병기 동안 카텔리시딘 발현이 상향 조절된다는 것을 밝혔다(Gombart AF, *Faseb J.*, 2005, 19(9): 1067-1077). 다른 연구는 카텔리시딘이 피부에서 염증을 조절하고(Kratz, G, *et al.*, 2003, *J Invest Dermatol*, 120(3): 379-389), 신생혈관생성을 유도하고(Kupatt C, *et al.*, *J Clin Invest.*, 2003, 111(11): 1665-1672), 재생피화(상피 장벽을 회복시켜서 환경 노출로부터 기저하는 세포를 보호하는 기능성 장벽을 재확립하는 과정)를 개선한다는 것을 밝혔다. 비타민 D 및 이의 유사체의 활성 형태는 배양된 각질세포에서의 카텔리시딘 발현을 상향 조절하는 것으로 나타났다(Sthale M, 2005, *J Invest Dermatol.*, 124(5): 1080-1082).

[0011] 주사(rosacea)와 같은 질환은 더 낮은 수치의 비타민 D 또는 심지어 국소적 활성인 세린 프로테아제 저해제 및 비타민 D 길항제를 요하여 유해성을 방지한다. 주사에서, 환자는 카텔리시딘 발현 및 처리과정을 차단하는 치료로부터 이익을 받을 것이다. 비타민 D 수용체 유전자에서의 다형이 중증의 주사를 갖는 환자에서 기재되어 있고, 이는 비타민 D₃ 신호전달이 발병에 관여된다는 것을 나타낸다(Jansen T, *et.al*, *J Dermatol* 2004; 31:244-246). 비타민 D₃ 경로의 표적화에 의한 카텔리시딘 발현의 차단은 주사에서 새로운 치료학적 접근법을 나타낼 수 있다. 예로서, 비타민 D 수용체에서의 내재 활성이 없는 비타민 D₃ 유사체는 실험실내 각질세포에서 1,25D₃ 유도 카텔리시딘을 저해하는 것으로 나타났다(Liu P.T, *et.al*, *Science* 2006; 311:1770-1773).

[0012] 건선에서, 카텔리시딘 펩타이드의 차단은 LL-37 발현의 증가, 수지상 세포 활성화 및 피부 염증의 악순환을 파괴할 수 있다. 다시, 각질세포에서의 카텔리시딘을 감소시키는 전략은 비타민 D₃ 신호전달을 표적화할 수 있다. 역설적으로, 오랫동안 비타민 D₃ 유사체는 건선의 치료에 사용되어 왔다. 비타민 D₃ 유사체는 비타민 D 수용체에 결합하여 이를 활성화하고, 따라서 각질세포에서 카텔리시딘을 증가시켜야 하여서 아마도 건선에서 염증을 악화시킨다. 그러나, 반대가 사실이고, 비타민 D 유사체는 국소 건선 치료의 핵심 중 하나를 닮았다. 이것은 피부 염증을 경감시키고 피부 병변 내의 형태학적 변화를 역전시킨다(Lebwohl M, *et.al*, *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:416-430). 피부 선천성 면역 기능에 대한 비타민 D₃ 유사체의 분자 효과의 이해는 결국 또한 더 우수한 치료를 발생시킬 것이다. 요약하면, 비타민 D₃ 신호전달을 통해 카텔리시딘 발현에 영향을 미치는 것은 매우 흔한 피부 질환의 치료에서 새로운 치료 시각을 제공할 수 있다. 그러나, '빛을 받은 비타민'이 표적화될 수 있을 때까지, 이의 안전성 및 이점을 증명하도록 추가의 실험 작업 및 임상 연구가 수행되어야 한다. 종합하면, 현재의 데이터는 건강한 인간 피부에 대한 AMP의 중요성을 압도적으로 지지하지만, 치료학적 용도에 이 정보를 옮기는 중요한 단계가 여전히 수행되어야 한다.

[0013] 습진(Bjorn Hartmann, *et.al*, *Journal of Investigative Dermatology* (2012), Volume 132)은 어린이에서 거의 유행성인 규모에 도달하는 만성 염증성 피부 질환이다. 더구나, 이것은 조절하기 어려운 질환이고, 어린이에서의 이의 발병에 의해, 대개 위축증의 제1 소견이다. 습진의 임상 특징은 건조증 및 태선화를 동반한 가려운 붉은 피부를 포함한다. 과거에, 치료 옵션은 비누와 물을 피하는 것으로 주로 이루어졌다. 이 옵션은 비약리학적

접근법 및 약리학적 접근법 둘 다에 의해 상당히 개선되었다. 그러나, 습진은 여전히 치료 도전과제이다. 새로운 치료 옵션을 개발하는 데 있어서의 문제 중 일부는 기본 과학 정보를 임상 분야로 번역하는 데 있어서의 상대적인 실패이다. 더 새로운 생물학이 이 간극을 메우고 더 큰 성공률을 발생시키도록 돕는 것이 희망된다.

- [0014] 아토피성 피부염(AD)은 선진 공업국에서 과거 몇십 년에 걸쳐 발병률이 증가한 흔한 만성 염증성 피부 질환이다. AD는 면역계, 항미생물 방어 기전 및 상피 장벽 통합성(총체적으로 AD 발생의 위험 및 중증도에 기여함)에서 다양한 결함을 갖는 다인자 이질적 질환이다(J Innate Immun 2011; 3:131-141).
- [0015] 국소 코르티코스테로이드는 수십 년 동안 아토피성 피부염의 치료에 대한 금본위였다. 면역 조절 약물 타크롤리무스(Tacrolimus) 및 피크롤리무스(Picrolimus)의 출현은 40세에서의 이 질환의 치료에서 제1의 주요한 진전을 대표한다. 다양한 다른 치료학적 양상이 연구되었지만, 몇몇이 유리한 효과를 갖는 것으로 밝혀졌고, 어느 것도 국소 코르티코스테로이드의 효능을 능가하지 않았다. 그러나, 덜 중증인 형태의 습진은 일반적으로 국소 스테로이드 또는 면역 조절 약물에 의해 성공적으로 치료되었다.
- [0016] 대부분의 다른 보조 치료가 병증을 완전히 해결하지 못하므로, 스테로이드 내성 습진은 문제를 제시한다.
- [0017] 사마귀는 인간 파필로마바이러스(human papillomavirus: HPV)에 의한 감염에 의해 야기된 피부 및 점막의 양성 증식이다. HPV는 편재하고, 신장 이식 수혜자(renal transplant recipient: RTR)는 가장 흔히 재발하는 감염인 HPV 감염을 결코 완전히 제거할 수 없다. 이 감염은 소정의 피부암, 특히 편평 세포 암종의 발생에 대한 이의 연관성 때문에 중요하다. 정기적인 감시, 일광 회피 및 환자 설명이 조절 전략의 중요한 양상이다. 사마귀는 전통적인 파괴적 양상, 예컨대 액체 질소에 의한 냉동요법, 블레오마이신의 국소 주사, 전기응고, 글루타르알데하이드의 국소 도포, 및 국소 및 전신 인터페론- β 치료에 의해 보통 치료된다[S. Gibbs, et.al, British Medical Journal, vol. 325, no. 7362, pp. 461-464, 2002. 그러나, 이들 치료 양상들에 대한 환자의 관용성이 불량한데, 왜냐하면 이들이 대개는 특히 어린이에서 통증을 야기하고, 때때로 치료 후 상처 또는 색소침착을 야기하기 때문이다. 치료는 균일하게 효과적이지 않고, 사마귀는 특히 삶의 질이 위협받는 면역 손상 환자에서 대개 난치성이다. 조사자들은 국소 활성화 비타민 D에 의해 성공적으로 치료된 오른쪽 집게 손가락 사마귀를 갖는 RTR을 보고하였다(Luciano Moscarelli, et.al, Case Reports in Transplantation Volume 2011, 논문 번호 368623).
- [0018] 탈모(독두병)는 많은 화학요법 프로토콜의 더욱 두려운 부작용이고, 암 치료의 가장 정신적으로 충격적인 양상 중 하나이다. 아직까지, 화학요법 유발 독두병을 억제하기 위한 만족스러운 전략이 당면해 있지 않다. 과거 십년 동안, 화학요법 유발 탈모의 분자 기전의 이해의 약간의 진전은 설치류 모델을 이용하여 성취되었다. 그러나, 화학요법에 대한 인간 모공의 반응의 병리생물학은 대부분 알려져 있지 않다(Vladimir A Botchkarev, Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings (2003) 8, 72-75).
- [0019] 남성형 독두병은 남성에서 가장 흔한 탈모 장애이고, 유전적 인자 및 안드로겐의 말초 작용에 의해 주로 결정된다. 만성 염증과 같은 다른 기전 및 알도스테론, 인슐린 또는 비타민 D와 같은 몇몇 호르몬 또는 비타민은 남성형 독두병의 발병과 연루된다. 임상 병력 및 임상 검사에 의해 남성형 독두병을 진단한다. 미녹시딜(minoxidil) 및 피나스테라이드(finasteride)는 남성형 독두병의 치료에 승인된 주요 약물이다. 남성형 독두병은 심혈관 위험 인자 및 양성 전립선 과형성과 관련된다. 독두병은 인간 및 VDR null 마우스에서 비타민 D 수용체(VDR) 돌연변이의 특징이다. 이 독두병은 모낭 형태발생이 완전할 때까지 모발 주기의 성장기(anagen phase)를 개시하지 못해서 생긴다.
- [0020] 따라서, 초기 모발이 없다면, 이것은 재성장하지 않는다. 각질세포인 모공의 상피 성분에서의 VDR 발현은 모발 주기의 유지에 중요하다. 모발 재성장 VDR의 기능 도메인이 필요한지를 결정하기 위해, 돌연변이체 VDR 전이유전자는 VDR null 마우스의 각질세포로 표적화된다. 리간드 결합을 무효화하는 호르몬 결합 도메인에서의 돌연변이를 갖는 VDR 전이유전자의 각질세포 특이적 발현은 VDR null 마우스에서의 정상 모발 재 성장을 회복시키지만, 핵 수용체 동시활성자 동원을 손상시키는 활성화 기능 2 도메인에서 돌연변이를 갖는 VDR 전이유전자는 부분 구제를 발생시킨다. 핵 수용체 동시저해제 헤어리스(Hairless)에서의 돌연변이는 또한 인간 및 마우스에서의 독두병과 관련된다. 헤어리스는 VDR에 결합하여, 전사 억압을 발생시킨다. VDR 돌연변이는 헤어리스 상호작용 또는 전사를 억압하는 이의 능력에 영향을 미치지 않는다. 이 연구는 모공에 대한 VDR의 효과가 리간드 독립적이고, 이 핵 수용체의 새로운 분자 및 세포 작용을 시사한다고 나타낸다(Kristi Skoriya, et.al, Molecular Endocrinology 19: 855-862, 2005).
- [0021] 이전의 보고는 모낭에 대한 비타민 D의 효과를 기술하였다. VD3의 국소 예비치료는 화학요법 유발 독두병의 마

우스 모델에서 모발 재생장을 증대시킨다(Paus R, et.al, Cancer Res 1996; 56:4438-4443). 핵 비타민 D 수용체(VDR)-놀-돌연변이체 마우스는 독두병 및 부족한 수염(whisker)을 발생시키는 것으로 보고되었지만, 이 마우스는 출산 후 이유 전까지 정상 모발을 가졌다(Li YC, et.al, Proc Natl Accad Sci USA 1997; 94: 9831-9835). 이것은 이 마우스가 모발의 정상 제1 코트를 발생시킬 수 있지만, 출산 후 모발 주기를 조절할 수 없다는 것을 제시한다. 인간에서, VDR 코딩 유전자에서의 돌연변이는 독두병과 함께 유전성 비타민 D 내성 구루병을 야기하는 것으로 공지되어 있다[Miller J, et.al, J Invest Dermatol 2001; 117:612-617; Zhou Y, et.al, J Bone Miner Res 2009; 24: 643-651]. 더욱이, VDR이 리간드 독립적인 모공 항상성을 유지하는 것으로 나타났고, VDR에 의한 새로운 핵 수용체 동시조절자의 동원이 모공 항상성의 유지에 필요하다는 것을 제시한다(K. Skorija, et.al, Mol. Endocrinol. 19 (4) (2005) 855-862).

[0022] 14명의 환자의 1상 임상실험은 화학요법 유발 독두병의 예방에서의 국소 칼시트리올에 대한 효능을 나타내지 못했다(Hidalgo M, et.al, et.al: Anticancer Drugs 10:393-395, 1999). 화학요법 유발 독두병을 방지하기 위한 국소 토피트리올(칼시트리올, 1,25-다이하이드록시비타민 D₃)의 1상 임상실험. 비타민 D₃ 내성이 독두병에서 또한 역할을 할 수 있다고 제안되어 있다(Hochberg Z, et.al, Am J Med 77:805-811, 1984).

[0023] 세계 질환 부담(Global Burden of Disease: GBD) 연구(2010년)(Roderick J Hay, ET.AL, Journal of Investigative Dermatology(2013년 10월 28일))는 187개의 국가에 대해 1990년부터 2010년의 피부 질환의 15개의 카테고리가 원인일 수 있는 GBD를 예측하였다. 세계 수치에서, 피부 병증은 치명적이지 않은 질환 부담의 4번째의 원인이다. 이전에 사용된 것보다 많은 데이터를 이용하여, 이 질환으로 인한 부담이 고소득 국가 및 저소득 국가 둘 다에서 막대하다. 이 결과는 미래의 세계 건강 전략에서 시급한 문제로서 피부 질환 예방 및 치료를 포함시킬 것을 강하게 주장한다.

[0024] DBP에 의해 결합된 순환하는 1,25 다이하이드록시 D₃(D 결합 단백질)은 핵 비타민 D 수용체(VDR)의 발현을 통해 호르몬을 보유하는 비타민 D 표적 세포에 전신으로 전달될 수 있다. 장내 상피 세포 및 조골세포는 VDR(비타민 D 수용체) 발현의 주요 부위를 나타내고, 여기서 수용체는 1,25 다이하이드록시 D₃의 작용을 매개하여, 각각 장내 칼슘 및 포스페이트 흡수를 증대시키고 골격 미네랄을 개형시킨다(Haussler, et al., 2013, *Calcif Tissue Int*, 92:77-98). 1,25D가 점유할 때, VDR은 레티노이드 X 수용체(retinoid X receptor: RXR)와 상호작용하여, 1,25D가 직접 제어하는 유전자의 구역에서 비타민 D 반응성 구성요소에 결합하는 이중이합체를 형성한다. 동시 활성화자 또는 동시억제자의 복합체의 동원에 의해, 리간드 활성화 VDR-RXR은 골격 및 칼슘 항상성을 가져오는, 신호전달 장내 칼슘 및 포스페이트 흡수를 포함하는, 비타민 D의 전통적인 기능을 전파시키는 유전자 코딩 단백질의 전사를 조절한다. 비타민 D 유사체에 고안된 질환 표적은 적절하게 골 미네랄 동원에 의한 골다공증, 주세포 과형성 차단 및 PTH 유전자 전사를 감소시키는 속발성 부갑상선 기능 항진증, 자가면역 질환, 예컨대 건선 및 천식, 장기 이식 거부, 양성 전립선 과형성, 불수의 방광 조절, 레닌 생합성의 억제에 의한 혈압 조절, 체장 세포 기능에 대한 영향에 의한 1형 당뇨병 및 인슐린 분비, 사이클로옥시게나제-2(COX-2) 저해를 통한 항염증성 사건, 및 유방, 전립선 및 대장과 같은 다양한 세포주에 대한 확립된 증식방해 및 분화촉진 효과를 통한 암을 포함한다(Pike, et al., 2012, *Rev Endocr Metab Disord*, 13:45-55).

[0025] 이러한 방식으로, 1,25 다이하이드록시 D₃은 어린이에서는 구루병을 예방하고 성인에서는 골연화증을 예방하면서 개형을 통해 골을 강화시키는 이의 2개의 주요 기능을 발생시킨다. 따라서, 비타민 D가 골 석회화에서 직접적인 역할을 갖지 않지만, 이것은 적합한 양의 칼슘 및 인 미네랄의 공급을 담당한다.

[0026] 과량의 신장 1,25 다이하이드록시 비타민 D₃은 VDR을 발현하는 다수의 세포 유형, 특히 피부, 면역계의 세포, 대장, 체장, 및 맥관구조에서 또한 국소로 생성될 수 있다. 1,25 다이하이드록시 D₃-VDR의 국소 효과의 중요성은 완전히 정의되지 않지만, 비타민 D가 아마도 다른 조절자와 협력하면서 면역 조절, 항미생물 방어, 생체이물 해독(xenobiotic detoxification), 항암 작용, 인슐린 분비의 조절 및 심혈관 이점을 발휘하는 것으로 보인다(Hussler, et al. 2013, *Calcif Tissue Int*, 92:77-98).

[0027] 비타민 D의 생물학적 활성 형태인 1,25-다이하이드록시콜레칼시페롤, 즉 칼시트리올은 세포 내에서 VDR에 대한 결합을 통해 작용하는 세코스테로이드이다. VDR은 비결합 상태로 호르몬 없이 핵 및 세포질에 있는 것으로 제시되었다. VDR은 여러 형태의 콜레칼시페롤에 결합하지만, 1,25-다이하이드록시콜레칼시페롤에 대한 이의 친화도는 25-하이드록시콜레칼시페롤의 거의 1,000배이다(Hewisson, et al., 2012, *Plos One*, Volume 7, Issue 1,e30773).

[0028] 비타민 D의 활성 호르몬 형태인 칼시트리올은 또한 세포 증식 및 분화, 및 면역 기능과 같은 중요한 기능을 조

절하기 위해 VDR을 통해 작용한다. 칼시트리올은 세포 성장에 대해 이상 효과(biphasic effect)를 갖고, 여기서 생리학적 용량은 세포 증식을 자극하고, 높은 약물학적 용량은 세포 성장을 저해한다. 칼시트리올 및 이의 유도체는 종양 성장을 방해하고 아포토시스를 유도하고 악성 세포의 분화를 자극함으로써 암의 치료에서 유용성을 갖는 것으로 생각된다. 현재의 칼시트리올 유도체는 암 성장을 저해하기 위해 많은 투약량으로 투여된다. 불행하게도, 이러한 많은 투약량은 혈청 칼슘의 독성 수치를 야기한다.

[0029] 추가로, 예를 들어 건선, 암 또는 면역학적 장애에 대한 치료학적 효과를 얻는 데 필요한 높은 용량 때문에 고칼슘혈증으로 인한 심각한 부작용이 발생하므로, 칼슘 대사에 대한 이 호르몬의 강력한 효과에 의해 1,25-다이하이드록시콜레칼시페롤의 치료학적 가능성은 심각하게 제한된다. 세포 성장을 저해하기 위해, 현재의 방법론은 이러한 높은 약물학적 투약량에 의해 야기된 칼슘 독성을 특이적으로 경감시키는 치료와 비타민 D 유도체의 조합을 이용한다.

[0030] 비타민 D 및 이의 유사체는 비정상 세포 증식 또는 종양 성장을 저지하는 데 잠재적으로 유용하지만, 장내 칼슘 흡수 및 골 칼슘 재흡수를 자극함으로써 혈중 칼슘 수치를 상승시키는 강력한 칼슘혈증 물질이라는 단점을 갖는다. 따라서, 핵 수용체 효현제, 길항제 또는 역효현제로서 잠재적 기능의 균형을 이루고 동시에 고칼슘혈증 및 저인산혈증에 대한 계속적인 감시에 의해 조직 특이성 및 충분한 대사 안정성을 유지시키는, 비타민 D의 선택적 분자 변형의 필요가 존재한다. 따라서, 현재의 초점은 약한 칼슘혈증 효과 및 광범위한 치료학적 창을 갖는 새로운 비타민 D 유도체 또는 유사체에 관한 것이다. 이것 및 다른 목적 및 이점, 및 추가의 본 발명의 특징은 본 명세서에 제공된 상세한 설명으로부터 당해 분야의 당업자에게 명확할 것이다.

[0031] VDR 유사 활성을 갖는 화합물은 당해 분야에 공지되어 있고, 효현제 및 길항제로서 다양한 미국 특허 및 과학 간행물에 기재되어 있고; 인용 특허는 효현제로서 미국 특허 제6,689,922호, 미국 특허 제7,101,865호, 미국 특허 제7,595,345호, 미국 특허 제7,566,803호, 미국 특허 제7,659,296호, 미국 특허 제7,750,184호, 및 길항제로서 미국 특허 출원 제10/481,052호, 미국 특허 제7,361,664호, 미국 특허 제7,915,242호, 미국 특허 출원 제12/266,513호, 미국 특허 출원 제10/774,843호를 포함한다. 다양한 질환 및 병증과 관련된 증상을 치유하거나 경감시키기 위해, 인간을 포함한 포유동물을 치료하는 데 VDR 유사 활성이 유용하다고 일반적으로 공지되어 있고 당해 분야에서 수용된다.

[0032] VDR 리간드(비타민 D 및 이의 유도체)는 다양한 생물학적 시스템에서 세포 증식 및 분화에 대한 효과를 포함하여 광범위한 활성을 갖는 것으로 공지되어 있다. 이 활성은 비타민 D 유도체가 피부학적 장애 및 암을 포함하는 다양한 질환의 치료에서 유용하게 한다. 선행 기술은 비타민 D 유사 생물학적 활성을 갖는 매우 많은 수의 화학 화합물을 개발하였고, 이러한 화합물을 기술하는 방대한 특허 및 화학 문헌이 존재한다(Schrager, *et al.* 2009, *JABFM*, 9, Vol. 22, No. 6).

[0033] VDR의 중요성은 칼시트리올에 의한 세포의 치료의 전에 및 후에 VDR에 결합된 게놈 DNA의 단편을 단리함으로써 라마고팔란(Ramagopalan) 등(2010: *Genome Research*, 20:1351)에 의해 입증되었고, 이후 DNA 단편은 서열 분석되었다. 서열을 게놈으로 다시 맵핑함으로써, VDR 결합의 2,700개 초과 부위를 확인하였고, 이들 중 다수는 비타민 D가 인간에게 얼마나 중요한지 및 비타민 D가 작용하는 매우 다양한 생물학적 경로를 단지 나타낸다.

[0034] 효현제 또는 심지어 "슈퍼 효현제" 활성의 발견이 공지되어 있지만, 전사촉진(transactivation)의 유도를 방지하기 위한, VDR-RXR-DVRE 작제물 내의 VDR LBD의 길항제 입체형태를 선택적으로 안정화시키는 리간드는 또한 잠재적 치료학적 가치를 갖는다. VDR에 대한 비타민 D 유사체의 친화도의 정도는, 변형된 전사 결과를 갖는 상이한 VDR 입체형태를 생성하기 위해, 리간드 결합 도메인에서의 특이적 접촉 부위와의 이의 정렬보다 덜 중요한 것으로 보인다. 지속적인 혈장 수치, 원하는 전사촉진 효력 및 세포 특이성을 유지하면서 고칼슘혈증 부작용을 최소화하거나 제거하기 위한 목표로 이미 합성된 3000개의 비타민 D 관련 화합물이 보고되어 있다. 많은 비타민 D 유사체는 결합 친화도를 제한하고 효현제 또는 길항제로서의 이의 기능, 질환 변경 가능성 및 결국 고유한 임상 가치를 결정한다.

[0035] 불행하게도, 비타민 D 유사 활성을 갖는 화합물(예를 들어, 칼시트리올)은 또한 치료학적 용량 수치에서 고칼슘혈증을 포함하는 다수의 원치않는 부작용을 야기한다. 이 부작용은 질환을 치료하는 데 있어서 비타민 D의 수용성 및 이용성을 제한한다. VDR의 공지된 역효현제가 없고, 메타디콜(등록상표)이 이 종류 중 처음이다.

발명의 내용

[0036] 본 발명의 화합물은 소정의 질환 또는 병증의 치료 또는 예방에 투여되는 비타민 D의 소정의 원치않는 부작용을

예방하는 데 유용하다.

- [0037] 본 발명은 추가로 수용체 부위에서 활성의 기초 수치를 유지시키기 위해 포유동물을 포함하는 생물학적 시스템에서 상기 수용체 부위에 대한 결합에서의 비타민 D 수용체(VDR) 역효현제의 용도에 관한 것이다.
- [0038] 본 발명의 특정한 일 양상에서, 인간에서의 병리학적 병증을 치료하는 방법이 제공된다. 치료된 병증은 VDR 수용체 활성과 관련된다. 이 방법은 VDR 수용체 또는 이의 하위유형에 결합할 수 있는 VDR 역효현제를 인간에게 투여하는 것을 수반한다. 역효현제는 포유동물에서의 병리학적 병증에 대해 치료학적 이익을 제공하도록 약제학적으로 효과적인 양으로 투여된다.
- [0039] VDR 역효현제는 인간에게 내부로, 즉 장내 삼관으로 또는 식품 또는 물 혼합으로 또는 비경구로, 예를 들어 복강내로, 근육내로, 피하로, 및 또한 다양한 피부 질병 및 질환을 치료하기 위해 국소로 도포될 수 있는 겔로서 투여될 수 있다.
- [0040] 국소 도포를 위한 본 발명의 특정한 일 양상에서, 투명 겔은 카보폴(등록상표) 중합체(루브리졸(Lubrizol)의 등록상표) 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)(폴리비닐 피롤리돈(PVP)), 폴리락트산(PLA), 폴리아크릴산(PAA) 폴리메타크릴레이트(PMA) 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 또는 천연 생물중합체, 예컨대 알기네이트, 키토산, 카라기난, 히알루로난 및 카복시메틸 셀룰로스(CMC)와 같은 상업용 구입품 중 임의의 하나와 함께 치료제 메타디콜(등록상표)에 이루어진다.
- [0041] 이 예에서 겔 및 이의 도포는 0.5% 내지 1%의 이전에 기재된 액체 나노 입자(미국 특허 출원 12/691706)를 0.5 중량% 내지 1중량%의 카보폴(등록상표)(루브리졸 코포레이션 파마슈티컬(Lubrizol Corporation Pharmaceutical bulletin) 공보 22판: 2011년 5월 31일)과 30-35°C에서 신속히 교반하고 혼합하여 이루어지고, 국소 용도에 준비된 0.5% 내지 1%의 활성 나노 입자 성분을 함유하는 투명 겔을 생성시킨다.
- [0042] 투여 경로에 대한 유일한 요건은 이것이 겔을 사용하여 경구를 통해 또는 국소로 표적 조직에 효현제의 전달을 허용해야 한다는 것이다. VDR 역효현제는 부형제와 함께 제형화된다.

도면의 간단한 설명

- [0043] 도 1은 본 발명의 소정의 예시적인 화합물에 대한 모든 1,25, 다이하이드록시 비타민 D₃(천연 효현제) 및 비타민 D에 대한 시험 화합물의 VDR 전사촉진 검정의 결과를 나타낸 도면;
- 도 2는 말라리아 검정의 결과를 나타낸 도면;
- 도 3은 여드름 환자에서의 겔 치료의 치료의 결과를 나타낸 도면;
- 도 4는 메타디콜 겔에 의한 습진 환자의 치료의 결과를 나타낸다. 환자의 머리에 습진이 있다. 사진에서의 숫자는 상기 일 또는 주에 대한 피부의 상태를 나타낸 도면;
- 도 5는 메타디콜 겔에 의한 습진 환자의 치료의 결과를 나타낸다. 환자의 팔에 습진이 있다. 사진에서의 숫자는 상기 일 또는 주에 대한 피부의 상태를 나타낸 도면;
- 도 6은 신경절을 갖는 환자의 겔 치료의 결과를 나타낸 도면;
- 도 7은 불명의 병인의 발진이 발생한 환자의 다리에서의 겔의 치료의 결과를 나타낸 도면;
- 도 8은 개방 피부 종양 감염으로 발전한 지방종을 갖는 개에서의 겔의 치료를 나타낸 도면;
- 도 9는 메타디콜 겔에 의해 치료된 MRSA 감염 환자의 손가락 감염의 치료를 나타낸 도면;
- 도 10은 안검 하 및 얼굴의 겔에 의한 환자의 피부 치료를 나타낸 도면;
- 도 11은 손에 깊은 상처를 갖는 환자의 메타디콜 겔 치료를 나타낸 도면;
- 도 12는 허의 진균 감염으로 고생하는 환자의 메타디콜 겔 치료를 나타낸 도면;
- 도 13은 건선을 갖는 환자의 메타디콜 겔 치료를 나타낸 도면;
- 도 14는 피부 발진을 갖는 환자의 메타디콜 겔 도포를 나타낸 도면;
- 도 15는 대머리 사람에 대한 메타디콜 겔 도포 및 4개월에서의 모발 성장을 나타낸 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044]

도입부

[0045]

본 발명은 새로운 VDR 역효현제인 메타디콜(등록상표)을 제공한다. 이 유형의 수용체는 약제학적 산업의 가장 중요한 표적 중 하나이고, 상당한 치료학적 작용을 갖는 많은 약물은 역효현제인 것으로 밝혀졌다. 본 명세서에서 제공된 VDR 역효현제는 우수한 친화도로 VDR에 결합하는 것으로 나타났다. 추가로, 역효현제는 비타민 D 수용체와의 결합에 의해 유전자 전사 및 세포 성장을 조절할 수 있다.

[0046]

메타디콜(등록상표)은 본 발명자들이 변화무쌍 효현제로서 기술한다는 결과에 더 기초할 것이다. 단어 변화무쌍(protan)은 형상을 변화시킬 수 있는 그리스어 프로테아스(Proteas)로부터 유래한다. 이 개념은 케나킨(Kenakin) 등(FASEB J. 2001, Mar: 15(3): 598-611)에 의해 제안되었고, H₃ 히스타민 수용체에 의해 그바호우(Gbahou) 등에 의해 입증되었다(Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 2003, 100, 11086-11091). 이 개념에 따르면, GPCR은 불활성 입체형태 및 활성 입체형태를 채택하는 알로스테릭 단백질이다. 평형에서, 수용체의 활성 형태가 자발적으로 발생하여 구성적 활성을 발생시킬 수 있다. 효현제는 또한 이를 촉진할 수 있다. 역효현제는 수용체의 불활성 형태를 촉진하고 구성적 활성을 감소시킨다. 변화무쌍 아고니즘(agonism) 배후의 이유는, 효현제가 구성적으로 형성된 것보다 낮은 효능의 활성 상태를 생성시키는 경우, 리간드가 역효현제로서 작용할 것이라는 것이다. 그러나, 구성적 활성의 부재시, 리간드는 효현제로 전환될 것이다.

[0047]

비결합 상태에서, 수용체는 기능상 침묵하고 이는 대부분의 경우에 사실이다. 그러나, 일부 수용체 시스템은 실험상 과발현의 결과로서 또는 돌연변이의 결과로서 구성적 활성을 나타낸다. 이 수용체는 효현제의 부재 하에 활성이다. 역효현제는 이 구성적 활성을 저해할 것이다. 최근의 연구는 역효현제의 아주 흥미로운 작용을 입증하였다(Ijzerman, et al., 2000, *British Journal of Pharmacology*, 130:1-12). 이것이 수용체의 구성적 반응을 차단할 뿐만 아니라 7개의 막관통 수용체 신호전달 및 수송을 활성화하고 조절하는 것으로 나타났다(Dupre, et al., 2004, *Biochem. Cell Biol.*, 82(6): 676-680). 수용체가 리간드 없이 홀로 활성화하고 작용하는 경우, 수용체는 구성적 활성이라 말해진다.

[0048]

기초 수용체 신호전달은 수용체의 일정한 낮은 수치의 활성의 상태를 나타낸다. 이는 주로 생존을 가능하게 하는 수용체의 경우에 보인다. 예를 들어, 성장 호르몬 수용체는 혈액 중의 성장 호르몬 및 인슐린 유사 성장 호르몬과 같은 낮은 수치의 리간드의 존재에 따라 달라지는 기초 수치의 활성을 갖는다. 이 활성의 제거는 세포사를 야기한다. 따라서, 세포가 생존하기 위한 기초 수치의 수용체 활성이 있어야 한다. 기초 수용체 활성 및 구성적 활성의 이점은 이러한 수용체를 갖는 세포의 조절이 더 정확할 수 있다는 점이다.

[0049]

예를 들어, 세포의 기능이 감소해야 할 때, 신체는 구성적 활성 수용체의 경우에 역효현제를 분비하거나, 기본적으로 활성인 수용체에 대해 리간드의 생성을 감소시킬 수 있다. 수용체가 기본적으로 활성이므로, 조절은 음성 및/또는 양성, 즉 방향 둘 다에서 일 수 있다(Ijzerman, 2006, *Trends Pharmacol Sci*, 27:92-6).

[0050]

이 역효현제는 암과 같은 비정상 세포 성장의 치료 및 재발성 암의 예방에 사용될 수 있다. 본 발명의 바람직한 일 실시형태는 상승한 PSA 수치의 치료학적 치료를 위해, 페리틴 수치의 감소, RDW 적혈구 분포폭의 감소, 고지혈증에서 Apo (a)의 증가 및 Apo (b) 단백질 수치의 감소, MDS(골수형성부전증 증후군) 환자의 치료, 헤모글로빈 및 혈소판 수의 증가, 및 호중구, 림프구 및 단핵구의 정상화, 및 요산 및 리포단백질(a) 수치의 감소, 및 신장 환자에서의 TSH 수치(갑상선 자극 호르몬)(및 그레이브 및 하시모토 질환 및 다른 자가면역 질환에서 관찰되는 갑상선 글로불린 항체(TgAb) 및 갑상선 퍼옥시다제 항체(TPOAb) 수치)의 감소, 및 빌리루빈의 높은 수치의 큰 감소, 및 부갑상선 호르몬의 조절, 및 칼슘 및 인 및 칼륨 수치의 정상화에 있어서 VDR 역효현제를 이용한다. 본 발명의 VDR 역효현제는 다른 유형의 병증 또는 질환, 예컨대 류마티스성 관절염, 골수 질환, 전립선암, 결장암, 백혈병, 뇌암, 원발성 또는 전이성 흑색종, 신경교종, 원발성 부갑상선 기능 항진증, 건선, 신장 결석 및 감염 질환(예를 들어, 말라리아)(이들로 제한되지는 않음)의 치료학적 치료 및/또는 예방학적 예방에 또한 사용될 수 있다. 더욱이, 이 유도체가 부갑상선 호르몬 분비를 저해하므로, 이것은 신부전을 앓고 있는 환자에서 골 질환 및 혈관 석회화를 야기하는 속발성 부갑상선 기능 항진증의 치료에 효과적인 것으로 고려된다.

[0051]

정의

[0052]

달리 기재되지 않은 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 일반적으로 본 발명이 속하는 당해 분야의 당업자가 보통 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0053]

예방학적 또는 치료학적 목적을 위해 방법 및 제형을 사용할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 용어 임의의 질환 또

는 장애를 "치료하는" 또는 이의 "치료"는 질환 또는 장애를 경감시키는 것(즉, 질환 또는 이의 임상 증상 중 적어도 하나를 정지시키거나 감소시키는 것)을 의미한다. 다른 실시형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 대상체에 의해 구분 가능하지 않을 수 있는 적어도 하나의 신체 매개변수를 경감시키는 것을 의미한다. 또 다른 실시형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 신체 매개변수의 안정화 또는 근절), 생리학적으로(예를 들어, 신체 매개변수의 안정화 또는 근절) 또는 둘 다로 질환 또는 장애를 저해하는 것을 의미한다. 또 다른 실시형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 의미한다.

[0054] "치료학적 유효량"은 본 발명의 방법을 언급할 때 "효과적인 양"과 본 명세서에서 상호 교환되어 사용된다. 메타디콜(등록상표) 투약량을 언급하면서 사용될 때, 이 용어는, 특정한 약물학적 반응의 치료를 필요로 하는 상당 수의 대상체에서 폴리코사놀이 투여되는, 특정한 약물학적 반응을 제공하는 투약량을 의미한다. 특정한 경우에 특정한 대상체에게 투여되는 "치료학적 유효량"은 특정한 질환에 치료되는 환자의 100%에 효과적이지 않을 수 있고, 당해 분야의 당업자에 의해 이 투약량이 "치료학적 유효량"으로 생각되더라도, 본 명세서에 기재된 질환을 치료하는 데 항상 효과적이지는 않을 것이라는 것이 강조된다. 폴리코사놀 투약량이 특정한 경우에 경구 투약량으로서 또는 혈액 중에 측정되는 약물 수치를 참조하여 측정되는 것으로 추가로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 용어 "개체", "대상체" 및 "환자"는 포유동물, 예를 들어, 인간과 같은 동물을 의미하도록 상호 교환되어 사용된다.

[0055] **조성**

[0056] **메타디콜(등록상표) 나노 겔**

[0057] 개발도상국에서의 연령 집단은 골다공증 및 골 전이와 같은 근골격 질환을 증가시켰다. 치료되지 않으면, 많은 골 질환은 쇠약하게 하는 통증을 야기하고 암의 경우에는 사망을 야기한다. 많은 잠재적 약물은 질환을 치료하는 데 효과적이지만, 클리닉에서 이의 효능을 막는 부작용을 발생시킨다. 그러나, 골 및 피부는 무기 고체의 독특한 환경을 제공하고, 이 고체는 이환 조직에 약물을 효과적으로 표적화하기 위해 조사될 수 있다. 약물 보유 수용성 중합체에 대한 골 표적화 모이어티의 통합에 의해, 이환 부위의 페이로드(payload)는 부작용이 감소하면서 증가할 수 있다.

[0058] 나노미터 크기의 중합체 하이드로겔, 나노 겔 및 하이드로겔 나노 입자(NP; 1 내지 1000nm의 크기)는 천연 또는 합성의 양친매성 또는 친수성 다중 이온 중합체로 이루어진 팽윤 네트워크이다. 나노 겔은 이의 독특한 특성 때문에 전달 시스템으로서 가능성을 갖는 유망한 다기능 중합체 NP이다. 이것은 조정 가능한 화학 및 물리 구조, 플렉시블 나노 크기, 다가 접합체에 대한 넓은 표면적, 높은 함수량, 생체적합성(biocompatibility), 로딩 능력, 안정성, 특이적 세포 및 특이적 세포 구획을 표적화하는 능력, 면역 조절 특성, 및 환경 인자에 대한 반응성을 포함한다(Oh JK, *et al.*, *Prog Polym Sci*, 2009, 34:1261-82; Oh JK. *et al.* 2010, *Can J Chem*, 88:173-84; Hubbell JA, *et al.*, *Nature*, 2009, 462:449-60).

[0059] 나노 담체가 체액으로의 주사 시 특정한 부위로 전달되어야 하므로, NP의 화학 및 물리 특성을 조절하는 것의 가능성은 세망내피계, 신장 사구체를 통한 청소, 및 상이한 장기에서의 비특이적 축적과 같은 주요한 생물학적 장벽을 극복하는 데 가장 도움이 될 수 있다. 나노 겔은 여전히 새롭고 신속히 개발되는 재료의 그룹이고, 많은 분야, 특히 약학, 의학 및 농업에서 광범위한 적용을 얻는다. 예시적인 하이드로겔은 수불용성 중합체가 다량의 물을 흡수할 때 제조된 물질이거나, 이것은 단순히 수 팽윤 중합체 네트워크이다.

[0060] 용어 겔 및 하이드로겔은 중합체 가교결합된 네트워크 구조를 기술하도록 식품 및 생체재료 과학자에 의해 상호 교환되어 사용된다. 하이드로겔 중의 함수량이 수 퍼센트 내지 99% 초과일 수 있지만, 하이드로겔은 고체의 특성을 보유한다(Truong N., *et al.*, 2002, *Biomaterials*, 23:4307, Glyn O Phillips, *et al.*, 2011, *Hydrogels: Methods of Preparation, Characterization and Applications*, Progress in Molecular and Environmental Bioengineering - From Analysis and Modeling to Technology Applications, *Angelo Carpi (Ed.)*, ISBN: 978-953-307-268-5, InTech).

[0061] 이의 높은 물 흡수 능력 및 생체적합성으로 인해, 이 겔은 상처 드레싱, 약물 전달, 농업, 위생 패드, 및 경피 시스템, 치과 재료, 임플란트, 주사용 중합체 시스템, 안과용 적용, 하이브리드형 장기(캡슐화된 살아 있는 세포(하기 표 1))에서 사용된다. 이것은 몇몇 열거하자면 상처 관리, 약물 전달, 치과 재료, 조직 엔지니어링 임플란트 및 주사용 중합체 시스템에서 사용된다(Vinogradov SV, *et al.*, 2009, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, 48:5418-5429).

표 1

치료학적 모이어티	중합체
인슐린	N-비닐 피롤리돈 메타크릴아마이드 및 이타콘산의 삼중중합체
카페인	폴리 다이메틸아미노에틸메틸아크릴레이트
캄프토테신	폴리에틸렌 글라이콜
칼시토닌	폴리메틸아크릴산과 폴리에틸렌 글라이콜의 공중합체
케토프로펜	양이온성 구아 검과 아크릴산 중합체의 공중합체
인간 성장 호르몬	알파-아미노 오메가 메틸 폴리에틸렌 글라이콜을 갖는 폴리 오가노포스파젠
아데노크롬(혈액 응고제)	폴리-PNIPA와 폴리 PNIPA-코-AA의 공중합체
단백질 및 캡타이드	폴리엡실론 카프로락톤-코-락타이드-폴리에틸렌 글라이콜: 키토산
5-플루오유라실	폴리-PNIPA와 폴리-PNIPA-코-AA의 공중합체
인슐린	NIPAAm-코-AAm
질 살균제	NIPAAm-코-AAm

[0062]

[0063]

나노 겔은 여러 분야, 예컨대 감지 진단학 및 바이오엔지니어링에서 용도가 발견되지만, 이의 가장 큰 영향은 약물 전달의 분야에 있다. 나노 겔 및 다른 나노 크기의 약물 전달 시스템은 마크로 크기의 것에 비해 여러 이점을 갖는다. 나노 겔은 또한 갑작스런 방출을 요하는 시스템에서 본래 유용할 수 있다. 벌크 약물 전달 시스템과 달리 나노 시스템은 세포에 진입하여 약물을 전달할 수 있고, 세포내 신호에 반응하도록 설계될 수 있다(S. Thayumanavan, *et al.* 2912, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 836-851).

[0064]

하기 표는 치료제에서의 하이드로겔의 몇몇 적용을 나타낸다(Kohli, *et al.*, *Scientific Research and Essay*, 2009, 3(11): 1175-1183).

[0065]

수성 매질 중에 분산된 채, 팽윤 나노 겔 네트워크는 연질이고 상당한 용적의 물을 캡슐화할 수 있다. 생물학적 물질 및 약물은 그 물질과 중합체 매트릭스 사이의 상호작용을 포함하는 자발 과정을 통해 나노 겔로 로딩되어, 높은 분산 안정성을 갖는 친수성 입자를 형성할 수 있다. 나노 겔은 생체내 분해로부터 생물학적 분자를 물리적으로 보호할 수 있고, 작은 약물로부터 바이오 거대분자에 이르는 많은 유형의 활성 분자에 대해 임상 전에 조사되었다. 물 보유 능력 및 투과성은 하이드로겔의 가장 중요한 특징적인 특징이다(S.Vinogradov, *et al.*, *Nanomedicine*, 2010, 166, 5(2)).

[0066]

따라서, 본 발명은 피부 및 국소 도포를 위한 중합체 하이드로겔 제형으로서, 미국 특허 출원 제12/691,706호(2010년 8월 26일 공개)에 기재된 바와 같은, 화합물 또는 화학식을 제공한다. 건선, MRSA 감염 및 아토피성 피부염(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 피부 질환을 예방하고/하거나 치료하고, 상기 제형을 이용한 비정상 신생혈관생성 및 과형성을 수반하는, 주름 및 노화 피부의 외관의 감소, 피부 색상의 개선, 광 손상 피부의 치료, 모발의 성장, 피부의 광채 및 투명도 및 손질의 개선, 및 전반적으로 건강하고 어려보이는 피부 외관을 발생시키는 항노화 이익을 제공하기 위한 조성물 및 방법이 본 명세서에 기재되어 있다.

[0067]

생물학적 활성, 투여 방식

[0068]

상기 기재된 바대로, 본 발명의 화합물은 VDR 수용체의 역효현제이다. 이는 본 발명의 화합물이 천연 수용체 1,25 다이하이드록시 비타민 D₃과 동일한 부위에 결합한다는 것을 의미한다. 이상적으로는 억제되거나 경감되는 바람직하지 않은 부작용의 부위 및 성질에 따라, 본 발명에 따라 사용되는 화합물은 VDR 수용체의 역효현제일 수 있다.

[0069]

화합물은 본 발명에서 유용성을 갖는 VDR 역효현제로서 자격을 갖추기 위해 전사촉진 검정에서 VDR 수용체를 통해 리포터 유전자를 상당히 활성화하지 않아야 한다. 마지막으로 말하지만 중요한 것으로, 화합물은 결합된 수용체 하위유형의 역효현제로서 작용할 수 있도록 리간드 결합 검정에서 VDR 수용체 하위유형에 결합해야 하고, 단 동일한 수용체는 이 화합물에 의해 상당히 활성화되지 않아야 한다.

[0070]

VDR 전사촉진 검정

[0071]

인디고 바이오사이언시스 인크.(Indigo Biosciences Inc.)(펜실베이니아 컬리지 타운)에 의해 제공된 VDR 검정 키트에 기재된 바대로 VDR 검정을 수행한다. 제조업자의 키트에 규명된 모든 적절한 대조군 및 표준품을

사용한다. 절차는 문헌[Vanden Heuve, *et al.*, *PPAR Res*, 2006, 69612; Vanden Heuve, *Toxicol Sci*, 92:476-489]에 기재되어 있다.

[0072] 테스자르딘스(Desjardins) 등에 의해 기재된 절차(Antimicrob. Agents Chemother. 16, 710-718, 1979); 마틸(Matile) 및 핑크(Pink)에 의해 기재된 절차(In: Lefkovits, I. and Pernis, B. (Eds.) Immunological Methods Vol. IV, Academic Press, San Diego, pp. 221-234, 1990)의 채택을 이용하여 항말라리아 활성을 수행한다.

[0073] 도 1은 본 발명의 소정의 예시적인 화합물에 대해 모든 1,25 다이하이드록시 비타민 D3(천연 효현제) 및 비타민 D에 대한 시험 화합물의 VDR 전사촉진 검정의 결과를 나타낸다. 도 2는 약물 감수성 NF54(미지 기원의 공항 균주) VDR 전사촉진 검정에서 이 실험에서 사용된 P. 팔시파룸(*falciparum*)의 A 균주에 대한 메타디콜(등록상표)의 실험실내 검정의 결과를 나타낸다.

[0074] 절차

[0075] 플라스미드. 핵 수용체의 리간드 결합 도메인을 SV40 프로모터의 조절 하에 효모 전사 인자 Gal4의 DNA 결합 도메인에 융합한다. 리포터 플라스미드는 Gal4 DNA 반응 구성요소(UAS)의 조절 하에 반딧불이 루시페라제 유전자를 코딩한다. 형질감염 효율 조절 벡터는 대부분의 검정(pRL-루시페라제, 프로메가(위스콘신 매디슨))에 포함된다. 모든 플라스미드는 서열분석에 의해 및 양성 대조군의 검사를 통해 검증된다(Tien, *et al.*, 2006; Vanden Heuvel, *et al.*, 2006) Full.

[0076] 길 이 시스템. 핵 수용체의 전장 cDNA는 SV40 프로모터의 조절 하에 있다. 리포터 플라스미드는 MMTV 반응 구성요소의 조절 하에 루시페라제 리포터를 코딩한다. 모든 플라스미드는 서열분석에 의해 및 양성 대조군의 검사를 통해 검증된다.

[0077] 세포 배양 및 전사촉진 검정

[0078] HEK 293-T 섬유아세포(ATCC(버지니아주의 머내서스))를 10%의 소 태아 혈청(FBS(시그마(Sigma)), 0.2mg/ml의 스트렙토마이신 및 200U/ml의 페니실린(김코(Gibco)(뉴욕 그랜드 아이슬란드))이 보충된 고포도당 둘베코 최소 필수 배지(DMEM) 중에 배양한다. 일시적 형질감염 리포터 검정을 위해, HEK 293-T 세포를 리포펙타민 시약(인비트로젠(캘리포니아주의 칼스배드))을 사용하여, 제조업자의 추천 절차를 따라, 10cm 배양 접시에서 대략 80%의 포화도(confluence)에서 HEK 293-T 세포를 사용하여 플라스미드 DNA에 의해 형질감염시킨다. 6시간 후, DNA-리포펙타민 복합체를 제거한다. 밤새 배양 이후, DMSO 중에 시험 화합물을 함유하는 DMEM(10%의 FBS)로 반복한 후 4시간에 배지를 대체한다(0.1%의 최종 농도). 화합물질의 농도는 도면 범례에 기재되어 있다. 치료 16시간 후, 세포를 30분 동안 수동 용해 완충제(프로메가(위스콘신주의 매디슨))에 의해 용해시키고, 루시페라제 이중 리포터 검정 키트(프로메가(위스콘신주의 매디슨)) 및 테칸 제니오프로(Tecan GeniosPro)(리서치 트라이앵글 파크(Research Triangle Park)(노스캐롤라니아)) 및 제조업자의 추천 절차를 이용하여 루시페라제 활성을 측정한다. 정규화 루시페라제 활성의 배수 유도는 비히클 처리 세포에 대해 계산되고, 치료 그룹마다 3개의 독립적인 샘플의 평균을 나타낸다.

[0079] 말라리아: 실험실내 스크리닝 기술

[0080] 기생충 배양; 이 실험에서 사용된 P. 팔시파룸의 A 균주는 약물 감수성 NF54(미지 기원의 공항 균주)이다. 5%의 세척된 인간 A+ 적혈구와 함께, 25mM N-2-하이드록시에틸피페라진-N'-2-에탄-설포산(HEPES), 25mM NaHCO₃, 네오마이신(100U/ml) 및 5g/l의 알부맥스(Albumax)(등록상표) II(지질 농후 소 혈청 알부민, 김코(미국 뉴욕 그랜드 아이슬란드))가 보충된, 0.36mM 히포크산틴을 갖는 RPMI 1640 배지에서 균주를 유지시킨다. 4% CO₂, 3% O₂ 및 93% N₂의 분위기 하에 37°C에서 모든 배양 및 검정을 수행한다. 배양물을 가스 혼합물이 충전된 항온처리 챔버에서 유지시킨다. 계대배양물을 0.1% 내지 0.5%의 기생충혈증에 희석시키고, 배지를 매일 바꾼다.

[0081] 약물 감수성 검정

[0082] 테스자르딘스 등에 의해 기재된 절차(Antimicrob. Agents Chemother. 16, 710-718, 1979); 마틸 및 핑크에 의해 기재된 절차(In: Lefkovits, I. and Pernis, B. (Eds.) Immunological Methods Vol. IV, Academic Press, San Diego, pp. 221-234, 1990)의 채택을 이용하여 항말라리아 활성을 평가한다.

[0083] 스톱 약물 용액을 10mg/ml로 100%의 다이메틸-설폭사이드(DMSO)(공급업자가 달리 제시한 바가 없으면) 중에 제조하고, 샘플을 용해시키기 위해 필요한 경우 가열하거나 음파 처리한다. 사용 후, 스톱을 -20°C에서 유지시킨다. 검정을 위해, 화합물을 혈청 비함유 배양 배지 중에 추가로 희석시키고 마지막으로 히포크산틴이 없는 완전

한 배지 중에 적절한 농도로 희석시킨다. 가장 높은 약물 농도를 갖는 웰에서의 DMSO 농도는 1%를 초과하지 않는다.

[0084] 무균 96웰 미량 적정 플레이트에서 검정을 수행하고, 각각의 웰은 시리얼 약물 용액이 있거나 없는 200 μ l의 기생충 배양물(0.15%의 기생충혈증, 2.5%의 헤마토크리트)을 함유한다. 5 μ g/ml 내지 0.078 μ g/ml의 범위에 이르는 7개의 2배 희석물을 사용한다. 활성 화합물의 경우, 가장 높은 농도가 (예를 들어 100ng/ml로) 감소하고, 식물 추출물의 경우, 가장 높은 농도는 50 μ g/ml로 증가한다. 각각의 약물을 2회 시험하고, 1.0 μ g/ml 미만의 IC₅₀을 나타내는 활성 화합물에 대해 검정을 반복한다. 37°C에서의 48시간의 항온처리 후, 0.5 μ Ci ³H-히포크산틴을 각각의 웰에 첨가한다. 배양물을 추가로 24시간 동안 항온처리한 후 유리 섬유 필터에 수확하고 증류수로 세척한다. 베타플레이트(Betaplate)(상표명) 액체 섬광 카운터(왈락(Wallac)(스위스 취리히))를 사용하여 방사능을 계수한다. 결과는 각각의 약물 농도에서 웰당 분당 수로 기록되고, 비처리 대조군의 백분율로서 표시된다. 마이크로소프트 엑셀을 사용하여 S자형 저해 곡선으로부터 IC₅₀ 값을 계산한다.

[0085] **조성**

[0086] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 미국 특허 출원 제12/691,706호에 기재된 폴리코사놀의 나노 제형인 겔 또는 액체로서 메타디콜(등록상표)을 제공한다.

[0087] **겔의 조성**

[0088] 사용된 중합체는 하기 중 하나로부터 유도된다: 카보폴(등록상표) 중합체(루브리졸의 등록 상표) 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)(폴리비닐 피롤리돈(PVP)), 폴리락트산(PLA)(폴리아크릴산(PAA) 폴리메타크릴레이트(PMA) 폴리에틸렌 글라이콜(PEG)(싱(Singh) 등), 또는 천연 생물중합체, 예컨대 알기네이트, 한천, 키토산, 카라기난, 히알루로난 및 카복시메틸 셀룰로스(CMC).

[0089] 예시적인 실시형태에서, 단위 투약량 겔 제형은 메타디콜(등록상표) 및 안정화제 분획을 함유하는 나노 입자의 제형이고, 단위 투약량 제형은 1ml당 약 10mg 내지 약 100mg, 예를 들어 약 1mg 내지 약 20mg, 또는 1ml당 약 10mg 내지 약 30mg을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 단위 투약량은 일일 투약량이다. 당업자는 치료학적 유효량의 메타디콜(등록상표) 겔이 경험적으로 결정될 수 있고, 순수한 형태로 또는 약제학적으로 허용되는 염, 에스터 또는 프로드럭 형태로(이런 형태가 존재하는 경우) 이용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본 발명의 나노 미립자 조성물에서의 메타디콜(등록상표)의 실제 투약량 수준은 특정한 조성 및 투여 방법에 대한 원하는 치료학적 반응을 얻기에 효과적인 메타디콜(등록상표)의 양을 얻도록 변할 수 있다. 따라서, 선택된 투약량 수준은 원하는 치료학적 효과, 투여 경로, 투여된 폴리코사놀의 효력, 원하는 치료 기간 및 다른 인자에 따라 달라진다.

[0090] 투약 단위 조성물은 일일 용량을 구성하도록 사용될 수 있는 이의 약수의 양을 함유할 수 있다. 그러나, 임의의 특정한 환자에 대한 특정한 용량 수준이 다양한 인자: 성취하고자 하는 세포 또는 생리학적 반응의 유형 및 정도; 사용되는 특정한 물질 또는 조성물의 활성; 사용되는 특정한 물질 또는 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 물질의 투여 시간, 투여 경로 및 배설물; 치료 기간; 특정한 물질과 조합되어 동시에 사용되는 약물; 및 의학 분야에서 널리 공지된 유사한 인자에 따라 달라지는 것으로 이해될 것이다.

[0091] **방법**

[0092] 본 발명은 액체 또는 겔 형태의 메타디콜(등록상표)의 이 나노 입자를 이용하여 질환을 예방하고 대사를 조절하는 방법을 제공한다. 다양한 실시형태에서, 액체 형태의 본 발명의 나노 입자는 신장 환자에서의 Lp (a), Apo (a) 및 Apo (b) 단백질 수치, 요산, 부갑상선 호르몬 수치의 조절, bun 비율의 감소, 고혈압 환자에서의 인 및 칼슘 수치, 칼륨 수치의 조절, 고지혈증 환자에서의 페리틴 수치, TSH 수치, 백혈구감소증, 아스파르테이트 아미노전환효소(aspartate aminotransferase: AST) 또는 혈청 글루탐산-옥살로아세트산 트랜스아미나제[serum glutamic-oxaloacetic transaminase: SGOT], 알라닌 아미노전환효소(alanine aminotransferase: ALT) 또는 혈청 글루타메이트 피루베이트 트랜스아미나제[serum glutamate pyruvate transaminase: SGPT] 수치의 조절, 절대 호중구 및 림프구 비율의 조절 및 알부민의 조절에 사용된다.

[0093] 메타디콜(등록상표) 겔 제형은 여드름, MRSA 감염, 습진, 건선과 같은 다양한 피부 질환을 치료하고, 건선 및 아토피성 피부염(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 피부 질환을 예방하고/하거나 치료하고, 비정상 신생혈관 생성 및 과형성을 수반하는, 주름 및 노화 피부의 외관의 감소, 피부 색상의 개선, 광 손상 피부의 치료, 피부의 광채 및 투명도 및 손질의 개선, 및 전반적으로 건강하고 어려보이는 피부 외관을 발생시키는 항노화 이익을

제공하는 있어서 국소로 사용된다.

- [0094] 예시적인 실시형태에서, 제형은 특정한 질환 또는 장애를 치료하기 위해 대상체에게 치료학적 유효량으로 투여되고, 대상체는 그렇지 않으면 메타디콜(등록상표)에 의한 치료를 필요로 하지 않는다. 다양한 실시형태에서, 메타디콜(등록상표)은 단일 질환을 치료하거나 단일 대사 인자를 조절하기 위해 투여된다. 따라서, 예시적인 실시형태에서, 본 발명은 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압 등에 대한 치료를 필요로 하지 않는 대상체에서 리포단백질(a)을 치료하는 방법을 제공한다. 예시적인 실시형태에서, 본 발명은 신장 질환, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증 등에 대한 치료를 필요로 하지 않는 대상체에서 부갑상선 호르몬 수치를 조절하는 방법을 제공한다. 다양한 실시형태에서, 본 발명은 고혈압, 당뇨병 등에 대한 치료를 필요로 하지 않는 대상체에서 칼륨 수치를 치료하는 방법을 제공한다. 다양한 실시형태에서, 본 발명은 신장 질환, 염증 등에 대한 치료를 위해 치료를 필요로 하지 않는 대상체에서 백혈구감소증을 감소시키거나 예방하는 방법을 제공한다. 예시적인 실시형태에서, 본 발명은 고지혈증, 고콜레스테롤혈증 등에 대한 치료를 필요로 하지 않는 대상체에서 Apo 단백질(a) 수치를 증가시키는 방법을 제공한다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 고지혈증, 고콜레스테롤혈증 등에 대한 치료를 필요로 하지 않는 대상체에서 AST 및 ALT 수치를 조절하는 방법을 제공한다.
- [0095] 다양한 실시형태에서, 메타디콜(등록상표) 겔은 습진, 건선, 주름 및 사마귀를 제거하는 데에서 지방종 종양, 및 MRSA 및 다른 피부 감염에서 사용된다.
- [0096] 본 발명의 방법의 비제한적인 예는 하기 기재되어 있다:
- [0097] **요산**
- [0098] 본 발명은 대상체에서 요산 수치를 감소시키고, 따라서 이 산화의 해로운 결과를 감소시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체에서의 단백질 산화를 감소시키기 위해 치료학적 유효량의 메타디콜(등록상표)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0099] 요산은 모든 사람의 신체에서 소량 존재하고, 퓨린의 분해로 만들어지며, 퓨린은 신체의 정상 기능의 일부로서 방출되고 특정 유형의 음식(예컨대, 고기 또는 해산물)으로부터 신체에 의해 흡수될 수 있다. 또한 다수의 유행 병학 연구는 혈청 요산 수치와 고혈압을 포함하는 매우 다양한 심혈관 병증 사이의 관계를 보고하였다(Acosta, *et al.* 2005, *J Am Soc Nephrol*, 16,909-1919; Heinig M, *et al.* 2006, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 73(12): 1059-64).
- [0100] 요산은 대사 증후군에서 역할을 할 수 있다. 조직학적으로, 대사 증후군에서 관찰된 상승한 요산 수치는 고인슐린혈증이 원인인데, 인슐린이 요산의 신장 배출을 감소시키기 때문이다. 그러나, 고요산혈증은 대개 고인슐린혈증, 비만 및 당뇨병의 발생에 선행한다. 고요산혈증은 또한 과체중 또는 비만이 아닌 사람에서 대사 증후군에서 존재할 수 있다(Tyagi, *et al.*, *Nutrition & Metabolism*, 2004, 1:10). 고요산혈증은 뇌졸중의 발생을 수반하는, 말초, 경동맥 및 관상동맥 혈관 질환, 임신중독증 및 혈관성 치매와 강하게 관련된다. 요산과 심혈관 사건의 관계가 특히 심장 질환에 대한 고위험의 환자 및 여성에서 특히 강하다. 관상동맥 질환에서, (Viazzi, *et al.*, 2006, *The Journal of Clinical Hypertension*, 8(7): 510).
- [0101] 혈청 요산은 비인슐린 의존성 당뇨병 ND 뇌혈관 질환을 갖는 환자에서 뇌졸중의 강력한 예측변수이다(Puig, *et.al.* 2007, *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 17, 409e414).
- [0102] 통풍은 관절(2개 이상의 뼈가 합해지는 장소)에서의 요산 축적에 의해 야기된 관절염의 유형이다. 신체에서의 요산 수치가 높은 경우(고요산혈증으로 알려짐), 관절 주위의 유체에서 요산 결정이 형성될 수 있다. 너무 많은 요산이 관절 주위에 있는 경우, 염증(신체의 일부가 빨개지고 부풀고 통증이 있는 상태)이 발생할 수 있고, 이는 통풍 공격을 야기할 수 있다(Tausche AK, *et al.*, 2006, *Der Internist*, 47(5): 509-20).
- [0103] **레쉬 니한 증후군(Lesch-Nyhan Syndrome)**
- [0104] 매우 희귀한 유전 장애인 레쉬 니한 증후군은 또한 매우 높은 혈청 요산 수치와 관련된다. 이 증후군의 경우에 경직, 비자발적 이동 및 인지 지체, 및 통풍의 소견이 관찰된다(Nyhan W.L, 2005, *Journal of the History of the Neurosciences*, 14(1): 1-10).
- [0105] **요산 결석 형성**
- [0106] 혈액 중의 요산의 포화 수치는 요산염이 신장에서 결정화될 때 신장 결석의 한 형태를 발생시킬 수 있다. 속발성 원인, 예컨대 만성 설사, 격렬한 운동, 탈수 및 동물 단백질 섭취의 부재 하에 형성되는 요산 결석은 대사

증후군에서 보이는 비만 및 인슐린 저항에 속발성인 것으로 느껴진다. 식이 산의 증가는 간 및 근육에서 내인성 산 생성을 증가시키고, 이것은 결국 신장에 산 로드를 증가시킨다. 암모니아 배설(완충제)을 손상시키는 것으로 느껴지는, 신장 지방 침투 및 인슐린 저항 때문에 이 로드는 불량하게 취급된다. 뇨는 따라서 꽤 산성이고, 요산은 불용성이 되고 결정화되어 결석이 형성된다. 또한, 자연 존재하는 프로모터 및 저해제 인자는 영향을 받을 수 있다. 이는 2형 당뇨병을 갖는 환자에서 보이는 보기 드문 산성 뇨 및 요산 결석의 높은 발병률을 설명한다. 요산 결정은 "시드 결정"(불균일 핵 형성)으로 작용하는 옥살산 칼슘 결석의 형성을 또한 촉진할 수 있다(Pak C.Y, *et al.* 2008; *The Journal of Urology*, 180(3): 813-9).

[0107] 고노산혈증은 비알코올성 지방 간 질환(non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)을 갖는 환자에서 조직학적 간 손상과 관련된 것으로 나타났다. 상당한 비율의 대상체(20-30%)가 말기 간 질환 및 간세포 암종을 야기하는 잠재적으로 진행성인 간 장애인 일명 비알코올성 지방간염(NASH)의 병증을 발전시킨다는 사실에서 이의 임상 관련성이 생긴다. 또한, NAFLD는 인슐린 저항(IR)의 간 소견으로 생각되고, 따라서 대사 증후군, 비만, 2형 당뇨병, 이상지질혈증 및 고혈압과 강하게 관련되고, 이는 또한 상기 언급된 병증과 함께 독립적인 심혈관 위험 인자를 나타낸다. 이들 환자에서, 비알코올성 지방 간 질환(NAFLD)은 세계적으로 만성 간 질환의 주요 원인이다(S. Petta, *et al.*, *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34:757-766).

[0108] 요산 및 파킨슨병(PD)

[0109] PD는 북아메리카 및 유럽에서 65세 초과와 집단 중 대략 1%에 영향을 미치는 미국에서 제2의 가장 흔한 연령 관련 신경퇴행성 병증이다. PD의 증상은 흑질에서 도파민성 뉴런을 특징으로 한다. 이 손실의 원인이 다인자인 것으로 생각되지만, 신경퇴행에서의 인자로서 산화 스트레스를 지지하는 증거가 있다. 조사자들은 상승한 요산 수치가 이 원칙에 기초하여 PD의 발전 및 진행에 대해 보호 효과를 생성한다고 제안하였다. 고 식이 요산염과 PD의 발병률 감소 사이의 관련을 지지하는 증거가 또한 있다. 고노산혈증 식이와 관련된 다양한 위험, 예컨대 통풍, 뇌졸중 및 고혈압이 있다는 것에 유의해야 한다. 이 시점에서, 데이터는 저 혈청 요산염과 PD의 발병률 사이의 인과 관계가 아니라 관련성을 제시한다. 미래의 주치의에서 식이 변화를 제안하거나 약물학적 보충제를 사용함으로써 PD에 대한 환자의 위험을 변경할 수 있다는 가능성이 있으므로 이 관련성은 흥미롭다. 종합하면, 최근의 조사는 혈청 요산염 수치와 사람에서의 PD의 발병률 사이의 역비례 관계를 지지한다(Mandel, *et al.*, 2009, *Practical Neurology*, p21).

[0110] 페리틴

[0111] 페리틴은 철의 세포내 저장에 관여하는 편재한 특수 단백질이고, 이것은 또한 혈청 및 다른 생물학적 유체에 존재하지만, 이의 분비 과정은 여전히 명확하지 않다. 페리틴은 철 및 산소의 조절된 안전한 사용에 대한 자연의 독특하고 보존된 접근법이고, 동물에서의 단백질 합성은 철 또는 산화제 신호에 선택적으로 반응하고, 철, 산소 및 항산화제 대사의 단백질에 페리틴을 연결하는 이중, 유전자 DNA 및 mRNA 서열에 의해 조정된다(Cairo, *et al.* 2008, *Journal of Autoimmunity* 30, 84-89).

[0112] 페리틴은 다량의 철을 봉쇄할 수 있는 철 대사의 중요한 단백질이고, 따라서 철 해독 및 철 저장의 이중 기능을 한다. 이 기능의 중요성은 많은 살아 있는(living) 종에서의 이의 편재한 분포에 의해 강조된다. 페리틴의 구조적 특성은 박테리아로부터 사람으로 대부분 보존되지만, 철 수송의 조절에서의 이의 역할은 실질적으로 변한다.

[0113] 페리틴 합성은 발생, 세포 분화, 증식 및 염증 동안 다양한 수치(전사, 전사 후 및 번역)으로 사이토카인(TNF- α 및 IL-1- α)에 의해 조절된다. 감염에 대한 사이토카인에 의한 세포 반응은 페리틴 유전자의 발현을 자극한다(Hintze KJ, *et al.*, 2006, *Cell Mol Life Sci*; 63:591-600).

[0114] 페리틴은 T 림프구에 대한 결합, 과민반응의 지연된 유형의 억제, B 림프구에 의한 항체 생성의 억제, 및 과립구의 식세포작용의 감소를 포함하는 상이한 면역학적 활성을 나타내는 것으로 보고되었다(Marikina, K, *et al.*, 1999, *Blood*, 4 83:737-43).

[0115] 페리틴 및 철 항상성은 철 획득, 수송 및 저장(원발성 혈색소증)에 관련된 질환, 및 죽상동맥경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병 및 하지 불안 증후군을 포함하는 많은 질환의 발병에 연루된다(Zandman, *et al.*, 2007, *Autoimmunity Reviews*, 6:457-463).

[0116] 페리틴 유전자에서의 돌연변이는 유전성 과페리틴혈증-백내장 증후군 및 신경페리틴병증을 야기한다. 과페리틴혈증은 염증, 감염 및 악성종양과 관련된다. 갑상선 호르몬, 인슐린 및 인슐린 성장 인자-1은 또한 mRNA 수치에서 페리틴의 조절에 연루된다(Beaumont C, *et al.*, 1995, *Nat Genet*, 11:444-6; Nishiya K, *et al.*, 1997,

Clin Exp Rheumatol, 15:39-44).

- [0117] 몇몇 증거는 RA, MS 및 갑상선염에서 과페리틴혈증의 중요성을 지적하고, 페리틴 및 철 항상성은 철 획득, 수송 및 저장(원발성 혈액소증)에 관련된 질환, 및 죽상동맥경화증을 포함하는 많은 질환의 발병에 연루된다(You S.A, *et al.*, 2005, *Clin Chim Acta*, 357:1-16). 페리틴 IRE 구역의 유전자 돌연변이, 및 페리틴의 코딩 구역은 몇몇 유전성 인간 질환을 야기한다. 페리틴 IRE 돌연변이는 초기 발병 양안 백내장 및 상승한 페리틴 수치를 특징으로 하는 상염색체 우성 질환인 유전성 과페리틴혈증-백내장 증후군(Beaumont C, *et al.*, 1997; *Nat Genet*, 11:444-446)을 야기한다.
- [0118] 페리틴 수치 감소 및 뇌에서의 비정상적인 페리틴 및 철 침착을 특징으로 하는 우성의 유전성 이동 장애인 신경 페리틴병증은 페리틴 L 유전자의 C 말단에서의 돌연변이에 의해 야기된다(Curtis ARJ, *et al.*, 2001, *Nat Genet*, 28:350-4). 혈청 페리틴 농도가 이상지질혈증, 고혈압 및 복부 지방과다증과 관련되는 것으로 밝혀진 것으로 나타났다. 페리틴은 염증 및 심혈관 질환의 증가의 마커인 것으로 또한 알려져 있고, 혈청 페리틴 수치가 죽상동맥경화증 질환에 대한 위험 마커로서 사용될 수 있는 것으로 제시되어 있다(Faruk, *et al.* 2006; *Endocrine Abstracts*, 11 P323).
- [0119] 지중해빈혈은 특히 개발도상국에서 적어도 다음 수십 년 동안 주요한 건강 문제 중 하나가 될 것이다. 지중해빈혈의 생존이 꾸준히 증가하지만, 혈청 페리틴으로 인해 합병증의 발병률은 높다. 이 과부하는 지중해빈혈에서 흔히 발견되는 생명 제한 합병증이다(Wangruangsattit S, *et al.*, 1999, *J. Med Assoc Thai*, 82(1): 74-76). 트랜스페린의 철 결합 능력을 초과하는 철은 조직에 매우 독성인 비트랜스페린 결합 철로서 혈장에 나타난다. 철의 축적은 심장, 간 및 내분비선의 진행성 기능 이상을 발생시킨다(Hathirat P., *et al.*, 1001, *Hematol*, 2001, 38:360-366).
- [0120] 페리틴은 림프구의 하위세트에 대한 결합에 의해 면역 조절자로서 작용할 수 있고, 골수성 세포는 세포내 철 저장 단백질로서의 이의 널리 공지된 기능과 대비를 이룬다. 페리틴은 따라서 주요한 철 저장 단백질일 뿐만 아니라, 자가면역 질환에서 가능한 역할을 하는 면역계의 중요한 조절자일 수 있다(Recalcati, *et al.*, 2008, *Journal of Autoimmunity*, 30:84-89).
- [0121] 페리틴은 호지킨 질환에서 순환하는 종양 관련 항원인 것으로 제안되었다(Bieber, C. P., *et al.*, 1973, *Nat. Cancer Inst. Monogr.* 36:147-157; Jones, P. A, *et al.* (1973, *Brit. J. Cancer* 27, 212-217).
- [0122] 페리틴이 매우 다양한 조직에서 세포내 발생하고 건강한 인간의 혈청에서 이의 수치가 낮지만, 이것은 호지킨 질환을 갖는 환자의 혈청에서, 및 간 연관을 갖는 다른 악성종양 및 질환에서 증가한 양으로 발견되었다(Aungst, C. W., 1968, *J. Lab. Clin. Med.*, 71:517-522; Reissman, K. R., 1956, *J. Clin. Invest.* 35:588-595).
- [0123] 호지킨 질환을 갖는 환자의 종양 조직에서 높은 빈도로 존재하는 항원은 겔 크로마토그래피 절차에 의해 비교적 농축된 형태로 얻어진다. 이 항원의 추가의 정제 및 분석(Eshhar, *et al.*, 1974, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 71(10):3956-3960)은 신속한 전기영동 이동도의 항원(F-항원)이 정상 조직 페리틴이라는 것을 나타낸다.
- [0124] **리포단백질 A(Lp (a))**
- [0125] Lp (a)가 변형된 LDL 입자라는 것이 1963년에 처음에 기재되었다(Berg, 1963, *Acta Pathol Microbiol Scand*, 59:369-82). 스웨덴의 베르크(Berg) 및 그의 동료들은 후에 높은 수치의 Lp (a)를 갖는 개체가 낮은 Lp (a)를 갖는 집단보다 상당히 더 높은 심장 마비 발병률을 갖는다는 것을 밝혔다. 죽상동맥경화증 병변 및 정맥 이식편에서 Lp (a)를 검출한 연구는 병변 부위에서의 Lp (a)의 직접적인 관여에 대한 가장 강력한 증거를 제공하였다(Walton, KW, *et al.*, 1981, *Atherosclerosis*, 20:323-46).
- [0126] 중대한 연구(Rath *et al.*, *Arteriosclerosis*, 1989, 9:579-592)는 Lp (a)가 부분적으로 리포단백질 유사 입자의 형태로 동맥벽에 축적하여서, 플라크 형성 및 관상동맥 심장 질환에 기여한다는 것을 나타낸다. 다른 조사자들은 이 결과를 입증하였다(Metso, *et al.*, 1990, *European Heart Journal*, 11 (부록 E), 190-195). 이 관찰은 강력히 지지되었고, 수년에 걸쳐 심근 경색, 뇌졸중 및 망막 동맥 폐쇄의 더 높은 발병률을 포함하는 것으로 확대되었다.
- [0127] Lp (a)는 저밀도 리포단백질(LDL) 유사 모이어티 및 독특한 당단백질, Apo 리포단백질 A1(Apo A1))(단일 이황화 결합에 의해 LDL의 아포리포단백질 B-100(ApoB-100) 성분에 공유 부착됨)로 이루어진다. 많은 연구는 내피 기능 이상의 과정에서 Lp (a)에 대한 역할을 제안하였다. 실제로, Lp (a)는 내피 세포(EC) 상의 유착 분자의 발현,

및 이 세포에서 단백질 및 백혈구 주화성 활성 둘 다를 증가시키는 것으로 나타났다.

- [0128] Lp (a)는 단백질 및 지질 조성물 둘 다에서 LDL과 구조적으로 유사하지만, Apo 리포단백질 A(Apo A)라 불리는 독특한 당단백질 모이어티의 존재에 의해 LDL로부터 구별될 수 있다. Lp (a) 입자가 1:1 몰 비율로 Apo (a) 및 Apo 리포단백질 B-100(apo B)을 함유하는 것으로 결정되었다(Albers, *et al.*, 1996, *J Lipid Res*, 37:192-6). Lp (a) 입자에서, Apo (a)는 단일 이황화 브릿지에 의해 Apo (b)에 공유 연결된다. 이황화 계통에 관련된 각각의 분자에서의 시스테인 잔기가 확인되었다(Callow MJ, *et al.*, 1995, *J Biol Chem*, 270:23914-7).
- [0129] Lp (a)는 인간, 긴 꼬리 원숭이 및 고슴도치에 오직 존재한다(Lawn RM, *et al.*, 1996, *Clin Genet*, 49:167-74). Lp (a)의 수치는 유전적으로 결정되고, 상승할 때, 식품 섭취의 변경 또는 대부분의 콜레스테롤 저하제에 의해 저하될 수 없다(Kostner GM, *et al.*, 1989, *Circulation*, 8:1313-9).
- [0130] 당뇨병 환자는 비당뇨병 사람보다 더 높은 Lp (a) 값을 갖는다(Haffner SM, *et al.*, 1992, 49:116-20). Lp (a)는 BMI, HbA1c 또는 트라이글라이세라이드를 포함하는 다른 위험 인자와 독립적으로 2형 당뇨병의 위험과 역비례로 관련되는 것으로 나타났다(Samia Mora, *et al.*, 2010, *Clinical Chemistry*, 56:8 1252-1260).
- [0131] Lp (a)가 동맥벽에 침착될 수 있을 뿐만 아니라, 실험 증거에 의해 입증된 더 유혹적인 가능성 중 하나는 Lp (a)가 혈전의 섬유소용해를 방해한다는 것이다. 후자의 생각의 증거는 Lp (a)가 피브리노겐에서 결합 부위에 대해 플라스미노겐과 경쟁할 수 있다는 관찰로부터 생긴다(Rahman MN, *et al.*, 2002, *Biochemistry*, 41:1149-55). 이렇게 하는 것에 있어서, Lp (a)는 상응한 상처에서의 혈전의 생존 시간을 증가시키고 이환 동맥의 비후화에 기여할 수 있다. 세포외 매트릭스에 부착될 때, 혈전 나머지는 대식세포를 끌어당기고, 대식세포는 동맥 세포가 성장하고 분화하도록 신호를 보내, 본질적으로 죽상동맥경화증 과정을 촉진하는 인자의 소스인 것으로 알려져 있다. 이러한 생각을 제외하고는, Lp (a)는 세포에 대한 콜레스테롤의 매우 효과적인 공여자인 것으로 생각될 것이고, 아마도 LDL를 초과하고, 그러므로 병변 부위에서의 거품 세포의 형성을 재촉할 수 있다.
- [0132] 혈관 질환에 대한 위험 인자로서의 이의 인지에도 불구하고, 죽종형성에서의 Lp (a)의 역할은 여전히 잘 이해되지 않는다. 구조의 이의 이중성으로 인해, Lp (a)가 혈전증과 죽상동맥경화증의 과정 사이에 기능성 관련성을 제공할 수 있는 것으로 상정된다. 이 모델에서, Lp (a)는 아마도 (LDL과의 이의 유사성으로 인해) 죽상동맥경화증 및 (Apo (a)와 플라스미노겐 사이의 상동성에 기초하여) 혈전촉진 특성 둘 다를 보유한다. 명확하게, Apo (a)는 플라스미노겐에 대한 이의 유사성에 독립적인 죽종형성의 과정에 기여하는 독특한 특성을 보유한다(Koschinsky, ML, *et al.*, 2004, *Curr Opin Lipidol*, 15:167-74).
- [0133] Lp (a)는 관상동맥 심장 질환(CHD) 및 죽상동맥경화증을 포함하는 심혈관 질환(CVD)의 위험 증가와 관련된다(Anuurad, E, *et al.*, 2006, *Clin Lab Med.*, 26:751-772). 더구나, 출생 시 위험을 개시하는 대부분의 유전자 위험 인자에서처럼, 이것은 어린 환자(60세 미만) 및 매우 상승한 Lp (a) 수치를 갖는 사람 및 추가의 죽종형성 위험 인자, 특히 상승한 LDL 콜레스테롤을 갖는 사람에서 더 강한 CVD 위험 인자이다(Tsimikas, S., *et al.*, 2005, *N Engl J Med.*, 353:46-57). Lp (a)는 죽상동맥경화증 병변의 부위에서 동맥벽에 존재하고, 이것은 혈장 Lp (a) 수치에 비례하는 정도로 이 부위에서 축적된다. Lp (a)는 피브리노겐/피브린, 피브로넥틴 및 글라이코사미노글라이칸을 포함하는 다수의 동맥벽 성분에 결합하는 이의 능력으로 인해 이 환경에서 우선적으로 보유된다(Koschinsky ML, *et al.*, 2004, *Curr Opin Lipidol*, 15:167-74). 동맥벽 내의 Lp (a)의 국재화는 죽상동맥경화증의 개시 및/또는 진행에서의 Lp (a)에 대한 직접적인 인과 역할을 제시한다.
- [0134] Lp (a)는 내피 세포에서 플라스미노겐 활성자 저해제-1 발현의 조절에 연루되고, 내피 세포 표면 섬유소용해를 저해하여 혈소판에 대한 플라스미노겐 결합을 약화시키고, 플라크 기질 성분에 결합하는 것으로 나타났다. 인간에서의 부검 연구는 대동맥 및 관상동맥 죽상동맥경화증 플라크에서 Lp (a)의 존재 및 피브리노겐에 의한 명확한 국재화를 입증하였다(Hoefler G, 1998, *Arteriosclerosis*, 8(4): 398-401).
- [0135] Lp (a) 수치는 말기 신장 질환의 만성 혈액투석 치료를 받는 환자에서 흔히 상승한다(Quashing T, *et al.*, 2001, *Am J Kid Dis*, 38, suppl 1, 514-9). 신장이 Lp (a) 대사에서 중요한 역할을 갖는 것으로 제안되어 있다. 신부전에서, Lp (a) 이화작용이 감소하거나, 간에 의한 Lp (a) 생성이 증가한다. 혈액투석 환자에서, Lp (a)는 급성기 반응물의 특징을 갖는 것으로 나타났다(Maeda S, *et al.*, 1989, *Atherosclerosis*, 78:145-50). 말초 동맥 질환(PAD)을 갖는 환자는 대조군보다 상당히 더 높은 Lp (a)의 평균 혈청 농도를 나타냈다(Dieplinger, *et al.* 2007, *Clinical Chemistry*, 53:7 1298-1305).
- [0136] 허혈성 뇌졸중을 갖는 55명의 남아시아 대상체 및 85명의 대조군에서의 Lp (a) 농도 및 Apo B 대 ApoAI 비율. 데이터의 분석은 매개변수 둘 다가 허혈성 뇌졸중과 관련된다는 것을 나타낸다(Sharobeem, K. M, *et al.*, 2007,

Int. J. Clin. Pract., 61(11): 1824-1828).

- [0137] 급성 허혈성 뇌졸중을 갖는 100명의 환자 및 100명의 건강한 대상체에서의 Lp (a) 수치가 비교되었고, Lp (a) 혈장 농도에서의 심지어 약간의 상승이 여성이 아니라 남성에서의 허혈성 뇌졸중과 강하게 독립적으로 관련된다고 기록되어 있다(Rigal, M, *et al.*, 2007, *J. Neurol. Sci.*, 252(1):39-44).
- [0138] 무증상 뇌경색(SCI)에서의 Lp (a)의 역할은 혈액투석에서 유지되는 만성 신부전을 갖는 환자에서 조사되었다. Lp (a)는 SCI의 존재와 상당히 관련되는 것으로 밝혀졌다(Fukunaga, N, *et al.*, 2008, *Metabolism*, 57(10):1323-1327).
- [0139] 허혈성 뇌졸중에서의 Lp (a) 및 호모시스테인의 연구에서, 이것이 허혈성 뇌졸중을 갖는 혈장 Lp (a) 농도 환자 및 대조군에서 관찰되었고, 이 2개의 매개변수가 이들 사이의 상당한 양의 상관관계로 허혈성 뇌졸중과 독립적으로 관련된다고 밝혀졌다(Dhamija, R. K, *et al.*, 2009, *J. Neurol. Sci.*, 281(1-2):64-68). 급성기에서의, 예컨대 수술, 염증, 임신, 심근 경색, 건선, 통풍 및 기타 후에 Lp (a) 수치 증가가 보고되었다. Lp (a)는 인간 말초 단핵구에 대한 강력한 화학주성인자인 것으로 밝혀졌다(Syrovets, *et al.*, 1997, *Blood*, 90:2027-2036).
- [0140] 갑상선 기능 저하증 환자가 증가하는 반면, 갑상선 기능 항진증 환자는 갑상선 기능 대조군과 비교하여 혈장 Lp (a) 수치가 감소한다. 인간 성장 호르몬은 120%까지 Lp (a)를 급격히 증가시킨다(Laron Z, *et al.*, 1997, *J Pediatr Endocr Met*, 10:143-149).
- [0141] 많은 형태의 신장 질환을 갖는 환자는 현저한 혈장 Lp (a) 수치 상승을 나타낸다. 말기 신장 질환(ESRD)을 갖는 환자에서, Lp (a) 및 Apo (a) 표현형은 전임상 죽상동맥경화증 및 죽상동맥경화증 사건의 정도 둘 다에 대한 예측변수이다. ESRD 및 신증후군에서, Lp (a)의 상승은 간에 의한 Lp (a)의 과생성 뿐만 아니라 뇨로의 Apo (a) 단편의 배출 감소로 인한다(Kostner and Kostner, 2002, *Curr Opin Lipidol*, 13:391-396).
- [0142] Lp (a)와 유방암의 존재 및 진행 사이에 매우 상당한 관계가 존재하고, 혈청 Lp (a) 결정은 질환의 진단학적 목적 및 추적관찰 둘 다를 위해 유방암을 갖는 환자에서 도움을 제공할 수 있다(Kokoglu E, *et al.*, 1994, *Cancer Biochem Biophys.*, 1994, 4(2):133-6).
- [0143] 최근의 연구는 Lp (a)와 산화된 인지질 사이의 연관을 제시한다. 구체적으로, 인간 혈장에서, 산화된 인지질이 유리 LDL과 비교하여 Lp (a)와 우선적으로 관련되는 것으로 나타났다(Tsimikas S, *et al.*, 2003, *J Am Coll Cardiol*, 41:360-70).
- [0144] 신증후군을 갖는 대부분의 환자는 동일한 Apo (a) 아이소폼의 대조군과 비교하여 실질적으로 상승한 Lp (a) 농도를 갖는다. 신증후군의 관해가 유도될 때 Lp (a) 농도가 실질적으로 감소하므로, 신증후군은 아직 알려지지 않은 기전에 의해 Lp (a)를 직접적으로 상승시킬 것이다. 신증후군에서의 높은 Lp (a) 수치는 사구체 손상을 야기하고, 죽상동맥경화증 및 이 장애와 관련된 혈전성 사건에 대한 위험을 증가시킬 수 있다(Wanner. L, *et al.*, 1993, *Ann Intern Med*, 119:263-269).
- [0145] Lp (a)는 종양의 소스 및 악성도의 정도와 무관하게 건강한 대조군과 비교하여 암 환자에서 상당히 증가하는 것으로 흔히 보고되어 있다. 상이한 위치 및 장기의 암을 겪는 환자는 2배까지 상승한 혈장 Lp (a) 농도를 나타낸다. 급성 골수성 백혈병을 갖는 환자는 매우 높은 Lp (a) 수치를 갖는다(Wright, *et al.*, 1989, *Int J Cancer*, 43:241-244).
- [0146] 현재, 증명된 가치의 비싸고 침습적인 방법이지만, 혈류로부터 콜레스테롤 함유 입자 저밀도 리포단백질(LDL)을 제거하기 위해, 투석을 닮은, LDL 성분채집술(Armstrong VW, *et al.*, 1989, *Eur. J. Clin. Invest.*, 19:235-40)이 있다. 이는 과도한 Lp (a) 상승을 갖는 개체에 대해 보유되어야 한다. 시술은 2-4시간이 걸리고, 심혈관 질환을 야기하는 축적으로부터 LDL 수치를 유지시키기 위해 수 주마다 반복되어야 한다. 이것은 고가의 시술이어서, 고지혈증의 중증 사례에 이의 용도를 제한한다. 불행하게도, 다른 리포단백질에 영향을 미치지 않으면서 Lp (a) 수치를 특이적으로 감소시키기 위해 현재 이용 가능한 약물 치료는 없다.
- [0147] **APO A-1 및 APO B**
- [0148] LDL 콜레스테롤(LDL-C)이 관상동맥 심장 질환의 위험 증가와 관련된 것으로 생각되지만, 다른 리포단백질 및 이의 구성성분, Apo 리포단백질은 죽상동맥경화증에서 중요한 역할을 할 수 있다.
- [0149] 죽종형성 리포단백질의 구성성분인 Apo 리포단백질(Apo) B의 수치 상승 및 항죽종형성 HDL의 성분인 Apo A-I의 수치 감소는 심장 사건 증가와 관련된다. Apo B, Apo A-1 및 Apo B/Apo A-I 비율은 LDL-C보다 심혈관 사건의

더 우수한 예측변수로서 보고되었고, 이들은 심지어 지질 변경 치료를 받는 환자에서 이들의 예측력을 보유한다. 이 Apo 리포단백질의 측정은 심혈관 위험 예측을 개선할 수 있다(Jungner, *et al.*, *Journal of Internal Medicine*, 2004, 255:188-205).

[0150] Apo A-I의 수치는 HDL-C의 수치와 강하게 상관되고, Apo A-I의 발현은 HDL의 혈장 수치를 결정하는 것을 주로 담당할 수 있다(XV International Symposium on Atherosclerosis, June 14-18, 2009, Boston, MA, USA). Apo A-I는 또한, 조직으로부터 과량의 콜레스테롤을 제거하고 간으로의 역수송을 위해 이를 HDL로 도입시키는 데 있어서 중요한, 레시틴 콜레스테롤 아실 전환효소(LCAT)에 대한 보조인자로서 작용한다(Phillips MC, *et al.* (1998; *Atherosclerosis* 137(Suppl): S13-7). 더욱이, Apo A-I은 ATP 결합 카세트(ABC) 단백질, ABCA1에 대한 리간드이고, 그러므로 직접적으로 또는 간접적으로 LDL을 통해 다시 간으로의 추가의 콜레스테롤 역수송을 위해 (Tailleux A, *et al.*, 2002, *Atherosclerosis*, 164: 1-13), 말초 세포에서의 과량의 콜레스테롤이 HDL에 표면화된 도킹(docking) 절차에 관여한다(Oram JF, *et al.*, 2000, *J Biol Chem*, 275 34508-11).

[0151] 심근 경색의 전향적 유행병학 연구(Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction: PRIME)의 연구는 CHD의 발병률과 몇몇 HDL 관련 매개변수(HDL-C 그 자체, Apo A-I, HDL A-I 및 HDL A-I: A-II 포함) 사이의 관계를 조사하였다(Luc G, *et al.*, 2002, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22:1155-61). 모든 4개의 매개변수는 CHD 위험과 관련되지만, Apo A-I는 가장 강한 예측변수이었다. 또한, CAD를 예측하기 위한 Apo A-I의 사용은 다른 연구에 의해 확인되었다(Garfagnini A, *et al.*, 1995, *Eur Heart J*, 16:465-70).

[0152] Apo 리포단백질 B

[0153] Apo 리포단백질 B는 Apo B-48 및 Apo B-100의 2개의 형태로 존재한다. Apo B-48은 소장에서 합성되고, 여기서는 장 루멘으로부터 흡수된 식이 TG 및 유리 콜레스테롤과 복합체화하여 키로미크론 입자를 형성한다. 이들은 순환에서 및 간에서 대사된다. Apo B-100은 간에서 합성되고 LDL, IDL 및 VLDL 입자에 존재한다. 오직 하나의 Apo B 분자가 각각의 이 리포단백질 입자에 존재한다(Elovson J, *et al.*, 1998, *J Lipid Res*, 29:1461-73). 전체 Apo B 값은 잠재적으로 죽종형성인 리포단백질의 전체 수를 나타낸다(Walldius G, *et al.*, 2001, *Lancet*, 2001, 358:2026-33). Apo B는 LDL 수용체에 대한 LDL 입자의 결합에 필수적이어서, 세포가 LDL를 내면화하고 따라서 콜레스테롤을 흡수하게 한다. 과량의 Apo B 함유 입자는 죽종형성 과정에서 주요 촉발제이다.

[0154] 혈장 Apo B 입자의 농도는, (TC) - (HDL-C)로서 정의되는, 비-HDL 콜레스테롤(비-HDL-C)의 수치와 매우 상관된다(Ballantyne CM, *et al.*, 2001, *Am J Cardiol*, 88:265-9). HDL은 심혈관 위험에 대해 보호하는 것으로 공지되어 있으므로, 비-HDL-C는 동맥경화예방 리포단백질에 함유되지 않은 혈액 콜레스테롤의 분획을 반영한다. 따라서, 비-HDL-C는 지질 저하 치료에 대한 표적으로서 국립 콜레스테롤 교육 프로그램 성인 치료 패널 III(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III: NCEP ATP III) 가이드라인에 의해 인식된다(Circulation, 2002, 106:3143-421). 비-HDL-C는 치명적이지 않은 심근 경색(MI) 및 협심증을 예측하는 것으로 밝혀졌다. 그러나, Apo B는 비-HDL-C보다 위험의 더 우수한 예측변수인 것으로 밝혀졌다(Sniderman AD, *et al.*, 2003, *Lancet*, 361:777-80). Apo B/Apo A-I 비율로서 표시된, Apo B 및 Apo A-I를 사용하는 것은 이의 리포단백질 비정상과 무관하게 임의의 환자에서 심혈관 위험을 규명하는 매우 효과적인 방식인 것으로 보인다.

[0155] 당뇨병 또는 대사 증후군을 갖는 환자는 정상 LDL-C 수치를 가질 수 있지만, 죽종형성 지질 프로파일의 양상을 보유하고(Sniderman AD, *et al.*, 1001, *Ann Intern Med*, 135:447-59), 이 개체는 대개 심혈관 위험의 강력한 표시자인 Apo B/Apo A-I의 높은 비율을 갖는다 (Walldius G, *et al.*, 2002, *Diabetes*, 51(Suppl.):A20).

[0156] 부갑상선 호르몬(PTH)

[0157] 만성 신장 질환(CKD)은 신장 기능의 진행성 손실 및 많은 뒤이은 합병증을 특징으로 하는 상당한 성장하는 건강 문제이다. 신장의 배설, 조절 및 내분비 기능의 손실의 결과로서, CKD를 갖는 환자는 다수의 의학 합병증, 예컨대 전해질 비정상, 빈혈, 속발성 부갑상선 기능 항진증(secondary hyperparathyroidism: SHPT) 및 신장 신성골 이영양증을 경험한다. 또한, 이 환자는 흔히 다른 심각한 의학 합병증, 예컨대 연조직 및 혈관 석회화, 심혈관 질환, 감염 및 영양실조를 갖는다(Horl WH, 2004, *Nephrol Dial Transplant*, 19 suppl 5, V2-V8.) 그 결과, CKD를 갖는 환자는 이환율 및 사망률 증가의 위험이 있다. 심혈관 사망률은 일반 집단보다 투석 중인 환자에서 15배 더 높다(Sarnak, MJ, 2000, *Am J Kidney Dis*, 35(suppl 1):S117-S131).

[0158] CKD는 3개월 이상 동안 60ml/분/1.73m² 미만의 사구체 여과율(GFR) 또는 신장 손상으로 정의되고, 신장 손상은 혈액 또는 뇨 시험, 또는 영상화 연구에서의 비정상을 포함하는, 병리학적 비정상 또는 손상의 마커로 정의된다

(National guidelines, 2002, *Am J Kidney Dis*, 39, (suppl 1): S1-S266).

- [0159] SHPT(속발성 갑상선 기능부전)는 고인혈증, 비타민 D 결핍증 및/또는 고칼륨혈증을 특징으로 하는 변경된 미네랄 대사의 결과로서 CKD에서 가장 흔히 발생한다. 이 미네랄 비정상상은 사구체 여과율(GFR)이 60ml/분/1.73m² 미만이면(3 병기 CKD) CKD의 초기 병기에서 명확해지기 시작하고 신장 기능 감소로 계속해서 진행된다. SHPT는 비타민 D 결핍증, 예컨대 적은 일광 노출, 식이 섭취 감소, 흡수장애 및 노화의 비신장 원인으로 또한 생길 수 있다(Tomasello, S, 2008, *Diabetes Spectrum*, 21(1):19). SHPT를 갖는 이 환자는 이 미네랄의 항상성을 복원하기 위해 보통 PTH를 생성시키는, 생성된 고칼륨혈증 및 저인산혈증으로부터 무감각, 아린감, 경련, 발작을 경험할 수 있다.
- [0160] 부갑상선 호르몬(PTH)은 프리-프로 부갑상선 호르몬(115개의 아미노산)으로부터 프로 부갑상선 호르몬(90개의 아미노산)으로의 분해 후 부갑상선에 의해 성숙 호르몬으로 분비된 84개의 아미노산을 함유하는 폴리펩타이드이다. 부갑상선 호르몬(PTH) 작용에 대한 주요 표적 말단 장기는 신장, 골격계 및 소장이다.
- [0161] 신장에 의한 부갑상선 호르몬(PTH)에 대한 1차 반응은 신장 칼슘 재흡수 및 포스페이트 배설을 증가시키는 것이다. 신장에서, 부갑상선 호르몬(PTH)은 칼슘 재흡수를 촉진하면서 원위세뇨관에서 포스페이트의 재흡수를 차단한다.
- [0162] 부갑상선 호르몬(PTH)의 중요한 기능은 신장의 원위세뇨관에서 효소 1-하이드록실라제의 활성화에 의한 1,25-다이하이드록시비타민 D3인 가장 활성인 대사물질로의 25-하이드록시비타민 D의 전환이다(Haussler, MR., 1998, *J Bone Min Res*, 13:325-349).
- [0163] 부갑상선 호르몬(PTH) 방출의 저해는 부갑상선의 수치에서 주로 칼슘의 직접 작용에 의해 발생한다. 잘 설명되지는 않았지만, 1,25-(OH) 다이하이드록시 비타민 D3은 또한 부갑상선에 대한 약간의 저해 효과를 발휘하는 것으로 보인다. 신장 기능 감소는 활성화 비타민 D의 결핍증 및 인 배설 증가를 발생시키고, 이러한 변화 둘 다 PTH 합성 및 분비 증가를 자극한다.
- [0164] 비타민 D3은 PTH 합성 및 방출을 조절하는 데 중요한 역할을 한다. 부갑상선 VDR을 자극함으로써, 이것은 PTH의 생성을 하향 조절한다. 비타민 D3은 또한 장에서 VDR을 자극하여서, 칼슘 흡수 및 혈청 칼슘을 증가시킴으로써 간접적으로 PTH를 감소시킨다(Brown AJ, 1999, *Am J Physiol*, 277:157-175; Tomasello, S, 2008, *Diabetes Spectrum*, 21:1:19).
- [0165] 신장 기능이 감소하면서, 칼시트리올 합성에서 마지막 하이드록실화 반응을 담당하는 신장 1 α -하이드록실라제 활성이 감소한다. CKD의 악화 시, 신장은 1 α -하이드록실화를 수행하지 않게 되고, 결과적으로, 활성 비타민 D3 수치는 결핍되고 PTH 농도를 증가시킨다(Malluche, HH, 2002, *Kidney Int*, 62:367-374).
- [0166] 만성 신장 기능저하증에서의 속발성 부갑상선 기능 항진증의 중증도는 GFR 의존적이고, 인종 독립적이고, 심혈관 질환과 관련된다(De Boer IH, et al., 2002, *J Am Soc Nephrol*, 13:2762-2769). 부갑상선 호르몬(PTH) 농도는 2병기의 환자에서 증가하기 시작하고, 3병기의 많은 환자, 및 치료를 받지 않는 4병기 및 5병기에서의 대부분의 환자에서 상승한다. 골 생체검사서 심지어 보통의 PTH 상승을 갖는 3병기 및 4병기 환자 중에서 조직학적 변화가 관찰된다. 투석 중인 환자에서, SHPT 및 골 질환은 악화하고, 투석 기간이 증가하면서 치료하기 더 어려워진다.
- [0167] 포스페이트 수치 상승은 인을 신장으로 배설시키는 이의 손상된 능력으로 인해 CKD를 갖는 환자에서 흔하다. 인 보유 및 이로 생긴 혈청 인 농도 증가는 칼시트리올의 생성을 직접적으로 억제한다. 더욱이, 신장 질량의 수축은 칼시트리올로의 비타민 D의 활성화를 감소시킨다. 위장관(GI)으로부터의 칼슘 흡수가 감소하여, 고칼륨혈증을 생성시킨다. 이 교란은 밀접히 연관되고, 개별적으로 또는 총체적으로 부갑상선에 의한 PTH의 합성 및/또는 분비를 자극할 수 있다. PTH의 연속 생성 증가는 후속하여 부갑상선을 과형성시킨다. 결과적으로, 부갑상선은 PTH를 분비하는 데 있어서 자율이 될 수 있고, 치료에 덜 반응할 것이다.
- [0168] **인 대사**
- [0169] 사구체 여과율(GFR)이 60ml/분/1.73m² 미만으로 감소하면서, 인 배설은 네프론에서 변경되기 시작한다. 네프론의 반이 인을 배설하도록 작용하지 않지만, 남은 네프론은 정상 혈청 인 농도를 유지하기 위해 매일의 인 로드를 과배설함으로써 보상한다. GFR이 25-40ml/분/1.73m² 미만로 감소할 때까지 보상이 일반적으로 계속해서 진행된다. 진행성 CKD에 의해, 남은 네프론이 더 이상 인 로드를 충분히 배설할 수 없을 때, 고인혈증이 생긴다.

- [0170] 2가 양이온인 칼슘과 2가 음이온인 인은 서로에 대해 높은 결합 친화도를 갖는다. 혈청에서, 이온 중 하나 또는 둘 다의 농도가 증가하면서, 이온 결합이 형성되는 위험이 증가하여, 불용성 복합체를 생성한다. 이 과정은 과도한 골격 석회화 및 잠재적으로 저항성칼슘형성 또는 심장 질환을 발생시킬 수 있다(Ketteler, *et al.*, *Pediatr Nephrol*, 2011, 26:7-18). 추가로, 침전은 혈청 칼슘 농도를 감소시켜, PTH 분비를 추가로 자극할 수 있다. 사실, PTH 생성 및 분비는 고칼륨혈증, 고인혈증 및 비타민 D 결핍증에 의해 자극될 수 있다(Friedman EA, 2005, *Kidney Int*, 65 (Suppl.): S1-S7).
- [0171] PTH가 주로 고칼륨혈증을 예방하는 데 책임을 지므로, 이것은 파골세포를 자극하여 골을 용해시켜서, 칼슘을 혈청으로 방출시킨다. 정상 상태 하에, 파골세포 활성 및 조골세포 합성 활성을 포함하는 항상성이 존재한다. SHPT가 이 활성의 불균형을 발생시켜 골 분해를 야기하여, 결국 신장 신성골이영양증이 된다(Tomasello, S, 2008, *Diabetes Spectrum*, 21:1:19).
- [0172] **석회화**
- [0173] 골 미네랄 결합 및 질환 이외에, 칼슘, 인, 비타민 D 및 PTH의 변경은 CKD를 갖는 환자에서 다른 해로운 결과를 야기한다. 과도한 골격 석회화(주로 심혈관 석회화)는 CKD를 갖는 환자에서 입증되었고(Goodman WG, 2000, *N Engl J Med*, 342:1478-1483), 심혈관 이환율 및 사망률의 증가와 직접 상관된다. CKD, 특히 말기 신장 질환(ESRD)을 갖는 환자는 심혈관 이환율 및 사망률의 위험이 증가한다.
- [0174] 조사자들은 말기 신장 질환(ESRD)을 갖는 환자에서 주요 사망 원인이 심혈관 질환이라고 밝혔다(미국 신장 데이터 시스템(U.S. Renal Data System): USRDS 2006년 연간 데이터 보고서 NIDDK 2006). 혈액투석 중인 환자의 연구는, 심지어 성별, 인종 및 당뇨병의 존재와 같은 변수에 의해 계층화될 때, 투석 환자가 심혈관 사망률이 일반 집단보다 거의 30배 높다는 것을 밝혔다(Block, GA, 2004, *J Am Soc Nephrol*, 15:2208-2218).
- [0175] 칼슘, 인, 비타민 D 및 온전한 PTH(I-PTH)의 균형은 복잡하고 밀접히 연관된다. 환자는 식이 제한, 투석 치료 및 복잡한 약제 섭생을 고수해야 한다. 이 인자는 SHPT의 조절을 성취하고 유지시키는 장벽을 생성한다. 거의 200명의 만성 혈액투석 외래 환자의 연구는 10% 미만의 환자가 상기 매개변수의 표적 범위 내에 동시에 유지된다고 밝혔다(Tomasello, S, 2004, *Dialysis Transplant*, 33:236-242).
- [0176] **eGFR**
- [0177] 사구체 여과율(GFR, 또한 "e-GFR" 또는 "eGFR"이라 칭함)은 의학 전문가에 의해 신장 기능의 최고의 측정인 것으로 생각된다. 누군가의 GFR을 아는 것은 의학 전문가가 신장 질환의 병기를 밝히는 것을 돕는다. 의사는 이들의 환자의 치료를 계획하는 데 이 정보를 이용할 것이다.
- [0178] GFR의 변화 비율은 질환이 없는 집단(대략 3의 인자로, 1.73ml/분/1.73m²마다 분당 60 내지 180ml)보다 질환(대략 10의 인자로, 1.73ml/분/1.73m²마다 분당 6 내지 60ml)을 갖는 집단에서 더 높다. 그 결과, 질환을 갖는 환자 중에서 혈청 크레아티닌 수치의 더 높은 변화 비율은 건강한 사람과 비교하여 다른 결정부위의 변화가 아니라 GFR의 변화로 인한 것이다.
- [0179] GFR은 신장의 배설 기능을 평가하고, 신장 기능을 평가하기 위해 이용되는 금본위로 생각된다. 국립 신장 재단의 만성 신장 질환에 대한 가이드라인에서, 90ml/분/1.73m²를 초과하는 GFR은 정상으로 생각되고; 60 내지 89의 GFR은 약한 감소이고; 30 내지 59의 GFR은 보통의 감소이고 "신장 기능저하증"를 의미할 수 있고; 15 내지 29ml/분/1.73m²의 GFR은 중증의 감소로 생각되고; 15 미만의 GFR은 신부전으로 생각된다. 신장 기능 감소는 많은 합병증, 예컨대 고혈압, 빈혈, 영양실조, 골 질환 및 삶의 질 감소와 관련된다(National Kidney Foundation, 2000, *Am J Kidney Dis*, 2:39, (suppl 1): S1-266).
- [0180] **전립선 특이적 항원(PSA)**
- [0181] 전립선암은 남성에서 가장 흔히 진단되는 암이고, 미국 및 유럽에서 암 사망의 주요 원인이다(Boyle P, *et al.*, 2005, *Ann Oncol*, 16:481-488).
- [0182] 전립선 특이적 항원(PSA)은 전립선의 세포에 의해 생성된 단백질이다. PSA 시험은 혈액 중의 PSA의 수치를 측정한다. 남성이 이의 혈액 중에 낮은 수치의 PSA를 갖는 것이 정상이지만, 전립선암 또는 (암성이 아닌) 양성 병증은 PSA 수치를 증가시킬 수 있다. 남성이 나이가 들면서, 양성 전립선 병증 및 전립선암 둘 다 더 흔해진다. 가장 흔한 양성 전립선 병증은 전립선염(전립선의 염증) 및 양성 전립선 과형성(BPH)(전립선의 확대)이다. 전립선염 또는 BPH가 암을 야기한다는 증거는 없지만, 남성이 이들 병증 중 하나 또는 둘 다를 가지고 또한 전립선암을 진단시킬 수 있다. 4.0ng/ml의 PSA 수치는 전립선 생체검사를 위해 남성을 선택하기 위한 적절한 컷오프로

생각된다(Catalona WJ, 1994, J Urol; 152: 2037-42). 전립선암 예방 임상실험으로부터의 최근의 보고는 낮은 PSA 수치를 갖는 남성에서 전립선암이 발생한다고 나타내어(Thompson IM, *et al.*, 2004, *N Engl J Med*, 350:2239-46), "정상" PSA가 없지만, 개체의 PSA 수치에 기초한 전립선암의 위험의 연속이 있다는 것을 제시한다(Thompson IM, 2005, *JAMA*, 294:66-70).

[0183] 비타민 D 수용체 발현은 전립선암 진행과 역으로 관련되고, 중앙 조직에서의 VDR 수치는 전립선암 예후에 영향을 미칠 수 있다(Nutrition and Health: Vitamin D, 편집자 M.F. Holick, 2010, PP 797; Springer Science-Business Media, LLC).

[0184] 많은 유행병학 연구는 비타민 D 결핍증이 전립선암의 위험을 증가시키고, 더 높은 수치의 비타민 D가 더 우수한 예후 및 개선된 결과와 관련된다는 것을 나타낸다(Young, *et al.*, 2011, *Advances in Preventive Medicine: Volume*, 논문 번호 281863). 전립선암을 갖는 남성에서 비타민 D, 칼시트리올 또는 다양한 비타민 D 유사체를 사용한 임상 실험의 결과는 따라서 아직 기대에 못 미친다.

[0185] 간 효소(AST, ALP, ALP 및 빌리루빈)

[0186] 간 기능 시험에서의 비정상성은 아스파르테이트 아미노전환효소(AST) 또는 혈청 글루탐산-옥살로아세트산 트랜스아미나제[SGOT]), 알라닌 아미노전환효소(ALT) 또는 혈청 글루타메이트 피루베이트 트랜스아미나제[SGPT]), 알칼리 포스파타제, 빌리루빈 및 알부민을 포함하는, 생물화학 시험의 상승 수치이다.

[0187] 간에서의 세포 손상은 AST 및 ALT를 방출시킨다. ALT는 간 질환의 더 특이적인 표시이고, AST 상승은 다른 장기(심장, 신장, 뇌, 소장, 태반)의 상승에 부차적일 수 있다.

[0188] ALT는 간의 시토크롬에서 발견되지만, 2개의 AST 동질효소는 각각 시토크롬 및 미토콘드리아에 위치한다. 효소 둘 다는 간 세포막이 손상될 때 증가하는 양으로 혈액으로 방출된다. 간 세포의 괴사는 아미노전환효소의 방출에 필요하지 않다. 사실, 간 세포 손상과 아미노전환효소의 수치 사이의 상관관계는 빈약하다. ALT는 간 이외의 조직에서 낮은 농도로 발견되고, 그래서 이것은 간세포 손상에 특이적인 것으로 생각된다. 그러나, 혈청 ALT 상승이 간이 아닌 곳의 병증, 예컨대 근육 질환에서 발생할 수 있으므로, 이 특이성이 절대적은 아니다. 간 세포 괴사는 매우 상승한 ALT 수치에 의해 표시된다(Tung, BY, 1999, *Clin Liver Dis*, 3:585-601).

[0189] AST는 또한 심장, 골격근 및 혈액을 포함하는 간이 아닌 몇몇 조직에서 풍부히 발현된다. 그럼에도 불구하고, AST 및 ALT의 절대 상승 및 비율 둘 다는 간 질환의 정도 및 병인에 관한 중요한 정보를 제공할 수 있다.

[0190] 단일의 생물화학 간 기능 시험이 간 질환을 갖는 환자에서 확정 진단을 허용하기에 충분히 특이적이지 아니므로, 본 발명자들은 알코올성 간 질환을 갖는 환자에서 혈청 글루탐산 옥살로아세트산 트랜스아미나제(SGOT) 활성이 혈청 글루탐산 피루브산 트랜스아미나제(SGPT) 활성을 초과하는 일관성에 의해 영감을 받았다.

[0191] 비알코올성 지방 간 질환(NAFLD)은 단순 지방 간(지방증)으로부터 비알코올성 지방간염(NASH)을 거쳐 간경변(비가역적인 간의 진전된 반흔)으로의 범위의 광범위한 간 질환을 의미한다. NAFLD의 모든 병기는 공통적으로 간 세포(간세포)에서의 지방의 축적(지방 침윤)이다. NASH에서, 지방 축적은 간의 염증(간염) 및 반흔화(섬유증)의 여러 정도와 관련된다.

[0192] 괴사 후 간경변(1.74 + 또는 - 0.2), 만성 간염(1.3 + 또는 - 0.17), 피부밑폐형 황달(0.81 + 또는 - 0.06) 및 바이러스 간염(0.74 + 또는 - 0.07)을 갖는 환자와 비교하여 알코올성 간염 및 간경변(2.85 +- 0.2)을 갖는 환자에서 SGOT/SGPT 비율이 상당히 상승하는 것으로 나타났다(Cohen *et al.*, 1979, *Digestive Diseases and Sciences*, 24(11)). 2 초과의 SGOT/SGPT 비율은 알코올성 간염 및 간경변을 크게 제시한다. 이것은 괴사 후 간경변을 갖는 환자의 26%, 만성 간염을 갖는 환자의 8%, 바이러스 간염을 갖는 환자의 4% 및 피부밑폐형 황달이 없는 환자와 비교하여 이 환자의 70%에서 발생한다(Sorbi, *et al.*, 1999, *Am J Gastroenterol*, 94:1018-1022).

[0193] ALT에 대한 AST 비율은 알코올성 간염의 진단을 지지하는 유용한 매개변수인 것으로 보고되었다(Finlayson, *et al.*, 1993, *Bailliere's Clin Gastroenterol*, 7:627-640; 40: Harrison, DJ, *et al.*, *Bailliere's Clin Gastroenterol*, 1993,7:641-62).

[0194] ALT 수치의 2배 초과의 AST 수치는 알코올성 간염으로 입원한 환자의 83%에서 보고되었다(Pinto, HC, *et al.*, 1996, *Dig Dis Sci*, 1996, 41:172-9; Bird GLA, *et al.*, 1993, *Bailliere's Clin Gastroenterol*, 1997, 663-82).

[0195] ALT에 대한 AST 비율은 알코올성 간 질환으로부터 비알코올성 지방간염(NASH) 구별하기에 유용한 지수인 것으로

보인다. NASH를 갖는 환자의 하위세트 분석은 각각 섬유증, 경증의 섬유증 또는 간경변을 갖지 않는 대상체에 대해 0.7, 0.9 및 1.4의 평균 ALT에 대한 AST 비율을 나타냈다(Sorbii. D, *et.al.*, 1999, *The American Journal of Gastroenterology*, 94(4)).

[0196] **알칼리 포스파타제**

[0197] 알칼리 포스파타제(ALP)는 세포막과 관련되고, 상승 수치는 간, 골, 신장, 소장, 태반 또는 백혈구에 대한 손상 에 의해 야기될 수 있다. 간에서, 효소는 모세담관에 위치한다. 담도 폐색은 알칼리 포스파타제의 합성 증가 및 순환으로의 유출을 유도한다. 혈청 ALP 수치의 상승은 주로 간 및 골의 2개의 소스에 기원한다. 이것은 또한 신 장, 소장 및 태반에 존재한다. 수치는 연령에 따라 변한다. 빨리 성장하는 청소년은 골의 누출의 결과로서 건강 한 성인의 2배의 혈청 ALP 수치를 가질 수 있다. 또한, 혈청 ALP 수치는 보통 특히 여성에서 40세와 65세 사이 에 점진적으로 증가한다. 임신의 제3의 3개월의 여성은 이들의 혈액으로의 태반 ALP의 유입 때문에 상승한 혈청 ALP 수치를 갖는다. O형 또는 B형의 혈액형을 갖는 사람에서, 혈청 ALP 수치는 지방성 음식의 섭취 후에 증가할 수 있고, 소장 ALP의 유입 때문에 소장 ALP의 수치의 증가로 인해 혈청 ALP 수치의 양성 가족성 상승의 보고가 또한 있다(Wolf PL, 1978, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 102:497-501).

[0198] **빌리루빈**

[0199] 인간 신체는 헴의 대사로부터 매일 빌리루빈 1kg당 약 4mg을 생성한다. 헴 모이어티 중 대략 80%는 적혈구의 이 화작용에서 비롯되고, 남은 20%는 비효과적인 적혈구생성, 및 근육 미오글로빈 및 시토크롬의 분해로부터 생긴 다. 빌리루빈은 포합 및 배설을 위해 혈장으로 부터 간으로 수송된다.

[0200] 고빌리루빈혈증은 간담도 질환 또는 용혈을 의미할 수 있다. 간접적인 고빌리루빈혈증의 경증의 정도는 길버트 증후군을 갖는 10%만큼 많은 무증상 환자에서 발견될 수 있다(Lidofsky, SD, Jaundice, In: Feldman M, *et al.*, Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders Elsevier, 2006).

[0201] 30세 전에, 간염은 고빌리루빈혈증의 75%를 야기한다. 60세 후에, 과도한 간 폐색은 고빌리루빈혈증의 50%를 야 기한다(예를 들어, 담석증 또는 췌장암).

[0202] 간 내 장애는 비접합 또는 포합 고빌리루빈혈증을 야기할 수 있다. 포합(간접) 빌리루빈 수치는 대개 알코올, 감염성 간염, 약물 반응 및 자가면역 장애에 의해 상승한다. 간후성 장애(post hepatic disorder)는 또한 포합 고빌리루빈혈증을 야기할 수 있다. 담석증 형성은 황달을 야기하는 가장 흔한 양성 간후성 과정이지만, 감별 진 단은 또한 심각한 병증, 예컨대 담도 감염, 췌장염 및 악성종양을 포함한다(S.P. Roche, *et al.*, 2004, *Am Fam Physician*, 2004, 69:299-304). 담도 폐색은 포합 빌리루빈의 혈액 수치가 증가하는 병증이다.

[0203] 용혈성 빈혈의 증상은 빈혈의 다른 형태(피로 및 숨참)와 유사하지만, 또한, 적혈구의 분해는 황달을 야기하고, 특정한 장기간 합병증, 예컨대 담석증 및 폐 고혈압의 위험을 증가시킨다.

[0204] 용혈성 황달은 빌리루빈 생성을 증가시킬 수 있다. 이런 경우, 빌리루빈은 보통 포합되고 배설되지만, 포합 기 전은 압도되고, 비정상적으로 많은 양의 비포합 빌리루빈이 혈액에서 발견된다.

[0205] 길버트 증후군은 미국 집단의 대략 5%에 영향을 미치는 흔한, 양성, 유전성 장애이다(Schreiber R.A., *et al.*, 2001, *Pediatr Rev*, 22:219-26). 통상적으로, 이 질환은 효소 글루쿠로노실전환효소의 활성을 약간 감소시켜서, 혈청 빌리루빈의 간접 분획을 증가시킨다. 빌리루빈 수치가 약간 증가하고 모든 다른 간 기능 값이 정상 범위 내에 있을 때, 길버트 증후군은 통상적으로 일상적인 간 기능 시험에서 우연한 발견이다. 황달 및 빌리루빈 수 치의 추가의 상승은 스트레스, 단식 또는 질병의 기간 동안 발생할 수 있다.

[0206] 크리글러 나자르 증후군(Crigler-Najjar Syndrome) 또는 CNS는 혈액의 분해로부터 형성된 화학물질인 빌리루빈 의 대사에 영향을 미치는 희귀 장애이다. 이 장애는 비용혈성 황달의 유전 형태를 생성시키고, 이는 높은 수치 의 비포합 빌리루빈을 발생시키고 대개 유아에서 뇌를 손상시킨다. 이 증후군은 1형 및 2형으로 나뉘고, 후자는 때때로 아리아스 증후군(Arias syndrome)이라 불린다. 이 2개의 유형은 길버트 증후군, 듀빈-존슨 증후군 (Dubin-Johnson syndrome) 및 로터 증후군과 함께 빌리루빈 대사에서의 5개의 공지된 유전성 결함을 구성한다. 길버트 증후군과 달리, CNS의 수백 개의 사례만이 공지되어 있다(Jansen PL, *et al.*, 1999, *European Journal of Pediatrics*, 158, Suppl 2, S89-S94, 0154).

[0207] 듀빈-존슨 증후군은 간 효소(ALT, AST) 상승 없이 혈청에서 포합 빌리루빈을 증가시키는 상염색체 열성 장애이 다. 이 병증은 담즙으로 포합 빌리루빈을 분비하는 간세포의 능력의 결함과 관련되고, 로터 증후군과 유사하다.

이것은 보통 무증상이지만, 실험실 시험에 기초하여 초기 유아기에 진단될 수 있다.

[0208] 로터형 고빌리루빈혈증이라고도 칭하는 로터 증후군은 미지 기원의 희귀한, 비교적 양성인 상염색체 열성 빌리루빈 장애이다. 이것은 구별되는 장애이지만, 듀빈-존슨 증후군과 유사하고, 질환 둘 다 포함 빌리루빈을 증가시킨다(Wolkoff, AW, et al., 1976, *The American Journal of Medicine*, 60(2):173-179).

[0209] 갑상선 질환

[0210] 세계 보건 기구(WHO)에 따르면, 갑상선 질환은 모든 내분비 장애 중에서 바로 당뇨병 다음의 제2의 가장 높은 유병률을 갖는다. 세계에서 66,500만 명이 넘는 사람이 지방병성 갑상선종 또는 다른 갑상선 질환을 겪고, 15억 명이 요오드 결핍 병증을 진행시킬 위험에 있다. 통계 데이터는 갑상선 질환 사례의 연간 증가 수가 5%라고 나타낸다. 갑상선 기능부전은 갑상선 호르몬의 결핍으로 생기는 흔한 내분비 장애이다. 세계적으로, 요오드 결핍증은 갑상선 기능부전의 가장 중요한 원인으로 있다. 미국 및 적절한 요오드 섭취의 다른 지역에서, 자가면역 갑상선 질환(하시모토 질환)은 갑상선 기능부전의 가장 흔한 원인이고, 세계적으로, 요오드 결핍증은 가장 중요한 원인으로 있다. 갑상선(갑상선샘)의 질환을 치료하기 위해 이용 가능한 모든 방법 중에서, 호르몬 대체 치료(HRT), 항갑상선 약물에 의한 치료, 수술 중재(갑상선절제술) 및 방사능 요오드 치료가 바람직하다. 추정되는 2000만 명의 미국인은 미국 갑상선 협회에 따르면 갑상선 질환의 여러 형태를 갖는다. 8명 중 1명의 여성은 수명 동안 갑상선 장애를 발전시킬 것이다. 갑상선 호르몬의 합성 형태인 레보티록신은 미국에서 4번째의 가장 많이 판매되는 약물이고, 상위 50개의 판매 약물 중 13개는 직접적으로 또는 간접적으로 갑상선 기능부전과 관련된다.

[0211] 모든 이 치료 표준은 특징적으로 상당한 수의 금기사항 및 단점을 갖는다. 특히, 호르몬 대체 치료는 평생 동안의 갑상선 호르몬 제제의 투여를 요하고, 그 결과, 환자의 자체의 갑상선은 결국 아주 기능을 중지하고, 따라서 환자는 제약사의 "평생의 고객"이 된다. 게다가, 갑상선 호르몬 제제의 투여는 다수의 금기사항 및 이 치료가 수반하는 빈맥, 심장 부정맥, 알레르기 반응, 흥분, 불면 등을 포함하는 다수의 부작용을 갖는다.

[0212] 오늘날 실행되는 항갑상선 치료의 목표는 환자가 호르몬 대체 치료로 전환된 후에 환자의 자체의 갑상선 기능의 부분 또는 완전 억제이다. 갑상선 정적(thyrostatic) 치료의 부작용은 조혈작용의 저해, 오심, 구토, 간 기능 손상, 알레르기 반응 등을 포함한다.

[0213] 수술 중재는 거의 10%의 노동능력 상실물의 원인이 되는 합병증을 대개 수반한다. 갑상선 절제(또는 갑상선의 일부의 제거)의 다른 상당한 단점은 평생의 호르몬 투여 및 수술 동안 부갑상선의 손상의 높은 위험을 포함한다. 현재 의학은 갑상선 질환을 갖는 환자에게 임의의 대안을 제공할 수 없고, 현재의 치료 선택 및 표준의 단점을 무시하는 것을 선호한다.

[0214] 갑상선 조절

[0215] 갑상선은 목의 후골 바로 아래에 위치한 버터플라이 형상의 장기이다. 작은 주머니로 이루어져서, 이 갑상선은 갑상선 호르몬 티록신(T4) 및 소량의 트라이요오도티로닌(T3)과 함께 티로글로불린이라 칭하는 요오드 농후 단백질로 채워진다.

[0216] 이 2개의 호르몬의 주요 기능은 신체가 산소 및 칼로리를 에너지로 전환하는 속도를 조절함으로써 대사를 조절하는 것이다. 사실, 신체의 모든 세포의 대사율은 갑상선 호르몬, 주로 T3에 의해 조절된다(Videla LA, Fernandez V, Tapia G, Varela P. Thyroid hormone calorigenesis and mitochondrial redox signaling: up regulation of gene expression. *Front Biosci*. 2007 Jan 1; 12:1220-8).

[0217] 건강한 개체에서, 갑상선은 만져서 감지할 수 없다. 육안으로 확대된 갑상선은 갑상선종이라 불린다. 조직학적으로, 갑상선종은 식이 요오드 결핍에 의해 가장 흔히 야기된다. 그러나, 염이 요오드화되는 나라에서, 요오드 결핍증의 갑상선종은 희귀하다.

[0218] 갑상선에서의 T4 및 T3의 생성은 시상하부 및 뇌하수체에 의해 조절된다. 갑상선 호르몬의 안정한 수치를 보장하기 위해, 시상하부는 순환하는 갑상선 호르몬 수치를 모니터링하고, 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬(TRH)을 방출함으로써 낮은 수치에 반응한다. 이후, 이 TRH는 방출 갑상선 자극 호르몬(TSH)에 대해 뇌하수체를 자극한다(Segerson TP, et.al, *Science*. 1987 Oct 2; 238(4823): 78-80; Dyess EM, et.al, *Endocrinology*. 1988 Nov; 123(5): 2291-7).

[0219] 갑상선 호르몬 수치가 증가할 때, TSH의 생성은 감소하여, 결국 갑상선으로부터 새로운 호르몬의 방출을 느리게 한다. 차가운 온도는 또한 TRH 수치를 증가시킬 수 있다. 이는 추운 날씨에서 우리를 따뜻하게 유지시키는 것을

돕는 내재 기전인 것으로 생각된다.

- [0220] 스트레스 동안 및 쿠싱 증후군과 같은 병증에서 관찰되는 상승한 코티솔 수치는 TRH, TSH 및 갑상선 호르몬 수치를 또한 낮춘다(Roelfsema F, et.al, Eur J Endocrinol. 2009 Nov; 161(5): 695-703).
- [0221] 갑상선은 T4 및 T3을 만들기 위해 요오드 및 아미노산 L-티로신을 필요로 한다. 요오드의 식이 결핍은 갑상선이 생성할 수 있는 T4의 양을 제한하고 갑상선 기능부전을 야기할 수 있다(Angermayr L, et.al, Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2): CD003819).
- [0222] T3은 갑상선 호르몬의 생물학적으로 활성인 형태이다. 대부분의 T3은 셀레늄 의존 효소에 의해 T4의 T3으로의 전환에 의해 말초 조직에서 생성된다. 영양소 결핍, 약물 및 화학 독성을 포함하는 다양한 인자는 T4의 T3으로의 전환을 방해할 수 있다(Kelly GS. Altern Med Rev. 2000 Aug; 5(4): 306-33).
- [0223] 다른 관련 효소는 리버스 T3(rT3)이라 불리는 T3의 불활성 형태로 T4를 전환시킨다. 리버스 T3은 갑상선 호르몬 활성을 갖지 않고, 대신에 이것은 정기적인 T3의 세포 방해 작용에서 갑상선 호르몬 수용체를 차단한다(Kohrle J. Acta Med Austriaca. 1996; 23(1-2): 17-30).
- [0224] 순환하는 갑상선 호르몬 중 99%가 운반 단백질에 결합하여, 이것이 대사상 불활성이 되게 한다. 남은 "유리" 갑상선 호르몬(이들 대부분이 T3임)은 갑상선 호르몬 수용체에 결합하여 이를 활성화하여, 생물학적 활성을 발휘한다(Nussey S, et.al, Endocrinology: An Integrated Approach. Oxford: BIOS Scientific Publishers, 2001) 운반 단백질의 매우 적은 양의 변화는 비결합 호르몬의 백분율에 영향을 미칠 것이다. 경구 피임약, 임신 및 종래의 여성 호르몬 대체 치료는 갑상선 운반 단백질 수치를 증가시키고, 이로써 이용 가능한 유리 갑상선 호르몬의 양을 낮출 수 있다(Arafah BM., Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. N Engl J Med. 2001 Jun 7; 344(23): 1743-9).
- [0225] 갑상선은 몸에서 가장 큰 분비선이다. 갑상선의 유일한 기능은 갑상선 호르몬을 만드는 것이다. 갑상선 호르몬은 우리 신체의 대사를 조절하고 신체의 모든 장기 시스템에 실제로 영향을 미친다. 이것은 이것이 얼마나 빨리 또는 느리게 일하는지를 장기에게 알려준다. 갑상선 호르몬은 또한 신체의 산소 소모 및 열 생성을 조절한다. 과활성 또는 활성 저하 갑상선과 같은 갑상선 문제는 대사에 중대히 영향을 미칠 수 있다(Franklyn, et al., 2005, *Journal of Endocrinology*, 187:1-15).
- [0226] **갑상선 기능 항진증**
- [0227] 과활성 갑상선으로부터의 너무 많은 갑상선 호르몬은 신체의 대사의 속도를 증가시키므로 갑상선 기능 항진증이라 불린다. 이 호르몬 불균형은 모든 여성 중 약 1%에서 발생하고, 여성은 남성보다 더 자주 갑상선 기능 항진증을 얻는다. 갑상선 기능 항진증 중 가장 흔한 형태 중 하나는 그레이브병으로 공지되어 있다. 갑상선이 갑상선 기능 항진증에서 너무 많은 호르몬을 생성하므로, 신체는 증가한 대사 상태를 발전시키고, 많은 신체 시스템은 비정상 기능을 발전시킨다(Wondisford, *Clinical Management of Thyroid Diseases*, ISBN: 978-1-4160-4745-2, Copyright © 2009 by Saunders. Philadelphia).
- [0228] **갑상선 기능부전**
- [0229] 활성 저하 갑상선으로부터의 너무 적은 갑상선 호르몬은 갑상선 기능부전이라 불린다. 갑상선 기능부전에서, 신체의 대사는 느려진다. 이 병증에 대한 몇몇 원인이 존재하고, 이들 중 대부분은 갑상선에 직접적으로 영향을 미쳐서, 충분한 호르몬을 만드는 이의 능력을 손상시킨다. 더욱 드물게는, 뇌하수체 종양이 존재할 수 있고, 이는 뇌하수체가 TSH를 생성하는 것을 차단한다. 결과로서, 갑상선은 좋은 건강에 필요한 호르몬의 충분한 공급을 생성하지 못한다. 이 문제가 갑상선 병증 또는 뇌하수체에 의해 야기되든지 간에, 결과는 갑상선이 호르몬을 덜 생성하여, 많은 신체적 및 정신적 과정이 부진해지게 한다는 것이다. 신체는 산소를 덜 소모하고 신체 열을 덜 생성시킨다.
- [0230] 갑상선 기능부전은 대사율의 감소를 특징으로 하는 갑상선이 충분한 갑상선 호르몬을 만들지 않는 병증이다. 갑상선 기능부전의 주요 증상은 피로, 힘이 없음, 추위에 대한 민감성 증가, 변비, 불명의 체중 증가, 건조 피부, 탈모 또는 거친 건조 모발, 근육 경련 및 우울이다. 그러나, 대부분의 증상은 발전하는 데 수년이 걸린다. 대사율이 더 느릴수록, 증후 및 증상이 더 명확해질 것이다. 갑상선 기능부전이 치료되지 않으면, 부푼 갑상선(갑상선종), 느린 사고 과정 또는 치매와 같이 증후 및 증상이 심각해질 수 있다(갑상선 기능부전. 미국 갑상선 협회(The American Thyroid Association)). 대개 낮게 진단받는 갑상선 장애인 준임상 갑상선 기능부전은 상승한

TSH, 정상 T4 및 정상 T3 수치로 표출된다. 준임상 갑상선 기능부전을 갖는 개체는 명시적인 갑상선 기능부전을 발전시킬 더 큰 위험에 있다(Garduno-Garcia et al. Eur J Endocrinol. 2010 Aug; 163(2): 273-8).

[0231] 60세가 넘는 여성의 약 20%가 준임상 갑상선 기능부전을 겪는 것으로 추정된다(Wilson GR, et.al, Am Fam Physician. 2005 Oct 15; 72(8): 1517-24).

[0232] 표준 혈액 TSH 시험 기준 범위가 지나칠 수 있는 갑상선 기능부전의 많은 사례를 야기할 수 있다는 증거가 있다. 대부분의 의사는 정상 갑상선 기능을 나타내기 위한 0.45 내지 4.5 μ IU/ml 사이의 TSH에 대한 기준 범위를 수용한다. 실제로, 그래도 2.0 초과의 TSH의 판독이 최적보다 낮은 갑상선 호르몬 수치를 나타낼 수 있기는 하다. 정상 범위 내인 다양한 TSH 수치는 불리한 건강 결과와 관련된다.

[0233] 2.0 초과의 TSH는 갑상선 기능부전의 20년 위험을 증가시키고 갑상선 자가면역 질환의 위험을 증가시킨다. 2.0 내지 4.0의 TSH: 고콜레스테롤혈증 및 콜레스테롤 수치는 4.0 초과의 T4 치료 TSH에 반응하여 감소한다: 심장 질환의 더 높은 위험(Tunbridge WM, et.al, Clin Endocrinol (Oxf). 1977 Dec; 7(6): 481-93).

[0234] 갑상선 기능부전의 결과

[0235] 위장관 문제. 갑상선 기능부전은 변비의 흔한 원인이다. 갑상선 기능부전에서의 변비는 소장의 운동 감소로 생길 수 있다. 몇몇 경우에, 이는 소장 폐색 또는 대장의 비정상 확대를 발생시킬 수 있다.³⁶ 갑상선 기능부전은 또한 식도의 이동 감소와 관련되고, 이는 연하의 어려움, 속쓰림, 소화불량, 오심 또는 구토를 야기한다. 불량한 분해에 부수하는 소장 박테리아 성장을 갖는 사람에서 복부 불편, 고창 및 복부팽만이 발생한다. 우울 및 정신의학적 장애. 공황 장애, 우울 및 인지 변화가 갑상선 장애와 흔히 관련된다. 갑상선 기능부전은 대개 우울증으로 잘못 진단된다(Hennessey JV, et.al, J Fam Pract. 2007 Aug; 56(8 Suppl Hot Topics): S31-9).

[0236] 인지 감소. 갑상선 기능 저하를 갖는 환자는 느린 생각, 지연된 정보 처리과정, 이름의 회상의 어려움 등을 겪을 수 있다. 준임상 갑상선 기능부전을 갖는 환자는 작업 기억의 감소, 및 감각 및 인지 과정의 속도의 감소의 징후를 나타낸다. TSH와 함께 갑상선 호르몬의 평가는 우울증으로 잘못 진단되는 것을 피하도록 도울 수 있다(Kritz-Silverstein D, et.al, J Nutr Health Aging. 2009 Apr; 13(4): 317-21).

[0237] 갑상선 기능부전 및 준임상 갑상선 기능부전은 혈액 콜레스테롤의 수치 증가, 혈압 증가 및 심혈관 질환의 위험 증가와 관련된다. 심지어 준임상 갑상선 기능부전을 갖는 사람은 건강한 갑상선 기능을 갖는 사람보다 심혈관 질환을 발전시킬 가능성이 거의 3.4배이다. 고혈압은 갑상선 기능부전을 갖는 환자 중에서 비교적 흔하다(Duntas LH, et.al, Semin Thromb Hemost. 2011 Feb; 37(1): 27-34).

[0238] 심장 질환의 위험은 심지어 준임상 갑상선 기능부전에서도 TSH 증가와 비례하여 증가한다. 자가면역 반응에 의해 야기되는 갑상선 기능부전은 혈관의 경직화와 관련된다. 갑상선 호르몬 대체는 플라크의 진행을 저해함으로써 관상동맥 심장 질환의 진행을 느리게 할 수 있다(Perk M, et.al, Can J Cardiol. 1997 Mar; 13(3): 273-6).

[0239] 명시적인 및 준임상 갑상선 기능부전은 둘 다, C-반응성 단백질(CRP) 상승에 의해 표시된 바대로, 저등급 염증의 수치의 증가와 관련된다(Christ-Crain M, et.al, Atherosclerosis. 2003 Feb; 166(2): 379-86).

[0240] 대사 증후군. 1500명 초과의 대상체의 연구에서, 조사자들은 대사 증후군을 갖는 사람이 건강한 대조군 대상체보다 통계학적으로 상당히 더 높은 TSH 수치를 갖는다는 것을 발견하였다(더 낮은 갑상선 호르몬 배출을 의미함). 준임상 갑상선 기능부전은 또한 트라이글라이세라이드 수치의 상승 및 혈압의 증가와 상관된다. TSH의 약간의 증가는 사람들이 대사 증후군에 대해 더 높은 위험에 있게 한다(Lai Y, Wet.al, Endocr J. Epub 2010 Nov 30).

[0241] 생식기 문제. 여성에서, 갑상선 기능부전은 불규칙한 생리 및 불임과 관련된다. 적절한 치료는 정상 생리 주기를 회복시키고 불임을 개선할 수 있다(Poppe K, et.al, Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Mar; 66(3): 309-21).

[0242] 피로 및 힘이 없음. 한기, 체중 증가, 지각이상(피부에서의 아린감 또는 기어다니는 느낌) 및 경련과 같은 갑상선 기능부전의 널리 공지되고 흔한 증상은 대개 어린 환자와 비교하여 노인 환자에서 부재하고, 피로 및 힘이 없음은 갑상선 기능 저하증 환자에서 흔하다. 연구는 갑상선 기능부전을 갖는 사람 중 90%가 갑상선 조직에 대해 항체를 생성한다고 밝혔다. 이는 면역계가 갑상선을 공격하고 파괴하게 하고, 이는 시간이 지남에 따라 갑상선 호르몬 수치를 감소시킨다(Doucet J, et.al, J Am Geriatr Soc. 1994 Sep; 42(9): 984-6).

[0243] 갑상선 기능부전의 이 자가면역 형태는 하시모토 질환이라 불린다. 하쿠라 하시모토(1881년-1934년) 박사가 여

전히 그의 이름을 갖는 갑상선 병증을 기재한 것이 1세기 전이다. 이때, 이 혼한 질환의 발병을 이해하는 데 상당한 노력이 이루어졌고, 1956년 이후로 하시모토 갑상선염은 자가면역 파괴 장애 및 자가항체 생성의 전형이 되었다. 자가면역 갑상선 질환(AITD)은 가장 흔한 자가면역 내분비 질환이다. 하시모토 갑상선염은 미국에서 갑상선 기능 저하의 가장 흔한 원인이다. 신체의 면역계는 잘못하여 갑상선 조직을 공격하여 호르몬을 만드는 기능을 손상시킨다. 하시모토 질환에 의해 야기된 갑상선 기능부전은 갑상선 호르몬 대체 물질에 의해 치료된다.

- [0244] 하시모토 질환은 보통 갑상선 기능부전을 야기하지만, 또한 갑상선 기능 항진증 증상을 촉발할 수 있다(Lorini R, et.al, *Pediatr Endocrinol Rev.* 2003 Dec; 1 Suppl 2:205-11; discussion 211).
- [0245] 갑상선 기능 항진증은 보통 그레이브병에 의해 야기되고, 그레이브병에서 TSH 수용체에 결합하는 항체가 갑상선에서 생성되어, 과도한 갑상선 호르몬 생성을 자극한다. 하시모토 갑상선염과 그레이브병 사이의 차이는 일단 생각된 바대로 중요하지 않을 수 있다. 하시모토병 및 그레이브병은 기본적으로 유사한 자가면역 과정의 상이한 표현이고, 임상 출현은 특정한 환자에서 면역 반응의 스펙트럼을 반영한다. 2개의 질환은 중첩하여 동시에 또는 순차적으로 갑상선 자극 및 파괴 둘 다를 야기할 수 있다(McLachlan SM, et.al, *Endocrinology.* 2007 Dec; 148(12): 5724-33).
- [0246] 일부 임상적는 동일한 질환의 상이한 표시로 2개의 병증을 고려한다. 그레이브병을 갖는 환자 중 약 4%는 아동기 동안 하시모토 갑상선염의 일부 증상을 나타낸다(Wasniewska M, et.al, *Horm Res Paediatr.* 2010; 73(6): 473-6).
- [0247] 임신한 여성은 특히 갑상선 기능부전의 위험에 있다. 임신 동안, 갑상선은 여성이 임신하지 않을 때보다 많은 갑상선 호르몬을 생성하고, 갑상선은 약간 크기가 증가할 수 있다. 임신 동안의 비조절 갑상선 기능이상은 조산, 지적 장애 및 산후 기간에 출혈을 야기할 수 있다. 임신 동안 갑상선 기능을 모니터링하기 위해 주치의와 면밀히 작업하는 것이 중요하다(Costeira MJ, wet.al, *Thyroid.* 2010 Sep; 20(9): 995-1001).
- [0248] 갑상선 기능부전을 진단하고 모니터링하기 위한 시험은 갑상선 자극 호르몬(TSH), 전체 T4, 전체 T3, 유리 T4(fT4), 유리 T3(fT3), 리버스 T3(rT3), 갑상선 퍼옥시다제 항체(Tope), 티로글로불린 항체(TgAb)를 포함하고 (Huber A, et.al, *Endocr Rev.* 2008; 29:697-725), 하나의 연구에 따르면 자가면역 갑상선 질환(AITD)은 USA에서 가장 흔한 자가면역 질환이다(Jacobson DL, et.al, *Clin Immunol Immunopathol.* 1997; 84:223-243).
- [0249] 하시모토병은 집단 중 7-8%에 영향을 미치는 미국에서 가장 흔한 자가면역 장애이다. 하시모토병을 갖는 모든 사람이 갑상선 기능 저하증 증상을 갖지 않지만, 갑상선 항체는 미래의 갑상선 질환에 대한 마커인 것으로 발견되었다. 자가면역 질환에 대한 효과적인 치료가 없다. 이들은 다발성 경화증, 류마티스성 관절염 및 크론병과 같은 더 잠재적으로 손상시키는 효과를 갖는 소정의 병증에서 면역계를 억제하기 위해 스테로이드 및 다른 약제를 사용한다.
- [0250] 그래서, 하시모토병 환자에 대한 치료 표준은 이들을 갑상선 기능 저하증으로 분류하고 이후 이들에게 갑상선 호르몬 대체를 제공하도록 면역계가 충분한 갑상선 조직을 파괴할 때까지 단순히 기다리는 것이다. 이들이 우울 또는 인슐린 저항과 같은 이들의 병증과 흔히 관련되는 다른 증상을 나타내기 시작하는 경우, 이들은 이 문제를 위해 추가의 약물을 받는다. 이 접근법의 명확한 단점은 이것이 면역계가 갑상선을 공격하는 문제의 기본적인 원인을 해결하지 못한다는 것이다.
- [0251] 하시모토 갑상선염은 갑상선 기능부전 및 비대칭 갑상선 성장을 특징으로 하는 자가면역 질환이다. 항갑상선 퍼옥시다제(항-TPO) 항체 및/또는 항-티로글로불린(항-TG) 항체의 양의 혈청학 시험은 임상 진단을 지지한다. 하시모토 뇌증은 하시모토 갑상선염과 관련된 희귀 스테로이드 반응성 장애로서, 재발성 및 진행성 과정으로, 거동 및 인지 변화, 근육간대경련, 발작, 추체로 기능이상, 비자발적 이동, 및 혼수 및 정신병에 대한 소뇌 징후에 이르는 다양한 임상 표출을 발생시킨다(Watemberg N, et.al, *J Child Neurol* 2006; 21:1-5; Alink J, et.al, *Acta Paediatr* 2008; 97:451-3).
- [0252] 하시모토 뇌증은 급성 또는 아급성의 불명의 뇌증을 나타내는 임의의 환자, 또는 미만성 인지 감소와 그 뒤의 진행성 또는 재발성 감퇴 과정을 갖는 환자에서 고려되어야 한다. 항갑상선 항체의 측정은 진단을 하는 데 필수적이고, 표준 갑상선 기능 시험 발견이 정상이라도 임의의 이러한 환자에서 수행되어야 한다.
- [0253] 갑상선 기능부전을 가진 사람이 직면하는 가장 큰 도전 중 하나는 종래 의학 및 대안 의학 둘 다에서의 갑상선 장애에 대한 관리의 표준이 절망적으로 부적합하다는 것이다.

- [0254] 갑상선 장애를 갖는 환자 및 이들을 치료하는 주치의의 목표는 질환의 과정을 역전시키는 단일 물질을 발견하는 것이다. 의사의 경우, 이것은 합성 또는 생체동일 갑상선 호르몬이다. 대안적인 유형의 경우, 이것은 요오드이다.
- [0255] 불행하게도, 매우 광범위한 사례에서, 어느 접근법도 효과적이지 않다. 환자는 짧은 기간 동안 경감을 얻을 수 있지만, 필연적으로 증상은 복귀하거나 질환이 진행된다.
- [0256] 자가면역 갑상선 기능이상은 여전히 임신한 여성에서 갑상선 기능 항진증 및 갑상선 기능부전 둘 다의 흔한 원인이다. 그레이브병은 갑상선 기능 항진증의 모든 사례 중 85% 초과를 차지하고, 하시모토 갑상선염은 갑상선 기능부전의 대부분의 흔한 원인이다.
- [0257] 그레이브병은 순환하는 자가항체로 인해 갑상선 기능 항진증을 특징으로 하는 자가면역 질환이다. 갑상선 자극 면역글로불린(TSI)은 티로트로핀 수용체에 결합하여 이를 활성화시켜, 갑상선이 성장하게 하고 갑상선 세포가 갑상선 호르몬의 합성을 증가시키게 한다. 그레이브병은, 하시모토 갑상선염에서처럼, 자가면역 갑상선 장애로 분류된다.
- [0258] 몇몇 환자에서, 그레이브병은 다수의 장기의 기능 이상을 야기하는 더 광범위한 자가면역 과정의 일부를 나타낸다(예를 들어, 다선성 자가면역 증후군). 그레이브병은 악성 빈혈, 백반증, 1형 당뇨병, 자가면역 부신 기능저하증, 전신 경화증, 중증 근무력증, 쇼그렌 증후군, 류마티스성 관절염 및 전신 홍반성 루푸스와 관련된 다(Stassi, *et al.*, 2002, *Nature Reviews Immunology*, 2:196).
- [0259] 갑상선 기능 이상은 만성 림프구성 갑상선염으로도 공지된 하시모토 질환을 야기할 수 있고, 여기서 면역계는 갑상선을 공격한다. 생성된 염증은 저활성 갑상선(갑상선 기능부전)을 야기한다(Wondisford, *Clinical Management of Thyroid Diseases*, ISBN: 978-1-4160-4745-2, Copyright © 2009 by Saunders, Philadelphia). 갑상선 호르몬(TH)은 성인 삶에서 회복 역할을 갖는 것으로 보이는 발달 동안 심장 성숙에서 중요하다(Mourouzis. I, *et al.*, 2011, *Journal of Thyroid Research*, Volume 2011, 논문 번호 958626).
- [0260] 갑상선 기능 항진증에서 부딪치는 심장 매개변수의 변화는 심장 및 맥관구조에서 소정의 분자 경로에서 갑상선 호르몬의 활성으로부터 생긴다. 주요 작용 방식은 특이적 및 비특이적 심장 유전자의 전사에 대한 직접적인 효과이다. 두 번째는 혈장 막, 미토콘드리아 및 근세포체에 대한 비특이적 작용이다(Davis PJ, *et al.*, 1996, *Thyroid*, 6:497-504).
- [0261] 당뇨병 및 갑상선 질환은 둘 다 내분비 또는 호르몬 문제이다. 당뇨병 환자에서 갑상선 질환이 나타날 때, 이것은 혈중 포도당이 더 제어하기 어렵게 만들 수 있다. 1형 당뇨병을 갖는 사람 중 거의 1/3이 갑상선 질환을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이는 1형 당뇨병 및 대부분의 흔한 갑상선 장애가, 면역계가 신체의 분비선 또는 장기를 공격하는 질환인 자가면역 질환이기 때문이다. 자가면역 질환을 갖는 사람은 일반 집단보다 애디슨병, 악성 빈혈, 류마티스성 관절염 또는 루푸스와 같은 다른 자가면역 질환을 더 발전시킬 것이다.
- [0262] 갑상선 장애는 또한 2형 당뇨병에서 흔한데, 왜냐하면 이들 질병 둘 다 사람이 나이 들면서 더 흔히 발생하기 때문이다(Wu. P., 2000, *Clinical Diabetes*, Vol. 18, No. 1).
- [0263] ESRD를 갖는 환자는 공존하는 갑상선 질환의 부재에서 갑상선 호르몬 대사의 다수의 변경을 갖는다. ESRD 환자는 갑상선종, 갑상선 결절, 갑상선암종 및 갑상선 기능부전의 빈도 증가를 가질 수 있다(E. M. Kaptein, 1996, *Endocrine Reviews*, 17(1):45-63).
- [0264] **빈혈 및 혈액수 장애**
- [0265] 12g/dl 미만의 헤모글로빈 수치로 흔히 정의되는 빈혈은 임의의 시점에 암 환자 중 30% 초과에서 생기고, 이의 발병률은 치료 및 진행성 질환에 따라 증가한다(Littlewood.T. 2001: J Semin Oncol. 2001, Suppl 8, 49-53). 빈혈의 높은 유병률은 대사 증후군의 높은 유병률을 갖는 것으로 이전에 나타난 2형 당뇨병 환자의 이 그룹에서 확인되었다(Ezenwaka, C.E., *et al.* 2008: Cardiovascular Diabetology 7:25) 만성 빈혈을 갖는 환자가 높은 심박출량 및 낮은 전신 혈관 저항을 갖는 것으로 나타났다[Anand I.S, *et al.* 1993, Br Heart J, 70:357-362]. 장기간에서, 이는 불리한 심혈관 결과 및 모든 원인 사망물에 대한 공지된 위험 인자인 부적응 좌실 비대(LVH)를 야기할 수 있다(Sarnak MJ, *et al.* 2001, J Am Coll Cardiol 2001, 38:955-962).
- [0266] 심혈관 질환 및 당뇨병에서 모든 원인 사망물에 대한 위험 인자로서의 빈혈: 더욱이, 빈혈은 비당뇨병 환자 및 만성 신장 질환을 갖는 당뇨병 환자에서 불리한 심혈관 결과에 대한 위험 인자인 것으로 나타났다(Rampersad M,

2004, Anemia in diabetes. Acta Diabetol 41, Suppl 1, S13-S17).

- [0267] 화학요법은 암 세포를 직접적으로 표적화하고, 이것은 또한 과정에서 우리의 혈액 세포 - 적혈구, 백혈구, 단핵구 호중구 및 혈소판에 영향을 미친다. 치료는 또한 빈혈 및 낮은 수치의 헤모글로빈을 야기한다. 이 세포는 골수에서 제조된다. 화학요법 동안, 골수 활성화는 감소할 수 있어서, 체내의 혈액 세포 수를 감소시킨다. 백혈구(WBC)는 일반적으로 화학요법 치료 이후 약 7일 내지 14일에 이의 가장 낮은 수로 감소한다. 따라서, 백혈구수가 증가하고 감염의 가능성이 감소할 때까지, 화학치료를 지연시키거나 화학요법 용량을 감소시킬 필요성이 존재할 수 있다. 또한 많은 처방 약물은 백혈구감소증을 야기하고 혈소판 수를 낮추고 WBC 수치를 낮출 수 있다.
- [0268] 암 환자에서의 헤모글로빈 수치와 피로 중증도의 동시 측정 사이에 상당한 관계를 나타내는 증거가 있다(Lind M, 2003: Br J Cancer 86:1243-1249).
- [0269] 빈혈은 고형 악성 종양을 갖는 환자에서 흔한 증상 및 합병증이다(Means RT., et al 1992, Blood 80: 1639-1647). 이 환자에서, 빈혈은 다중인자이고, 암 치료 그 자체의 결과로서 또는 암에 의해 생성된 화학 인자로 인해 암의 직접적인 효과(혈액 손실, 골수 침윤 또는 영양소 결핍), 낮은 WBC 값 및 혈소판 수로서 발생할 수 있다 (Mercadante S, et al. 2000: Cancer Treat Rev 26:303-311, 2000). 빈혈은 환자의 신체 상태 및 기능 능력에 부정적으로 영향을 미치고 후속하여 이들의 삶의 질(QOL)을 손상시키는 광범위한 증상을 야기할 수 있다. 이러한 증상 중에서 피로, 호흡곤란, 심계항진 및 다른 심혈관 합병증, 인지 기능이상, 우울, 오심, 성/생식 기능이상 및 면역 기능 손상이 중요하다(Ludwig H, et al. Semin Oncol 28: 7-14, 2001).
- [0270] 유방암 및 부인암을 포함하는 다양한 인간 악성종양에서 종양 관련 빈혈의 발병률 및 이의 임상적 가치가 조사되었다(Barrett-Lee P, et al., Oncologist 2005 10: 743-757). 보충적 철 치료 또는 에리트로포이에틴 성장 인자에 의한 종양 관련 빈혈 또는 화학요법 유발 빈혈의 치료는 암을 가진 환자의 삶의 질을 개선하기 위한 시도에서 증가하고 있다(Rodgers GM, 2006, Oncology 20: 12-15).
- [0271] 낮은 예비치료 헤모글로빈 수치는 방사선요법에 의한 자궁 경관, 방광 및 두경부의 종양의 치료에서 결과에 부정적으로 영향을 미치는 것으로 나타났다(Marchal C, et al., 2005, Cancer Radiother 9: 87-95; Kummel S, et al. 2006: Anticancer Res 26: 1707-1713).
- [0272] 유방암은 세계에서 가장 흔한 암종 중 하나이고, 또한 화학요법에 대한 가장 흔한 적응증 중 하나를 나타낸다 (Jemal A, et al. (2005: 2005. CA Cancer J Clin 55: 10-30). 연구 발견은 생성된 골수형성부전증에서의 헤모글로빈 수치 감소 및 더 불량한 종양 산소화가 유방암에서의 화학요법 내성의 복합 기전에 연루될 수 있다고 제시한다(Boehm D.U, et al. 2007, Anti cancer research 27: 1223-1226).
- [0273] **골수형성부전증(MDS)**
- [0274] 골수형성부전 증후군(MDS)(Phillips et al., 2005, Ann.Rev Med; 56: 1-16)은 적은 말초 혈액수를 발생시키는 손상된 조혈작용을 특징으로 하는 줄기 세포 장애의 수집을 나타낸다. MDS는 세포의 생성의 감소 및 비정상 기능과 관련되고, 혈소판이 감소하고, 환자는 혈구감소증의 수치에 대한 비율을 벗어나는 것으로 보이는 증상을 가질 수 있다. 호중구에서의 기질 메탈로프로테이나제의 세포내 활성화의 증가는 골수형성부전 증후군에서 백혈구 감소증 없이 지연된 감염 치유와 관련될 수 있다(Zeidman A, et al. 2004, Ann. Hematol. 84:383-88).
- [0275] MDS를 갖는 대부분의 환자는 빈혈과 관련된 증상을 제시한다. 그러나, 출혈 및 감염은 사망의 가장 흔한 원인이다. 진단의 평균 연령은 72세이고, 평균 생존은 2.5년이다.
- [0276] MDS는 클론성인 것으로 생각되고, 적은 혈액수 및 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행의 위험을 특징으로 한다. 2001년부터 2003년의 미국에서의 MDS의 발병률은 3.3/100,000이고, 전체 3년 생존율이 45%이다(Rollison DE, et al., 2008, Blood 112:45-52). 발병률은 연령에 따라 증가하고, 진단 시 평균 연령은 70-75세이다. 남성은 여성보다 상당히 더 높은 발병률을 갖는다(1년간 100,000명마다 4.5 대 2.7).
- [0277] MDS를 갖는 대부분의 환자는 진단 시 존재하는 추가의 혈구감소증과 함께 또는 이것 없이 대구성 빈혈을 갖는다. 감별 진단은 비타민 B12 및 엽산 결핍증, 알코올 섭취 및 갑상선 장애와 같은 대구성 빈혈의 다른 원인을 포함한다. 초기 실험실 정밀검사는 혈액 세포수, 혈청 페리틴 수치, 전체 철 결합 능력, 혈청 철 수치, 망상 적혈구 수, 및 비타민 B12, 적혈구(RBC) 엽산 및 갑상선 자극 호르몬의 수치를 포함한다. 지속적인 불명의 혈구감소증은 세포질 유전자 시험 및 철 염색을 포함하는 생체검사 및 골수 흡인을 통한 추가의 조사를 보장한다. MDS가 손상된 조혈작용을 갖는 장애의 다양한 그룹 및 다양한 예후를 포함하므로, MDS를 갖는 모든 환자에 대한 일상적인 관리 방법이 없다.

- [0278] MDS를 치료하기 위해 현재까지 이용 가능한 약물 치료는 레날리도마이드, 아자시티딘 및 데시타빈이고 MDS를 치료하기 위한 모두 FDA 승인된 물질이지만, MDS에 대한 유일한 가능한 치유는 비싸고 많은 부작용을 갖는 줄기 세포 이식이 남아 있고, 최소 부작용을 갖는 안전한 약물의 수요가 존재한다.
- [0279] **적혈구 분포폭(RDW)**
- [0280] 적혈구는 골수에서 만들어진다. 적혈구 분포폭(RDW)은 표준 일반 혈액 검사의 일부로서 보고된 적혈구(RBC) 용적의 변경의 측정치이다. 보통 적혈구는 표준 크기가 약 6-8 μ m이다. 그러나, 소정의 장애는 세포 크기를 상당히 변경시킨다. 더 높은 RDW 값은 더 큰 크기 변경을 나타낸다. 인간 적혈구에서의 정상 표준 범위는 11.5-14.6%이다.
- [0281] 그러나, 더 최근에는, 집단 연구는 모든 원인(Cavusoglu E, et.al, Int J Cardiol 2010; 14:141-6) 및 심장 사망률(Lippi G, et.al, Clin Chem Lab Med 2009; 47:353-357)의 예측변수로서 RDW를 확인하였다.
- [0282] RDW는 신장 기능 악화(Lippi G, et.al, Scand J Clin Lab Invest 2008; 68:745), 전신 염증의 증거(Lippi G, et.al, Arch Pathol Lab Med 2009; 133:628-32), 및 뇌졸중(Ani C, et.al, J Neurol Sci 2009; 277:103-8), 폐 고혈압(Hampole CV, et.al, Am J Cardiol 2009; 104:868-72) 및 심부전(Al-Najjar Y, et.al, Eur J Heart Fail 2009; 11:1155-62)을 포함하는 다양한 장애에서의 불량한 결과와 관련되는 것으로 또한 보고되었다.
- [0283] 더 짧은 텔로미어(telomere) 길이가 (RDW) 증가와 관련되는 연구에서 볼 수 있는 것처럼 RDW가 연령에 대해 영향을 미친다(Julia Kozlitina, et.al, PLOS ONE, December 2012, Volume 7, e51046).
- [0284] 이탈리아 그룹(Fici et.al, J Cardiovasc Pharmacol, 2013; 62:388-393)은 새로운 본태성 고혈압 환자에서 RDW에 대한 네비볼롤 및 메토프롤롤을 평가하였다. 기준 평가 후, 72명의 환자는 1일당 5mg의 네비볼롤(n = 37, 20명의 남성) 또는 1일당 100mg의 메토프롤롤(n = 35, 18명의 남성)로 무작위로 배정되었고 6개월 동안 치료되었다. RDW의 변화는 네비볼롤에서 최소이고 이것은 15.8로부터 15로 변하고, 메토프롤롤 그룹에서 15.6으로부터 15.45로 변한다.
- [0285] 높은 수치의 순환하는 적혈구 분포폭(RDW)은 진행 중인 염증을 반영할 수 있고, 이 골수 병증에 의해 야기된 이 병증을 보정하는 공지된 치료가 존재하지 않는다.
- [0286] **류마티스성 관절염**
- [0287] 결핵, 트라코마 및 다른 몇몇 질환을 갖는 단체에서, 류마티스성 질환은 인류의 가장 오래된 공지된 고통 중에 있다. 중요하게는, 후자 그룹에서 류마티스성 관절염(RA)은 주치의에 의해 명확히 기재되고 보고된 것으로 아마도 가장 빨리 순위 매겨진다.
- [0288] 류마티스성 관절염(RA)은 이의 유병률, 직접 및 간접 비용, 질환의 쇠약하게 하는 성질 및 치유가 없다는 사실 때문에 상당한 공중 건강 부담을 부여하는 자가면역 장애이다. 이것은 통증, 강직성, 종창, 및 이동 및 많은 관절 기능 제한(통증 및 관절 파괴로 인해 기능적 이동을 실질적으로 손실시킴)을 야기하는 장기간 질환이다. RA의 정확한 원인은 알려져 있지 않지만, 유전자, 호르몬 및 환경 인자가 관여되는 것으로 생각된다(DiPiro J.T, et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 7th Ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008:section 12).
- [0289] 집단에서의 RA의 발병률 및 유병률이 시간에 따라 변하고 지형학적 위치 사이에 존재하는 변동이 보고되었지만, 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology: ACR)에 의한 2010년 연구는 예상된 150만 명의 미국인들이 2005년에 100,000명의 집단마다 40.9의 전체 발병률로 RA에 의해 영향을 받는다고 밝혔다. 영향을 받은 이들 중 약 75%는 여성이고, RA가 40세 내지 60세의 환자에서 가장 흔히 보이지만, 이의 발병이 임의의 연령에서 발생할 수 있다(American College of Rheumatology. Rheumatoid arthritis fact sheet. Published August 2012). 연령 집단에 의해, 본 발명자들은 RA의 유병률에서 연속한 성장을 예상할 수 있다.
- [0290] RA의 직접 비용 및 간접 비용의 예측은 변하고, 부분적으로 질환의 중증도에 따라 달라진다. 조사 연구는 2008년에 RA에 대한 조정된 평균 연간 전체 의학 지출이 \$5825의 평균 약제 지출을 포함하여 환자마다 대략 \$13,000이라는 것을 제시한다. 이 수치가 비-RA 대조군 그룹에서 기록된 것보다 상당히 더 높지만, 이때 RA를 갖는 대부분의 환자는 종래의(비생물학적) 질환 변경 항류마티스성 약물(DMARD)에 의해 치료된다. 생물학적 DMARD의 사용은 약제 비용의 2배보다 높을 수 있고, 2008년에 종양 괴사 인자(TNF) 길항제를 사용한 환자에 대한 연간 치료 비용은 연간 대략 \$10,000 내지 \$14,000 범위이고, 이때 RA에 대한 예상된 전체 직접 의학 지출은 \$734억이다. 질환의 간접 비용은 작업 관련 불능, 이환율 증가 및 짧아진 생존율로 인한 생산력 손실을 포함한다. RA를

갖는 모든 환자 중 25% 내지 50%는 처음에 진단된 20년 내에 활동할 수 없다(Mikuls T. Arthritis Rheum. 2010; 62(6); 1565-1567).

- [0291] RA는 주로 가동 관절에 영향을 미치는 만성 진행성 전신 병증인 것으로 생각된다. 가장 흔하지만 결코 보편적이지 않은, 발병 방식은 손 및 발의 소관절에서의 대칭성 통증 및 종창을 포함하고, 이의 개시는 개체 사이에 변할 수 있고 광범위하게 변한다. RA는 피로, 열 및 체중 감소를 포함하는 현저한 전신 증상으로 시작할 수 있고, 천천히 주 내지 월에 걸쳐 관절 통증 및 종창의 더 전형적인 증상을 제시한다. RA의 몇몇 흔한 관절 외 소견은 실질 폐 질환, 속발성 쇼그렌 증후군, 피부 혈관염 및 심낭염을 포함한다(Turesson C., Ann Rheum Dis. 2003; 62: 722-727).
- [0292] 주요한 치료학적 전략은 이의 발생 초기에서 관련 활액 및 다른 병원 과정을 검출하고, 장기간 관절 손상을 신속히 치료하고 공격적으로 예방하는 것이다. 감별 및 염증성 바이오마커에 의한 완전 대사 패널 및 일반 혈액 검사(적혈구 침전 속도 [ESR]/C-반응성 단백질)가 대개 수행되고, 이들은 대개 RA를 갖는 환자에서 상승된다. 류마티스성 인자(RF) 및 항 사이클릭 시트룰린화 펩타이드(항-CCP)의 2개의 항체는 또한 상승한 것으로 보이고 진단학적 프로토콜을 수반하지만, RF 및 더 적은 정도로 항-CCP는 때때로 다른 질환 상태 또는 심지어 건강한 개체에서 보이고, 따라서 이는 각각의 매번의 사례에서 RA에 대한 완전히 특이적인 마커로서 작용하지 않을 수 있다(Van Venrooij WJ, Ann N Y Acad Sci. 2008; 1143:268-285; Lee AN, Clin Lab Sci. 2008; 21:15-18; Renaudineau Y, Autoimmunity. 2005; 38:11-16).
- [0293] RA 발병은 또한 흉선에서 자가 조직 탈출 클론성 결실을 인식하고 이후 RA 관절에서 자가 펩타이드와 반응하도록 이용 가능한, T 세포의 집단의 상당한 중요한 자가면역 성분을 포함한다. 자가 반응성 T 세포는 자가 반응성 세포가 항 자가 면역 반응을 개시시킬 수 있는 적절한 자극 하에 정상 개체에서 계속되는 것으로 알려져 있다(Kreuwel HT, et.al, Curr Opin Immunol. 2001; 13:639-643.) 추가로, 숙주 펩타이드와 유사한 서열 및/또는 구조를 갖는 병원균 펩타이드는 몇몇 RA 환자의 활액에서 발현될 수 있고, 여기서 이것은 자가 반응성 T 세포에 의해 인식된다(Prakken BJ, et.al, Curr Dir Autoimmun. 2001; 3:51-63).
- [0294] 기능이상 B 세포는 또한 숙주 펩타이드에 대해 관련되는 항체를 생성할 수 있다. 예를 들어, 면역글로불린 G(IgG) 분자의 Fc 부분에 대해 관련되는 항체인 RF는 RA를 갖는 환자의 대략 70%에 존재한다(Lee AN, et.al, Clin Lab Sci. 2008; 21:15-18).
- [0295] RF의 존재가 진단학적 목적에 사용되지만, 건강한 개체 중 10%, 및 쇼그렌 증후군, 전신 홍반성 루푸스(SLE) 및 혼합 연결 조직 질환을 포함하는 다른 자가면역 장애를 갖는 많은 환자는 또한 RF를 발현한다. 또한, 만성 간염 C 바이러스로 인한 질환을 갖는 환자의 대략 70%는 RF 양성이다(Newkirk MM. J Rheumatol. 2002; 29:2034-2040; Nowak U, et.al, Clin Exp Immunol. 2007; 147: 324-329).
- [0296] RA에 대한 진단학적 프로토콜은 50세가 넘는 사람에 대해 RF에 대한 실험실 시험을 포함하지만, 환자에서의 RA에 대한 마커로서의 RF의 존재는 일반 집단 및 다른 자가면역 및 감염성 질환에서 이의 존재로 인해 믿을 수 없는 것으로 생각된다. 그러나, RF 수치 감소는, 다양한 질환 변경 항 류마티스성 약물 및 다른 생물물질, 예컨대 인플릭시맙 또는 리툽시맙이 투여될 때, 치료에 대한 소정의 환자의 반응의 표시자로서 유용할 수 있다.
- [0297] 시트룰린화 단백질에 대한 자가항체는 RA에 대한 유용하고 꽤 특이적인 진단학적 표시자를 제공한다. 항-CCP 항체는 RA 환자의 대략 80%에 존재하고, 이 장애에 꽤 특이적이다(Van Venrooij WJ, et.al, Anti-CCP antibody, a marker for the early detection of rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci. 2008; 1143:268-285.) 더구나, 이 자가항체는 건강한 개체의 1% 미만에서 검출되고, RA가 임상적으로 분명하고 검출 가능하기 전에 이것이 심지어 나타날 수 있다.
- [0298] RA의 치료는 지난 몇십 년 동안 극적으로 진화되고 있다. 치료의 주요 목적은 통증 및 염증을 조절하고, 궁극적으로 계단식 치료 접근법에 기초하여 관절 파괴의 진행을 느리게 하는 것이다. 환자는 휴식, 운동, 신체적 및 직업적 치료, 및 비스테로이드성 소염 약물에 의해 초기에 치료된다. 이 단계에 이어 더 공격적인 치료가 뒤따르고, 미국 류마티스학 학회(ACR)는 다른 인자 중에서 질환의 병기/진행, 현재의 치료의 효능, 및 다른 공존 병증의 존재에 따라 종래의 DMARD 및/또는 생물학적 DMARD(생물물질)의 사용을 추천한다(Saag KG, et al; Arthritis Rheum. 2008; 59(6): 762-784). RA를 갖는 환자의 치료를 위해 현재의 사용에서의 치료제는 아우라노핀, 아자티오프린, 금 나트륨 티오말레에이트, 하이드록시클로로퀸, 레플루노마이드 및 메토트렉세이트이다. 사용된 생물물질은 항-TNF 아달리무맙, 아나킨라, 세르톨리주맙, 에타네르셉트, 골리무맙 및 인플릭시맙 및 비-TNF 아바타셉트, 리툽시맙 및 토실리주맙이다.

- [0299] 이 표적화 TNF α 또는 이의 수용체를 포함하는, RA를 갖는 환자의 치료를 위해 현재의 사용에서의 치료제는 보편적 효능을 결여되어, 이들 환자 중에서 상세한 발병 과정에서 상당한 불균일성을 나타낸다.
- [0300] **말라리아**
- [0301] 말라리아는 아프리카, 아시아 및 아메리카에 걸쳐 여전히 가장 흔하고 치명적인 감염성 질환 중 하나이다. 세계 보건 기구(WHO)는 2010년에 15400-28900만 개의 말라리아 사례를 예상하였고, 660,000개는 사망과 관련된 다(WHO, World Malaria Report 2012). 사망률은 진단되지 않거나 치료되지 않은 말라리아의 사례를 포함할 때 2배 높다(Murray, C. J.; et.al, Lancet 2012, 379, 413). 예상된 사례의 80%가 사하라 사막 아래의 아프리카에서 발생하고, 사망의 86%는 5세 미만의 어린이에서 발생한다.
- [0302] 플라스모듐(Plasmodium)의 몇몇 종: 플라스모듐 팔시파룸, 플라스모듐 비박스(Plasmodium vivax), 플라스모듐 오발레(Plasmodium ovale), 플라스모듐 말라리아에(Plasmodium malariae) 및 유인원 플라스모듐 크노롤레시(Plasmodium knowlesi)는 인간에서 말라리아를 야기한다. 가장 치명적인 종은 아프리카에서 주로 발견되는 P. 팔시파룸이다(Gething, P. W., and et.al, Malar. J. 2011, 10, 378). 치료되지 않으면, P. 팔시파룸은 장기 부전(중증의 말라리아)을 야기하고, 뇌 모세혈관에 축적되어(대뇌 말라리아), 혼수를 야기하고 결국 사망을 야기한다.
- [0303] 기생충은 질환을 박멸시키기 위해 복잡한 생애 주기를 갖고, 매 단계는 치료에 고려되어야 한다:
- [0304] a. 간 단계. 모기가 혈류로 기생충(포자소체)을 접종시키면, 기생충은 30분 내에 간을 침입하고 여기서 복제를 시작한다. 간 단계를 표적화하는 약물은 질환이 발전하는 것을 막는 데 중요하다(예방학적 치료).
- [0305] b. 혈액 단계. 대략 5-10일 후, 간 세포는 파열하고 분열소체는 적혈구를 침입하고, 여기서 이것은 신속히 증식하여 증후성 고열 및 병리학을 야기한다. 이의 적혈구내(intraerythrocytic) 단계에서, 분열소체는 다양한 형태를 겪는다(혈류로 방출되고 새로운 적혈구를 감염시키는 평균 20개의 딸 분열소체를 형성시키기 위한, 시존트(schizont), 영양체 및 반지(ring)). 혈액 단계를 표적화하는 약물은 질환의 증상 및 관련 사망률을 조절하는 데 중요하다.
- [0306] c. 전파 단계. 무성 생식의 몇 주기 후에, 몇몇 기생충은 염색체의 오직 반의 세트를 포함하는 수컷 및 암컷 생식모세포로 추가로 분화한다.
- [0307] d. 모기 단계. 모기를 삼킬 때, 수컷 및 암컷 생식모세포는 다음의 인간 숙주에 대해 준비된 새로운 포자소체로 추가로 발전하는 접합자를 형성하도록 중장에서 융합한다. 따라서, 인간에서, 기생충은 신속히 복제하고, 복제 오류 및 유전자 돌연변이의 작은 하위세트를 무성으로 도입하는 반면, 모기에서, 생식모세포의 생식 융합은 큰 유전자 변형을 도입하고, 다른 인간의 이의 침입 전에 기생충의 다윈 적응도(Darwinian fitness)를 증가시킨다.
- [0308] 전파 및 모기 단계를 표적화하는 약물은 다른 인간의 감염을 방지하는 데 중요하고, 박멸 아젠다에 이익을 줄 것이다.
- [0309] 아르테미시닌 기반 조합 치료(ACT)는 단순함을 위한 현재의 치료 표준이고, 수면소체를 제거하기 위해 승인된 유일한 약물이다. 예방학적 치료에서처럼, 아토바쿰온, 프로구아닐 말라론(글락소스미스 클라인)이 매우 관용성을 나타내므로, 보통 바람직하지만 비싸다. 문헌(Dondorp, A. M, et.al, (Nat. Rev. Microbiol. 2010, 8, 27 2)은 많은 기존의 항말라리아에 대한 내성을 보고하였고, 아르테미시닌에 대한 출현하는 내성이 특히 문제이다.
- [0310] 도전과제는 약물 내성이 유일한 특징이 아니라는 것이다. 새로운, 혁신적인 약물은 또한
- [0311] (i) 신속히 작용해야 하고,
- [0312] (ii) 어린이 및 임신한 여성에 안정해야 하고,
- [0313] (iii) 이상적으로는 단일 용량 투여에 수정 가능해야 한다. 모든 이러한 특징을 조합하는 것이 얼마나 어려운지의 예는 메플로퀸에서 보인다. 이것은 단일 용량에서 효과적인 유일한 등록된 약물이지만, 약물 내성이 문제가 된다. 유사하게, 단일 용량으로서 효과적인 유일하게 판매되는 항말라리아 약물 조합은 설파독신 피리메타민이지만, 이것은 또한 약물 내성을 겪는다(Sibley, C. H., et.al. Trends Parasitol. 2001, 17, 582).
- [0314] 새로운 항말라리아 약물을 개발하기 위한 시급한 수요가 존재한다. 새로운 약물은 증상을 경감시키기 위해 질환의 혈액 단계, 재발을 방지하기 위해 간 단계 및 다른 인간을 보호하기 위해 전파 단계를 표적화할 수 있다. 이들은 낮은 용량 및 높은 용량에서 안전하고 내성을 발생시키지 않을 필요가 있다.

- [0315] 문헌[Viall, et.al. (Molecular and Biochemical Parasitology, 5 (1982) 189-198)]은 낮은 용량의 25-하이드록시 비타민 D3, 1-하이드록시 비타민 D-3 및 1,25-다이하이드록시 비타민 D-3 및 더 높은 수치의 비타민 D-2 및 D-3이 배양물 중의 P. 팔시파툼의 성장을 저해한다고 보고하였다. 저해에 대한 역치는 1-하이드록시 비타민 D(2.5×10^{-6} 으로부터 5×10^{-6} M으로) 내지 비타민 D-3으로(10^{-4} 로부터 2.5×10^{-4} M으로) 100 인자로 변하고, D-2를 제외하고 항상 매우 좁다.
- [0316] 메타디콜이 비타민 D의 역효현제이므로, 이것은 시험되고, 500nm의 IC 50으로 말라리아에 대한 실험실내 활성을 갖는 것으로 발견되었다(도 2).
- [0317] **MRSA(메티실린 내성 스태필로코커스 아우레우스)**
- [0318] 스태필로코커스 아우레우스는 패밀리 스태필로코카세아에(Staphylococcaceae)에서 그람 양성, 응고효소 양성 코커스이다. 메티실린 내성 S. 아우레우스 균주는 메티실린 및 실질적으로 모든 다른 베타-락탐 항생제에 내성이다. 메티실린 내성 스태필로코커스 아우레우스(MRSA)는 모든 연령의 환자에서 흔히 보이는 다양한 감염의 원인인 엄청난 박테리아 병원균이다(Chambers HF, et al., 2001, *Emerg Infect Dis*; 7:178-82; Lowy F.D., et al., *N Engl J Med*, 1998, 339:520-32; Frank AL, et al., *Clin Infect Dis*, 1999; 29: 935-6).
- [0319] MRSA는 세계적으로 퍼져있고, 유럽, 아메리카, 북아프리카 및 중동 및 극동에서의 병원에서 가장 흔히 확인된 항생제 내성 박테리아이다. 2005년에 미국에서 대략 478,000건의 입원이 S. 아우레우스 감염과 관련되고, 이들 중 58%(278,000건)는 MRSA에 의해 야기될 수 있다(Klein E, et al., 2007, *Staphylococcus aureus*, United States, 1999-2005, *Emerg Infect Dis*, 13:1840-1846); Kock R, *Euro Surveill.*, 2010, 15(41)).
- [0320] 몇몇 연구(David MZ, et al., 2010, *Clin Microbiol Rev*, 23:616-687)에 따르면, 일반 집단에서의 사람의 대략 50%는 S. 아우레우스의 보균자이다. 그러나, CDC는 집단 중 오직 약 1.5%가 MRSA의 보균자라고 예측한다. S. 아우레우스를 갖는 많은 사람이 무증상이지만, 이들은 이 박테리아를 다른 사람에서 직접적으로 전달하거나, 식품, 옷, 타올 및 다른 표면을 오염시킬 수 있다. MRSA의 전파는 치료하기 어렵고 더 비싼 심각한 감염에 대한 위험을 증가시킨다. 점점더, MRSA 감염은 건강관리 설정의 밖에서 획득되고, 지역사회에서 생기는 감염의 예방을 해결하도록 효과적인 MRSA 조절 프로그램과 함께 병원에서의 감염을 조절하기 위한 방법이 필요할 것이다. CA-MRSA 균주 및 동물 관련 MRSA 균주의 진화에 의해, 지역사회에서 건강관리 협회의 밖에서 얻은 감염은 MRSA의 균주의 더 다양한 어레이에 의해 야기된다.
- [0321] 이 유기체의 획득은 통상적으로 특정한 설정(건강 관리 기관, 예컨대 병원 및 장기간 관리 시설) 및 환자 그룹(입원 연장, 과거의 항미생물 사용, 유치 카테터, 욕창성 궤양, 수술 후의 수술 상처, 및 정맥내 약물의 사용, 또는 장관 영양 또는 투석에 의한 치료를 갖는 환자)과 관련된다(Graffunder EM, et al., 2002, *J Antimicrob Chemother*, 49:999-1005).
- [0322] MRSA로 인한 감염은 임상의에게 상당한 딜레마를 제시하는데, 왜냐하면 치료학적 옵션이 제한되고 준최적 용량은 사망률 증가 및 입원 기간 증가에 기여하기 때문이다(Lodise TP. et al., 2003, *Clin Infect Dis*, 36:1418-23). 메티실린 내성 스태필로코커스 아우레우스(MRSA)의 변형이 어린이 및 성인 둘 다에서 다양한 감염의 원인인 흔한 박테리아 병원균이지만, 이 유기체에 의해 야기된 감염의 치료가 많은 약물에 대한 이의 내성으로 인해 문제가 된다. 공지된 위험 인자를 갖지 않는 환자에서의 지역사회 관련 MRSA(CA-MRSA) 감염의 최근의 보고는 심각한 공중 건강 영향을 갖는다. 이러한 감염에 대한 치료학적 옵션은 제한되고, 따라서 높은 이환율 및 사망률에 대한 가능성이 존재한다.
- [0323] 사람에서, S. 아우레우스는 기회주의적이다. MRSA는 S. 아우레우스의 단리물로서 동일한 유형의 감염을 야기할 수 있다. 이 유기체는 농가진, 모낭염, 절창증, 봉와직염, 및 농양 및 상처 감염을 포함하는 광범위한 피부 및 연조직 감염에 관여될 수 있다(Boucher H, et al., *Clin Infect Dis.*, 2010, 51, Suppl 2, S183-97). MRSA는 또한 폐렴, 심내막염, 패혈성 관절염, 골수염, 뇌수막염 및 패혈증과 같은 침습적 감염을 야기할 수 있다(United States Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. Food borne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook. FDA; 1992. *Staphylococcus aureus*). 건강한 사람에서, 지역사회 관련 균주 USA300(CMRSA10)은 인플루엔자 바이러스 감염 후 피사성 폐렴의 사례와 연관된다. 외독소 TSST-1을 보유한 S. 아우레우스의 균주는 높은 열, 발진, 낙설, 저혈압 및 다수의 장기 부전의 갑작스런 발병을 특징으로 하는 삶을 위협하는 질환인 독성 쇼크 증후군을 야기할 수 있다(Fitzgerald JR, et al., 2001, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(15): 8821-6). S. 아우레우스에 의해 야기된 피부 감염은 일반적으로 숙주의 피부 또는 콧구멍의 콜로니화에 따르는 것으로 생각된다. 피부(예를 들어, 좌상 또는 상처), 특히 모발로 덮인 부

위(예를 들어, 수염이 난 부위, 목의 뒤, 겨드랑이, 사타구니, 다리 또는 궁둥이)에서 파괴가 있는 곳에 MRSA 감염이 흔히 생긴다. MRSA는 고름 또는 탈수로 채워진, 고통스럽고, 만지기에 따듯하고 부풀고 적색일 수 있는, 피부에서의 타박상으로 보일 수 있다. 고름 또는 탈수는 다른 곳으로 퍼질 수 있는 감염성 박테리아를 함유한다. 농가진, 수포성 농가진 및 열상 피부 증후군의 몇몇 사례는 기재되어 있어서, 지역사회 획득 MRSA 감염에 새로운 임상 제시를 추가한다(Liassine N, *et al.* 2004, *J.Clin Microbiol*, 42: 825-28).

[0324] 실시예

[0325] 실시예 1

[0326] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 미국 특허 출원 제12/691706호에 기재된 폴리코사놀의 나노 제형인 메타디콜(등록상표)을 제공한다. 미국 특허 출원 제12/691,706호에 개시된 바대로 연구에서 메타디콜(등록상표) 액체 제형을 사용한다.

성분	%
비타민 E TPGS	4
폴리코사놀	1
당 에스터	0.95
소르브산 칼륨	0.12
벤조산 나트륨	0.2
무수 시트르산	0.1
물	93.63

[0327] 메타디콜(등록상표) 겔의 조성

성분	%
물	93
수크로스 에스터	1
폴리코사놀	1
비타민 E TPGS	3.5
보존제 시트르산	0.5
카보폴 중합체	1

[0328] 이 예에서 겔은 0.5% 내지 1%의 이전에 기재된 액체 나노 입자(미국 특허 출원 12/691706)를 1중량% 내지 3중량%의 카보폴(루브리졸 코퍼레이션 파마슈티컬 공보 22판: 2011년 5월 31일)과 30-35℃에서 신속히 교반하고 혼합하여 제조되고, 국소 용도에 준비된 0.1% 내지 3%의 활성 나노 입자 성분을 함유하는 투명 겔을 생성시켰다.

[0330] 유효성 및 관용성을 평가하고 중요한 바이오마커를 평가하기 위해 상기 기재된 1% 폴리코사놀 제형(액체 또는 겔)을 사용하였다.

[0331] 환자에서의 임상 연구, 1ml당 10mg의 메타디콜(등록상표) 액체 제형.

[0332] 실시예 1.1

[0333] 상승한 요산 수치를 갖는 인슐린 의존성 및 2형 당뇨병의 61세 여성을 20mg의 메타디콜(등록상표)로

치료하였다. 4주에 요산은 정상 수치로 복귀하였다.

요산(mg/dℓ)

기준치(mg/dℓ)	4 주	52 주
13	4.9	3.4

실시예 1.2

요산(mg/dℓ)

약간 상승한 요산 수치를 갖는 당뇨병, 2형 인슐린 의존성 60세 여성을 24주 동안 매일 20mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

기준치	24 주
8.1	3.9

실시예 1.3

칼륨(mmol/ℓ)

상승한 칼륨 수치를 갖는 고혈압 환자의 66세 남성 환자를 4주 동안 40mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

기준치	4 주
5.7	4.1

실시예 1.4

신장 손상으로 진단된 고혈압의 68세 남성. 신장 질환의 시작 단계. 오직 매일 10mg의 메타디콜은 임의의 다른 약제에 있지 않았다.

	기준치	1 주	2 주	6 주	12 주
칼륨 (mmol/ℓ)	6	5.2	4.3	4.8	4.2
인(mg/dℓ)	5.2	5.2	3.3	3.3	3.6
Bun(mg/dℓ)	67			47	45
크레아티닌 (mg/dℓ)	4.6	2.99	3.1	3.1	3.3

실시예 1.5

공여자 신장을 기다리고, 당뇨병 및 고혈압, 및 상승한 PTH, 알칼리 포스페이트, 페리틴의 수치를 갖는, 7년 동안 매주 3일 신장 투석을 받는 남성 63세 환자. 상승한 포스페이트 수치 및 CA-P 생성물 수치, BUN 비율 및 크레아티닌 및 헤모글로빈 수치. 공여자 신장을 기다리는 최근 7년 동안 매주 3일 신장 투석을 받는 환자.

페리틴(ng/ml)

기준치	18 주	32 주
532	492	325

칼륨(mmol/l)

기준치	10 주	24 주	30 주	48 주
5.7	5.9	5.9	5.1	4.3

알칼리 포스파타제(IU/l)

기준치	18 주	30 주	38 주	44 주
148	111	85	74	65

인 수치(mg/dl)

기준치	6 주	14 주	24 주	30 주	32 주	48 주
6.8	5.6	6.3	4.8	4.9	4.9	4

PTH 수치(pg/ml)

기준치	6 주	10 주	14 주	18 주	24 주	32 주	38 주	40 주	46 주
1033	873	1022	672	342	212	261	165	125	85

CA*P 생성물 수치. 투석 환자에 대해 55 미만의 정상 수치 및 정상 환자에 대해 25-40.

기준치	6 주	10 주	18 주	24 주	32 주	48 주
61.20	50.96	51.04	51.92	38.30	44.6	40.4

혈중 요소 질소(mg/dl)

기준치	6 주	10 주	18 주	32 주	48 주
50	45	40	33	33	21

크레아티닌(mg/dl)

기준치	10 주	18 주	25 주	30 주	32 주	48 주
10.4	9.98	8.9	8.7	8.7	8.7	1.1

헤모글로빈 수치(mg/dl)

기준치	14 주	32 주	38 주	44 주	48 주
12.1	10.1	11	11.5	11.7	14.4

[0357] 실시예 1.6

[0358] 인슐린 의존성 당뇨병의 61세 여성을 52주 동안 매일 20mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

Lp(a)(mg/dℓ)

기준치	4 주	24 주	52 주
13	10.4	8.3	5.0

[0359]

[0360] 실시예 1.7

[0361] 상승한 Lp (a) 수치를 갖는 인슐린 의존성 당뇨병의 61세 남성을 24주 동안 20mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

Lp(a)(mg/dℓ)

기준치	4 주	24 주
14	1.9	1.2

[0362]

[0363] 실시예 1.8

[0364] 인슐린 의존성 2형 당뇨병의 55세 여성을 24주 동안 매일 40mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

Lp(a)(mg/dℓ)

기준치	24 주
27	10.1

[0365]

[0366] 실시예 1.9

[0367] 상승한 Lp (a) 수치를 갖는 인슐린 의존성 2형 당뇨병의 42세 남성을 4주 동안 매일 20mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

Lp(a)(mg/dℓ)

기준치	4 주
10.9	3.89

[0368]

[0369] 실시예 2.0

[0370] 환자 둘 다 2형 당뇨병 및 인슐린 의존성이었다. 24주 동안 20mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

Apo A 단백질 수치(mg/dℓ)

환자	기준치	24 주
60 세 여성	72	141
55 세 여성	102	155

[0371]

실시예 2.1

환자 둘 다 2형 당뇨병 및 인슐린 의존성이었다. 24주 동안 20mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

Apo B: Apo A 비율

환자	기준치 비율	24 주
60 세 남성	1.1	0.79
55 세 여성	1.53	0.83
60 세 여성	0.8	0.4
52 세 남성	0.74	0.4

실시예 2.2

eGFR 수치($\text{ml}/\text{분}/1.73\text{M}^2$)

인슐린 의존성 2형 당뇨병 55세 여성.

기준치	24 주
61	99

실시예 2.3

(eGFR 수치($\text{ml}/\text{분}/1.73\text{M}^2$))

신장 질환의 초기 병기의 67세 남성을 24주 동안 매일 40mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다. 아프리카 아메리카인이 아닌 남성에 대한 정상은 60 초과이다.

기준치	24 주
47	67

실시예 2.4

(eGFR 수치($\text{ml}/\text{분}/1.73\text{M}^2$))

2형 비인슐린 당뇨병의 68세 남성을 60주 동안 40mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

기준치	60 주
70	135

실시예 2.5

eGFR 수치($\text{ml}/\text{분}/1.73\text{M}^2$)

[0389] 2형 비인슐린 의존성의 62세 여성을 60주 동안 매일 20mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

기준치	60 주
61	104

[0390]

[0391] 실시예 2.6

[0392] eGFR 수치($\text{ml}/\text{분}/1.73\text{M}^2$)

[0393] 2형 비인슐린 의존성 당뇨병의 70세 여성을 39주 동안 40mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

기준치	39 주
42	87

[0394]

[0395] 실시예 2.7

[0396] 약물로 조절될 수 없는 최근 15년 동안 비조절 고혈압을 겪는 58세 남성 환자. 이것은 오직 악화되게 만들고 상승한 SGOT/SGPT 비율을 갖는 만성 간염을 야기하였고, 12주 동안 매일 20mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

간 효소 SGOT / SGPT 비율

기준치	4 주	12 주
1.35	1.21	0.72

[0397]

[0398] 실시예 2.8

[0399] 상승한 SGOT/SGPT 비율을 갖는 피사 후 간경변을 겪는 것으로 진단된, 알코올성, 당뇨병, 고혈압, 비만 및 고지 방혈증의 49세 남성 환자를 60주 동안 매일 20mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

간 효소 SGOT / SGPT 비율

기준치	12 주	60 주
1.89	0.72	0.64

[0400]

[0401] 실시예 2.9

[0402] 12년 동안 스타틴을 받은, 보통의 상승한 SGOT/SGPT 비율로 진단된 62세 남성을 48주 동안 20mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

간 효소 SGOT / SGPT 비율

기준치	24 주	48 주
1.3	1.20	0.78

[0403]

[0404] 실시예 3.0

[0405] 화학요법 후 폐암의 84세 남성 환자는 상승한 SGOT/SGPT 비율을 가졌다. 24주 동안 매일 40mg의 메타디콜(등록

상표)로 치료하였다.

간 효소 SGOT / SGPT 비율

화학요법 전의 기준치	화학요법 5 일 후 수치	24 주 동안 메타디콜® 치료
1.07	1.67	0.77

실시예 3.1

상승한 빌리루빈 수치를 갖는 길버트 증후군으로 진단된 35세 여성을 매일 20mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

전체 빌리루빈(mg/dl)

기준치	3 주	24 주	84 주
1.7	1.4	0.6	0.5

D. 빌리루빈(mg/dl)

기준치	3 주	24 주	84 주
0.4	0.4	0.2	0.1

실시예 3.2

헤모글로빈 수치(mg/dl)

낮은 헤모글로빈을 갖는, 계속되는 피로의 증상을 갖는 2형 인슐린 의존성 당뇨병의 59세 남성을 32주 동안 40 mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

기준치	12 주	32 주
13.3	14.2	16

실시예 3.3

헤모글로빈 수치(g/dl)

만성 피로와 6년간 2형 당뇨병을 앓은 59세 남성을 24주 동안 20mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

기준치	3 주	6 주	24 주
13.2	13.9	14.3	15

실시예 3.4

헤모글로빈 수치(mg/dl)

[0421] 폐암의 83세 남성 환자는 매일 40mg의 화학요법 메타디콜(등록상표)을 받았다.

화학요법 전의 기준치	화학요법 5일 후 수치	24 주 동안 메타디콜® 치료
14	10.7	14

[0422]

[0423] 실시예 3.5

[0424] 헤모글로빈 수치(mg/dl)

[0425] 만성 피로와 6년간 2형 당뇨병을 앓은 환자를 24주 동안 40mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

기준치	3 주	6 주	24 주
13.2	13.9	14.3	15

[0426]

[0427] 실시예 3.6

[0428] 혈소판 수

[0429] 적은 혈소판 수를 갖는 2형 당뇨병의 64세 여성을 36주 동안 매일 20mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

기준치	6 주	26 주
123000	145000	189000

[0430]

[0431] 실시예 3.7

[0432] 혈액수 장애

[0433] 백혈구감소증 및 극도로 낮은 단핵구 수로 진단된 69세 남성 환자는 백혈병의 초기 단계에서처럼 진단되었다. 골수 이식에 대한 공여자 일치를 기다리면서, 매일 40mg의 메타디콜(등록상표)로 치료되었다.

	기준치	4 주	6 주	12 주
절대 호중구	0.4	0.36	0.43	0.90
절대 단핵구	0.019	0.36	0.50	0.46

[0434]

[0435] 실시예 3.8

[0436] MDS 환자

[0437] 골수형성부전증(MDS)으로 현재 진단된, 유방암종의 병력을 갖는 65세 여성. 10년 전 유방암 진단되고, 치료는 수술이고 이후 화학요법 및 방사선이 뒤이었다. 최근의 골수 시험은, 과도한 아세포를 갖는 골수형성부전증(MDS)과 일관하게, 삼계통 이형성 거핵세포를 갖는 진행성 조혈작용으로 연령에 대해 저세포성 골수, 및 골수아 세포 증가(약 10%)를 나타냈다. 진단은 골수가 기능하지 않고 화학요법 및 골수 이식을 요한다는 것이다. 매일 10mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다. 환자는 또한 갑상선 기능부전을 겪었다.

	기준치	1 주	3 주	4 주
WBC	3.2	4.1	4.8	5.4
절대 호중구	0.67	1.2	1.92	2.04
혈소판 수	106000	140000	176000	153000
절대 단핵구	0.3	0.39	0.70	1.35

TSH 수치

	기준치	40 주	52 주
TSH(mIU/ ℓ)	3.19	3.48	0.72

페리틴 수치

	기준치	2 주	4 주	6 주	8 주	10 주	16 주
페리틴(ng/ ml)	2847	1111	858	1326	1054	848	40

실시예 3.9

갑상선 기능부전

갑상선 기능부전으로 진단된 74세 여성을 24주 동안 20mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

TSH(mIU/ ℓ)

기준치	4 주	12 주	16 주	24 주	32 주
21.8	19	10.66	9.02	9.03	7.5

실시예 4.0

화학요법을 받고 있는 갑상선 기능부전을 갖는 83세 남성 폐암 환자를 매일 40mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

TSH 수치(mIU/ ℓ)

기준치	4 주	12 주
7.6	6.1	2.83

실시예 4.1

신장 질환 환자

낮은 헤모글로빈을 갖는 계속되는 피로의 증상을 갖는, 신장 질환으로 1년간 복막 투석을 받은, 비만, 고혈압, 2형 당뇨병의 62세 남성을 매일 10mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다. 개선은 하기 기재되어 있다.

iPTH(온전한 부갑상선 호르몬)

	기준치	6 주	14 주	24 주
iPTH(pg /ml)	489	340	495	76

[0451]

RDW(적혈구 분포폭)

	기준치	2 주	4 주	6 주	10 주	14 주	18 주	24 주
RDW(%)	15.7	15.6	15.6	15	14.4	14.7	14.2	12.8
투석 후 체중(kg)	96.6	93.4	90.3	88.5	88.6	86.3	79.9	77.6

[0452]

Ca X P 생성물 수치

	기준치	2 주	6 주	24 주
Ca X P 생성물	40.67	36.96	33.6	34

[0453]

중요한 바이오마커의 다른 개선

	기준치	4 주	10 주	24 주
크레아티닌(mg/dl)	7.01	5.65	5.66	3.6
인(mg/dl)	4.9	4.4	4	3.8
칼륨(mmol/ l)	4.4	4	3.3	3.5
철(μ g/dl)	38	63	114	116
헤모글로빈(g/dl)	10	11.9	12.3	14

[0454]

실시예 4.2

상승한 iPTH, RDW 페리틴, 크레아티닌 수치를 갖는 과거 2년 동안 복막 투석을 받은 70세 남성을 매일 10mg의 메타디올로 치료하였다. 개선은 하기 기재되어 있다.

	기준치	4 주	6 주	8 주	10 주	14 주	20 주
iPTH(pg /ml)	510	457	386	702	513	736	249
RDW(%)	23.1	20.1		15.1	14.6		
Ca * P 생성물	38.22	40.94	35.1	37.8	34.8	44.8	34.1
크레아티닌(mg/dl)	8.37	6.85	7.87	7.47	8.08	7.72	7.39
인(mg/dl)	4.6	4.2	3.9	4.3	3.9	5.1	3.8
칼륨(mmol/ l)	5.2	4.46	5	4	4.2	4.3	4
철(μ g/dl)	49	62	94	93	100	81	93
BUN(혈중 뇨 및 질소)(mg/dl)	53		54	63	60	50	43

[0457]

실시예 4.3

하시모토 질환

2000년에 시작하여(26세일 때 13년 전) 발작 활성화와 관련된 실신의 삽화를 갖는 38세 남성. 신경학적 시험은 정

[0460]

상이었다. 그는 과거 12년 동안 평균 수축기 150-155이고 확장기 105-110이었다. 14년 동안 항 발작 약제를 받았지만, 발작의 삽화가 계속되었다. 또한, 그는 이중 시야, 전조(aura) 및 현기증의 삽화를 겪었다. 대부분의 삽화는 수면 동안 밤에 일어났다. 환자는 1년 전에 하시모토 뇌증을 진단받았다. 상승한 갑상선 호르몬(TSH), 상승한 T4 및 검출 불가능한 티로글로불린(TgAB) 및 상승한 티로글로불린 항체 및 티로퍼옥시다제 항체(TPOab)를 가졌다. 매일 10mg의 메타디콜로 치료하였다. 4주 후, 이중 시야, 전조 및 이중 시야 및 현기증의 환자의 원래의 증상이 사라졌다. 그의 발작은 약해지고, 일반적으로 발작 후 메타디콜(등록상표) 치료 후에 이전의 2일과 반대로 15분에 회복되었다. 환자는 모든 약제를 끊을 수 있고 매일 10mg의 메타디콜을 받았다. 환자는 그가 매우 에너지가 넘치고 그의 컨디션에 대해 정신적으로 덜 스트레스를 느낀다고 보고하였다. 중요한 바이오마커 개선이 하기 기재되어 있다.

수은 mm 단위의 수축기 및 확장기 혈압

	기준치	1 주	2 주	4 주	6 주	8 주	12 주
수축기	151	156	132	129	120	120	110
확장기	104	111	98	93	92	88	71

[0461]

티로글로불린 항체(TgAb)(IU/ml) 및 티로글로불린(마이크로그램/ml)

	기준치	6 주	8 주	12 주	14 주	22 주	28 주	32 주	36 주
티로글로불린 항체(IU/ml)	1276	1111	865	1011	845	511	524	83	65
티로글로불린($\mu\text{g/ml}$)	< 0.2	< 0.2	< 0.2	< 0.2	< 0.2	< 0.2	< 0.2	0.35	14

[0462]

티로퍼옥시다제 항체(TPOab)

기준치	8 주	12 주	22 주	28 주	32 주	36 주
20.4(pg/ml)	24	< 0.4	< 0.4	20	6	< 0.4

[0463]

TSH 수치(mIU/ℓ)

	기준치	8 주	16 주	18 주	20 주	22 주	24 주	32 주	36 주
TSH(mIU/ml)	6	3.6	3.91	5.11	4.23	3.17	3.81	0.9	1.12

[0464]

유리 T4 수치;

	기준치	14 주	18 주	22 주	28 주
유리 T4(ng/ml)	2.9	1.5	1.08	1.33	1.312

[0465]

[0466]

실시예 4.4

[0467]

약간 상승한 PSA 수치로 진단된 56세 남성을 매일 20mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

PSA(ng/ml)

기준치	6 주	14 주	24 주
5.0	4.3	3.5	3.25

[0468]

[0469]

실시예 4.5

[0470] 보통의 상승한 PSA 수치를 갖는 59세 남성을 매일 20mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하였다.

PSA(ng/ml)

기준치	8 주	24 주	40 주
16.31	11.06	13.19	12.49

[0471]

[0472] **실시예 4.6**

[0473] 상승한 RA 인자(류마티스성 인자) CRP(C-반응성 단백질) 및 상승한 ESR(적혈구 침강률)을 갖는 양 무릎에서 과거 18년 동안 류마티스성 관절염으로 진단된 남성 환자. 매일 10mg의 메타디콜(등록상표)로 치료하고, 개선이 하기 기재되어 있다. 환자는 양 무릎의 개선된 이동을 보고하였다.

	기준치	24 주	28 주
RA 인자(IU/ml)	698	182	167
hs-CRP(mg/dl)	82	3.8	1.1
ESR(mm/시간)	105	103	80

[0474]

[0475] 환자에서의 임상 연구 메타디콜(등록상표) 겔 제형 및 피부 질환. 1% 메타디콜(등록상표)을 사용하였다.

[0476] **실시예 4.7**

[0477] 빈번히 여드름이 발병하는 24세 여성은 8주 동안 매일 2회 겔 도포로 치료받았다. **도 3**는 여드름 병증의 개선을 나타낸다.

[0478] **실시예 4.8**

[0479] 이마 및 손에 습진을 갖는 44세 남성은 6주 동안 겔로 치료받았다(**도 3** 및 **도 4**). 결과는 6주에 이마에서 4주에 손에서 감염이 완전한 사라짐을 나타낸다.

[0480] **실시예 4.9**

[0481] 52세 남성 환자는 과거 5년 동안 신경절 낭종을 가졌다(**도 5**). 반복하여 이것을 수술로 제거함에도 낭종을 없애지 못했다. 낭종은 항상 배수 또는 제거 후 몇일에 재발하였다. 4주 동안의 메타디콜(등록상표) 겔의 사용은 낭종을 부드럽게 하고 낭종을 배수시킬 수 있었다. 낭종은 겔 사용을 중지한 후 다시 성장하지 않았다.

[0482] **실시예 4.10**

[0483] 미공지 기원의 발진이 갑작스럽게 발병함과 동시에 심각한 이와 관련된 가려움을 갖는 58세 여성(**도 6**). 2주 동안 매일 2회 메타디콜(등록상표) 겔 도포로 치료하고, 이것은 대부분의 발진을 없앴고 가려움은 10일에 약해졌다.

[0484] **실시예 4.11**

[0485] 시추 개 품종의 11년령 수컷은 부풀고 암적색이 되는 지방종(**도 7**)을 가졌고, 노출된 상처가 나타났다. 매일의 상처 세척 및 메타디콜(등록상표) 겔의 도포에 의해 치료하였다. 새로운 피부 형성이 생기고, 이 개는 지금 정상으로 걷고 달릴 수 없다. 치료 부위에서 이전의 손상의 징후가 없었다.

[0486] **실시예 4.12**

[0487] 3주 동안 매일 2회 메타디콜(등록상표) 겔 도포로 치료받은, 손에 CA-MRSA(지역단위 관련 메티실린 내성 스탕필로코커스 아우레우스) 감염(**도 8**)이 진단된 48세 남성 환자는 감염이 중단되고 새로운 피부가 성장하고, 그 지점에서 조기의 감염의 징후가 없었다.

[0488] **실시예 4.13**

[0489] 58세 여성은 안검 하 및 얼굴에 겔을 도포 받았고, 개선된 피부 색상 및 톤을 나타내고, 가는 주름 및 붉은 주

름이 제거되었다(도 9).

[0490] 실시예 5.0

[0491] 20 바늘을 필요로 하는 깊은 자상을 갖는 38세 남성 환자를 32주 동안 매일 2회 메타디콜(등록상표) 겔 도포로 치료하였다(도 11).

[0492] 실시예 5.1

[0493] 허의 진균 감염을 갖는 39세 남성 환자를 메타디콜(등록상표) 겔로 매일 2회 허의 이환 부위에 도포함으로써 치료하였다. 허는 정상인 건강한 모습으로 회복하였다(도 12).

[0494] 실시예 5.2

[0495] 건선 및 소양증을 갖는 70세 남성 환자를 8주 동안 메타디콜(등록상표) 겔의 도포로 치료하였다. 병증의 상당한 개선이 있었고, 환자 소양증이 중단되었다(도 13).

[0496] 실시예 5.3

[0497] 위에서의 피부의 갑작스런 발진을 갖는 39세 남성 환자를 메타디콜(등록상표) 겔을 이환 부위에 도포함으로써 치료하였다(도 14).

[0498] 실시예 5.4

[0499] 대머리인 55세 남성 환자에게 16주 동안 매일 2회 메타디콜(등록상표) 겔을 도포하였다(도 15).

[0500] 실시예 5.5

[0501] 56세 남성 환자는, 양 귀의 내부 피부층에 과거 30년 동안 진행된 병증인, 연속 피부 과생성을 가졌다. 코티손 크림의 도포는 일시적인 성공을 가졌지만, 시간이 지남에 따라 피부 과생성이 복귀할 것이다. 메타디콜(등록상표) 겔의 주 동안의 밤샘 도포 후, 피부는 박리 없이 정상 상태로 복귀하였다.

[0502] 실시예 5.6

[0503] 56세 여성은 이전의 6개월 동안 족저근막염으로 고생하였고, 1주 동안 매일 2회 메타디콜(등록상표) 겔의 도포는 완전한 통증 차도를 발생시켰다.

[0504] 실시예 5.7

[0505] 증상을 갖는 55세 여성: (휴식시에도) 어깨에서의 계속하는 통증, 어깨 높이를 지나 왼쪽 손을 들지 못함, 등 병증부위를 지나 왼쪽 손에 도달하는 것의 어려움은 (x선 및 MRI를 통해) 회전근개에서의 건병증, 관절와순, 척추의 c5-6 및 c6-7의 좁아짐, 양쪽 경추 신경근증으로 진단되었다. 5일간 매일 3회 메타디콜(등록상표) 겔 도포. 어깨에서의 통증 수치가 갑작스럽게 감소하였고, 회전근 유동성이 증가하였다. 목은 돌릴 정도로 개선되었다.

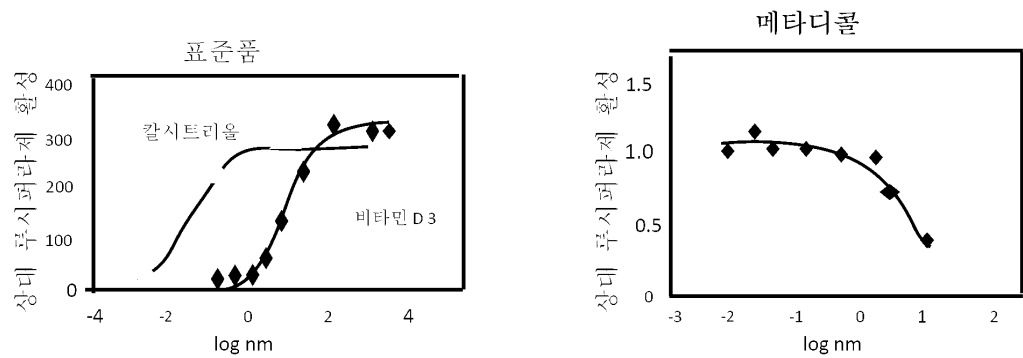
[0506] 실시예 5.8

[0507] 증상을 갖는 40세 남성 환자: 임의의 종류의 스포츠 활동 및 매일 아침 처음 1/2시간 동안 왼쪽 다리의 하부 부분에서의 급성 통증. 아킬레스 건병증으로 진단되었다.

[0508] 1일 2회 6주 동안 메타디콜(등록상표) 겔 도포는 통증 및 염증을 점진적으로 감소시켰고, 매일의 활동하면서 6주 후 완전 회복하였다.

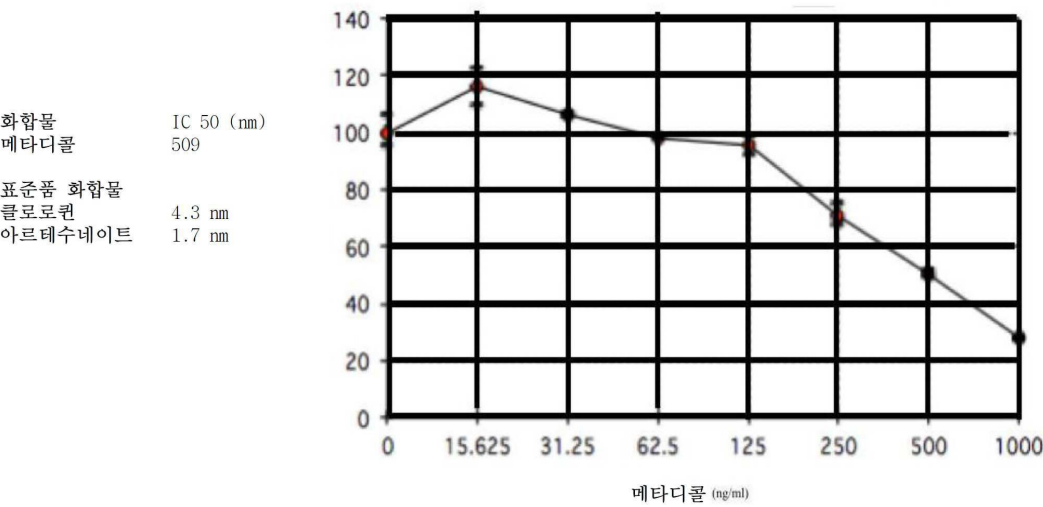
도면

도면1

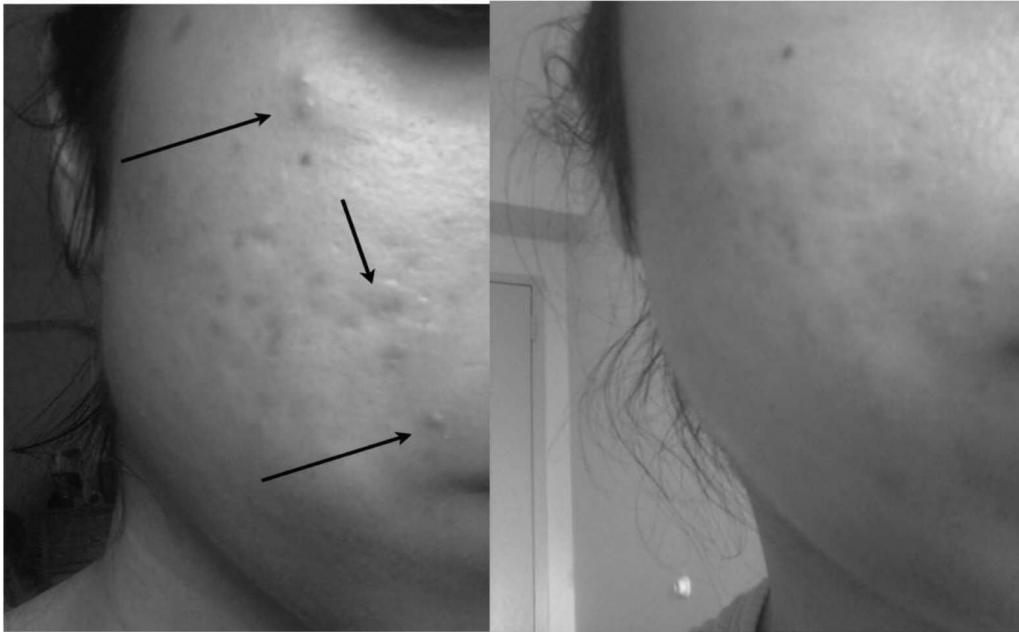


	Log EC 50	EC 50
비타민 D 3	0.7854	6.1
칼시트리올	-1.591	0.0255
메타디콜	0.8276	6.724

도면2



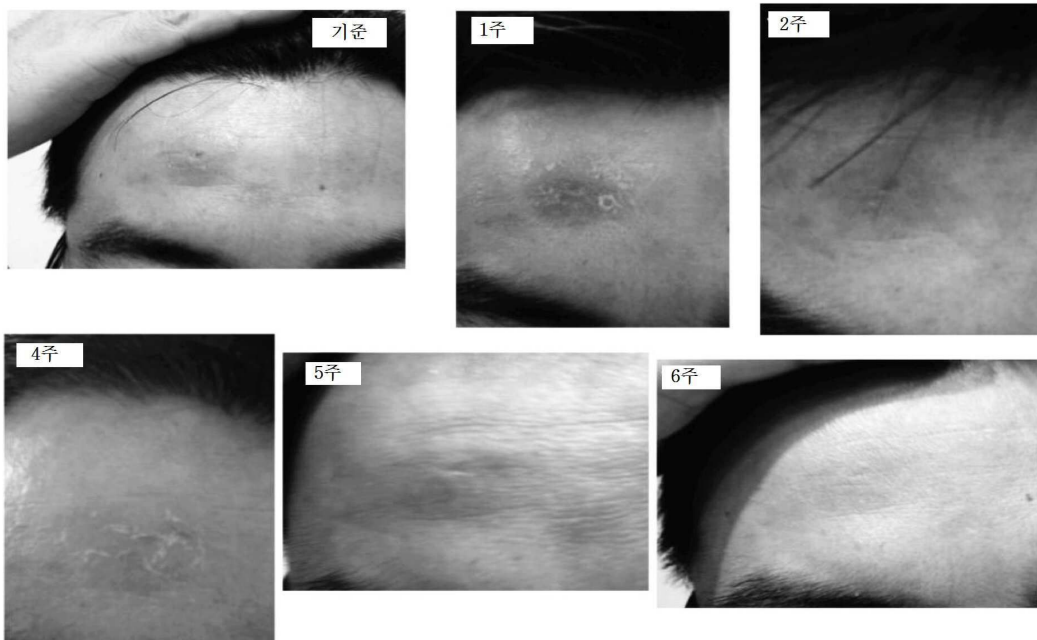
도면3



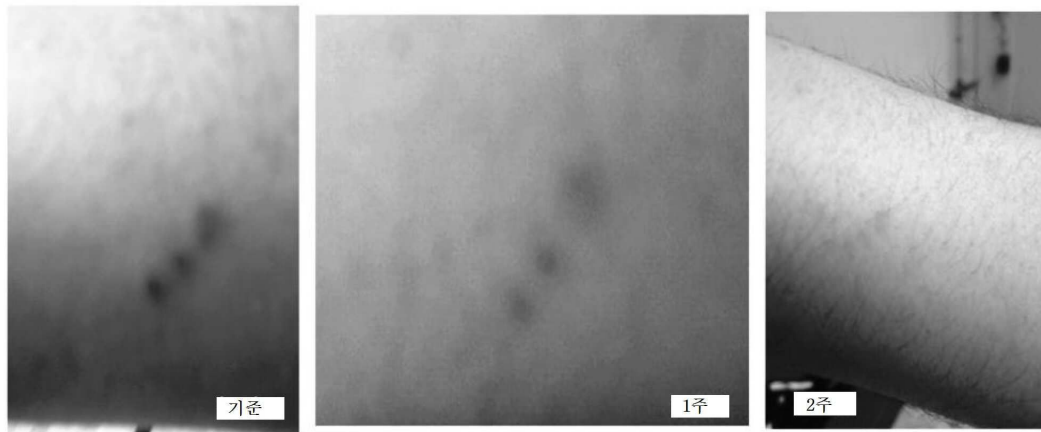
기준

8주

도면4



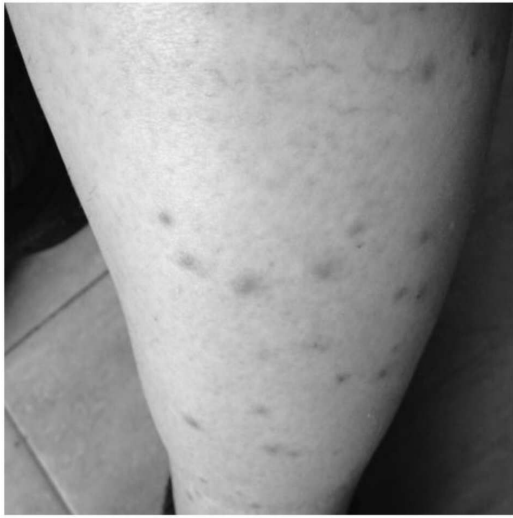
도면5



도면6



도면7

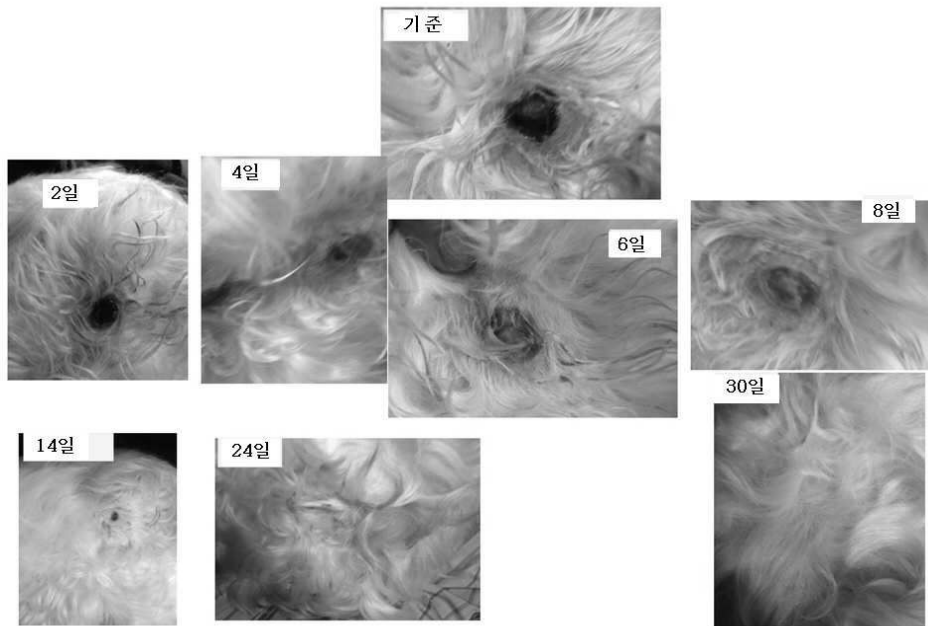


기준

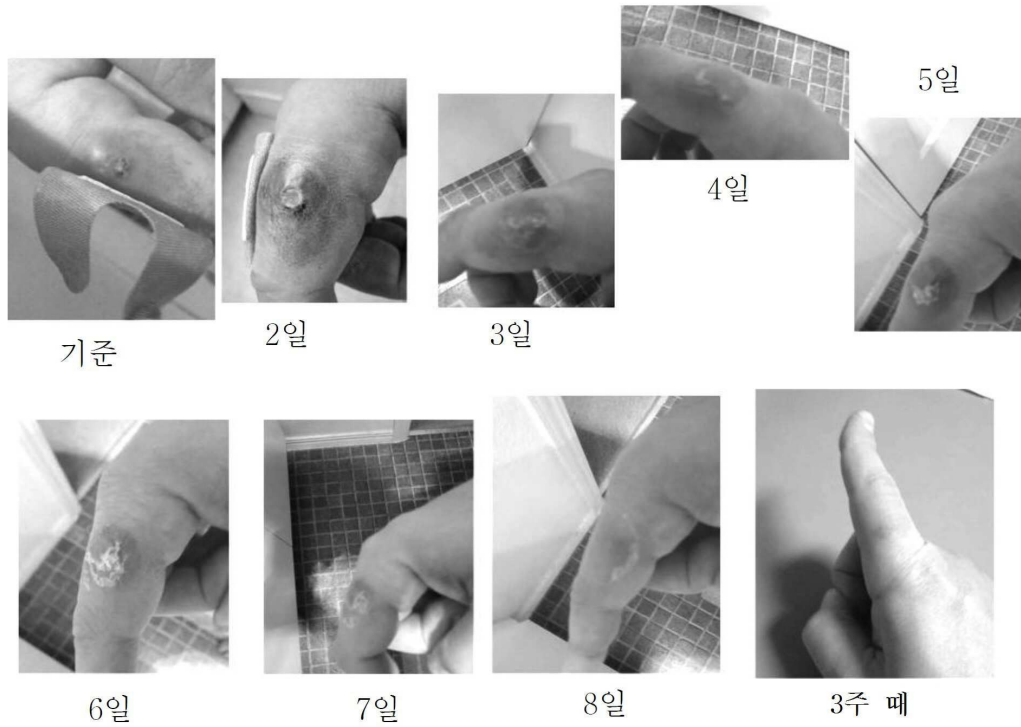


2주

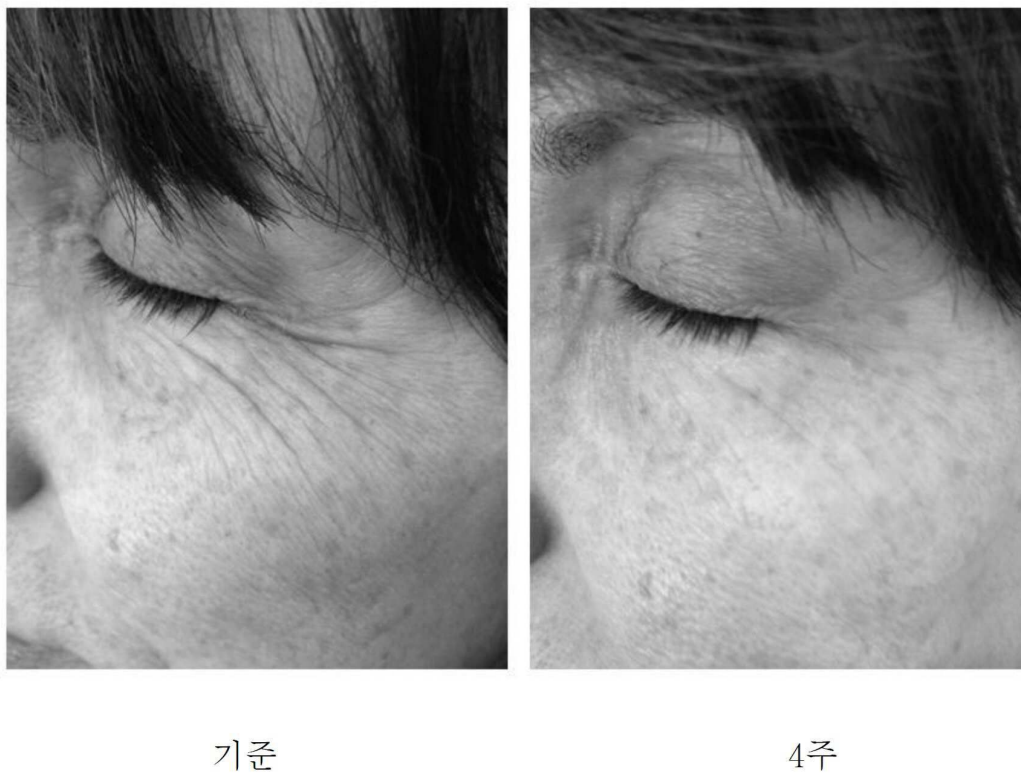
도면8



도면9



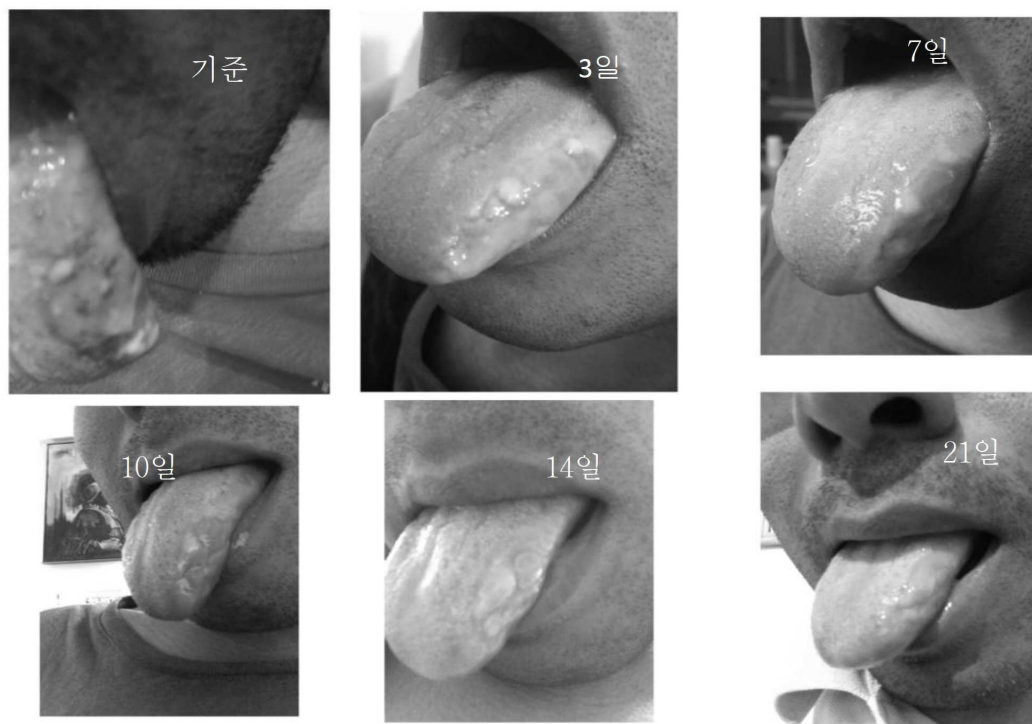
도면10



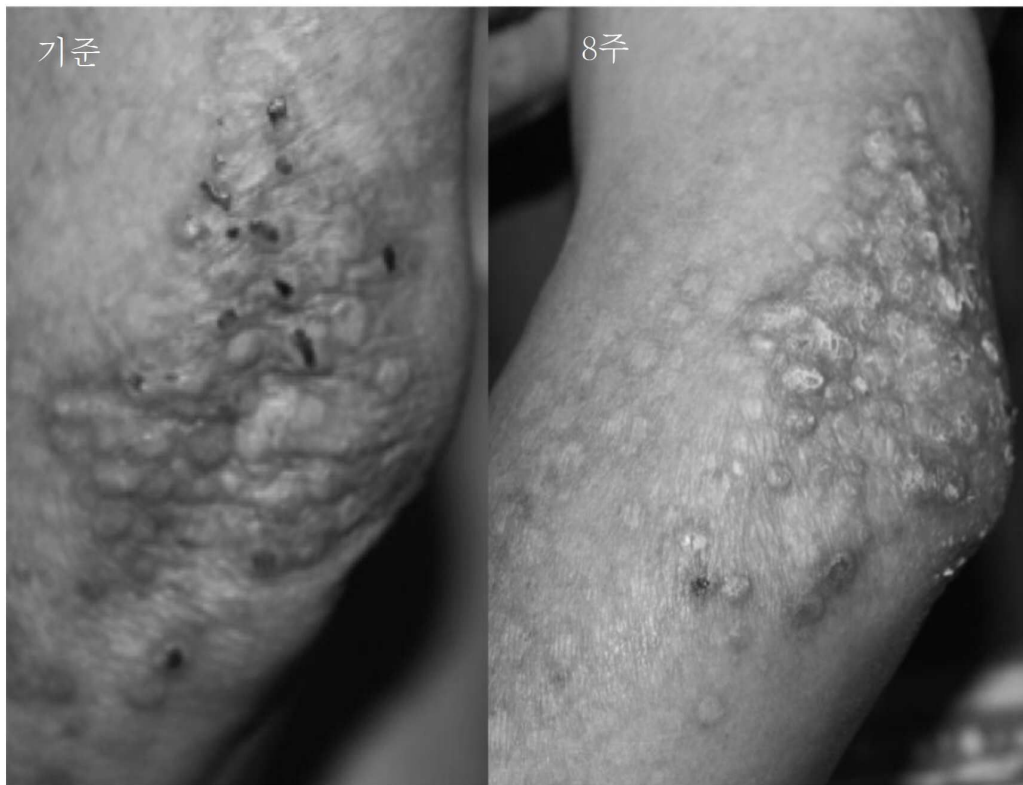
도면11



도면12



도면13



도면14



도면15

