(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년03월27일
(11) 등록번호 10-2514913
(24) 등록일자 2023년03월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/202 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/202 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7028323(분할)
(22) 출원일자(국제) 2014년01월24일
심사청구일자 2022년09월16일
(85) 번역문제출일자 2022년08월17일
(65) 공개번호 10-2022-0119524
(43) 공개일자 2022년08월29일
(62) 원출원 특허 10-2021-7020740
원출원일자(국제) 2014년01월24일
심사청구일자 2021년07월29일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/051455
(87) 국제공개번호 WO 2014/118097
국제공개일자 2014년08월07일
(30) 우선권주장
1301626.6 2013년01월30일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
Diabetologia (2011) 54:2626~2638*
Journal of Hepatology 50 (2009) 562~571*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
애피뮨 리미티드
아일랜드 더블린 18 레퍼즈타운 사우쓰 카운티 비즈니스 파크 트린테크 빌딩
(72) 발명자
로우, 조나단
미국 06385 코네티컷주 워터포드 도일 로드 7
더피, 케빈
아일랜드 6더블유 더블린 테레누르 템플로그 로드 부쉬 파크 하우스 165
클라이맥스, 존
아일랜드 18 더블린 리오파즈타운 사우스 카운티 비즈니스 파크 3층 트린테크 빌딩
(74) 대리인
양영준, 이윤기

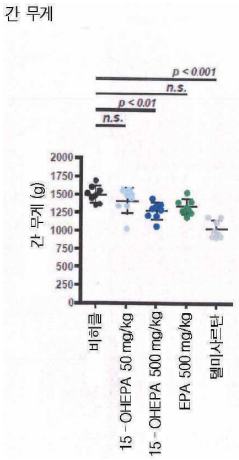
전체 청구항 수 : 총 9 항 심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 **15-HEPE를 포함하는 조성물 및 그의 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 조성물, 제제 및 15-OHEPA를 투여함으로써 지방간 장애, 예컨대 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD) 및 비알콜성 지방간염 (NASH) 및 이의 후유증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1b



명 세 서

청구범위

청구항 1

15-하이드록시에이코사펜타에노산 (15-HEPE) 에틸 에스테르를 포함하는 약제학적 조성물이며, 여기서 15-HEPE 에틸 에스테르는 약제학적 조성물의 적어도 80중량%를 차지하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 100 mg 내지 1000 mg의 15-HEPE 에틸 에스테르를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 15-HEPE 에틸 에스테르가 약제학적 조성물에 존재하는 모든 지방산의 적어도 80중량%를 차지하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 15-HEPE 에틸 에스테르 이외의 오메가-3 지방산을 약제학적 조성물의 10중량% 이하로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 15-HEPE 에틸 에스테르 이외의 오메가-3 지방산이 약제학적 조성물에 존재하는 모든 지방산의 10중량% 이하를 차지하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 경구로 전달 가능한 투약 형태인 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 경구로 전달 가능한 투약 형태가 캡슐인 약제학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 500 mg 내지 1000 mg의 15-HEPE 에틸 에스테르가 각각의 캡슐에 존재하는 것인 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 조성물, 제제 및 15-하이드록시 에이코사펜타에노산 (15-OHEPA 또는 15-HEPE로 알려짐)을 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 지방간 장애 (FLD), 예컨대 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD) 및 비알콜성 지방간염 (NASH) 및 이의 후유증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 FLD 및 이의 연관 합병증을 치료하거나 예방하기 위하여 간에서 지방 축적물을 줄이기 위하여 유의한 활성 성분으로서, 15-OHEPA보다 EPA을 포함하는 것보다 효능이 개선된 FLD 및/또는 FLD 합병증의 대상체 치료용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 지방간 또는 지방간 질환 (FLD)이라고도 알려진 지방간 장애는, 지방증, 또는 세포 내에서 지질의 비정상적 축적을 통해 트리글리세라이드 지방의 거대 액포가 간세포에 축적되는 상태와 연관된다. 여러 원인들이 있지만, 지방간은 과도한 알콜 섭취 대상체 및/또는 (인슐린 저항성 존재 및 부재의) 비만 환자들에게서 자주 발생되는 단일 질환으로 고려된다. 또한 병태는 지방 대사에 영향을 주는 다른 질환들과도 연관된다. FLD는 두 종의 별도 병태들로 구분된다: 알콜성 FLD 및 비알콜성 FLD. 두 병태들 모두 질환의 상이한 단계들에서 소수포성 및 대수포성 지방 변화를 보인다. 또한 지방 축적은 지방간염이라고 칭하는 점진적인 간의 염증 (간염) 이 동반된다. 또한 지방간은 본 분야에서 알콜성 지방증 및 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD)이라고도 알려져 있고, 더욱 중증 형태는 알콜성 지방간염 (알콜성 간 질환의 일부) 및 비알콜성 지방간염 (NASH)이다. 비알콜성 지방간 질환-연관 간경변은 가장 심각한 질환 형태이고 간 조직에 반흔을 남기는 간 염증으로 특정되고, 궁극적으로 간부전이 초래된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 비만, 대사 증후군, 2형 당뇨병, 및 죽상동맥경화증은 서구 사회에서 놀라운 속도로 증가하고 있다. 최근, 지방간은 이들 질환에 대한 독립적 위험 인자로 나타나고 있다. 지방간은 트리글리세라이드 및 다른 지방이 간세포에 축적되는 것이다. 지방간 질환은 지방간 단독 ("지방증"이라고 알려짐)에서, 염증성 지방간 또는 지방간염까지 다양하다. 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD) 및 비알콜성 지방간염 (NASH)은 성인 인구에게서 가장 일반적인 만성 간 질환 원인이고 간부전, 간경변 및 간세포 암종으로 발전하는 심각한 위험 인자를 나타낸다. 인구의 대략 30%가 지방증을 겪고, 비만 환자의 80%는 NAFLD를 앓고 있고 비만 대사 수술을 받은 환자의 50%는 지방간염이 발병한다. 또한 NAFLD는 아동 간 질환에서 가장 일반적인 원인이다. 성인의 20%, 아동의 거의 5%가 NAFLD를 겪고 있다고 추정된다. 일부 전문가들은 비만 성인의 약 2/3 및 미만 아동의 절반이 지방간이라고 추정한다. 과거 10년 동안, 비만 속도는 성인에게서 두 배, 아동 및 청소년에게서 세 배 증가되었으므로, NAFLD 및 NASH는 더욱 일반화 되고 있다. NASH는 매우 심각한 질환으로 간 이식이 필요할 수 있는 간경변 및 결국 간세포 암종으로 발전할 수 있는 간에 반흔 및 경화를 초래한다.지방간을 치료하기 위한 단일 확립 의료적 치료법이 존재하지 않는다. 현재, NAFLD 치료는 다음으로 제한된다: 1) 연관된 대사 장애 예컨대 당뇨병 및 고지혈증 치료; 2) 체중 감소, 운동 및/또는 약리적 접근에 집중되는 인슐린 저항성 관리; 및 3) 간보호제로서 항산화제 사용. 많은 상이한 요법에도 불구하고, 현재 NAFLD를 처치하기 위한 명백한 치료방법은 없다. NAFLD 및 이의 후유증을 해결하는 것은 임상적으로 중요하므로, 간에서 지방 축적을 예방하고 반전시킬 수 있는 새로운 접근법이 요망된다.

과제의 해결 수단

[0004] 놀랍게도 15-OHEPA, EPA의 대사물질이, FLD 치료에 있어서 EPA보다 더욱 강력하다는 것을 알았다.

[0005] 본 발명은 15-OHEPA를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD) 및 비알콜성 지방간염 (NASH)을 포함한 지방간 장애 치료 조성물 및 방법에 관한 것이다.

[0006] 본원에서 사용되는 바와 같이, “15-OHEPA”는 15-하이드록시-에이코사-5,8,11,13,17-펜타에노산이다. 15-OHEPA는 본 분야에서 공지된 방법들에 의해 에이코사펜타에노산, EPA으로부터 합성될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “15-OHEPA”는 자유 산 형태의 15-OHEPA (*예를들면,* 15-하이드록시-에이코사-5,8,11,13,17-펜타에노산) 및/또는 약제학적으로 허용가능한 에스테르, 콘주게이트 또는 이의 염, 또는 임의의 전술한 것의 혼합물을 의미한다. 15-OHEPA의 하이드록시 그룹이 부재하는 임의의 유도 화합물을 포함하지는 않지만 15-OHEPA 유도체가 대신 사용될 수 있다. 일부 실시태양들에서, 15-OHEPA는 자유 산 형태로 사용된다. 대안으로, 15-OHEPA의 약제학적으로 허용가능한 에스테르 또는 염이 본 발명에서 사용된다. 일부 실시태양들에서, 15-OHEPA는 C_{1-4} 알킬 에스테르 예컨대 메틸 에스테르 또는 에틸 에스테르 형태일 수 있다.

[0007] 본원에서 사용되는 바와 같이, “EPA”는 에이코사-5,8,11,14,17-펜타에노산으로 20:5n-3, 오메가-3 지방산으로도 알려져 있다. EPA는 상업적 공급원을 통해 용이하게 입수될 수 있다.따라서, 본 발명의 일 양태에서, 대상체에서 지방간 장애 치료 방법이 제공되고, 이는 15-OHEPA를 포함하는 치료적 유효량의 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0008] 본 발명은 지방간 장애 치료에 사용되는 15-OHEPA, 또는 15-OHEPA를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0009] 본 발명은 지방간 장애 치료용 약제 제조를 위한 15-OHEPA, 또는 15-OHEPA를 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

[0010] 다른 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 15-OHEPA를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 15-OHEPA는 본원에서 제시된 조성물 및 방법 및 용도에서 단일의 유의한 활성 성분일 수 있다. 15-OHEPA는 단일의 활성 성분일 수 있다. 대안으로, 15-OHEPA는 FLD 치료용 다른 조제들과 공-조제 또는 공-투여되도록 병용될 수 있다. 추가적인 활성제가 사용되면, 15-OHEPA는 단일 복용량 단위로서 공-조제되거나 또는 조화, 병용 또는 동시 투여를 위하여 둘 내지 그 이상의 복수의 복용량 단위로 조제된다.또한 본 발명은 15-OHEPA 제제 및 15-OHEPA를 포함한 제제 및 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD) 및 비알콜성 지방간염 (NASH)을 포함한 지방간 장애를 치료하기 위한 이들 제제들의 사용 방법을 제공한다.

[0011] 15-OHEPA는 키랄 분자이고 (S)- 또는 (R)-거울상 이성질체 형태, 또는 라세미 혼합물로 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는, "15-OHEPA"는 입체 특이성에 제한되지 않고 모든 이러한 형태를 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 15-OHEPA는 (S) 형태: 15(*S*)-하이드록시-(5*Z*,8*Z*,11*Z*,13*E*,17*Z*)-에이코사펜타에노산을 포함한다. 일부 실시태양들에서, 15-OHEPA는 에틸 에스테르 형태로 사용될 수 있다. 다른 실시태양들에서 15-OHEPA는 자유 산으로 사용될 수 있다.

[0012] 본 발명은 15-OHEPA를 포함하는 경구 전달 가능한 약제학적 조성물을 더욱 제공한다. 본 조성물은 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 15-OHEPA는 본원에서 논의된 임의의 형태일 수 있다. 15-OHEPA는 약 50 mg 내지 약 3000 mg 존재한다.달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 분야의 당업자에게 통상 이해될 수 있는 것과 동일한 의미를 가진다. 본원에 기재된 것들과 동일 또는 균등한 방법 및 물질을 본 발명의 구현예에서 이용되지만, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기술된다. 본원에 언급된 모든 공개문헌, 특허출원, 특허 및 기타 참고문헌은 명시적으로 전체로서 참고문헌으로 통합된다. 충돌되는 경우, 정의를 포함한 본 명세서를 따른다. 또한, 본원에 기술된 물질, 방법 및 실시예는 예시적이고 제한적인 의미가 아니다.

발명의 효과

[0013] 기타 본 발명의 특징부 및 이점은 하기 설명에서 명백하게 될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1.1, 1.2, 2.1 및 2.2는 본원의 실시예들에서 논의된 비알콜성 지방간염 STAM 모델에서15-OHEPA 및 EPA의 생체 내 효능 연구에 의한 데이터를 제시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 약제학적 조성물

[0016] 본 발명이 다양한 형태로 구현화될 수 있지만, 여러 구현예의 이하의 설명은, 본 개시내용이 개시내용의 실시예로서 간주되고 개시내용을 실증된 특정 구현예로 한정하는 것으로 의도되지 않는다는 것을 고려하면서 행해진다. 제목은 단지 편의상 제공되고 임의의 방식으로 개시내용을 한정하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 임의 제목 하의 실증된 구현예는 임의의 다른 제목 하에서 실증된 구현예와 조합될 수 있다.

[0017] 본원에서 명시된 다양한 정량적 값의 수치의 사용은, 달리 분명히 명시되지 않으면, 언급된 범위 내의 최소 및 최대 값 모두가 단어 "약"에 의해 선행될 지라도 근사치로서 언급된다. 이러한 방식으로, 언급된 수치에서 약간의 편차가 적용되어 언급된 수치와 실질적으로 동일한 결과를 달성할 수 있다. 또한, 범위의 개시내용은 인용된 최소 및 최대 값 사이의 모든 값을 포함하는 연속적 범위뿐만 아니라 그와 같은 값에 의해 형성될 수 있는 임의의 범위로서 의도된다. 개시된 수치를 임의의 다른 개시된 수치로 나누어서 형성될 수 있는 임의의 및 모든 비 (및 임의의 그와 같은 비의 범위)가 또한 본원에 개시되어 있다. 따라서, 숙련가는, 많은 그와 같은 비, 범위, 및 비의 범위는 본원에서 제공된 수치로부터 분명하게 유도될 수 있고 모든 경우에 그와 같은 비, 범위, 및 비의 범위는 본 개시내용의 다양한 구현예를 나타낸다는 것을 인식할 것이다.

[0018] 15-하이드록시 에이코사펜타에노산

[0019] 하나의 실시태양에서, 본 발명 조성물은 활성 성분으로서15-OHEPA를 포함한다. 15-OHEPA는 15-하이드록시 에이

코사펜타에노산, 에이코사펜타에노산 (EPA)의 대사물질 약어이고 당업계에서 알려진 방식으로, 예컨대 에이코사펜타에노산을 15-리폭시게나아제 효소에 노출시킴으로써 합성할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "15-OHEPA"는 자유 산 형태의 15-OHEPA (*예를들면*, 15-하이드록시 에이코사펜타에노산) 및/또는 약제학적으로 허용가능한 에스테르, 콘주게이트 또는 이의 염, 또는 임의의 상기 혼합물을 언급하는 것이다. 15-OHEPA의 하이드록시 그룹이 부재하는 임의의 유도 화합물을 포함하지는 않지만 15-OHEPA 유도체가 대신 사용될 수 있다. 본원 문맥에서 용어 "약제학적으로 허용가능한"이란 관심 물질이 대상체에 허용되지 않는 독성 또는 조성물의 다른 성분들과 상호 작용을 부과하지 않는 것을 의미한다.

[0020] 하나의 실시태양에서, 15-OHEPA는 에스테르 형태이다 (본원에서 E-15-OHEPA 또는 에틸-15-OHEPA로도 칭함). 또 다른 실시태양에서, 15-OHEPA는 15-OHEPA의 C_1 - C_5 알킬 에스테르를 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 15-OHEPA는 15-OHEPA 메틸 에스테르, 15-OHEPA 프로필 에스테르, 또는 15-OHEPA 부틸 에스테르를 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 15-OHEPA는 광학적 활성 15(*S*)-하이드록시-(5*Z*,8*Z*,11*Z*,13*E*,17*Z*)-에이코사펜타에노산을 포함한다. 본 이성질체는 상기된 임의의 형태로 사용될 수 있다.

[0021] 또 다른 실시태양에서, 15-OHEPA는 리튬 15-OHEPA, 모노, 디- 또는 트리글리세라이드 15-OHEPA 또는15-OHEPA의 임의의 기타 에스테르 또는 염, 또는 15-OHEPA의 자유 산 형태를 포함한다.

[0022] 다양한 실시태양들에서, 본 발명은 15-OHEPA를 포함한 약제학적 조성물, 예를들면 경구로 전달 가능한 조성물을 제공하다. 하나의 실시태양에서, 조성물은 치료적 유효량의 15-OHEPA를 포함한다. 하나의 실시태양에서, 약제학적 조성물은 약 0.1% 내지 약 99%, 약 1% 내지 약 95%, 약 5% 내지 약 90중량%의 15-OHEPA를 포함한다.

[0023] 하나의 실시태양에서, 약제학적 조성물은 적어도 약 70%, 적어도 약 80% 또는 적어도 약 90중량%의 15-OHEPA를 포함한다. 하나의 실시태양에서, 약제학적 조성물은 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80% 또는 적어도 약 90중량%의 15-OHEPA를 포함한다.

[0024] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 조성물에서 15-OHEPA는 약 1mg 내지 약 10,000mg, 25 mg 내지 약 7500mg, 약 25 mg 내지 약 5000 mg, 약 50 mg 내지 약 5000 mg, 약 50 mg 내지 약 3000 mg, 약 75 mg 내지 약 2500 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 1000 mg으로, 예를들면 약 25mg, 약 50mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg, 약 500 mg, 약 525 mg, 약 550 mg, 약 575 mg, 약 600 mg, 약 625 mg, 약 650 mg, 약 675 mg, 약 700 mg, 약 725 mg, 약 750 mg, 약 775 mg, 약 800 mg, 약 825 mg, 약 850 mg, 약 875 mg, 약 900 mg, 약 925 mg, 약 950 mg, 약 975 mg, 약 1000 mg, 약 1025 mg, 약 1050 mg, 약 1075 mg, 약 1100 mg, 약 1025 mg, 약 1050 mg, 약 1075 mg, 약 1200 mg, 약 1225 mg, 약 1250 mg, 약 1275 mg, 약 1300 mg, 약 1325 mg, 약 1350 mg, 약 1375 mg, 약 1400 mg, 약 1425 mg, 약 1450 mg, 약 1475 mg, 약 1500 mg, 약 1525 mg, 약 1550 mg, 약 1575 mg, 약 1600 mg, 약 1625 mg, 약 1650 mg, 약 1675 mg, 약 1700 mg, 약 1725 mg, 약 1750 mg, 약 1775 mg, 약 1800 mg, 약 1825 mg, 약 1850 mg, 약 1875 mg, 약 1900 mg, 약 1925 mg, 약 1950 mg, 약 1975 mg, 약 2000 mg, 약 2025 mg, 약 2050 mg, 약 2075 mg, 약 2100 mg, 약 2125 mg, 약 2150 mg, 약 2175 mg, 약 2200 mg, 약 2225 mg, 약 2250 mg, 약 2275 mg, 약 2300 mg, 약 2325 mg, 약 2350 mg, 약 2375 mg, 약 2400 mg, 약 2425 mg, 약 2450 mg, 약 2475 mg, 또는 약 2500 mg 존재한다.

[0025] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 조성물에 존재하는15-OHEPA는 적어도 90중량%의 15-OHEPA를 포함한다 (용어 "15-OHEPA"는 본원에서 정의되고 예시된다). 15-OHEPA 조성물은 더욱 고순도의 15-OHEPA, 예를들면 적어도 95중량%의 15-OHEPA 또는 적어도 97중량%의 15-OHEPA를 포함하고, 15-OHEPA는 상기 임의의 15-OHEPA 형태일 수 있다. 15-OHEPA 순도는 본원에 제공된 임의의 15-OHEPA 설명에 의해 더욱 정의될 수 있다 (예를들면 불순물 프로파일).

[0026] 약제학적 조성물에서 15-OHEPA의 함량 및 순도가 상기된다. 15-OHEPA 조성물이 실질적 지방산 물질대사 연쇄반응에서 다른 실질적 지방산의 잔기를 포함하도록 실질적 지방산 특성 및 이들의 합성이 구성된다.

[0027] 하나의 실시태양에서, 본 발명 조성물은 약 10%이하, 약 9%이하, 약 8%이하, 약 7%이하, 약 6%이하, 약 5%이하, 약 4%이하, 약 3%이하, 약 2%이하, 약 1%이하, 또는 약 0.5중량%이하의 알파 리놀렌산, 스테아리돈산, 도코사헥사엔산 (DHA) 또는 이의 유도체를 포함한 다른 오메가-3 지방산들을 포함한다. 다른 실시태양들에서 실질적으로 전혀 또는 전혀 이러한 다른 오메가-3 지방산들이 전혀 존재하지 않는다.

[0028] 또 다른 실시태양에서, 15-OHEPA는 본 발명 조성물 중 존재하는 모든 지방산의 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100중량%

를 나타낸다.

[0029] 15-OHEPA 합성으로부터 일부 잔류 에이코사펜타에노산이 존재할 수 있다. 약 10%이하, 약 9%이하, 약 8%이하, 약 7%이하, 약 6%이하, 약 5%이하, 약 4%이하, 약 3%이하, 약 2%이하, 약 1%이하, 또는 약 0.5중량% 이하의 EPA가 존재할 수 있다. 대안으로, 실질적으로 전혀 또는 전혀 하이드록실-형태로 개질되지 않은 EPA가 존재하지 않는다.

[0030] 추가 활성제

[0031] 하나의 실시태양에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 추가 활성제(들)을 더욱 포함한다. 하나의 실시태양에서, 약제학적 조성물은 제제에 대하여 일반적으로 인식된 치료적 유효량 미만의 추가 활성제를 포함한다. 하나의 실시태양에서, 약제학적 조성물은 제제에 대하여 일반적으로 인식된 치료적 유효량 이상의 추가 활성제를 포함한다.

[0032] EPA 자체는 FLD 치료에 유리한 특성을 가지고 있으므로 대안적 실시태양에서 15-OHEPA를 EPA와 조합하는 것이 가능하다.

[0033] 하나의 실시태양에서, 15-OHEPA 및 하나 이상의 활성제(들)이 본 발명의 조성물에 존재하거나, 또는 15-OHEPA: 추가 제제의 중량비가 약 1:1000 내지 약 1000:1, 약 1:500 내지 약 500:1, 약 1:100 내지 약 100:1, 약 1:50 내지 약 50:1, 약 1:25 내지 약 25:1, 약 1:10 내지 약 10:1, 약 1:5 내지 약 5:1, 약 1:4 내지 약 4:1 약 1:3 내지 약 3:1, 약 1:2 내지 약 2:1 또는 약 1:1로 공-투여된다.

[0034] 제형들

[0035] 개시내용에 따라 사용하기 위한 조성물은 1 이상의 복용량 단위로서 제형될 수 있다. 본원의 용어들 "용량 단위" 및 "복용량 단위"는 치료 효과를 제공하기 위해 단일 투여에 적당한 치료제의 양을 함유하는 약제학적 조성물의 부분을 의미한다. 그와 같은 복용량 단위는 치료 반응을 유도하기 위해 1 내지 복수 회 (즉 1 내지 약 10, 1 내지 8, 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 2)/1일, 또는 필요에 따라 여러 번 투여될 수 있다.

[0036] 일부 실시태양들에서, 본 발명의 조성물은 경구로 전달 가능한 투약량 형태 또는 단위의 형태이다. 적당한 투약량 형태의 비-제한적인 예는 하기를 포함한다: 정제 (예를들면 서스펜션 정제, 바이트(bite) 서스펜션 정제, 빠른 분산 정제, 씹을 수 있는 정제, 등), 타원형 당의정, 캡슐 (예를들면 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐 또는 HPMC 캡슐), 로젠지, 샤세트, 카세, 트로키, 펠렛, 서스펜션, 엘릭시르, 시럽 또는 경구 투여에 상당히 적용된 임의의 다른 고체 투약량 형태. 본원의 용어들 “경구 전달” 및 “경구 투여”는 제제 또는 조성물이 삼키거나 그렇지 않거나 무관하게 치료 대상체 구강에 놓이는 임의의 전달 형태를 포함한다. 이는 따라서 구강점막 및 설하 투여 및 식도 투여를 포함한다.

[0037] 대안으로, 본 발명의 조성물은 직장, 국소, 또는 비경구 (예를들면 피하, 근육내, 정맥내 및 진피내 또는 주입) 전달용으로 또한 제형화 될 수 있다.

[0038] 본 발명의 조성물에서 15-OHEPA 함량에 있어서, 수회 투약량 형태로 분할될 수 있다. 경구 투여용 크기에 대하여 제한이 있다. 대상체에 1일 1 내지 4 g 15-OHEPA가 투여된다면, 각각1g 15-OHEPA를 제공하는 캡슐이 4 캡슐까지 가능하다.

[0039] 본 발명의 조성물은 소화 전에 음식 또는 음료에 직접 침윤되거나 혼용될 수 있는 액체 투약량 형태 또는 용량 단위 형태일 수 있다. 비-제한적인 적합한 액체 투약량 형태는 용액, 서스펜션, 엘릭시르, 시럽, 액체 에어로졸 제형 및 기타 등을 포함한다.

[0040] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 본원의 용어 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는, 자체가 치료제는 아니고, 치료제의 대상체에의 전달용 담체 또는 비히클으로 사용되거나 그것의 취급성 또는 보관 특성을 향상시키거나 조성물의 단위 투여량의 형성을 허용 또는 용이하게 하기 위해 약제학적 조성물에 부가되며, 조성물 중 다른 성분과의 허용 가능하지 않은 독성 또는 상호작용을 일으키지 않는 임의의 물질을 의미한다. 단지 예로써, 본 개시내용에 따른 약제학적 조성물은 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 항산화제, 계면활성제, 보존제, 풍미제, 보조용매, 점도 조제, 서스펜션 조제, 및 친지질성 상들.

[0041] 하나의 실시태양에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 항산화제 예컨대 아스코르브산, 팔미트산, 아스코르빌 팔미테이트, α-토코페롤, 이데베논, 유비퀴논, 페룰산, 보조효소 Q10, 라이코펜, 녹차, 카테킨, 에피갈로카테킨

3-갈레이트 (EGCG), 녹차 폴리페놀 (GTP), 실리마린, 커피 열매, 레스베라트롤, 포도씨, 석류 추출물, 제니스텐, 피크노제놀, 니아신아미드, 등을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 약제학적 조성물은 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 항산화제, 예를들면 약 0.01 wt.%, 약 0.02 wt.%, 약 0.03 wt.%, 약 0.04 wt.%, 약 0.05 wt.%, 약 0.06 wt.%, 약 0.07 wt.%, 약 0.08 wt.%, 약 0.09 wt.%, 약 0.1 wt.%, 약 0.11 wt.%, 약 0.12 wt.%, 약 0.13 wt.%, 약 0.14 wt.%, 약 0.15 wt.%, 약 0.16 wt.%, 약 0.17 wt.%, 약 0.18 wt.%, 약 0.19 wt.%, 약 0.2 wt.%, 약 0.21 wt.%, 약 0.22 wt.%, 약 0.23 wt.%, 약 0.24 wt.%, 약 0.25 wt.%, 약 0.26 wt.%, 약 0.27 wt.%, 약 0.28 wt.%, 약 0.29 wt.%, 약 0.3 wt.%, 약 0.31 wt.%, 약 0.32 wt.%, 약 0.33 wt.%, 약 0.34 wt.%, 약 0.35 wt.%, 약 0.36 wt.%, 약 0.37 wt.%, 약 0.38 wt.%, 약 0.39 wt.%, 약 0.4 wt.%, 약 0.41 wt.%, 약 0.42 wt.%, 약 0.43 wt.%, 약 0.44 wt.%, 약 0.45 wt.%, 약 0.46 wt.%, 약 0.47 wt.%, 약 0.48 wt.%, 약 0.49 wt.%, 약 0.5 wt.%, 약 0.51 wt.%, 약 0.52 wt.%, 약 0.53 wt.%, 약 0.54 wt.%, 약 0.55 wt.%, 약 0.56 wt.%, 약 0.57 wt.%, 약 0.58 wt.%, 약 0.59 wt.%, 약 0.6 wt.%, 약 0.61 wt.%, 약 0.62 wt.%, 약 0.63 wt.%, 약 0.64 wt.%, 약 0.65 wt.%, 약 0.66 wt.%, 약 0.67 wt.%, 약 0.68 wt.%, 약 0.69 wt.%, 약 0.7 wt.%, 약 0.71 wt.%, 약 0.72 wt.%, 약 0.73 wt.%, 약 0.74 wt.%, 약 0.75 wt.%, 약 0.76 wt.%, 약 0.77 wt.%, 약 0.78 wt.%, 약 0.79 wt.%, 약 0.8 wt.%, 약 0.81 wt.%, 약 0.82 wt.%, 약 0.83 wt.%, 약 0.84 wt.%, 약 0.85 wt.%, 약 0.86 wt.%, 약 0.87 wt.%, 약 0.88 wt.%, 약 0.89 wt.%, 약 0.9 wt.%, 약 0.91 wt.%, 약 0.92 wt.%, 약 0.93 wt.%, 약 0.94 wt.%, 약 0.95 wt.%, 약 0.96 wt.%, 약 0.97 wt.%, 약 0.98 wt.%, 약 0.99 wt.%, 약 1 wt.%, 약 1.1 wt.%, 약 1.2 wt.%, 약 1.3 wt.%, 약 1.4 wt.%, 약 1.5 wt.%, 약 1.6 wt.%, 약 1.7 wt.%, 약 1.8 wt.%, 약 1.9 wt.%, 또는 약 2 wt.%의 하나 이상의 항산화제를 포함한다.

[0042] 치료 방법

[0043] 본원에 개시된 조성물 및 제제는 지방간 질환 치료에 사용될 수 있다. 하나의 실시태양에서 지방간 질환은 비알콜성 지방간 질환이다. 또 다른 실시태양에서 지방간 질환은 비알콜성 지방간염이다. 하나의 실시태양에서, 본 방법은 본원에 개시된 약제학적 조성물을 대상체에게 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 3회 이상 투여하는 단계를 포함한다.

[0044] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료하는" 또는 질환, 장애, 또는 병태의 "치료 "는 적어도 부분적으로 하기를 포함한다: (1) 질환, 장애, 또는 병태를 예방하는 것, 즉 질환, 장애, 또는 병태의 임상 증상이, 질환, 장애, 또는 병태에 노출되거나 그것에 취약하지만 질환, 장애, 또는 병태의 증상을 아직 경험하거나 나타내지 않는 포유동물에서 발달하지 않도록 하는 것; (2) 질환, 장애, 또는 병태를 억제하는 것, 즉, 질환, 장애, 또는 병태 또는 그것의 임상 증상의 발달을 저지하거나 감소시키는 것; 또는 (3) 질환, 장애, 또는 병태를 완화하는 것, 즉, 질환, 장애, 또는 병태 또는 그것의 임상 증상의 퇴화를 야기하는 것. 주어진 질환 또는 장애와 관련된 용어 "

[0045] 예방"은 하기를 의미한다: 누구에게도 생기지 않았다면 질환 발달의 개시를 예방하는 것, 장애 또는 질환에 취약할 수 있지만 장애 또는 질환을 갖는 것으로 아직 진단되지 않은 대상체에서 질환 또는 장애가 생기는 것을 예방하는 것, 및/또는 이지 존재한다면 추가 질환/장애 발달을 예방하는 것.

[0046] "유효량"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 대상체에 대한 치료 효과를 부여하는데 필요한 활성 조성물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 치료될 질환, 장애, 또는 병태의 증상의 하나 이상을 얼마간 완화할 투여될 충분한 양의 제제 또는 화합물을 의미한다. 일부 실시태양에서, 그 결과는 질환의 징후, 증상, 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변경이다. 예를들면, 일부 실시태양에서, 치료적 "유효량"은 과도한 불리한 부작용 없이 질환 증상의 임상적으로 유의미한 감소를 제공하는데 필요한 본원에서 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 일부 실시태양에서, 임의의 개별적인 경우의 적절한 "유효량"은 기술, 예컨대 용량 단계적 확대 연구를 사용하여 측정된다. 용어 "치료적 유효량"은, 예를들면, 예방적으로 유효량을 포함한다. 다른 실시태양에서, 본원에서 개시된 화합물, 예컨대 식 (A) 또는 식 (I)의 화합물의 "유효량"은, 과도한 불리한 부작용 없이 원하는 약리학적 효과 또는 치료 개선을 달성하는데 유효량이다. 다른 실시태양에서, "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 대사의 변화, 연령, 체중, 대상체의 일반적인 병태, 치료될 병태, 치료될 병태의 중증도, 및 처방의의 판단으로 인해 대상체 마다 변하는 것으로 이해된다. 본 문맥에서의 용어 "약제학적으로 허용가능한"는, 대상체에 대한 허용 가능하지 않은 독성 또는 조성물의 다른 성분과의 상호작용을 발생하지 않는다는 것을 의미한다.

[0047] 추가 설명 없이, 당해 분야의 숙련가는, 이전의 설명 및 하기 실증적인 실시예를 사용하여, 본 개시내용의 제제를 만들고 이용하고 청구된 방법을 실시할 수 있는 것으로 여겨진다. 하기 실시예는 본 개시내용의 실시를 용이하게 하기 위해 제공되고 어떤 식으로든 개시내용의 나머지를 제한하는 것으로 해석되어서는 아니된다.

[0048] 실시예들

[0049] 본 연구의 목적은 비알콜성 지방간염의 STAM 모델에서15-OHEPA 및 EPA의 효과를 조사하는 것이었다.

[0050] 프로토콜

[0051] 무균의 임신-15-일 C57BL/6 마우스를 Japan Inc. (Kanagawa, Japan)의 Charles River Laboratories에서 입수하였다. 태어난 후 수컷 마우스에게 스트렙토조토신 (STZ) (Sigma, USA)을 단일 피하 주사하고 4 주 (28±2일)후 임의로 고 지방식 (HFD; CLEA) Japan, Japan)을 급이하여 NASH를 확립하였다. 태어난 지 5 주 (35±2 일)째 마우스를 무작위로 8 마리씩 5 그룹으로 분류한 후 치료를 개시하였다.

[0052] 치료 기간 동안, 매일 개체의 체중 및 거동 및 생존의 임상적 징후를 측정하였다.

[0053] 그룹들:

[0054] 그룹 1 (비히클): 8 마리의 NASH 마우스에 10 mL/kg의 비히클 [올리브유]을 5 내지 9 주까지 매일 경구 투여하였다.

[0055] 그룹 2 (15-OHEPA 50 mg/kg): 8 마리의 NASH 마우스에 50 mg/kg 용량의15-OHEPA가 보충된 비히클을 5 내지 9 주까지 매일 경구 투여하였다.

[0056] 그룹 3 (15-OHEPA 500 mg/kg): 8 마리의 NASH 마우스에 500 mg/kg 용량의15-OHEPA가 보충된 비히클을 5 내지 9 주까지 매일 경구 투여하였다.

[0057] 그룹 4 (EPA 500 mg/kg): 8 마리의 NASH 마우스에 500 mg/kg 용량의 EPA가 보충된 비히클을 5 내지 9 주까지 매일 경구 투여하였다.

[0058] 그룹 5 (양성 대조군): 8 마리의 NASH 마우스에 10 mg/kg 용량의 텔미사르탄 (Telmisartan)이 보충된 순수를 5 내지 9 주까지 매일 경구 투여하였다.

[0059] 9 주째, 모든 마우스를 희생시키고 다음과 같은 데이터를 기록하였다;

[0060] - 개별적인 간 무게

[0061] - 체중에 대한 간 무게 비율

[0062] (NAFLD 활동성 점수를 추정하기 위하여) HE 염색으로 간 부위에 대한 병리조직학적 분석을 수행하였다. HE 염색에 있어서, 부앙 용액에 예비 고정된 간 조직의 파라핀 블록에서 부위들을 절개하고 Lillie-Mayer의 헤마톡실린 (Muto Pure Chemicals, Japan) 및 에오신 용액 (Wako Pure Chemical Industries)으로 염색하였다. Kleiner 기준 (Kleiner DE. *et al.*, *Hepatology*, 2005;41:1313)에 따라 NAFLD 활동성 점수 (NAS)를 계산하였다.

[0063] Bonferroni 다중비교검정으로 통계적 시험을 수행하였다. P 값들 <0.05는 통계적으로 유의미한 것으로 간주되었다.

[0064] 결과

[0065] 도 1.1은 임의의 실험 그룹들에서 체중의 유의미한 변화는 없다는 것을 보인다.

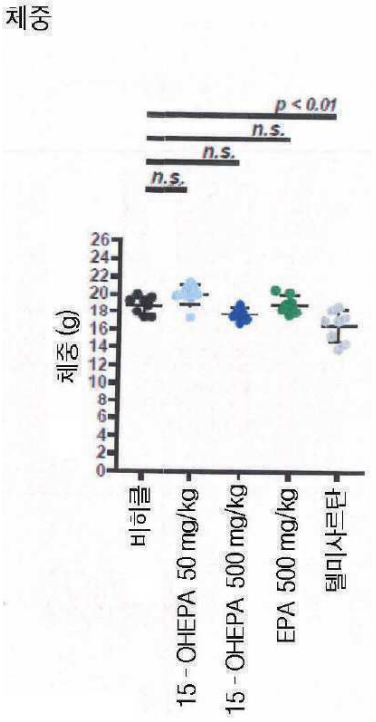
[0066] 도 1.2는 비히클 대조군과 비교하여 15-OHEPA 처치 그룹 (500mg/kg) 및 양성 대조군 (텔미사르탄)만이 유의미한 간 무게 감소를 보인다.

[0067] 도 2.1 및 2.2는 비히클 대조군과 비교하여 15-OHEPA (500 mg/kg) 및 양성 대조군 (텔미사르탄) 그룹들에서만 NAS가 상당히 감소되었다는 것을 보인다.

도면

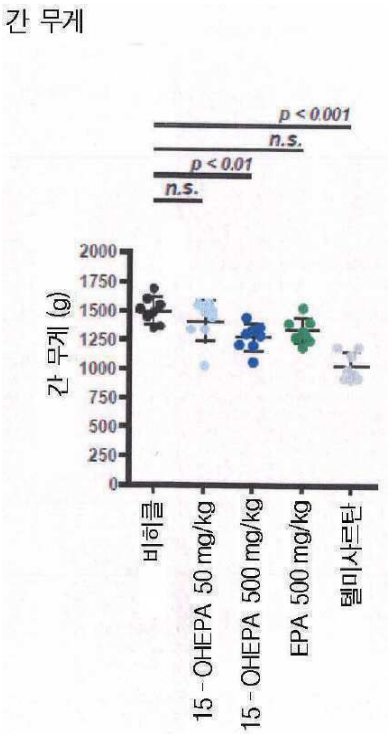
도면1a

체중



도면1b

간 무게



도면2a

그룹	n	점수											NAS (평균 ± SD)
		지방증				간소엽 염증				간세포 팽창			
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	
비히클	8	-	8	-	-	-	2	3	3	-	-	8	5.1 ± 0.8
15 - OHEPA 50 mg/kg	8	2	6	-	-	-	3	3	2	-	4	4	4.1 ± 1.2
15 - OHEPA 500 mg/kg	8	-	7	1	-	2	5	1	-	-	4	4	3.5 ± 1.2
EPA 500 mg/kg	8	-	7	1	-	1	4	2	1	-	3	5	4.1 ± 1.1
텔미사르탄	8	8	-	-	-	3	4	1	-	1	5	2	1.9 ± 1.2

도면2b

