



공개특허 10-2022-0038818



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0038818
(43) 공개일자 2022년03월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/202 (2006.01) *A61K 31/232* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/202 (2013.01)
A61K 31/232 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7008483(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2016년12월19일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2020-7013456
원출원일자(국제) 2016년12월19일
심사청구일자 2020년06월16일
- (85) 번역문제출일자 2022년03월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2016/001878
- (87) 국제공개번호 WO 2017/103671
국제공개일자 2017년06월22일
- (30) 우선권주장
62/269,280 2015년12월18일 미국(US)
- (71) 출원인
애피뮨 리미티드
아일랜드 더블린 18 레퍼즈타운 사우쓰 카운티 비
즈니스 파크 트린테크 빌딩
- (72) 발명자
코플렌, 데이비드
아일랜드 더블린 18 레퍼즈타운 사우쓰 카운티 비
즈니스 파크 트린테크 빌딩 내
클리맥스, 존
아일랜드 더블린 18 레퍼즈타운 사우쓰 카운티 비
즈니스 파크 트린테크 빌딩 내
- (74) 대리인
양영준, 이윤기

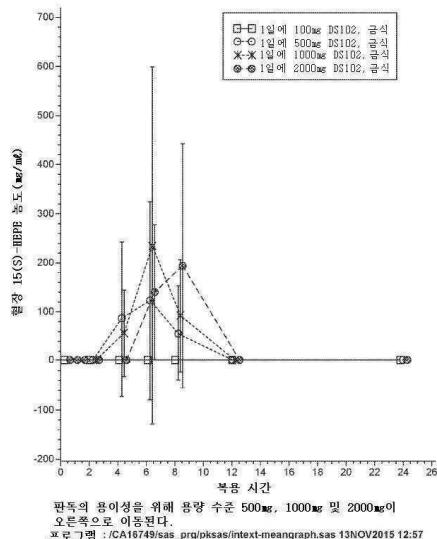
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 15-HEPE를 포함하는 조성물 및 이를 사용하는 방법

(57) 요약

본 발명은 15-HEPE를 포함하는 조성물, 및 이와 관련된 치료 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



판독의 용이성을 위해 용량 수준 500ng, 1000ng 및 2000ng이
오른쪽으로 이동된다.
프로그램 : /CA16749/sas_prg/pksas/intext-meangraph.sas 13NOV2015 12:57

(52) CPC특허분류

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 17/06 (2018.01)

A61P 25/28 (2018.01)

A61P 3/10 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 43/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

15-HEPE 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 100mg 내지 1000mg의 15-HEPE 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체가 에스터, 컨쥬게이트(conjugate), 염, 또는 이들의 조합물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 15-HEPE가 유리산 형태인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 15-HEPE가 에스터화된 형태인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 에스터화된 형태가 메틸 에스터 형태, 에틸 에스터 형태, 또는 이들의 조합물인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 에스터화된 형태가 트라이글리세라이드 형태인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 15-HEPE가 염 형태인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 15-HEPE가 15(S)-HEPE 및/또는 15(R)-HEPE를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 15-HEPE가 15(S)-HEPE로 이루어진, 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 15-HEPE가 15(R)-HEPE로 이루어진, 약제학적 조성물.

청구항 12

질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 15-HEPE 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 질환을 치료하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 질병이 손상된 인슐린 감수성(impaired insulin sensitivity), 건선, 섬유증, 암, 신경퇴행성 장애, 염증성 질환, 지방세포 분화(adipocyte differentiation), 출산력 또는 생식 문제(fertility or

reproduction issues), 통증 및 비만증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 질환을 치료하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 암이 피부암인, 질환을 치료하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 피부암이 흑색종인, 질환을 치료하는 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 신경퇴행성 장애가 헌팅تون병인, 질환을 치료하는 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 상기 섬유증이 특발성 폐섬유증인, 질환을 치료하는 방법.

청구항 18

제12항에 있어서, 상기 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체가 에스터, 컨쥬게이트, 염, 또는 이들의 조합물을 포함하는, 질환을 치료하는 방법.

청구항 19

제12항에 있어서, 상기 질환은, 상기 조성물이 투여되지 않고, 임의로, 위약이 투여된 제2 대상체와 비교하여, 감소된, 질환을 치료하는 방법.

청구항 20

제12항에 있어서, 상기 15-HEPE 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체를 포함하는 조성물의 상기 유효량이 약 100mg 내지 약 2000mg인, 질환을 치료하는 방법.

청구항 21

15-HEPE의 흡수를 증가시키는 방법으로서, 15-HEPE의 흡수 증가를 필요로 하는 섭식 상태(fed state)인 대상체에게 15-HEPE 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 15-HEPE의 흡수를 증가시키는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체가 에스터, 컨쥬게이트, 염, 또는 이들의 조합물을 포함하는, 15-HEPE의 흡수를 증가시키는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

우선권 주장

[0002]

본 개시내용은 2015년 12월 18일자로 출원된 미국 출원 제62/269,280호를 우선권으로 주장하며, 이러한 문헌은 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003]

기술분야

[0004]

본 개시내용은 조성물, 제형, 및 질병 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에 15-하이드록시에이코사펜타엔산(또한 15-HEPE 또는 15-OHEPA로서 지칭됨)을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함으로써 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

발명의 내용

[0005] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 15-하이드록시 에이코사펜타엔산(하기에서 "15-HEPE")을 포함하는 조성물 및 제형, 및 이를 사용하여 질병 및 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 명세서에 개시된 조성물 및 제형은 다른 질병 및 장애들 중에서, 간 질병, 관절염, 섬유증, 특발성 폐섬유증, 손상된 인슐린 감수성, 건선, 암(예를 들어, 흑색종), 신경퇴행성 장애(예를 들어, 헌팅تون병), 염증성 질환, 지방세포 분화, 출산력 또는 생식 문제, 통증, 비만증, 및 이들의 후유증의 치료에서 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0006] 본 기술의 여러 양태들은 하기 도면을 참조로 하여 더 잘 이해될 수 있다. 도면에서의 구성요소들은 반드시 일정한 비율로 도시되는 것은 아니다. 대신에, 본 기술의 원리를 명확하게 예시하는데 중점을 둔다.

도 1은 금식 조건(fasted condition) 하에서, 100mg, 500mg, 1000mg, 및 2000mg DS102의 단일 경구 복용 이후 15-하이드록시-에이코사펜타엔산 에틸 에스터[15(S)-HEPE]의 평균 혈장 농도를 그래프로 예시한 것이다.

도 2는 금식 조건 및 섭식 조건(fed condition) 하에서, 500mg DS102(15-HEPE)의 단일 경구 복용 이후 평균 혈장 15(S)-HEPE 농도를 그래프로 예시한 것이다.

도 3은 28일 중 1일에, 금식 조건 하에서, 28일 동안 500mg 및 1000mg의 다중 경구 QD 복용 이후 평균 혈장 15(S)-HEPE 농도를 그래프로 예시한 것이다.

도 4는 28일 중 14일에, 금식 조건 하에서, 28일 동안 500mg 및 1000mg의 다중 경구 QD 복용 이후 평균 혈장 15(S)-HEPE 농도를 그래프로 예시한 것이다.

도 5는 28일 중 28일에, 금식 조건 하에서, 28일 동안 500mg 및 1000mg의 다중 경구 QD 복용 이후 평균 혈장 15(S)-HEPE 농도를 그래프로 예시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0007] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 15-HEPE를 포함하는 조성물 및 제형, 및 이를 사용하여 질병 및 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0008] 본 명세서에서 사용되는 "15-HEPE"는 15-하이드록시-에이코사-5,8,11,13,17-펜타엔산이다. 15-HEPE는 또한, 가끔 15-OHEPA로도 지칭되는 것으로서, 이는 당해 분야에 공지된 방법에 따라 에이코사펜타엔산("EPA," 에이코사-5,8,11,14,17-펜타엔산 또는 20:5n-3), 오메가-3 지방산으로부터 합성될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "15-HEPE"는 이의 유리산 형태의 15-HEPE(예를 들어, 15-하이드록시-에이코사-5,8,11,13,17-펜타엔산), 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 에스터, 컨쥬케이트 또는 염, 또는 상기한 것들 중 임의의 혼합물을 지칭한다. 대신에, 15-HEPE의 유도체가 사용될 수 있지만, 이러한 유도체는 15-HEPE의 하이드록시기가 누락된 임의의 유도체 화합물을 포함하지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 15-HEPE는 유리산 형태로 사용된다. 대안적으로, 15-HEPE의 약제학적으로 허용 가능한 에스터 또는 염이 본 발명에서 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 15-HEPE는 C₁₋₄ 알킬 에스터의 형태, 예를 들어, 메틸 에스터 또는 에틸 에스터 형태이다.

[0009] 다른 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 15-HEPE를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 15-HEPE는 그러한 조성물에서 그리고 본 명세서에 기술되는 바와 같은 방법 및 용도에서 단독의 중요 활성 성분일 수 있다. 15-HEPE는 단독의 활성 성분일 수 있다. 대안적으로, 15-HEPE는 공동-제형(co-formulation) 또는 동시-투여(co-administration)를 위해 다른 제제와 조합될 수 있다.

[0010] 일 실시형태에서, 15-HEPE 또는 15-HEPE를 포함하는 조성물은 섭식 대상체에 투여된다. 본 명세서에서 "섭식 대상체(fed subject)" 또는 "섭식 상태(fed state)"의 대상체는 4시간 이내에 식사를 한 대상체를 지칭한다.

[0011] 15-HEPE는 키랄 분자이고, (S)- 또는 (R)-거울상 이성질체 형태로 또는 라세미 혼합물로서 사용될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "15-HEPE"는 입체 특이성에 대해 제한하지 않는 한, 이러한 형태 모두를 포함한다. 다른 실시형태에서, 15-HEPE는 (S) 형태, 즉, 15(S)-하이드록시-(5Z,8Z,11Z,13E,17Z)-에이코사펜타엔산을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 15-HEPE는 에틸 에스터의 형태로 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 15-HEPE는 유리산으로서 사용될 수 있다.

[0012] 본 발명은 15-HEPE를 포함하는, 경구 전달을 위한 약제학적 조성물을 추가로 제공한다. 그러한 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다. 15-HEPE는 본 명세서에서 논의되는 바와 같은 임의의 형태일 수

있다. 15-HEPE는 약 50mg 내지 약 3000mg으로 존재할 수 있다.

[0013] 달리 정의하지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기술된 것과 유사한 또는 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시에서 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기술된다. 본 명세서에서 언급된 모든 공개문, 특히출원, 특히, 및 다른 참조문헌은 이의 전문이 참고로 명확하게 포함된다. 충돌하는 경우에, 정의를 포함하는 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 본 명세서에 기술되는 물질, 방법, 및 예는 단지 예시적인 것이고, 제한하고자 의도되는 것은 아니다.

[0014] 본 발명의 다른 특징 및 장점은 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 본 발명이 다양한 형태로 구현될 수 있지만, 여러 실시형태들의 하기 설명은 본 개시내용이 본 발명의 예시로서 고려되어야 한다는 이해와 함께 이루어지고, 본 발명을 예시된 특정 실시형태로 한정하도록 의도되지 않는다. 표제(heading)는 단지 편의를 위해 제공되고, 임의의 방식으로 본 발명을 제한하는 것으로 해석되지는 않는다. 임의의 표제 아래에 예시된 실시형태는 임의의 다른 표제 아래에 예시된 실시형태와 조합될 수 있다.

[0015] 본 출원에 특정된 다양한 정량적 값에서 수치의 사용은 달리 명백하게 명시하지 않는 한, 명시된 범위 내의 최소값 및 최대값 둘 모두 앞에 단어 "약"이 존재하는 것처럼 근사치로서 기술된다. 이러한 방식으로, 기술된 값으로부터의 약간의 차이는 기술된 값과 실질적으로 동일한 결과를 달성하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 범위의 개시는 이러한 값에 의해 형성될 수 있는 임의의 범위뿐만 아니라 인용된 최소값과 최대값 사이의 모든 값을 포함하는 연속적인 범위로서 의도된다. 또한, 본 명세서에는 인용된 수치를 임의의 다른 인용된 수치로 나눔으로써 형성될 수 있는 임의의 및 모든 비율(및 임의의 이러한 비율의 범위)이 개시된다. 이에 따라, 당업자는 다수의 이러한 비율, 범위 및 비율들의 범위가 본 명세서에 제시된 수치로부터 명백하게 도출될 수 있으며, 모든 경우에서, 이러한 비율, 범위, 및 비율의 범위가 본 발명의 다양한 실시형태를 나타내는 것으로 인식할 것이다.

15-하이드록시 에이코사펜타엔산

[0017] 일 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 활성 성분으로서 15-HEPE를 포함한다. 15-HEPE는 효소 15-리폭시게나아제에 대한 에이코사펜타엔산의 노출과 같은, 당해 분야에 공지된 방법을 통해 합성될 수 있는 에이코사펜타엔산(EPA)의 대사물질인, 15-하이드록시 에이코사펜타엔산의 약어이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "15-HEPE"는 이의 유리산 형태(예를 들어, 15-하이드록시 에이코사펜타엔산)의 15-HEPE, 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 에스터, 친수계이트 또는 염, 또는 임의의 상기한 것들의 혼합물을 지칭한다. 대신에, 15-HEPE의 유도체가 사용될 수 있지만, 이러한 유도체는 15-HEPE의 하이드록시기가 누락된 임의의 유도체 화합물을 포함하지는 않는다. 본 문맥에서 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 고려되는 물질이 대상체에 대한 허용되지 않는 독성 또는 조성물의 다른 성분들과의 상호작용을 생성시키지 않는다는 것을 의미한다.

[0018] 일 실시형태에서, 15-HEPE는 에스터 형태(또한, 본 명세서에서 E-15-HEPE 또는 에틸-15-HEPE로서 지칭됨)이다. 다른 실시형태에서, 15-HEPE는 15-HEPE의 C₁-C₅ 알킬 에스터를 포함한다. 다른 실시형태에서, 15-HEPE는 15-HEPE 메틸 에스터, 15-HEPE 프로필 에스터, 또는 15-HEPE 부틸 에스터를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 15-HEPE는 광학적 활성 15(S)-하이드록시-(5Z,8Z,11Z,13E,17Z)-에이코사펜타엔산을 포함한다. 이러한 이성질체는 상기에서 논의된 임의의 형태로 사용될 수 있다.

[0019] 다른 실시형태에서, 15-HEPE는 리튬 15-HEPE, 모노, 다이- 또는 트라이글리세라이드 15-HEPE 또는 15-HEPE의 임의의 다른 에스터 또는 염, 또는 15-HEPE의 유리산 형태를 포함한다.

[0020] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 15-HEPE를 포함하는, 약제학적 조성물, 예를 들어, 경구로 전달 가능한 조성물을 제공한다. 일 실시형태에서, 조성물은 치료적 유효량의 15-HEPE를 포함한다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 99 중량%, 약 1 중량% 내지 약 95 중량%, 약 5 중량% 내지 약 90 중량%의 15-HEPE를 포함한다.

[0021] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 적어도 약 70 중량%, 적어도 약 80 중량% 또는 적어도 약 90 중량%의 15-HEPE를 포함한다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 적어도 약 50 중량%, 적어도 약 60 중량%, 적어도 약 70 중량%, 적어도 약 80 중량% 또는 적어도 약 90 중량%의 15-HEPE를 포함한다.

[0022] 다른 실시형태에서, 15-HEPE는 약 1mg 내지 약 10,000mg, 25mg 내지 약 7500mg, 약 25mg 내지 약 5000mg, 약 50mg 내지 약 5000mg, 약 50mg 내지 약 3000mg, 약 75mg 내지 약 2500mg, 또는 약 100mg 내지 약 1000mg, 예를 들어, 약 25mg, 약 50mg, 약 75mg, 약 100mg, 약 125mg, 약 150mg, 약 175mg, 약 200mg, 약 225mg, 약 250mg,

약 275mg, 약 300mg, 약 325mg, 약 350mg, 약 375mg, 약 400mg, 약 425mg, 약 450mg, 약 475mg, 약 500mg, 약 525mg, 약 550mg, 약 575mg, 약 600mg, 약 625mg, 약 650mg, 약 675mg, 약 700mg, 약 725mg, 약 750mg, 약 775mg, 약 800mg, 약 825mg, 약 850mg, 약 875mg, 약 900mg, 약 925mg, 약 950mg, 약 975mg, 약 1000mg, 약 1025mg, 약 1050mg, 약 1075mg, 약 1100mg, 약 1025mg, 약 1050mg, 약 1075mg, 약 1200mg, 약 1225mg, 약 1250mg, 약 1275mg, 약 1300mg, 약 1325mg, 약 1350mg, 약 1375mg, 약 1400mg, 약 1425mg, 약 1450mg, 약 1475mg, 약 1500mg, 약 1525mg, 약 1550mg, 약 1575mg, 약 1600mg, 약 1625mg, 약 1650mg, 약 1675mg, 약 1700mg, 약 1725mg, 약 1750mg, 약 1775mg, 약 1800mg, 약 1825mg, 약 1850mg, 약 1875mg, 약 1900mg, 약 1925mg, 약 1950mg, 약 1975mg, 약 2000mg, 약 2025mg, 약 2050mg, 약 2075mg, 약 2100mg, 약 2125mg, 약 2150mg, 약 2175mg, 약 2200mg, 약 2225mg, 약 2250mg, 약 2275mg, 약 2300mg, 약 2325mg, 약 2350mg, 약 2375mg, 약 2400mg, 약 2425mg, 약 2450mg, 약 2475mg, 또는 약 2500mg의 양으로 본 발명의 조성물에 존재한다.

[0023] 일 실시형태에서, 본 발명의 조성물에 존재하는 15-HEPE는 적어도 90 중량% 15-HEPE(용어 "15-HEPE"가 본 명세서에서 정의되고 예시된 바와 같음)를 포함한다. 15-HEPE 조성물은 심지어 더 고순도의 15-HEPE, 예를 들어, 적어도 95 중량% 15-HEPE 또는 적어도 97 중량% 15-HEPE를 포함할 수 있으며, 여기서, 15-HEPE는 본 명세서에 기술된 바와 같은 임의의 형태의 15-HEPE이다. 15-HEPE의 순도는 본 명세서에 제공된 15-HEPE의 임의의 설명에 의해 추가로 정의될 수 있다(예를 들어, 불순물 프로파일).

[0024] 상기에는 약제학적 조성물에서의 15-HEPE의 양 및 이의 순도가 논의되어 있다. 필수 지방산의 특성 및 이의 합성은, 15-HEPE 조성물이 필수 지방산 대사 캐스케이드에서 다른 필수 지방산으로부터의 모이어티를 포함할 수 있게 한다.

[0025] 일 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 약 10 중량% 이하, 약 9 중량% 이하, 약 8 중량% 이하, 약 7 중량% 이하, 약 6 중량% 이하, 약 5 중량% 이하, 약 4 중량% 이하, 약 3 중량% 이하, 약 2 중량% 이하, 약 1 중량% 이하, 또는 약 0.5 중량% 이하의, 알파 리놀렌산, 스테아리돈산, 도코사헥사엔산(DHA) 또는 이들의 유도체를 포함하는 다른 오메가-3 지방산을 함유한다. 다른 실시형태에서, 이러한 다른 오메가-3 지방산이 실질적으로 존재하지 않거나 전혀 존재하지 않는다.

[0026] 다른 실시형태에서, 15-HEPE는 본 발명의 조성물에 존재하는 모든 지방산의 적어도 약 60 중량%, 적어도 약 70 중량%, 적어도 약 80 중량%, 적어도 약 90 중량%, 적어도 약 95 중량%, 적어도 약 97 중량%, 적어도 약 98 중량%, 적어도 약 99 중량%, 또는 100 중량%에 상당한다.

[0027] 15-HEPE의 합성으로부터 일부 잔여 에이코사펜타엔산이 존재할 수 있다. 약 10 중량% 이하, 약 9 중량% 이하, 약 8 중량% 이하, 약 7 중량% 이하, 약 6 중량% 이하, 약 5 중량% 이하, 약 4 중량% 이하, 약 3 중량% 이하, 약 2 중량% 이하, 약 1 중량% 이하, 또는 약 0.5 중량% 이하의 EPA가 존재할 수 있다. 대안적으로, 하이드록실-형태로 개질되지 않은 형태의 EPA가 실질적으로 존재하지 않거나 약간 존재한다.

투여 형태(Dosage Form)

[0029] 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 조성물은 하나 이상의 투약 단위로서 제형화될 수 있다. 본 명세서에서 용어 "용량 단위(dose unit)" 및 "투약 단위(dosage unit)"는 치료 효과를 제공하기 위해 단일 투여를 위해 적합한 양의 치료제를 함유한 약제학적 조성물의 일부를 지칭한다. 이러한 투약 단위는 하루에 1회 내지 복수 회(즉, 1 내지 약 10회, 1 내지 8회, 1 내지 6회, 1 내지 4회, 또는 1 내지 2회), 또는 치료 반응을 이끌어 내기 위해 요구되는 경우 여러 차례 투여될 수 있다.

[0030] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 경구로 전달 가능한 투여 형태 또는 단위의 형태를 갖는다. 적합한 투여 형태의 비제한적인 예는 정제(예를 들어, 혼탁 정제, 바이트 혼탁 정제(bite suspension tablet), 급속 분산 정제, 츄어블 정제, 등), 당의정, 캡슐(예를 들어, 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐 또는 HPMC 캡슐), 로젠지, 사세트(sachet), 카시에(cachet), 트로키(troche), 펠렛, 혼탁제, 엘릭시르, 시럽 또는 경구 투여를 위해 적절하게 구성된 임의의 다른 고체 투여 형태를 포함한다. 본 명세서에서 용어 "경구 전달" 및 "경구 투여"는 연하되는 지의 여부와는 무관하게, 치료 중인 대상체의 구강에 제제 또는 조성물이 넣어지는 임의의 형태의 전달을 포함한다. 이에 따라, 이는 협죽 및 설하 투여뿐만 아니라 식도 투여를 포함한다.

[0031] 대안적으로, 본 발명의 조성물은 또한, 직장, 국소, 또는 비경구(예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내 및 피내 또는 흡입) 전달을 위해 제형화될 수 있다.

[0032] 본 발명의 조성물 중 15-HEPE의 양을 논의함에 있어서, 이는 수 개의 투여 형태로 분할될 수 있다. 경구 투여를 위한 크기에 대한 한계가 존재한다. 대상체에 1일에 1 내지 4 g 15-HEPE를 투여하는 경우에, 이는 최대 4개의

캡슐로 이루어질 수 있으며, 각 캡슐은 1 g의 15-HEPE를 제공한다.

[0033] 본 발명의 조성물은 액체 투여 형태 또는 용량 단위의 형태로 직접적으로 흡수될 수 있거나, 이러한 것은 소화 전에 식품 또는 음료와 혼합될 수 있다. 적합한 액체 투여 형태의 비-제한적인 예는 용액, 혼탁액, 엘릭시르, 시럽, 액체 에어로졸 제형 등을 포함한다.

[0034] 다른 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 본 명세서에서 용어 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 대상체에 대한 치료제의 전달을 위한 담체 또는 비히클로서 사용되거나, 이의 취급 또는 저장 성질을 개선시키거나 조성물의 단위 용량의 형성을 가능하게 하거나 용이하게 하기 위해 약제학적 조성물에 첨가되는, 그 자체가 치료제가 아니고, 허용 가능하지 않은 독성 또는 조성물 중의 다른 성분들과의 상호작용을 일으키지 않는, 임의의 물질을 의미한다. 단지 일 예로서, 본 개시내용에 따른 약제학적 조성물은 항산화제, 계면활성제, 보존제, 착향제, 보조-용매, 점도 보조제, 혼탁 보조제, 및 친지성상 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0035] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산, 팔미트산, 아스코르빌 팔미테이트, α-토코페롤, 이데베논, 유비퀴논, 페롤산, 코엔자임 Q10, 라이코펜, 녹차, 카테킨, 에피갈로카테킨 3-갈레이트(EGCG), 녹차 폴리페놀(GTP), 실리마린, 커피베리(coffeeberry), 레스베라트롤, 포도씨, 석류 추출물, 게니스텐, 피크노게놀, 니아신아마이드 등을 포함한다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.01 중량% 대지 약 2 중량%의 항산화제, 예를 들어, 약 0.01 중량%, 약 0.02 중량%, 약 0.03 중량%, 약 0.04 중량%, 약 0.05 중량%, 약 0.06 중량%, 약 0.07 중량%, 약 0.08 중량%, 약 0.09 중량%, 약 0.1 중량%, 약 0.11 중량%, 약 0.12 중량%, 약 0.13 중량%, 약 0.14 중량%, 약 0.15 중량%, 약 0.16 중량%, 약 0.17 중량%, 약 0.18 중량%, 약 0.19 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.21 중량%, 약 0.22 중량%, 약 0.23 중량%, 약 0.24 중량%, 약 0.25 중량%, 약 0.26 중량%, 약 0.27 중량%, 약 0.28 중량%, 약 0.29 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.31 중량%, 약 0.32 중량%, 약 0.33 중량%, 약 0.34 중량%, 약 0.35 중량%, 약 0.36 중량%, 약 0.37 중량%, 약 0.38 중량%, 약 0.39 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.41 중량%, 약 0.42 중량%, 약 0.43 중량%, 약 0.44 중량%, 약 0.45 중량%, 약 0.46 중량%, 약 0.47 중량%, 약 0.48 중량%, 약 0.49 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.51 중량%, 약 0.52 중량%, 약 0.53 중량%, 약 0.54 중량%, 약 0.55 중량%, 약 0.56 중량%, 약 0.57 중량%, 약 0.58 중량%, 약 0.59 중량%, 약 0.6 중량%, 약 0.61 중량%, 약 0.62 중량%, 약 0.63 중량%, 약 0.64 중량%, 약 0.65 중량%, 약 0.66 중량%, 약 0.67 중량%, 약 0.68 중량%, 약 0.69 중량%, 약 0.7 중량%, 약 0.71 중량%, 약 0.72 중량%, 약 0.73 중량%, 약 0.74 중량%, 약 0.75 중량%, 약 0.76 중량%, 약 0.77 중량%, 약 0.78 중량%, 약 0.79 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.81 중량%, 약 0.82 중량%, 약 0.83 중량%, 약 0.84 중량%, 약 0.85 중량%, 약 0.86 중량%, 약 0.87 중량%, 약 0.88 중량%, 약 0.89 중량%, 약 0.9 중량%, 약 0.91 중량%, 약 0.92 중량%, 약 0.93 중량%, 약 0.94 중량%, 약 0.95 중량%, 약 0.96 중량%, 약 0.97 중량%, 약 0.98 중량%, 약 0.99 중량%, 약 1 중량%, 약 1.1 중량%, 약 1.2 중량%, 약 1.3 중량%, 약 1.4 중량%, 약 1.5 중량%, 약 1.6 중량%, 약 1.7 중량%, 약 1.8 중량%, 약 1.9 중량%, 또는 약 2 중량%의 하나 이상의 항산화제를 포함한다.

치료 방법

[0036] 본 명세서에 개시된 조성물 및 제형은 간 질병, 관절염, 섬유증, 특발성 폐섬유증, 손상된 인슐린 감수성, 건선, 암(예를 들어, 흑색종), 신경퇴행성 장애(예를 들어, 헌팅تون병), 염증성 질환, 지방세포 분화, 출산력 또는 생식 문제, 통증, 비만증, 및 이들의 후유증의 치료에서 사용될 수 있다.

[0037] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에 유효량의 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 손상된 인슐린 감수성을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 방법은 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 대상체가 인슐린에 대해 민감하고/거나 인슐린 감수성이 발달할 위험이 있음을 결정하는 것을 추가로 포함한다.

[0038] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 건선을 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 대상체에 유효량의 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 방법은 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 대상체가 건선을 지니고/지니거나 건선이 발달할 위험이 있음을 결정하는 것을 추가로 포함한다.

[0039] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 대상체에 유효량의 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 방법은 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 대상체가 암을 지니고/지니거나 암이 발달할 위험이 있음을 결정하는 것을 추

가로 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 암은 피부암이다. 몇몇 실시형태에서, 피부암은 흑색종이다.

[0041] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 신경퇴행성 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 대상체에 유효량의 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 방법은 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 대상체가 신경퇴행성 장애를 지니고/지니거나 신경퇴행성 장애가 발달할 위험이 있음을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 신경퇴행성 장애는 헌팅تون병이다.

[0042] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 염증성 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 대상체에 유효량의 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 방법은 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 대상체가 염증성 질환을 지니고/지니거나 염증성 질환이 발달할 위험이 있음을 결정하는 것을 추가로 포함한다.

[0043] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 지방세포 분화 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 대상체에 유효량의 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 방법은 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 대상체가 지방세포 분화 장애를 지니고/지니거나 지방세포 분화 disorder이 발달할 위험이 있음을 결정하는 것을 추가로 포함한다.

[0044] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 출산력 또는 생식 문제를 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 대상체에 유효량의 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 방법은 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 대상체가 출산력 또는 생식 문제를 지니고/지니거나 출산력 또는 생식 문제이 발달할 위험이 있음을 결정하는 것을 추가로 포함한다.

[0045] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 통증을 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 대상체에 유효량의 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 방법은 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 대상체가 통증을 지니고/지니거나 통증이 발달할 위험이 있음을 결정하는 것을 추가로 포함한다.

[0046] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 비만증을 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 대상체에 유효량의 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 방법은 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 대상체가 비만증을 지니고/지니거나 비만증이 발달할 위험이 있음을 결정하는 것을 추가로 포함한다.

[0047] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 특발성 폐섬유증을 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 대상체에 유효량의 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 방법은 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 대상체가 특발성 폐섬유증을 지니고/지니거나 특발성 폐섬유증이 발달할 위험이 있음을 결정하는 것을 추가로 포함한다.

[0048] 본 명세서에서 사용되는 질병, 장애, 또는 질환의 "치료하는" 또는 "치료"는 적어도 일부, (1) 질병, 장애, 또는 질환을 예방하는 것, 즉, 질병, 장애, 또는 질환에 노출되거나 질병, 장애, 또는 질환에 대한 성향이 있지만 질병, 장애, 또는 질환의 증상을 아직 경험하지 않거나 나타나지 않는 포유동물에서 질병, 장애, 또는 질환의 임상 증상을 발달시키지 않는 것; (2) 질병, 장애, 또는 질환을 억제하는 것, 즉, 질병, 장애, 또는 질환 또는 이의 임상 증상의 발달을 정지시키거나 감소시키는 것; 또는 (3) 질병, 장애, 또는 질환을 완화시키는 것, 즉, 질병, 장애, 또는 질환 또는 이의 임상 증상의 퇴행을 야기시키는 것을 포함한다. 제공된 질병 또는 장애와 관련하여 용어 "예방"은 발병하지 않는 경우에 질병 발병을 예방하는 것, 장애 또는 질병에 걸리기 쉬울 수 있지만 장애 또는 질병을 갖는 것으로 아직 진단되지 않은 대상체에서 질병 또는 장애가 발병하는 것을 예방하는 것, 및/또는 이미 존재하는 경우에, 추가 질병/장애 발달을 예방하는 것을 의미한다.

[0049] 본 명세서에서 사용되는 "유효량"은 대상체에 치료 효과를 부여하는데 요구되는 활성 조성물의 양을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 "치료적 유효량"은 치료될 질병, 장애, 또는 질환의 증상들 중 하나 이상을 어느 정도 완화시키는 투여될 제제 또는 화합물의 충분한 양을 지칭한다. 몇몇 실시형태에서, 결과는 질병의 정후, 증상, 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 요망되는 변경이다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 치료 용도를 위한 "유효량"은 과도한 부작용 없이 질병 증상의 임상적으로 유의미한 감소를 제공하는데 요구되는 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 몇몇 실시형태에서, 임의의 개별 경우에서, 적절한 "유효량"은 용량 증가 연구(dose escalation study)와 같은, 기술을 이용하여 결정된다. 용어 "치료적 유효량"은 예를 들어, 예방학적 유효량을 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합

물의 "유효량"은 과도한 부작용 없이 요망되는 약리학적 효과 또는 치료적 개선을 달성하는 데 효과적인 양이다. 다른 실시형태에서, "유효량" 또는 "치료적 유효량"이 신진대사의 변이, 연령, 체중, 대상체의 일반적인 상태, 치료될 질환, 치료될 질환의 중증도, 및 처방 의사의 판단으로 인해 대상체마다 다른 것으로 이해된다. 본 문맥에서 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 고려되는 물질이 대상체에 대해 허용되지 않는 독성 또는 조성물의 다른 성분들과의 상호작용을 생성시키지 않음을 의미한다.

[0050] 추가 설명 없이, 당업자가 상기 설명 및 하기 예시적인 실시예를 이용하여, 본 개시내용의 제제를 제조하고 사용하고 청구된 방법 및 조성물을 실시할 것으로 사료된다. 하기 실시예는 본 기술의 다양한 실시형태를 예시하기 위해 의도된다. 이와 같이, 논의된 특정 실시형태는 본 기술 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 당업자에게, 다양한 균등물, 변화 및 개질이 본 기술의 범위에서 벗어나지 않게 이루어질 수 있다는 것은 명백 할 것이며, 이러한 등가의 실시형태가 본 명세서에 포함되는 것으로 이해될 것이다. 본 기술의 방법과 함께 사용될 수 있는 15-HEPE를 포함하는 조성물의 비-제한적인 예는 본 명세서에 기술된다. 또한, 본 개시내용에서 인용된 모든 참고문헌은 본 명세서에 완전히 기술된 것처럼 이의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다. 하기 실시예는 본 개시내용의 실시를 용이하게 하기 위해 제공되고, 본 개시내용의 나머지 부분을 어떠한 방식으로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

실시예

[0052] 18세에서 45세까지의 남성 및 여성의 건강한 지원자에서 제I상, 단일-센터, 무작위, 이종-맹검, 위약-대조 연구를 수행하였다. 오십칠(57)명의 대상체는 코호트(cohort) 당 8명의 대상체(이상적으로, 4명의 남성 및 4명의 여성, 그러나, 성별 당 3명 이상)으로 등록되었다. 코호트 5는 중단된 대상체를 설명하기 위해 총 9명의 대상체를 등록하였다. 연구 개시의 효력일은 제1 대상체의 포함으로서 규정되었다(포함은 사전동의 서명과 함께 개시함). 본 연구의 파트 1(part 1)에 등록된 대상체(단일 용량 코호트)는 이러한 대상체가 연구 약물과 관련된 AE를 가지지 않고 다수의 용량을 개시하기 전에 적어도 14일 세척 기간이 존재하는 경우에 되돌아와서 파트 2(다중 용량)로 재등록되었다. 두 연구 파트 모두에 18명의 대상체가 참여하였다. 대상체는 연구 1일 전 21일 내에 스크리닝하였다.

[0053] 파트 1 - 단일 투여 상승 시험(Single Ascending Dose, SAD). 파트 1은 4개의 용량 코호트(100mg, 500mg, 1000mg, 및 2000mg)를 포함하였다. 여섯(6)명의 대상체를 무작위화하여 DS102를 수용하였고, 2명의 대상체는 매칭 위약(matching placebo)을 수용하였다. 단일 경구 용량의 DS102 또는 매칭 위약을 투여하였다.

[0054] 파트 1 - 식품 효과. 코호트 2는 또한 2 섭식 상태에서 500mg의 DS102를 수용하였다. 첫 번째 500mg 용량을 금식 상태에서 제공하였으며, 두 번째 및 세 번째 500mg 용량을 섭식 상태(각각 표준 ATPIII/TLC 식이 및 고지방 식이)에서 제공하였다. 두 번째 용량을 이의 첫 번째 용량 후 적어도 14일 수용하였으며, 세 번째 용량을 이의 두 번째 용량 후 적어도 14일 수용하였다.

[0055] 파트 2 - 다중투여 상승 시험(Multiple Ascending Dose, MAD). 본 연구의 파트 2는 각각 8명의 대상체로 이루어진 3개의 코호트를 이용하여 3개의 용량 수준에서의 다중용량 요법을 포함하였다. 여섯(6)명의 대상체를 무작위화하여 DS102를 수용하고, 2명의 대상체는 매칭 위약을 수용하였다. 코호트 5 및 코호트 6(각각, 9명 및 8명의 대상체)은 28일 동안 경구 DS102 또는 위약 QD를 수용하였다.

[0056] (파트 1에 대한)코호트는 매칭 위약과 병행하여 첫 번째 3개의 코호트(100mg, 500mg, 및 1000mg)로 개시하여 순차적 방식으로 시작하였다. 다음 코호트(2000mg 단일 용량)로의 개시를 결정하기 전에 그리고 파트 2에서 첫 번째 코호트(최대 500mg/일)를 개시하기 전에 1000mg 코호트로부터 8일 평가 가능한 안전성 데이터를 갖는 최소 5명의 대상체를 필요로 하였다.

[0057] 총 49명의 대상체(파트 1에서 32명의 대상체(24명 활성 및 8명 위약) 및 파트 2에서 17명의 대상체(13명 활성 및 4명 위약))가 연구에 참여하고 연구 치료에 대해 무작위화되었다. 총 47명의 대상체는 본 연구를 완료하였다. 모든 대상체는 안전성 분석을 위해 포함되었다. DS102를 수용한 37명의 대상체 모두는 PK 분석에 포함되었다. 이러한 연구에 등록된 모든 대상체는 연구 책임자(Principal Investigator, PI)에 의해, 모든 포함 기준을 충족하고 제외 기준이 없는 정상적이고 건강한 지원자인 것으로 판단되었다.

[0058] 파트 1에서, DS102 캡슐(로트 번호 2540M-1504) 또는 매칭 위약(로트 번호 KM73)을 표 1에 따른 단일 경구 용량으로 투여하였다.

표 1

파트 1에 따른 DS102 및 위약 캡슐의 투여.

코호트	DS102 용량	DS102 복용량	섭식/금식
1	100 mg	1 X 100 mg DS102 또는 위약 캡슐	금식
2	500 mg	1 X 500 mg DS102 또는 위약 캡슐	금식
3	1000 mg	2 X 500 mg DS102 또는 위약 캡슐	금식
4	2000 mg	4 X 500 mg DS102 또는 위약 캡슐	금식
2	500 mg	1 X 500 mg DS102 또는 위약 캡슐	섭식 (Standard ATPIII/TLC 식이)
2	500 mg	1 X 500 mg DS102 또는 위약 캡슐	섭식 (고지방 식이)

[0059]

[0060] 파트 2에서, DS102 캡슐(로트 번호 2540M-1504) 또는 매칭 위약(로트 번호 KM73)을 표 2에 따라 28일 동안 QD 투여하였다.

표 2

파트 2에 따른 DS102 및 위약 캡슐의 투여.

코호트	DS102 용량	DS102 복용량	섭식/금식
5	500 mg	1 X 500 mg DS102 또는 위약 캡슐 QD	금식
6	1000 mg	2 X 500 mg DS102 또는 위약 캡슐 QD	금식
7	2000 mg	4 X 500 mg DS102 또는 위약 캡슐 QD	금식

[0061]

[0062] 임상 수행을 위한 계획된 연구 기간은 12주였다. 각 대상체에 대한 스크리닝 기간을 포함한, 총 참여 기간은 연구 파트 1에서 코호트 1, 코호트 3, 및 코호트 4에 대해 대략 4주이고, 코호트 2에 대해 7주였다. 각 대상체에 대한 스크리닝 기간을 포함한, 총 참여 기간은 연구 파트 2에서 코호트 5 및 코호트 6에 대해 대략 9주였다.

[0063]

약동학: 연구 파트 1에 대하여, 코호트 1, 코호트 2, 코호트 3 및 코호트 4 혈액 샘플은 복용 전 1일째 내지 복용 후 312시간까지 채혈되었다. 연구 파트 2에 대하여, 코호트 5, 코호트 6, 및 코호트 7 혈액 샘플은 복용 전 1일, 14일 및 28일째에 그리고 복용 후 168시간까지 채혈되었다. 적절한 PK 파라미터, 예를 들어, 적절한 경우에, Cmax, Tmax, AUC0-24, AUC0-최종, AUC0-inf, AUC%ext, Kel, t½, RCmax, 및 RAUC가 제시되었다. 혈장 15(S)-HEPE 데이터는 정량 한계 미만(BLQ)의 다수의 값 및 불완전한 PK 프로파일을 야기시키는 단지 드문 측정 가능한 농도를 포함하였다. 관찰된 데이터의 특성을 고려하여, 통상적인 용량 비례 및 정류-상태 분석을 수행할 수 없었다. PK 파라미터에 대해 추론 통계 분석을 수행하지 않았다.

[0064]

통계 방법: 모든 공정 농도 시점에 대해 샘플 크기(N), 산술 평균(mean), 표준 편차(SD), 변동 계수(CV%), 중간 값, 최소값 및 최대값을 포함하는 요약 통계를 계산하였다. 혈장 15(S)-HEPE PK 파라미터는 치료에 따라 표로 나타내었고, 대상체 및 파라미터에 의해 나열되었다. 혈장 15(S)-HEPE PK 파라미터에 대해 요약 통계(N, 평균, SD, CV%, 중간값, 최소값, 및 최대값)를 계산하였다. 또한, 기하 평균(Geom. Mean) 및 기하 CV%(Geom. CV%)를 AUC 및 Cmax에 대해 나타내었다. 배제된 대상체는 PK 파라미터 표 리스팅에 포함되었지만, 요약 통계로부터 제외되었고, 표에서 나타내었다. 평균 및 개별 농도-시간 프로파일은 선형 및 반-로그 스케일로 나타내었다. 선형 평균 플롯은 SD와 함께 그리고 SD 없이 나타내었다. 개별 플롯은 선형 및 반-log 스케일로 나타내었다.

[0065]

안전성: 모든 임상 안전성 데이터는 주제별 데이터 리스팅에 나타내었다. 안전성을 임상 실험 시험, 신체 검사,

생체 신호, 심전도(ECG), 및 이상 반응(AE)에 의해 평가하였다.

- [0066] 연속 변수는 관찰수(N), 평균, SD, 중간값, 최소값, 및 최대값을 이용하여 요약되었다. 빈도수는 카테고리별 데이터에 대해 보고되었다. AE는 국제의약용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA®), Version 18.0에 따라 분류되었다. 병용 약물은 세계보건기구(WHO) 약물 사전(2015년 3월 01일)에 따라 분류되었다. 생체 신호, ECG, 및 실험 요약 및 베이스라인 결과로부터의 변경을 나타내었다. 실험실 및 ECG 파라미터에 대해 또한 시프트 표(shift table)를 나타내었다.
- [0067] 금식 조건 하에서 100mg, 500mg, 1000mg, 및 2000mg DS102의 단일 경구 용량 후 15-하이드록시-에이코사펜타엔산 에틸 에스터[15(S)-HEPE]의 평균 혈장 농도를 도 1에 나타내었다.
- [0068] 혈장에서 15(S)-HEPE의 농도-시간 프로파일은 금식 조건 하에서 100mg, 500mg, 1000mg, 또는 2000mg DS102의 단일 경구 투여 후 잘 특상 규명되지 않았다. 100mg DS102 후 혈장 농도는 모든 대상체에 대하여, 전체 샘플링 간격에 걸친 BLQ이었다. 단지 2명의 대상체는 500mg DS102 후 정량화 가능한 혈장 농도를 가졌으며, 1000mg 후에 3명의 대상체가, 그리고 2000mg 후에 4명의 대상체가 정량화 가능한 혈장 농도를 가졌다(이들 중 1명은 단지 1개의 측정 가능한 농도를 가짐). 평균 혈장 농도는 매우 가변 가능하였다.
- [0069] 금식 조건 및 섭식 조건 하에서 500mg DS102의 단일 경구 용량 후 평균 혈장 15(S)-HEPE 농도는 도 2에 나타내었다.
- [0070] 500mg의 DS102를 표준 또는 고지방 식이와 함께 투여하였을 때, 혈장에서 15(S)-HEPE의 농도-시간 프로파일을 모든 대상체에 대해 특성 규명하였다. 15(S)-HEPE의 평균 혈장 농도는 금식 조건과 비교하여 섭식 조건 하에서 더 높았다. 피크 평균 농도는 표준 또는 고지방 식이와 함께, 500mg DS102 이후 대략 4시간에 도달되었고, 이후에 복용 후 12시간 동안 적어도 하나의 대상체에서 정량화 가능할 수 있는 혈장 농도에 따라 명백하게 급감하였다. 표준 또는 고지방 식이에 대한 대상체로부터의 15(S)-HEPE 프로파일들 간에 유의미한 차이가 존재하지 않았지만, 결과는 또한, 상당히 가변적이었다. 1일, 14일 및 28일에, 금식 조건 하에서, 28일 동안 500mg 및 1000mg의 다중 경구 QD 용량 후 평균 혈장 15(S)-HEPE 농도는 각각 도 3, 도 4, 및 도 5에 나타내었다.
- [0071] 혈장에서 15(S)-HEPE의 농도-시간 프로파일은 28일 동안 500mg 및 1000mg DS102의 다중 경구 QD 용량 후 잘 특상 규명되지 않았다. 평균 혈장 농도는 매우 가변적이었다. 500mg DS102 QD 후에, 평균 혈장 15(S)-HEPE 농도는 매우 가변적이었지만, 일반적으로, 모든 날들에 대해 유사하였다. 복용전 갱(트로프(trough))은 14일 및 28일째에 정량화 가능하지 않았다. 피크 평균 15(S)-HEPE 농도는 1일째 4시간에서 14일 및 28일째에 6시간까지 연구일에 따라 증가하는 경향이 있으며, 이후에 명백하게 급감하였으며, 혈장 농도는 적어도 하나의 대상체에서 1일 및 28일에 복용전 12시간 후까지, 및 14일째에 복용 후 24시간 후까지 측정 가능하였다. 1000mg DS102 QD 이후에, 평균 혈장 15(S)-HEPE 농도는 1일 및 28일보다 14일에 더 높았다. 14일 및 28일에 정량화 가능한 투여전 갱(트로프)이 존재하지 않았다. 피크 평균 농도까지의 시간은 4 내지 6시간의 범위이었으며, 혈장 15(S)-HEPE 농도는 적어도 하나의 대상체에서 1일 및 28일에 복용 후 8시간 후까지 및 14일에 투여 후 12시간 후까지 정량화 가능하였다. 이러한 결과는 표 3에 나타낸다.

표 3

DS102의 1회 넘는 복용 후 약동학 파라미터

약동학 파라미터	100 mg 금식 (N=0)	500 mg 금식 (N=2)	1000 mg 금식 (N=3)	2000 mg 금식 (N=3)
AUC0-24 (ng · hr/ ml) ^a	·	·	·	·
AUC0-최종 (ng · hr/ml) ^a	·	1270 (70.9)	1063 (102.6)	733.3 (56.5)
AUC0-inf (ng · hr/ml) ^a	·	·	·	·
AUC%extrap (ng · hr/ml) ^b	·	·	·	·
Cmax (ng/ml) ^a	·	343.7 (52.1)	366.2 (102.5)	294.3 (70.1)
Tmax (hr) ^c	·	6.005 (6.00, 6.01)	5.906 (5.00, 6.00)	8.001 (6.01, 8.01)
Tlast (hr) ^c	·	8.001 (8.00, 8.00)	7.999 (8.00, 8.00)	8.001 (8.00, 8.01)
Kel (1/hr) ^b	·	·	·	·
t1/2 (hr) ^b	·	·	·	·

1일에 100 mg DS102, 금식

1일에 500 mg DS102, 금식

1일에 1000 mg DS102, 금식

1일에 2000 mg DS102, 금식

^a: 기하 평균(geom, CV%)로서 제시됨^b: 평균 ± SD로서 제시됨^c: 중간값(최소값, 최대값)으로서 제시됨

·: 보고 가능하지 않음

PK 파라미터는 100 mg, 금식 후 임의의 대상체에 대해 계산 가능하지 않음.

PK 파라미터는 500 mg, 금식 후 대상체 9, 12, 15 및 16에 대해 계산 가능하지 않음.

PK 파라미터는 1000 mg, 금식 후 대상체 20, 23 및 24에 대해 계산 가능하지 않음.

PK 파라미터는 2000 mg, 금식 후 대상체 20, 31 및 32에 대해 계산 가능하지 않음.

[0072]

표 3에 나타낸 바와 같이, 평균 Tmax 값은 500mg 및 1000mg 용량 수준 둘 모두에 대해 6.00시간이었으며, 2000 mg 용량 수준에 대해 8.00시간이었다. 금식 상태에서 3개 코호트 모두에 대하여, PK 파라미터는 충분한 데이터를 갖는 2 또는 3명의 대상체에 대해서만 계산되었다. 노출 파라미터(Cmax 및 AUC0-최종)는 매우 가변적이었고, 주의하면서 해석되어야 하며, 기하 평균 변동 계수(CV%)는 50%를 초과한다.

[0074]

표 4. DS102의 단일 용량 후 약동학 파라미터

[0075]

표 4에 나타낸 바와 같이, 표준 및 고지방 식이 후 500mg DS102의 단일 용량 투여 후 평균 Tmax 값은 각각 4.00 시간 및 6.00시간이었다. 두 치료 요법 둘 모두에 대해, 표준 식이 후 단지 4명의 대상체에 대해 계산 가능한 AUC0-inf 및 t_{1/2}를 제외한 PK 파라미터를 DS102를 수용한 6명의 대상체에 대해 계산하였다.

약동학 파라미터	500 mg 금식 (N=2)	500 mg 섭식 표준 식이 (N=6)	500 mg 섭식 고지방 식이 (N=6)
AUC0-24 (ng*hr/ml) ^a	·	10940 (17.9)	·
AUC0-최종 (ng*hr/ml) ^a	1270 (70.9)	8450 (67.7)	9693 (51.9)
AUC0-inf (ng*hr/ml) ^a	·	11050 (19.7)	·
AUC%extrap (ng*hr/ml) ^b	·	7.543±9.7728	·
Cmax (ng/ml) ^a	343.7 (52.1)	2420 (62.1)	2402 (64.7)
Tmax (hr) ^c	6.005 (6.00, 6.01)	4.014 (2.00, 6.01)	6.021 (4.00, 7.00)
Tlast (hr) ^c	8.001 (8.00, 8.00)	8.017 (8.00, 12.00)	11.903 (8.00, 12.01)
Kel (1/hr) ^b	·	0.4711±0.22828	·
t _{1/2} (hr) ^b	·	1.998±1.5155	·

1일에 500 mg DS102, 금식

1일에 500 mg DS102, 섭식-표준 식이

1일에 500 mg DS102, 섭식-고지방 식이

^a: 기하 평균(geom, CV%)로서 제시됨^b: 평균 ± SD로서 제시됨^c: 중간값(최소값, 최대값)으로서 제시됨

·: 보고 가능하지 않음

[0076]

PK 파라미터는 500 mg 금식 후 대상체 9, 12, 15 및 16에 대해 계산하지 않음.

[0077]

표 5에 나타낸 바와 같이, 표준 식이 이후에, 평균 15(S)-HEPE t_{1/2}은 2.00시간이었다. 고지방 식이 이후 명확한 제거 시기가 명백하지 않았다. 데이터가 매우 다양하지만, 표준 또는 고지방 식이가 금식 조건에 비해 15(S)-HEPE(Cmax 및 AUC0-최종을 각각 기초로 함)의 평균 최대 및 전체 노출을 증가시킨 것이 분명하였다. 또한, 500mg DS102의 단일 경구 용량 이후 15(S)-HEPE 노출은 금식 조건 하에서 더 높은 용량(1000mg 및 2000mg)에 비해 섭식 조건 하에서 더 높게 나타났다. DS102가 표준 식이로 제공될 때와 비교하여, 고지방 식이와 함께 제공된 혈장 중 15(S)-HEPE의 출현은 2시간 지연되었다. 높은 변동성으로 인하여, 비구획 방법

(noncompartmental method)을 이용하여 표준 식이에 대한 고지방 식이 후 노출 정도가 다른 지의 여부를 결정하는 것은 가능하지 않았다.

표 5

약동학 파라미터	1 일, 14 일 및 28 일에 약동학 파라미터 500 mg QD - 금식		
	1 일 (N=6)*	14 일 (N=3)	28 일 (N=2)
AUC0-24 (ng*hr / ml) ^a	6249	·	·
AUC0-최종 (ng*hr / ml) ^a	1681 (156.6)	2370 (106.8)	2787 (92.6)
AUC0-inf (ng*hr / ml) ^a	6277	·	·
AUC%extrap (ng*hr / ml) ^b	9.411	·	·
Cmax (ng / ml) ^a	459.1 (119.5)	644.1 (68.3)	737.4 (67.9)
Tmax (hr) ^c	5.005 (4.00, 8.14)	5.995 (5.99, 6.01)	6.004 (6.00, 6.01)
Tlast (hr) ^c	8.079 (6.00, 12.00)	8.034 (8.00, 12.00)	10.002 (8.01, 12.00)
Ke ₁ (1/hr) ^b	0.2455	·	·
t _{1/2} (hr) ^b	2.824	·	·
RAUC ^b	·	6.807±10.322	8.205±10.210
RCmax ^b	·	4.177±5.4055	5.923±6.8329

1 내지 28 일에 500 mg DS102 QD, 금식

^a: 기하 평균(geom, CV%)로서 제시됨

^b: 평균 ± SD로서 제시됨

^c: 중간값(최소값, 최대값)으로서 제시됨

·: 보고 가능하지 않음

*AUC0-24, AUC0-inf, AUC%extrap, Ke₁, 및 t_{1/2} 는 대상체 38에 대해서만 보고됨.

PK 파라미터는 14 일에 대상체, 34, 37, 및 39에 대해 계산되지 못할 수 있음.

PK 파라미터는 28 일에 대상체, 34, 37, 및 39에 대해 계산되지 못할 수 있음.

[0078]

[0079] 안전성 결과. 이러한 연구에서 보고된 AE로 인한, 사망, 중대한 이상 반응(SAE), 또는 대상체 중단(discontinuation)이 존재하지 않았다. AE 리포팅에 대한 대상체 발생률과 관련하여 DS102의 단일 또는 다중 상승 용량에서 어떠한 추세도 관찰되지 않았고, 위약 이후에 AE 리포팅과 유사하였다. PI는 대부분의 이벤트가 강도에 있어서 약하고 연구 치료와 관련이 없는 것으로 여겨졌다. 보고된 대부분의 이벤트는 (DS102 치료 후) 이상미각(dysgesia) 및 트림(eructation)의 이벤트와 함께 연구 치료와 관련이 없는 것으로 여겨졌다. 파트 1 및 파트 2에서의 연구 동안 AE로서 보고된 여러 실험 이벤트가 존재하였다. 모든 실험실 보고된 이벤트는 강도에 있어서 약하고, 연구 치료와 관련이 없는 것으로 여겨졌다.

[0080]

100mg, 500mg, 1000mg 및 2000mg DS102의 단일 투여 상승 시험 및 500mg, 500 및 1000mg의 다중투여 상승 시험은 이러한 연구에서 건강한 대상체에게 안전하고 잘 견뎌내었다.

[0081]

100mg, 500mg, 1000mg, 또는 2000mg DS102의 단일 경구 투여 후, 금식 상태에서 500mg 또는 2000mg DS102의 다중 경구 QD 투여 이후에 건강한 대상체에서의 15(S)-HEPE의 PK 프로파일은 정량화 가능한 농도 및 변도성의 결여로 인해 잘 특징화되지 않을 수 있다.

[0082]

섭식 상태(표준 또는 고지방 식이)에서 DS102의 투여는 15(S)-HEPE 흡수를 상당히 증가시키는 것으로 나타났다.

[0083]

말단 제거 시기는 금식 상태에서 단일 및 다중 용량 이후 일반적으로 명확하지 않았다. 평균 t_{1/2} w는 표준 식이를 수용한 대상체에서 2.0시간인 것으로 추정되었다.

[0084]

단일 및 다중 용량 코호트에서 연구된 용량 수준에 대한 결과는 예측 가능한 노출을 나타내는 것은 아니며, 용량 증가에 비례하여 증가하는 용량을 나타낸다.

[0085]

본 개시내용은 포괄적이거나 본 기술을 본 명세서에 개시된 정확한 형태로 한정하는 것으로 의도되지 않는다. 특정 실시형태가 예시 목적을 위해 본 명세서에 개시되었지만, 당업자가 인식하는 바와 같이, 다양한 균등한 변형은 본 기술을 벗어나지 않고 가능하다. 일부 경우에서, 널리 공지된 구조 및 기능은 본 기술의 실시형태의 설명을 불필요하게 모호하게 하는 것을 피하기 위해 상세히 도시되고/되거나 기술되지 않았다. 방법의 단계가 본 명세서에서 특정 순서로 제시될 수 있지만, 대안적인 실시형태에서, 단계들은 다른 적합한 순서를 가질 수 있다. 유사하게, 특정 실시형태의 맥락에서 개시된 본 기술의 특정 실시형태는 다른 실시형태와 결합되거나 이러한 실시형태에서 제거될 수 있다. 또한, 특정 실시형태와 관련된 장점이 그러한 실시형태의 맥락에서 개시될 수 있지만, 다른 실시형태는 또한, 이러한 장점을 나타낼 수 있으며, 모든 실시형태가 본 기술의 범위 내에 속하는 본 명세서에 개시된 이러한 장점 또는 다른 장점들을 반드시 나타낼 필요는 없다. 이에 따라, 이러한 개시

내용 및 관련된 기술은 본 명세서에 명시적으로 도시되고/되거나 기술되지 않은 다른 실시형태를 포함할 수 있다.

[0086]

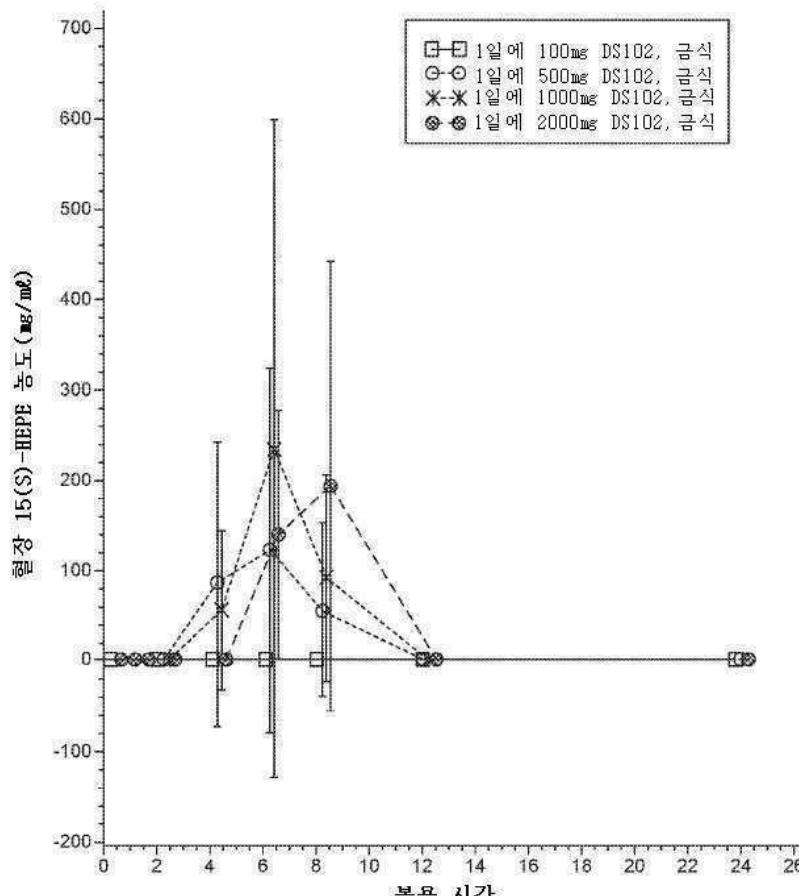
본 개시내용 전반에 걸쳐, 단수 형태는 달리 명확하게 명시하지 않는 한 복수 대상을 포함한다. 유사하게, 단어 "또는"이 둘 이상의 항목들의 리스트를 참조하여 다른 항목으로부터 배제된 단지 단일 항목을 의미하는 것으로 명시적으로 제한되지 않는 경우에, 이러한 리스트에서 "또는"의 사용은 (a) 리스트에서 임의의 단일 항목, (b) 리스트에서 모든 항목, 또는 (c) 리스트에서 항목들의 임의의 조합을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 추가적으로, 용어 "포함하는", 등은 본 개시내용 전반에 걸쳐 임의의 더 많은 수의 동일한 특징(feature)(들) 및/또는 하나 이상의 추가적인 타입의 특징들이 배제되지 않도록 적어도 인용된 특징(들)을 포함하는 것을 의미하기 위해 사용된다. 본 명세서에서 "일 실시형태," "실시형태" 또는 유사한 제형에 대한 언급은, 그러한 실시형태와 관련하여 기술된 조성물의 특정 특징, 조성물, 방법, 또는 특성이 본 기술의 적어도 하나의 실시형태에 포함될 수 있음을 의미한다. 이에 따라, 본 명세서에서 이러한 구 또는 제형의 출현은 모두 반드시 동일한 실시형태를 언급하는 것은 아니다. 또한, 다양한 특정 특징, 조성물, 방법, 또는 특성은 하나 이상의 실시형태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

[0087]

전술한 내용으로부터, 본 발명의 특정 실시형태가 예시 목적을 위해 본 명세서에 기술되었지만, 다양한 변형이 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있는 것으로 인식될 것이다. 이에 따라, 본 발명은 첨부된 청구범위에 의한 것을 제외하고 한정되지 않는다.

도면

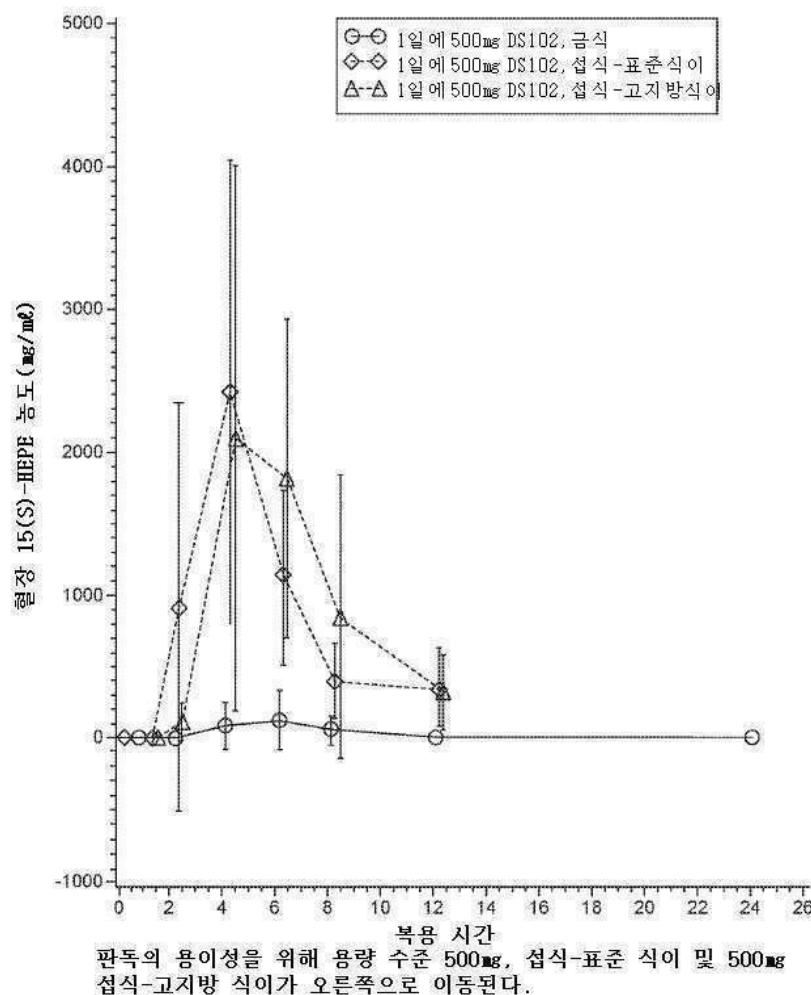
도면1



판독의 용이성을 위해 용량 수준 500mg, 1000mg 및 2000mg이
오른쪽으로 이동된다.

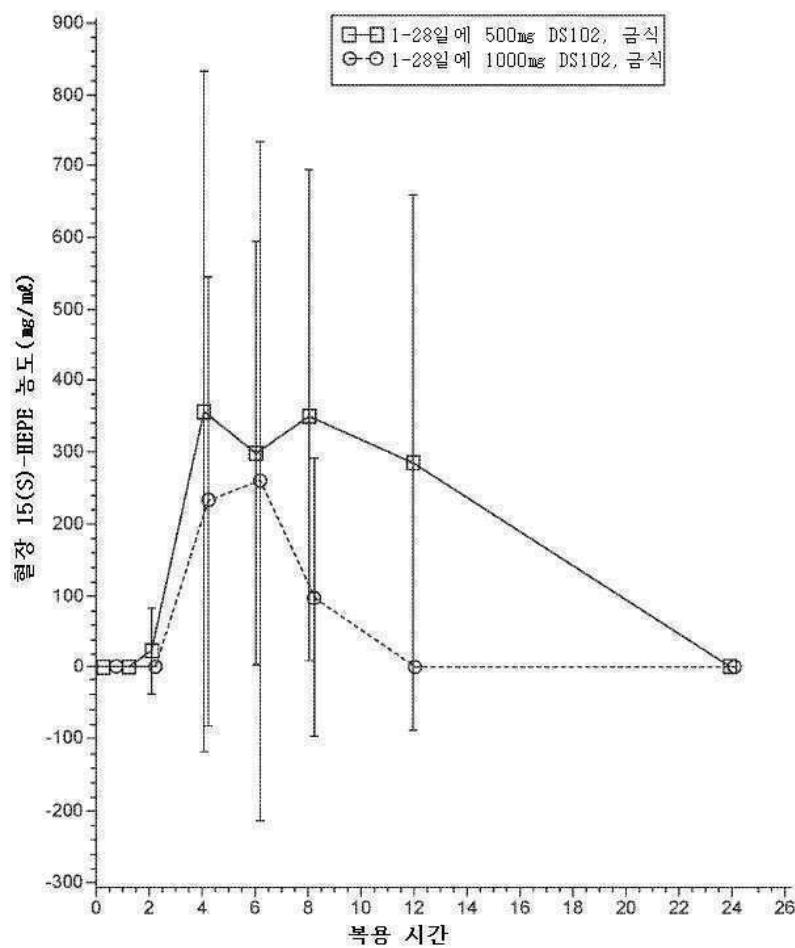
프로그램 : /CA16749/sas_prg/pksas/intext-meangraph.sas 13NOV2015 12:57

도면2



프로그램 : /CA16749/sas_prg/pksas/intext-meangraph.sas 21NOV2015 12:27

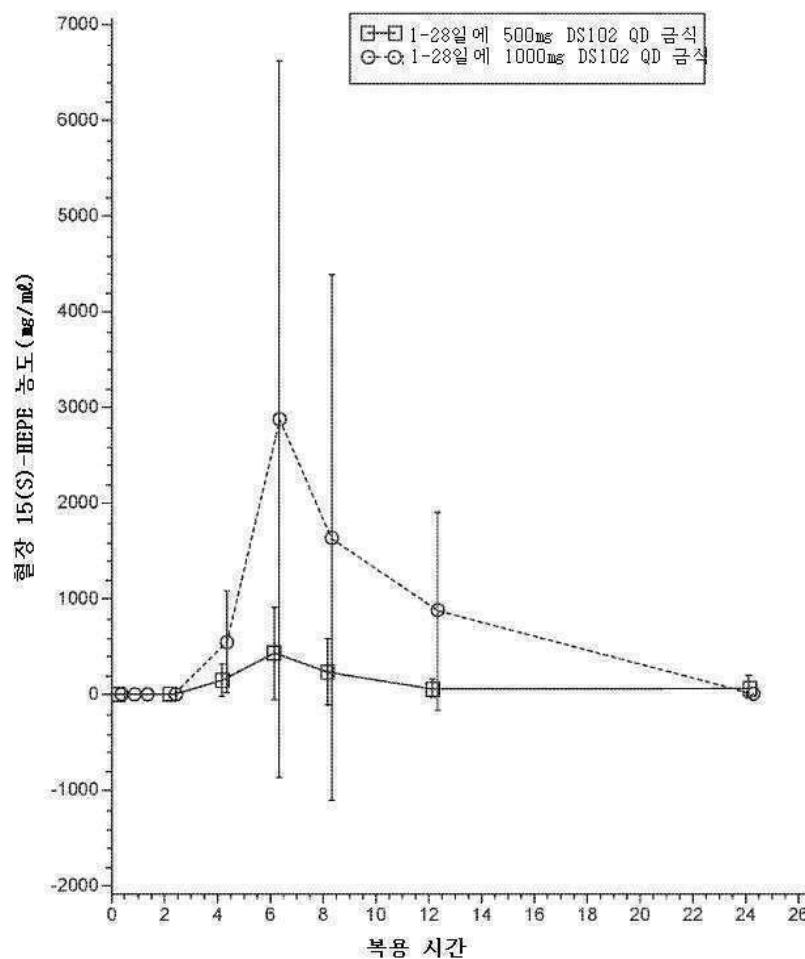
도면3



판독의 용이성을 위해 용량 수준 1000mg이 오른쪽으로 이동된다.

프로그램 : /CA16749/sas_prg/pksas/intext-meangraph.sas 13NOV2015 12:57

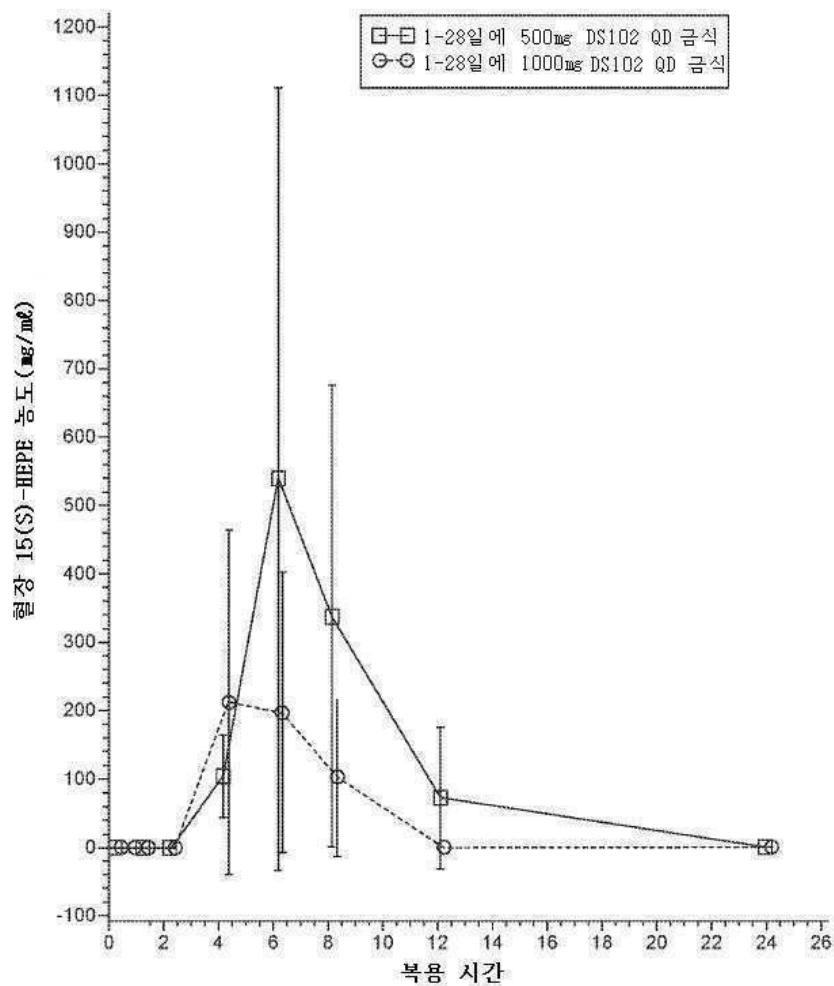
도면4



판독의 용이성을 위해 용량 수준 1000이 오른쪽으로 이동된다.

프로그램 : /CA16749/sas_prg/pksas/intext-meangraph.sas 13NOV2015 12:57

도면5



판독의 용이성을 위해 용량 수준 1000이 오른쪽으로 이동된다.

프로그램: /CA16749/sas_prg/pksas/intext-meangraph.sas 13NOV2015 12:57