

비알콜성 지방간 질환 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 치료제 후보물질의 독성 및 효능 평가

연구책임자

배명애 책임연구원 · mbae@kriat.re.kr

한국화학연구원 의학바이오연구본부 희귀질환치료기술연구센터

요소기술별 분류

대분류	중분류	소분류
의료기반기술	성인병 치료제	지방간/간경화 치료제

기술개요 및 개발배경

- NAFLD 질환을 모델링한 in vitro와 동물모델을 이용한 효능시험 결과 유의적인 효능을 나타내는 저분자 화합물 도출

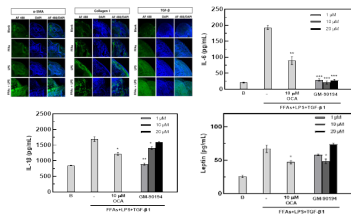
Core key word

#비알콜성 지방간 질환
질환모델 #오가노이드
#NAFLD 효능

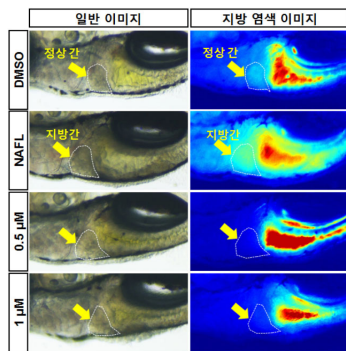
기술내용 및 대표이미지

비알콜성 지방간 질환에 대한 in vitro 및 동물실험의 유효성 결과

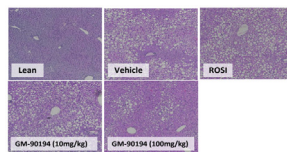
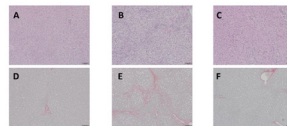
간섬유화 억제 효과 (간오가노이드)



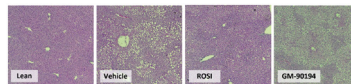
NAFL 억제 (제브라피쉬)



간세포 지방감소 (ob/ob mice)

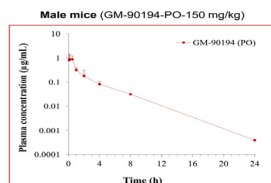
간섬유화 억제
(DMN-induced liver injury 모델)

지방 생성 억제 (DIO mice model)



약물성, 독성 및 pharmacokinetic 관련 연구 결과

Compound	GM-90194
Molecular weight	271.2
Mode of action	autophagy activation / anti-inflammatory
Solubility (μ SOL method)	> 495 μM
In vitro PAMPA and pKa, logP (5 μM)	-logP _e : 4.2 (penetration grade: medium) pKa: 4.62 (weak acid) logP _o : 2.46 (lipophilic)
Cell permeability in Caco-2 cell (10 μM)	1.48 ± 0.40 (efflux ratio: good)
Cell permeability in MDCK-MDR1 cell (10 μM)	1.07 ± 0.14 (no P-glycoprotein substrate)
Liver microsomal stability (% remaining after 30 min)	26% (Mouse), 19% (Rat), 0.1% (Dog), 20% (Monkey), 84% (Human)
In vitro safety	hERG channel assay (patch clamp, IC ₅₀) CYP IC ₅₀ (μM) 1A2: <100, 2C9: <100 2C19: 84.9, 2D6: <100 3A: 41.3
Toxicity	Lethal dose (mg/kg, po) in mice 2-Week DRF in mice > 400 (GLP study) Done (125 mg/kg in 4-week repeated study)



Parameters	PO 150 mg/kg
T _{max} (h)	0.25 ± 0.22
C _{max} (μg/mL)	1.07 ± 0.43
T _{1/2} (h)	2.81 ± 1.09
AUC ₀₋₂₄ (μg h/mL)	1.54 ± 0.12
AUC _{0-∞} (μg h/mL)	1.62 ± 0.07
CL (L/h/kg)	NA
V _{ss} (L/kg)	NA

- 비알콜성 지방간 질환 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)을 모델링한 in vitro와 동물모델을 이용한 효능시험 결과 유의적인 효능을 나타내는 저분자 화합물을 도출하였음
- 화합물의 물성 및 생체내 안전성 예측 시험
- 인간유래 세포를 이용한 세포내 lipid droplet의 형성 억제 효과 확인
- 설치류 질환모델을 이용한 NAFLD에 대한 효능 시험

기술 한계점 vs 개선점

[기존기술한계점]

- NAFLD는 다양한 간질환을 포괄적으로 지칭하는 용어로서 질환군내 약 20%의 환자는 보다 심각한 형태의 NAFLD인 염증반응을 동반하는 비알콜성 지방간염 (Nonalcoholic steatohepatitis, NASH)을 나타냄
- 오랜 기간의 NAFLD에 대한 연구가 진행되어져 왔으나 명확한 질환의 원인과 진행 과정은 잘 알려져 있지 않음
- NASH 치료제의 수요가 증가하고 있음에도 불구하고 현재까지 미국 식품의약국 (FDA) 승인은 받은 치료제는 없음

[개발기술개선점]

- 기존에 개발된 약물에 비하여 저독성/고효율의 NASH 치료제를 개발하고자 in vitro와 동물모델을 사용하여 독성과 약효를 검증하고자 함
- 개발중인 화합물은 표현형에 있어 다양한 스펙트럼의 NAFLD의 치료제로 적용 가능

관련시장동향

- 글로벌 NASH 치료제 시장 규모는 2028년 90억 달러 이상 규모로 성장할 것으로 전망됨



Business Idea / 응용·적용분야

- 다양한 스펙트럼의 NAFLD 치료제 개발에 활용 가능
- 응용분야 : 지방간 질환
- 적용제품 : 비알콜성 지방간 치료제



기술성숙도



Lab-scale 성능 평가 단계 : 실험실 규모의 기본성능 검증

비화합물의 물성 및 생체내 안전성 예측 시험 / 인간유래 세포를 이용한 세포내 lipid droplet의 형성 억제 효과 확인 / 설치류 질환모델을 이용한 NAFLD에 대한 효능 시험

IP Portfolio

No	발명의 명칭	국가	출원번호	출원일자	등록번호	등록일자
1	신규 이소퀴놀린 유도체, 이의 제조방법, 및 이를 유효성분으로 함유하는 오토파지 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성	KR	10-2019-0065994	2019-06-04	10-2334943	2021-11-30

기술이전 문의처 한국화학연구원 기술사업화센터

이난영 책임연구원 ☎ 042-860-7940 ✉ nylee@kriat.re.kr 심형훈 선임연구원 ☎ 042-860-7078 ✉ hhsim@kriat.re.kr
권민수 선임연구원 ☎ 042-860-7337 ✉ mskwon@kriat.re.kr