



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0093000
 (43) 공개일자 2016년08월05일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/19</i> (2006.01) <i>A61K 31/198</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/20</i> (2006.01) <i>A61K 31/216</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/37</i> (2006.01) <i>A61K 31/4166</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/436</i> (2006.01) <i>A61K 31/55</i> (2006.01)
 <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61K 9/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/19</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/198</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7013331</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년10월21일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년05월20일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2014/061590</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/061328
 국제공개일자 2015년04월30일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/894,261 2013년10월22일 미국(US)
 14/062,165 2013년10월24일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 호프만, 스티븐
 미국, 뉴저지 07430, 마흐와, 니헬 로드 15</p> <p>(72) 발명자
 호프만, 스티븐
 미국, 뉴저지 07430, 마흐와, 니헬 로드 15</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 김영</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 85 항

(54) 발명의 명칭 **창자 과투과성을 치료하기 위한 티로신 하이드록실라제 억제제**

(57) 요약

본 발명은 병태, 예를 들어, 고혈당증 및 기저 질환, 예를 들어, 당뇨병, 자폐증, 섬유근육통, 염증성 장 질환(IBD), 이식편 대 숙주 질환(GVHD), HIV/AIDS, 다발성 장기 기능이상 증후군, 과민성 장 증후군(IBS), 소아 지방변증, 습진, 건선, 급성 체장염, 파킨슨병, 우울증, 만성적 피로 증후군, 천식, 다발성 경화증, 관절염, 강직성 척추염, 비알코올성 지방간 질환, 알코올 간경화증, 환경적 장질환, 또는 단백질량부족증을 비롯한 창자 과투과성의 치료를 필요로 하는 대상체에서 창자 과투과성을 치료하기 위한 방법, 조성물, 및 키트를 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/20 (2013.01)
A61K 31/216 (2013.01)
A61K 31/37 (2013.01)
A61K 31/4166 (2013.01)
A61K 31/436 (2013.01)
A61K 31/55 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/0014 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

창자 과투과성(intestinal hyperpermeability)의 치료를 필요로 하는 대상체에 유효량의 티로신 하이드록실라제 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, p450 3A4 프로모터를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 티로신 하이드록실라제 억제제와 상기 p450 3A4 프로모터가 동시에 투여되는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 티로신 하이드록실라제 억제제와 상기 p450 3A4 프로모터가 경구로, 피하로, 정맥내로, 경피로, 질로, 직장으로 또는 이들의 임의의 조합으로 투여되는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 경피 투여가 올레산, 1-메틸-2-피롤리돈, 또는 도데실노나옥시에틸렌 글리콜 모노에테르와 조합하여 수행되는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티로신 하이드록실라제 억제제 및 상기 p450 3A4 프로모터가, 상기 티로신 하이드록실라제 억제제 및 상기 p450 3A4 프로모터를 5 내지 7일 동안 투여하는 것과 상기 티로신 하이드록실라제 억제제 및 상기 p450 3A4 프로모터를 1 내지 2일 동안 투여하지 않는 것으로 이루어진 사이클 동안 투여되는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 적어도 6회의 상기 사이클을 포함하는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티로신 하이드록실라제 억제제가 티로신 유도체인, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 이성질체 형태로 존재할 수 있는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 이의 L-형태로 존재하는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 이의 D-형태로 존재하는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 라세미 형태로 존재하는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 13

제8항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트, D-티로신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2,6-디클로로-3,4-디메톡시페닐)프로파노에이트 H-D-Tyr(TBU)-알릴 에스테르 HCl, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4,5-디메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-3-하이드록시-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(4-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메톡시]페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-3,4-디메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-5-플루오로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트, 디에틸 2-(아세틸아미노)-2-(4-[(2-클로로-6-플루오로벤질)옥시]벤질 말로네이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-하이드록시-5-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2,6-디클로로-3-하이드록시-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트, H-DL-tyr-OMe HCl, H-3,5-디아이오도-tyr-OMe HCl, H-D-3,5-디아이오도-tyr-OMe HCl, H-D-tyr-OMe HCl, D-티로신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드, D-티로신-ome HCl, 메틸 D-티로시네이트 하이드로클로라이드, H-D-tyr-OMe · HCl, D-티로신 메틸 에스테르 HCl, H-D-Tyr-OMe-HCl, (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)메틸 에스테르 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아자닐-3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트 하이드로클로라이드, 3-클로로-L-티로신, 3-니트로-L-티로신, 3-니트로-L-티로신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드, DL-*m*-티로신, DL-*o*-티로신, Boc-Tyr (3,5-I₂)-OSu, Fmoc-tyr(3-NO₂)-OH, α-메틸-L-티로신, α-메틸-D-티로신, 및 α-메틸-DL-티로신 중 하나 이상인, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 α-메틸-L-티로신인, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 α-메틸-D-티로신인, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 α-메틸-DL-티로신이 라세미 형태인, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 17

제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 60 mg의 상기 티로신 유도체가 경구로 투여되며, 0.25 mL의 2 mg/mL 상기 티로신 유도체의 현탁액이 피하로 투여되는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 18

제2항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 p450 3A4 프로모터가 5,5-디페닐히단토인인, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 19

제2항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 p450 3A4 프로모터가 발프로산 또는 카밤아제핀인, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 포유동물인, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 포유동물이 인간인, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에서 상기 창자 과투과성의 진행을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 평가하는 단계가 상기 투여하는 단계 이전에 수행되는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 평가하는 단계가 상기 투여하는 단계 후에 수행되는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 당뇨병(diabetes)에 걸린 것으로서 진단된, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 자폐증(autism)에 걸린 것으로 진단된, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 27

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 섬유근육통(fibromyalgia)에 걸린 것으로서 진단된, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 28

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 염증성 장 질환(IBD), 이식편 대 숙주 질환(GVHD), HIV/AIDS, 다발성 장기 기능이상 증후군, 과민성 장 증후군(IRS), 소아 지방변증, 습진, 건선, 급성 췌장염, 파킨슨병, 우울증, 만성적 피로 증후군, 천식, 다발성 경화증, 관절염, 강직성 척추염, 비알코올성 지방간 질환, 알코올 간경화증, 환경적 장질환, 또는 단백질량부족증(kwashiorkor) 중 적어도 하나에 걸린 것으로서 진단된, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 29

제1항에 있어서, 상기 티로신 하이드록실라제 억제제가 경구로, 피하로, 정맥내로, 경피로, 질로, 직장으로 또는 이들의 임의의 조합으로 투여되는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 경피 투여가 올레산, 1-메틸-2-피롤리돈, 도데실노나옥시에틸렌 글리콜 모노에테르와 조합하여 수행되는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 31

제1항에 있어서, 상기 티로신 하이드록실라제 억제제가, 상기 티로신 하이드록실라제 억제제를 5 내지 7일 동안 투여하는 것과 상기 티로신 하이드록실라제 억제제를 1 내지 2일 동안 투여하지 않는 것으로 이루어진 사이클 동안 투여되는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 적어도 6회의 상기 사이클을 포함하는, 창자 과투과성을 치료하는 방법.

청구항 33

당뇨병의 치료를 필요로 하는 대상체에 유효량의 티로신 하이드록실라제 억제제 및 p450 3A4 프로모터를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병을 치료하는 방법.

청구항 34

자폐증의 치료를 필요로 하는 대상체에 유효량의 티로신 하이드록실라제 억제제 및 p450 3A4 프로모터를 투여하는 단계를 포함하는, 자폐증을 치료하는 방법.

청구항 35

섬유근육통의 치료를 필요로 하는 대상체에 유효량의 티로신 하이드록실라제 억제제 및 p450 3A4 프로모터를 투여하는 단계를 포함하는, 섬유근육통을 치료하는 방법.

청구항 36

염증성 장 질환(IBD), 이식편 대 숙주 질환(GVHD), HIV/AIDS, 다발성 장기 기능이상 증후군, 과민성 장 증후군(IRS), 소아 지방변증, 습진, 건선, 급성 췌장염, 파킨슨병, 우울증, 만성적 피로 증후군, 천식, 다발성 경화증, 관절염, 강직성 척추염, 비알코올성 지방간 질환, 알코올 간경화증, 환경적 장질환, 또는 단백열량부족 증 중 적어도 하나를 치료하는 방법으로서, 이의 치료를 필요로 하는 대상체에 유효량의 티로신 하이드록실라제 억제제 및 p450 3A4 프로모터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 37

당뇨병의 치료를 필요로 하는 대상체에 유효량의 티로신 하이드록실라제 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병을 치료하는 방법.

청구항 38

자폐증의 치료를 필요로 하는 대상체에 유효량의 티로신 하이드록실라제 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 자폐증을 치료하는 방법.

청구항 39

섬유근육통의 치료를 필요로 하는 대상체에 유효량의 티로신 하이드록실라제 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 섬유근육통을 치료하는 방법.

청구항 40

염증성 장 질환(IBD), 이식편 대 숙주 질환(GVHD), HIV/AIDS, 다발성 장기 기능이상 증후군, 과민성 장 증후군(IRS), 소아 지방변증, 습진, 건선, 급성 췌장염, 파킨슨병, 우울증, 만성적 피로 증후군, 천식, 다발성 경화증, 관절염, 강직성 척추염, 비알코올성 지방간 질환, 알코올 간경화증, 환경적 장질환, 또는 단백열량부족 증 중 적어도 하나를 치료하는 방법으로서, 이의 치료를 필요로 하는 대상체에 유효량의 티로신 하이드록실라제 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 41

- 티로신 하이드록실라제 억제제; 및
- p450 3A4 프로모터를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 티로신 하이드록실라제 억제제가 티로신 유도체인, 약제학적 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 이성질체 형태로 존재할 수 있는, 약제학적 조성물.

청구항 44

제41항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 이의 L-형태로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 45

제41항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 이의 D-형태로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 46

제41항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 라세미 형태로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 47

제42항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트, D-티로신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2,6-디클로로-3,4-디메톡시페닐)프로파노에이트 H-D-Tyr(TBU)-알릴 에스테르 HCl, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4,5-디메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-3-하이드록시-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(4-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메톡시]페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-3,4-디메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-5-플루오로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트, 디에틸 2-(아세틸아미노)-2-(4-[(2-클로로-6-플루오로벤질)옥시]벤질 말로네이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-하이드록시-5-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2,6-디클로로-3-하이드록시-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트, H-DL-tyr-OMe HCl, H-3,5-디아이오도-tyr-OMe HCl, H-D-3,5-디아이오도-tyr-OMe HCl, H-D-tyr-OMe HCl, D-티로신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드, D-티로신-ome HCl, 메틸 D-티로시네이트 하이드로클로라이드, H-D-tyr-OMe · HCl, D-티로신 메틸 에스테르 HCl, H-D-Tyr-OMe-HCl, (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)메틸 에스테르 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아자닐-3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트 하이드로클로라이드, 3-클로로-L-티로신, 3-니트로-L-티로신, 3-니트로-L-티로신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드, DL-m-티로신, DL-o-티로신, Boc-Tyr (3,5-I₂)-OSu, Fmoc-tyr(3-NO₂)-OH, α-메틸-L-티로신, α-메틸-D-티로신, 및 α-메틸-DL-티로신 중 하나 이상인, 약제학적 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 α-메틸-L-티로신인, 약제학적 조성물.

청구항 49

제47항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 α-메틸-D-티로신인, 약제학적 조성물.

청구항 50

제47항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 라세미 형태의 α-메틸-D-티로신인, 약제학적 조성물.

청구항 51

제41항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 p450 3A4 프로모터가 5,5-디페닐히단토인인, 약제학적 조성물.

청구항 52

제41항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 p450 3A4 프로모터가 발프로산 또는 카바마제핀인, 약제학적 조성물.

청구항 53

- 티로신 하이드록실라제 억제제; 및
- p450 3A4 프로모터를, 이를 위한 패키징(packaging)과 함께 포함하는, 키트.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 티로신 하이드록실라제 억제제가 티로신 유도체인, 키트.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 이성질체 형태로 존재할 수 있는, 키트.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 이의 L-형태로 존재하는, 키트.

청구항 57

제55항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 이의 D-형태로 존재하는, 키트.

청구항 58

제55항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 라세미 형태로 존재하는, 키트.

청구항 59

제53항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트, D-티로신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2,6-디클로로-3,4-디메톡시페닐)프로파노에이트 H-D-Tyr(TBU)-알릴 에스테르 HCl, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4,5-디메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-3-하이드록시-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(4-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메톡시]페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-3,4-디메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-5-플루오로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트, 디에틸 2-(아세틸아미노)-2-(4-[(2-클로로-6-플루오로벤질)옥시]벤질 말로네이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-하이드록시-5-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2,6-디클로로-3-하이드록시-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트, H-DL-tyr-OME HCl, H-3,5-디아이오도-tyr-OME HCl, H-D-3,5-디아이오도-tyr-OME HCl, H-D-tyr-OME HCl, D-티로신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드, D-티로신-ome HCl, 메틸 D-티로시네이트 하이드로클로라이드, H-D-tyr-OME · HCl, D-티로신 메틸 에스테르 HCl, H-D-Tyr-OME-HCl, (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)메틸 에스테르 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트 하이드로클로라이드 메틸 (2R)-2-아자닐-3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트 하이드로클로라이드, 3-클로로-L-티로신, 3-니트로-L-티로신, 3-니트로-L-티로신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드, DL-m-티로신, DL-o-티로신, Boc-Tyr (3,5-I₂)-OSu, Fmoc-tyr(3-NO₂)-OH, α-메틸-L-티로신, α-메틸-D-티로신, 및 α-메틸-DL-티로신 중 하나 이상인, 키트.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 α-메틸-L-티로신인, 키트.

청구항 61

제59항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 α-메틸-D-티로신인, 키트.

청구항 62

제59항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 라세미 형태의 α-메틸-DL-티로신인, 키트.

청구항 63

제53항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 p450 3A4 프로모터가 5,5-디페닐히단토인인, 키트.

청구항 64

제53항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 p450 3A4 프로모터가 발프로산 또는 카바미제핀인, 키트.

청구항 65

고혈당증의 치료를 필요로 하는 대상체에 유효량의 티로신 하이드록실라제 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, p450 3A4 프로모터를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 티로신 하이드록실라제 억제제와 상기 p450 3A4 프로모터가 동시에 투여되는, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 68

제66항에 있어서, 상기 티로신 하이드록실라제 억제제 및 상기 p450 3A4 프로모터가 경구로, 피하로, 정맥내로, 경피로, 질로, 직장으로 또는 이들의 임의의 조합으로 투여되는, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 경피 투여가 올레산, 1-메틸-2-피롤리돈, 또는 도데실나우옥시에틸렌 글리콜 모노에테르와 조합하여 수행되는, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 70

제65항에 있어서, 상기 티로신 하이드록실라제 억제제 및 상기 p450 3A4 프로모터가, 상기 티로신 하이드록실라제 억제제 및 상기 p450 3A4 프로모터를 5 내지 7일 동안 투여하는 것과 상기 티로신 하이드록실라제 억제제 및 상기 p450 3A4 프로모터를 1 내지 2일 동안 투여하지 않는 것으로 이루어진 사이클 동안 투여되는, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 적어도 6회의 상기 사이클을 포함하는, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 72

제65항에 있어서, 상기 티로신 하이드록실라제 억제제가 티로신 유도체인, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 73

제71항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 이성질체 형태로 존재할 수 있는, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 이의 L-형태로 존재하는, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 75

제73항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 이의 D-형태로 존재하는, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 76

제73항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 라세미 형태로 존재하는, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 77

제72항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-4 하이드록시페닐)프로파노에이트, D-티로신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2,6-디클로로-3,4-디메톡시페닐)프로파노에이트 H-D-티로신 (tBu)-알릴 에스테르 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4,5-디메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-3-하이드록시-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(4-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메톡시]페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-3,4-디메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-5-플루오로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트, 디에틸 2-(아세틸아미노)-2-(4-[(2-클로로-6-플루오로벤질)옥시]벤질 말로네이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-하이드록시-5-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2,6-디클로로-3-하이드록시-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트, H-DL-티로신-메틸 에스테르 하이드로클로라이드, H-3,5-디아이오도-티

로신-메틸 에스테르 하이드로클로라이드, H-D-3,5-디아이오도-티로신-메틸 에스테르 하이드로클로라이드, H-D-티로신-메틸 에스테르 하이드로클로라이드, D-티로신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드, D-티로신-메틸 에스테르 하이드로클로라이드, 메틸 D-티로시네이트 하이드로클로라이드, H-D-티로신-메틸 에스테르·하이드로클로라이드, D-티로신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드, H-D-티로신-메틸 에스테르-하이드로클로라이드, (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)메틸 에스테르 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아자닐-3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트 하이드로클로라이드, 3-클로로-L-티로신, 3-니트로-L-티로신, 3-니트로-L-티로신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드, DL-*m*-티로신, DL-*o*-티로신, Boc-티로신 (3,5-I₂)-OSu, Fmoc-티로신(3-NO₂)-OH, α-메틸-L-티로신, α-메틸-D-티로신, 및 α-메틸-DL-티로신 중 하나 이상인, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 α-메틸-L-티로신인, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 79

제77항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 α-메틸-D-티로신인, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 80

제77항에 있어서, 상기 티로신 유도체가 라세미 형태의 α-메틸-DL-티로신인, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 81

제72항에 있어서, 60 mg의 상기 티로신 유도체가 경구로 투여되며, 0.25 mL의 2 mg/mL 상기 티로신 유도체의 현탁액이 피하로 투여되는, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 82

제66항에 있어서, 상기 p450 3A4 프로모터가 5,5-디페닐히단토인인, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 83

제66항에 있어서, 상기 p450 3A4 프로모터가 발프로산 또는 카밤아제핀인, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 84

제65항에 있어서, 상기 대상체가 인간인, 고혈당증을 치료하는 방법.

청구항 85

제65항에 있어서, 상기 대상체에서 상기 고혈당증의 진행을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 고혈당증을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2013년 10월 22일에 출원된 미국특허출원 제61/894,261호의 잇점을 청구하는, 2013년 10월 24일에 출원된 미국특허출원 제14/062,165호의 잇점을 청구하며, 이에 의해 이러한 문헌 둘 모두의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 창자 과투과성(intestinal hyperpermeability)의 치료를 위한 조성물, 키트 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 창자 상피(intestinal epithelium)는 간질(interstitium)로부터 관강내 함유물을 분리한다. 이러한 기능은 주로 상피의 완전성(integrity) 및 세포주위 공간(paracellular space)을 밀봉하는 기밀 접합에 의해 결정된다. 이러한 창자의 기밀 접합은 선택적으로 투과 가능하다. 이러한 투과성은 관강내 영양소의 존재에 대한 반응으로 생리학적으로 증가될 수 있다. 투과성은 또한, 점막 면역 세포 및 사이토카인, 장 신경계에 의해 및 병원체에 의해 병리학적으로 증가될 수 있다. 장점막이 장 구역 및 체순환으로 진입하는 것으로부터 거주하는 미생물을 포함하는 창자 관강내의 잠재적으로 위험한 내용물을 방지하는 것이 중요한 것으로 여겨진다. 저하된 창자 배리어 기능과 관련된 창자 및 전신 둘 모두의 수 개의 임상적 병태가 존재한다.

[0006] 창자 과투과성과 질환 간에 가능한 관련성이 제안되었다. 이는 "장누수 증후군(leaky gut syndrome)"으로도 공지된 창자 과투과성의 진단에서 급격한 증가를 야기시킨다. 창자 과투과성과 연관된 질환은 당뇨병, 자폐증, 섬유근육통, 염증성 장 질환(IBD), 이식편 대 숙주 질환(GVHD), HIV/AIDS, 다발성 장기 기능이상 증후군, 과민성 장 증후군(IRS), 소아 지방변증, 습진, 건선, 급성 췌장염, 파킨슨병, 우울증, 만성적 피로 증후군, 천식, 다발성 경화증, 관절염, 강직성 척추염, 비알코올성 지방간 질환, 알코올 간경화증, 환경적 장질환, 및 단백질량부족증을 포함한다. 창자 배리어(intestinal barrier)의 회복이 기저 질환을 개선시키거나 치료할 것으로 여겨진다. 잠재적으로 배리어 회복을 증진시킬 수 있는 수 개의 약물 타겟들이 제안되었지만, 어떠한 것도 안전하고 효과적인 것으로 입증되지 않았다.

[0007] 이에 따라, 창자 과민증 및 여러 기저 질환에 대한 안전하고 효과적인 치료 또는 치료법의 개발이 요구되고 있다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 고혈당증을 포함하는 기저 병태를 포함하고, 기저 질환, 예를 들어 당뇨병, 자폐증, 섬유근육통, 염증성 장 질환(IRS), 이식편 대 숙주 질환(GVHD), HIV/AIDS, 다발성 장기 기능이상 증후군, 과민성 장 증후군(IRS), 소아 지방변증, 습진, 건선, 급성 췌장염, 파킨슨병, 우울증, 만성적 피로 증후군, 천식, 다발성 경화증, 관절염, 강직성 척추염, 비알코올성 지방간 질환, 알코올 간경화증, 환경적 장질환, 또는 단백질량부족증을 포함하는, 창자 과투과성의 치료를 필요로 하는 피검체에서 창자 과투과성을 치료하기 위한 방법, 조성물, 및 키트를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 피검체에 유효량의 티로신 하이드록실라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 피검체에 유효량의 티로신 하이드록실라제 억제제 및 p450 3A4 프로모터를 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0009] 다른 구현예에서, 본 발명은 티로신 하이드록실라제 억제제 및 p450 3A4 프로모터를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 또한, 티로신 하이드록실라제 억제제 및 p450 3A4 프로모터를 이를 위한 패키징과 함께 포함하는 키트가 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 예증적인 구현예의 상세한 설명

[0011] 본 발명의 대상은 본 명세서의 일부를 형성하는 하기 상세한 설명을 참조로 하여 용이하게 이해될 수 있다. 본 발명이 본원에 기술되고/거나 나타낸 특정 생성물, 방법, 조건 또는 파라미터로 한정되지 않고 본원에서 사용된 용어가 단지 일 예로서 특정 구현예를 기술할 목적을 위한 것이고 청구된 발명을 한정하도록 의도되지 않는 것으로 이해된다.

[0012] 본원에서 달리 정의하지 않는 한, 본 출원과 관련하여 사용된 과학 용어 및 기술 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 또한, 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수를 포함할 것이며, 복수 용어는 단수를 포함할 것이다.

[0013] 상기에서 사용되는 바와 같이, 그리고 명세서 전반에 걸쳐, 하기 용어 및 약어는 달리 명시하지 않는 한, 하기의 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다.

[0014] 본 명세서에서, 단수 형태는 복수 대상을 포함하며, 특정 수치에 대한 언급은 문맥이 달리 명확하게 명시하지 않는 한, 적어도 그러한 특정 수치를 포함한다. 이에 따라, 예를 들어, "화합물"에 대한 언급은 이러한 화합물 및 당업자에게 공지된 이의 균등물, 등 중 하나 이상에 대한 언급이다. 본원에서 사용되는 용어 "복수"는 하나 초과를 의미한다. 수치 범위가 표현될 때, 다른 구현예는 하나의 특정 수치로부터 및/또는 다른 특정 수치까지

를 포함한다. 유사하게, 수치가 선행사 "약"을 사용하여 근사치로서 표현될 때, 특정 수치가 다른 구현예를 형성하는 것으로 이해된다. 모든 범위는 포괄적이고 조합 가능하다.

- [0015] 본원에서 사용되는 용어 "성분," "조성물," "화합물의 조성물," "화합물," "약물," "약리학 적 활성제," "활성제," "치료제," "요법," "치료," 또는 "약제"는 피검체(인간 또는 동물)에 투여될 때, 국소 및/또는 전신 작용에 의해 요망되는 약리학 적 및/또는 생리학 적 효과를 유도하는 화합물 또는 화합물들 또는 조성물 (composition of matter)을 지칭하기 위해 본원에서 교대로 사용된다.
- [0016] 본원에서 사용되는 용어 "치료" 또는 "요법"(뿐만 아니라, 이의 상이한 형태)은 예방적(preventative)(예를 들어, 예방적(prophylactic)), 치유적 또는 일시적 치료를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "치료하는"은 병태, 질환 또는 질병의 적어도 하나의 불리한 또는 부정적 효과 또는 상태를 완화시키거나 감소시키는 것을 포함한다. 이러한 병태, 질환 또는 질병은 창자 과투과성일 수 있다.
- [0017] 상기에서 사용되는 바와 같이, 그리고 명세서 전반에 걸쳐, 용어 "유효량"은 관련된 질병, 병태, 또는 부작용의 치료와 관련하여 요망되는 결과를 달성하기 위해 투여량에서 그리고 필요한 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 본 발명의 성분의 유효량이 선택된 특정 화합물, 성분 또는 조성물, 투여 경로, 및 개체에서 요망되는 결과를 이끌어내는 성분의 능력, 뿐만 아니라 완화될 병태의 질환 상태 및 중증도, 개체의 호르몬 수준, 연령, 성별, 체중, 환자의 상태, 및 치료될 병리학 적 병태의 중증도, 특정 환자에 의해 이후에 이어지는 동시 약물치료 또는 특정 식이요법과 같은 인자, 및 주치의의 재량인 적절한 투여량과 함께, 당업자가 인지하는 다른 인자와 관련하여 환자에 따라 달라질 것이라는 것이 인식될 것이다. 복용 요법은 개선된 치료 반응을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 유효량은 또한, 성분의 임의의 독성 또는 유해한 효과에 비해 치료학적으로 유의한 효과가 더 큰 양이다.
- [0018] "약제학적으로 허용되는"은 건전한 의학 적 판단의 범위 내에서, 적절한 이익/위험 비율과 적합한 과도성 독성, 자극 알레르기 반응 또는 다른 문제되는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 제형을 지칭한다.
- [0019] "고혈당 수준"은 본원에서 "고혈당증"과 교대로 사용되는 것으로서, 2회의 별도의 기회에 126 mg/dl 이상의 공복 혈장 수준으로서 정의된다.
- [0020] 본 발명 내에서, 기술된 화합물은 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 제조될 수 있다. "약제학적으로 허용되는 염"은 기술된 화합물의 유도체를 지칭하는 것으로서, 여기서, 모 화합물은 이의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 개질된다. 약제학적으로 허용되는 염의 예는 비제한적으로, 염기성 잔기, 예를 들어 아민의 무기 또는 유기 산 염; 산성 잔기, 예를 들어 카복실산의 알칼리 또는 유기염, 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염은 예를 들어, 비독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비독성 염 또는 3차 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비독성 염은 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 설파산, 질산, 등으로부터 유래된 것; 및 유기산, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글라이콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설라닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 툴루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄 디설폰산, 옥살산, 이세티온산, 등으로부터 제조된 염을 포함한다. 이러한 생리학 적으로 허용되는 염은 당해 분야에 공지된 방법에 의해, 예를 들어 수성 알코올에 자유 아민 염기를 과량의 산으로 용해시키거나 자유 카복실산을 알칼리 금속 염기, 예를 들어 하이드록사이드로, 또는 아민으로 중화시킴으로써 제조된다.
- [0021] 본원에 기술된 화합물은 대안적인 형태로 제조될 수 있다. 예를 들어, 다수의 아미노-함유 화합물이 사용되거나 산부가염으로서 제조될 수 있다. 종종, 이러한 염은 화합물의 분리 및 조작 성질을 개선시킨다. 예를 들어, 시약, 반응 조건 등에 따라, 본원에 기술된 바와 같은 화합물이 사용되거나, 예를 들어 이의 염산 또는 토실레이트 염으로서 제조될 수 있다. 동형 결정상 형태, 모든 키랄 및 라세미 형태, N-옥사이드, 수화물, 용매화물, 및 산 염 수화물이 또한, 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 고려된다.
- [0022] 본 발명의 특징의 산성 또는 염기성 화합물은 쯔비터이온으로서 존재할 수 있다. 유리산, 유기 염기 및 쯔비터 이온을 포함하는 모든 형태의 화합물이 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 고려된다. 아미노기 및 카복실기 둘 모두를 함유한 화합물이 종종 이의 쯔비터이온 형태에서 평형상태로 존재한다는 것이 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 이에 따라, 예를 들어, 아미노기 및 카복실기 둘 모두를 함유하는 본원에 기술된 임의의 화합물은 또한 이의 상응하는 쯔비터이온에 대한 언급을 포함한다.
- [0023] 용어 "입체이성질체"는 동일한 화학적 구성을 갖지만, 공간에서 원자 또는 기의 배열과 관련하여 상이한 화합물

을 지칭한다. 용어 "거울상이성질체"는 포괄 수 없는 서로의 거울 이미지를 갖는 입체이성질체를 지칭한다.

- [0024] 용어 "투여하는"은 본 발명의 화합물 또는 조성물을 직접적으로 투여하거나 신체 내에서 동일한 양의 활성 화합물 또는 물질을 형성하는 전구약물, 유도체 또는 유사체를 투여하는 것을 의미한다.
- [0025] 용어 "피검체," "개체," 및 "환자"는 본원에서 교대로 사용되는 것으로서, 동물, 예를 들어, 인간을 지칭하며, 여기에 본 발명에 따른 약제학적 조성물로의 예방적 치료를 포함한 치료가 제공된다. 본원에서 사용되는 용어 "피검체"는 인간 및 비-인간 동물을 지칭한다. 용어 "비-인간 동물" 및 "비-인간 포유동물"은 본원에서 교대로 사용되고, 모든 척추동물, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어 비-인간 영장류, (특히 보다 고등의 영장류), 양, 개, 설치류, (예를 들어 마우스 또는 랫트), 기니아 피그, 염소, 돼지, 고양이, 토끼, 소, 말 및 비-포유동물, 예를 들어 파충류, 양서류, 닭, 및 칠면조를 포함한다.
- [0026] 본원에서 사용되는 용어 "억제제"는 단백질, 폴리펩티드 또는 효소의 발현 또는 활성을 억제하는 화합물을 포함하고, 반드시 발현 및/또는 활성의 완전한 억제를 의미하는 것은 아니다. 오히려, 억제제는 단백질, 폴리펩티드 또는 효소의 발현 및 활성을 요망되는 효과를 형성시키기에 충분한, 정도로 그리고 시간 동안 억제하는 것을 포함한다.
- [0027] 본원에서 사용되는 용어 "프로모터"는 단백질, 폴리펩티드 또는 효소의 발현 또는 활성을 증진시키는 화합물을 포함하는 것으로서, 이는 반드시 발현 및/또는 활성의 완전한 증진을 의미하는 것은 아니다. 오히려, 증진은 단백질, 폴리펩티드 또는 효소의 발현 및 활성을 요망되는 효과를 형성시키기에 충분한, 정도로 그리고 시간 동안 증진시키는 것을 포함한다.
- [0028] 임의의 특정 작동 메커니즘에 의해 결합되는 것으로 의도하는 것은 아니지만, 본 발명에 따른 티로신 하이드록실라제 억제제가 혈류로 분비되는 아드레날린의 양을 감소시킴으로써 기능하는 것으로 여겨진다.
- [0029] 피검체에서 창자 과투과성을 치료하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은 이를 필요로 하는 피검체에 유효량의 티로신 하이드록실라제 억제제를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 다른 이러한 방법은 이를 필요로 하는 피검체에 유효량의 티로신 하이드록실라제 억제제 및 p450 3A4 프로모터를 투여하는 것을 포함한다. 이러한 티로신 하이드록실라제 억제제 및 p450 3A4 프로모터는 동시에 투여될 수 있다.
- [0030] 티로신 하이드록실라제 억제제, 또는 티로신 하이드록실라제 억제제 및 p450 3A4 프로모터의 투여는 경구로, 비강으로 피하로, 정맥내로, 근육내로, 경피로, 질로, 직장으로 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 다양한 경로를 통해 이루어질 수 있다. 경피 투여는 예를 들어, 올레산, 1-메틸-2-피롤리돈, 도데실노나옥시에틸렌 글리콜 모노에테르를 사용하여 달성될 수 있다.
- [0031] 본 발명의 다른 적합한 구현예에서, 티로신 하이드록실라제 억제제 및 p450 3A4 프로모터는 티로신 하이드록실라제 억제제 및 p450 3A4 프로모터를 5 내지 7일 동안 투여하고 티로신 하이드록실라제 억제제 및 p450 3A4 프로모터를 1 내지 2일 동안 투여하지 않는 것으로 이루어진 사이클 동안 투여된다. 본 발명의 일부 적합한 구현예에서, 적어도 6회의 상기 투여 사이클이 수행된다. 본 발명의 일부 적합한 구현예에서, 25 mg의 티로신 하이드록실라제 억제제가 투여된다.
- [0032] 특정 구현예에서, 티로신 하이드록실라제 억제제는 티로신 유도체이다. 티로신 유도체는 입체이성질체 및 거울상이성질체를 포함하는 상이한 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 티로신 유도체는 예를 들어, L-형태 또는 D-형태 둘 모두로 존재할 수 있다. 티로신 유도체는 예를 들어, 또한 라세미 형태로 존재할 수 있다. 대표적인 티로신 유도체는 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-4 하이드록시페닐)프로파노에이트, D-티로신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2,6-디클로로-3,4-디메톡시페닐)프로파노에이트 H-D-티로신(tBu)-알릴 에스테르 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4,5-디메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-아미노-3-(2-클로로-3-하이드록시-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(4-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메톡시]페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-3,4-디메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-5-플루오로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트, 디에틸 2-(아세틸아미노)-2-(4-[(2-클로로-6-플루오로벤질)옥시]벤질 말로네이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-하이드록시-5-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2,6-디클로로-3-하이드록시-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트, H-DL-티로신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드, H-3,5-디아이오도-티로신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드, H-D-티로신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드, D-티로신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드, D-티로신-메틸 에스테르 하이드로클로라이드,

하이드로클로라이드, 메틸 D-타이로시네이트 하이드로클로라이드, H-D-티로신 메틸 에스테르·하이드로클로라이드, D-티로신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드, H-D-티로신 메틸 에스테르-하이드로클로라이드, (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)메틸 에스테르 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아자닐-3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트 하이드로클로라이드, 3-클로로-L-티로신, 3-니트로-L-티로신, 3-니트로-L-티로신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드, DL-m-티로신, DL-o-티로신, Boc-티로신 (3,5-I₂)-OSu, Fmoc-티로신(3-NO₂)-OH, α-메틸-L-티로신, α-메틸-D-티로신, 및 α-메틸-DL-티로신 중 하나 이상을 포함한다. 본 발명의 특정 구현예에서, 티로신 유도체는 α-메틸-L-티로신이다. 다른 구현예에서, 티로신 유도체는 α-메틸-D-티로신이다. 다른 구현예에서, 티로신 유도체는 라세미 형태의 α-메틸-DL-티로신이다.

[0033] 본 발명의 방법에서, 60 mg의 티로신 유도체는 경구로 투여되며, 0.25 mL의 2 mg/mL 티로신 유도체의 현탁액은 피하로 투여된다.

[0034] 대표적인 p450 3A4 프로모터는 5,5-디페닐히단토인, 발프로산 및 카바아제핀을 포함한다. 본 발명의 적합한 구현예에서, 조성물은 5 mg 내지 25 mg의 5,5-디페닐히단토인을 포함한다. 대표적인 피검체는 포유동물을 포함한다. 특정 구현예에서, 포유동물은 인간이다.

[0035] 본 발명의 일부 구현예에서, 상기 피검체에서 상기 장애 과투과성의 진행을 평가하는 것을 추가로 포함하는 방법이 제공된다. 이러한 평가 단계는 상기 투여 단계 전 또는 상기 투여 단계 이후에 수행될 수 있다.

[0036] 본 발명의 방법으로 치료될 수 있는 대표적인 병태는 고혈당증을 포함한다. 병태 고혈당증의 증상은 하기를 포함할 수 있다: 식욕항진, 조갈증, 다뇨증, 흐릿한 시력, 피로 (졸림), 체중 감소, 좋지 못한 상처 치유 (자상, 찰과상, 등), 구강 건조증, 건조 또는 가려운 피부, 발 또는 뒤꿈치의 따끔거림, 발기 부전, 반복되는 감염, 외이 감염 (수영선수의 귀), 심장 부정맥, 혼미, 코마, 및 발작. 본 발명의 방법으로 치료될 수 있는 대표적인 질환은 당뇨병, 자폐증, 섬유근육통, 염증성 장 질환(IBD), 이식편 대 숙주 질환(GVHD), HIV/AIDS, 다발성 장기 기능이상 증후군, 과민성 장 증후군(IBS), 소아 지방변증, 습진, 건선, 급성 췌장염, 파킨슨병, 우울증, 만성적 피로 증후군, 천식, 다발성 경화증, 관절염, 강직성 척추염, 비알코올성 지방간 질환, 알코올 간경화증, 환경적 장질환, 또는 단백열량부족증을 포함한다.

[0037] 약제학적 활성 분자, 예를 들어 억제제 및/또는 프로모터의 투여는 경구로, 비강으로, 피하로, 정맥내로, 근육내로, 경피로, 질로, 직장으로 또는 이들의 임의의 조합을 포함한 다양한 경로를 통해 수행될 수 있다. 경피 투여는 예를 들어, 올레산, 1-메틸-2-피롤리돈, 도데실노나옥시에틸렌 글리콜 모노에테르를 사용하여 달성될 수 있다.

[0038] 티로신 하이드록실라제 억제제는 티로신 하이드록실라제 억제제를 5 내지 7일 동안 투여하고 티로신 하이드록실라제 억제제를 1 내지 2일 동안 투여하지 않는 것으로 이루어진 사이클 동안 투여될 수 있다. 티로신 하이드록실라제 억제제는 적어도 6회의 상기 사이클의 과정에 걸쳐 투여될 수 있다. 본 발명의 하나의 적합한 구현예에서, 티로신 하이드록실라제 억제제는 매일 투여된다. 본 발명의 다른 적합한 구현예에서, 티로신 하이드록실라제 억제제는 하루에 여러번 투여된다.

[0039] 본 발명에 따른 대표적인 치료 방법은 이를 필요로 하는 피검체에 유효량의 티로신 하이드록실라제 억제제 또는 티로신 하이드록실라제 억제제 및 p450 3A4 프로모터를 투여하는 것을 포함한다.

[0040] 적합한 구현예는 티로신 하이드록실라제 억제제 및 p450 3A4 프로모터를 포함하는 약제학적 조성물을 포함할 수 있다. 티로신 하이드록실라제 억제제는 티로신 유도체일 수 있다.

[0041] 또한, 본원에는 티로신 하이드록실라제 억제제 및 p450 3A4 프로모터를 이를 위한 패키징과 함께 포함하는 키트가 제공된다. 티로신 하이드록실라제 억제제는 티로신 유도체일 수 있다. 티로신 유도체는 이성질체 형태로 존재할 수 있는 티로신 유도체를 포함할 수 있다. 티로신 유도체는 이의 L-형태 또는 이의 D-형태의 티로신 유도체를 포함할 수 있다. 티로신 유도체는 예를 들어, 또한 라세미 형태로 존재할 수 있다. 대표적인 티로신 유도체는 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-4 하이드록시페닐)프로파노에이트, D-티로신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2,6-디클로로-3,4-디메톡시페닐)프로파노에이트 H-D-티로신(tBu)-알릴 에스테르 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4,5-디메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-3-하이드록시-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(4-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메톡시]페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-3,4-디메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-5-플루오로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트, 디에틸 2-(아세틸아미노)-2-(4-

[(2-클로로-6-플루오로벤질)옥시]벤질 말로네이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-하이드록시-5-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2,6-디클로로-3-하이드록시-4-메톡시페닐)프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-하이드록시페닐)프로파노에이트, H-DL-티로신-메틸 에스테르 하이드로클로라이드, H-3,5-디아이오도-티로신-메틸 에스테르 하이드로클로라이드, H-D-3,5-디아이오도-티로신-메틸 에스테르 하이드로클로라이드, H-D-티로신-메틸 에스테르 하이드로클로라이드, D-티로신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드, D-티로신-ome 하이드로클로라이드, 메틸 D-타이로시네이트 하이드로클로라이드, H-D-티로신-메틸 에스테르·하이드로클로라이드, D-티로신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드, H-D-티로신-메틸 에스테르-하이드로클로라이드, (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)메틸 에스테르 하이드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트 하이드로클로라이드 메틸 (2R)-2-아자닐-3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트 하이드로클로라이드, 3-클로로-L-티로신, 3-니트로-L-티로신, 3-니트로-L-티로신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드, DL-m-티로신, DL-o-티로신, Boc-티로신 (3,5-I₂)-OSu, Fmoc-티로신(3-NO₂)-OH, α-메틸-L-티로신, α-메틸-D-티로신, 및 α-메틸-DL-티로신 중 하나 이상을 포함한다. 본 발명의 특정 구현예에서, 티로신 유도체는 α-메틸-L-티로신이다. 본 발명의 다른 특정한 구현예에서, 티로신 유도체는 α-메틸-D-티로신이다. 다른 구현예에서, 티로신 유도체는 라세미 형태의 α-메틸-DL-티로신이다.

- [0042] 하기 실시예는 종래 명세서를 보충하고 본원에 기술된 대상의 보다 양호한 이점을 제공하기 위해 제공된다. 이러한 실시예는 기술된 대상을 한정하는 것으로 여겨지지 않을 것이다. 본원에 기술된 실시예 및 구현예가 단지 설명을 위한 것이고 이러한 측면에서 다양한 변형 또는 변경이 당업자에게 명백할 것이고 본 발명의 실제 범위 내에 포함되고 이로부터 벗어나지 않게 이루어질 수 있는 것으로 이해된다.
- [0043] 실시예 1
- [0044] 초기에 200명의 환자를 스크리닝하였다. 연구 기준을 충족하는 30명의 피검체에게 동의를 받았다. 9명의 피검체는 본 연구에 동의를 받기 전에 고혈당 수준(고혈당증)을 지니고 있었다.
- [0045] 고혈당 수준 (고혈당증)은 2회의 별도의 기회에서 126 mg/dl 이상의 공복 혈장 혈당 수준으로서 정의된다. 환자의 평균 연령은 62세였으며, 환자의 중간 연령은 60세였다. 6명의 환자는 여성이었으며, 3명의 환자는 남성이었다. 5명의 환자는 50세 내지 60세이었으며, 4명의 환자는 60세 이상이었다.
- [0046] 본 연구에서 환자에게 티로신 하이드록실라제 억제제 (즉, α-메틸-DL 티로신), 멜라닌 프로모터 (즉, 멜라노탄 II), p450 3A4 프로모터 (즉, 5,5-디페닐히단토인), 및 류신 아미노펩티다아제 억제제 (즉, N-[(2S,3R)-3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부티릴]-L-류신)가 포함된 치료제를 투여하였다. 이러한 화합물을 6주 동안 1주에 각각 5일 투여하였고, 매주 사이클 사이에 1 또는 2일 동안 투여하지 않았다. 혈당 수준을 모든 피검체에 대해 격주로 모니터링하였다. 일일 혈당 시험 이후 2주마다 실험실 혈당 시험에 의해 혈당 수준을 결정하였다.
- [0047] 대략 2 내지 4주 후에, 9명 모든 피검체는 2회의 별도의 기회에 125 mg/dl 이하의 공복 혈장 혈당 수준으로서 정의되는 정상 혈당 수준을 갖는다.
- [0048] 전반적으로, 상기 주지된 치료는 피검체에 의해 잘 용인되었으며, 치료와 관련된 이상 반응이 나타내지 않았으며, 반응은 치료 100%로 기록되었다.