



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0121785  
(43) 공개일자 2019년10월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 38/08 (2019.01) A61K 35/741 (2014.01)  
A61P 1/00 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 38/08 (2019.01)  
A61K 35/741 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7026186
- (22) 출원일자(국제) 2018년02월12일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년09월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/017813
- (87) 국제공개번호 WO 2018/148655  
국제공개일자 2018년08월16일
- (30) 우선권주장  
62/457,279 2017년02월10일 미국(US)

- (71) 출원인  
이노베이트 바이오파마슈티컬스, 인코포레이티드  
미국, 노스캐롤라이나 27615, 롤리, 스위트 120,  
8480 허니커트 로드
- 노쓰 캐롤라이나 스테이트 유니버시티  
미합중국 노쓰 캐롤라이나주 27606, 칼레이, 세컨  
드 플로어, 메인 캠퍼스 드라이브 1021
- (72) 발명자  
마단 제이  
미국, 노스 캐롤라이나 27615, 롤리, 스위트 120,  
8480 허니커트 로드, 이노베이트 바이오파마슈티  
컬스, 인코포레이티드 내
- 브리크스라거 앤소니  
미국, 노스 캐롤라이나 27607, 롤리, 1060 윌리엄  
무어 드라이브, 노스 캐롤라이나 스테이트 유니버  
시티, 컬리지 오브 베테리너리 메디슨 내
- (74) 대리인  
손민

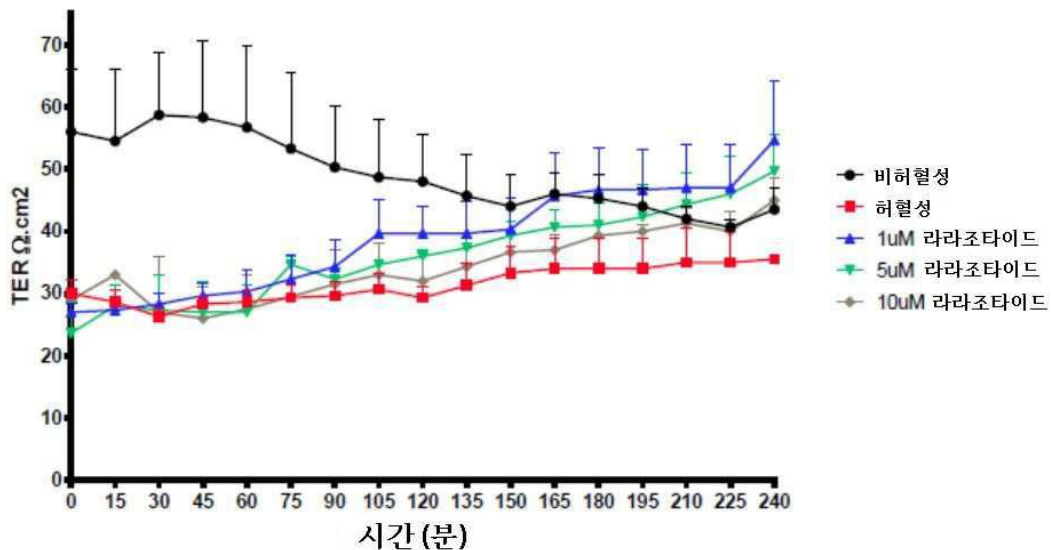
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 장 상피의 투과성과 관련된 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 장 장벽 기능장애 및 증가된 장 투과성과 관련된 장애를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 본 발명은 유효량의 라라조타이드 또는 라라조타이드 유도체가 필요한 대상체에 또는 환자에게 이를 투여하는 단계를 수반한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61P 1/00* (2018.01)

*A61P 1/16* (2018.01)

*A61P 31/04* (2018.01)

*A61P 9/10* (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

피사성 소장결장염(necrotizing enterocolitis: NEC)을 갖거나 또는 이의 위험에 있는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 라라조타이드(larazotide) 또는 라라조타이드 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 2

허혈성 장 병태를 갖는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 라라조타이드 또는 라라조타이드 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 3

패혈증을 갖거나 또는 이의 위험에 있는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 라라조타이드 또는 라라조타이드 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 4

비알코올성 지방간 질환(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD), 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis: NASH) 및 간경화증(예를 들어, 알코올 간경화증)으로부터 선택된 간 병태를 갖거나 또는 이의 위험에 있는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 라라조타이드 또는 라라조타이드 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 NEC는 I기, II기 NEC, III기 NEC 또는 진행된 NEC인, 치료 방법.

#### 청구항 6

제2항에 있어서, 상기 대상체는 허혈성 결장염 또는 장염전증을 갖는, 치료 방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 허혈성 결장염은 경증 내지 중등증인, 치료 방법.

#### 청구항 8

제6항에 있어서, 상기 허혈성 결장염은 중증인, 치료 방법.

#### 청구항 9

제4항에 있어서, 상기 대상체는 간염, 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성, 고글리세라이드혈증, 리보단백질결손증, 당원병, 웨버-크리스찬병, 월만병, 임신성 급성 지방간 및 지질영양이상증으로부터 초래된 지방간 질환을 갖는, 치료 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 라라조타이드 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 라라조타이드 유도체 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함하는, 치료 방법.

**청구항 12**

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 라라조타이드 또는 유도체는 지속 방출 또는 제어 방출 제형으로 투여되는, 치료 방법.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 상기 지속 방출 또는 제어 방출 제형은 적어도 약 2시간의 과정에 걸쳐 0.5 내지 약 5mg의 라라조타이드 또는 유도체를 방출하는, 치료 방법.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 지속 방출 또는 제어 방출 제형은 적어도 1mg의 라라조타이드 또는 유도체를 함유하는, 치료 방법.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 상기 지속 방출 또는 제어 방출 제형은 모의 장액(simulated instestinal fluid)에 적어도 210분의 노출에 걸쳐 라라조타이드 또는 유도체를 방출하는, 치료 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 라라조타이드 또는 유도체를 포함하는 조성물이 소장에 투여되는, 치료 방법.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 라라조타이드 또는 유도체는 십이지장, 공장 및 회장 중 하나 이상에서 방출되는, 치료 방법.

**청구항 18**

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 라라조타이드 또는 유도체는 횡행결장, 하행 결장, 상행 결장, S상 결장 및 맹장 중 하나 이상에서 방출되는, 치료 방법.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 라라조타이드 또는 유도체를 포함하는 조성물이 1일 1회 초과로 투여되는, 치료 방법.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 항생제 요법을 투여하는 단계를 더 포함하는, 치료 방법.

**청구항 21**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 항바이러스 요법을 투여하는 단계를 더 포함하는, 치료 방법.

**청구항 22**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 프로바이오틱을 투여하는 단계를 더 포함하는, 치료 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 우선권

[0002] 본 출원은 미국 가출원 특허 제62/457,279호에 대한 우선권 및 유익을 주장한다.

[0003] 본 발명의 기술분야

[0004] 본 발명은 장 장벽 기능장애와 관련된 질환 및 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

**배경 기술**

[0005] 장 상피는 위장(GI)관의 소장 및 대장의 내강 표면을 형성하는 세포층이며, 외부 환경과 내적 환경 사이의 가장 큰 계면(400m<sup>2</sup> 초과)을 나타낸다. 장 상피는 2가지의 중요한 기능을 가진다: 영양소를 흡수하는 것 및 해로운 환경 물질, 예컨대, 박테리아, 바이러스, 독소 및 식품 알레르겐에 대한 장벽을 제공하는 것.

[0006] 장 상피의 장벽 특성은 밀착연접으로서 알려진 전문화된 혈장막 구조에 의해 조절된다. 밀착연접에서의 변경은 장 장벽 기능의 붕괴 및 증가된 장 투과성을 초래할 수 있다. 무손상 장 장벽은 병원균, 항원, 내독소 및 다른 전염증 물질의 신체 내로의 침투를 방지하는 반면, 장 붕괴는 그들의 유입을 허용하는데, 이는 국소 또는 전신 염증 및 질환을 촉발시킬 수 있다.

[0007] 따라서, 질환을 치료하고, 개선시키며, 진행을 늦추기 위한 장 장벽 기능장애에 대한 효과적인 치료에 대한 필요가 있다.

**발명의 내용**

[0008] 본 발명은 장 장벽 기능장애 및 증가된 장 투과성과 관련된 장애를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 본 발명은 손상된 장 상피를 회복시키기 위해 그리고/또는 질환을 촉발시키거나 또는 악화시킬 수 있는 장 누수를 감소시키기 위해 유효량의 라라조타이드(larazotide) 또는 라라조타이드 유도체가 필요한 대상체 또는 환자에게 이들을 투여하는 단계를 수반한다.

[0009] 장 장벽 기능장애 및 증가된 장 투과성은 장 장애, 예컨대, 소장결장염(예를 들어, 괴사성 소장결장염), 허혈성 결장염뿐만 아니라 패혈증 및 비알코올성 지방간 질환(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD), 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis: NASH) 및 간경화증(예를 들어, 알코올 간경화증)을 포함하는 간 질환의 범위에 있는 다양한 질환과 관련될 수 있다.

[0010] 다양한 실시형태에서, 유효량의 라라조타이드 또는 라라조타이드 유도체는 괴사성 소장결장염 또는 허혈성 결장염을 갖거나 또는 이의 위험에 있는 대상체에게 투여된다. 라라조타이드 또는 라라조타이드 유도체에 의한 치료 시, 장 장벽 기능의 개선은 질환 증상의 개선에 의해 얻어질 수 있다.

[0011] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 간 질환의 치료를 제공한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 대상체는 비알코올성 지방 간질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 지방간 질환을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 장 장벽 기능의 개선은 독소, 예컨대, 순환에 유입되고 궁극적으로 질환을 악화시키거나 또는 질환 진행을 촉진시킬 수 있는 LPS의 양을 제한한다.

[0012] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 경쟁적 저해제로서 작용할 수 있는 비활성 단편의 축적을 피하는 지속 방출 또는 제어 방출 제형을 포함하는, 라라조타이드 또는 이의 유도체를 포함하는 약제학적 조성물을 수반한다. 예를 들어, 지속 방출 제형은 적어도 약 2시간의 과정에 걸쳐 약 0.5 내지 약 5mg의 라라조타이드를 전달하고/하거나 기능적으로 방출시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은, 예를 들어, 모의 장액(simulated intestinal fluid)을 이용하여 결정될 수 있는 바와 같이 적어도 3시간의 과정에 걸쳐 적어도 1mg의 라라조타이드를 방출한다.

[0013] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 정제, 알약, 펠릿 및 캡슐을 포함하고, 그리고 펩타이드-코팅된 입자, 액체, 에멀션 또는 겔을 함유하는 캡슐을 포함하는, GI에 대한 경구 전달을 위한 다양한 제형에서 라라조타이드 또는 이의 유도체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 지연 방출 입자, 겔 또는 다른 생분해성 기질을 함유하는 캡슐을 포함한다.

[0014] 일부 실시형태에서, 환자는 일부 실시형태에서 라라조타이드 치료에 의해 상승작용하는 부가적 요법을 받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 라라조타이드 치료와의 상승작용 방식에서 연관된 장내 세균 불균형(dysbiosis)을 개선시킬 수 있는 항박테리아제, 예컨대, 항생제, 항바이러스제 및/또는 프로바이오틱이다.

[0015] 본 발명의 다른 양상 및 실시형태는 다음의 상세한 설명으로부터 명확할 것이다.

**도면의 간단한 설명**

[0016] 도 1은 라라조타이드 단독으로 처리한 허혈성-손상 조직이 비처리 허혈성 조직에 비해 TER의 회복에서 용량-의

존적이고 유의한(P<0.05) 증가를 나타내었다는 것을 도시한 도면.

도 2는 라라조타이드 단독으로 처리한 허혈성-손상 조직이 비처리 허혈성 조직에 비해 TER의 회복에서 용량-의존적이고 유의한(P<0.05) 증가를 나타내었다는 것을 보여주는 추가적인 용량 반응 연구를 도시한 도면.

도 3 및 도 4는 라라조타이드의 효과가 GVLVQPG(서열번호 2) 및 VLVQPG(서열번호 3)로 차단되었다는 것을 도시한 도면.

도 5는 장벽 기능의 라라조타이드-유도 회복이 또한 회복 조직에 걸친 지질다당류 투과성의 감소와 연관된다는 것을 도시한 도면.

도 6은 라라조타이드로 처리한 조직에서 밀착연접 밀봉 단백질 오클루딘(occludin)의 증가된 국소화를 도시한 도면.

도 7a는 허혈성 및 비허혈성 조직에서 기공(누수)-형성 밀착 연접 단백질 클라우딘 2를 나타낸 도면. 도 7b는 라라조타이드로 처리한 조직에서 기공(누수)-형성 밀착 연접 단백질 클라우딘 2를 나타낸 도면.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0017] 본 발명은 장 장벽 기능장애 및 증가된 장 투과성과 관련된 장애를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 본 발명은 유효량의 라라조타이드 또는 라라조타이드 유도체가 필요한 대상체에 또는 환자에게 이를 투여하는 단계를 수반한다.

[0018] 장 장벽 기능장애 및 증가된 장 투과성은 장 장애, 예컨대, 소장결장염(예를 들어, 괴사성 소장결장염), 허혈성 결장염뿐만 아니라 패혈증 및 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH) 및 간경화증(예를 들어, 알코올 간경화증)을 포함하는 간 질환의 범위에 있는 다양한 질환과 관련될 수 있다.

[0019] 일부 실시형태에서, 본 발명은 괴사성 소장결장염(NEC)의 치료를 제공한다. 괴사성 소장결장염은 미숙아에서 주로 보이는 의학적 상태이며, 점막 손상으로부터 전층 괴사 및 천공 범위의 장 내벽에 대한 다양한 손상을 특징으로 한다. 괴사성 소장결장염의 존재 및 중증도는 문헌[Bell et al., *J. Ped. Surg.*, 15:569 (1980)]의 병기 시스템을 이용하여 등급화된다:

- I 기
  - 전신 징후 - 체온 불안정, 기면, 무호흡, 느린맥
  - 위장 징후- 섭식불량, 증가된 위관전 잔여물,
  - (의심되는 NEC) 구토(잠혈에 대해 담즙성 또는 검사 양성일 수 있음), 경증의 복부 팽만, 대변 내 잠혈(균열 없음)
  - 비특이적 또는 정상 방사선학적 징후
  
- II 기
  - 상기 징후 및 증상 + 지속적 잠재성 또는 총 위장 출혈, 뚜렷한 복부 팽만
  - 장폐색증, 소장 분리(장벽 내 부종 또는 복막액), 변화없는 또는 지속적인 "뻣뻣한" 장 루프, 장 기종, 문맥 가스와 함께 상당한 장 팽창을 나타내는 복부 방사선 사진
  - (분명한 NEC)
  - (NEC) • 실험실 변화(혈소판 감소증, 대사성 산증)
  
- III 기
  - 상기 징후 및 증상 + 활력 징후의 악화, 패혈성 쇼크의 증거, 또는 뚜렷한 위장출혈, 저혈압, 현저한 복부팽만, 복막염
  - II 기에 대해 열거된 소견에 추가로 기복증을 나타내는 복막 방사선 사진
  - (진행된 NEC) • 추가적인 실험실 변화(대사 및 호흡성산증, 파종성 혈관 내 응고)

[0020] 다양한 실시형태에서, 유효량의 라라조타이드 또는 라라조타이드 유도체는 1기 NEC(NEC로 의심), 또는 II기

NEC, 또는 III기 NEC 또는 진행된 NEC를 갖는 대상체에게 투여된다. 유효량의 라라조타이드 또는 라라조타이드 유도체에 의한 치료 시, 장 장벽 기능의 개선은 질환 증상의 개선에 의해 얻어질 수 있다.

- [0022] 일부 실시형태에서, 본 발명은 연관된 쇼크, 패혈증, 장 내 혈병 형성 및 장 염전증을 포함하는 허혈성 장 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 허혈성 결장염은 대장의 염증 및 손상이 부적절한 혈액 공급으로부터 초래되는 의학적 병태이다. 허혈성 결장염은 노인에서 더 큰 빈도로 일어난다. 감소된 혈류의 원인은 전신 순환(예를 들어, 저혈압) 또는 국소 인자, 예컨대, 혈류 또는 혈병의 협착을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 경증 내지 중등증의 허혈성 결장염, 또는 다른 실시형태에서 중증의 허혈성 결장염을 가진다.
- [0023] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 간 질환의 치료를 제공한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 대상체는 비알코올성 지방 간질환(NAFD), 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 간염으로부터 초래되는 지방간 질환을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 지방간 질환, 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성, 고글리세라이드혈증, 리보단백질결손증, 당원병, 웨버-크리스찬병, 월만병, 임신성 급성 지방간 및 지질영양이상증을 가진다. 일부 실시형태에서, 장 장벽 기능의 개선은 독소, 예컨대, 순환에 유입되고 궁극적으로 질환을 악화시키거나 또는 질환 진행을 촉진시킬 수 있는 LPS의 양을 제한한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 NASH를 가진다.
- [0024] 실시형태에서, 본 발명은 NAFLD를 갖는 환자에 대한 치료를 제공한다. NAFLD는 알코올 남용의 부재하에 생기는 질환의 범주를 나타낸다. 이는 지방증(간에서의 지방)의 존재를 특징으로 하며, 대사 증후군(비만, 당뇨병 및 고글리세라이드혈증을 포함)의 간 징후를 나타낼 수 있다. NAFLD의 중증도는 상대적으로 양성의 단리된 대부분 대수포성의 지방증(즉, 비알코올성 지방간 또는 NAFL)으로부터 비알코올성 지방간염(NASH)까지의 범위이다. NASH는 지방증, 세포학적 풍선화(cytological ballooning), 산재된 염증 및 세포주위 섬유증의 조직학적 존재를 특징으로 한다. NASH로부터 초래되는 간 섬유증은 간경화증 또는 간부전으로 진행될 수 있고, 일부 예에서 간세포암종을 야기할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 본 명세서에 기재된 임의의 증상(예를 들어, 간경화증 또는 간섬유증)을 포함하는 NAFLD 또는 NASH의 하나 이상의 증상을 감소시키거나, 개선시키거나 또는 제거한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 NAFLD 또는 NASH의 간세포암종으로의 진행을 방지하거나 또는 늦춘다.
- [0025] 일부 실시형태에서, 본 발명은 간염을 갖는 환자의 치료를 제공한다. 예시적인 실시형태에서, 간염은 바이러스, 알코올, 약물 등에 의해 야기될 수 있다. 실시형태에서, 본 발명은 A형 간염, B형 간염, 간염 C형 간염, D형 간염 또는 E형 간염을 갖는 환자의 치료를 제공한다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 알코올성 간염의 치료를 제공한다. 추가 실시형태에서, 본 발명은 자가면역 간염의 치료를 제공한다. 간염의 증상은 피로, 감기-유사 증상, 진한 소변, 묽은 대변, 복부 통증, 식욕 부진, 설명할 수 없는 체중감소 및 황달을 포함한다. 만성 간염은 또한 간경화증 및 간세포암종과 연관된다. 다양한 실시형태에서, 본 발명의 방법은 본 명세서에 기재된 임의의 증상을 포함하는 간염의 하나 이상의 증상을 감소시키거나, 개선시키거나 또는 제거한다.
- [0026] 일부 실시형태에서, 대상체는 패혈증을 갖거나 또는 패혈증의 위험에 있다. 패혈증은 감염에 대한 신체 반응이 그 자신의 조직 및 기관에 대한 손상을 야기할 때 생기는 생명을 위협하는 병태이다. 장 장벽 기능의 개선은 순환에 유입되고 궁극적으로 질환을 악화시킬 수 있는 박테리아 및 독소의 양을 제한한다.
- [0027] 다양한 실시형태에서, 본 발명의 방법은 인간 대상체를 포함하는 포유류 대상체를 치료하는 데 유용하다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 소아 인간 대상체의 치료(피사성 소장결장염의 예방 또는 치료를 포함)에 관한 것이다. 다양한 실시형태에서, 소아 인간 대상체는 약 1주령 내지 약 12세일 수 있다. 일부 실시형태에서, 소아 대상체는 피사성 소장결장염에 걸릴 수 있는 영아, 예컨대, 미숙아이다. 일부 실시형태에서, 미숙아는 37주 미만의 체태기간에 태어난다. 다른 실시형태에서, 소아 대상체는 만삭 영아, 예를 들어, 약 37주 이후의 체태기간에 태어난 영아이다. 일부 실시형태에서, 소아 대상체는 산전 질식, 쇼크, 패혈증 또는 선천성 심장병 중 하나 이상을 나타낼 수 있다. 다양한 실시형태에서, 소아 대상체는 저 출생체중을 가진다.
- [0028] 다른 실시형태에서, 본 발명의 방법은 허혈성 장 병태(예를 들어, 허혈성 결장염), 패혈증 또는 간 질환의 치료를 포함하는, 노인 인간 대상체를 비롯한 성인 인간 대상체의 치료에 관한 것이다.
- [0029] 다양한 실시형태에서, 본 발명의 방법은 라라조타이드 또는 이의 유도체를 이용하여 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 라라조타이드는 위장관(GI)에서 밀착연접 무결성을 촉진시키는 펩타이드 제제이다. 라라조타이드는 아미노산 서열: Gly Gly Val Leu Val Gln Pro Gly(서열번호 1)을 가지며, GI의 병에 걸린 부분(예를 들어, 소장 및/또는 대장)에서 전신성 또는 표적화된 방출을 위해 제형화될 수 있다. 라라조타이드는 셀리악병 증상의 감소에서, 특히 더 낮은 용량(예를 들어, 0.5mg 용량)에서 유익을 나타내는 것으로 임상 시험에서 나타났다. 본

명세서에 전문이 참고로 편입된 미국 특허 제2016/0022760호 참조. 더 고용량(예를 들어, 1mg 및 2mg 용량)은 활성의 약화 또는 활성이 전혀 없음을 나타내었다. 본 개시내용에 따르면, 내강면의 술가장자리 내에 위치한 아미노펩티다제는 N-말단의 글리신 잔기가 상실된 단편을 포함하는, 라라조타이드-유도 단편을 생성할 수 있는 것으로 여겨진다. 예를 들어, GVLVQPG(서열번호 2) 및 VLVQPG(서열번호 3)는 밀착연접 조절자로서 비활성이다. 게다가, 이들 두 단편이 전장 라라조타이드와 혼합될 때, 활성은 완전히 없어진다. 이들 비활성 라라조타이드 단편의 국소 증강은(과량의 라라조타이드에 기인) 사실 펩타이드의 기능과 경쟁하고 이를 차단할 수 있다. 이는 저용량의 라라조타이드가 경쟁하는 비활성 단편의 저장소를 피함으로써 가장 잘 작동한다는 임상 관찰을 설명한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 제어 방출 또는 지속 방출 제형은 라라조타이드 또는 유도체의 유효성을 증가시키는 데 사용된다.

[0030] 일부 실시형태에서, 활성제는, 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대, 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 라라조타이드 유도체이다. 예를 들어, 유도체는 서열번호 1에 대해 아미노산 결실, 삽입 및/또는 치환으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 변형을 가질 수 있다. 예시적인 라라조타이드 유도체는 본 명세서에 전문이 참고로 편입된 미국 특허 제8,785,374호, 미국 특허 제8,957,032호 및 미국 특허 제9,279,807호에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 유도체는 하나 이상의 비유전적으로 암호화된 아미노산 또는 하나 이상의 (또는 모든) D-아미노산을 가진다. 용어 "라라조타이드" 또는 "라라조타이드 치료"는 밀착연접 무결성을 촉진시키는 라라조타이드 또는 유도체에 의한 치료를 지칭한다.

[0031] 라라조타이드 또는 유도체는 염으로서를 포함하는 염의 적합한 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 라라조타이드 또는 유도체는 아세트산염으로서 투여될 수 있다. 아세트산염 및 염산염을 포함하는 라라조타이드의 염은 본 명세서에 전문이 참고로 편입된 미국 특허 제2013/0281384호에 기재되어 있다. 펩타이드의 염의 약제학적 용이성을 허용 가능한 염, 예컨대, 본 명세서에 전문이 참고로 편입된 문헌[Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) 및 The Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use. P. H. Stahl and C. G. Wermuth (eds.), Verlag, Zurich (Switzerland) 2002]에 열거된 것을 포함하는 대안의 염이 사용될 수 있다.

[0032] 다양한 실시형태에서, 라라조타이드는 지속 방출 또는 제어 방출 제형으로 투여된다. 지속 방출 또는 제어 방출 제형은 경쟁적 저해제로서 작용할 수 있는 비활성 단편의 축적을 피한다. 예를 들어, 제형은 0.5 내지 약 5mg의 라라조타이드 또는 유도체, 또는 약 0.5 내지 약 4mg의 라라조타이드 또는 유도체, 또는 약 0.5 내지 약 3mg의 라라조타이드 또는 유도체, 또는 약 0.5 내지 약 2mg의 라라조타이드 또는 유도체, 또는 약 0.5 내지 약 1mg의 라라조타이드 또는 유도체를 전달하고/하거나 기능적으로 방출할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 지속 방출 또는 제어 방출 제형은 적어도 1mg 또는 적어도 2mg의 라라조타이드 또는 유도체를 함유한다. 예를 들어, 제형은 약 1mg 내지 약 5mg의 라라조타이드 또는 유도체, 또는 약 1mg 내지 약 3mg의 라라조타이드 또는 유도체를 함유할 수 있다.

[0033] 지속 또는 제어 방출 제형은 적어도 약 2시간의 과정에 걸쳐, 또는 적어도 약 2.5시간의 과정에 걸쳐, 또는 적어도 약 3시간의 과정에 걸쳐, 또는 적어도 약 4시간의 과정에 걸쳐, 또는 적어도 약 5시간의 과정에 걸쳐 펩타이드를 기능적으로 방출할 수 있다. 용어 "기능성 방출"은 펩타이드가 밀착연접 조립을 촉진시키기 위해 장 상피 세포와 상호작용할 수 있도록 하는 라라조타이드 또는 유도체의 방출을 지칭한다. 다양한 실시형태에서, 라라조타이드는 장액에서 상이한 시간에, 또는 장 내 상이한 위치에서 라라조타이드를 방출하는 복수의 입자로서 제형화된다. 다른 실시형태에서, 제형은 입자, 겔, 에멀션 또는 생분해성 기질로부터의 지속 방출을 포함하는 하나 이상의 위치에서 국소 지속 방출을 제공하는 형태로 라라조타이드를 방출한다. 일부 실시형태에서, 지속 또는 제어 방출 조성물(예를 들어, 펩타이드-함유 입자, 겔, 에멀션 또는 생분해성 기질을 포함)은 모의 장액에 약 5 내지 30분 이내의 노출에서 시작하여 펩타이드를 방출하기 시작하고, 펩타이드의 방출은 모의 장액에 적어도 약 180분 또는 적어도 약 210분 또는 적어도 약 240분 또는 적어도 약 280분의 노출 동안 지속된다. 방출 프로파일은, 예를 들어, 상이한 장 중합체 코팅 및/또는 상이한 두께의 중합체 코팅을 갖는 입자를 이용하여 제조될 수 있다. 예시적인 입자는 본 명세서에 기재되어 있다.

[0034] 일 실시형태에서, 펩타이드를 포함하는 조성물은, 위액에서, 본질적으로 무손상인 채로 있을 수 있거나, 또는 본질적으로 불용성일 수 있다. 위산-저항성 코팅의 안정성은 pH 의존적일 수 있다. pH 의존적인 지연 방출 코팅은 산성 환경(pH 5 이하)에서 실질적으로 안정하고, 중성 내지 알칼리성 환경(pH 5 초과) 근처에서 실질적으로 불안정하다. 예를 들어, 소장에서 발견되는 바와 같이 중성 내지 알칼리성 환경 근처에서 본질적으로 붕괴되거나 또는 용해되는 지연-방출 코팅이 사용될 수 있다. 모의 위액 및 모의 장액의 예는 시액(Test Solutions)의 2005 약전 23NF/28USP에 개시된 것 및/또는 당업자에게 공지된 다른 모의 위액 및 모의 장액, 예를 들어, 효소

없이 제조된 모의 위액 및/또는 장액을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

- [0035] 대안적으로, 지연 방출 코팅의 안정성은 효소-의존적일 수 있다. 효소 의존적인 지연 방출 코팅은 특정 효소를 함유하지 않는 유체에서 실질적으로 안정하고, 효소를 함유하는 유체에서 실질적으로 불안정할 것이다. 지연-방출 코팅은 적절한 효소를 함유하는 유체에서 본질적으로 방해되거나 또는 용해될 것이다. 효소-의존적 제어는, 예를 들어, 장 내 효소, 예컨대, 갈락토만난에 대한 노출에 대해서만 활성 성분을 방출하는 물질을 이용함으로써 초래될 수 있다.
- [0036] 다양한 방법은 라라조타이드 또는 유도체를 관심 대상의 위치에 전달하고/하거나 제형화하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 라라조타이드 또는 유도체는 전신 전달용으로 제형화된다. 다른 실시형태에서, 라라조타이드는 표적화된 전달을 위해 제형화된다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 조성물은 위, 소장, 대장 및 직장(이의 모든 하위 부문을 포함)을 포함하는 위장관에 대한 표적화된 전달을 위해 제형화될 수 있다. 병에 걸린 영역(들)(예를 들어, 십이지장, 공장 및 회장, 횡행결장, 하행 결장, 상행 결장, S상 결장 및 맹장)에서 라라조타이드 또는 유도체의 방출을 표적화함으로써, GI의 다양한 부분에서의 밀착연접 무결성이 개선될 수 있다.
- [0037] 일부 실시형태에서, 조성물은 십이지장, 공장 및/또는 회장 중 하나 이상을 포함하는, 소장에서의 방출을 위해 제형화된다. 대안적으로 또는 추가로, 조성물은 맹장, 상행 결장, 횡행 결장, 하행 결장 및/또는 S상 결장 중 하나 이상을 포함하는 대장에서 방출하도록 제형화된다. 예를 들어, 허혈성 결장염의 치료와 관련된 실시형태에서, 라라조타이드 또는 유도체는 대장에 대한 전달을 포함하도록 제형화될 수 있다.
- [0038] 다양한 실시형태에서, 조성물은 지속-방출 프로파일, 즉, 장기간의 시간에 걸쳐 신체(예를 들어, GI 관)에서 라라조타이드의 느린 방출을 갖도록 제형화될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 조성물은 지연 방출 프로파일을 갖도록(즉, 섭취 시 라라조타이드를 즉시 방출하지 않고; 오히려, 조성물이 위장관에서 저하될 때까지 방출의 연기); 예를 들어, 소장(예를 들어, 십이지장, 공장, 회장 중 하나 이상) 및/또는 대장(예를 들어, 맹장, 결장의 상행, 횡행, 하행 또는 S상 부분, 및 직장 중 하나 이상)에서의 방출을 위해 제형화될 수 있다. 실시형태에서, 약제학적 조성물은, 예를 들어, 본 명세서에 전문이 참고로 편입된 미국 특허 제8,168,594호에 기재된 바와 같은 지연 방출 프로파일을 갖도록 제형화된다.
- [0039] 예를 들어, 라라조타이드 또는 유도체는 십이지장에서 펩타이드를 실질적으로 방출시키기 위해 위액에서는 안정하지만 장액에서는 불안정한 라라조타이드(또는 유도체)-코팅 비드를 함유하는 지연-방출 조성물이 환자의 십이지장, 공장 및 회장에 경구 투약으로서 투여될 수 있다. 조성물은 환자의 공장에서 펩타이드의 방출에 영향을 미치도록 pH-의존적 코팅을 갖는 비드의 제2 집단을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 비드의 제2 집단은 십이지장에서 펩타이드를 방출하는 비드의 약 30분 후에 라라조타이드 또는 유도체를 방출시킨다. 조성물은 환자의 회장에서 펩타이드의 방출에 영향을 미치도록 pH-의존적 코팅을 갖는 비드의 제3 집단을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 비드의 제3 집단은 공장에서 펩타이드를 방출하는 비드의 적어도 약 30분 후에 라라조타이드 또는 유도체를 방출시킨다. 경구 투약 조성물은 캡슐 또는 정제의 형태일 수 있다. 일부 실시형태에서, pH-의존적 코팅은 메타크릴산 및 에틸아크릴레이트의 1:1 공중합체이며, 층의 두께는 각각의 비드의 방출 프로파일을 결정한다. 비드는 하나 이상의 추가적인 코팅, 예컨대, 염기성 코팅, 분리층 및 오버코팅층을 가질 수 있다.
- [0040] 예시적인 경구 투약 조성물에서, 유효량의 라라조타이드(예를 들어, 아세트산염으로서)는 환자의 십이지장에서 라라조타이드 또는 유도체를 방출시킬 수 있는 제1 지연 방출 입자, 및 환자의 공장에서 라라조타이드 또는 유도체를 방출시킬 수 있는 제2 지연 방출 입자, 및 선택적으로 환자의 회장에서 라라조타이드 또는 유도체를 방출시킬 수 있는 제3 지연 방출 입자로 제공된다. 각각의 입자는 코어 입자, 코어 입자 이상으로 라라조타이드 또는 유도체를 포함하는 코팅, 및 라라조타이드 또는 유도체를 포함하는 코팅 외부의 지연-방출 코팅(예를 들어, 아크릴레이트와 메타크릴레이트의 1:1 공중합체)을 가질 수 있다. 제1 지연-방출 입자가 5 초과의 pH를 갖는 모의 장에 약 60분의 노출에 의해 제1 지연 방출 입자에서 적어도 70%의 라라조타이드 또는 유도체를 방출하는 반면; 제2 지연-방출 입자는 5 초과의 pH를 갖는 모의 장에 약 30분 내지 약 90분의 노출에 의해 적어도 70%의 라라조타이드 또는 유도체를 방출시킨다. 제3 지연-방출 입자는 모의 장액에 약 120분 내지 약 240분(예를 들어, 약 120분 내지 약 180분)의 노출에 의해 적어도 70%의 라라조타이드 또는 유도체를 방출시킨다.
- [0041] 결장에 대한 손상이 수반된 일부 실시형태에서, 라라조타이드 또는 유도체는 환자의 결장에 경구 투약, 변형 방출 조성물로서 투여될 수 있다. 다양한 결장 특이적 전달 접근이 이용될 수 있다. 예를 들어, 변형된 방출 제형은, 예를 들어, 전문이 본 명세서에 참고로 편입된 문헌[Li *et al.*, AAPS PharmSciTech (2002), 3(4): 1-9]에 기재된 바와 같은 결장-특이적 약물 전달 시스템(CODES)을 이용하여 제형화될 수 있다. 이러한 시스템에서 약물 방출은 pH-민감성 중합체 코팅과 결합된 결장 미소생물상에 의해 촉발된다. 예를 들어, 제형은 중합체의 3개 층

이 있는 코어 정제로서 설계될 수 있다. 제1 코팅은 산-가용성 중합체(예를 들어, EUDRAGIT E)이며, 외부 코팅은 그 사이에 개재된 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 장벽층과 함께 장용이다. 다른 실시형태에서, 결합 전달은 결합에서 분해하는 특정 중합체, 예를 들어, 펙틴과 함께 라라조타이드 또는 유도체를 제형화함으로써 달성될 수 있다. 펙틴은 추가로 겔화되거나 또는 양이온, 예컨대, 아연 양이온과 가교될 수 있다. 추가적인 결합 특이적 제형은 압력 제어 약물 전달 시스템(예를 들어, 에틸셀룰로스로 제조) 및 삼투 제어 약물 전달 시스템(즉, ORDS-CT)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0042] 다양한 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 GI 관에 라라조타이드 또는 유도체의 효과적이고, 지연된 아직 실질적인 전달을 제공하기 위해 하나 이상의 변형-방출 코팅, 예컨대, 지연-방출 코팅을 사용할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 그것이 소장 또는 대장에 도달할 때까지 라라조타이드 또는 유도체의 방출을 지연시키도록 장용 코팅될 수 있다.

[0043] 실시형태에서, 조성물은 위액에서 본질적으로 무손상인 채로 있을 수 있거나 또는 본질적으로 불용성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 지연 방출 코팅의 안정성은 pH 의존적일 수 있다. pH 의존적인 지연 방출 코팅은 산성 환경(약 5 이하의 pH)에서 실질적으로 안정하고, 중성 내지 알칼리성 환경(약 5 초과와 pH) 근처에서 실질적으로 불안정하다. 예를 들어, 지연-방출 코팅은 소장(예를 들어, 십이지장, 공장 및 회장 중 하나 이상) 및/또는 대장(예를 들어, 맹장, 상행 결장, 횡행 결장, 하행 결장 및 S상 결장 중 하나 이상)에서 발견되는 바와 같은 중성 내지 알칼리성 환경 근처에서 본질적으로 붕괴되거나 또는 용해될 수 있다.

[0044] 일부 실시형태에서, 지연-방출 코팅(지속 방출 및 제어 방출 제형용을 포함)은 산성 환경에서 실질적으로 안정하고 중성 내지 알칼리성 환경 근처에서 실질적으로 불안정한 장용 제제를 포함한다. 실시형태에서, 지연-방출 코팅은 위액에서 실질적으로 안정한 장용 제제를 함유한다. 장용 제제는, 예를 들어, 메타크릴산 공중합체, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 카복시메틸에틸셀룰로스, 및 EUDRAGIT(등록상표)-형 중합체(폴리(메타크릴산, 메틸메타크릴레이트), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트, 셀락 또는 다른 적합한 장용 코팅 중합체의 용액 또는 분산물로부터 선택될 수 있다. EUDRAGIT(등록상표)-형 중합체는, 예를 들어, EUDRAGIT(등록상표) FS 30D, L 30 D-55, L 100-55, L 100, L 12,5, L 12,5 P, RL 30 D, RL PO, RL 100, RL 12,5, RS 30 D, RS PO, RS 100, RS 12,5, NE 30 D, NE 40 D, NM 30 D, S 100, S 12,5, 및 S 12,5 P를 포함한다. 일부 실시형태에서, EUDRAGIT(등록상표) FS 30D, L 30 D-55, L 100-55, L 100, L 12,5, L 12,5 P RL 30 D, RL PO, RL 100, RL 12,5, RS 30 D, RS PO, RS 100, RS 12,5, NE 30 D, NE 40 D, NM 30 D, S 100, S 12,5 및 S 12,5 P 중 하나 이상이 사용된다. 장용 제제는 앞서 언급한 용액 또는 분산물의 조합물일 수 있다.

[0045] 다른 실시형태에서, 지연-방출 코팅은 pH 및/또는 용액 중의 효소의 존재에 관계없이 수용액 중에 있을 때 시간의 함수로서 분해될 수 있다. 이러한 코팅은 수불용성 중합체를 포함할 수 있다. 따라서 수용액 중의 그의 용해도는 pH와 독립적이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "pH 독립적"은 중합체의 물 투과성 및 약제학적 성분을 방출하는 그의 능력이 pH의 함수가 아니고/아니거나 pH에 매우 약간만 의존한다는 것을 의미한다. 이러한 코팅은, 예를 들어, 지속 방출 제형을 제조하기 위해 사용될 수 있다. 적합한 수불용성 중합체는 용액의 pH와 독립적인 수성 매질, 예를 들어, 물에서 실질적으로 불용성인 약제학적으로 허용 가능한 비독성 중합체를 포함한다. 적합한 중합체는, 셀룰로스 에터, 셀룰로스 에스터 또는 셀룰로스 에터-에스터, 즉, 셀룰로스 골격 상에서 일부 하이드록시기가 알킬기로 치환되고 일부는 알칸오일기로 변형된 셀룰로스 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예는 에틸 셀룰로스, 아세틸 셀룰로스, 나이트로셀룰로스 등을 포함한다. 불용성 중합체의 다른 예는 락터, 및 아크릴 및/또는 메타크릴 에스터 중합체, 낮은 4차 암모늄 함량을 갖는 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트의 중합체 또는 공중합체, 또는 이들의 혼합물 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 불용성 중합체의 다른 예는 EUDRAGIT RS(등록상표), EUDRAGIT RL(등록상표), EUDRAGIT NE(등록상표), 폴리비닐 에스터, 폴리비닐 아세탈, 폴리아크릴산 에스터, 부타다이엔 폴리아크릴산 에스터, 부타다이엔 공중합체 등을 포함한다.

[0046] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 안정성은 효소-의존적일 수 있다. 효소 의존적인 지연 방출 코팅은 특정 효소를 함유하지 않는 유체에서 실질적으로 안정하고, 효소를 함유하는 유체에서 실질적으로 불안정할 것이다. 지연-방출 코팅은 적절한 효소를 함유하는 유체에서 본질적으로 붕괴되거나 또는 용해될 것이다. 효소-의존적 제어는, 예를 들어, 장 내 효소에 대한 노출에 대해서만 활성 성분을 방출하는 물질을 이용함으로써 초래될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 조성물의 안정성은 장관 세균에 존재하는 미생물 효소의 존재에 의존할 수 있다. 따라서, 다양한 실시형태에서, 지연-방출 코팅은 장관 세균에 존재하는 미생물 효소에 의해 분해된다. 실시형태에서, 지연-방출 코팅은 소장에 존재하는 박테리아에 의해 분해된다. 다른 실시형태에서, 지연-방출 코팅은 대

장에 존재하는 박테리아에 의해 분해된다.

- [0047] 본 발명은 또한 위장관을 따라서 라라조타이드 또는 유도체의 다회 용량을 방출하는 조성물을 제공한다. 예를 들어, 조성물 및/또는 제형은 장을 따라서 상이한 위치에서, 상이한 시점에서 그리고/또는 상이한 pH에서 라라조타이드 또는 유도체의 다중 용량을 방출할 수 있다. 이러한 제형의 전반적인 방출 프로파일은, 예를 들어, 다중 입자 유형 또는 다중층을 이용하여 조절될 수 있다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 라라조타이드 또는 유도체의 제1 용량은, 예를 들어, 소장(예를 들어, 십이지장, 공장, 회장 중 하나 이상)에서의 방출을 위해 제형화될 수 있는 반면, 제2 용량은, 예를 들어, 대장(예를 들어, 맹장, 결장의 상행, 횡행, 하행 또는 S상 부분 및 직장 중 하나 이상)에서 지연된 방출을 위해 제형화된다. 다양한 실시형태에서, 조성물 및/또는 제형은 장을 따라서 상이한 위치에서, 상이한 시점에서 그리고/또는 상이한 pH에서 라라조타이드 또는 유도체의 적어도 3회의 용량, 적어도 4회 용량 또는 적어도 5회 용량을 방출할 수 있다.
- [0048] 라라조타이드 또는 유도체는 단위 투약 형태(예를 들어, 정제, 캡슐 또는 용액)로 투여될 수 있다. 예를 들어, 라라조타이드 또는 유도체(또는 이의 염)는 약 0.1mg 내지 약 5mg, 또는 약 0.1mg 내지 약 2mg, 또는 약 0.25mg 내지 약 1mg, 또는 약 0.5mg 내지 약 1mg, 또는 약 0.25 내지 약 0.75mg으로 투여될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 단위 용량은 적어도 1mg의 라라조타이드 또는 유도체를 함유하거나, 또는 적어도 1.5mg 또는 적어도 2mg의 라라조타이드 또는 유도체를 함유한다.
- [0049] 본 발명의 소정의 실시형태에 따르면, 라라조타이드 또는 유도체는 GI 밀착연접 무결성을 촉진시키기 위해 1일에 1회 초과로 투여된다. 예를 들어, 라라조타이드 또는 유도체는 1일에 약 2회, 1일에 약 3회, 1일에 약 4회 또는 1일에 약 5회로 투여될 수 있다.
- [0050] 다양한 실시형태에서, 라라조타이드 또는 유도체의 섭생은 장기간 동안 투여된다. 예를 들어, 라라조타이드 또는 유도체의 섭생은 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 8주, 적어도 약 10주 또는 적어도 약 12주 동안 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 라라조타이드 또는 유도체의 섭생은 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 4개월 및 적어도 약 8개월 동안 투여된다. 예를 들어, 라라조타이드 또는 유도체의 섭생은 적어도 약 6개월 동안 투여된다.
- [0051] 일부 실시형태에서, 환자는 일부 실시형태에서 장내 세균 불균형 및/또는 소장 박테리아 과성장을 개선시키는 것을 포함하는 라라조타이드 치료에 의해 상승작용하는 부가적 요법을 받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 항생제 요법이 투여된 다음에 장내 세균 불균형을 관리하기 위해 프로바이오틱 요법이 이어진다.
- [0052] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 항박테리아제, 예컨대, 항생제이다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 항생제는 세팔로스포린 항생제(세팔렉신, 세푸록심, 세파드록실, 세파졸린, 세팔로틴, 세파클러, 세파만돌, 세록시틴, 세프프로질 및 세프트비프롤); 플루오로퀴놀론 항생제(시프로, 레바퀸, 플록신, 테퀸, 아벨록스 및 노르플록스); 테트라사이클린 항생제(테트라사이클린, 미노사이클린, 옥시테트라사이클린 및 독시사이클린); 페니실린 항생제(아목실린, 암피실린, 페니실린 V, 디클록사실린, 카베니실린, 반코마이신 및 메티실린); 모노박탐 항생제(아르트레오남); 및 카바페넴 항생제(에르타페넴, 도리페넴, 이미페넴/실라스타틴 및 메로페넴)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0053] 일부 실시형태에서, 대상체는 항바이러스제를 받는다(바이러스성 감염을 갖는 환자에 대해서 포함함). 예시적인 항바이러스제는 아바카비어, 아사이클로비어, 아데포비어, 암프레나비어, 아타자나비어, 시도포비어, 다루나비어, 델라비르딘, 디다노신, 도코산올, 에파비레즈, 엘비테그라비어, 엠트리시타빈, 엔푸비타이드, 에트라비린, 팜시클로비어 및 포스카넷을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0054] 일부 실시형태에서, 대상체는 프로바이오틱, 선택적으로 다음의 항생제 요법을 받는다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 프로바이오틱은 사카로마이세스 보우라르디(*Saccharomyces boulardii*); 락토바실러스 람노서스(*Lactobacillus rhamnosus*) GG; 락토바실러스 플란타룸(*Lactobacillus plantarum*) 299v; 클로스트리듐 뷰티리쿰(*Clostridium butyricum*) M588; 클로스트리듐 디피실(*Clostridium difficile*) VP20621(비독성 클로스트리듐 디피실 균주); 락토바실러스 카세이(*Lactobacillus casei*), 락토바실러스 아시도필루스(*Lactobacillus acidophilus*)의 조합물(Bio-K + CL1285); 락토바실러스 카세이, 락토바실러스 불가리쿠스(*Lactobacillus bulgaricus*), 스트렙토코커스 써모필루스(*Streptococcus thermophilus*)(악티멜(Actimel))의 조합물; 락토바실러스 아시도필루스(*Lactobacillus acidophilus*), 비피도박테리움 비피둠(*Bifidobacterium bifidum*)(플루라젠 3(Florajen3))의 조합물; 락토바실러스 아시도필루스, 락토바실러스 불가리쿠스 델브루에키(*Lactobacillus bulgaricus delbrueckii*) 하위종 불가리쿠스, 락토바실러스 불가리쿠스 카제이, 락토바실러스 불가리쿠스 플란

타륨(*Lactobacillus bulgaricus plantarum*), 비피도박테리움 롱검(*Bifidobacterium longum*), 비피도박테리움 인판티스(*Bifidobacterium infantis*), 비피도박테리움 브레브(*Bifidobacterium breve*) 및 스트렙토코커스 살리바리우스 하위종 써모필루스(*Streptococcus salivarius subsp.thermophilus*)(VSL#3))의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0055] 실시예

[0056] 장 상피 밀착연접 무결성은 유해한 내강 내용물에 대해 무손상 장 장벽을 유지하는 데 중요하다. 라라조타이드는 상피내 밀착연접의 조립을 용이하게 한다. 상피내 밀착연접이 재조립될 때까지 허혈/재관류 손상에 의해 손상된 돼지 점막은 비정상적으로 투과성이다.

[0057] 본 발명자들은 라라조타이드가 허혈성-손상 돼지 공장에서 장벽 기능의 회복을 향상시키는지의 여부를 평가하였다. 요크셔-교배 돼지 6 내지 8주령을 마취시킨 후에, 중심선 개복 및 장 내강을 결찰시킴으로써 회장 근위에서 시작하는 일련의 10cm 장 루프의 생성이 이어졌다. 45분 동안 치료 루프를 선택하기 위해 국소 장간막 맥관 구조를 결찰시킨 반면, 다른 루프는 비허혈성 대조군으로서 남겨두었다. 후속적으로 루프를 절제하고 나서, 우싱 챔버(Ussing chamber) 내 생체의 인큐베이션을 위한 준비에서 근육층으로부터의 산소화된(95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>) 링거에서 점막 조직을 벗겨내었다. 240분 동안 상피통과 저항성(trans epithelial resistance: TER)을 측정함으로써 조직을 모니터링하였다. 240분 회복 기간의 마지막에, 밀착연접 단백질의 조직학 및 면역형광 평가를 위해 조직을 취하였다.

[0058] 라라조타이드 단독으로 처리한 허혈성-손상 조직은 비처리 허혈성 조직에 비해 TER 회수의 용량 의존적이고 유의한(P<0.05) 증가를 나타내었으며, 최적의 용량은 1-마이크로몰의 라라조타이드이다(도 1 및 도 2).

[0059] 라라조타이드는 1 μM에서 회복을 지속적으로 자극하지만, 0.1 또는 10 μM에서는 자극하지 않는다. 이 효과는 경쟁적 저해제로서 작용하는 라라조타이드 단편의 생성에 기인할 수 있다. 예를 들어, 라라조타이드의 효소는 단편 GVLVQPG(서열번호 2) 및 VLVQPG(서열번호 3)로 차단시켰다(도 3 및 도 4). 이들 단편은 아미노 펩티다제의 존재 하에 장 내강에서 나타나는 첫 번째가 되는 것으로 추정한다.

[0060] 장벽 기능의 라라조타이드-유도 회복은 또한 회복 조직에 걸친 지질다당류 투과성의 감소와 연관되는데(도 5), 이는 LPS-유도 병태, 예컨대, NASH 및 패혈증과 관련된 질환을 갖는 환자에서 유리할 가능성이 있다. 누수 장 점막에 대한 라라조타이드의 메커니즘은 밀착연접 밀봉 단백질 오클루딘의 증가된 국소화(도 6) 및 기공(누수)-형성 밀착연접 단백질 클라우딘 2의 감소(도 7a, 도 7b)에 기반하여 밀착연접에 대한 특정 작용과 관련되는 것으로 나타난다.

[0061] 균등론

[0062] 본 발명이 이의 구체적 실시형태에 관해 기재되었지만, 추가 변형이 가능하고, 본 출원은, 일반적으로, 본 발명의 원칙에 따라, 그리고 본 발명이 속하는 기술 분야 내에서 공지된 또는 관습적 실행 내에서 이루어지는 바와 같은 그리고 첨부하는 청구범위 내에 제시되거나 이에 따르는 본 명세서에서 앞서 언급한 본질적 특징에 적용될 수 있는 바와 같은 본 개시내용으로부터의 이러한 벗어남을 포함하여, 본 발명의 임의의 변형, 용도 또는 적용을 아우르는 것으로 의도된다는 것을 이해할 것이다.

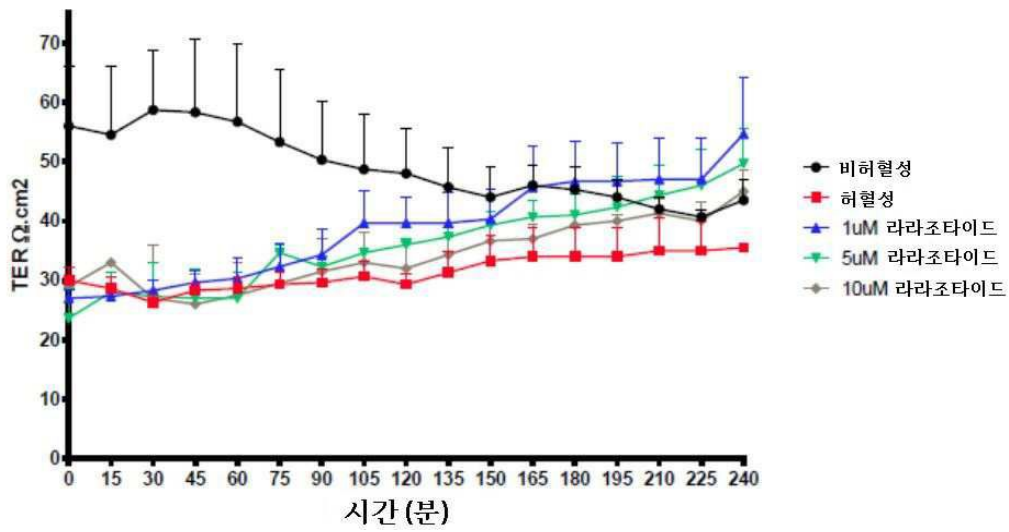
[0063] 당업자는 본 명세서에서 구체적으로 기재되는 구체적 실시형태에 대해 단지 일상적인 실험, 수많은 동등물을 이용하는 것을 인식하거나, 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 동등물은 다음의 청구범위의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0064] 참고에 의한 편입

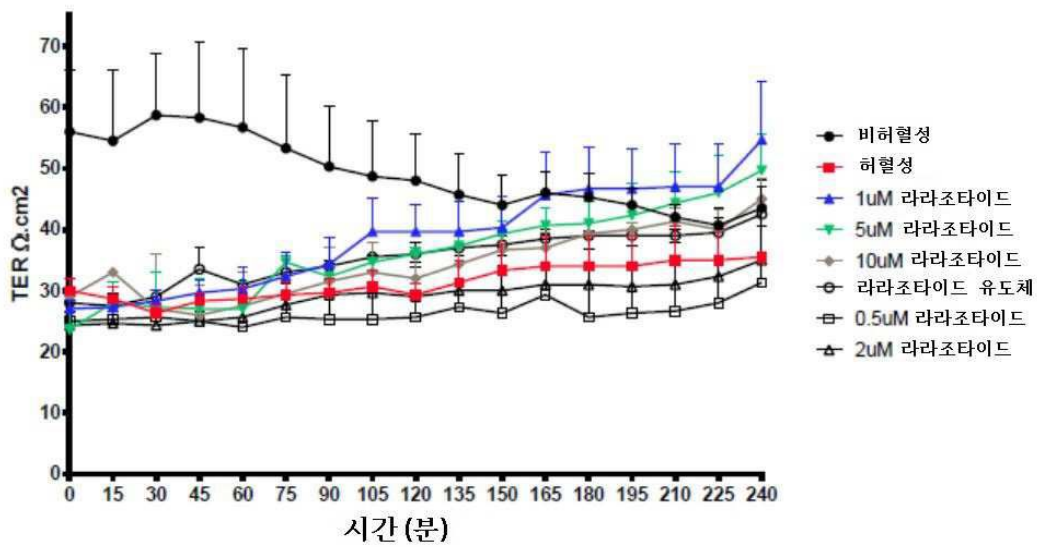
[0065] 본 명세서에 언급된 모든 특허 및 간행물은 본 명세서에 그들의 전문이 참고로 편입된다.

도면

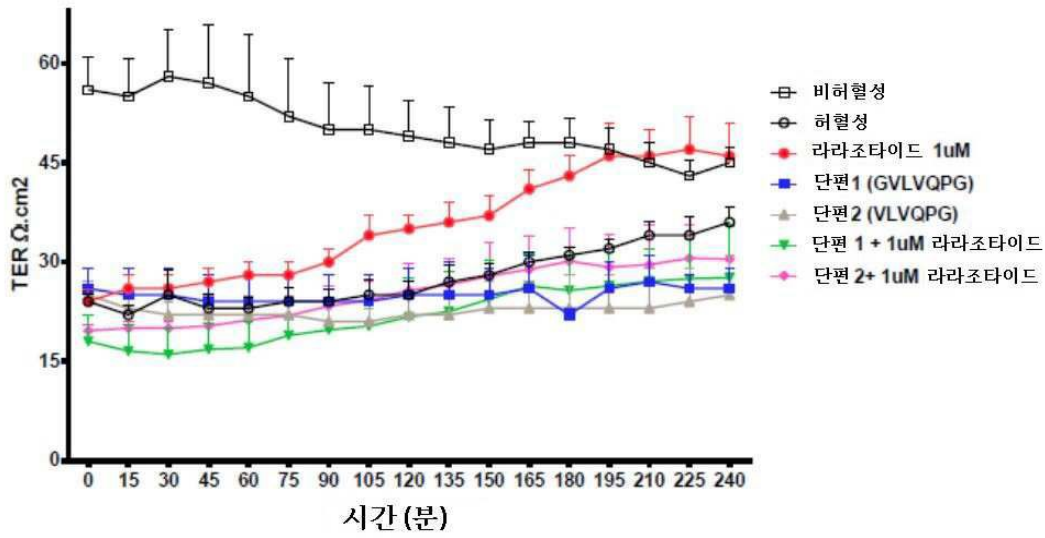
도면1



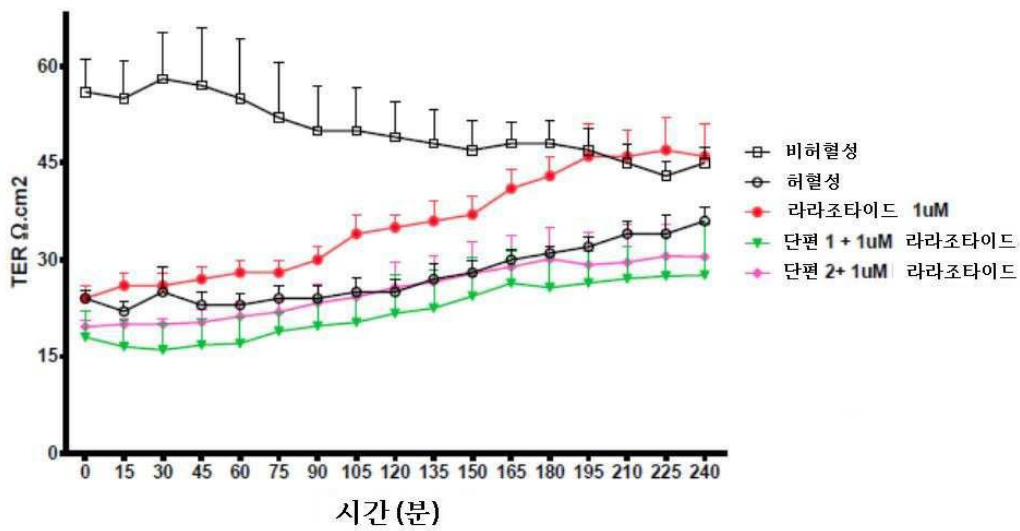
도면2



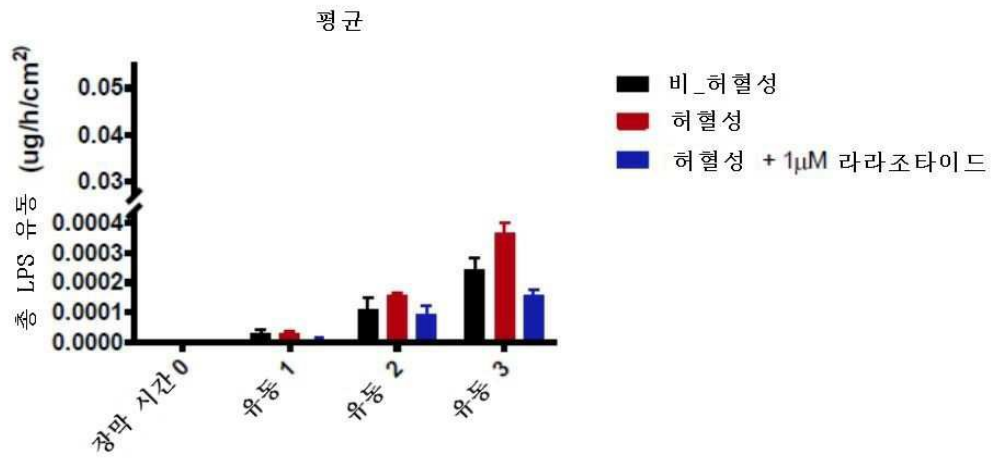
도면3



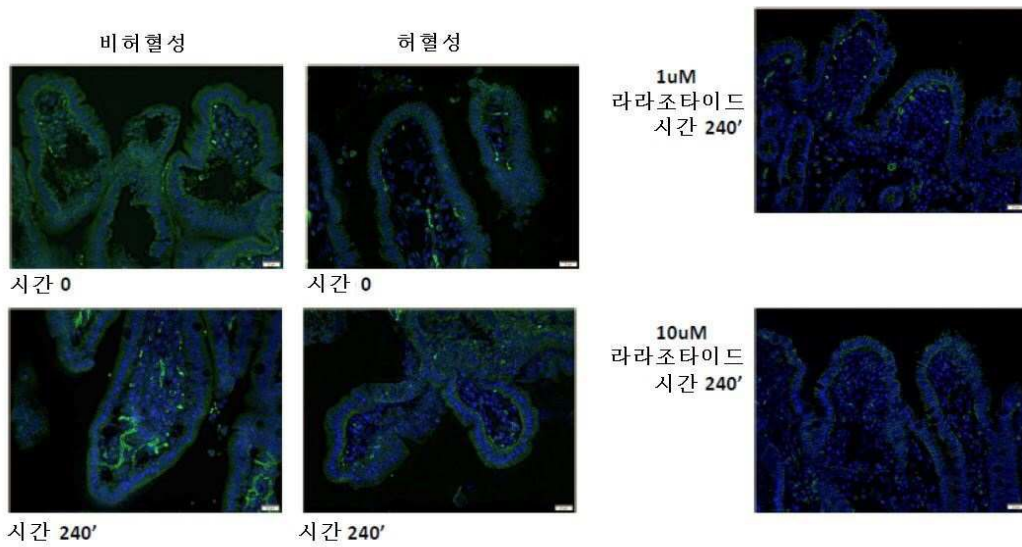
도면4



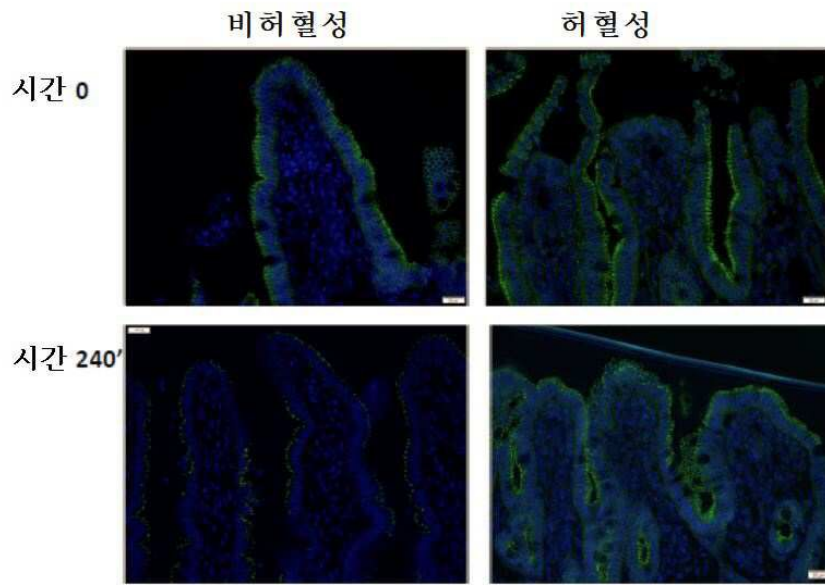
도면5



도면6



도면7a



도면7b

