(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0071586
(43) 공개일자 2011년06월29일

(51) Int. Cl.
A61K 31/155 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-0128199
(22) 출원일자 2009년12월21일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
울산대학교 산학협력단
울산 남구 무거2동 산29
(72) 발명자
조유숙
경기도 성남시 분당구 수내동 파크타운 롯데아파트 129동 1602호
문희범
서울특별시 송파구 가락동 극동아파트 4동 1201호
김태범
서울특별시 서초구 잠원동 한신22차 아파트 338동 1005호
(74) 대리인
특허법인태백

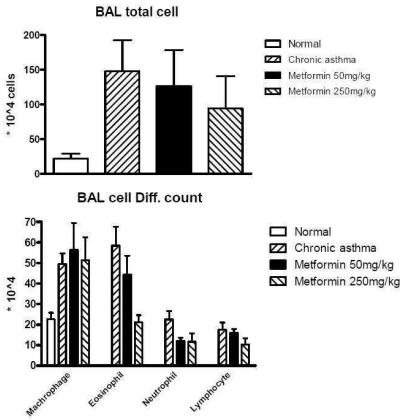
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 메트포르민을 유효성분으로 함유하는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물

(57) 요 약

본 발명은 메트포르민을 유효성분으로 함유하는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물에 관한 것으로, 상기 메트포르민은 만성 천식 기도에 발생하는 기도개형을 효과적으로 방지하고 치료할 수 있어 천식이나 만성기도폐쇄성질환 등의 치료 및 예방에 유용하게 이용될 수 있다.

대 표 도 - 도2



이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 20090086092
부처명 교육과학기술부 한국연구재단
연구관리전문기관
연구사업명 기본연구지원사업(협동)
연구과제명 기관지천식 기도개형의 새로운 치료타겟으로서의 AMPK의 역할연구
기여율
주관기관 울산대학교산학협력단
연구기간 2009년 09월 01일 ~ 2012년 08월 31일

특허청구의 범위

청구항 1

메트포르민 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 메트포르민이 기도개형(airway remodeling)을 억제하는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 상기 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환이 천식, 기관지염, 후두 알레르기, 부비강염 및 만성폐쇄성폐질환(COPD)으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물.

청구항 4

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 항염증제, 기관지 확장제, 항히스타민제, 충혈제거제 및 진해제로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 약물을 추가로 포함하는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물.

청구항 5

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 경구 흡입 또는 비강내 투여 제제인 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 천식이나 만성기도폐쇄성질환 등의 치료 및 예방에 유용하게 이용될 수 있는 메트포르민을 유효성분으로 함유하는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 기관지천식은 소아부터 성인에 이르기까지 전 연령층에 발생하는 기도의 대표적인 만성질환으로 그 유병율이 5% 이상에 달하고 있다. 현재 다양한 항천식 약물의 개발로 천식 증상을 효과적으로 조절할 수 있으나, 천식 기도에 발생하는 기도개형(airway remodeling)을 효과적으로 방지하고 치료할 수 있는 약제는 아직까지 알려진 것이 없다.

[0003] 기도의 점막하 섬유화, 기관지평활근 세포의 증식 및 비대, 기도점액생산세포의 증가 등이 특징인 기도개형은 결국 비가역적인 기도폐쇄와 지속적인 폐기능 감소를 초래하게 되어 천식 환자의 치료에 악영향을 미치게 된다.

[0004] 따라서, 만성천식에서 특히 기도개형을 방지하는 효과가 있는 약물의 개발이 시급한 실정이다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0005] 상기 종래기술의 문제점을 해결하고자 본 발명자는 메트포르민이 만성 기관지 천식 모델에서 효과적으로 기도개형의 다양한 병리학적 요소들의 발생을 억제하는 것을 발견함으로써 본 발명을 완성하였다.

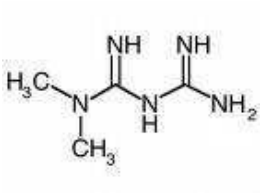
[0006] 따라서, 본 발명의 목적은 메트포르민을 유효성분으로 함유하는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물을 제공하는 데에 있다.

과제 해결수단

[0007] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 메트포르민 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물을 제공한다.

[0008] 상기 메트포르민은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물로서, 당뇨병 치료 특히 제2형 당뇨병 치료에 유용하여 현재 널리 사용되고 있는 약물이다. 본 발명자는 이러한 메트포르민이 만성 천식 기도에 발생하는 기도개형(airway remodeling)을 효과적으로 방지하고 치료할 수 있다는 것을 최초로 발견하였다.

화학식 1

[0009] 

[0010] 또한, 상기 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환으로는 천식, 기관지염, 후두 알레르기, 부비강염 및 만성폐쇄성폐질환(COPD)으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다. 이때, 상기 천식은 내인성(비-알레르기성) 천식 및 외인성(알레르기성) 천식을 모두 포함하며, 경미한 천식, 중간 정도의 천식, 중증 천식, 기관지 천식, 운동 유발성 천식, 직업병 천식, 및 박테리아 감염에 따라 유발된 천식을 비롯하여 유형 또는 기원에 상관없이 모든 천식을 포함한다.

[0011] 또한, 본 발명에 따른 약학조성물은 항염증제, 기관지 확장제, 항히스타민제, 충혈제거제 및 진해제로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 약물을 추가로 포함할 수 있다. 즉, 예를들어, A_{2A} 효능제, A_{2B} 길항제, 항히스타민제, 베타-2 아드레날린 수용체 효능제, 카스파제 억제제, LTB4 길항제, LTD4 길항제, PDE4 억제제, 점액용해제, 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제(matrix metalloproteinase inhibitor; MMPi), 류코트리엔(leukotriene), 항생제, 항-신생물제(anti-neoplastics), 펩타이드, 백신, 엘라스타제(elastase) 억제제 및 소듐 크로모글리케이트(sodium cromoglycate) 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0012] 이러한 화합물들은 메트포르민의 치료 활성의 강화제로서, 또는 메트포르민의 요구 투여량 또는 잠재적인 부작용을 감소시키기 위한 수단으로서 추가로 함유될 수 있다.

[0013] 또한, 본 발명에 따른 약학조성물은 약학조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.

[0014] 본 발명에서 사용가능한 담체, 부형제 또는 희석제로는, 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등을 들 수 있다.

[0015] 상기 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 흡입제, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[0016] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 화합물은 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제한다.

[0017] 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0018] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비

수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0019] 특히, 본 발명에 따른 약학조성물은 경구 흡입 또는 비강내 투여 제제로 사용하는 것이 보다 바람직하다. 경구 흡입 투여를 위한 제제는 정량 흡입기(metered dose inhaler; MDI), 드라이 파우더 흡입기(DPI), 젯트-네블라이저(jet-nebulizer), 초음파 네블라이저 등을 이용하여 액상 또는 분말상의 조성물로서 투여할 수가 있다. 또, 비강내 투여를 위한 제제는 가압식 정량 분무기, 드라이 파우더 분무기, 적하용기 등을 이용하여 액상 또는 분말상의 조성물로서 투여할 수 있다.

[0020] 본 발명의 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물인 액상 또는 분말상의 조성물은 유효성분인 메트포르민에 용제, 기제, 희석제, 충전제, 증량제 등의 액상 또는 분말상의 조성물의 형태를 부여하는 부형제; 용해 보조제, 가용화제, 완충제, 등장화제, 유화제, 계면활성제, 안정화제, 현탁화제, 분산제, 증점제, 활택제, 결합제, 부착 방지제, 분무제 등의 액상 또는 분말상의 형태가 유지되는 것을 돕는 기능을 가지는 보조제; 보존제, 살균제, 방부제, 감미제, 향미제, 방향제, 착색제, 항산화제 등의 사용상의 성질을 개선하는 목적으로 첨가되는 첨가제 등을 필요하게 따라 함유시키고, 통상의 방법에 따라 경비 투여 제제 또는 경구 흡입 투여 제제로서 제조될 수 있다.

[0021] 상기 약학조성물의 유효성분인 메트포르민의 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방을 위한 유효량은 투여경로, 환자의 연령, 성별, 질환의 정도에 따라서 다르지만, 통상 10 내지 1000 ㎍/kg의 양을 일일 1회 내지 수회 투여할 수 있다.

[0022] 본 발명에 따른 약학조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장, 정맥, 근육, 피하, 기관지내 흡입에 의해 투여될 수 있다.

[0023] 한편, 메트포르민은 제2형 당뇨병 치료제로서 현재 시판되는 약물이므로, 그 안전성이 확보되어 있는 약물이다.

효 과

[0024] 본 발명에 따르면, 메트포르민은 만성 기관지 천식 모델에서 효과적으로 기도개형의 다양한 병리학적 요소들의 발생을 억제함으로써 이를 유효성분으로 함유하는 약학조성물을 만성 천식 및 기타 염증성 기도질환(COPD) 등의 치료 또는 예방에 유용하게 사용할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0025] 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 하기에 제시한다. 그러나 이러한 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐 본 발명이 하기의 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0026] **<실시예 1> 만성 천식 모델을 이용한 메트포르민의 기도개형 억제효과 검토**

[0027] 1. 실험동물 및 시약

[0028] 오브알브민(OVA, from chicken egg white, grade V, SIGMA A5503, Proteinase from *Aspergillus melleus*, Type XXIII (SIGMA P4032), 메트포르민, BALB/c 마우스(6주령, 암컷)를 이용하여 실험하였다.

[0029] 2. 실험방법

[0030] 도 1과 같이, OVA 22㎍ + 프로테아제 5㎍을 주 2회씩 8주 동안 비강을 통해 마우스의 기도로 투여하여 만성 천식 모델을 제작하였다. 치료제로서의 메트포르민은 엔토톡신 제거 후 사용하였으며 매 OVA-프로테아제 자극 30분 전에 투여하였다.

[0031] 실험군은 모두 4군으로 아무 처치도 하지 않은 대조군, 만성 천식군, 만성 천식 모델에 메트포르민을 각각 투여한 50mg/kg 메트포르민 처리군 및 250mg/kg 메트포르민 처리군으로 구성하였고 각 군에서 병리조직의 변화를 비교 분석하였다.

[0032] 마지막 투여 후 다음날 whole body plathysmograpy를 이용하여 기도과민증을 측정하였고 enhanced pause (Penh)를 기도과민증의 척도로 이용하였다. 이어 생리식염수로 재관류(reperfusion) 후 폐조직(lung tissue)을 얻어 좌폐는 조직병리검사를 위해 10% 포르말린에 고정하였고 나머지는 단백질, RNA 추출용으로 분리하여 섭씨

-80도에 보관하였다.

[0033] BALF는 hemocytometer를 이용하여 총 세포수를 구하였고, 즉시 cytospin을 한 후 diff quick 염색 후 differential count를 시행하였다.

[0034] 폐조직은 하루 동안 고정시킨 후 섭씨 61도 이하의 온도로 녹인 파라핀을 이용하여 포매한 후 박절기를 사용하여 4㎛ 두께로 박절하여 슬라이드를 제작하였고 폐조직 내 염증소견, 점액발현, 섬유화, 기도평활근의 비후의 발현을 보기 위해 각각 H&E, PAS, Masson-trichrome, a-smooth muscle actin 염색을 수행하였다.

[0035] 3. 실험결과

[0036] (1) 기도과민성은 모든 군에서 큰 차이가 없었다.

[0037] (2) BALF 분석

[0038] 도 2와 같이, BALF 세포 분석에서는 만성 천식 모델에서 기도 염증이 증가함을 확인할 수 있었고, 메트포르민을 투여한 군에서 염증세포들이 감소함을 확인할 수 있었다. 염증세포를 분리하여 카운팅 해 보았을 때는 역시 만성 천식 모델에서 호산구의 침윤이 가장 유의하게 증가하는 경향이 보였고, 메트포르민을 투여한 군에서 다시 감소함을 알 수 있었다.

[0039] 도 3 내지 도 6과 같이, 병리조직 소견에서 만성천식 모델에서 대조군에 비해 염증, 섬유화, 점액발현이 크게 증가함을 알 수 있었고, 메트포르민을 투여한 처리군에서 염증과 섬유화는 감소하는 경향을 보였으나 점액발현은 만성 천식군과 비교하였을 때 차이가 없었다.

[0040] 4. 결론

[0041] 이러한 결과로부터, 메트포르민이 만성 기관지천식 모델에서 효과적으로 기도개형의 다양한 병리학적 요소들의 발생을 억제하는 것으로 관찰되었으며, 따라서 메트포르민은 기도개형을 억제하여 만성 천식 및 기타 염증성 기도질환(COPD)의 치료제로서 효과적일 것으로 판단되었다.

[0042] 이하, 본 발명의 메트포르민을 함유하는 에어로졸 현탁액 제형의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0043] **<제제예 1>**

[0044] 메트포르민 0.08 중량% 및 올레산 0.005 중량%에 총 100 중량%가 되도록 HFA-227을 첨가하여 에어로졸 현탁액을 제조하였다.

[0045] **<제제예 2>**

[0046] 메트포르민 0.04 중량%, 올레산 0.01 중량%, HFA-227 60 중량%에 총 100 중량%가 되도록 HFA-134a를 첨가하여 에어로졸 현탁액을 제조하였다.

[0047] **<제제예 3>**

[0048] 메트포르민 0.04 중량% 및 이소프로필미리스테이트 1.00 중량%에 총 100 중량%가 되도록 HFA-227을 첨가하여 에어로졸 현탁액을 제조하였다.

도면의 간단한 설명

[0049] 도 1은 만성 천식에서 메트포르민의 기도개형 억제 효과를 검토하기 위한 만성 천식 모델을 제작한 개념도이고,

[0050] 도 2는 메트포르민 처리에 따른 BALF의 총세포수 분석 및 분화 수를 나타낸 것이고,

[0051] 도 3은 메트포르민 처리에 따른 H&E 염색 결과이고,

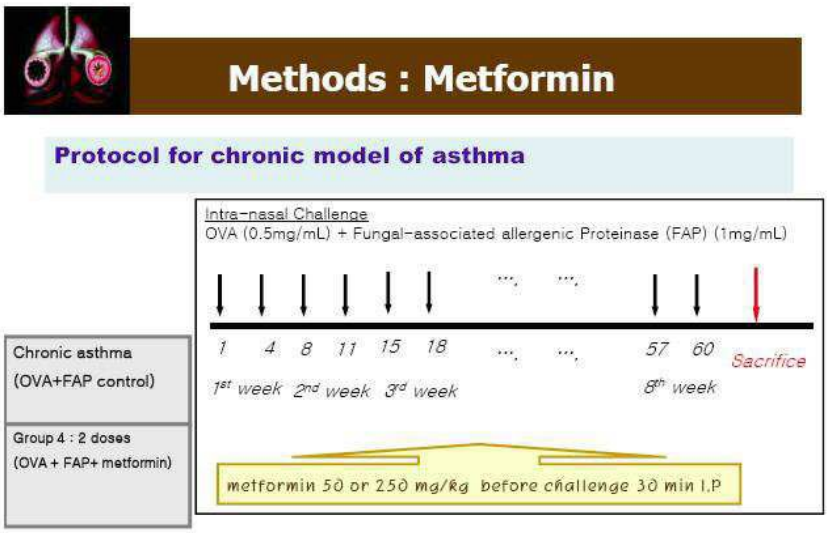
[0052] 도 4는 메트포르민 처리에 따른 점액염색 결과이고,

[0053] 도 5는 메트포르민 처리에 따른 기도 섬유화 염색 결과이고,

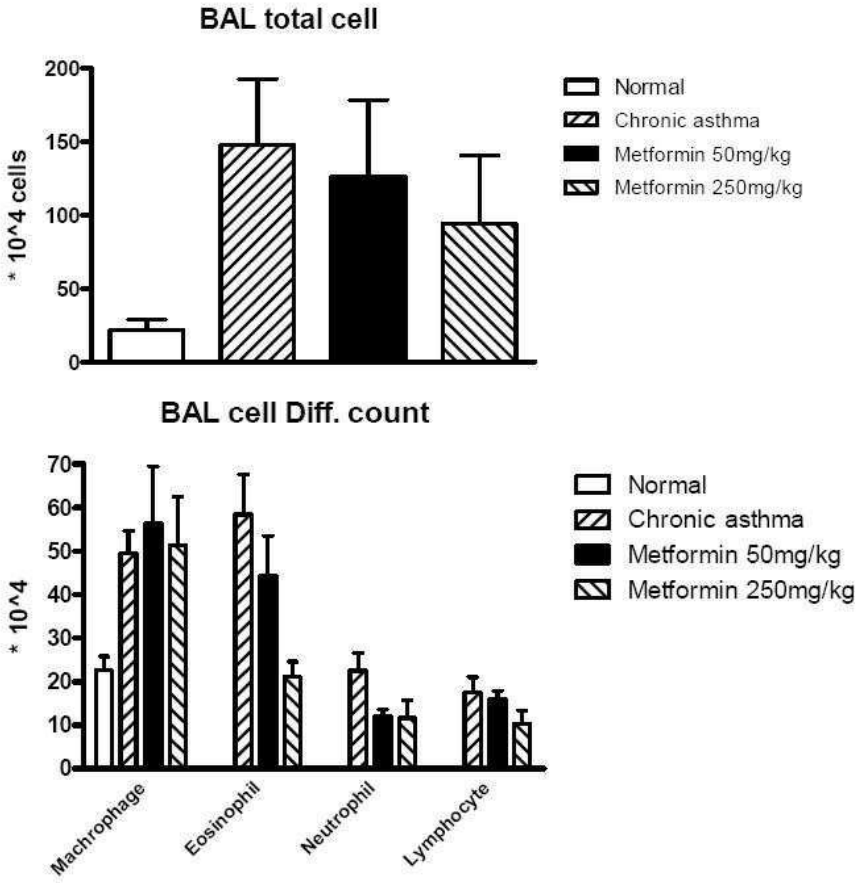
[0054] 도 6은 메트포르민 처리에 따른 기도 평활근 염색 결과이다.

도면

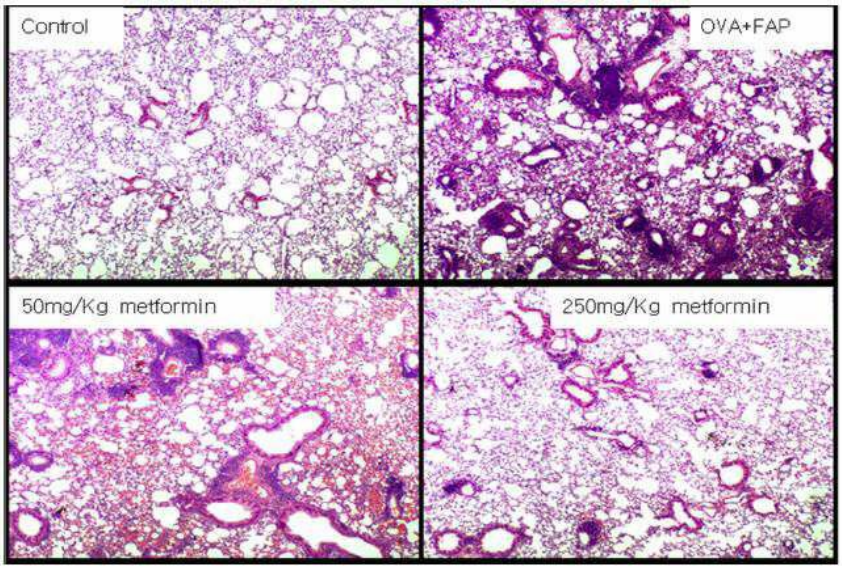
도면1


Methods : Metformin
Protocol for chronic model of asthma
Intra-nasal Challenge
OVA (0.5mg/mL) + Fungal-associated allergenic Proteinase (FAP) (1mg/mL)
1 4 8 11 15 18 57 60
Sacrifice
1st week 2nd week 3rd week 8th week
Chronic asthma
(OVA+FAP control)
Group 4 : 2 doses
(OVA + FAP+ metformin)
metformin 50 or 250 mg/kg before challenge 30 min I.P

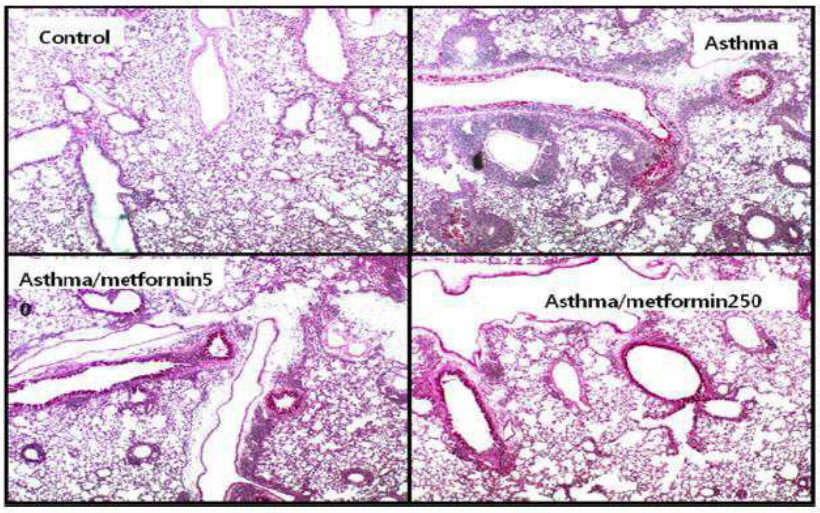
도면2


BAL total cell
* 10^4 cells
200
150
100
50
0
Normal
Chronic asthma
Metformin 50mg/kg
Metformin 250mg/kg
BAL cell Diff. count
* 10^4
70
60
50
40
30
20
10
0
Machrophage
Eosinophil
Neutrophil
Lymphocyte
Normal
Chronic asthma
Metformin 50mg/kg
Metformin 250mg/kg

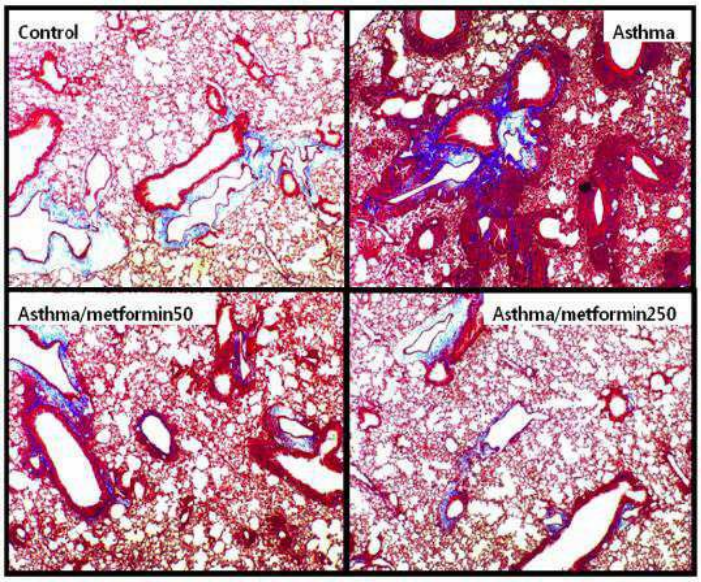
도면3


Control
OVA+FAP
50mg/Kg metformin
250mg/Kg metformin

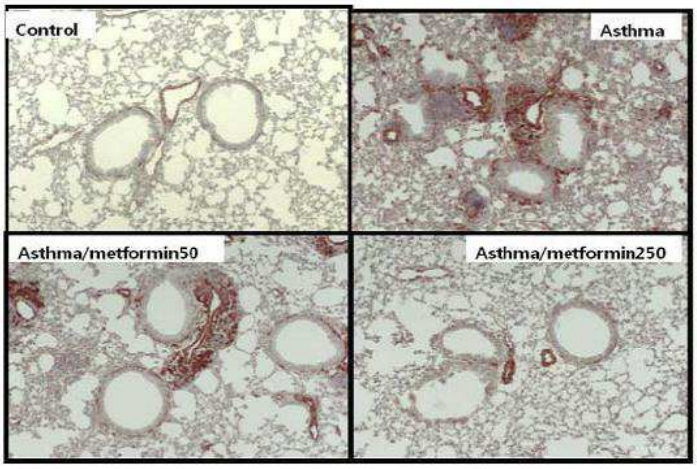
도면4


Control
Asthma
Asthma/metformin5
Asthma/metformin250

도면5


Control
Asthma
Asthma/metformin50
Asthma/metformin250

도면6


Control
Asthma
Asthma/metformin50
Asthma/metformin250