(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0123908
(43) 공개일자 2011년11월16일

(51) Int. Cl.
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 31/155* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-0043389
(22) 출원일자 2010년05월10일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
인하대학교 산학협력단
인천 남구 용현동 253 인하대학교
(72) 발명자
홍순선
경기도 고양시 덕양구 화정동 858
홍상원
인천광역시 중구 신흥동3가 현대 아이파크 103동 1006호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김순웅

전체 청구항 수 : 총 5 항

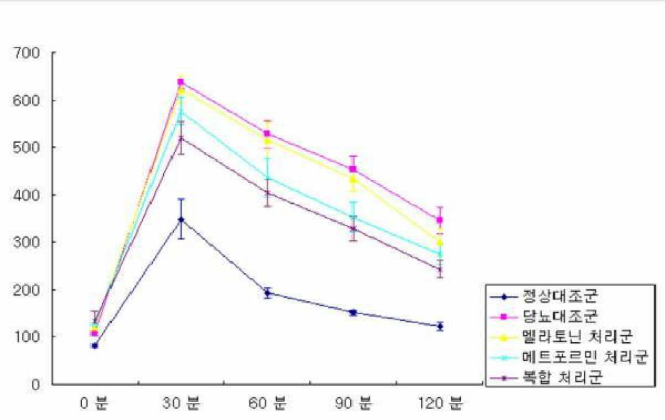
(54) 당뇨병 치료 또는 예방용 조성물

(57) 요 약

본 발명은 메트포르민(metformin)과 멜라토닌(melatonin)을 함유하는 당뇨병의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

본 발명과 같이 메트포르민과 항산화제인 멜라토닌의 병용 투여로 각각의 약제를 단독으로 투여한 경우에 비해 항당뇨 활성이 크게 증가되며, 부작용을 줄일 수 있다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

정경희

경기도 부천시 소사구 괴안동 166-10호 대원맨션 A동 501호

박병희

인천광역시 부평구 삼산동 삼산타운 118동 702호

손미권

충청북도 청원군 낭성면 지산리 49-1

특허청구의 범위

청구항 1

멜라토닌 및 메트포르민을 유효성분으로 하는 당뇨병의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 2

멜라토닌 및 메트포르민을 유효성분으로 하는 당뇨병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 멜라토닌과 메트포르민이 1:1의 몰비로 존재하는 약학적 조성물.

청구항 4

제 2항에 있어서,

약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 5

제 2항에 있어서,

상기 멜라토닌은 100 mg/체중 kg 용량으로, 메트포르민은 100mg/체중 kg 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 메트포르민(metformin)과 멜라토닌(melatonin)을 함유하는 당뇨병의 치료 또는 예방용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 당뇨병은 만성 대사성 질환으로 오랜 시간이 경과함에 따라 혈관장애와 신경, 신장 및 망막 등의 기능이상을 초래하고 이로 인해 생명까지 잃게 하는 질환이다. 당뇨병은 크게 발생하는 기전에 따라 인슐린 의존형 당뇨병(제1형 당뇨병)과 인슐린 비의존형 당뇨병 (제2형 당뇨병)으로 구분된다.

[0003] 인슐린 의존형 당뇨병은 췌장 베타세포가 선택적으로 손상 또는 파괴되어 체내에서 인슐린을 생성하지 못하기 때문에 혈중 포도당을 소비하지 못하여 발병하는 것으로 알려져 있으며, 심한 고혈당증과 케톤산증, 다갈, 다음, 다뇨, 체중감소 및 피로감을 나타낸다. 소아에서 흔히 발생하게 되며, 이의 치료방법은 인슐린의 투여이다.

[0004] 인슐린 비의존형 당뇨병은 당뇨병 환자의 90% 이상을 차지하며 주로 성인에게서 발생한다. 뚜렷한 원인은 규명되지 않았으며 다만 유전적인 요인과 비정상적인 식생활, 스트레스, 운동, 비만, 노화 등과 같은 환경적인 요인에 의한 췌장 베타 세포의 인슐린 분비 저하 또는 간, 근육, 지방 등의 조직에서의 인슐린 저항성 증가가 복합적으로 관련되어 유발되는 것으로 추정되고 있다. 상기 인슐린 비의존형 당뇨병은 일반적으로 인슐린에 대하여

저항성을 나타내며 인슐린의 작용부전으로 인하여 과혈당 상태가 지속되는 것이 보통이다. 만성적 고혈당은 췌장 베타 세포에 손상을 일으켜 세포 사멸을 야기하므로 제2형 당뇨병의 치료를 위해서는 효과적인 혈당의 조절이 매우 중요하다.

[0005] 현재 인슐린 비의존형 당뇨병의 치료법으로는 식사요법, 운동요법, 약물요법 등이 있다. 당뇨병 치료에 사용되고 있는 약물로는 탄수화물의 소화를 제한하여 식후 혈당 조절제로서 알파글루코시데이즈 억제제인 아카보즈, 인슐린분비 촉진제인 설포닐우레아, 레파글리나이드, 나테글리나이드, 그리고 인슐린 저항성 개선제인 비구아니드, PPARδ 아고니스트(agonist)로써 인슐린 작용을 증가시키는 글리타존 계열의 약물이 임상에 적용되고 있다. 하지만 이들은 복부팽만감, 설사, 저혈당, 체중증가 등 그 부작용이 만만치 않아 부작용은 적고 약효는 우수한 경구용 혈당강하제의 개발이 요구되고 있다. 최근에는 복잡한 병인을 가지고 있는 2형 당뇨의 치료를 위해서 이미 서로 다른 작용 기전을 갖는 약물이 복합적으로 사용되고 있다.

[0006] 메트포르민의 혈당조절 기전은 인슐린 분비와는 무관하게 작용하며, 예컨대 간에서 포도당 수송체를 활성화시킨다고 알려져 있다. 메트포르민은 당뇨병 환자의 체중 감소를 유도하고, 혈중 중성지방과 저밀도 지단백의 감소 및 고밀도 지단백의

[0007] 증가 효과를 나타내므로, 인슐린 저항성을 보이는 인슐린 비의존성 당뇨병 환자의 1차 약제로서 사용할 수 있다.

[0008] 현재, 메트포르민은 이의 염산염으로서 글루코파지 (GLUCOPHAGE: 등록상표명, Bristol-Myers Squibb Company)의 정제 형태로 시판되고 있다. 시판되고 있는 글루코파지 정제는 500 mg, 850 mg, 또는 1000 mg의 염산 메트포르민을 함유하고 있으며, 그 투여는 효능 및 내성의 양 측면을 고려하여 하루에 2,550 mg의 최대 요구 용량을 초과하지 않는 범위 내에서 이루어지고 있다.

[0009] 메트포르민의 사용과 관련된 부작용은 복용 환자의 20 내지 30 %에서 나타나는 식욕 감퇴, 복부 팽만감, 구역, 설사 등이며, 대부분 일과성으로 복용 후 2 내지 3주가 지나면 소실되는 경우가 많다. 드물게는 피부 발진과 두드러기 등이 생길 수 있다. 이러한 부작용은 최소 및/또는 지속 용량을 감소시키거나 투약 횟수를 줄일 수 있게 하기 위해 다른 약제와 병용투여하는 방법에 의해 부분적으로 해결될 수 있다.

[0010] 이에 본 발명자는 항산화제인 멜라토닌과 메트포르민을 복합 투여함으로써 각각의 약제를 단독으로 투여한 경우에 비해 항당뇨 활성이 크게 증가되며, 부작용을 줄일 수 있는 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명의 목적은 멜라토닌 및 메트포르민을 함유하는 당뇨병의 예방 또는 치료용 조성물을 제공함을 목적으로 한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 멜라토닌 및 메트포르민을 병용 투여함으로써 당뇨병 치료효과를 상승시킬 수 있는 조성물을 제공함을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0012] 상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 멜라토닌 및 메트포르민을 유효성분으로 하는 당뇨병의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0013] 또한, 본 발명은 멜라토닌 및 메트포르민을 유효성분으로 하는 당뇨병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0014] 상기 약학적 조성물은 멜라토닌과 메트포르민이 1:1의 몰비로 존재하는 것이 바람직하다.

[0015] 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 것이 바람직하다.

[0016] 상기 멜라토닌은 100 mg/체중 kg 용량으로, 메트포르민은 100 mg/체중 kg 용량으로 투여되는 것을 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0017] 본 발명과 같이 메트포르민과 항산화제인 멜라토닌의 병용 투여로 각각의 약제를 단독으로 투여한 경우에 비해 항당뇨 활성이 크게 증가되며, 부작용을 줄일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 멜라토닌과 메트포르민을 병용 투여의 효과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 발명의 일실시예에서는 멜라토닌 및 메트포르민을 유효성분으로 하는 당뇨병의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0020] 또한 본 발명의 일실시예에서는 멜라토닌 및 메트포르민을 유효성분으로 하는 당뇨병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0021] 본 발명에 따른 약학적 조성물인 멜라토닌은 N-아세틸-5-메톡시트립타민(N-acetyl-5-methoxytryptamine)이라는 성분이다. 포유류에서는 시상하부에 작용하여 LRH의 분비를 억제하여 생식선을 억제한다. 송과체에서 분비되는 멜라토닌은 멜라토신합성효소(NAT)의 활성이 망막으로부터의 광정보에 의해 저해되므로 암기에 높고 명기에 낮은 변동을 보인다. 멜라토닌은 가장 효능이 뛰어나고 다양한 항산화제(anti-oxidant)이다. 항산화제는 신체에 커다란 해를 일으킬 수 있는 자유 라디칼이라 불리는 위험한 반응성 분자의 공격에 의한 병으로부터 우리를 보호한다. 또한 멜라토닌은 당뇨병을 가진 환자들에서 산화스트레스를 완화시킴으로서 증상을 호전시킬 수 있다.

[0022] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 또 다른 유효성분인 메트포르민은 당업계에 공지된 혈당 강하제이다. 본 발명에서 메트포르민은 메트포민 염기, 또는 약물학적으로 허용가능한 이들의 염, 예를 들면 메트포르민 하이드로클로라이드일 수 있다. 메트포르민 하이드로클로라이드는 현재 미국 브리스톨마이어(Bristol-Myers SquibbCo.)사에서 GLUCOPHAGE 라는 상품명으로 정제(tablet) 형태로 시판되고 있다.

[0023] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 멜라토닌 및 메트포르민이 단일 조성물(single composition)의 형태 또는 개별 조성물(separate composition)의 형태로 제제화 될 수 있다.

[0024] 본 발명에 따른 멜라토닌 및 메트포르민을 포함하는 약학적 조성물에 있어서, 상기 각 성분은 동시에(simultaneous), 개별적(separate) 또는 순차적(sequent ial)으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 약학적 조성물에 포함된 각 성분이 단일 조성물(single composition)로 되어 있는 경우에는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 조성물로 되어 있지 않을 경우에는 한 성분을, 다른 성분이 투여되기 전, 후 및/또는 다른 성분과 함께 동시에 투여될 수 있다. 상기 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 순서 즉, 어떤 것을 어느 시점에서, 동시에, 개별적 또는 순차적으로 투여할 것인지의 여부는 의사나 전문가에 의해 결정될 수 있다. 이러한 투여 순서는 많은 인자에 따라 달라질 수 있다.

[0025] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 상기와 같은 투여 순서로 전신계 또는 국소적으로 투여될 수 있으며,투여 경로로는 경구 투여 또는 비경구 투여될 수 있다. 비경구 투여로는 예를 들면, 정맥 내, 복강 내, 피하, 협측, 직장, 피부, 비강, 기관 및 기관지에 투여되거나 폐에 흡입될 수 있다.

[0026] 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물이 상기와 같은 방법으로 투여되기 위해 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함함으로써 적합한 형태로 제제화 될 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체로는 불활성 희석액 또는 충전제,

물 및 다양한 유기 용매가 포함된다. 상기 약학적 조성물은 필요한 경우 추가의 성분, 예를 들면 풍미

[0027] 제, 결합제 및 부형제 등을 함유할 수 있다.

[0028] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 경구 투여용 담체, 예를 들면 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등을 포함할 수 있다. 경구 투여용의 경우, 활성 화합물은 부형제와 혼합되어 섭취형 정제, 협측 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 서스펜션, 시럽 및 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 또한, 본발명에 따른 약학적 조성물은 비경구 투여용 담체, 예를 들면 물, 적합한 오일, 식염수, 수성 글루코스 및 글리콜 등을 포함할 수 있다. 추가로 비경구 투여용 담체로는 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 적합한 안정화제로는 아황산수소나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산과 같은 항산화제가 있다. 적합

[0029] 한 보존제로는 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올이 있다. 그 밖의 약학적 담체로는 다음의 문헌에 기재되어 있는 것을 참고로 할 수 있다(Remington's Pharmaceutical Sciences, 19thed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995).

[0030] 특히, 본 발명에 따른 약학적 조성물에 포함되는 메트포르민은 방출조절성 또는 서방성 제제로 제형화 될 수 있다. 예를 들면, 국제특허공개 제WO 99/47128호에 개시된 바와 같이 메트포르민 및 1종 이상의 친수성 고분자, 1종 이상의 소수성 고분자 및 1종 이상의 소수성 재료를 포함한 실제로는 균일한 과립 형태인 내부 고체 미립자상과 외부 연속상을 포함하는 다방출 조절성 약물전달 시스템의 형태로 제형화 될 수 있다. 또한, 국제특허공개 제WO96/08243호에 개시된 바와 같이 메트포르민, 팽창제 및 겔화제를 조합함으로써 방출조절성 또는 서방성 제제 형태로 제형화 될 수 있다.

[0031] 한편, 본 발명에 따른 약학적 조성물에 포함되는 멜라토닌은 바람직하게는 약 50 mg/체중 kg 내지 100 mg/체중 kg 용량으로 1일 1회 투여될 수 있으며, 메트포르민은 약 50 mg/체중 kg 내지 100 mg/체중 kg 용량으로 1일 1회 투여될 수 있다.

[0032] 그러나 최종 투여량 및 투여 횟수는 약제의 특성, 그 투여 방식 및 경로, 환자의 상태, 연령, 체중, 성별, 증상의 본질 및 중증도 등을 고려하여 임상의 판단에 따라 필요한 범위에서 따라 조정될 수 있다.

[0033] 한편, 두 종류의 화합물이 병용 투여될 때, 각 성분의 투여량은 상승효과를 고려하여 당뇨병의 치료를 위해 단독으로 투여되는 경우의 통상적인 투여량의 약 50 내지 80%로 감소된 양일 수 있다. 따라서 멜라토닌과 메트포르민을 병용 투여함으로써 부작용이 우려되는 메트포르민의 투여량을 최소화하여 인체에 안전하게 사용할 수 있으며 동시에 항당뇨 효과를 상승시킬 수 있는 장점이 있다(도 1참조). 상기 멜라토닌과 메트포르민이 1:1의 몰비로 존재하는 것이 바람직하다.

[0034] 상술한 바와 같은 본 발명의 약학적 조성물은 당뇨병의 예방 또는 치료에 매우 효과적이다. 본 발명에서 '당뇨병'이란 당대사 기능 이상을 특징으로 하는 만성질환을 말한다. 상기 당뇨병은 혈중 포도당 농도를 조절하는 가장 중요한 호르몬인 인슐린의 절대적 생산 결핍의 결과(인슐린 의존형 당뇨병 또는 제1형 당뇨병)이거

[0035] 나 표적장기에서의 인슐린의 작용저하의 결과로 인해 유발된다(인슐린 비의존형 당뇨병 또는 제2형 당뇨병).

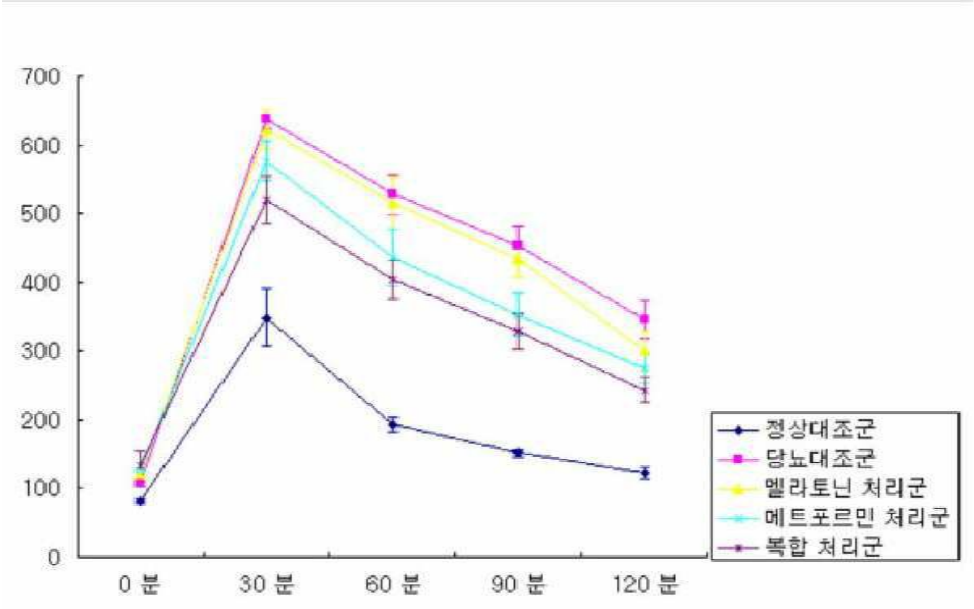
[0036] 바람직하게는, 본 발명에서 당뇨병은 인슐린 비의존형 당뇨병(제2형 당뇨병)을 말한다. 상기 인슐린 비의존형 당뇨병은 일반적으로 당대사 및 지질대사 이상을 나타낸다. 즉, 상기 인슐린 비의존형 당뇨병 환자의 경우 음식 섭취 후 인슐린 분비가 늦어지거나 충분한 양이 분비되지 못하여 간에서의 당 생성이 줄어들지 못하고 근육, 간 및 지방과 같은 말초 조직에 의한 혈당의 이용률이 증가되지 못한다. 이 때문에 생긴 식후의 과혈당 증상은 인슐린 분비를 항상 촉진시켜 결과적으로 만성적인 인슐린 과다증을 유발하고 이러한 상태가 계속되면 베타세포가 더 이상 증가된 인슐린 분비율을 유지하지 못하게 되어 궁극적으로 인슐린 저항성이 나타난다. 지속적인 인슐린 저항성은 인슐린 생성에 문제를 초래하여 저인슐린 혈증을 유도하게 된다.

[0037] 또한, 인슐린 저항성의 원인으로 혈중 유리지방산의 증가가 제시되고 있다. 혈중 유리지방산의 증가는 말초조직에서 인슐린에 의한 당 이용을 억제시키고 간 조직에서 혈당 신생억제를 방해함으로써 혈당치를 높인다.

[0038] 이상 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들을 설명하였지만, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 그 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

도면1


700
600
500
400
300
200
100
0
0 분
30 분
60 분
90 분
120 분
정상대조군
당뇨대조군
멜라토닌 처리군
메트포르민 처리군
복합 처리군