



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년07월01일

(11) 등록번호 10-1413616

(24) 등록일자 2014년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/416 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7010871

(22) 출원일자(국제) 2007년11월13일

심사청구일자 2012년10월08일

(85) 번역문제출일자 2009년05월27일

(65) 공개번호 10-2009-0081410

(43) 공개일자 2009년07월28일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/009908

(87) 국제공개번호 WO 2008/061671

국제공개일자 2008년05월29일

(30) 우선권주장

MI2006A002254 2006년11월24일 이탈리아(IT)

(56) 선행기술조사문헌

US06534534 B1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

아지엔드 키미쉐 리유나이트 안젤리니 프란체스코

에이.씨.알.에이.에프.에스.피.에이

이탈리아 아이-00181 로마 70 비알레 아멜리아

(72) 발명자

구글리엘모티 안젤로

이탈리아 아이-00149 로마 59 비아 가에타노 푸게타

비온디 쥬세페

이탈리아 아이-00040 카스텔 간돌포 22 비알레 알도 모로

(74) 대리인

김용인, 석혜선

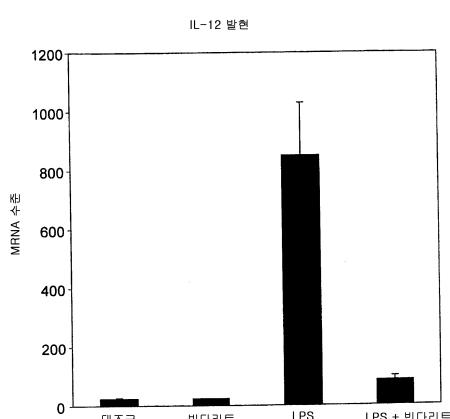
전체 청구항 수 : 총 3 항

심사관 : 최영희

(54) 발명의 명칭 트리글리세라이드, 콜레스테롤 및 글루코스 농도를 낮추기 위한 인다졸메톡시알카노산의 용도

(57) 요약

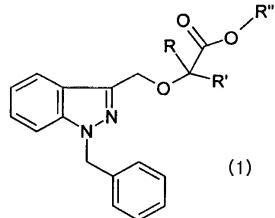
본 발명은 트리글리세라이드, 콜레스테롤 및 글루코스 농도를 낮추기 위한 약학적 조성물을 제조하기 위한 화학식(1)의 화합물, 선택적으로, 약학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 염기와의 염 형태의 화학식(1)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1

특허청구의 범위

청구항 1

혈중 트리글리세라이드, 콜레스테롤 및 글루코스 농도를 낮추는데 사용하기 위한 화학식(1)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물:



상기 식에서, 동일하거나 다를 수 있는 R 및 R'는 H 또는 C₁₋₅이고, R''는 H 또는 C₁₋₄알킬이며,

선택적으로, R''가 H일 때, 상기 화합물은 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염기와의 염 형태이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R''은 H이고 R=R'=CH₃인 약학적 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R''은 Na이고 R=R'=CH₃인 약학적 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

명세서

기술분야

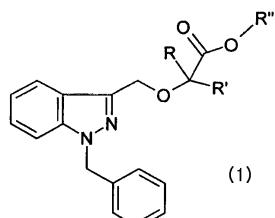
[0001]

본 발명은 트리글리세라이드, 콜레스테롤 및/또는 글루코스 농도를 낮추기 위한 인다졸메톡시알카노산의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

공보 EP-B1-0 382 276은 화학식(1)의 화합물을 개시한다:

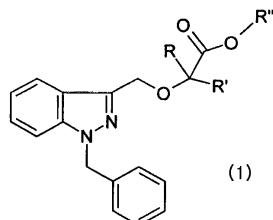


[0003]

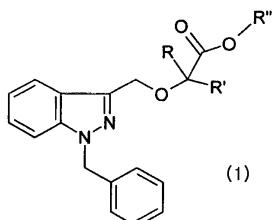
- [0004] 상기 식에서, 동일하거나 다를 수 있는 R 및 R'는 H 또는 C₁₋₅이고, R''는 H 또는 C₁₋₄알킬이며,
- [0005] 선택적으로, R''가 H일 때, 상기 화합물은 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염기와의 염 형태이다.
- [0006] 상기 공보는 화학식(1)의 화합물이 진통 효과를 갖는다는 것을 나타낸다.
- [0007] 간결하게 하기 위해서, R, R' 및 R''가 상기와 같은 의미를 가진 화학식(1)의 상기 화합물은 이하에서 화학식(1)의 화합물로 부를 것이다. 따라서, 본 발명의 상세한 설명에서, 동일하거나 다를 수 있는 R 및 R'는 H 또는 C₁₋₅이고, R''는 H 또는 C₁₋₄알킬이고, 선택적으로, R''가 H일 때, 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염기와의 염 형태인 "화학식(1)의 화합물" 및 "화학식(1)의 화합물"의 표현은 동일하다.
- [0008] 공보 EP-B1-0 510 748은 자가면역질환의 치료에 효과가 있는 약물을 제조하기 위한 화학식(1)의 화합물의 용도를 개시한다.
- [0009] 또한, 공보 EP-B1-0 858 337은 R=R'=CH₃ 및 R''=H인 화학식(1)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물과 면역억제제를 개시한다.
- [0010] 마지막으로, 공보 EP-B1-1 005 332는 화학식(1)의 화합물은 단백질 MCP-1의 생산을 감소시킨다는 것을 보고한다. 더욱 구체적으로, 상기 공보는 아테로마성 동맥 경화증, 간질성 폐질환 및 심장수술, 장기이식, 장기 또는 조직 교체 또는 보철 삽입의 수술 후 합병증을 포함하는 그룹으로부터 선택된 질병을 치료하기 위한 약학적 조성물을 제조하기 위한 화학식(1)의 화합물의 용도를 개시한다.

발명의 상세한 설명

- [0011] 화학식(1)의 화합물이 혈중 트리글리세라이드, 콜레스테롤 및 글루코스 농도를 감소시킨다는 것이 놀랍게 발견되었다.
- [0012] 이런 활성에 대한 원인은 아직 완전히 해명되지 않았고, 본 발명을 제한하려는 것은 아니지만, 이 원인은 IL-12의 발현을 억제하는 화학식(1)의 화합물의 능력과 관련이 있다고 생각된다.
- [0013] 공지된 대로, 단핵구, 대식세포, 호중구, 수지상 세포 및 항체-생산 B 세포에 의해 생산되고 케라틴 형성 세포와 여러 종양 세포주(표피 종양)에 의해 생산된 사이토카인이다.
- [0014] IL-12는 "자연 킬러"(NK) 세포와 T 세포의 활성과 인터페론-감마(IFN- γ)의 유도를 조절하며, 면역반응을 제어하는데 관여하는 사이토카인이다.
- [0015] 첫 번째 태양에서, 본 발명은 트리글리세라이드, 콜레스테롤 및/또는 글루코스 농도를 낮추기 위한 약학적 조성물을 제조하기 위한 화학식(1)의 화합물의 용도에 관한 것이다:



- [0016]
- [0017] 상기 식에서, 동일하거나 다를 수 있는 R 및 R'는 H 또는 C₁₋₅이고, R''는 H 또는 C₁₋₄알킬이며,
- [0018] 선택적으로, R''가 H일 때, 상기 화합물은 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염기와의 염 형태이다.
- [0019] 두 번째 태양에서, 본 발명은 혈중 트리글리세라이드, 콜레스테롤 및/또는 글루코스 농도가 정상보다 높은 인간 환자에서 혈중 트리글리세라이드, 콜레스테롤 및/또는 글루코스 농도를 감소시키기 위한 치료 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 유효량의 화학식(1)의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다:



[0020]

[0021] 상기 식에서, 동일하거나 다를 수 있는 R 및 R'는 H 또는 C₁₋₅이고, R''는 H 또는 C₁₋₄알킬이며,

[0022]

선택적으로, R''가 H일 때, 상기 화합물은 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염기와의 염 형태이다.

[0023]

화학식(1)의 바람직한 화합물은 R''은 H이고 R=R'=CH₃인 것이다. 이 화합물은 "bindarit(bindarit)"로 공지되어 있다.

[0024]

혈중 트리글리세라이드, 콜레스테롤 및/또는 글루코스 농도를 정상화하는 능력 때문에, 본 발명에 따른 약학적 조성물 및 치료 방법은, 비만, 대사장애, 심장질환, 당뇨, 인슐린 저항성 및 암과 같은 질환 또는 병적 이상을 치료하는데 유용할 것이다.

[0025]

비만은 문화적, 심리적 및 유전적 요인들 사이의 복잡한 상호작용으로부터 발생한 만성 병적 이상으로 생각될 수 있다. 최근 30년 동안, 비만 및 관련 건강 문제의 약리학적 제어에 관심이 있었고, 또한 이런 질환과 관련된 사회적 비용 때문에 관심이 있었다. 과체중 또는 비만은 당뇨, 고혈압, 이상지혈증, 관상동맥 심근병증, 울혈성 심부전, 심근경색, 및 특정 형태의 암을 포함하는 다양한 이상에 의해 발생된 사망의 위험을 상당히 증가시킨다는 많은 증거가 증명되었다. 또한, 과체중은 일반적으로 사망률 증가와 관련이 있다.

[0026]

비만과 인슐린 저항성은 2형 당뇨를 포함하는 다양한 형태의 대사 증후군의 발생을 유도하는 복잡한 관계를 공유한다. 지방세포는 트리글리세라이드를 축적하고 당뇨 및 이의 관련 질환의 발생과 진행에 중요한 역할을 할 수 있는 콜레스테롤 전구체인 유리 지방산을 방출한다.

[0027]

높은 농도의 혈중 지질은 다양한 병적 이상의 결과 또는 특정 질환의 원인일 수 있다.

[0028]

높은 농도의 지질(고지혈증)과 통상적으로 관련된 질환은 심혈관 질환 또는 관상동맥질환, 고혈압, 혈전증, 경색, 발작과 같은 혀혈 및 장기 부전을 포함한다.

[0029]

또한, 특정 개인의 경우, 고혈압, 고지혈증 및 비만을 포함하는 상기한 증상의 동시 존재는 당뇨와 심혈관 질환에 대한 특정 소인인, 현재 대사 증후군으로 나타낸 이상을 나타낼 수 있다.

[0030]

최근 10년간, 비만과 관련 질환의 폐진은 기하급수적으로 증가하여, 미국과 유럽에서 유행성이 되었다. 최근 판단은, 공중보건기구에 의한 지속적인 노력에도 불구하고, 비만과 과체중 개인들의 건강 문제는 증가할 것이라고 주장한다.

[0031]

결과적으로, 비만의 목표로 삼은 효과적인 치료는 제약 업계의 주요 목적이다.

[0032]

바람직하게는, 본 발명의 약학적 조성물은 유효량의 적어도 하나의 화학식(1)의 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 불활성 성분을 포함하는 적절한 제형으로 제조된다.

[0033]

적절한 제형의 예는 경구 투여용 정제, 캡슐, 코팅 정제, 과립, 용액 및 시럽; 국소 투여용 크림, 연고 및 살균 플라스터; 직장 투여용 좌약 및 주사 또는 에어로졸 경로를 통한 투여용 살균 용액이다.

[0034]

적절한 제형들의 다른 예는 서방형이며 경구 또는 주사 경로를 통한 투여를 위한 리포솜을 기초로 한 것들이다.

[0035]

제형들은 또한 다른 성분들, 예를 들어, 방부제, 안정제, 계면활성제, 버퍼, 삼투압 조절용 염, 유화제, 스위트너, 착색제, 향료 등을 포함할 수 있다.

[0036]

또한, 특정 치료에 필요한 경우, 본 발명의 약학적 조성물은 동시 투여가 유익한 다른 약리학적으로 활성인 성분들을 포함할 수 있다.

[0037]

본 발명의 약학적 조성물에서 화학식(1)의 화합물의 양은 공지된 인자들, 예를 들어, 치료할 질환의 종류, 질환의 심각성, 환자의 체중, 제형, 선택된 투여 경로, 일일 투여 횟수 및 선택된 화학식(1)의 화합물의 효과에 따라 넓은 범위에서 변할 수 있다. 그러나, 최적량은 당업자가 쉽고 일상적으로 결정할 수 있다.

[0038] 통상적으로, 본 발명의 약학적 조성물에서 화학식(1)의 화합물의 양은 0.0001 내지 100mg/kg/day의 투여량을 제공하는 농도가 될 것이다. 바람직하게는, 투여의 농도는 0.05 내지 50mg/kg/day이고 더욱 바람직하게는 0.1 내지 10mg/kg/day이다.

[0039] 본 발명의 약학적 조성물의 제형들은 혼합, 과립화, 압축, 용해, 살균 등과 같이 약제사에게 주지된 기술들에 따라 제조될 수 있다.

[0040] 화학식(1)의 화합물의 활성은 "유전자 칩"을 사용하는 유전자 발현 분석 기술에 의한 인간 단핵구에서 인비트로 측정하였고 과혈당증과 고지혈증을 동반하는 글루코스 불내성과 인슐린 저항성을 특징으로 하는 2형 당뇨의 실험 모델인 주커 쥐에서 인비트로 측정하였다.

[0041] 당업자에게 공지된 대로, 상기 실험 모델은 인간에서의 활성을 예측하는데 사용된다.

검사 1

[0043] 인간 단핵구에서 유전자 발현의 분석

[0044] (유전자 칩 기술)

[0045] 지질다당체(LPS)에 의해 자극된 인간 단핵구에 의한 IL-12의 발현을 억제하는 빈다리트의 능력을 측정하였다. 피콜 그레이디언트(Ficoll gradient) 상에서 원심분리에 의해 건강한 도너로부터 분리하고 2번 연속 원심분리 단계로 정제하고, 특정 항체들을 사용하여, 음성 세포 분리(MACS, 밀테니 바이오테크)의 면역자기 시스템의 수단에 의해 분리한 인간 단핵구를 사용하였다.

[0046] 세포들을 빈다리트($300\mu\text{m}$)의 존재 또는 부존재하에서 4시간 동안 LPS(100ng/ml)로 자극하였다. 생성물을 동일 물의 수산화나트륨으로 염화하고 사용된 매질에서 희석하여 얻은 나트륨염의 형태로 검사하였다. 전체 RNA를 제조자의 지시에 따라 TRizol(인비트로겐 라이프 테크놀러지)를 사용하여 세포들로부터 추출하고, 역 전사하고 유전자 칩 혼성화로 제조하였다.

[0047] 도 1에서 얻은 결과에 의해 도시된 대로, 빈다리트는 인간 단핵구에서 LPS-유도 IL-12의 발현을 현저하게 억제하여, 특이적 mRNA의 농도를 약 100배로 감소시킬 수 있다.

[0048] 유사한 결과를 DMSO에 용해된 산 형태의 빈다리트를 사용하여 얻었다.

검사 2

[0050] 주커 쥐에서 트리글리세라이드, 콜레스테롤 및 글루코스의 혈중 농도에 대한 빈다리트의 효과

[0051] 빈다리트의 활성은 실험 모델인 쥐에서 검사하였다. 연구는 "fa" 대립형질유전자(fa/fa)에 대해 동형인 주커 계통의 5주 되고, 인슐린-저항성, 고인슐린혈증 및 비만인 쥐들에 대해 수행하고 이형성 주커 대조군 계통(fa/+)의 동일한 나이이고, 유전자형이 정상이고, 인슐린-민감성이고 마른 쥐들에 대해 수행하였다.

[0052] 6주에, 비만인 주커 쥐들을 두 그룹으로 나눴고, 한 그룹은 표준 설탕류 먹이를 주었고 다른 그룹은 0.5% 빈다리트로 보충한 표준 설탕류 먹이를 주었다.

[0053] 동일한 나이의 마른 주커 쥐들은 대조군으로 사용하였고 표준 설탕류 먹이를 주었다.

[0054] 혈액 샘플은 트리글리세라이드, 콜레스테롤 및 글루코스의 혈중 농도의 효소 측정을 위해 주기적으로(6, 16, 28 및 40주) 동물로부터 채취하였다.

[0055] 결과들은 도 2, 3 및 4에 나타내었다.

[0056] 도 2 및 3은 빈다리트의 투여가 트리글리세라이드와 콜레스테롤의 혈중 농도를 현저하게 감소시킨다는 것을 보여준다.

[0057] 도 4는 사용된 쥐들의 계통에 특유한 글루코스 불내성과 인슐린 저항성의 결과로서, 비만 동물들은 혈당증이 증가하는 것을 보여준다. 빈다리트에 의한 치료가 혈당증의 현저한 감소를 유도한다.

[0058] 비만 주커 쥐들에 특유한 당뇨 증상은 인간 2형 당뇨병과 많은 유사점을 보이며 상당한 고지혈증이 동반된다.

[0059] 약학적 조성물의 다음 예들은 본 발명을 제한하지 않으며 더 상세하게 설명하기 위해 제공한다.

실시예

[0064]

실시예 1

[0065]

정제

[0066]

각 정제는 다음을 함유한다:

[0067]

a) 활성 성분:

[0068]

빈다리트

300mg

[0069]

b) 부형제:

[0070]

미세결정 셀룰로오스

66mg

[0071]

옥수수 전분

50mg

[0072]

글리콜산 나트륨 전분

19mg

[0073]

포비돈

18mg

[0074]

콜로이드성 이산화실리콘

14.5mg

[0075]

스테아르산 마그네슘

4.5mg

[0076]

실시예 2

[0077]

경구 및/또는 주사 경로를 통한 투여를 위한 리포솜

[0078]

a) 활성 성분:

[0079]

빈다리트

4mg/ml

[0080]

b) 리포솜 조성물(w/w%):

[0081]

포스파티딜콜린

94

[0082]

리소포스파티딜콜린

3

[0083]

N-아실에타놀아민

1

[0084]

포스파티딜에타놀아민

0.1

[0085]

트리글리세라이드

1

[0086]

유리 지방산

0.75

[0087]

DL- α -토코페롤

0.15

[0088]

실시예 3

[0089]

과립

[0090]

제제 A

[0091]

각 향주머니는 다음을 함유한다:

[0092]

a) 활성 성분:

[0093]

빈다리트

300mg

[0094]

b) 부형제:

[0095]

트로메타몰

230mg

[0096]

말티톨

1850mg

[0097]

만니톨

1600mg

[0098]

K-아세설팜

30mg

[0099]

수크라로스

30mg

[0100]	향료	100mg
[0101]	제제 B	
[0102]	각 향주머는 다음을 함유한다:	
[0103]	a) <u>활성 성분</u> :	
[0104]	빈다리트 나트륨 염	309.25mg
[0105]	(300mg의 유리산과 동일)	
[0106]	b) <u>부형제</u> :	
[0107]	중탄산칼륨	300mg
[0108]	수크로오스	2500mg
[0109]	향료	70mg
[0110]	K-아세설팜	50mg
[0111]	아스파라탐	20mg
[0112]		<u>실시예 4</u>
[0113]		경구 드롭
[0114]	a) <u>활성 성분</u> :	
[0115]	빈다리트	20g
[0116]	b) <u>부형제</u> :	
[0117]	수산화칼륨	7g
[0118]	수크로오스	20g
[0119]	수크라로스	0.5g
[0120]	폴리소르베이트-20	0.2g
[0121]	메틸 p-하이드록시벤조에이트	0.018g
[0122]	프로필 p-하이드록시벤조에이트	0.011g
[0123]	에데트산 이나트륨	0.01g
[0124]	글리세롤	15g
[0125]	향료	6g
[0126]	정제수	qs 100ml
[0127]		<u>실시예 5</u>
[0128]		주사 용액
[0129]	각 약병은 다음을 함유한다:	
[0130]	a) <u>활성 성분</u> :	
[0131]	빈다리트	0.3g
[0132]	b) <u>부형제</u> :	
[0133]	트로메타몰	0.24g
[0134]	풀록사미	0.01g
[0135]	에데트산 나트륨	0.001g

[0136] 주사용 물 qs 10ml

산업상 이용 가능성

본 발명의 내용 중에 포함되어 있음

도면의 간단한 설명

도 1은 IL-12 빨현에 대한 그라프이다.

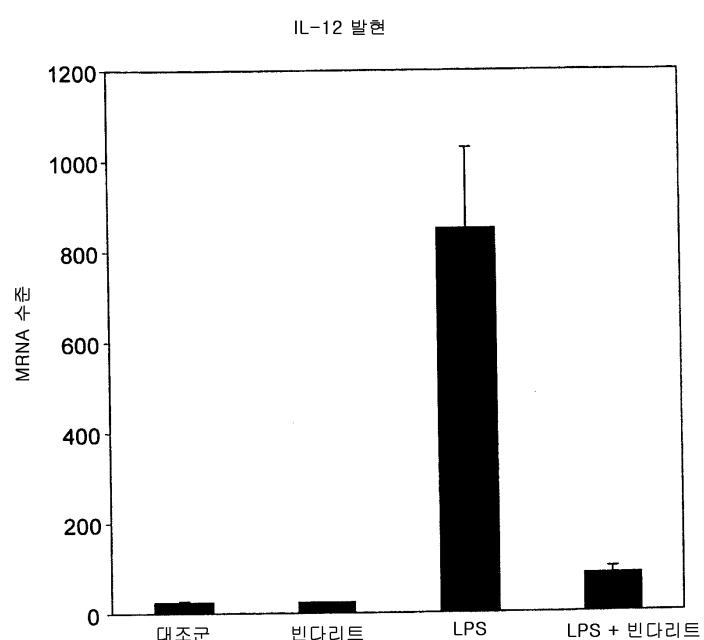
도 2는 트리글리세라이드 농도에 대한 그라프이다.

도 3은 콜레스테롤 농도에 대한 그램프이다.

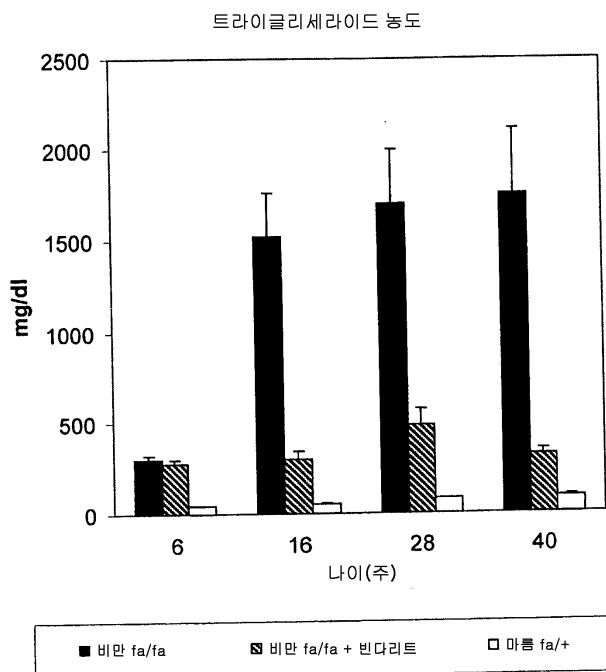
도 4는 글루코스 농도에 대한 그래프이다.

도면

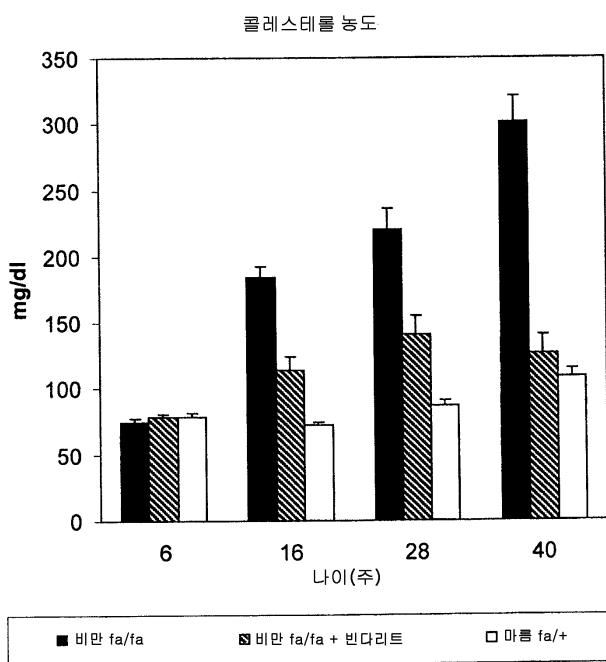
도면1



도면2



도면3



도면4

