(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0034928
(43) 공개일자 2017년03월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/19 (2006.01) *A61K 31/195* (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/19 (2013.01)
A61K 31/195 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7007518(분할)
(22) 출원일자(국제) 2010년01월11일
심사청구일자 2017년03월23일
(62) 원출원 특허 10-2011-7015982
원출원일자(국제) 2010년01월11일
심사청구일자 2015년01월08일
(85) 번역문제출일자 2017년03월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/020629
(87) 국제공개번호 WO 2010/081079
국제공개일자 2010년07월15일
(30) 우선권주장
61/143,951 2009년01월12일 미국(US)
61/293,773 2010년01월11일 미국(US)

(71) 출원인
바이오키어 인코포레이티드
미국, 노스캐롤라이나 27514, 채플 힐, 그린 윌로우 코트 105
(72) 발명자
셰브치크, 젤지, 리스자드
미국, 노스캐롤라이나 27514, 채플 힐, 그린 윌로우 코트 105
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **당뇨병 치료 조성물 및 치료방법**

(57) 요 약

본 발명은 상부 소화관을 우회하여 부티르산, 담즙산, 고급지방산 또는 글루타민을 결장에 전달함으로써, 당뇨병, 비만 등과 같은 인크레틴과 관련된 질병의 치료 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/575 (2013.01)
A61K 9/0031 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 9/2004 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

(A) 부티르산 및 글루타민을 포함하는 군으로부터 L 세포로부터 장내 호르몬(gut hormone) 분비를 야기시키는 조성물을 선택하는 단계로서, 상기 조성물은 결장 표적화된 전달 시스템 또는 직장 방출 시스템에서 방출되도록 제제화되는 것인 단계; 및

(B) 소정의 결과를 충분히 달성하기 위하여, 개체의 결장 내에서 상기 L 세포로부터 장내 호르몬의 충분한 방출을 야기시키기 위하여 충분히 자극된 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 단계;

를 포함하는, 개체의 결장에서 장내 호르몬을 분비하는 L 세포의 생산을 자극하는 것을 포함하는, L 세포로부터 분비된 장내 호르몬의 방출 감소 또는 방출 결핍에 의하여 영향을 받는 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 고중성지방혈증, 비만, 식욕 조절, 대사증후군 또는 다낭성 난소증후군을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물은 글루타민을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조성물은 부티르산을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 결장 표적화된 전달 시스템은 매트릭스형 전달 시스템의 매트릭스인 것인 치료 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 결장 표적화된 전달 시스템은 친유성 상 및 양친성 상을 포함하는 친수성 제1 매트릭스의 조절된 방출형 제제이고, 상기 친유성 상 및 양친성 상은 제2 매트릭스 내에 함께 있고, 상기 제2 매트릭스는 친수성 제1 매트릭스에 확산되어 있으며, 상기 물질이 적어도 부분적으로 상기 양친성 상에 결합되는 것인 치료 방법.

청구항 6

결장에서 L 세포로부터 장내 호르몬의 방출을 유발하기 위한 조성물로서, 상기 조성물은 부티르산 및 글루타민을 포함하는 군으로부터 선택되는 조성물을 포함하고, 위 또는 상부 위장관에서는 방출되지 않도록 제제화되는 것인 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 조성물은 결장 표적화된 약물 전달 시스템으로 제제화된 것인 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 조성물은 직장 투여용으로 제제화된 것인 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서, 상기 조성물은 글루타민을 포함하는 것인 조성물.

청구항 10

제6항에 있어서, 상기 조성물은 부티르산을 포함하는 것인 조성물.

청구항 11

제7항에 있어서, 상기 결장 표적화된 전달 시스템은 매트릭스형 시스템의 매트릭스인 것인 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 결장 표적화된 전달 시스템은 친유성 상 및 양친성 상을 포함하는 친수성 제1 매트릭스의 조절된 방출형 제제이고, 상기 친유성 상 및 양친성 상은 제2 매트릭스 내에 함께 있고, 상기 제2 매트릭스는 친수성 제1 매트릭스에 확산되어 있으며, 상기 물질이 적어도 부분적으로 상기 양친성 상에 결합되는 것인 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 당뇨병, 대사증후군, 고중성지방혈증 및 비만을 치료하기 위한 새로운 치료 방법 및 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 특정한 자연발생 화합물을 장의 하부 또는 직장으로 전달하는 당뇨병, 대사증후군, 고중성지방혈증 및 비만 치료에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 진성 당뇨병은 증가된 규모로 전세계적으로 건강을 위협하며, 선진국 및 개발도상국에서 주요 건강 위험요인으로 고려된다. 당뇨병이 수반된 질병의 방대한 수를 차지하는 제2형 당뇨병은 미국에서 사망 원인 제7위를 차지한다. 제2형 당뇨병 발생의 주요 기여 요인은 과체중에 있다. 미국에서만 당뇨병으로 고통받고 있는 수는 1760만명 이상으로 추산되고, 당뇨병임을 인지하지 못하는 수는 570만명으로 추산된다. 게다가, 당뇨병 전증으로 여겨지는 미국인은 약 5700만명이 있다.

[0003] 또한, 제2형 당뇨병은 인슐린 비의존성 당뇨병으로 알려져 있다. 일반적으로 혈액 내 포도당 수치의 적절한 조절에 대한 불능으로 나타난다. 제2형 당뇨병은 췌장에서 인슐린 생산의 결함이 특징인 제1형 당뇨병과는 대조적이다. 다시 말하면, 제2형 당뇨병 환자는 극소량의 인슐린 또는 인슐린 저항성으로 고통을 받는다. 이러한 제2형 당뇨병에 기여요인으로 확인된 요인은 하나 이상의 비만, 유전적 배경, 나이, 식습관 및 혈액의 화학적 특성을 포함한다. 제2형 당뇨병은 흔히 성인기 발병 당뇨병으로 불리지만, 식습관이 하나의 요인이므로 사실상 어느 나이에서나 발병할 수 있다.

[0004] 제 2형 당뇨병은 굶주림, 배뇨, 갈증 및 대사와 관련된 문제를 야기할 수 있는 혈액 및 소변 내 포도당 수치의 증가를 야기한다. 만약 질환이 치료되지 않으면, 가장 심각한 일반적인 결과는 심장 질환, 신장 질환 및 맹증을 포함한다. 현재, 몇몇의 치료법이 사용되고 있다. 당뇨병에서 비만은 흔한 병원이기 때문에, 식습관 및 운동은 보통 제1의 예방이다. 또한, 인슐린 또는 혈액 및 소변에서 포도당의 수치를 낮춰주는 제약의 사용을 포함하는 치료제는 제2의 예방이다.

[0005] 현재, 인슐린 분비 촉진제, 포도당 저하 효과기, GLP-1 유사체, DPPIV, 퍼옥시좀 증식제 활성화 수용체 감마(peroxisome proliferator activated receptor-gamma) 및 알파 글루코시다아제 저해제를 포함하는 몇몇의 약들이 제2형 당뇨병에 사용된다. 현재의 치료법은 몇몇의 문제점을 가지고 있기 때문에, 여전히 제2형 당뇨병을 치료하기 위한 다른 치료법이 필요하다.

[0006] 장내 호르몬은 위장 호르몬의 한 종류이고, 식후 혈액 내 포도당의 수치가 증가하기 전에 랑게르한스섬의 베타 세포로부터 방출되는 인슐린 양의 증가를 야기시킨다. 장내 호르몬은 결장의 L 세포로부터 가장 높은 수준으로 분비된다. 또한, 장내 호르몬은 위 배출을 감소시킴으로써 혈류 내 영양분의 흡수 속도를 낮추고, 직접적으로 음식물 섭취를 감소시킬 것이다. 또한, 장내 호르몬은 랑게르한스섬 알파 세포로부터 방출되는 글루카곤을 억제한다. 흔히 인크레틴이라고 불리는 글루카곤 유사 펩타이드 1(GLP-1)은 L 세포에 의해 분비되는 장내 호르몬이다. 글루카곤 유사 펩타이드 1(GLP-1)(인크레틴)은 글루카곤 유사 펩타이드 1의 분비가 자극되면 당뇨병을 치료하는데 사용될 수 있는 하나의 조성물로 확인되었다.

[0007] GLP-1은 내분비 L 세포로부터 분비되는 펩티드이고, 지난 20년 동안 수많은 출판물에서 언급된 여러 가지 생리학적 효과를 가진다. 최근, 당뇨병, 스트레스, 비만, 식욕 억제 및 식욕 조절, 알츠하이머, 염증 및 중추신경계 질환과 같은 질환 또는 장애의 치료에 있어서 GLP-1의 사용에 중점을 둔 많은 연구가 있다. 그러나, 임상치료에서 펩티드의 사용은 까다로운 투여 및 생체 조건에서의 안정성 때문에 엄격하게 제한된다. 따라서, 직접적으로 GLP-1의 효과를 모방하거나 GLP-1 분비를 증가시키는 저분자는 상기에서 언급한 다양한 질환 또는 장애, 특히 당뇨병 및 비만 치료에 있어서 인크레틴 생산을 증가시키는 치료법으로 생각된다.

[0008] PYY(펩티드 YY)는 장내 호르몬이고, 회장 및 결장에서 영양보급에 대한 반응으로 세포에 의해 방출되는 짧은(36개의 아미노산) 단백질이다. 인간에게, PYY는 식욕을 감소시키는 것으로 보인다. PYY는 위장관 특히, 회장 및 결장 점막의 L 세포에서 발견되었다. 또한, 식도, 위, 십이지장 및 공장에 약 1~10% 정도의 소량의 PYY가 있다. 혈액 순환에서 PYY의 농도는 식후(음식물 섭취 후)에 증가하고, 단식에 의해 감소한다.

[0009] GLP-2(장내 호르몬)은 33개의 아미노산 펩티드이고, 소장 및 대장의 내장 내분비 세포로부터 GLP-1과 함께 분비된다. GLP-2은 소장 및 대장 점막의 성장을 자극하고, 위 배출 및 위산 분비를 억제하고, 장의 투수성을 줄이며, 장의 혈류를 자극한다.

[0010] 옥신토모듈린(oxyntomodulin)(장내 호르몬)은 37개의 아미노산 펩티드이고, L 세포로부터 GLP-1과 함께 분비되고, 위산 분비 및 장의 운동면에서 GLP-1 및 GLP-2의 효과를 모방하고, 식욕을 억제하고, 정상적인 사람의 음식물 섭취를 줄이며, 수분 흡수면에서 효과가 없는 과체중 및 비만인 사람의 에너지 흡수를 17%까지 줄인다.

[0011] 부티르산(butyric acid)은 동물성 지방 및 식물성유에서 에스테르의 형태로 발생하는 자연발생 지방산이다. 예를 들면, 부티르산의 트리글리세리드(triglyceride)는 버터의 3~4%를 차지한다. 부티르산은 버터 및 치즈와 같은 부패한 음식물에서 발견되었고, 매우 고약한 냄새와 맛을 가진다. 부티르산은 저급지방산이라고 불리는 지방산의 서브 그룹에서 중요한 구성이다.

[0012] 담즙산(또한, 담즙염)은 포유류의 담즙에서 주로 발견되는 스테로이드산이다. 인간의 경우, 타우로콜린산(taurocholic acid) 및 글리코콜린산(glycocholic acid)(콜린산의 유도체)은 모든 담즙산의 약 80%를 차지한다. 두 가지 주요 담즙산은 콜린산(cholic acid) 및 케노데옥시콜린산(chenodeoxycholic acid)이다. 두 가지 주요 담즙산의 복합체 및 두 가지 주요 담즙산의 7-알파-탈수산화 유도체(7-alpha-dehydroxylated derivatives)는 인간의 장내 담즙에서 모두 발견된다. 이담작용은 담즙산의 증가된 분비와 함께 관찰된다. 담즙산의 주요 기능은 식이지방 프로세싱을 촉진시키는 마이셀 형성을 용이하게 하는 것이다. 담즙염은 스테로이드 구조를 갖는 4개의 링, 카르복실산으로 종결된 5개 또는 8개의 탄소 측쇄 및 서로 다른 개수의 하이드록시 그룹의 존재 및 배향으로 구성된 거대한 패밀리 분자를 구성한다. 상기 4개의 링은 (일반적인 구조식에서) 왼쪽에서 오른쪽으로 A, B, C 및 D로 구별되고, 상기 D-링은 나머지 3개의 링보다 탄소 수가 하나 작다. 상기 하이드록시 그룹은 (종종 관습적으로 실선으로 그려지는)베타라고 불리는 상부(또는 외부) 또는 (구조식에서 점선으로 보이는)알파라고 불리는 하부의 선택 가능한 두 개의 위치가 존재한다. 모든 담즙산은 3번 위치에 모분자인 콜레스테롤로부터 유도된 하이드록실 그룹을 가지고 있다. 콜레스테롤에서, 상기 4개의 스테로이드 링은 평면이고, 3-하이드록시는 베타에 위치한다.

[0013] 고급지방산(LCFA)은 16개 이상의 탄소로 구성된 지방족 알킬기를 갖는 지방산이다. 지방산은 동물 또는 식물의 지방, 기름 또는 왁스로부터 유도되거나 동물 또는 식물의 지방, 기름 또는 왁스로부터 에르테르화된 구조를 포함하는 지방족 모노카르복실산이다. 천연 지방산은 보통 포화되거나 불포화된 4~28개의 탄소 사슬(주로 비분지형 사슬 및 짝수개의 사슬)을 갖는다.

[0014] 글루타민은 아미노산이고, 암을 포함한 다양한 질병의 치료에 있어서 영양보조제로 사용된다. 글루타민은 인체에서 가장 풍부한 유리 아미노산(free amino acid)이고, 단백질을 구성하기 때문에 인체에서 다양한 기능을 한다. 글루타민은 신체 세포에서 만들어지기 때문에 필수적인 아미노산이 아니다. 게다가, 대부분의 식이단백질은 충분한 양의 글루타민을 포함하고, 건강한 사람들은 보통 식이요법에 필요한 모든 추가적인 글루타민을 얻는다.

[0015] GPR 120, TGR 5, GPR 41 및 GPR 43 수용체와 같은 장내 호르몬을 자극하기 위해 나타난 수용체의 자극에 대한 다수의 새로운 접근이 시도되고 있다. 2008년 6월 5일 공개된 WO 2008/067219, 2007년 11월 8일 공개된 US 2007/060759, 2006년 3월 9일 공개된 JP 2006-630 4A 및 2006년 3월 2일 공개된 JP 2006-56881 A 특허출원에서, TGR 5 수용체, 담즙산 G-단백질 결합 수용체를 자극하도록 만들어진 몇몇의 저분자 작용물질의 종류가 개시되었다.

[0016] 상기 자연발생 물질은, 특히 이러한 물질의 맛이 매우 불쾌하고, 소화관에서 쉽게 분해 및/또는 흡수되기 때문에, 약리작용의 대상물인 결장에 경구로 투여하기 어렵다.

[0017] 비만은 전세계 여러 나라의 사람들 사이에서 급속한 확산율를 보이는 의학적인 질환이다. 또한, 비만은 생활활동 및 생활방식에 지장을 주는 다른 질병 또는 질환과 관련되거나 다른 질병 또는 질환을 포함하는 질환이다. 비만은 당뇨병, 고혈압 및 동맥경화증과 같은 다른 질병 및 질환의 심각한 위험요인으로 인식되고, 혈액 내의 콜레스테롤 수치를 높이는 원인이 된다. 또한, 비만은 체중을 증가시켜서 관절염, 통증 및 관절강성을 야기하여 무릎관절과 같은 관절에 부담을 줄 수 있는 것으로 인식된다. 비만은 아토피성 피부염 및 욕창과 같은 어떠한

피부 질환의 원인이 될 수 있다. 과식 및 비만은 일반인에게 이러한 문제가 되기 때문에, 최근 다수의 개인들은 체중감량 및/또는 건강한 체중 및 생활방식을 유지하는데 관심을 갖는다.

[0018] 고중성지방혈증(hTG)은 미국에서 일반적인 장애이다. 상기 질환은 당뇨병, 비만 및 좌식 생활습관에 의해서 악화되고, 당뇨병, 비만 및 좌식 생활습관은 개발도상국보다 산업화 사회, 특히 미국에서 더 일반적이다. 전염병학 및 개입 연구에서, 고중성지방혈증은 관상 동맥 질병(CAD)의 위험요인이다. 고중성지방혈증의 치료는 니아신(niacin), 피브레이트(fibrates) 및 스타틴(sttins)(약의 세 가지 종류)뿐만 아니라 식이요법에 있어서 탄수화물 및 지방의 제한에 의한다. 어유 섭취의 증가는 트리글리세리드를 상당히 낮출 수도 있다.

[0019] 장의 하부에 약을 전달하도록 만들어진 다수의 조성물이 있다. 특히, 그 중에 하나는 미국특허 제7,431,943호에 개시되어 있고, 인용문헌에 포함되어 있는 세 개의 구성요소의 매트릭스 구조이다.

[0020] 목적하는 조성물을 결장에 전달하기 위해서 아밀로오스가 코팅된 정제, 장용 코팅된 키토산(chitosan) 정제, 매트릭스 또는 멀티매트릭스 시스템의 매트릭스 또는 다당류가 코팅된 정제를 포함하는 다수의 각기 다른 제제가 가능하다. 방출이 조절된 멀티매트릭스 시스템의 하나의 예는 미국특허 제7,431,943호에 개시되고, 인용문헌에 포함되어 있다. 개시된 매트릭스 디자인의 매트릭스는 친유성 상 및 양친성 상이 내부 매트릭스 안에 결합되어 있고, 활성 성분의 부분은 적어도 상기 양친성 상에 결합되어 있다.

발명의 내용

[0021] 발명의 간단한 요약

[0022] 본 발명은 위 및 상부 소화기계를 우회하여 결장 또는 직장으로 전달될 수 있고, L 세포로부터 장내 호르몬의 생산을 증가시키는 어떠한 자연발생 조성물의 발견에 관한 것이다.

[0023] 따라서, 하나의 구체예에서, 본 발명은

[0024] (A) 결장 표적화된 전달 시스템 또는 직장 방출 시스템에서 방출하도록, L 세포로부터 장내 호르몬(gut hormone) 분비를 야기시키는 물질을 부티르산, 담즙산, 고급지방산 및 글루타민으로 이루어진 군으로부터 선택하고; 그리고

[0025] (B) 소정의 결과를 충분히 달성하기 위하여, 개체의 결장 내에서 상기 L 세포로부터 장내 호르몬의 충분한 방출을 야기시키기 위하여 충분히 자극된 조제 조성물을 개체에게 투여하는;

[0026] 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 개체의 결장에서 장내 호르몬을 분비하는 L 세포의 생산을 자극하여, L 세포로부터 분비된 장내 호르몬의 방출 감소 또는 방출 결핍에 의하여 영향을 받는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 발명의 상세한 설명

[0028] 본 발명은 다수의 다른 형태의 구체예를 허용할 수 있지만, 발명의 상세한 설명에 서술된 특정한 구체예는 본 발명의 개념을 이해하기 위한 하나의 예로 여겨지며, 본 발명은 발명의 상세한 설명에 서술된 특정한 구체예에 제한되지 않는다. 하기의 상세한 설명에서, 참조 번호는 도면에서 동일, 유사 또는 대응하는 부분을 설명하기 위하여 사용된다. 상세한 설명은 여기에서 사용되는 용어의 의미를 정의하고, 본 발명을 실시하고자 하는 당업자를 위하여 구체예를 명확하게 서술한다.

[0029] 여기에서 사용되는 '어떤' 또는 '어떤 하나의'라는 용어는 하나 이상을 나타낸다. 여기에서 사용되는 '많은 수'라는 용어는 둘 이상을 나타낸다. 여기에서 사용되는 '다른'이라는 용어는 적어도 두 번째 이상을 나타낸다. 여기에서 사용되는 '포함하는' 및/또는 '가진'이라는 용어는 포함(즉, 개방형)을 나타낸다. 여기에서 사용되는 '결합'은 연결을 의미하고, 반드시 직접적이고 기계적으로 연결될 필요가 없다.

[0030] '하나의 구체예', '특정한 구체예' 및 '어떤 구체예' 또는 유사한 용어는 구체예와 관련된 특정한 특성, 구조 또는 특징이 본 발명의 적어도 하나의 구체예에 포함된다는 것을 의미한다. 그러므로, 본 명세서 전반에 걸쳐서 이러한 구절 또는 여러 부분의 등장은 필수적으로 동일한 구체예에 적용되는 것은 아니다. 더욱이, 특정한 특성, 구조 또는 특징은 제한 없이 하나 이상의 구체예에서 적절한 방식으로 결합 될 수도 있다.

[0031] 여기에서 사용되는 '또는'이라는 용어는 폭넓게 또는 어떤 하나 또는 어떤 조합의 의미로 해석된다. 따라서,

'A, B 또는 C'는 'A; B; C; A 및 B; A 및 C; B 및 C; A, B 및 C' 중 어느 하나를 의미한다. 이러한 정의의 예외는 성분, 기능, 단계 또는 행동의 조합이 내재적으로 상호 간에 배타적인 경우에만 일어날 것이다.

[0032] 도면에서 특정된 도안은 본 발명의 어떤 구체예를 분명하게 보여줄 목적일지라도 본 발명을 제한하지 않는다. 조작의 현재분사를 선행하는 '수단'이라는 용어는 하나 이상의 구체예, 즉 목적하는 기능을 달성하기 위한 하나 이상의 방법, 장치 또는 기구를 나타내고, 당업자가 여기에 개시된 관점에서 상기 또는 등가물로부터 선택할 수 있으며, '수단'이라는 용어의 사용은 제한을 의미하지 않는다.

[0033] 여기에서 사용되는 '치료'라는 용어는 특정한 질환의 완화, 상기 질환의 증세의 제거 또는 감소, 상기 질환의 진행의 느림 또는 제거, 및 질환의 초기 발생 또는 과거에 피해를 입힌 질환의 재발의 예방 또는 지연을 나타낸다.

[0034] 여기에서 사용되는 '질환 또는 장애'는 어떤 질병 상태, 포유류 또는 L 세포로부터 장내 호르몬 생산의 증가가 양성 또는 음성의 방식으로 영향을 미치는 동류의 특정한 상태를 나타낸다. 여기에서 언급된 질병 상태는 일반적으로 목적하는 방식으로 L 세포의 증가된 장내 호르몬에 영향을 받은 어떠한 상태를 나타낸다. 상기 장내 호르몬 시스템은 포유류에서 발견되고, 본 발명은 포유류의 치료에 관한 것이다. 하나의 구체예에서, 상기 포유류는 인간이다. L 세포의 장내 호르몬 생산 증가로 치료하기 위한 질환은 제 1형 당뇨병, 제 2형 당뇨병, 비만, 식욕 조절, 대사증후군 및 다낭성 난소증후군을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0035] 본 발명에서 상기 장내 호르몬 분비는 결장에 존재하는 L 세포에서 자극을 받고, 보통 장내 영양분의 존재에 대한 반응으로 자극을 받는다. 이러한 세포들은 소화관의 다른 부분 및 유기체의 다른 부분에도 존재하지만, 결장에서 가장 높은 농도로 존재한다. 결장에서의 L 세포의 자극은 가장 효과적인 장내 호르몬의 생산을 야기하므로, 가장 효과적인 치료이다. 본 발명에서 L 세포로부터의 장내 호르몬은 GLP-1, GLP-2, PYY 및 옥신토모듈린을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특히, GLP-1과 같은 인크레틴은 흥미로운 장내 호르몬의 하나의 구체예이다.

[0036] 장내 호르몬 방출을 자극하기 위한 본 발명의 상기 화합물은 부티르산, 담즙산, 고급지방산 및 글루타민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 천연 화합물이다. 상기 화합물은 각각의 화합물뿐만 아니라 이러한 화합물의 조합도 포함되는 것으로 이해된다.

[0037] 여기에서 사용되는 본 발명의 '화합물'은 여기에서 서술되는 모든 화합물을 포함한다.

[0038] 본 발명의 화합물은 동질이상으로 알려진 하나 이상의 형태로 결정체를 이룰 수 있고, 이러한 동질이상의 형태('동소체')는 본 발명의 범위 안에 있다. 동질이상은 일반적으로 온도, 압력 또는 온도 및 압력의 변화에 대한 반응으로 일어날 수 있다. 또한, 동질이상은 결정화 과정에서의 변형이 원인이 될 수 있다. 동소체는 x-ray 회절무늬, 용해도 및 녹는점과 같은 다양한 물리적 특징에 의해서 구별된다.

[0039] 여기에서 서술된 화합물은 하나 이상의 카이럴 중심을 포함하거나 그렇지 않으면 다수의 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명의 범위는 입체이성질체뿐만 아니라 정제한 광학이성질체 또는 광학이성질체/부분입체 이성질체성이 높은 이성질체 혼합물의 혼합물을 포함한다. 또한, 본 발명의 범위에서 본 발명의 화합물뿐만 아니라 전체적으로 또는 부분적으로 평형화된 상기 화합물의 각각의 이성질체를 포함한다. 또한, 본 발명은 하나 이상의 카이럴 중심이 뒤집어진 이성질체의 혼합물로서 상기 화학식으로 나타내어지는 화합물의 각각의 이성질체를 포함한다.

[0040] 일반적으로, 여기에서의 화합물은 본 조성물의 염을 포함하고, 약학적으로 받아들여질 수 있는 염을 포함하나, 절대적으로 포함하는 것은 아니다. '약학적으로 받아들여질 수 있는 염'이라는 용어에 포함된 염은 본 발명 화합물의 비독성 염을 나타낸다. 본 발명 화합물의 염은 산부가염을 포함할 수도 있다. 대표적인 염은 아세테이트(acetate), 벤젠설포네이트(benzenesulfonate), 벤조산(benzoate), 비카보네이트(bicarbonate), 비설페이트(bisulfate), 비타르트레이트(bitartrate), 보레이트(borate), 칼슘 에데테이트(calcium edetate), 캄실레이트(camsylate), 카보네이트(carbonate), 클라불라네이트(clavulanate), 시트레이트(citrate), 디하이드로클로라이드(dihydrochloride), 에디실레이트(edisylate), 에스톨레이트(estolate), 에실레이트(ewylate), 푸마레이트(fumarate), 글루셉테이트(gluceptate), 글루코네이트(gluconate), 글루타메이트(glutamate), 글리콜리랄사닐레이트(glycollylarsanilate), 헥실리조르시네이트(hexylresorcinate), 하이드라바민(hydrabamine), 하이드로브로마이드(hydrobromide), 하이드로클로라이드(hydrochloride), 히드록시나프토에이트(hydroxynaphthoate), 이오다이드(iodide), 이세티오네이트(isethionate), 락테이트(lactate), 락토바이오네이트(lactobionate), 라우레이트(laurate), 말레이트(malate), 말레에이트(maleate), 만델레이트(mandelate), 메실레이트(mesylate),

메틸설페이트(methylsulfate), 모노포타슘 말레에이트(monopotassium maleate), 뮤케이트(mucate), 납실레이트(napsylate), 니트레이트(nitrate), N-메틸글루카민(N-methylglucamine), 옥살레이트(oxalate), 파모에이트(pamoate) (엠보네이트(embonate)), 팔미테이트(palmitate), 판토텐네이트(pantothenate), 포스페이트(phosphate)/디포스페이트(diphosphate), 폴리갈락투로네이트(polygalacturonate), 포타슘(potassium), 살리실레이트(salicylate), 소디움(sodium), 스테아레이트(stearate), 수바세테이트(subacetate), 숙신네이트(succinate), 설페이트(sulfate), 탄네이트(tannate), 타르트레이트(tartrate), 테옥레이트(teoclate), 토실레이트(tosylate), 테티오다이드(thethiodide), 메틸암모늄(methylammonium) 및 바레르산염(valerate salts)을 포함한다. 약학적으로 받아들여질 수 없는 다른 염은 본 발명 화합물의 조제용 물질로 유용하게 사용될 수 있고, 본 발명의 다른 관점을 형성하기 위하여 고려될 수 있다.

[0041] 본 발명 조성물의 '투여'는 경구투여, 직장투여, 정맥주사, 근육주사 등을 나타내며, 어떤 특별한 투여 수단에 의존하지 않는다. 상기에서 언급했듯이, 상기 화합물은 상기 상부 소화관 및 위를 우회하여 결장으로 조성물이 전달되도록 만들어진다.

[0042] 여기에서 서술된 '효과적인 양'이라는 용어는 조직, 기관, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 끌어낼 수 있는 약 또는 제약 물질의 양, 예를 들면 연구자 또는 임상의에 의해 찾아진 양을 의미한다.

[0043] '치료적으로 효과적인 양'이라는 용어는 이러한 양을 투어 받지 못한 대상과 비교하여 향상된 치료, 치유, 예방 또는 질병, 장애 또는 부작용의 향상, 또는 질병 또는 장애의 진행속도의 감소를 야기하는 어떠한 양을 의미한다. 또한, 상기 용어는 정상적인 생리학적 기능을 향상시키는데 효과적인 양을 포함한다. 치료적으로 효과적인 양은 '치료의 효과'을 초래할 것이다.

[0044] 치료법을 사용하기 위하여, 본 발명 화합물의 치료적으로 효과적인 양뿐만 아니라 본 발명 화합물의 염의 치료적으로 효과적인 양도 결장 표적화 전달 시스템에서 방출되기 위하여 만들어진 제약 조성물로서 제시된다.

[0045] 본 발명은 상기에서 언급한 조성물의 효과적인 양 또는 조성물의 염의 효과적인 양을 포함하는 제약 조성물, 하나 이상의 약학적으로 수용 가능한 운반체, 희석제 또는 부형제를 제공한다. 상기 운반체, 희석제 또는 부형제는 제제의 다른 성분들과 양립할 수 있는 것과 관련하여 수용 가능하여야 하고, 제약 조성물의 수용자에게 유해하지 않아야 하며, 투여방식, 즉 경구투여 또는 직장투여와 일치하여야 한다.

[0046] 또한, 본 발명의 다른 관점에 의하면, 본 발명 화합물 또는 화합물의 염과 하나 이상의 약학적으로 수용 가능한 운반체, 희석제 또는 부형제의 혼합을 포함하는 제약 제제의 제조를 위한 방법을 제공한다.

[0047] 본 발명의 치료적으로 효과적인 양은 다수의 요인에 의존할 것이다. 예를 들면, 수용자의 종, 수용자의 나이, 수용자의 체중, 치료에 필요한 정확한 질환 및 질환의 고통, 제제의 성질 및 결장 표적화 전달 시스템의 유형이 모두 고려되어야 하는 요인들이다. 상기 치료적으로 효과적인 양은 본질적으로 수행자, 의사, 수의사의 신중함에 의하여야 한다. 당뇨병 또는 비만 질환 및 이와 관련된 질환으로부터 고통받는 인간의 치료를 위한 본 발명의 장내 호르몬 화합물의 효과적인 양은 일반적으로 하루에 수령자(포유류)의 체중 1 kg에 대하여 0.01~100 mg의 범위 내에 있어야 한다. 바람직하게, 상기 효과적인 양은 하루에 수령자(포유류)의 체중 1 kg에 대하여 0.3~30 mg의 범위 내에 있어야 한다. 그러므로, 70 kg의 성인에게 실질적인 양은 하루에 보통 21~2100 mg이다. 이러한 양은 하루에 1회 투여량으로 주어지거나 하루에 다수(2회, 3회, 4회, 5회, 또는 5회 이상과 같은)의 서브 투여량으로 주어지며, 하루 전체 투여량은 동일하다. 염 또는 염의 용매화물의 효과적인 양은 본 발명 화합물 그 자체로의 효과적인 양의 비율로서 결정될 수 있다. 유사한 투여량은 여기에 관련된 다른 질환의 치료를 위해서 적절할 것이다.

[0048] 제약 제제는 1회 복용량에 대한 유효성분의 미리 결정된 양을 포함하는 1회 복용량 형태로 나타낼 수 있다. 제한적이지 않은 예로, 이러한 1회 복용량은 치료되는 질환, 투여경로 및 환자의 나이, 체중, 상태에 의존하여 0.5 mg~1 g의 본 발명 화합물을 포함할 것이다. 바람직한 1회 투여량 제제는 상기에서 언급하였듯이 유효성분의 하루 투여량 또는 서브 투여량 또는 이러한 투여량의 적절한 일부를 포함한다. 이러한 제약 제제는 약학분야에서 널리 알려진 방법으로 제조될 수 있다.

[0049] 본 발명의 화합물은 또는 화합물의 염은 약물전달시스템에 의하여 투여된다. 하나의 구체예에서, 상기 전달 시스템은 결장에 약물전달이 표적화하고, 상부 소화기 계통 및 위를 우회하도록 적용될 수 있다. 이러한 약물 전달 시스템은 공유결합 조성물, 중합체가 코팅된 조성물, 매트릭스에 매립된 조성물, 시간차로 방출되는 조성물, 산화화원반응에 민감한 중합체 조성물, 생체접착성 조성물, 극미립자로 코팅된 조성물 및 삼투성 전달 조성물을 포함한다. 바람직한 조성물은 키토산(chitosan), 펙틴(pectin), 콘드로이틴(chondroitin), 설페이트(sulfate),

사이클로덱스트린(cyclodextrin), 덱스트란(dextrans), 구아검(guar gum), 이눌린(inulin), 아밀로오스(amylose) 및 로커스트 빈 검(locust bean gum)과 같은 다당류를 포함하는 조성물들을 포함한다. 또한, 상기 화합물은 수용성 중합체와 결합될 수 있다. 이러한 중합체들은 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone, PVP), 피란 공중합체(pyran copolymer), 폴리히드록시프로필메타크릴아마이드-페놀(polyhydroxypropylmethacrylamide-phenol), 폴리히드록시에틸-아스파트아마이드페놀(polyhydroxyethyl-aspartamidephenol) 또는 팔미토일(palmitoyl) 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드폴리라이신(polyethyleneoxidepolylysine)을 포함할 수 있다. 또한, 상기 화합물은 생분해성 중합체 그룹, 예를 들면 폴리유산(polylactic acid), 폴리엡실론카프롤락톤(polyepsion caprolactone), 폴리하이드록시부티르산(polyhydroxy butyric acid), 폴리올소에스테르(polyortheoesters), 폴리아세탈(polyacetals), 폴리하이드로피란(polydihydropyrans), 폴리시아노아크릴레이트(polycyanoacrylates) 및 가교된 하이드로겔 또는 양친성 블럭 하이드로겔 공중합체와 결합할 수도 있다. 본 발명의 특정한 효과는 멀티 매트릭스 표적화된 시스템의 구체예를 포함한다. 본 발명의 특정한 효과는 매트릭스 시스템에서 표적화된 매트릭스이고, 상기 매트릭스는 친수성 제1 매트릭스 제재를 포함하고, 상기 매트릭스는 친유성 상 및 양친성 상을 포함하고, 상기 친유성 상 및 상기 양친성 상은 제2 매트릭스 내에 함께 있고, 상기 제2 매트릭스는 친수성 제1 매트릭스에 분산되어 있고, 상기 화합물을 포함하는 상기 제약 조성물은 적어도 부분적으로 상기 양친성 상과 결합되어 있다. 매트릭스 제제에서의 상기 매트릭스의 예는 미국특허 제7,431,943호에 개시되어 있다. 당업자는 치료를 위한 결장으로의 본 발명 화합물 또는 화합물의 염의 표적화 전달 목적을 위한 상기 조성물의 사용을 인식할 것이다. 표적화 전달을 위한 상기 조성물의 제재에 대한 방법은 당해 분야의 범위 안에 있다.

[0050] 본 발명의 화합물 또는 화합물의 염은 단독으로 또는 다른 치료제와 함께 적용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 다른 제약 활성제는 함께 또는 분리하여 투여될 수 있고, 분리하여 투여되는 경우 투여는 어떠한 순서에 따라 동시에 또는 순차적으로 일어날 수 있다. 본 발명의 화합물 및 다른 제약 활성제의 양 및 상대적 시간차 투여는 목적한 치료효과의 조합을 달성하기 위하여 선택될 수 있다. 본 발명 화합물 또는 화합물의 염 또는 화합물의 용매화물과 다른 치료제가 조합된 투여는 (1) 상기 화합물들을 포함하는 단일의 제약 조성물 또는 (2) 각각의 상기 화합물을 포함하는 분리된 제약 조성물의 부수적인 투여에 의할 수 있다. 그렇지 않으면, 상기 조합은 하나의 치료제가 먼저 투여되고 다른 치료제가 투여되는 순차적인 방식으로 분리되어 투여될 수 있다. 상기 순차적인 투여는 짧은 시간 또는 긴 시간 동안 이루어질 수 있다.

[0051] 또한, 상기 화합물은 좌약 또는 정체 관장제, 즉 코코아 버터 또는 다른 글리세리드(glycerides)와 같은 일반적 좌약용 기제를 포함하는 직장 조성물로 만들어질 수 있다. 상기 조성물은 결장 및 직장 투여 효과를 받는 다른 부분에 효과적인 투여량을 부여하기 위하여 만들어진다.

[0052] 본 발명의 화합물은 다양한 장애 및 질환의 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 상기 장애 또는 질환의 치료에 유용한 다른 다양한 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 상기에서 언급하였듯이, 현재의 당뇨병 치료는 식이요법, 운동, 인슐린, 인슐린 분비 촉진제, 포도당 강하용 효과기, PPAR-$_{\gamma}$ 효능제, 알파 글루코시다아제 저해제를 포함한다. 본 발명의 화합물은 당뇨병 및 제1 및 제2 당뇨병, 비만, 내당능 이상증, 인슐린 저항증, 대사증후군, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 죽상동맥경화증, 퇴행성 뇌질환 및 염증 및 뇌졸중과 같은 다른 징후와 관련된 장애 및 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 다른 의학적 치료법과 병행할 수 있다. 예를들면, 제2형 당뇨병의 치료에 있어서, 본 발명의 화합물은 메트포민(metformin), 글리부라이드(glyburide) 및 글리피자이드(glipizide)와 같은 설포닐우레아(sulfonylureas), 레파글리니드(repaglinide), 네테글리니드(neteglinide), 로시글리타존(rosiglitazone) 및 피오글리타존(pioglitazone)과 같은 티아졸리딘디온(thiazolidinediones), 아카보스(acarbose), 미글리톨(miglitol), 엑세나타이드(exanatide), 프람린타이드(pramlintide) 및 인슐린(insulin)을 포함하는 하나 이상의 제약 활성제와 병행할 수 있다.

[0053] 실시예

[0054] 실시예1

[0055] 장내 호르몬의 기능[3] 및/또는 장내 호르몬의 분비가 손상된 10명의 당뇨병 환자에게 1g의 글루타민을 관장을 통해 직장으로 투여[4,5]하였다. 다음의 시간마다 채혈을 하였다: 투여 30분 전, 5분 전, 5분 후, 10분 후, 15분 후, 30분 후 및 60분 후. 상기 시간마다 채혈된 혈액의 포도당, 인슐린, GLP-1, PYY 및 다른 호르몬들의 수치를 분석하였다.

[0056] 실시예 2

[0057] 장내 호르몬의 기능[3] 및/또는 장내 호르몬의 분비가 손상된 10명의 당뇨병 환자에게 ([1]에 개시된 내용으로 만들어진)좌약 또는 (1g의 글루타민을 포함하는)관장을 통해 직장으로 투여[4,5]하였다. 약 투여 30분 후, 환자는 경구포도당부하검사(OGTT)를 받았다. 다음의 시간마다 채혈을 하였다: 투여 30분 전, 투여 시, 투여 5분 후, 10분 후, 15분 후, 30분 후, 60분 후, 90분 후 및 120분 후. 상기 시간마다 채혈된 혈액의 포도당, 인슐린, GLP-1, PYY 및 다른 호르몬들의 수치를 분석하였다. 포도당 수치는 치료 요법 후에 감소되는 것으로 측정되었다.

[0058] 실시예 3

[0059] 장내 호르몬의 기능[3] 및/또는 장내 호르몬의 분비가 손상된 10명의 당뇨병 환자에게 ([1]에 개시된 내용으로 만들어진)좌약 또는 (2g의 부티르산을 포함하는)관장을 통해 직장으로 투여[4,5]하였다. 약 투여 30분 후, 경구포도당부하검사(OGTT)를 받았다. 다음의 시간마다 채혈을 하였다: 투여 30분 전, 투여 시, 투여 5분 후, 10분 후, 15분 후, 30분 후, 60분 후, 90분 후 및 120분 후. 상기 시간마다 채혈된 혈액의 포도당, 인슐린, GLP-1, PYY 및 다른 호르몬들의 수치를 분석하였다. 포도당 수치는 치료 요법 후에 감소되는 것으로 측정되었다.

[0060] 실시예 4

[0061] MMX 기술로 만들어진 (1g의 글루타민을 포함하는)정제는 [2]에 개시된 내용으로 만들어졌다. 인크레틴 기능[3]이 손상된 10명의 비만 당뇨병 환자에게 아침에 MMX 정제 한 알을 투여하였다. 약 투여 4시간 후에, 환자는 경구포도당부하검사(OGTT)를 받았다. 다음의 시간마다 채혈을 하였다: 투여 30분 전, 투여 시, 투여 5분 후, 10분 후, 15분 후, 30분 후, 60분 후, 90분 후 및 120분 후. 상기 시간마다 채혈된 혈액의 포도당, 인슐린, GLP-1, PYY 및 다른 호르몬들의 수치를 분석하였다. 포도당 수치는 치료 요법 후에 감소되는 것으로 측정되었다.

[0062] 실시예 5

[0063] MMX 기술로 만들어진 (2g의 부티르산을 포함하는)정제는 [2]에 개시된 내용으로 만들어졌다. 인크레틴 기능[3]이 손상된 10명의 비만 당뇨병 환자에게 아침에 MMX 정제 한 알을 투여하였다. 약 투여 4시간 후에, 환자는 경구포도당부하검사(OGTT)를 받았다. 다음의 시간마다 채혈을 하였다: 투여 30분 전, 투여 시, 투여 5분 후, 10분 후, 15분 후, 30분 후, 60분 후, 90분 후 및 120분 후. 상기 시간마다 채혈된 혈액의 포도당, 인슐린, GLP-1, PYY 및 다른 호르몬들의 수치를 분석하였다. 포도당 수치는 치료 요법 후에 감소되는 것으로 측정되었다.

[0064] 실시예 6

[0065] MMX 기술로 만들어진 (1g의 글루타민을 포함하는)정제는 [2]에 개시된 내용으로 만들어졌다. 인크레틴 기능[3]이 손상된 10명의 비만 당뇨병 환자에게 6주 동안 아침 식전에 MMX 정제 한 알을 투여하였다. 치료 전 및 치료 시작 후 1, 2 및 6주에 HbA1c, 공복 혈당 수치 및 인슐린이 측정되었다. 추가적으로 환자는 경구포도당부하검사(OGTT)를 받았다. 다음의 시간마다 채혈을 하였다: 투여 30분 전, 투여 시, 투여 5분 후, 10분 후, 15분 후, 30분 후, 60분 후, 90분 후 및 120분 후. 상기 시간마다 채혈된 혈액의 포도당, 인슐린, GLP-1, PYY 및 다른 호르몬들의 수치를 분석하였다. 포도당 수치는 치료 요법 후에 감소되는 것으로 측정되었다.

[0066] 실시예 7

[0067] MMX 기술로 만들어진 (2g의 부티르산을 포함하는)정제는 [2]에 개시된 내용으로 만들어졌다. 인크레틴 기능[3]이 손상된 10명의 비만 당뇨병 환자에게 6주 동안 아침 식전에 MMX 정제 한 알을 투여하였다. 치료 전 및 치료 시작 후 1, 2 및 6주에 HbA1c, 공복 혈당 수치 및 인슐린이 측정되었다. 추가적으로 환자는 경구포도당부하검사(OGTT)를 받았다. 다음의 시간마다 채혈을 하였다: 투여 30분 전, 투여 시, 투여 5분 후, 10분 후, 15분 후, 30분 후, 60분 후, 90분 후 및 120분 후. 상기 시간마다 채혈된 혈액의 포도당, 인슐린, GLP-1, PYY 및 다른 호르몬들의 수치를 분석하였다. 포도당 수치는 치료 요법 후에 감소되는 것으로 측정되었다.

[0068] 1. Mayo Clin. Proc. 1993, Vol 68, 978.

[0069] 2. US Patent 7,431,943 B1.

[0070] 3. Diabetes, Obesity and Metabolism, 9(Suppl. 1), 2007, 23-31.

[0071] 4. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3717-3723.

[0072] 5. Rask E, Olsson T, Soderberg S et al. Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. Diabetes Care 2001; 24: 1640-1645.