



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년11월12일
 (11) 등록번호 10-1461252
 (24) 등록일자 2014년11월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/201 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-7022514
 (22) 출원일자(국제) 2008년03월27일
 심사청구일자 2013년01월11일
 (85) 번역문제출일자 2009년10월28일
 (65) 공개번호 10-2010-0015986
 (43) 공개일자 2010년02월12일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2008/000760
 (87) 국제공개번호 WO 2008/126363
 국제공개일자 2008년10월23일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2007-090114 2007년03월30일 일본(JP)
 (56) 선행기술조사문헌
 JP2002104965 A
 JP2006232711 A
 JP2004290821 A
 전체 청구항 수 : 총 3 항

(73) 특허권자
코와 가부시킴가이샤
 일본국 아이치켄 나고야시 나카쿠 니시키 3쵸메 6-29
 (72) 발명자
요시카와 유지
 일본국 도쿄 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3쵸메 4-14 코와 가부시킴가이샤 도쿄지점 내
야마모토 메구미
 일본국 도쿄 히가시무라야마시 노구치쵸 2쵸메 17-43 코와 가부시킴가이샤 도쿄 창약연구소 내
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
서종완

심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방 및/또는 치료를 위한 의약

(57) 요약

본 발명은 부작용이 적은 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방 및/또는 치료를 위한 의약으로서, 폴리프렌닐계 화합물(예를 들면 3,7,11,15-테트라메틸-2,4,6,10,14-헥사데카펜타엔산)을 유효성분으로서 포함하는 의약에 관한 것이다.

(72) 발명자

이시마시 나오토

일본국 도쿄 히가시무라야마시 노구치쵸 2쵸메
17-43 코와 가부시키키가이샤 도쿄 창약연구소 내

세키 마미

일본국 도쿄 히가시무라야마시 노구치쵸 2쵸메
17-43 코와 가부시키키가이샤 도쿄 창약연구소 내

특허청구의 범위

청구항 1

폴리프레닐계 화합물을 유효성분으로서 포함하며, 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방 또는 치료를 위한 의약으로서, 폴리프레닐계 화합물이 (2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-테트라메틸-2,4,6,10,14-헥사데카펜타엔산인 의약.

청구항 2

제1항에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 제제 담체를 포함하는 의약 조성물의 형태인 의약.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

경구투여 제제인 의약.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방 및/또는 치료를 위한 의약에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 폴리프레닐계 화합물(polyprenyl compound)을 유효성분으로서 포함하는 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방 및/또는 치료를 위한 의약에 관한 것으로, 바람직하게는 (2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-테트라메틸-2,4,6,10,14-헥사데카펜타엔산을 포함하는 의약에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 최근, 일본에서는 식생활을 포함한 생활습관의 서구화에 따라, 지방의 섭취량이 매년 증가하고 있다. 과잉으로 섭취된 지방은 체내에 서서히 축적되어 각종 질병의 유발 원인으로 되는 것이 알려져 있다. 이 지방 축적의 메커니즘은 다음의 두가지로 크게 구별된다. 하나는, 혈액 중에 존재하는 과잉의 지방분이 혈관벽에 침착되고, 혈관을 협착함으로써 서서히 동맥경화로 진행되어, 마침내 심근경색, 협심증, 뇌경색 등을 일으키는 것이다. 다른 하나는, 마찬가지로 과잉의 지방분이 내장기관에 침착하는 것으로, 특히 최근에는, 간장에 다량의 지방이 침착되는, 소위 지방간이 많이 보여, 그 일부가 마침내 비알코올성 지방성 간염, 간경변, 간장암으로 이행된다(Gastroenterology. 116, 1413-1419(1999)). 이들 질병은 그 발증 메커니즘이 상이하기 때문에, 각각에 적합한 예방 및/또는 치료를 위한 의약이 필요로 해진다.

[0003] 지방간의 치료제로서는 폴리엔포스파티딜콜린(polyenephosphatidylcholine)이 임상에서 사용되고 있다. 또한, 고지혈증 치료제인 클로피브레이트(clofibrate)로 대표되는 피브레이트계 약제가, 지방간에 대한 치료제로서 임상에서 사용되고 있다. 피브레이트계 약제는, 간장에 있어서 지방간 β산화계 효소를 매개로 지질대사를 개선하는 것으로 생각되고 있다(Ann. N. Y. Acad. Sci. 386, 111-135(1982)). 그러나, 피브레이트계 약제는 일반적으로 간기능 장애 등의 부작용이 알려져 있어(Atherosclerosis. 92, 31-40(1992)), 부작용이 적은 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방 및/또는 치료를 위한 의약이 요망되고 있다.

[0004] 한편, 폴리프레닐계 화합물의 하나로, 상기 폴리엔포스파티딜콜린이나 피브레이트계 약제와는 전혀 화학구조가

상이한 (2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-테트라메틸-2,4,6,10,14-헥사데카펜타엔산은, 레티노인산 결합 단백질 및 레티노인산 수용체에 대해 친화성을 나타내는 비환식 레티노이드(acyclic retinoid)로, 간세포암에 있어서의 분화유도작용 및 아포토시스 유도작용이 알려져 있다. 임상에 있어서 (2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-테트라메틸-2,4,6,10,14-헥사데카펜타엔산은 1년간의 장기 투여에 의해 간암 근치 치료 후의 재발을 유의하게 억제하여, 간암 재발 억제작용이 시사되고 있다. 또한, 이때, 간기능 장애 및 다른 레티노이드에 보이는 부작용은 거의 확인되지 않아, 안전한 약제이다(N. Eng. J. Med., 334, pp.1561-1567(1996)).

[0005] 그러나, 폴리프레닐계 화합물이 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방효과 및 치료효과를 갖는 것은 전혀 알려져 있지 않다.

[0006] 비특허문헌 1 : Gastroenterology.,116, pp.1413-1419(1999)

[0007] 비특허문헌 2 : Ann. N.Y. Acad. Sci., 386, pp.111-135(1982)

[0008] 비특허문헌 3 : Atherosclerosis.,92, pp.31-40(1992)

[0009] 비특허문헌 4 : N. Eng. J. Med., 334, pp.1561-1567 (1996)

발명의 상세한 설명

[0010] **발명의 개시**

[0011] **발명이 해결하고자 하는 과제**

[0012] 본 발명의 과제는 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방 및/또는 치료를 위한 의약을 제공하는 것에 있다. 보다 구체적으로는, 본 발명의 과제는 부작용이 적은 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방 및/또는 치료를 위한 의약을 제공하는 것에 있다.

[0013] **과제를 해결하기 위한 수단**

[0014] 본 발명자 등은 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방 및/또는 치료를 위한 의약을 발견하기 위해, 각종 연구를 거듭해 왔다. 그 결과, 폴리프레닐계 화합물이 간장 중의 지질량을 감소시키는 것을 발견하였다. 본 발명은 상기의 지견(知見)을 토대로 하여 완성되었다.

[0015] 즉, 본 발명은 이하와 같다.

[0016] [1] 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방 및/또는 치료를 위한 의약으로서, 폴리프레닐계 화합물을 유효 성분으로서 포함하는 의약.

[0017] [2] 폴리프레닐계 화합물이 폴리프레닐카르복실산인 것을 특징으로 하는 [1]에 기재된 의약.

[0018] [3] 폴리프레닐계 화합물이 3,7,11,15-테트라메틸-2,4,6,10,14-헥사데카펜타엔산인 것을 특징으로 하는 [1]에 기재된 의약.

[0019] [4] 폴리프레닐계 화합물이 (2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-테트라메틸-2,4,6,10,14-헥사데카펜타엔산인 것을 특징으로 하는 [1]에 기재된 의약.

[0020] [5] 약학적으로 허용 가능한 제제 담체를 포함하는 의약 조성물의 형태의 [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 기재된 의약.

[0021] [6] 경구투여 제제인 [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 기재된 의약.

[0022] [7] 상기 의약의 제조를 위한 폴리프레닐계 화합물의 사용.

[0023] [8] 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방 및/또는 치료방법으로서, 예방 및/또는 치료 유효량의 폴리프레닐계 화합물을 인간을 포함하는 포유류동물에 투여하는 공정을 포함하는 방법.

[0024] **도면의 간단한 설명**

[0025] 도 1은 예 1에 있어서의 각 군의 H-TG량(mg/g liver) 및 H-T-cholesterol량(mg/g liver)을 나타낸 도면이다. 도면 중에 있어서 *는 정상 대조군과 유의차(P<0.05)가 있는 것을 의미한다.

[0026] 도 2는 예 1에 있어서의 각 군의 지방간 스코어 및 O.R. 양성 면적(mm²/mm²)을 나타낸 도면이다. 도면 중에 있어

서 *는 정상 대조군과 유의차(P<0.05)가 있는 것을 의미한다.

- [0027] 도 3은 예 1에 있어서의 각 군의 S-TG 농도(mg/dL) 및 S-T-choI 농도(mg/dL)를 나타낸 도면이다. 도면 중에 있어서 *는 정상 대조군과 유의차(P<0.05)가 있는 것을 의미한다.
- [0028] 도 4는 예 1에 있어서의 각 군의 S-ALT 농도(U/L) 및 S-AST 농도(U/L)를 나타낸 도면이다. 도면 중에 있어서 *는 정상 대조군과, #은 대조군과 유의차(P<0.05)가 있는 것을 의미한다.
- [0029] 도 5는 예 2에 있어서의 각 군의 S-TG 농도(mg/dL)를 나타낸 도면이다. 도면 중에 있어서 *는 대조군과 유의차(P<0.05)가 있는 것을 의미한다.
- [0030] 도 6은 예 2에 있어서의 각 군의 정소 중량(mg)을 나타낸 도면이다. 도면 중에 있어서 *는 대조군과 유의차(P<0.05)가 있는 것을 의미한다.

[0031] **발명을 실시하기 위한 최선의 형태**

[0032] 본 발명 의약의 폴리프레닐계 화합물이란, 화학구조 중에 수개의 직쇄 이소프렌 단위를 포함하는 화합물을 말하는 것으로, 말단에 카르복실산을 갖는 폴리프레닐카르복실산을 바람직한 화합물로서 들 수 있고, 또한, (2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-테트라메틸-2,4,6,10,14-헥사데카펜타엔산(이하, NIK-333이라 칭한다)을 특히 바람직한 화합물로서 들 수 있다. 또한, 그 밖의 폴리프레닐계 화합물로서, 일본국 특허공고 소63-34855 공보에 기재된 3,7,11,15-테트라메틸-2,4,6,10,14-헥사데카펜타엔산 등의 공액 폴리프레닐카르복실산(폴리프렌산) 및 그의 에스테르 등을 들 수 있다.

[0033] 본 발명에서 사용되는 폴리프레닐계 화합물은, 공지의 방법(일본국 공고특허공보 소63-32058호, J. Chem. Soc. (C) 2154페이지 1966년)에 의해 합성할 수 있다.

[0034] 본 발명의 폴리프레닐계 화합물을 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방 및/또는 치료를 위한 의약으로서 사용하는 경우에는, 경구 또는 비경구 등의 적당한 투여방법에 의해 투여할 수 있다. 경구투여의 형태로서는, 예를 들면 정제, 과립제, 캡슐제, 연질캡슐제, 환제, 산제, 액제 등을, 또한, 비경구투여의 형태로서는, 예를 들면, 주사제, 좌제 등을 들 수 있다. 이들 제제는 본 발명의 폴리프레닐계 화합물 또는 그의 약리학상 허용 가능한 염과 통상의 제제 담체를 사용하여 통상의 방법에 따라 조제할 수 있다.

[0035] 예를 들면, 경구제의 경우에는 젓당, 포도당, 콘스타치, 자당 등의 부형제, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 히드록시프로필셀룰로오스 등의 붕괴제, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 탈크, 폴리에틸렌글리콜, 경화유 등의 활택제, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 젤라틴, 아라비아고무 등의 결합제, 글리세린, 에틸렌글리콜 등의 습윤제, 기타 필요에 따라 계면활성제, 교미제(flavoring agent) 등을 사용하여 목적하는 투여제형으로 조제할 수 있다.

[0036] 또한, 비경구제의 경우에는, 물, 에탄올, 글리세린, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 식물유, 한천, 트래거 캔스고무 등의 희석제를 사용하고, 필요에 따라 용해보조제, 현탁화제, 유화제, 안정제, 완충제, 등장화제, 보존제, 무통화제 등을 사용할 수 있다.

[0037] 본 발명의 화합물을 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방 및/또는 치료를 위한 의약으로서 처방하는 경우, 그 투여단위는 본 발명 화합물로서 성인 1인당, 경구투여의 경우, 1일 1~2,000 mg, 바람직하게는 20~800 mg, 비경구투여의 경우, 1일 1~1,000 mg, 바람직하게는 10~100 mg의 범위에서 투여되고, 각각 1일 1~3회의 분할 투여에 의해 목적하는 치료효과를 기대할 수 있다.

실시예

[0038] 이하에 실시예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명하나, 본 발명은 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0039] 예 1: NIK-333의 간장 중 지질량 감소에 관한 평가

[0040] 실험에는 6주령의 SD계 웅성 랫트(일본 찰스리버)를 사용하여, 고지방식 부하군은 HFD32(일본 클레아)를, 정상 대조군은 CE-2(일본 클레아)를 사용하여, 양군 모두 제한급이(制限給餌)로 1일당 25±3 g으로 하였다. 표 1에 각 사료 성분을 나타낸다. NIK-333은 고지방식 부하 개시와 동시에 1일 1회 8주간 연속 강제 경구투여를 행하였다. 시험 종료 후 간장을 적출하여, 간장 중 트리글리세리드(H-TG) 및 콜레스테롤(H-T-choI)량에 대해서 측정하였다. 그 결과를 도 1에 나타낸다. 적출한 간장으로부터 헤마톡실린-에오신(H.E.) 및 오일 레드 O(O.R.) 염색 표본을 제작하여 병리조직학적 검토를 행하였다. H.E. 염색 표본으로부터 간장의 지방 변성의 정도를 5단계로

등급을 나눠 스코어화하였다. 또한, O.R. 염색 표본으로부터 화상해석장치에 의한 간장 표본 면적당 O.R. 양성 면적에 대해 산출하였다. 그들의 결과를 도 2에 나타낸다. 또한 혈청 중 트리글리세리드(S-TG), 총 콜레스테롤(S-T-chol), 알라닌아미노트랜스퍼라아제(S-ALT), 아스파라긴산아미노트랜스퍼라아제(S-AST)에 대해서 측정하였다. 그 결과를 도 3, 도 4에 나타낸다.

표 1

사료 100 g 당 함유량

일반성분	CE-2	HFD32
수분 g	9.2	6.9
조단백 g	25.8	25.0
조지방 g	4.0	32.4
조섬유 g	3.8	2.9
조회분 g	6.9	4.0
가용성 무질소물 g	50.5	28.8
에너지 kcal	340.4	506.8

[0041]

[0042]

도 1, 도 2에 나타내는 바와 같이, NIK-333은 간장 중 지질량을 감소시키는 것으로부터, 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방 및/또는 치료에 대해 효과를 나타내는 것을 알 수 있다. 또한, 도 3에 나타내는 바와 같이 NIK-333은 혈중의 지질농도에 영향을 주지 않고, 간장 중 지질량을 감소시키는 것을 알 수 있다. 일반적으로 레티노이드는 임상에 있어서, 고티리글리세리드 혈중을 초래하는 것이 부작용으로서 문제로 되고 있으나(N. Engl. J. Med. 313, 981-985(1985)), NIK-333의 경우는 이러한 혈중 지질농도의 증가를 나타내지 않는다. 도 4에 나타내는 바와 같이 NIK-333은 혈중의 트랜스아미나아제의 상승을 억제하는 효과를 가져, 간장에 대한 보호 작용이 있는 것을 알 수 있다. 이상의 사실로부터, NIK-333이 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방 및/또는 치료에 대해 효과를 갖는 것은 명확하다.

[0043]

예 2: NIK-333과 ATRA의 독성에 관한 평가

[0044]

7주령의 C57BL/6N 마우스(일본 찰스리버)에 NIK-333 또는 ATRA를 각각 1일 1회 2주간 연속 강제 경구투여하였다. 시험 종료 후, 각 개체의 S-TG 농도 및 정소 중량을 측정하였다. 각각의 결과를 도 5 및 도 6에 나타낸다. 또한, 대조군에는 대두유를 투여하였다.

[0045]

도 5에 나타내는 바와 같이 ATRA는 S-TG 농도를 증가시키는 것에 반하여, NIK-333은 영향을 주지 않는 것을 알 수 있다. 또한, 도 6에 나타내는 바와 같이 ATRA는 정소 중량을 현저히 감소시키는 것에 반하여, NIK-333은 영향을 주지 않는 것을 알 수 있다. ATRA는 마우스(Fundam. Appl. Toxicol. 8, 517-530(1987)) 및 랫트(Toxicology. 30, 115-124(1984))에 있어서 정소 중량을 감소시키는 것이 확인되고 있으나, NIK-333에 그 작용은 확인되지 않는다. 이상의 사실로부터, NIK-333은 ATRA와 비교하여, S-TG 및 정소에 대한 독성이 낮은 것이 명확하다.

[0046]

이상의 결과로부터, 본 발명은 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방 및/또는 치료에 사용하는 새로운 의약으로서 유용하다 할 수 있다.

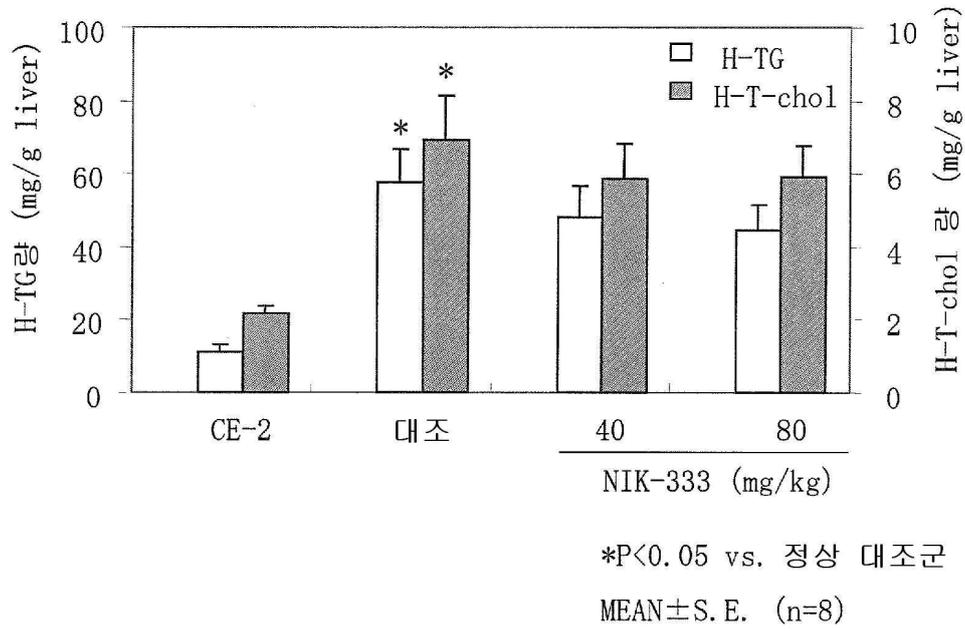
산업상 이용 가능성

[0047]

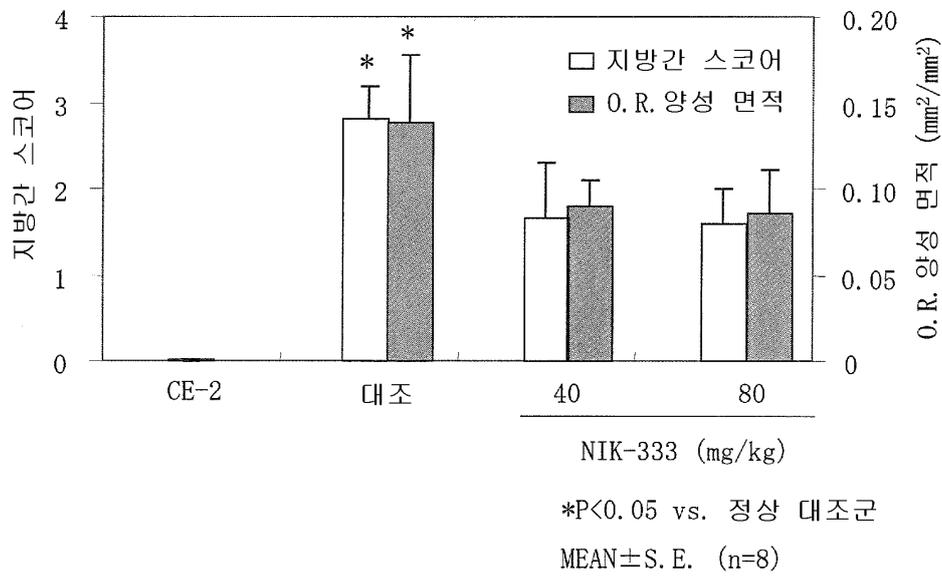
본 발명에 의해 제공되는 지방간 또는 비알코올성 지방성 간염의 예방 및/또는 치료를 위한 의약은, 간장 중의 지질량을 감소시키는 동시에 간기능의 개선효과를 갖는 것이다. 또한, 환식 레티노이드인 all-trans-retinoic acid(이하, ATRA라 약칭한다)와 비교하여, 혈청 중 트리글리세리드(S-TG) 농도 및 정소 중량에 대한 영향이 없어, 부작용이 적은 의약이다.

도면

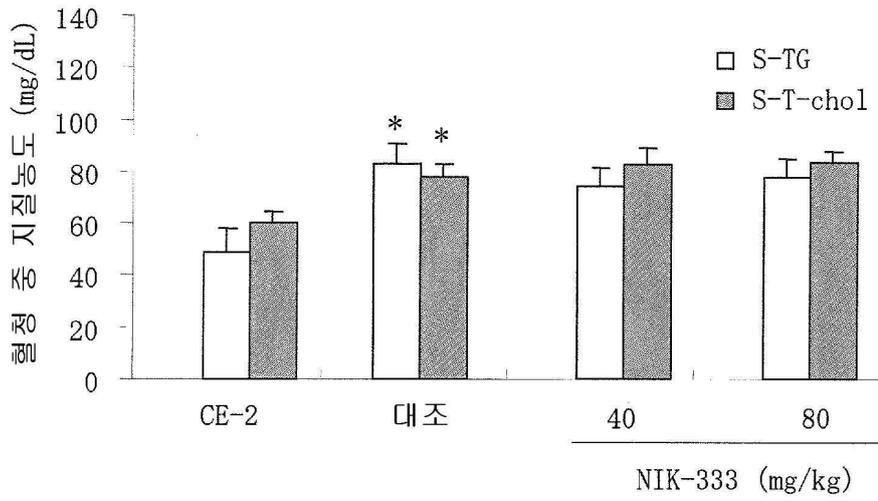
도면1



도면2

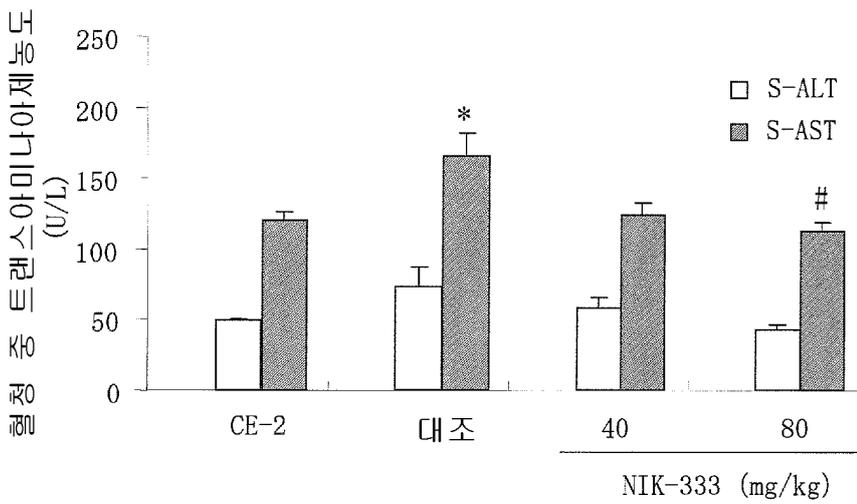


도면3



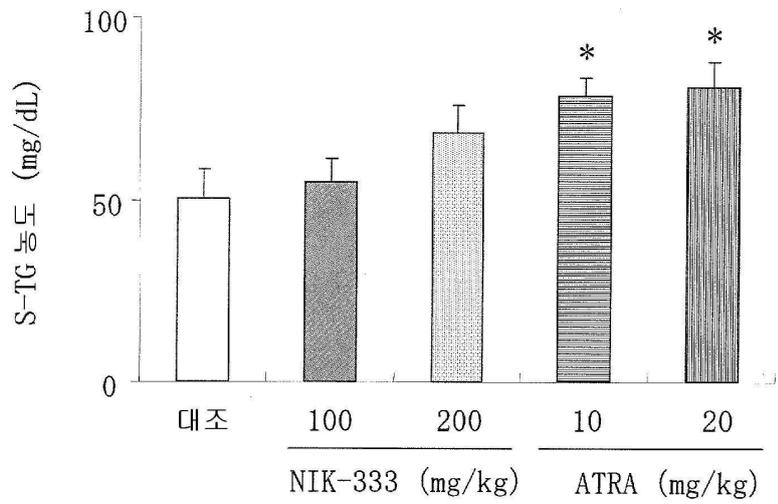
*P<0.05 vs. 정상 대조군
MEAN±S. E. (n=8)

도면4



*P<0.05 vs. 정상 대조군
#P<0.05 vs. 대조군
MEAN±S. E. (n=8)

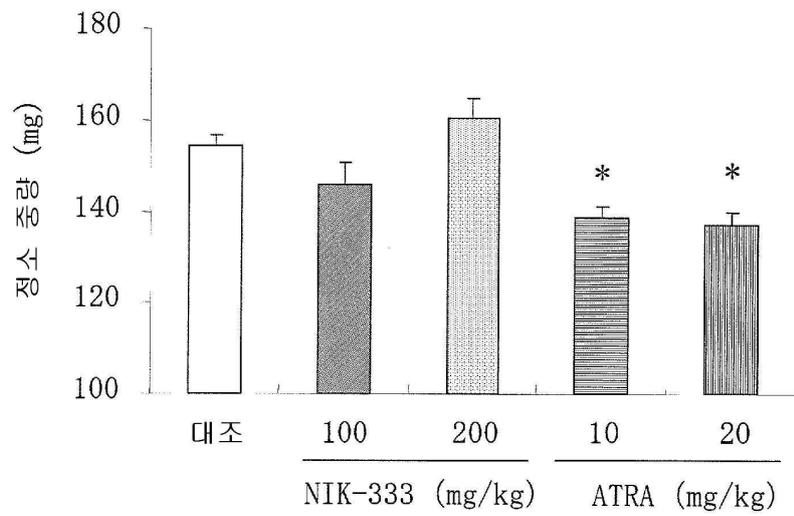
도면5



*P<0.05 vs. 대조군

MEAN ± S. E. (n=4-5)

도면6



*P<0.05 vs. 대조군

MEAN ± S. E. (n=5)