



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0003052
(43) 공개일자 2021년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 38/39 (2019.01) A23L 33/125 (2016.01)
A23L 33/18 (2016.01) A61K 31/729 (2006.01)
A61K 31/734 (2006.01) A61K 38/18 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 38/39 (2013.01)
A23L 33/125 (2020.05)

(21) 출원번호 10-2020-0079162

(22) 출원일자 2020년06월29일

심사청구일자 2020년06월29일

(30) 우선권주장

1020190078518 2019년07월01일 대한민국(KR)

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

구철룡

서울특별시 용산구 이촌로71길 10, 210동 2005호
(이촌동, 한가람아파트)

성학준

서울특별시 강남구 선릉로126길 22 롯데캐슬프레미어아파트 101동 502호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이재영

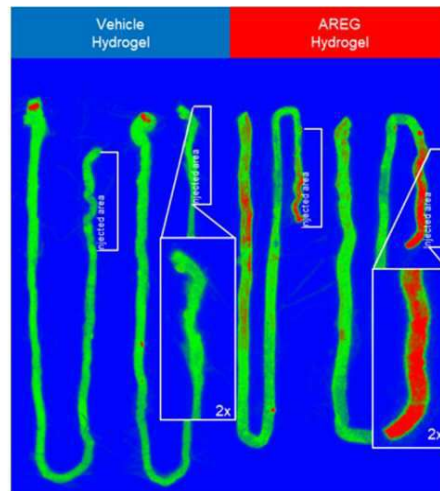
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 하이드로겔 및 EGFR 리간드를 유효성분으로 포함하는 당 배출용 조성물

(57) 요약

본 발명은 소장에서 대사되는 포도당의 양을 현저하게 증가시킴으로써, 혈액 내 고농도의 당을 소장을 통해 변으로 배출시켜 혈당 수치를 낮춰 주는 당 배출용 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 포도당 대사를 개선시킬 뿐만 아니라, 소장 내 회장(ileum) 부위에 하이드로겔과 EGFR 리간드를 함께 투여함으로써 소장 내에 포도당 섭취율을 증가시키는 데 현저한 효과가 있으므로, 의학 및 보건 분야에서 크게 이용될 것으로 기대된다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A23L 33/18 (2016.08)
A61K 31/729 (2013.01)
A61K 31/734 (2013.01)
A61K 38/18 (2013.01)
A61K 38/1808 (2013.01)
A61P 3/10 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/328 (2013.01)

(72) 발명자

강찬우

서울특별시 서대문구 봉원사길 41(대신동) 402호

왕은경

서울특별시 성동구 마장로27길 18-1

오주현

서울특별시 서대문구 연희로 63, 303호(연희동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465027677
과제번호	HI18C1603
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	연구자 주도 질병극복연구
연구과제명	장내 포도당 수송체 조절 시스템 기반 당뇨병 제어 기술 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2018.04.30 ~ 2019.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

하이드로겔(hydrogel)을 유효성분으로 포함하는, 당 배출용 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 조성물은 표피생장인자 수용체(epidermal growth factor receptor; EGFR)를 표적으로 하는 리간드를 추가로 포함하는, 당 배출용 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 표피생장인자 수용체를 표적으로 하는 리간드는 EGF(epidermal growth factor), 변형 성장 인자-알파(transforming growth factor-alpha), 헤파린-결합 EGF-유사 성장인자(heparin-binding EGF-like growth factor; HB-EGF), 베타셀룰린(betacellulin), 앰피레굴린(amphiregulin; AREG), 에피레굴린(epiregulin) 및 에피겐(epigen)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 당 배출용 조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 표피생장인자 수용체를 표적으로 하는 리간드는 앰피레굴린(AREG) 및 헤파린-결합 EGF-유사 성장인자(HB-EGF) 중 적어도 하나인, 당 배출용 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 조성물은 소장 내부에 코팅되는 것을 특징으로 하는, 당 배출용 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 하이드로겔은 콜라겐(collagen), 피브린(fibrin), 아가로스(agarose), 한천(agar), 매트릭젤(matrigel), 알지네이트(alginate), 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol), 폴리카프로락톤(polycaprolactone) 및 젤라틴(gelatin)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 당 배출용 조성물.

청구항 7

하이드로겔(hydrogel)을 유효성분으로 포함하는, 대사성 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 조성물은 표피생장인자 수용체(epidermal growth factor receptor; EGFR)를 표적으로 하는 리간드를 추가로 포함하는, 대사성 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 9

제 8항에 있어서,

상기 표피생장인자 수용체를 표적으로 하는 리간드는 EGF(epidermal growth factor), 변형 성장 인자-알파

(transforming growth factor- α), 헤파린-결합 EGF-유사 성장인자(heparin-binding EGF-like growth factor; HB-EGF), 베타셀룰린(betacellulin), 앰피레굴린(amphiregulin; AREG), 에피레굴린(epiregulin) 및 에피겐(epigen)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 대사성 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 표피성장인자 수용체를 표적으로 하는 리간드는 앰피레굴린(AREG) 및 헤파린-결합 EGF-유사 성장인자(HB-EGF) 중 적어도 하나인, 대사성 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 11

제 7항에 있어서,

상기 조성물은 소장 내부에 코팅되는 것을 특징으로 하는, 대사성 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 12

제 11항에 있어서,

상기 하이드로겔은 콜라겐(collagen), 피브린(fibrin), 아가로스(agarose), 한천(agar), 마트리젤(matrigel), 알지네이트(alginate), 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol), 폴리카프로락톤(polycaprolactone) 및 젤라틴(gelatin)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 대사성 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 13

제 7항에 있어서,

상기 대사성 질환은 당뇨병, 비만, 고혈압, 고지혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤증, 동맥경화증 또는 지방간 질환인, 대사성 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 14

제 13항에 있어서,

상기 당뇨병 질환은 당뇨병, 당뇨병성 케톤산증, 당뇨병성 산성증, 당뇨병성 황색증, 당뇨병성 근육 위축, 당뇨병성 케토시스, 당뇨병성 혼수, 당뇨병성 위장 장애, 당뇨병성 괴저, 당뇨병성 궤양, 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 설사증, 당뇨병성 미세혈관병증, 당뇨병성 자궁 체 경화증, 당뇨병성 심근 경색증, 당뇨병성 신경병, 당뇨병성 신부전, 당뇨병성 물집, 당뇨병성 백내장, 당뇨병성 피부 질병, 당뇨병성 경화부종, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 리포이드류 괴사증 및 당뇨병성 혈액 순환장애로 구성된 그룹으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 대사성 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 15

하이드로겔(hydrogel)을 유효성분으로 포함하는, 대사성 질환 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 16

제 15항에 있어서,

상기 조성물은 표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor; EGFR)를 표적으로 하는 리간드를 추가로 포함하는, 대사성 질환 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 17

제 16항에 있어서,

상기 표피성장인자 수용체를 표적으로 하는 리간드는 EGF(epidermal growth factor), 변형 성장 인자-알파(transforming growth factor- α), 헤파린-결합 EGF-유사 성장인자(HB-EGF), 베타셀룰린(betacellulin), 앰피레굴린(AREG), 에피레굴린(epiregulin) 및 에피겐(epigen)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 어느 하나 이상

인, 대사성 질환 예방 또는 개선용 식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 하이드로겔(hydrogel), 및 표피생장인자 수용체(epidermal growth factor receptor; EGFR) 리간드를 유효성분으로 포함하는 당 배출용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 당뇨병이란 다양한 유발 인자로부터 유래되며 혈액 중 높은 당 수치가 오랜 시간 지속되는 것(고혈당증)을 특징으로 하는 만성적인 대사 질환이다. 혈중 포도당이 세포에서 이용되기 위해서는 인슐린이 필요하며, 인슐린은 췌장 랑게르한스섬에서 분비되어 식후 혈당을 저하시키는 효과를 가진다. 인슐린은 췌장의 베타세포에서 분비되어 탄수화물과 지방대사를 조절하는 호르몬으로서 표적세포(간, 근육 및 지방세포 등)를 자극하여 혈류로부터 포도당을 유입하고 또한 저장하는 역할을 한다. 정상인의 경우 체내 혈당을 에너지로 전환하여 강하시키는 작용을 하는데 반해, 당뇨병 환자의 경우 인슐린 분비가 정상적으로 이루어지지 않거나, 인슐린이 정상적으로 분비가 되어도 수용체에 문제가 생겨 혈당 제어 능력을 잃어 혈중 포도당 수치가 높아지는 경우가 있다. 이처럼 당뇨병은 크게 두 가지 유형으로 구분할 수 있다. 제 1 형 당뇨병 또는 인슐린-의존성 당뇨병(IDDM)에서는, 환자는 포도당 이용을 조절하는 호르몬인 인슐린을 거의 또는 전혀 생성하지 못한다. 자가면역 기전에 의해 췌장의 베타 세포가 파괴되어, 이에 따른 인슐린 결핍으로 발생한다. 따라서 혈중 포도당이 세포 내로 흡수되지 않아 당뇨병으로 연결된다. 이에 반하여, 제 2 형 당뇨병 또는 비인슐린-의존성 당뇨병(NIDDM)에서는, 인슐린은 여전히 체내에서 생산된다. 이는 후천성 당뇨병으로 전체 당뇨병의 80 % 이상의 비율을 차지하고 있다. 췌장의 베타 세포에서 충분한 양의 인슐린을 분비함에도 불구하고, 이를 세포에서 받아들이지 못하여 결과적으로 고혈당 상태가 되는 것이다. 제 2 형 당뇨병을 앓는 환자는 근육, 간 및 지방 조직인 주요 인슐린-감수성 조직에서 포도당 및 지질 대사를 자극하는 인슐린의 효과에 대한 저항성을 갖는다. 이러한 인슐린에 대한 반응성 부족은 근육에서의 포도당의 흡수, 산화 및 저장의 불충분한 인슐린-매개 활성화 및 지방 조직에서의 지방 분해 및 간에서의 포도당 생산 및 분비의 부적당한 인슐린-매개 억제를 일으키게 된다.

[0003] 전세계적으로 당뇨병은 1 억 5 천만명 이상이 앓고 있으며, 최근 당뇨병 환자수가 빠르게 증가하고 있으며, WHO에서 조사한 자료의 수치에 의하면 2030 년에는 약 3 억 6 천명 이상의 당뇨 환자가 발생할 것으로 예상하고 있다. 뿐만 아니라 우리나라에서도 생활 양식이 바뀌고 육류 위주의 식습관 및 운동 부족 현상이 증가하면서 당뇨 환자 발생률이 급격히 높아지고 있으며, 발병 연령도 낮아지고 있다. 당뇨병으로 진단된 이후에는 혈당 조절을 위해 자유로운 식이가 제한되고, 삶의 질이 저하되며, 다양한 합병증의 위험이 야기되므로, 혈중 당 수치를 정상 범위로 조절하기 위한 기술 개발이 지속되고 있다. 예를 들어, 한국 등록특허 제 10-1983982호에는 desPro³⁶ 엑센딘-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 및 글리타존을 이용한 당뇨 치료 기술을 개시하고 있고, 한국 공개특허 제 10-2006-0020548 호에는 흰목이 버섯(Tremellafuciformis) 조다당체 추출물을 이용한 당뇨 치료 기술을 개시하고 있으나, 종래의 관련 기술은 이미 혈중에 고농도로 존재하는 당을 신체내 다른 부위로 이동시키는 것일 뿐, 신체 외부로 당을 배출하지는 못한다는 문제점이 있었다.

[0004] 따라서 본 발명은 상기와 같은 종래의 기술상의 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로, 소장 내벽 세포의 세포 내 대사를 증가시키고 혈액 내 고농도 당을 소장을 통해 변으로 배출시켜, 혈당을 낮춰 주기 위한 당 배출용 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 포도당 대사를 개선시킬 뿐만 아니라, 장 내 회장(ileum) 부위를 표피생장인자 수용체 리간드(EGFR ligand)와 하이드로겔로 코팅함으로써 소장 내에 포도당 섭취율을 증가시킬 수 있다. 더 나아가 혈액 내의 포도당을 대변으로 배출시킴으로써 혈액 내 포도당 수치를 낮추는데 현저한 효과가 있으므로, 의학 및 보건 분야에서 크게 이용될 것으로 기대된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명의 일 목적은 체내 당을 대변으로 배출을 촉진시키기 위한 당 배출용 조성물을 제공하는 것이다.

- [0006] 본 발명의 다른 목적은 체내 당을 대변으로 배출을 촉진시켜 대사성 질환을 예방, 개선 또는 치료하기 위한 조성물을 제공하는 것이다.
- [0007] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0008] 이하, 본원에 기재된 다양한 구체예가 도면을 참조로 기재된다. 하기 설명에서, 본 발명의 완전한 이해를 위해서, 다양한 특이적 상세사항, 예컨대, 특이적 형태, 조성물 및 공정 등이 기재되어 있다. 그러나, 특정의 구체예에는 이들 특이적 상세 사항 중 하나 이상 없이, 또는 다른 공지된 방법 및 형태와 함께 실행될 수 있다. 다른 예에서, 공지된 공정 및 제조 기술은 본 발명을 불필요하게 모호하게 하지 않게 하기 위해서, 특정의 상세사항으로 기재되지 않는다. "한 가지 구체예" 또는 "구체예"에 대한 본 명세서 전체를 통한 참조는 구체예와 결부되어 기재된 특별한 특징, 형태, 조성 또는 특성이 본 발명의 하나 이상의 구체예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체에 걸친 다양한 위치에서 표현된 "한 가지 구체예에서" 또는 "구체예"의 상황은 반드시 본 발명의 동일한 구체예를 나타내지는 않는다. 추가로, 특별한 특징, 형태, 조성, 또는 특성은 하나 이상의 구체예에서 어떠한 적합한 방법으로 조합될 수 있다.
- [0009] 본 발명 내 특별한 정의가 없으면 본 명세서에 사용된 모든 과학적 및 기술적인 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 당업자에 의하여 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.
- [0011] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 하이드로겔(hydrogel)을 유효 성분으로 포함하는 당 배출용 조성물을 제공한다.
- [0012] 본 발명에서 "하이드로겔(hydrogel)"은 물을 용매로 하여 응고되는 성질을 갖는 총체의 겔을 의미한다. 본 발명에 있어서 하이드로겔은 바람직하게는 콜라겐(collagen), 피브린(fibrin), 아가로스(agarose), 한천(agar), 매트릭스(matrigel), 알지네이트(alginate), 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol), 폴리카프로락톤(polycaprolactone), 또는 젤라틴(gelatin)이고, 더욱 바람직하게는 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol), 폴리카프로락톤(polycaprolactone), 또는 젤라틴(gelatin)이나, 이에 한정하는 것은 아니다. 단일 성분으로서의 하이드로겔뿐 만 아니라, 2 종 이상의 하이드로겔이 중합된 것도 가능하다.
- [0013] 본 발명에서 상기 조성물은 표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor; EGFR)를 표적으로 하는 리간드(ligand)를 추가로 포함할 수 있다.
- [0014] 본 발명에서 "표피성장인자(epidermal growth factor; EGF)"는 1962년 미국 생물학자 스탠리코헨 박사가 흰쥐 턱 밀샘 추출액에서 증식을 촉진하는 물질로 발견된 펩티드성 세포증식인자로 세포의 분열을 유도하여 표피세포의 성장을 촉진하는 성분으로 또한 콜라겐을 합성하는 섬유아세포의 증식을 촉진시켜주는 성분이며, EGF는 세포호르몬의 일종으로 세포조절물질로 작용하여 다양한 세포의 증식과 분화를 유도하여 세포를 복구하고 세포주기를 정상화하여 피부세포의 주요 구성 물질들의 생성을 촉진하는 것으로 알려져 있다.
- [0015] 본 발명에서 "표피성장인자 수용체 리간드(epidermal growth factor receptor ligand; EGFR ligand)"는 상피세포의 성장과 분화를 관여하는 신호와 결합하여 세포 안쪽으로 신호를 전달하는 단백질인 EGFR에 결합하고 활성화시키는 가용성 리간드를 방출하기 위해 세포의 도메인을 절단하는 1형 막관통 전구체를 포함한다.
- [0016] 본 발명에서 상기 표피성장인자 수용체(EGFR)를 표적으로 하는 리간드로는 EGF(epidermal growth factor), 변형 성장 인자-알파(transforming growth factor-alpha), 헤파린-결합 EGF-유사 성장인자(heparin-binding EGF-like growth factor; HB-EGF), 베타셀룰린(betacellulin), 앰피레굴린(amphiregulin; AREG), 에피레굴린(epiregulin) 및 에피젠(epigen)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 어느 하나 이상에 해당할 수 있으며, 보다 바람직하게는 앰피레굴린(AREG) 및 헤파린-결합 EGF-유사 성장인자(HB-EGF) 중 적어도 하나에 해당할 수 있다.
- [0017] 본 발명에서 "앰피레굴린(amphiregulin)"은 상피 세포 성장 인자 수용체에 결합하여 상피 세포 수용체 경로(EGFR pathway)를 활성화시키며, 세포 증식에 관여한다는 사실이 알려져 있고, 앰피레굴린 특이적 siRNA에 의해 앰피레굴린의 발현을 저해시킬 수 있으며, 이는 특정 타입의 유방암에서 치료 효과를 나타낸다고 개시되었다(Cancer Res. 2008; 68:225-2265). 또한, 앰피레굴린에 대한 shRNA를 이용하여 염증성 유방암에서의 세포 침투를 억제할 수 있으며(J Cell Physiol. 2011 226(10):2691-2701), 앰피레굴린 특이적 shRNA를 이용하여 앰피레

굴린 발현을 억제하면 담배 연기에 노출된 쥐에서의 허파동맥 재형성(pulmonary artery remodeling)이 억제된다는 사실이 개시되어 있다(Arch Biochem Biophys, 1;508(1):93-100). 기도 평활근(airway smooth muscle; ASM) 과증식(hyperplasia)과 혈관 신생에 엠펙레굴린이 관련이 있으며, 특히 천식 환자의 기도 재형성(airway remodeling)을 촉진한다는 것(J Korean Med Sci 2008; 23: 857-863)과 급성 천식에 따른 조직 재형성에서 과다 분비되는 표피세포 성장인자(EGF)와 엠펙레굴린이 관여하는 것이 개시되어 있다(J Allergy Clin Immunol 2009;124:913-920).

- [0018] 본 발명에서 "헤파린-결합 EGF-유사 성장인자(HB-EGF)"는 22 kDa의 O-글리코실화 단백질로서, EGF 수용체 및 HER4에 결합하여 이들을 활성화시킨다. HB-EGF는 삼중막 통과 신호전달(TMPS)로 불리는 과정을 통한 G-단백질 결합 수용체(GPCR) 유도성 세포 증식의 핵심 매개체이며, 세포 증식뿐 아니라 맥관형성을 촉진시키는 것으로 밝혀진 바 있다. HB-EGF는 또한 다수의 암에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, HB-EGF 발현 또는 활성의 억제가 종양 형성을 저해할 수도 있다.
- [0019] 본 발명에서 "회장(ileum)"은 소장의 말단 부위로 공장과 대장의 연결 부위에 위치한다. 소장은 위와 대장 사이에 위치한 소화 기관으로 해부학적으로 십이지장(duodenum), 공장(jejunum), 회장(ileum) 3 부위로 이루어져 있다. 보통 5 세 이상의 인간의 소장은 대략 7 m 정도로 대장보다 4 내지 5 배 길지만, 굵기는 평균 7.6 cm인 대장에 비해 2.5 내지 3 cm로 훨씬 가늘다. 십이지장은 약 25 내지 30 cm이며, 공장은 소장의 중간 부분으로 약 2.5 m이다. 회장은 약 3.6 m이며, 회장맹장판막에서 결장과 연결된다. 회장맹장판막은 내용물이 큰 창자로 유입되게 하며 작은 창자로 역류를 방지한다. 소화 작용으로 영양분은 소장 내부의 돌출된 융기를 통해 혈액 내부로 확산, 전달된다. 소장 내 점막에는 수많은 주름이 있으며 그 표면에 융모라고 하는 것이 있는데, 보통 위로부터 들어온 유미즙은 소장 시작 부분과 중간 부분에 해당하는 십이지장과 공장에서 대부분이 소화 흡수된다. 이에 반해, 회장 부분에서의 소화 흡수는 상대적으로 적다고 알려져 있다(Diabetes Management Interactive Case Study, 2016). 본 발명의 조성물은 상기 회장 부분에서의 포도당 배출을 증가시키는 효과가 있다.
- [0020] 본 발명에서 상기 당 배출용 조성물은 소장, 바람직하게는 소장 말단 부위로, 보다 바람직하게는 회장(ileum) 내에서 혈중 포도당의 소장 세포로의 흡수 및 변으로의 배출을 유도할 수 있다.
- [0021] 또한, 본 발명의 상기 당 배출용 조성물은 혈중 포도당이 대변으로 배출되는 것을 촉진할 뿐만 아니라 포도당의 대사를 개선하는 효과가 있어, 대사성 질환을 효과적으로 예방, 개선 또는 치료하는 데에 사용될 수 있다.
- [0023] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 하이드로겔을 유효 성분으로 포함하는 대사성 질환 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [0024] 본 발명에서 상기 조성물은 표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor; EGFR)를 표적으로 하는 리간드(ligand)를 추가로 포함할 수 있다.
- [0025] 본 발명에서 상기 표피성장인자 수용체(EGFR)를 표적으로 하는 리간드로는 EGF(epidermal growth factor), 변형 성장 인자-알파(transforming growth factor-alpha), 헤파린-결합 EGF-유사 성장인자(heparin-binding EGF-like growth factor; HB-EGF), 베타셀룰린(betacellulin), 엠펙레굴린(AREG), 에피레굴린(epiregulin) 및 에피겐(epigen)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 어느 하나 이상에 해당할 수 있으며, 보다 바람직하게는 엠펙레굴린(AREG) 및 헤파린-결합 EGF-유사 성장인자(HB-EGF) 중 적어도 하나에 해당할 수 있다.
- [0026] 본 발명에서 상기 "대사성 질환"은 에너지 과잉 섭취 또는 호르몬 불균형 등 다양한 원인으로 체내 에너지 대사가 비정상적으로 일어나 지방이 과다하게 합성되거나 축적되어 발생하는 질환을 의미한다. 상기 대사성 질환은 구체적으로는 비만, 당뇨병 질환, 고혈압, 고지혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤증, 지방간 또는 동맥경화증일 수 있다.
- [0027] 본 발명에서 상기 "당뇨성 질환"은 당뇨병과, 급성 고혈당에 의한 합병증으로 당뇨병성 케톤산증(diabetic ketoacidosis), 당뇨병성 산성증(diabetic acidosis), 당뇨병성 황색종(diabetic xanthoma), 당뇨병성 근육 위축(diabetic amyotrophy), 당뇨병성 케토시스(diabetic ketosis), 당뇨병성 혼수(diabetic coma), 당뇨병성 위장 장애(diabetic gastric disorder), 당뇨병성 괴저(diabetic gangrene), 당뇨병성 궤양(diabetic ulcer), 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 설사증(diabetic diarrhea), 당뇨병성 미세혈관병증(diabetic microangiopathy), 당뇨병성 자궁 체 경화증(diabetic uterine body sclerosis), 당뇨병성 심근 경색증(diabetic cardiomyopathy), 당뇨병성 신경병(diabetic neuropathy), 당뇨병성 신부전(diabetic nephropathy), 당뇨병성 물집(bullosis diabeticorum), 당뇨병성 백내장(diabetic cataract), 당뇨병성 피부 질병(diabetic

dermopathy), 당뇨병성 경화부종(diabetic scleredema), 당뇨병성 망막증(diabetic retinopathy), 당뇨병성 리포이드류 괴사증(necrobiosis lipoidica diabetorum), 또는 당뇨병성 혈액 순환장애(diabetic blood circulation disorder) 등을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0028] 본 발명에서 상기 “당뇨” 또는 “당뇨병”은 혈중 내 포도당 농도를 증가시켜 발생하는 질병으로서, 이러한 당뇨병은 유병기간이 길어질수록 만성 합병증에 의한 실명, 말기 신부전증, 신경질환, 하지 절단 및 감염질환 등이 급증하게 된다. 특히 당뇨 합병증으로서 뇌혈관질환 및 심혈관계 질환이 가장 많은 부분을 차지하고 있는데, 질환 사망자의 약 3/4 은 당뇨 합병증에 의한 사망자이며, 심혈관계 합병증에 의한 사망 위험도 또한 당뇨 유병기간이 10 년 증가할 때마다 24 %씩 증가하는 것으로 보고되었다. 당뇨환자는 정상인에 비해 관상동맥 질환의 유병률이 2 배나 높고 말초혈관질환에 대한 유병률은 약 3 배 이상인 것으로 보고되었으며, 당뇨병에서 이러한 죽상 동맥경화를 일으키는 원인으로는 고혈당, 지질대사이상, 고인슐린혈증, 고혈압, 혈액응고 기전의 변화 등 다양하게 알려져 있다. 당뇨병의 95 % 이상을 차지하는 제 2 형 (인슐린 비의존형) 당뇨병의 병인은 두 가지 원인, 즉 인슐린 분비장애 및 인슐린 저항성의 복합 장애로 알려져 있다. 즉, 당뇨병은 이 복합적인 장애로 인해 만성 고혈당 증상을 보이는 질환이다.

[0029] 본 발명에서 상기 “당뇨병성 케톤산증”은 당뇨병 환자에서 발생하는 가장 중요한 급성 대사성 합병증으로 신체에 필요한 에너지를 당보다 지방을 사용함으로써 야기되는 지나친 혈류 속의 산 대사물의 축적과 수분과 당의 손실에 의해 발생하는 질환이다. 당뇨병성 케톤산증은 인슐린에 대한 저항이나 인슐린 부재로 인해 발생한다. 인슐린이 적으면 포도당이 세포 내로 들어갈 수 없어 혈중에 축적된다. 그 결과 세포는 포도당을 공급받지 못하여 에너지원으로 지방을 사용하게 된다. 지방 대사는 지방산과 글리세롤을 만드는데, 글리세롤은 세포에 약간의 에너지를 공급하지만 지방산은 케톤산으로 대사되어 결과적으로 산독증을 일으킨다. 산독증은 세포 안에서 혈관 내로 칼륨 이동을 증가시키게 되고, 이뇨작용에 의하여 과칼륨뇨증을 초래하여 전신의 칼륨 고갈 상태를 초래한다.

[0030] 본 발명에서 상기 “비만”은 에너지 불균형으로 의하여 과다한 체지방을 가진 상태(condition) 또는 질환(disease)을 의미할 수 있으며, 다양한 원인으로 체내 에너지 대사가 원활하지 아니하여 지방이 과다하게 합성되거나 축적되는 질환을 의미한다.

[0031] 본 발명에서는 하이드로겔, 바람직하게는 상기 하이드로겔과 EGFR 리간드를 병용으로 사용하여 소장, 바람직하게는 상기 소장 말단의 회장(ileum) 부위에 적용함으로써, 상기 회장 내 당 대사를 개선시켜 혈중 콜레스테롤을 낮추거나, 혈중 포도당을 대변으로 배출시키는 효과가 뛰어나 대사성 질환을 효과적으로 예방, 개선 또는 치료할 수 있다.

[0033] 본 발명에서 제공하는 조성물은 약학 조성물 또는 식품 조성물의 형태로 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0034] 본 발명의 일 구체예에서 “예방”이란, 본 발명의 상기 조성물을 이용하여 대사성 질환에 의해 기인된 증상을 차단하거나, 그 증상을 억제 또는 지연시킬 수 있는 모든 행위라면 제한없이 포함될 수 있다.

[0035] 본 발명의 일 구체예에서 “개선”이란, 본 발명의 상기 조성물을 이용하여 대사성 질환에 의해 기인된 증상이 호전될 수 있도록 하거나, 이롭게 될 수 있도록 하는 모든 행위라면 제한없이 포함될 수 있다

[0036] 본 발명의 일 구체예에서 “치료”란, 목적하는 질병의 완화 또는/및 개선을 위해 수행되는 일련의 활동을 의미한다. 본 발명의 목적상 치료는 장 내 흡수되는 포도당의 양을 현저히 증가시켜 포도당 대사를 개선시키는 활동을 포함한다.

[0037] 본 발명의 일 구체예에서 “약학 조성물”이란, 특정한 목적을 위해 투여되는 조성물을 의미한다. 본 발명의 목적상, 본 발명의 약학 조성물은 당뇨 또는 당뇨병으로 인한 합병증을 예방 또는 치료하는 것이며, 이에 관여하는 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 또한 본 발명에 따른 약학 조성물은 조성물 총 중량에 대하여 본 발명의 유효성분을 0.1 내지 50 중량 %로 포함한다. 본 발명의 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 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 및 광물유를 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0038] 본 발명의 일 구체예에서 "투여"란, 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 본 발명의 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 조성물의 투여경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 경구 투여, 복강 내 투여, 정맥 내 투여, 근육 내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 장내 투여, 강내 투여, 복강 내 투여, 경막 내 투여가 이루어질 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에서 유효량은 질환의 종류, 질환의 중증도, 조성물에 함유된 유효 성분 및 다른 성분의 종류 및 함량, 제형의 종류 및 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 조성물의 분비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자에 따라 조절될 수 있다. 또한 본 발명의 약학 조성물은 목적하고자 하는 대사성 질환의 치료를 위해 단독 또는 당업계에 공지된 다른 치료법, 예를 들어 화학요법제, 및 수술과 같이 투여될 수 있다. 또한 본 발명의 약학 조성물은 혈당 강하를 촉진하기 위하여 고안된 다른 치료, 예를 들어 당업계에 주지된 것과 혼합하여 투여될 수 있다. 바이오리스팅(biolistic) 전달 또는 생체 외(ex vivo) 처리와 같은 다른 표준 전달 방법들이 사용될 수도 있다.

[0039] 본 발명의 일 구체예에서 "식품 조성물"이란, 본 발명에서 목적으로 하는 대사성 질환의 예방 또는 개선을 위해 다양하게 이용되는 것으로서, 본 발명의 조성물을 유효성분으로 포함하는 식품 조성물은 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 분말, 과립, 정제, 캡슐, 과자, 떡, 빵 등의 형태로 제조될 수 있다. 본 발명의 식품 조성물은 독성 및 부작용이 거의 없는 기존의 식품용 첨가물로부터 개량되어 구성된 것이므로 예방 목적으로 장기간 복용 시에도 안심하고 사용할 수 있다. 본 발명의 조성물이 식품 조성물에 포함될 때 그 양은 전체 중량의 0.1 내지 100 %의 비율로 첨가할 수 있다. 여기서, 상기 식품 조성물이 음료 형태로 제조되는 경우 지시된 비율로 상기 식품 조성물을 함유하는 것 외에 특별한 제한점은 없으며 통상의 음료와 같이 여러가지 향미제 또는 천연탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 즉, 천연탄수화물로서 포도당 등의 모노사카라이드, 과당 등의 디사카라이드, 슈크로스 등의 및 폴리사카라이드, 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜 등을 포함할 수 있다. 상기 향미제로서는 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시리히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등) 등을 들 수 있다. 그 외 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성풍미제 및 천연풍미제 등의 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 통상적으로 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.1 내지 100 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이나, 이에 제한되는 것은 아니다.

발명의 효과

[0040] 본 발명의 조성물을 사용하는 경우, 소장, 특히는 회장에서 포도당의 대사를 개선시키고, 혈중 포도당이 대변으로 배출되는 것을 촉진함으로써, 혈액 내 포도당 농도를 저하시켜 대사성 질환을 효과적으로 예방, 개선 또는 치료할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1a는 본 발명의 일 실시예에 따른, 하이드로겔(hydrogel) 및 엠펜레굴린(AREG) 조성물의 처리 여부에 따른 포도당 대사 개선 효과 차이를 확인한 경구 포도당 부하 검사(oral glucose tolerance test; OGTT) 결과이다.

도 1b는 본 발명의 일 실시예에 따른, 하이드로겔로 소장 말단 회장(ileum) 부위를 코팅한 이후 엠펜레굴린(AREG) 처리 여부에 따른 포도당 대사 개선 효과 차이를 확인한 복강 당부하 검사(IPGTT) 결과이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른, 하이드로겔로 소장 말단 회장(ileum) 부위를 코팅한 이후 HB-EGF 처리 여부에 따른 포도당 대사 개선 효과 차이를 확인한 복강 당부하 검사(IPGTT) 결과이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른, 오토라디오그래피(Autoradiography)를 시행하여 하이드로겔 및 엠펜레굴린(AREG) 조성물 처리 여부에 따른 소장 내 포도당 섭취율 증가 효과로 인한 대변으로의 당 배출 증가를 확인한 결과이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른, 오토라디오그래피(Autoradiography)를 시행하여 하이드로겔 및 헤파린-결합 EGF-유사 성장인자(HB-EGF) 조성물의 처리 여부에 따른 소장 내 포도당 섭취율 증가 효과로 인한 대변으로의 당 배출 증가를 확인한 결과이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른, 마우스에 플루오로 데옥시글루코스(fludeoxyglucose; FDG)를 투약하고, 변

으로 배출된 FDG 방사선량을 감마 카운터(gamma counter)로 측정한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0044] 실시예 1: 본 실험의 쥐들에게 STZ(Streptozotocin) 투약 후 제 1형 당뇨병 모델 제작

[0045] 스트렙토토신(Streptozotocin; STZ)은 스트렙토마이시즈 아크로모진스(*Streptomyces achromogenes*)에서 생산되는 항생 물질로, 구조적으로는 니트로우레아(nitrosourea)의 글루코사민(glucosamine) 유도체이다. 췌장의 베타 세포에 세포 독성 작용하여 고혈당증을 유발한다(Ozturk Yet al., 1996; Junod A et al., 1967). 췌장의 베타 세포에만 선택적으로 작용하여 독성을 나타내는 STZ를 투여하여 당뇨병의 상태로 만든 쥐들(streptozotocin-induced diabetes in rats)을 제 1 형 당뇨병 모델로 사용하였다(Szkudelski T, 2001).

[0046] 내당능 검사는 포도당의 투여 경로에 따라 경구 당부하검사(oral glucosetolerance test, OGTT), 정맥주사 당부하검사(intravenous glucose tolerancetest, IVGTT) 및 복강당부하검사(intraperitoneal glucose tolerance test, IPGTT)로 나뉜다. 그 중 경구 당부하검사(OGTT)는 금식 후 일정 질량의 포도당을 물에 녹여 5 내지 15 분 동안 경구 투여한 후 보통 30, 60, 90, 120 및 180 분 후에 혈당 농도를 측정하는 방식으로 이루어진다. 내당능 측정은 각 시간대별 혈당 농도를 그래프에서 선으로 나타내고 0 내지 180 분 사이에 나타나는 그래프의 면적(AUC, incremental area under the curve)을 비교하거나 최고 혈당 농도와 180 분 후의 혈당 농도로 판단한다.

[0047] 본 실험의 6 주령의 마우스에게 STZ를 투약하였으며, 2 g/kg 경구 포도당 부하검사(Oral glucose tolerance test; OGTT) 실시를 통하여 제 1 형 당뇨병이 생기는 것을 확인하였다. 시술 전 체중은 19.70 ± 0.67 g (평균 \pm 표준편차)였고, STZ 투약 전 공복 혈당은 100 ± 8.12 mg/dL였으며, 시술 전 시술 방법에 따른 군간 체중, 및 공복 혈당, 경구 포도당 부하 검사 결과 유의한 차이는 없었다.

[0048] 본 발명에 사용된 동물은 Jackson 실험실에서 수득하여 통제된 조건 (온도 및 습도 조절 환경에서 12 시간 / 12 시간의 명암 주기) 하에서 정상식이 설치류 먹이 및 물을 자유롭게 접근하도록 하였다. 모든 실험은 한국의 연세대학교 세브란스병원의 실험동물운영위원회 (Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)의 검토와 승인을 받아 수행하였다.

[0050] 실시예 2: STZ 유도 쥐들에게 표피생장인자 수용체 리간드(EGFR ligand)와 하이드로겔을 회장(ileum) 부위에 투여한 후 혈당 강하 효과 확인

[0051] 2.1 하이드로겔 및 앰피레굴린(AREG)의 병용 투여 결과

[0052] 2.1.1 경구 포도당 부하 검사의 수행

[0053] 상기 실시예 1에서 제조한 제 1 형 당뇨병 동물 모델 STZ (Streptozotocin) 마우스를 하기 표 1과 같이 그룹화하였다.

표 1

그룹	투여 약물
Vehicle	마우스 회장 부위를 하이드로겔 코팅 후 PBS 투여
AREG	마우스 회장 부위를 하이드로겔 코팅 후 PBS에 희석한 AREG 투여

[0055] 보다 구체적으로, STZ 당뇨병 마우스에 하이드로겔 100 μ L를 회장(ileum) 부위에 2 cm 길이로 주사하였다. 이때 사용한 하이드로겔은 'A temperature-sensitive, self-adhesive hydrogel to deliver iPSC-derived cardiomyocytes for heart repair' International Journal of Cardiology 2015에 나온 논문에서 사용한 재료와 동일한 재료를 이용하였다. 상기 논문에서 사용한 재료는 온도에 민감한 생분해성 혼성중합체(polyethylene glycol-co-poly- ϵ -caprolactone; PEG-PCL)로 합성시킨 후, 콜라겐 결합 펩타이드(SYIRIADTNIT)를 컨쥬게이트시켰다. 상기 고분자를 실온에서 PBS 수용액에 용해시킨 후, 37 $^{\circ}$ C에서 겔로 전이시켰다. 이후 상기 표 1과 같

이 PBS, 또는 PBS에 희석한 AREG를 투여하였다. 투여 직전, 또는 투여 2 주 후 각각 2 g/kg 경구 포도당 부하 검사를 시행하여 혈중 포도당 대사 변화를 30 분 간격으로 2 시간에 걸쳐 분석한 결과를 도 1a에 나타내었다.

[0056] 실험 결과, 엠피레굴린(AREG)와 하이드로겔을 함께 처리할 경우 제 1 형 당뇨병 마우스 모델(db/db)의 포도당 대사가 향상되는 것을 확인하였다. 엠피레굴린(AREG) 10 μ g, 하이드로겔 100 μ L를 투여한 후 30 분 후에 경구 포도당 부하 검사를 실시하였을 때 혈당 반응이 개선되었으며, 2 시간 동안의 혈당 변화 및 포도당 변화 곡선 하면적 값 모두 호전됨을 확인하였다. AREG를 함께 투여한 실험군의 혈중 포도당 농도가 대조군(vehicle)에 비해 빠르게 낮아졌으며, 최고 혈당 수치 또한 낮아지는 것을 확인할 수 있었다.

[0057] 2.1.2 복강 당부하 검사의 수행

[0058] 제 2 형 당뇨병 모델로 사용되는 렙틴 생산을 담당하는 유전자의 돌연변이로 인해 유전적으로 비만인 Ob/Ob 마우스를 이용하여 실시예 1과 같은 통제 조건 하에 추가 실험을 수행하였다. 상기 마우스를 이용하여 복강 당부하 검사(IPGTT)를 수행하였으며, 하이드로겔 100 μ L를 회장(ileum) 부위에 2 cm 길이로 주사하여 회장 부위를 코팅한 날로부터 1 주일이 지난 후 상기 마우스를 하룻밤 동안 금식 시킨 후의 공복 혈당을 측정하였다. 상기 표 1과 같이 엠피레굴린(AREG)을 주사하였으며, 그 후 마우스 1 kg 당 포도당 2 g을 생리 식염수에 희석하여 복강 투여하였다. 15 분, 30 분, 60 분, 90 분 및 120 분 후에 각각 마우스 혈당을 측정하여 도 1b에 나타내었다.

[0059] 그 결과, 도 1b를 참조하면, 상기 경구 포도당 부하 검사 결과와 마찬가지로 AREG 및 하이드로겔 병용 투여 시 2 시간 동안의 혈당 변화 및 포도당 변화 곡선 하면적 값 모두 호전됨을 확인하였다. AREG를 함께 투여한 실험군의 혈중 포도당 농도가 대조군(vehicle)에 비해 빠르게 낮아졌으며, 최고 혈당 수치 또한 낮아지는 것을 확인할 수 있었다.

[0061] 2.2 하이드로겔 및 헤파린-결합 EGF-유사 성장인자 (HB-EGF)의 병용 투여 결과

[0062] 상기 실시예 2.1.2에서의 제 2 형 당뇨병 비만 동물 모델인 Ob/Ob 마우스를 하기 표 2와 같이 그룹화하였다.

표 2

그룹	투여 약물
Vehicle	마우스 회장 부위를 하이드로겔 코팅 후 PBS 투여
HB-EGF	마우스 회장 부위를 하이드로겔 코팅 후 PBS에 희석한 HB-EGF 투여

[0064] 상기 실시예 2.1에서와 같은 방법으로 상기 표 2와 같이 PBS, 또는 PBS에 희석한 HB-EGF를 투여하였다. 투여 직전, 또는 투여 2 주 후 각각 2 g/kg 복강내 포도당 부하 검사를 시행하여 혈중 포도당 대사 변화를 15 분 또는 30 분 간격으로 2 시간에 걸쳐 분석한 결과를 도 2에 나타내었다.

[0065] 그 결과, 도 2를 참조하면, 상기 경구 포도당 부하 검사 결과와 마찬가지로 HB-EGF 및 하이드로겔 병용 투여 시 2 시간 동안의 혈당 변화 및 포도당 변화 곡선 하면적 값 모두 호전됨을 확인하였다. HB-EGF를 함께 투여한 실험군의 혈중 포도당 농도가 대조군(vehicle)에 비해 빠르게 낮아졌으며, 최고 혈당 수치 또한 낮아지는 것을 확인할 수 있었다.

[0067] 실시예 3: 하이드로겔-표피생장인자 수용체 리간드(hydrogel-EGFR ligand) 군의 소장 말단 회장(ileum) 부위의 포도당 섭취 증가 효과 확인

[0068] 일반적으로 소장 중 십이지장(duodenum)과 공장(jejunum) 부위에서의 당 흡수가 활발히 이루어지는 반면, 소장 말단 부위인 회장에서의 포도당 흡수가 상대적으로 낮다는 것이 이미 밝혀져 있다(Diabetes Management Interactive Case Study 2016). 소장 말단인 회장(ileum)에서의 포도당 흡수율을 비교하기 위하여 하이드로겔만 처리한 대조군과 비교해 보았다.

[0070] 3.1 엠피레굴린(AREG) 및 하이드로겔 병용 투여 결과

[0071] 상기 실시예 2.2의 마우스를 약물 투여 2주 후 각각 오토라디오그래피(Autoradiography)를 촬영하여 도 3에 나타내었다. 도 3을 참조하면, 회장(ileum) 부위에 하이드로겔만 처리한 경우보다, 엠피레굴린(AREG)을 함께 처리

한 경우 포도당의 흡수율이 현저히 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 이처럼 상기 하이드로겔 및 엠펜레굴린의 복합물의 투여로 인하여 장 내 원활한 당 대사를 유도함으로써 혈당 조절이 개선될 수 있다.

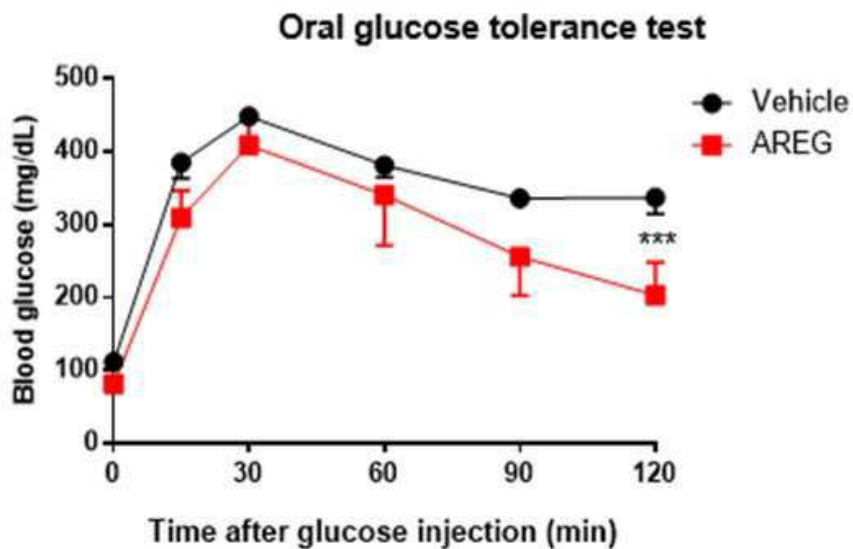
[0073] 3.2 헤파린-결합 EGF-유사 성장인자(HB-EGF) 및 하이드로겔 병용 투여 결과

[0074] 상기 실시예 2.2의 마우스에 하이드로겔 주사로 장을 코팅한 후 약물 투여하였다. 이로부터 1 주 후 각각 오토 라디오그래피(Autoradiography)를 촬영하여 도 4에 나타내었다. 도 4를 참조하면, 회장(ileum) 부위에 하이드로겔만 처리한 경우 보다, 헤파린-결합 EGF-유사 성장인자(HB-EGF)와 하이드로겔을 함께 함께 처리한 경우 포도당의 흡수율이 현저히 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 상기 마우스로부터 배설물을 수득하여 각 마우스의 변으로 배출된 플루오로 데옥시글루코스(fludeoxyglucose; FDG) 방사선량을 감마 카운터(gamma counter)로 측정하여 그 결과를 도 5에 나타낸 결과, 헤파린-결합 EGF-유사 성장인자(HB-EGF)와 하이드로겔을 함께 처리한 마우스 군에서의 배출된 당이 하이드로겔만을 처리한 대조군에 비하여 2 배 이상 높게 측정되었음을 확인하였다. 이를 종합하면, 상기 하이드로겔 및 HB-EGF의 복합물의 투여로 인하여 장 내 원활한 당 대사를 유도하여 당을 변으로 배출시킴으로써 혈당 조절이 개선될 수 있음을 시사한다.

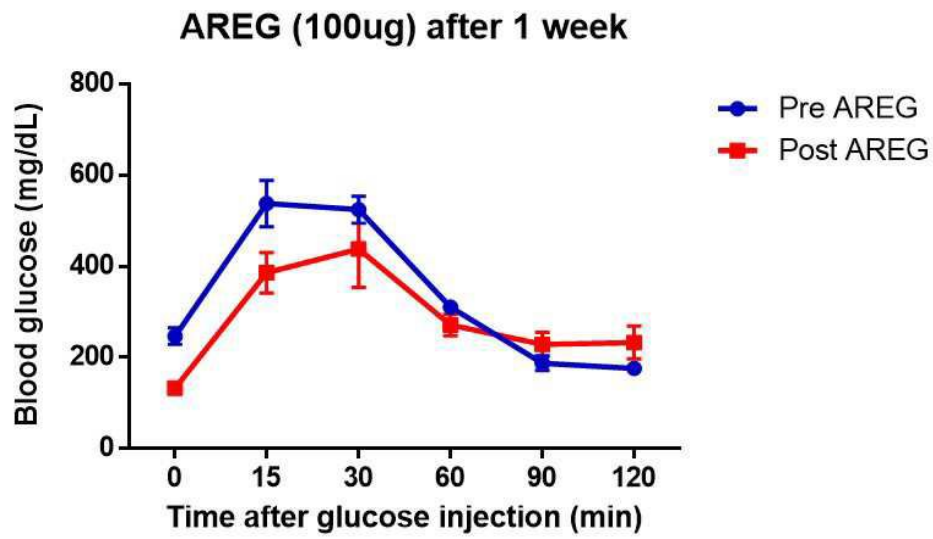
[0076] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

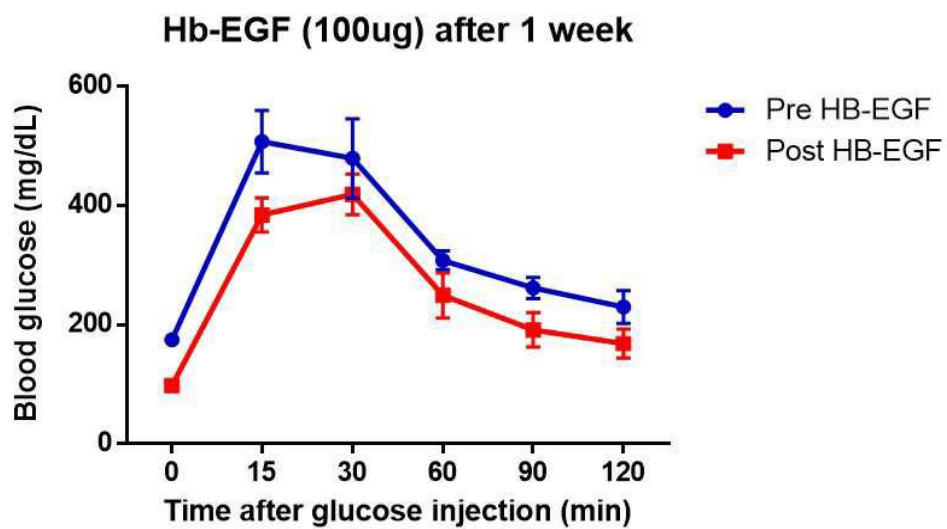
도면 1a



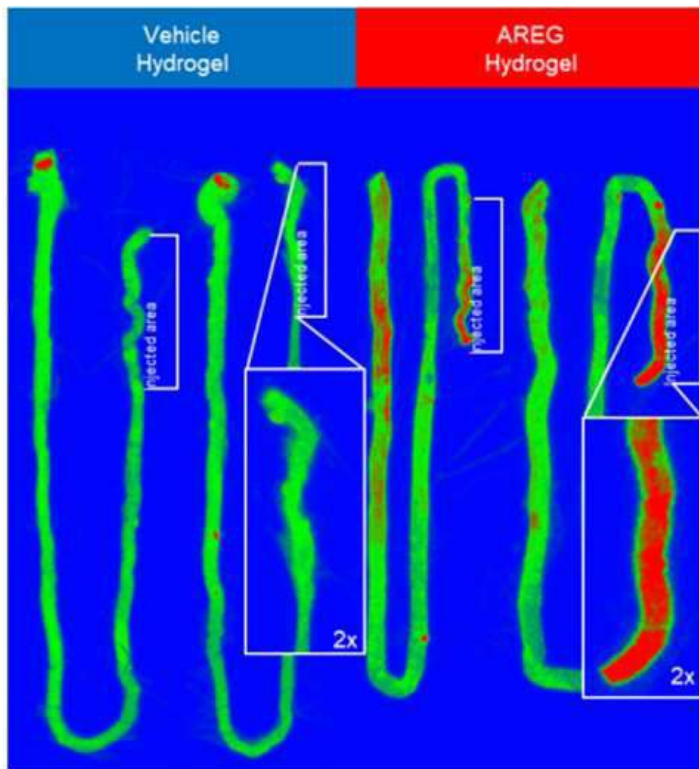
도면1b



도면2

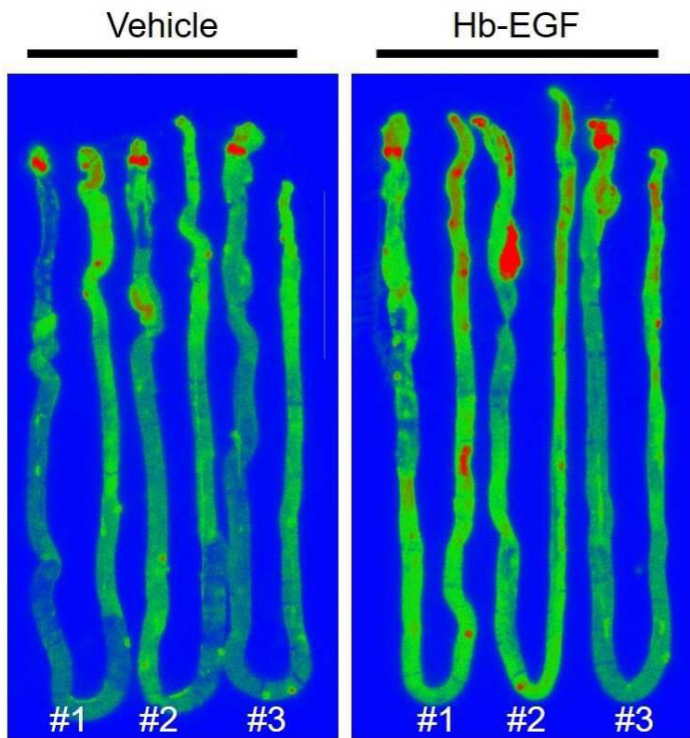


도면3



도면4

Autoradiography
Drug delivery with hydrogel for 7 days



도면5

