



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0026419
(43) 공개일자 2025년02월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/64 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/64 (2013.01)
A61P 9/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7005414(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2011년07월18일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2023-7040323
원출원일자(국제) 2011년07월18일
심사청구일자 2023년12월14일
- (85) 번역문제출일자 2025년02월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2011/044397
- (87) 국제공개번호 WO 2012/012347
국제공개일자 2012년01월26일
- (30) 우선권주장
61/365,689 2010년07월19일 미국(US)

- (71) 출원인
레메디 파마슈티칼즈, 인크.
미국, 뉴욕 10279, 뉴욕, 233 브로드웨이, 17 플
로어
- (72) 발명자
자콥슨, 스벤, 마틴
미국, 뉴욕 10001, 뉴욕 스위트 63, 6번째 애비뉴
802
- (74) 대리인
특허법인지평

전체 청구항 수 : 총 14 항

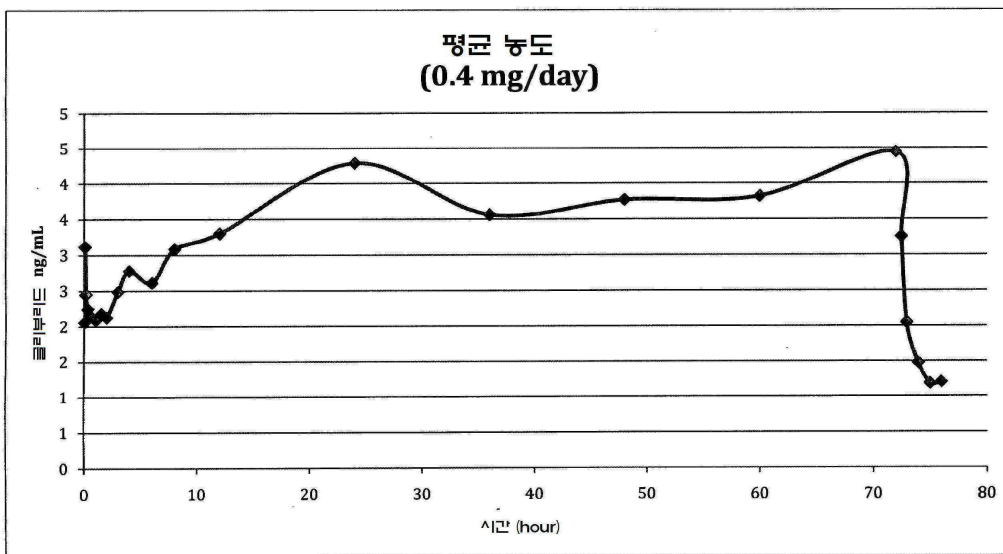
(54) 발명의 명칭 글리부리드 및 다른 약물의 정맥내 투여를 위한 방법

(57) 요약

글리부리드, 또는 다른 약물을 투여하는 방법이 개시된다. 본 명세서에서 개시된 신규한 방법은 1시간 이상의 기간에 걸쳐, 바람직하게는 약 72시간의 기간에 걸쳐 글리부리드, 또는 다른 약물을 투여하는 정맥내 방법을 포함한다. 신규한 방법은 글리부리드, 또는 다른 약물의 일시 투여, 그 이후에 글리부리드, 또는 다른 약물의 첫 번 (뒷면에 계속)

대표도

O.4 mg/day RP-1127 분량에 대한 평균 혈장 글리부리드 농도



제 연속 주입 투여; 그리고 선택적으로, 글리부리드, 또는 다른 약물의 두 번째 또는 추가의 일시 투여, 및/또는 글리부리드, 또는 다른 약물의 두 번째 또는 추가의 연속 주입 투여를 포함한다. 이들 방법은 원하는 수준의 글리부리드, 또는 다른 약물을 신속하게 달성하고, 그리고 원하는 기간에 걸쳐 실질적으로 일정한 수준의 글리부리드, 또는 다른 약물을 제공하는데 효과적이다. 본 명세서에서 개시된 방법은 예로써, 급성 뇌졸중 (허혈성 및 출혈성), 외상성 뇌 손상 (TBI), 척수 손상 (SCI), 심근 경색 (MI), 쇼크 (출혈성 쇼크 포함), 장기 허혈, 그리고 심실성 부정맥에 대한 치료가 필요한 개체를 치료하는데 유용할 수 있다. 이들 방법은 연장된 기간에 걸쳐 치료 글리부리드, 또는 다른 약물 혈장 수준의 신속한 달성과 지속을 제공하고, 그리고 약물의 과도한 수준을 더욱 회피하고, 따라서 약물 부작용을 회피한다.

(52) CPC특허분류

A61P 9/06 (2018.01)

A61P 9/10 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

개체에서 급성 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 심근 경색, 쇼크, 장기 허혈, 심실성 부정맥, 허혈성 손상, 저산소증 또는 허혈의 질환의 치료를 위해 글리부리드의 일시 투여가 수행될 때(상기 개체는 상기 질환 중 하나를 치료하기 위해 상기 글리부리드가 일시 투여됨), 상기 글리부리드의 일시 투여 후 수시간 내에 일어나는 글리부리드의 혈장 수준 급락을 저혈당증 유발 없이 예방하기 위한, 글리부리드 포함 제제로서,

상기 제제는 글리부리드의 일시 투여 (bolus administration), 이후 글리부리드의 제1 연속 주입 투여, 이후 글리부리드의 제2 연속 주입 투여를 포함하는 글리부리드의 3단계 투여 방식으로 투여되며,

상기 3단계 투여 방식은 3.5 mg/일 미만의 글리부리드가 투여되는 것이며,

상기 글리부리드의 일시 투여는 125 µg 내지 150 µg 양의 글리부리드를 일시에 투여하는 것인데, 상기 글리부리드의 일시 투여는 3분 또는 그 이하의 시간의 기간 동안 유지되고, 상기 글리부리드의 일시 투여는 수시간 내에 글리부리드의 혈장 수준 급락을 야기시킬 수 있으며,

상기 글리부리드의 제1 연속 주입 투여는 상기 글리부리드의 일시 투여 후, 1-10 시간의 기간에 걸쳐 150 µg/시간 내지 175 µg/시간의 글리부리드의 투여 속도로 고용량의 글리부리드를 연속 주입 투여하는 것인데, 상기 글리부리드의 제1 연속 주입 투여 중 상기 글리부리드의 투여 속도는 상기 글리부리드의 일시 투여 후 수시간 내에 일어나는 글리부리드의 혈장 수준 급락을 예방하기 위한 것이며,

상기 글리부리드의 제2 연속 주입 투여는 상기 글리부리드의 제1 연속 주입 투여 후, 50-75 시간의 기간에 걸쳐 100 µg/시간 내지 125 µg/시간의 글리부리드의 투여 속도로 저용량의 글리부리드를 연속 주입 투여하는 것인데, 상기 글리부리드의 제2 연속 주입 투여 중 상기 글리부리드의 투여 속도는 상기 개체에서 저혈당증을 예방하기 위한 것인, 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 글리부리드의 제2 연속 주입 투여는 66시간의 제 2 기간에 걸쳐 투여되고, 상기 글리부리드의 제1 연속 주입 투여와 상기 글리부리드의 제2 연속 주입 투여의 기간의 총합은 72시간인 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 글리부리드의 일시 투여는 130 µg이며,

상기 글리부리드의 제1 연속 주입 투여는 6시간 동안 시간당 163µg 글리부리드의 정맥내 주입이고, 상기 글리부리드의 제2 연속 주입 투여는 66시간 동안 시간당 112µg 글리부리드의 정맥내 주입인 제제.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 질환은 급성 뇌졸중인 제제.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 급성 뇌졸중은 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke)인 제제.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 급성 뇌졸중은 출혈성 뇌졸중(hemorrhagic stroke)인 제제.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 질환은 외상성 뇌 손상인 제제.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 질환은 심근 경색인 제제.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 질환은 허혈성 쇼크인 제제.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 질환은 출혈성 쇼크인 제제.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 질환은 장기 허혈 (organ ischemia)인 제제.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 질환은 심실성 부정맥 (ventricular arrhythmias)인 제제.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 질환은 허혈성 손상인 제제.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 질환은 저산소증 또는 허혈인 제제.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 발명자: Sven Jacobson
- [0002] 발명의 기술 분야
- [0003] 본 발명은 개체에 약물 투여의 정맥내 방법을 비롯한 의학적 치료 방법의 분야에 관계한다.

배경 기술

- [0004] 배경기술
- [0005] 글리부리드 (일명, 글리벤클라미드 (glibenclamide))는 당뇨병을 치료하는데 이용되는 설폰닐우레아 약물이다. 글리부리드의 분류학적 명칭은 5-클로로-N-(4-[N-(시클로헥실카르바모일) 설펜모일]펜에틸)-2-메톡시벤자미드이다. 글리부리드는 설폰닐우레아 수용체 1 (SUR1)에 선호적으로 결합하고 여기에 영향을 주지만 높은 농도에서 설폰닐우레아 수용체 2 (SUR2)에도 결합하고 여기에 영향을 준다.
- [0006] 글리부리드는 급성 뇌졸중 (허혈성 및 출혈성), 외상성 뇌 손상 (TBI), 척수 손상 (SCI), 심근 경색 (MI), 쇼크 (출혈성 쇼크 포함), 장기 허혈, 그리고 심실성 부정맥에 대한 치료제로서 제안되었다.
- [0007] 정맥내 글리부리드의 약동학적 파라미터는 다수의 간행물(표 1 참조)에서 보고되었다. 본 명세서에서 언급된 모든 특허와 간행물은 본 발명에 전체로서 참고문헌으로 편입된다.
- [0008] [표 1]

[0009] 정맥내 투여후 글리부리드의 약동학적 파라미터

연호	McEwen ¹	Spraul ²	Rydborg ³	Rogers ⁴	Sorgel ⁵	Morrison ⁶	Neugebauer ⁷	Jönsson ⁸
연구 대상군	건강한 남성	건강한 남성과 여성	건강한 남성과 여성	건강한 남성과 여성	건강한 남성	건강한 남성과 여성	NIDDM (비-인슐린 의존성 당뇨병) 남성과 여성	건강한 남성과 여성
N	20	52	8	8	24	8	20	10
용량 (mg)	1.48‡	4.0	1.0	1	1.5	2.4	1.25	2.0
C _{max} (ng/mL)	-	-	-	-	331±65	648	376	196
AUC (ng x h/mL)	-	-	-	193	361±10 2	551	283	-
제거율 (L/h)	2.92‡	-	5.46*‡	-	-	4.42	4.41	1.68‡
(mL /min)	49	-	91*‡	-	74.7±2 2	73.7‡	73.5‡	101.3
V _d (Liter)	9.7‡	-	10.9*‡	-	11.22± 3	7.4	11.6‡	-
배타 (1/h)	0.3	-	0.52*‡	0.517	-	0.62	0.38	-
t _{1/2} (h)	2.46	1.50±0.3 6	1.47±0.4 2	1.47	4.22±1 2	1.18‡	1.82	1.15
t _{max} (h)	-	-	-	-	0.09	-	-	-
평균 체중 (kg)	74.1	-	74.6	57-88	-	69.7	-	-

[0010]

* 70 kg에 정규화된

[0011]

† 백인 환자로부터 데이터

[0012]

‡ 간행물에서 제공되지 않음, 간행물에서 제공된 정보로부터 산출된 데이터.

[0013]

[0014]

AUC, 시간-농도 곡선 아래 면적; C_{max}, 약물의 최대 농도; V_d, 약물의 분포 용적

[0015]

¹ McEwen, et al. 1982; ² Spraul et al. 1989; ³ Rydborg et al. 1995; ⁴ Rogers et al. 1982; ⁵ Sorgel et al. 1997; ⁶ Morrison et al. 1982; ⁷ Neugebauer et al. 1985; ⁸ Jonsson et al. 2000.

[0016]

이들 연구 및 기타 연구에서 정맥내 ("i.v." 또는 "IV") 글리부리드 분량이 대부분의 연구에서 수분 내에 전달 되긴 하지만, 몇몇 연구는 1시간 또는 그 이상의 연속 주입을 포함하였다. Garrel et al. (1987)에서는 IDDM (인슐린-의존성 당뇨병)을 앓는 6명의 피험자에 1 mg i.v. 일시 분량을 투여하고, 그 이후에 17시간 동안 0.3 mg/h를 투여하였다; 총 분량은 6.1 mg 글리부리드이었다. 이에 더하여, Groop et al. (1987)에서는 4시간 동안 16명의 정상 피험자에 총 2.1 mg을 투약하고, 그리고 Neugebauer et al. (1985)에서는 1시간 동안 10명의 정상 피험자에 총 2 mg i.v. 글리부리드를 투약하였다.

[0017]

일시 주입 (즉, 3분 또는 그 이하의 주입)을 위한 분량은 1 내지 2.4 mg 범위에서 변화였다 (Rydborg et al. 1994).

[0018]

앞서 기술된 연구의 분량 및 투약 지속 기간은 표 2에 제공된다.

[0019]

[표 2]

[0020] 정맥내 글리부리드의 선택적 임상 연구에서 분량 및 투약 지속 기간

	Garrel et al. 1987	Groop et al. 1987	Neugebauer et al. 1985	Rydberg et al. 1994	Bank et al. 2000
N	6	16	10	8	22
일시 분량	1 mg	0.84 mg	N/A	2.4 mg	--
주입의 지속 기간	17 시간	4 시간	1 시간	--	10 분
주입 속도 /hr	0.3 mg/hr	0.35 mg/hr	2 mg/hr	--	6 mg/hr
일시 분량	1 mg	0.84 mg	N/A	2.4 mg	--
총 분량	6.1 mg	2.1 mg	2 mg	2.4 mg	1 mg

[0021]

[0022]

최대 글리부리드 혈장 농도가 일부 연구의 경우에 제시되었고, 그리고 200 내지 436 ng/mL 범위에서 변화였다 (Rogers et al. 1982; Groop et al. 1987; Bank et al. 2000; Jonsson et al. 2000). 일시 투여, 그 이후에 연속 i.v. 주입이 제공된 Groop et al. (1987) 연구에서 피험자는 일시 투여후 240 ng/mL의 평균 글리부리드 C_{max}, 그리고 220분의 연속 주입 동안 88 - 93 ng/mL의 정상 상태 농도 (steady-state concentration)에 도달하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0023]

발명의 요약

[0024]

글리부리드, 또는 다른 약물을 투여하는 방법이 개시된다. 본 명세서에서 개시된 신규한 방법은 1시간 이상의 기간 동안, 그리고 바람직하게는, 수 시간 (가령, 약 72시간 또는 약 96시간 또는 약 120시간)의 기간 동안 개체에 글리부리드, 또는 다른 약물을 투여하는 방법, 특히 개체에 글리부리드, 또는 다른 약물을 투여하는 정맥내 방법을 포함한다. 본 명세서에서 개시된 방법은 예로써, 급성 뇌졸중 (허혈성 및 출혈성), 외상성 뇌 손상 (TBI), 척수 손상 (SCI), 심근 경색 (MI), 쇼크 (출혈성 쇼크 포함), 장기 허혈, 그리고 심실성 부정맥에 대한 치료가 필요한 개체를 치료하는데 유용할 수 있다. 이들 징후 및 기타 징후에서, 정맥내 글리부리드의 이용이 바람직한데, 그 이유는 표적화된 글리부리드 혈장 수준이 더욱 신속하고 신뢰성 있게 도달되고 지속될 수 있기 때문이다. 본 명세서에서 개시된 방법은 약물 투여의 시작 이후에, 글리부리드, 또는 다른 약물의 치료 수준의 신속한 달성을 제공하고, 또한 연장된 기간에 걸쳐, 예를 들면, 약 72시간 또는 약 96시간 또는 약 120시간 동안 글리부리드, 또는 다른 약물의 치료 수준의 지속을 제공한다. 이에 더하여, 본 명세서에서 개시된 방법은 치료 약물 수준의 신속한 달성, 연장된 기간 동안 치료 약물 수준의 지속을 제공하고, 그리고 약물의 과도한 수준을 더욱 회피하고, 따라서 가능한 약물 부작용을 회피한다.

[0025]

개체에 글리부리드, 또는 다른 약물을 투여하는 방법의 구체에는 글리부리드, 또는 다른 약물의 정맥내 일시 투여, 그 이후에 (일시 투여의 완결후 실질적으로 즉시, 또는 지연 이후에) 글리부리드, 또는 다른 약물의 연속 주입을 포함한다. 개체에 글리부리드, 또는 다른 약물을 투여하는 방법의 추가 구체에는 글리부리드, 또는 다른 약물의 첫 번째 정맥내 일시 투여, 그 이후에 (일시 투여의 완결후 실질적으로 즉시, 또는 지연 이후에) 글리부리드, 또는 다른 약물의 연속 주입, 그 이후에 글리부리드, 또는 다른 약물의 두 번째 일시 투여를 포함한다. 추가의 구체예에서, 두 번째 주입이 두 번째 일시 투여를 뒤따를 수 있다. 또 다른 구체예에서, 복수 일시 투여 및 복수 주입이 개체에 제공될 수 있다.

[0026]

구체예에서, 개체에 글리부리드의 투여는 개체에 1시간 이상의 기간에 걸쳐 연장된다; 특정 구체예에서, 개체에 글리부리드의 투여 방법은 개체에 글리부리드의 투여의 정맥내 방법이고, 여기서 투여는 1시간 이상의 기간에 걸쳐 연장된다. 가령, 구체예에서, 글리부리드, 또는 다른 약물의 투여는 약 72시간 이상의 기간에 걸쳐 연장된다. 다른 구체예에서, 글리부리드, 또는 다른 약물의 투여는 약 10시간 이상, 또는 약 20시간 이상, 또는 약 30시간 이상, 또는 약 40시간 이상, 또는 약 50시간 이상, 또는 약 60시간 이상, 또는 약 70시간 이상의 기간에 걸쳐 연장된다.

[0027]

이들 투여 방법은 개체에 일시 주사에서 글리부리드의 투여를 포함하고, 여기서 일시 주사는 약 3분 또는 그 이하의 기간에 걸쳐 환자에 제공되고; 그리고 여기서 일시 투여는 글리부리드의 연속 주입이 뒤따른다. 구체예에

서, 일시 투여는 연속 주입이 실질적으로 즉시 뒤따른다 (가령, 연속 주입은 일시 투여의 완결후 1시간 이내, 또는 30분 이내, 또는 10분 이내, 또는 5분 이내, 또는 3분 이내, 또는 2분 이내, 또는 1분 이내에 시작된다).

- [0028] 추가의 구체예에서, 이들 투여 방법은 개체에 일시 주사에서 글리부리드의 투여를 포함하고, 여기서 일시 주사는 약 3분 또는 그 이하의 기간에 걸쳐 환자에 제공되고; 그리고 여기서 일시 투여는 글리부리드, 또는 다른 약물의 연속 주입, 그리고 글리부리드, 또는 다른 약물의 하나 또는 그 이상의 추가 일시 주사가 뒤따른다. 구체예에서, 두 번째 일시 주사는 연속 주입의 완결후 실질적으로 즉시 투여된다 (가령, 두 번째 일시 투여는 연속 주입의 완결후, 1시간 이내에, 또는 30분 이내에, 또는 10분 이내에, 또는 5분 이내에, 또는 3분 이내에, 또는 2분 이내에, 또는 1분 이내에 시작된다). 두 번째 연속 주입은 두 번째 일시 주사의 완결후 실질적으로 즉시 시작되거나, 또는 두 번째 연속 주입은 첫 번째 연속 주입의 완결후 연장된 기간 이후에 시작될 수 있다. 구체예에서, 세 번째 일시 주사는 두 번째 연속 주입의 완결후 시작되고, 그리고 두 번째 연속 주입의 완결후 실질적으로 즉시 시작되거나, 또는 두 번째 연속 주입의 완결후 연장된 기간 이후에 시작될 수 있다. 유사하게, 네 번째, 또는 다섯 번째, 또는 다른 추가의 일시 주사, 및/또는 추가의 연속 주입이 실질적으로 즉시, 또는 연장된 기간 이후에 제공될 수 있다.
- [0029] 추가의 구체예에서, 개재성 글리부리드, 또는 다른 약물의 연속 주입 없이, 글리부리드, 또는 다른 약물의 복수 일시 주사가 개체에 제공될 수 있다. 이에 더하여, 또 다른 구체예에서, 글리부리드, 또는 다른 약물의 복수 연속 주입이 글리부리드, 또는 다른 약물의 개재성 일시 주사 없이, 개체에 제공될 수 있다. 이런 복수 일시 주사, 또는 연속 주입, 또는 이들의 조합은 이전 주사 또는 주입후 실질적으로 즉시 투여되거나, 또는 이전 주사 또는 주입후 연장된 기간 이후에 투여될 수 있다.
- [0030] 연속 주입은 연장된 기간에 걸쳐 글리부리드, 또는 다른 약물의 투여를 제공하고, 여기서 연장된 기간은 분 단위 (가령, 몇분 또는 수분 또는 여러 분)로 측정된, 또는 시간 단위 (가령, 몇시간 또는 수시간 또는 여러 시간)로 측정된, 또는 일(日) 단위 (가령, 몇일 또는 수일 또는 여러 일)로 측정된 기간일 수 있다.
- [0031] 본 명세서에서 개시된 방법의 구체예에서, 글리부리드, 또는 다른 약물의 농도는 연속 주입에 의해 투여된 제제에서 글리부리드, 또는 다른 약물의 농도보다 일시 주사에 의해 투여된 제제에서 더욱 높다.
- [0032] 본 출원인은 본 발명에서, 인간 개체에서 글리부리드의 혈액 수준이 전형적으로, 글리부리드 투여의 시작후 (가령, 글리부리드의 일시 주사의 시작, 그 이후에 개체에 글리부리드의 연속 주입후) 수시간 내에 피크 수준에 도달한다는 것을 개시한다.
- [0033] 특정 구체예에서, 본 출원인은 본 발명에서, 글리부리드 투여의 시작후 수시간 내에 일어나는 글리부리드 혈장 수준에서 급락을 극복하는데 적합한 3기 투약 섭생 (3 phase dosing regimen)을 개시한다. 구체예에서, 이런 3기 투약 섭생은 하기를 포함한다:
- [0034] (a) 일시 투여, 그 이후에 두 번째 일시 투여, 그 이후에 연속 주입
- [0035] (b) 일시 투여, 그 이후에 A시간 동안 속도 1에서 주입, 나머지 투약 기간 동안 속도 2에서 주입, 여기서 속도 1 > 속도 2이고 A는 1-20시간 범위에서 변한다. ("속도 1"은 전형적으로, 예로써 시간당 마이크로그램 ($\mu\text{g/hr}$)으로 측정된, 글리부리드, 또는 다른 약물의 투여의 첫 번째 속도를 지칭하고, 그리고 "속도 2"는 두 번째 속도를 지칭한다).
- [0036] 추가의 구체예에서, 글리부리드, 또는 다른 약물의 투여는 투약 섭생에서 4 또는 그 이상의 기 (phase)에 의해 제공되고, 여기서 복수 일시 투여 및/또는 복수 주입 속도가 이용될 수 있다. 이런 구체예에서, 투여의 복수 속도와 지속 기간 역시 제공된다 (가령, 속도 1, 속도 2, 속도 3, 속도 4 등; 그리고 기간 A, B, C 등).
- [0037] 가령, 속도 1은 약 $15 \mu\text{g/hr}$ 내지 약 $200 - 300 \mu\text{g/hr}$ (가령, 약 $16.7 \mu\text{g/hr}$ 내지 $250 \mu\text{g/hr}$)에서 변할 수 있고, 그리고 속도 2는 약 $15 \mu\text{g/hr}$ 내지 약 $200 - 300 \mu\text{g/hr}$ (가령, 16.7 내지 $250 \mu\text{g/hr}$)에서 변할 수 있다. 가령, 기간 A는 약 1 내지 약 10시간, 또는 약 1 내지 약 20시간에서 변할 수 있다. 개체에 전달되는 글리부리드, 또는 다른 약물의 총량은 일시 주사(들)에 의해 전달되는 양 + 연속 주입 동안 전달되는 양의 총합이다. 연속 주입 동안 개체에 전달된 글리부리드, 또는 다른 약물의 양은 속도를 기간으로 곱셈 (가령, 속도 1 X 기간 A)함으로써 계산된다. 구체예에서, 일일량 (24시간 기간 동안 분량, 예를 들면, 글리부리드 투여의 첫 24시간 동안 분량)은 아래와 같이 결정될 수 있다: 첫 번째 일시 투여 + 속도 1 x A + 속도 2 x (24-A). 구체예에서, 첫 24시간 동안 분량은 약 6 mg 이하, 또는 약 5 mg 이하, 또는 약 4 mg 이하일 것이고, 그리고 바람직하게는, 약 3.5 - 4 mg 이하, 또는 약 3.13 mg 이하 또는 약 3 mg 이하일 수 있다.

- [0038] 따라서 구체예에서, 하루 마다 개체에 투여되는 글리부리드의 총량은 하루 약 10 mg 이하, 또는 더욱 바람직하게는 약 8 mg 이하, 또는 더욱 바람직하게는 약 6 mg 이하, 그리고 이보다 더욱 바람직하게는 약 5 mg 이하, 또는 이보다 더욱 바람직하게는 약 4 mg 이하, 또는 이보다 더욱 바람직하게는 약 3 mg 이하의 글리부리드이다.
- [0039] 추가의 구체예에서, 약 125 - 150 μg , 예를 들면, 약 130 μg 의 글리부리드의 일시 투여가 개체에 제공되고, 그 이후에 약 6시간 동안 약 150 - 175 $\mu\text{g/hr}$, 예를 들면, 약 163 $\mu\text{g/hr}$ 의 글리부리드의 연속 주입이 제공되고, 이후 약 50 - 75시간, 예를 들면, 약 66시간 동안 약 100 - 125 $\mu\text{g/hr}$, 예를 들면, 약 112 $\mu\text{g/hr}$ 글리부리드의 추가 연속 주입이 제공되고, 총 투약 기간은 약 72시간이다. 따라서, 이러한 구체예에서, Day 1, Day 2 및 Day 3에서 글리부리드의 총 일일량은 각각, 약 3-4 mg, 2.5 - 3 mg, 그리고 2.5 - 3 mg; 예를 들면, 약 3 mg, 2.5 mg, 그리고 2.5 mg이거나; 또는 각각, 약 3.12 mg, 2.69 mg, 그리고 2.69 mg일 수 있다.
- [0040] 또 다른 구체예에서, 글리부리드, 또는 다른 약물의 일시 투여가 제공되고, 그리고 일시 투여는 글리부리드, 또는 다른 약물의 연속 주입이 뒤따르고, 그리고 이후, 글리부리드, 또는 다른 약물의 초기 혈장 수준을 원하는 수준으로 상승시키는데 효과적인 추가의 일시 투여 또는 추가의 일시 투여들이 제공된다. 가령, 본 명세서에서 개시된 방법의 이런 구체예는 125 - 150 μg , 예를 들면, 약 130 μg 글리부리드의 일시 투여, 그 이후에 100 - 125 $\mu\text{g/hr}$, 예로써, 약 112 $\mu\text{g/hr}$ 의 글리부리드의 연속 주입, 시간 1, 2, 또는 3에서 투여된 125 - 150 μg , 예를 들면, 약 130 μg 의 두 번째 글리부리드 일시 투여를 포함할 것이다. 구체예에서, 추가의 일시 투여들 역시 제공될 수 있다.
- [0041] 추가의 구체예에서, 본 출원인은 본 발명에서, 개체에 글리부리드, 또는 다른 약물을 투여하는 방법을 개시하고, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다: (a) 글리부리드, 또는 다른 약물의 일시 투여; (b) 글리부리드, 또는 다른 약물의 상기 일시 투여후 글리부리드, 또는 다른 약물의 첫 번째 연속 주입 투여, 여기서 상기 첫 번째 연속 주입에서 글리부리드, 또는 다른 약물은 첫 번째 기간 동안 첫 번째 투여 속도에서 투여되고; 그리고 (c) 글리부리드, 또는 다른 약물의 상기 첫 번째 연속 주입후, 글리부리드, 또는 다른 약물의 두 번째 연속 주입 투여, 여기서 상기 두 번째 연속 주입에서 글리부리드, 또는 다른 약물은 두 번째 기간 동안 두 번째 투여 속도에서 투여되고; 여기서 글리부리드, 또는 다른 약물은 원하는 기간에 걸쳐 상기 개체의 혈액에서 실질적으로 일정한 수준의 글리부리드, 또는 다른 약물을 제공할 만큼 효과적으로 개체에 투여된다. 이러한 추가의 구체예의 특정한 실례에서, 일시 투여는 약 125 - 150 μg , 예를 들면, 약 130 μg 의 글리부리드의 일시 투여이고, 그리고 일시 투여는 약 6시간 동안 약 150-175 $\mu\text{g/hr}$, 예를 들면, 약 163 $\mu\text{g/hr}$ 의 글리부리드의 연속 주입이 뒤따르고; 그리고 이후, 약 66시간 동안 약 100 - 125 $\mu\text{g/hr}$, 예를 들면, 약 112 $\mu\text{g/hr}$ 글리부리드의 추가의 연속 주입이 개체에 제공되고, 글리부리드 투여의 총 기간은 약 72시간이다. 따라서 Day 1, Day 2 및 Day 3에서 글리부리드의 총 일일량은 각각, 약 3 mg, 2.5 mg, 그리고 2.5 mg이거나; 또는 각각, 약 3.12 mg, 2.69 mg, 그리고 2.69 mg이다.
- [0042] 글리부리드, 또는 다른 약물의 용량은 개체의 체중, 또는 연령, 또는 성별, 또는 신장, 또는 체표면적, 또는 이들 중에서 하나 또는 그 이상의 조합의 함수로서 결정될 수 있고, 그리고 이들 속도 및 일시 투여는 이들 투약 적도 또는 방법 중에서 하나 또는 그 이상의 함수로서 표시될 수 있다.
- [0043] 본 명세서에서 개시된 방법은 연장된 기간에 걸쳐 (가령, 최대 약 72시간 동안), 신속하게 도입되고 지속되는 글리부리드의 상당히 일정한 양을 필요로 하는 개체를 치료하는 이점을 제공한다. 가령, 개체가 뇌졸중, 또는 외상성 뇌 또는 척수 손상을 앓는 경우에, 글리부리드의 치료 수준의 신속한 달성은 성공적인 치료 결과에 중요할 수 있다; 이에 더하여, 이런 치료 수준의 지속은 성공적인 치료 결과에 유사하게 중요할 수 있다; 하지만, 개체에 대한 너무 높은 글리부리드의 지속된 수준을 예방하는 것 역시 중요할 수 있다 (가령, 저혈당증, SUR2 수용체에 대한 글리부리드의 광범위한 작용, 또는 기타 합병증을 회피하기 위해). 본 명세서에서 개시된 실험 결과와 방법은 글리부리드의 치료 수준을 신속하게, 그리고 연장된 기간에 걸쳐 달성하고 지속하기 위한 방법을 제시하고, 그리고 글리부리드의 과도한 수준을 회피하는 방법을 제시하고, 따라서 글리부리드 치료가 필요한 개체에 대한 유용하고 유익한 치료를 제공한다. 이런 치료가 필요한 개체에는 예로써, 급성 뇌졸중 (허혈성 및 출혈성), 외상성 뇌 손상 (TBI), 척수 손상 (SCI), 심근 경색 (MI), 쇼크 (출혈성 쇼크 포함), 장기 허혈, 그리고 심실성 부정맥을 앓는 개체가 포함될 수 있다.
- [0044] 글리부리드 이외에, 다른 약물이 본 명세서에서 개시된 방법에 따라서 개체에 투여될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 이런 다른 약물의 투여는 다른 약물이 본 명세서에서 개시된 바와 같이, 글리부리드의 것과 유사한 약동학적 프로필을 갖거나, 또는 글리부리드의 약동학적 성질 중에서 일부를 공유하는 경우에, 특히 유리할 수 있다.

- [0045] 본 출원인은 글리부리드의 농도가 PVC와 접촉 상태로 배치된 글리부리드 용액에서 감소된다는 것을 발견함으로써, 폴리염화비닐 (PVC)과 글리부리드 용액의 접촉을 피하는 것이 바람직하다는 것을 발견하였다. 본 출원인은 PVC와 접촉 상태로 배치된 글리부리드 용액에서 감소되는 글리부리드의 농도의 이런 감소를 최소화시키는 방법을 발명하고, 그리고 PVC와 글리부리드 용액의 접촉을 회피하는 글리부리드의 투여 방법을 발명하였다. 가령, 본 출원인은 폴리에틸렌 가방, 관류, 그리고 필터, 또는 폴리에틸렌-코팅된 가방과 관류의 이용이 PVC-내포 가방, 관류와 필터의 이용에 비하여, 글리부리드 용액의 투여에 바람직하다는 것을 발견하였다.
- [0046] 본 출원인은 본 발명에서, 글리부리드의 투여에서, 예를 들면, 치료 용액이 필요한 환자에 치료 글리부리드 용액의 투여에서 이용되는 용기 또는 장치를 제조하는 방법을 개시한다. 용기 또는 장치를 제조하는, 예를 들면, 용기, 튜브 및/또는 필터를 제조하는 이와 같은 방법은 용기, 튜브, 또는 필터를 글리부리드 세정 용액과 접촉시키는 단계를 포함한다. 이런 방법은 예로써, 글리부리드의 투여에서 이용에 앞서, 용기, 튜브 및/또는 필터를 상기 글리부리드 세정 용액으로 세정하는 것을 포함할 수 있다; 세정은 최소한 약 50 mL, 또는 최소한 약 70 mL, 또는 그 이상의 글리부리드 세정 용액으로 세정하는 것을 포함할 수 있다. 글리부리드 세정 용액은 최소한 약 2 µg/mL의 글리부리드, 또는 약 2 µg/mL 내지 약 8 µg/mL의 글리부리드, 또는 약 5 내지 6 µg/mL의 글리부리드, 또는 그 이상 농도의 글리부리드의 글리부리드 농도를 가질 수 있다. 이런 방법은 상기 글리부리드 치료 용액과 접촉할 수 있는 폴리염화비닐 (PVC) 표면을 갖는, 가방, 튜브, 그리고 필터를 비롯한 용기와 장치의 이용을 포함한다.
- [0047] 본 출원인은 본 발명에서, 글리부리드 치료 용액을 투여하는 방법을 개시하고, 여기서 용기, 튜브, 및/또는 필터는 글리부리드 치료 용액의 투여에서 용기, 튜브, 또는 필터의 이용에 앞서, 글리부리드 세정 용액으로 접촉된다 (가령, 세정된다). 세정은 최소한 50 mL, 또는 약 70 mL, 또는 그 이상의 글리부리드 세정 용액으로 세정될 수 있다. 글리부리드 세정 용액은 최소한 약 2 µg/mL, 또는 약 2 내지 약 8 µg/mL, 또는 그 이상의 글리부리드의 글리부리드 농도를 가질 수 있다. 글리부리드 치료 용액의 투여에 이용되는 용기, 튜브, 및/또는 필터의 표면은 바람직하게는, PVC와 글리부리드 치료 용액의 접촉을 회피하기 위해 폴리염화비닐 (PVC) 이외의 하나 또는 그 이상의 물질, 예를 들면, 폴리에틸렌으로 만들어진다.
- [0048] 본 출원인은 글리부리드 치료 용액을 투여하고, 여기서 고농도 글리부리드 용액 (가령, 최소한 약 10 µg/mL 글리부리드)은 여과되고, 이후 글리부리드 치료 용액 (전형적으로, 고농도 글리부리드 용액보다 낮은 글리부리드 농도를 갖는)을 제공하기 위해 희석되고, 그리고 폴리염화비닐 (PVC) 이외의 하나 또는 그 이상의 물질, 예를 들면, 폴리에틸렌으로 만들어진 전달 수단을 이용한 글리부리드 치료 용액을 투여하는 방법을 더욱 제시한다. 고농도 글리부리드 용액은 약 0.5 mg/mL 글리부리드 내지 약 1 mg/mL 글리부리드의 글리부리드 농도를 가질 수 있고, 그리고 최소한 약 1 mg/mL 글리부리드의 글리부리드 농도를 가질 수 있다. 글리부리드 치료 용액은 여과 이후 및 투여 이전에 보관될 수 있다. 구체예에서, 여과된 글리부리드 치료 용액은 내부 표면이 상기 글리부리드 치료 용액과 접촉하는 용기 내에 보관되고, 여기서 상기 용기 내부 표면은 폴리염화비닐 (PVC) 이외의 하나 또는 그 이상의 물질, 예를 들면, 폴리에틸렌으로 만들어진다. 본 명세서에서 논의된 용액, 예를 들면, 제한 없이 글리부리드 치료 용액, 글리부리드 세정 용액, 고농도 글리부리드 용액, 그리고 기타 용액을 비롯한 글리부리드 용액은 여과될 수 있고, 그리고 이런 여과는 바람직하게는, 환자에 투여하기 적합한 무균 용액을 제공하는데 효과적인 무균 여과된 것으로 이해될 것이다. 이런 무균 여과는 예로써, 무균 0.2 마이크론 필터, 또는 무균 여과된 용액을 제공하는데 이용하기 적합한 다른 무균 필터를 통한 여과를 포함할 수 있다.

과제의 해결 수단

- [0049] 발명의 상세한 설명
- [0050] 정의
- [0051] 본 명세서에서 이용된 용어는 당업자에 의해 이해될 것이고, 그리고 당업자에 의해 인정되는 방식으로 이해된다. 용어를 더욱 설명하고 정의하기 위해 추가의 정의가 본 명세서에서 제공된다.
- [0052] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "환자", "지원자", "개체" 등은 단수 또는 복수에 상관없이, 인간 환자, 지원자, 개체 등을 지칭한다.
- [0053] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "ALT"는 약성어이고 알라닌 트랜스아미나아제 (alanine transaminase)를 의미한다.
- [0054] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "AST"는 약성어이고 아스파르트산염 트랜스아미나아제 (aspartate

transaminase)를 의미한다.

- [0055] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "용량" 및 이의 문법적 등가물은 개체에 투여되는 글리부리드의 양을 지칭한다. 용량은 글리부리드의 그래프의 측면에서, 또는 개체에 투여된 희석액의 중량/부피의 측면에서 기술될 것이다 (가령, milligram per milliliter: mg/mL; microgram per milliliter: μ g/mL; nanogram per milliliter: ng/mL 등). 글리부리드는 물, 예를 들면, 무균 주사용수 또는 기타 적절한 물 내에; 염수 내에; 당 용액 내에; 또는 임의의 제약학적으로 허용되는 용액 내에 존재할 수 있고, 이것은 임의의 다른 제약학적으로 허용되는 약물, 부형제, 삼투제 (osmoticant), 희석제, 완충제, 보존제, 또는 주사용 액체에 이용하기 적합한 다른 화합물 또는 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0056] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 " C_{max} "는 혈액 내에서 글리부리드의 최대 농도를 지시한다.
- [0057] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "AUC"는 곡선 아래 면적 (시간의 간격에서 약물의 혈장 농도의 적분)을 지시하고, 그리고 약물 투여에 의해 개체가 노출되는 글리부리드, 또는 다른 약물의 총량의 적도 (measure)로서 이용된다.
- [0058] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "제거율"은 환자의 혈액으로부터 글리부리드, 또는 다른 약물의 상실을 지칭한다. 제거율은 시간 단위당 약물이 완전하게 제거된 혈장의 (이론적) 용적의 분수를 지칭한다. 제거율은 예로써, 시간당 리터 (L/h), 분당 밀리리터 (mL/min) 단위로 측정될 수 있다.
- [0059] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 " V_d "는 당업자에게 공지된 용어인 분포 용적을 지칭하고, 이것은 약물, 예를 들면, 글리부리드가 균질하게 분포되면 (즉, 상기 용적을 통하여 동일한 농도에서), 개체의 체내에 분포되는 용적 (또는 잠재적 용적)을 지칭한다. 분포 용적은 전형적으로, 리터 또는 킬로그램당 리터 (L 또는 L/kg) 단위로 측정된다.
- [0060] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "베타"는 개체의 혈액과 조직 내로 또는 외부로 약물, 예를 들면, 글리부리드의 수송의 속도의 적도를 제공한다.
- [0061] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 " t_0 " 또는 " $t_{제로}$ "는 최초 시간을 지칭하고, 이로부터 추가의 시간 측정이 이루어진다. 가령, 글리부리드 또는 다른 약물이 개체에 투여되는 경우에, 시간 t_0 은 투여가 시작되는 시간이다. 이러한 최초 시간, 시간 t_0 은 투여가 일시 투여, 연속 주입, 일시 투여, 그 이후에 연속 주입, 약물이 투여되지 않거나 상이한 양의 약물이 투여되는 기간을 갖는 투여, 또는 이들의 조합인지에 상관없이, 투여가 시작되는 시간이다.
- [0062] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 " $t_{1/2}$ "은 전형적으로, 개체에 투여된 약물의 시간 (h), 분 (min) 또는 초 (s) 단위로 측정된 반감기 (half-life)를 지칭한다. 가령, 글리부리드 또는 다른 약물의 수준 (가령, 농도) (글리부리드 또는 다른 약물이 투여된 개체의 혈액에서)이 이전 값의 절반으로 떨어지는 시간은 상기 개체에 대한 $t_{1/2}$ 이다.
- [0063] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 " t_{max} "는 개체에 투여된 약물의 수준 (전형적으로, 혈액에서 농도)이 최대 수준에 도달하는 시간을 지칭한다. 가령, 글리부리드 또는 다른 약물의 수준 (가령, 농도) (글리부리드 또는 다른 약물이 투여된 개체의 혈액에서)이 최초 투여후 최대에 도달하는 시간은 상기 개체에 대한 t_{max} 이다.
- [0064] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "일시 투여"는 상대적으로 짧은 기간 동안 지속되는 단일 주사에서 글리부리드 또는 다른 약물의 투여를 지칭한다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 일시 투여는 약 3분 또는 그 이하의 기간 동안 지속된다. 일시 주사는 약물의 상대적으로 높은 용량 또는 농도의 주사일 수 있다.
- [0065] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "연속"은 연장된 기간 동안 지속되는 주사에서 글리부리드 또는 다른 약물의 투여를 지칭한다. 연속 주사는 약물의 중간 용량 또는 농도, 또는 약물의 상대적으로 낮은 용량 또는 농도의 주사일 수 있다. 용어 "주입"은 종종, 연속 주사와 함께 이용된다; 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "연속 주사" 및 "연속 주입"은 둘 모두, 연장된 기간 동안 환자에 약물, 예를 들면, 글리부리드의 정맥내 투여를 동등하게 지칭한다.
- [0066] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "연장된 기간"은 1분 또는 2분 또는 3분보다 긴 기간을 지칭한다. 가령, 연장된 기간은 약 10분, 또는 약 20분, 또는 약 30분, 또는 약 40분, 또는 약 50분, 또는 그 이상의 기간일 수

있다. 추가의 실험에서, 연장된 기간은 약 1시간, 또는 약 2시간, 또는 약 3시간, 또는 약 4시간, 또는 약 5시간, 또는 약 6시간, 또는 약 7시간, 또는 약 8시간, 또는 약 9시간, 또는 그 이상의 기간일 수 있다. 추가의 실험에서, 연장된 기간은 약 10시간, 또는 약 12시간, 또는 약 15시간, 또는 약 20시간, 또는 약 25시간, 또는 약 30시간, 또는 약 40시간, 또는 약 44시간, 또는 약 48시간, 또는 그 이상의 기간일 수 있다. 연장된 기간은 또한, 약 1일, 또는 약 2일, 또는 약 3일, 또는 약 4일, 또는 약 5일, 또는 그 이상의 기간일 수 있는 것으로 이해될 것이다.

- [0067] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "실질적으로 즉시"는 이전 사건 또는 기간 이후에, 약 1시간 이내, 또는 30분 이내, 또는 10분 이내, 또는 5분 이내, 또는 3분 이내, 또는 2분 이내, 또는 1분 이내인 기간을 지칭한다.
- [0068] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "위약"은 특정 연구에서 제약학적으로 활성 성분이 결여되거나, 또는 관심되는 특정 제약학적 성분이 결여되는 표면적으로 제약학적 제제를 지칭한다. 본 명세서에서 개시된 실험에서, "위약"은 검사 개체에 제공되는 제제와 동일하지만 글리부리드가 결여되는 (가령, 만니톨 및 NaOH를 포함하지만 글리부리드를 포함하지 않음) 제제를 지칭한다. 일반적으로, 위약은 제약학적으로 활성 성분이 결여되지만 하면 (비교되는 제약학적 성분에 대하여 결정됨), 비활성 화합물, 그리고 약제에서 발견될 수 있는 임의의 제약학적으로 허용되는 화합물을 포함할 수 있다.
- [0069] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "BG"는 혈당을 지칭한다.
- [0070] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "PRN"은 필요에 따라 처방됨을 의미한다.
- [0071] 하기에서, 기간은 시간 (가령, H10은 10시간째, 또는 치료의 시작후 10시간 시점을 지시한다) 또는 일 (가령, D2는 2일째, 또는 치료의 시작후 두 번째 날)로서 지시될 수 있다.
- [0072] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "D5W"는 100 밀리리터 (mL)의 물당 5 그램 (g)의 텍스트로스를 포함하는 물을 지시한다.
- [0073] "RP-1127"은 글리부리드, 또는 글리부리드 제제를 지칭한다.
- [0074] 본 출원인은 개체에 글리부리드와 위약의 투여를 포함하는 실험을 수행하였다. 이들 실험의 결과는 하기 실시예에서 개시된다.

도면의 간단한 설명

- [0075] 도면의 간단한 설명
 - 도 1 - 0.4 mg/day 글리부리드에 대한 평균 혈장 글리부리드 농도.
 - 도 2 - 3 mg/day 글리부리드에 대한 평균 혈장 글리부리드 농도.
 - 도 3 - 6 mg/day 글리부리드에 대한 평균 혈장 글리부리드 농도.
 - 도 4 - 10 mg/day 글리부리드에 대한 평균 혈장 글리부리드 농도.
 - 도 5 - 위약 (0 mg/day 글리부리드), 0.4 mg/day 글리부리드, 그리고 3 mg/day 글리부리드에 대한 중앙 혈당 수준

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0076] 실시예
- [0077] 글리부리드 보관과 투여
- [0078] 1기 연구
- [0079] 사용중 안정성 검사 (in-use stability testing)를 통해, 글리부리드 농도는 폴리염화비닐 (PVC)와의 접촉에 의해 감소되는 것으로 결정되었다. 가령, 글리부리드 농도는 글리부리드-내포 용액이 PVC 관류에 통과되거나, 또는 PVC 가방에서 보관될 때 감소된다. 가령, 글리부리드 농도는 글리부리드-내포 용액이 10 µg/mL 미만의 글리부리드 농도에서 PVC 가방에서 보관될 때 감소되는 것으로 결정되었다. 한 가지 가능한 설명은 글리부리드가 PVC에 흡착한다는 것이다. 10 µg/mL 글리부리드에서, 글리부리드의 상실 (가령, 아마도 PVC에 흡착에 기인한 상실)의 허용가능한 양으로 표준 PVC 가방 (하지만 PVC 관류는 그렇지 못함)을 이용할 수 있었다.

- [0080] 게다가, 글리부리드-내포 용액에서 글리부리드 농도는 필터, 예를 들면, 0.2 마이크론 인-라인 필터에 통과에 의해 감소되는 것으로 밝혀졌다.
- [0081] 따라서 인간 실험에서, 예로써 연속 주입을 위한 적용에서, 글리부리드는 글리부리드의 농도가 약 10% 정도만 감소하도록 설계된 미리 결정된 세정 프로토콜 (하기 참조)에 따라 세정된 인라인 필터를 갖는 저흡착 폴리에틸렌 (PE)-착용 관류를 통해 투여되었다.
- [0082] 더욱 낮은 분량, 다시 말하면, 0.4 mg/day, 3 mg/day 및 6 mg/day (여기서 글리부리드 농도는 10 µg/mL 이하이었다)의 경우에, PVC-없음 가방이 이용되었다. 10 mg/day 분량 (여기서 글리부리드 농도는 10 µg/mL이었다)의 경우에, PVC 가방이 이용되었다.
- [0083] 일시 주사의 경우에, 모든 농도에서, 주사를 위한 이용에 앞서, 투여되는 글리부리드 용액 (약 2-3 µg/mL 내지 약 50 - 75 µg/mL 범위, 예를 들면, 약 2.5 µg/mL 내지 약 60 µg/mL (가령, 2.48 µg/mL 내지 약 62.00 µg/mL) 범위)으로 세정된 PALL Pharmassure 0.2 마이크론 필터, HP 1002 (Pall Life Sciences, 600 South Wagner Road, Ann Arbor, MI 48103)가 이용되었다.
- [0084] 구체적으로:
- [0085] - 이용된 PVC 없음 가방은 B Braun EXCEL L8000 (B. Braun Medical Inc., 824 Twelfth Avenue, Bethlehem, PA 18018)이었다.
- [0086] - 이용된 PVC 가방은 Viaflex 1,000 mL 2B 1324X (Baxter, One Baxter Parkway, Deerfield, IL 60015-4625)이었다.
- [0087] - 0.2 마이크론 낮은 단백질 결합 필터를 갖는 CareFusion 20350E (CareFusion Corporation, 3750 Torrey View Court, San Diego, CA 92130) 저흡착 신장 세트에 부착된 CareFusion 2260-0500 (CareFusion Corporation, 3750 Torrey View Court, San Diego, CA 92130) 저흡착 투여 세트가 10 µg/mL 농도에서 글리부리드를 투여하는데 이용되었다.
- [0088] - 0.2 마이크론 필터에서 구축된 CareFusion 10010454 (CareFusion Corporation, 3750 Torrey View Court, San Diego, CA 92130) 저흡착 투여 세트가 약 10 µg/mL 미만의 농도에서 글리부리드의 투여에 이용되었다.
- [0089] - 상기 산물과 용화성인 Alaris Pump 단위 (CareFusion Corporation, 3750 Torrey View Court, San Diego, CA 92130)가 이용되었다.

표 1

주입과 일시 투여를 위한 세정 프로토콜

[0090]

농도 (µg/mL)	이용된 장치	글리부리드 세정 용액으로 세정
10 이하 (주입)	B Braun EXCEL 가방 L8000, 통합된 필터를 갖는 CareFusion 10010454 투여 세트	필요한 농도를 갖는 B Braun EXCEL 가방을 준비한다. 원위 단위로부터 120 mL가 방출되도록 세정한다. 15분 동안 대기한다. 관류를 120 mL의 용액으로 세정한다. 15분 동안 대기한다. 관류를 120 mL의 용액으로 세정한다. 15분 동안 대기한다. 동일한 농도의 새로 혼합된 B Braun EXCEL 가방을 투여 세트에 부착하고, 투여 직전에 (즉, 병상 또는 투약 직 전에) 120 mL의 용액으로 세정한다. 각 120 mL 세정은 최소한 대략 7-8분이 소요된다.

10.0 (주입)	Viaflex PVC 가방, CareFusion 2260-0500 투여 세트 + 필터를 갖는 Cardinal 20350E 신장 세트	원위 단부로부터 10 mL가 방출되도록 기폭한다. 사용에 앞서 최소한 10분 동안 대기한다. 투여 직전에 30 mL로 세정한다.
모든 일시 투여	PALL 0.2 마이크론 필터를 갖는 표준 BD 주사기 (BD 1 Becton Drive Franklin Lakes, NJ USA 07417), HP1002	21 mL로 (필터를) 세정한다. 추가 7 mL를 방출한다. 사용에 앞서 최소한 15분 동안 대기한다. 투여에 앞서, 2 mL를 방출한다.

[0091] 모든 성분 및 세정 프로토콜은 성분의 완전한 체인을 통과하는 글리부리드에서 약 10% 이하 감소를 입증하기 위하여 광범위하게 미리 조사되었다. 글리부리드 세정 용액은 최소한 약 2 µg/mL, 또는 약 2-8 µg/mL, 또는 약 5 - 6 µg/mL, 또는 약 10 µg/mL, 또는 그 이상의 글리부리드 농도를 갖는다. 모든 경우에, 이용된 카테터는 BD Nexiva 카테터 (BD, 1 Becton Drive, Franklin Lakes, NJ USA 07417)이었다; 카테터는 세정되거나 검사되지 않았다.

[0092] 2기 연구

[0093] 급성 질환의 치료에서, 환자가 치료를 기다리는 동안 투여에 앞서 필터와 관류를 광범위하게 세정하는데 시간을 소모하는 것은 전형적으로 바람직하지 않다. 따라서 시간이 임상적 상황, 예를 들면, 급성 뇌졸중, 척수 손상, 뇌 외상, 또는 기타 뇌 또는 신경계 손상 또는 MI 또는 심실성 부정맥에서 종종 매우 중요하기 때문에, 약국에서 관류를 세정하는 동안 환자에 약물의 투여를 지연시키는 것은 바람직한 옵션이 아니다. 게다가, 긴급 또는 응급 상황에서, 약국은 약물을 준비하기 위한 지시 사항의 간단한 세트를 갖는 것이 바람직하다.

[0094] 따라서 비록 추후 사용을 위해 가방과 관류의 보관에 앞서 광범위한 세정을 수행하는 것이 가능하긴 하지만, 이런 전략은 바람직하지 않은데, 그 이유는 이런 상황에서 글리부리드의 안정성이 결정되지 않았고, 그리고 멸균 및 기타 목적으로, 의사가 글리부리드로 세정후 오랜 기간 동안 보관된 가방과 관류보다는 새로운 가방과 관류를 선호할 수 있고, 그리고 약국이 글리부리드로 전-처리 없이, 모든 약물에 이용가능한 모든 관류와 가방을 갖는 것을 선호할 수 있기 때문이다. 필터에 글리부리드의 과도한 상실 없이, 0.2 마이크론 필터 (가령, Millex 0.22µm Durapore PVDF 필터 SLGV033RS 또는 SLGVM33RS (Millipore, 290 Concord Road, Billerica, MA 01821), 또는 PALL 0.2 마이크론 필터, HP 1002)로 농축되고 재구성된 글리부리드 물질 (1 mg/mL)을 여과하는 것이 가능하고 실질적인 지를 결정하기 위한 전임상 실험이 수행되었다. 이들 실험에서, 여과된 물질은 PVC-없음 가방 (가령, B Braun EXCEL L8000) 내로 희석되었다. 이러한 프로토콜에서, PVC-없음 가방에서 여과된 글리부리드 용액은 여과되지 않은 폴리에틸렌 붙임 관류 (가령, CareFusion 2260-0500 또는 CareFusion C20014)를 통한, 또는 실질적으로 PVC-없는, 다시 말하면, PVC의 단지 짧은 섹션만을 갖는 폴리에틸렌 붙임 관류, 예를 들면, Hospira 11993-78 (275 North Field Drive, Lake Forest, Illinois 60045)를 통한 환자에 투여가 용이하다. 주의할 점은 글리부리드 투여에 앞서, 관류가 약 50 mL 내지 약 75 mL (가령, 약 70 mL)의 글리부리드 세정 용액 (최소한 약 2 µg/mL, 또는 약 2-8 µg/mL, 또는 약 5 - 6 µg/mL, 또는 약 10 µg/mL, 또는 그 이상의 글리부리드 농도)의 1회 세정으로 선택적으로 세정될 수 있다는 것이다.

[0095] 글리부리드는 이런 절차에 따라 2명의 환자에 투여되었다. 한 사례에서, 6 x C20014 신장 세트가 부착된 SLGVM33RS 주사기 필터 및 2260-0500 투여 세트가 이용되었다. 다른 사례에서, SLGV033RS 주사기 필터 및 6 x C20014 신장 세트가 부착된 Hospira 11993-78 투여 세트가 이용되었다.

[0096] 전임상 시험은 이러한 절차가 글리부리드 용액으로부터 글리부리드의 상실을 감소시키는데 효과적이라는 것을 증명한다.

[0097] 여과 과정이 글리부리드 농도를 유의미하게 감소시키지 않도록 충분히 높은 글리부리드 농도 (가령, 최소한 약 10 µg/mL, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 1 mg/mL, 더욱 바람직하게는 약 1 mg/mL 또는 그 이상)를 포함하는 글리부리드 용액을 여과하고, 그리고 이후, 표준 정맥내 (IV) 펌프를 통한 투여가 가능하도록 용액의 충분한 용적

을 제공하기 위해 PVC-없음 가방 내로 용액을 희석하고, 이후 필터-없는 폴리에틸렌 붙임 투여 세트 (또는 주로, 짧은 PVC 섹션이 붙여진 폴리에틸렌인 세트)를 통해 용액을 투여하는 방법은 글리부리드 치료가 필요한 환자에 투여를 위한 글리부리드의 임상적으로 유효한 농도를 제공하는데 효과적인 것으로 밝혀졌다. 글리부리드 치료가 필요한 환자에는 뇌졸중, 예를 들면, 급성 뇌졸중 (허혈성 및 출혈성), 외상성 뇌 손상 (TBI), 척수 손상 (SCI), 심근 경색 (MI), 쇼크 (출혈성 쇼크 포함), 장기 허혈, 심실성 부정맥, 허혈성 손상; 저산소증/허혈; 그리고 기타 손상, 장애와 질환을 앓는 환자가 포함된다.

[0098] BD Vialon™ 물질을 내포하는 BD 카테터가 양쪽 환자에 이용되었다 (BD, 1 Becton Drive, Franklin Lakes, NJ USA 07417); 카테터는 세정되거나 검사되지 않았다.

[0099] 약동학적 데이터

[0100] 건강한 지원자들이 "정상적인 남성과 여성 지원자에서 상승하는 분량의 RP-1127 (주사용 글리부리드)의 안정성, 내약성, 그리고 약동학을 평가하기 위한 1기 무자위화, 이중-맹검, 위약-대조 연구" (Study 101)로 명명된 RP-1127의 1기 연구에 등록하였다. 본 연구의 일차적인 목적은 일시 분량, 그 이후에 3-일 연속 주입 지속 분량으로 투여된 RP-1127의 상이한 분량 수준의 안정성과 내약성을 평가하는 것이었다. 이차적인 목적은 RP-1127에 대한 약동학적 및 약역학적 반응을 평가하는 것이었다. 글리부리드 및 이의 2가지 주요 활성 대사물질, M1과 M2의 혈장 농도가 측정되었다. 환자의 5가지 군이 투약되었는데, 총 26명의 환자에 약물 (17.3 µg 일시 + 0.4 mg/day에서 8명, 130 µg 일시 + 3.0 mg/day에서 16명, 260 µg 일시 + 6.0 mg/day에서 1명, 그리고 433 µg 일시 + 10.0 mg/day에서 1명)이 투약되고, 그리고 8명의 환자에 위약이 투약되었다. 혈당은 약역학적 정보 및 안정성 반응에 대한 정보를 획득하기 위해, 연구 내내 측정되었다. 투약 섭생은 2분 동안 일시 투여, 그 이후에 72시간 동안 연속 주입이었다.

표 2

1기에서 분량 수준

일시 분량 (µg)	시간 분량 (µg/hr)	Day 1 분량 (mg)	Day 2 및 Day 3 분량 (mg)	환자의 수		
				RP-1127	위약	총합
17.3	16.7	0.417	0.4, 0.4	8	2	10
130.0	125.0	3.130	3.0, 3.0	16	4	20
260.0	250.0	6.260	6.0, 6.0	1	1	2
433.0	416.6	10.433	10.0, 10.0	1	1	2
총합				26	8	34

[0101]

[0102] 모든 혈장 농도 데이터는 주입 동안 및 주입후 약물 행태를 동시에 통합하는 비선형 회귀에 의해 분석되었다. 결과는 표 3에 제공된다.

[0103] RP-1127의 약동학적 파라미터는 용량, 체중, 신장, 체표면적, 성별 및 연령과 무관하다.

표 3

[0104] 연구 101로부터 RP-1127 (주사용 글리부리드)의 약동학적 파라미터

RP-1127 (주사용 글리부리드)의 약동학적 파라미터	0.4와 3.0 mg/day (N=26)
T _{1/2α} (hr)	0.44
T _{1/2β} (hr)	3.31

V_1	
리터	6.0
리터/kg	0.088
리터/m ²	3.36
V_d	
리터	25.3
리터/kg	0.38
리터/m ²	14.3
제거율	
mL/분	95
mL/분/kg	1.44
mL/분/m ²	54

- [0105] 표 2에서 확인할 수 있는 바와 같이, RP-1127의 약동학은 전반적으로, 표 1에 제시된 iv 글리부리드의 다른 체제의 약동학과 일치하였다. 하지만, 최초 일시 부하 분량 이후에, 혈장 글리부리드 농도가 하락하고, 투약의 시작 후 1.25-1.5시간의 중앙값에서 최소에 도달하였다. 혈장 글리부리드 수준은 그 이후 증가하고, 그리고 일시 투여 후 대략 8-20시간 시점에 정상 상태 (steady state)를 달성하였다. 정상 상태는 주입의 나머지 기간 동안 지속되었다. 도 1에서는 0.4 mg/day의 글리부리드를 복용한 환자에서 측정된 평균 혈장 글리부리드 농도를 도시한다. 0.4 mg/day에서 평균 정상 상태 글리부리드 농도 (C_{ss})는 3.8 ng/mL이고, 그리고 최대 글리부리드 농도 (C_{max})는 7.2 ng/mL인데, 이것은 시간 72에서 발생하였다. 치료 중지의 1시간 이내에, 평균 글리부리드 혈장 수준은 54% (4.4 ng/mL에서 2.0 ng/mL로) 감소하였다. 글리부리드 혈장 수준은 50%의 환자에서 시간 76까지, 그리고 100%의 환자에서 시간 96까지 검출 한계 (0.5 ng/mL) 미만이었다.
- [0106] 도 2에서는 3 mg/day의 글리부리드를 복용하는 환자에서 측정된 평균 혈장 글리부리드 농도를 도시한다.
- [0107] 3 mg/day 분량의 경우에, 평균 C_{ss}는 25.3 ng/mL이고, 그리고 C_{max} (모든 개별 개체의)는 50.7 ng/mL이고, 이것은 시간 48에서 1명의 환자에서 발생하였다. 투약 중지의 1시간 이내에, 평균 글리부리드 혈장 수준은 57% (27.3 ng/mL에서 11.9 ng/mL로) 감소하였다. 글리부리드 혈장 수준은 50%의 개체에서 시간 84까지, 그리고 100%의 환자에서 시간 96까지 검출 한계 미만이었다.
- [0108] 도 3에서는 6 mg/day의 글리부리드를 복용하는 환자에서 측정된 평균 혈장 글리부리드 농도를 도시한다. 투약은 약물의 저혈당 효과로 인하여 대략 32시간 시점에서 조기에 중단되었다.
- [0109] 도 4에서는 10 mg/day의 글리부리드를 복용하는 환자에서 측정된 평균 혈장 글리부리드 농도를 도시한다. 투약은 약물의 저혈당 효과로 인하여 대략 24시간 시점에서 조기에 중단되었다.
- [0111] 혈당 / 저혈당증 데이터
- [0112] 도 5에서는 위약 (글리부리드 없음), 0.4 mg/day 글리부리드, 그리고 3 mg/day 글리부리드를 복용하는 환자에서 중앙 혈당 수준을 도시한다. 확인할 수 있는 바와 같이, 0.4 mg/day 분량은 BG에 대한 매우 미약하지만 가시적인 효과를 나타냈고, 그리고 3.0 mg/day 분량은 저혈당증 없이, 더욱 현저한 효과를 나타냈다 (연장된 BG < 70 mg/dL 또는 저혈당증의 증후/증상, 예를 들면, 비틀거림, 불안, 신경질, 심계항진, 빈맥, 발한, 따뜻한 느낌, 추위, 축축함, 확대된 동공, 무감각 "저림"의 느낌, 배고픔, 메스꺼움, 구토, 체함, 두통, 손상된 판단력, 피로, 허약, 냉담, 혼수, 혼동, 건망증, 현기증, 정신 착란, 몽롱, 복시, 말하기 어려움, 불명료 언어, 그리고 더욱 심각한 경우에, 발작과 코마).
- [0113] H0에서 H8까지, 250 µg 일시 + 6 mg/day의 정맥내 글리부리드를 복용한 단 1명의 개체만 혈당 수준의 점진적인 하락을 경험하긴 했지만, 이들은 70 mg/dL 이상으로 남아있었다. 대략 H8 내지 H12에서, 혈당 수준은 더욱 하락하였고, 그리고 59 내지 72 mg/dL 범위에서 변하였다. 대략 H13.3에서, 상기 개체는 발한 (diaphoresis) 및 배고픔의 형태로 저혈당증의 증상을 간헐적으로 보였다. 이들 증상은 15분 동안 지속되었다. H14와 H15에서 혈당

척도는 정상 범위에 있지만, 대략 H16 내지 H29에서 혈당은 49 내지 134 mg/dL에서 변동하였다. 이러한 기간 동안, 개체는 음식으로 PRN 치료되지만 저혈당증의 간헐적 증상을 경험하고, 그리고 때때로, 비틀거림, 터널시 (tunnel vision)로 어찢어찢함, 그리고 축축함을 느꼈다. 개체는 "비틀거림"을 느끼고 점심을 먹는 동안 발한하였고, 그리고 대략 H29에서, 상기 개체는 100 cc/hour의 속도에서 IV 텍스트로스 (10%)로 치료되고, 그 이후에 혈당은 64-123 mg/dL 범위 내에 머물렀다. 연구 약물로 투약은 저혈당증의 지속된 임상적 증후의 결과로서 H32에서 중지되었다. D10 속도는 HR34에서 50 cc/hr로 감소하고, 그리고 대략 HR 36에서 IV D5W로 대체되었다. IV D5W는 H48까지 계속되고, 이 시점에서 상기 환자는 대략 7시간 동안 일관되게 정상혈당이였다.

[0114] 개체 402에 의해 Day 2에서 입과 IV에 의해 소비된 총 칼로리는 4309이었다. Kcal의 백분율: 단백질=11%; 탄수화물=66%; 지방=23%.

[0115] 이러한 에피소드 동안, 개체는 저혈당증의 고전적인 증상을 가졌지만, 항상 기민하고, 지향적이고, 사교적이었다. 개체는 또한, 제공된 모든 음식과 음료를 소비할 수 있었다.

[0116] 투약은 약물의 저혈당 효과로 인하여 대략 32시간 시점에서 조기에 중단되었다.

[0117] H12에서, BG는 < 70 mg/dL (68 mg/dL)이고, 그리고 글리부리드 혈장 수준은 64 ng/mL이었다.

[0118] 433 µg 일시 + 10 mg/day 글리부리드를 복용하는 개체는 H1에서 H8까지 63 mg/dL - 81 mg/dL 범위에서 혈당 수준을 경험하였고, 이것은 H12-H22 동안 52-53 mg/dL 범위에서 감소하였다. 상기 개체는 이러한 기간 내내 하기와 같이 PRN 치료되었다: 글루코오스 겔, 요구르트, 사과 주스, 베이글과 땅콩 버터. 시간 22에서, 아침 혈청 글루코오스는 50 mg/dL 미만이고, 이 시점에서 투약이 중지되었다. 이러한 에피소드 동안, 개체는 저혈당증의 고전적인 증상을 가졌지만, 항상 기민하고, 지향적이고, 사교적이었다. 개체는 또한, 제공된 모든 음식과 음료를 소비할 수 있었다.

[0119] 투약은 약물의 저혈당 효과로 인하여 대략 24시간 시점에서 조기에 중단되었다.

[0120] 시간 2에서, BG는 70 mg/dL 미만이고, 그리고 글리부리드 혈장 수준은 57.94 ng/mL이었다.

[0121]

[0122] 고찰

[0123] 본 출원인은 본 명세서에서 개시된 결과가 글리부리드가 수시간 이상 동안 투여되고 글리부리드의 혈장 수준이 기록되는 실험의 결과를 최초로 제공한다고 생각한다. Garrel et al. (1987)에서는 1형 당뇨병 (인슐린-의존성 당뇨병 (IDDM))을 앓는 6명의 개체에 1 mg i.v. 일시 분량을 투여하고, 그 이후에 17시간 동안 0.3 mg/h를 투여하였다; 총 분량은 6.1 mg 글리부리드이었다. 하지만, PK 분석은 전혀 수행되지 않았다.

[0124] 따라서 본 명세서에서 기술된 글리부리드로 효과는 이전에 관찰되거나 보고된 바가 없는 것으로 생각된다.

[0125] 본 출원인은 심각한 저혈당증이 연속 주입으로 전달된 6 mg/day의 글리부리드 및 10 mg/day의 글리부리드 (250 µg/hr 및 17 µg/hr)에서 발생하였다는 점에 주목한다. 약 50 ng/mL 이상, 그리고 아마도, 약 58-64 ng/mL 또는 그 이상의 범위에서 글리부리드 수준은 임상적으로 관련되고 및/또는 난치성인 저혈당증을 유발하는데 충분한 것으로 보인다. 글리부리드 투여를 지속하면서 높은 분량 (6과 10 mg/day)에서 연속 주입에 의해 발생된 저혈당증을 치료하는 것은 놀랄 정도로 어려웠다. 예로써, 급성 뇌졸중 (허혈성 및 출혈성), 외상성 뇌 손상 (TBI), 척수 손상 (SCI), 심근 경색 (MI), 쇼크 (출혈성 쇼크 포함), 장기 허혈, 그리고 심실성 부정맥을 앓는 개체를 치료할 때, 저혈당증을 회피하는 것이 바람직하다. 따라서 약 50 ng/mL 이하의 글리부리드의 혈장 수준이 바람직한 혈장 수준이고, 더욱 높은 농도가 유발할 지도 모르는 유해한 부작용 (가령, 저혈당증) 중에서 대부분 또는 전부를 회피하면서 글리부리드의 치료 이익을 제공한다. 우선적으로, 약 10 ng/mL 내지 약 20 ng/mL, 또는 약 20 ng/mL 내지 약 30 ng/mL, 또는 대략 25 ng/mL의 글리부리드 수준이 목표되어야 하고, 이렇게 함으로써 혈류 내에서 넓은 농도 범위 (피크에서 대략 50 ng/mL까지)의 글리부리드가 최소한 짧은 기간 동안 기대될 수 있는 것으로 이해된다.

[0126] 중요한 점은 정맥내 글리부리드가 투여될 수 있을 것으로 생각되는 급성 질환, 예를 들면, 급성 뇌졸중 (허혈성 및 출혈성), 외상성 뇌 손상 (TBI), 척수 손상 (SCI), 심근 경색 (MI), 쇼크, 장기 허혈, 그리고 심실성 부정맥에서, 손상, 세포 사멸, 또는 기타 세포, 조직 또는 장기 손상이 최대인 시간 윈도우 (time window)가 아마도, 약 0 내지 4, 또는 약 0 내지 6, 또는 약 0-12, 또는 약 0-24시간 내에 있다는 것이다. 따라서 원하는 글리부리드 혈장 수준을 신속하게 달성하는 것이 매우 중요하다. 게다가, 이들 징후에서, 저혈당증은 부정적인 효과를

가질 수 있고, 따라서 연장된 또는 임상적으로 유의미한 저혈당증을 유발하지 않는 정맥내 글리부리드의 용량으로 환자를 치료하는 것이 바람직하다.

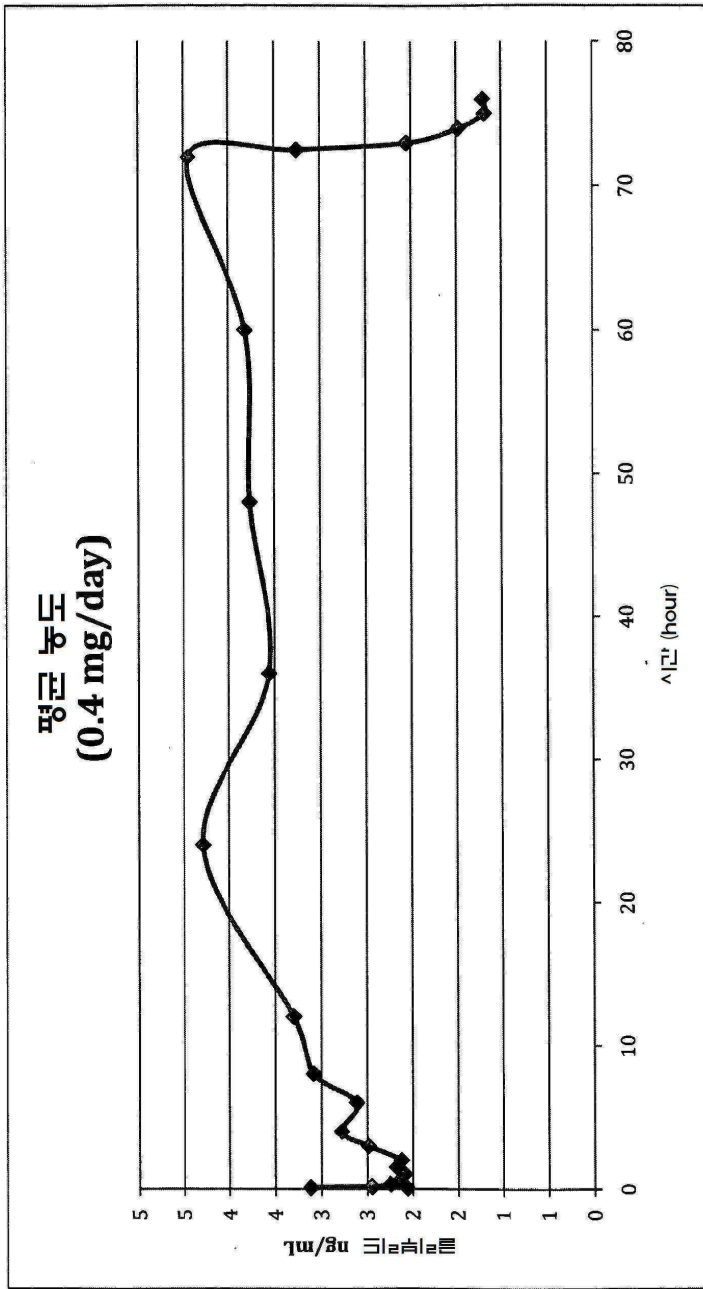
- [0127] 더 나아가, 경구와 iv 글루코오스로 저혈당증을 치료할 때 경험되는 어려움은 글리부리드 용량을 저혈당 범위 내로 증가시키고, 이후 글루코오스로 공동-치료하는 개념이 작동하지 않을 수 있다는 것을 지시한다. 얼마 전부터, 탄수화물 "부하"는 일반적으로, 식습관 변화의 1주 이내에 명백해지는 혈청 ALT와 AST에서 실질적인 상승을 유발할 수 있는 것으로 밝혀졌다 (Irwi et al 1969, Porikos et al. 1983, Purkins et al. 2003, Kechagieas et al. 2008). 탄수화물 유도된 아미노기전이효소 상승은 빈번하게, 아마도 간에서 트리글리세리드의 증가된 합성에 기인하는 혈청 트리글리세리드에서 실질적인 증가와 연관된다. 간세포에서 글리코겐의 축적 역시 혈청 아미노기전이효소에서 상승과 연관되고, 이것은 불량하게 통제된 당뇨병에서 보고되었다 (Sayuk et al. 2007, Chatila et al. 1996). 간에서 글리코겐 축적은 매우 빠르게 발생할 수 있고, 이런 이유로 탄수화물 부하에서 관찰되는 아미노기전이효소 상승을 최소한 부분적으로 설명한다. 또한, 글리부리드의 과인슐린성 효과는 탄수화물 흡수 및 간에 의한 글리코겐으로의 전환을 악화시킬 것으로 보인다.
- [0128] 본 연구로부터 증거는 인슐린 방출에서 유의미한 증가와 병행하여 다량의 탄수화물의 지속된 투여가 ALT와 AST에서 일시적인 상승을 유발한다는 이론적 근거에서 개설된다 - 이것은 24시간에 걸쳐 4309 칼로리로 치료되고, 그리고 이것의 2/3가 탄수화물 형태인, 6 mg/day 글리부리드를 복용하는 개체에 의해 경험되었다. 이것은 아미노기전이효소 상승을 증명하는 이전의 건강한 지원자 연구에서 이용된 일일 탄수화물 섭취를 훨씬 초과하는 매우 실질적인 탄수화물 부하이다.
- [0129] 탄수화물 부하에 의해 유발된 이들 유형의 ALT와 AST 상승이 정상적인 건강한 환자에서 위험한 것으로 간주되진 않지만, 이들은 특히, 불안정형 환자, 예를 들면, 급성 질환을 앓는 환자에서 바람직하지 않고 피해야 한다.
- [0131] 참고문헌
- [0132] Bank, A.J., Sih, R., Mullen, K., Osayamwen, M., Lee, P.C. 2000. Vascular ATP-dependent potassium channels, nitric oxide, and human forearm reactive hyperemia. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 14(1):23-29.
- [0133] Chatila R, West. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes. *Medicine (Baltimore)* 75:327-333, 1996.
- [0134] Garrel, D.R., Picq, R., Bajard, L., Harfouche, M., Toumiaire, J. 1987. Acute effect of glyburide on insulin sensitivity in Type I diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 65:896-900.
- [0135] Groop, L., Luzi, L., Melander, A., Groop, P.-H., Ratheiser, K., Simonson, D.C., and DeFronzo, R.A. 1987. Different effects of glyburide and glipizide on insulin secretion and hepatic glucose production in normal and NIDDM subjects. *Diabet.* 36: 1320-1328.
- [0136] Groop LC, Barzilai N, Ratheiser K, Luzi L, Wahlin-Boll E, Melander A, DeFronzo RA. Dose-dependent effects of glyburide on insulin secretion and glucose uptake in humans. *Diabetes Care.* 1991 Aug;14(8):724-7.
- [0137] Irwin M, Staton A J, Dietary wheat starch and sucrose: Effects on levels of 5 enzymes in the blood serum of young adults. *Am J Clin Nutr* 22, 701-9, 1969.
- [0138] Jonsson, A., Chan, J.C., Rydberg, T., Vaaler, S., Hallengren, B., Cockram, C.S., Critchley, J.A., and Melander, A. 2000. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intravenous glibenclamide in Caucasian and Chinese patients with type-2 diabetes. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 55(10):721-727.
- [0139] Kechagieas S, Ernersson A, Dahlqvist O, et al. Fast food based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation in serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut* 57(5):649-54,2008.
- [0140] McEwen, J., Lawrence, J.R., Ings, R.M.J., Pidgen, A.W., Robinson, J.D., and Walker, S.E. 1982. Characterisation of glibenclamide half-life in man: acute concentration-effect relationships. *Clinical Science.* 63:28.
- [0141] Morrison, P. J., Rogers, H.J., and Spector, R.G. 1982. Effect of pirprofen on glibenclamide kinetics

and response. *Br. J. Clin. Pharmac.* 14:123-126.

- [0142] Neugebauer, G., Betzien, G., Hrstka, V., Kaufmann, B., von Mollendorff, E., Abshagen, U. 1985. Absolute bioavailability and bioequivalence of glibenclamide (Semi-Euglucon N). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 23(9):453-60.
- [0143] Purkins S, Love ER, Eve,MD, et al. The influence of diet upon liver function tests and serum lipids in healthy male volunteers resident in a Phase 1 unit. *British Journal of Clinical Pharmacology* 57:2, 199-208, 2003.
- [0144] Porikos KP, Van Italie TB. Diet induced changes in serum transaminase and triglyceride levels in healthy adult men. *Am J Med* 75:624-30, 1983.
- [0145] Rydberg, T., Jonsson, A., Roder, M., and Melander, A. 1994. Hypoglycemic activity of glyburide (glibenclamide) metabolites in humans. *Diabet. Care.* 17: 1026-1030.
- [0146] Rogers, H.J., Spector, R.G., Morrison, P. J., and Bradbrook, I.D. 1982. Pharmacokinetics of intravenous glibenclamide investigated by a high performance liquid chromatographic assay. *Diabet.* 23:37-40.
- [0147] Rydberg, T., Jonsson, A., and Melander, A.J. 1995. Comparison of the kinetics of glyburide and its active metabolites in humans. *J. Clin. Pharm. Ther.* 20(5):283-295.
- [0148] Sayuk GS, Elwing JE, Lisker-Melman M.. Hepatic glycogenesis: An under-recognized source for abnormal liver function tests? *Dig Dis Sci.* 52:936-938, 2007.
- [0149] Sorgel, F., Fuhr, U., Kinzig-Schippers, Rusing, G., Zaigler, M., and Staib, A.H. 1997. New Investigation of glibenclamide 's bioavailability. *Pharm. Res.* 14:S251.
- [0150] Spraul, M., Streeck, A., Nieradzic, M., and Berger, M. 1989. Uniform elimination pattern for glibenclamide in healthy Caucasian males. *Arzneimittelforschung.* 39(11): 1449-1450.

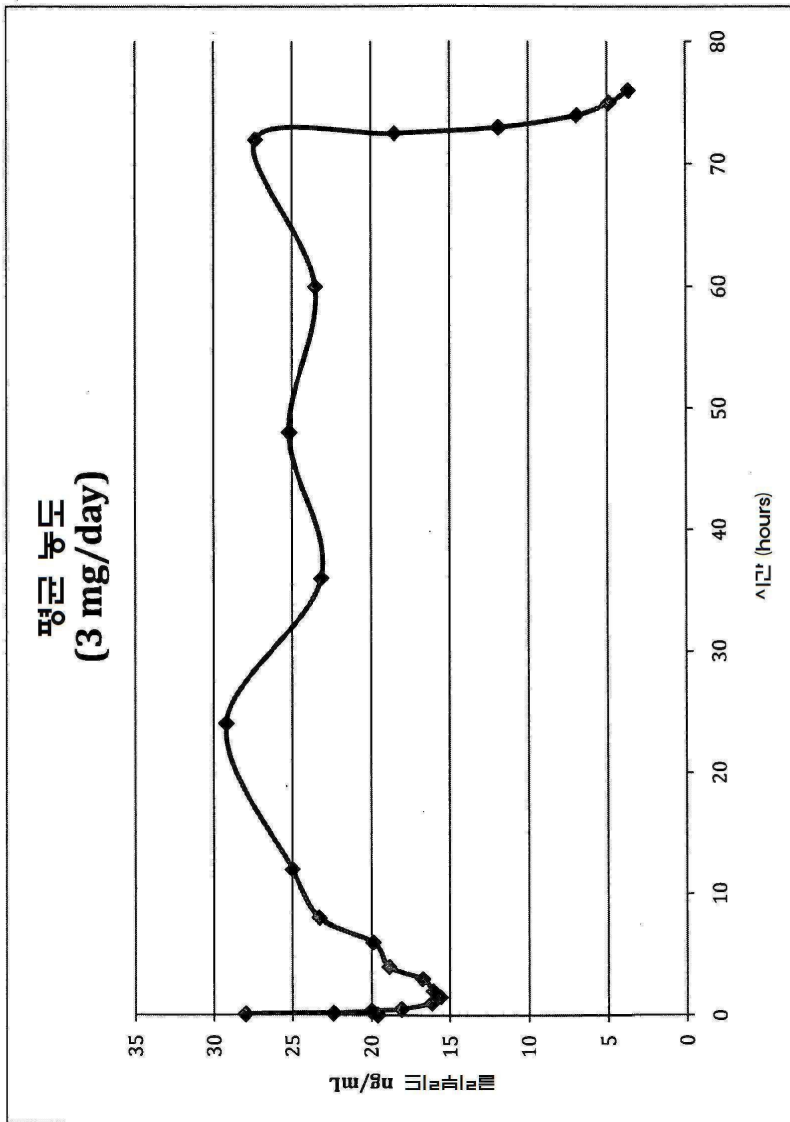
도면

도면1



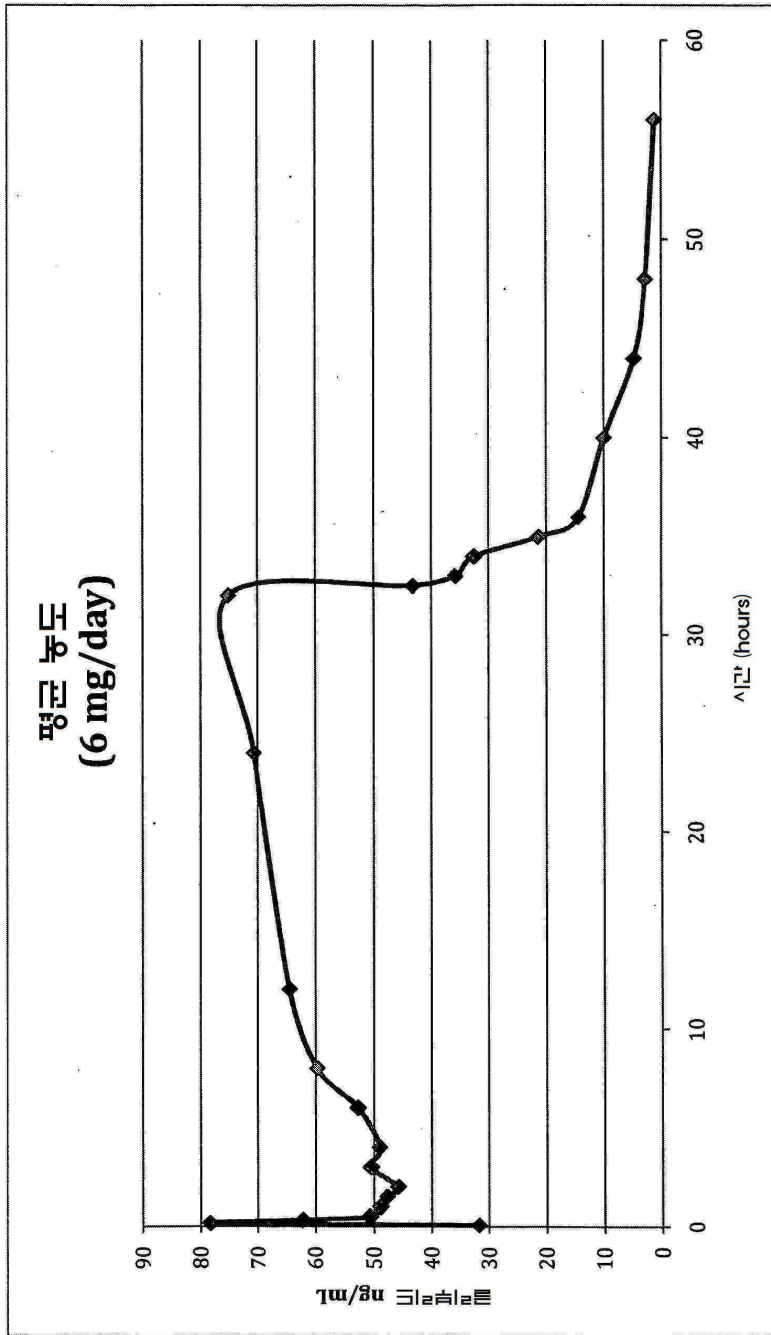
도면2

3 mg/day RP-1127 분량에 대한 평균 혈장 클리부리드 농도



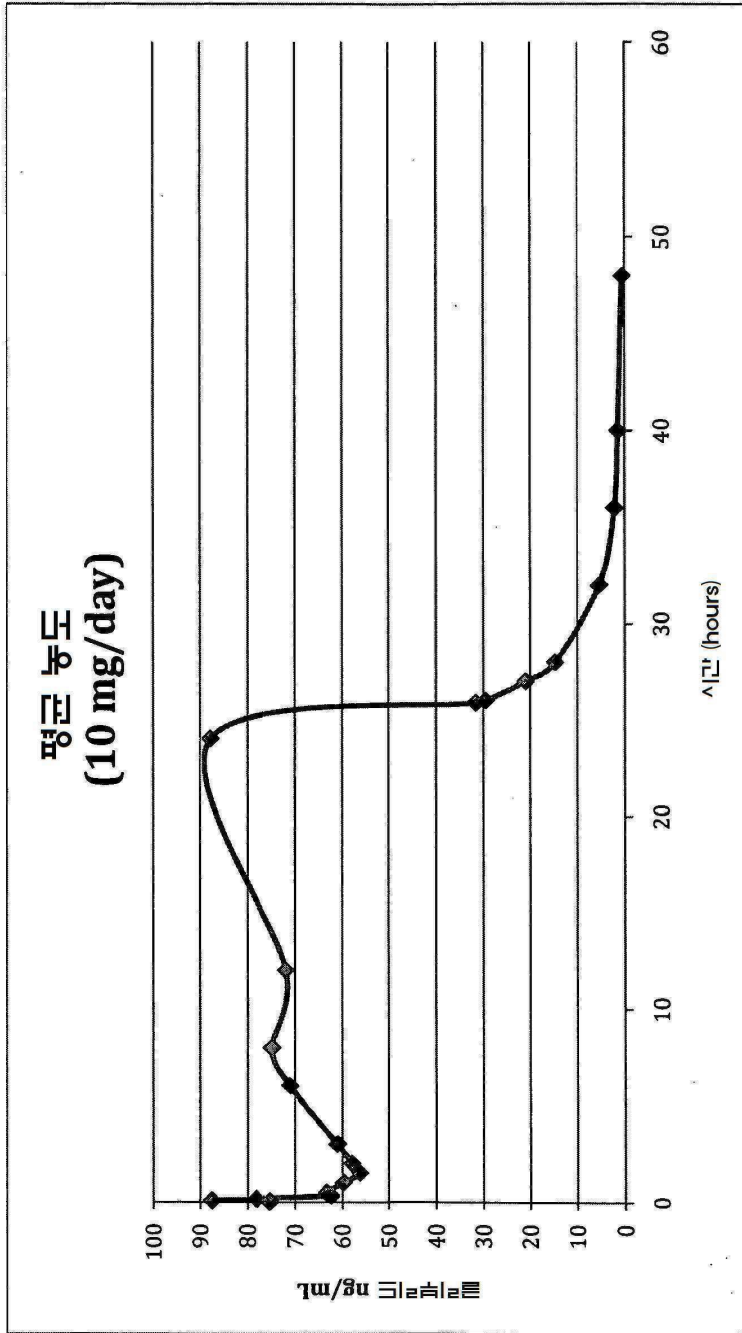
도면3

6 mg/day RP-1127 분량에 대한 평균 혈장 클리부리드 농도



도면4

10 mg/day RP-1127 분량에 대한 평균 혈장 클리부리드 농도



도면5

위약, 0.4 mg/day 및 3 mg/day에 대한 중앙 혈당 수준

