



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년03월07일

(11) 등록번호 10-2371364

(24) 등록일자 2022년03월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/426 (2006.01) **A61K 31/4985** (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/426 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7006420(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2013년05월15일
 심사청구일자 2021년03월03일
- (85) 번역문제출일자 2021년03월03일
- (65) 공개번호 10-2021-0027547
- (43) 공개일자 2021년03월10일
- (62) 원출원 특허 10-2014-7035545
 원출원일자(국제) 2013년05월15일
 심사청구일자 2018년05월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/041076
- (87) 국제공개번호 WO 2013/173417
 국제공개일자 2013년11월21일
- (30) 우선권주장
 61/648,110 2012년05월17일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2010107610 A1
 WO2005006614 A1
 EP2392575 A
- (73) 특허권자
브이티브이 테라퓨틱스 엘엘씨
 미국 노스캐롤라이나 하이 포인트 프리미어 드라이브 3980 스위트 310 (우: 27265)
- (72) 발명자
바르칼스 로페트 마리아 카르멘
 미국 노스 캐롤라이나 27310 오크 릿지 디어 런 코트 1785
- 퐁 텅**
 미국 뉴저지 08873 서머셋 스미스워드 로드 23
- (74) 대리인
특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 2 항

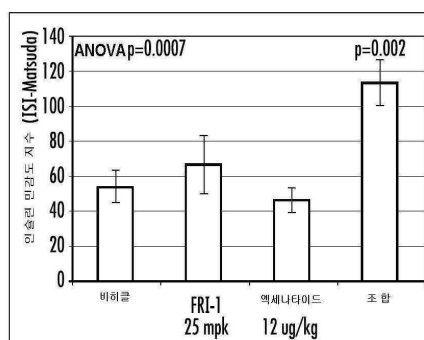
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 당뇨병 치료를 위한 글루코키나아제 활성화제 조성물

(57) 요약

본 발명은 메트포민, 시타글립틴 또는 액세나타이드로 구성되는 그룹으로부터 선택된 항-당뇨병 약과 조합하여 {2-[3-사이클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-사이클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일설펜닐}-아세트산(FRI-1)을 포함하는 약학적 조성물과 관련된다. 본 발명은 또한 인슐린 민감도를 회복시키는 것 및 타입 II 당뇨병을 치료 중인 대상에서 체중을 감소시키는 것을 포함하는 타입 II 당뇨병을 치료하는 것에 약학적 조성물의 사용과 관련된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 38/26 (2013.01)

Y10S 514/811 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

i) {2-[3-사이클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-사이클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일설파닐}-아세트산 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 글루코키나아제 활성화제;

ii) 엑세나타이드(exenatide), 리라글루타이드(liraglutide), 타스포글루타이드(taspoglutide), 알비글루타이드(albiglutide) 및 리시세나타이드(lixisenatide)로 구성된 군에서 선택되는 GLP-1 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 항-당뇨병 약; 및

iii) 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 담체

를 포함하는, 타입 2 당뇨병 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1 항에 있어서, 항-당뇨병 약은 엑세나타이드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 메트포민, 시타글립틴, 또는 엑세나타이드로 구성된 그룹으로부터 선택된 항-당뇨병 약과 조합하여 {2-[3-사이클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-사이클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일설파닐}-아세트산(FRI-1)을 포함하는 약학적 조성물과 관련되어 있다. 본 발명은 또한 인슐린 민감도를 회복시키는 것 및 타입 II 당뇨병의 치료 중 대상의 체중을 감소시키는 것을 포함하는 타입 II 당뇨병을 치료하는 것에 약학적 조성물의 사용과 관련되어 있다.

배경 기술

[0002]

당뇨병은 대상에서 높은 당(glucose) 수준에 의해 나타난 당 대사 장애를 특징으로 하는 병이다. 당뇨병은 병의 기본적인 결함에 기초하여 두 가지 형태가 있다. 타입 I 당뇨병은 대상이 당 이용을 조절하는 호르몬인 췌장 β -세포가 생성하는 인슐린을 결핍할 때 발생한다. 타입 II 당뇨병은 대상이 다른 이상을 포함하는 손상된 β -세포 기능을 가질 때 발생한다. 타입 II 당뇨병이 있는 대상에서, 혈장 인슐린 수준은 비-당뇨병인 대상과 비교하여 같을 수도 있고 또는 높을 수도 있다. 이같은 혈장 인슐린 수준은, 높을 때, 근육에서 인슐린 자극된 당 흡수 장애를 이끈다. 또한, 인슐린-저항성 지방 세포는 지질 및 트리글리세라이드를 동원하는 능력을 감소시켰다. 결

과적으로, 순환하는 당 및 지방의 증가가 보여져, 종종 타입Ⅱ 당뇨병과 관련된 대사 이상을 이끈다.

[0003] 타입Ⅰ 대상은 현재 인슐린으로 치료된다. 타입Ⅱ 대상의 대다수는 숄포닐 우레아 또는 메트포민으로 치료되는 반면, 이들 대상은 단독 치료(monotherapy)에 반응하는 능력을 점차 잃고, 따라서 다수의 약들로 치료를 요한다.

[0004] 혈당 수준을 정상화하기 위한 선택은 병용 요법의 사용이다. 예를 들어, 타입Ⅱ 당뇨병의 FDA가 승인한 병용 요법은 디펩티딜 펩티다아제-Ⅳ(DPP-Ⅳ) 억제제와 메트포민의 사용이다. 현재 연구 중인 또 다른 병용 요법은 메트포민과 조합하여 글루코키나아제("GK") 활성화제를 사용하고 W011/149945에 기술된다.

[0005] 타입Ⅱ 당뇨병을 위한 치료의 장기간의 효능은 치료 중인 대상에서 부작용의 발달, 예를 들어, 저혈당증(hypoglycemia) 및 체중 증가의 위험에 의해 제한된다. 따라서, 인슐린 민감도를 회복시키고 및/또는 이같이 치료 중인 대상에서 체중 증가를 조절하는 것을 포함하는 타입Ⅱ 당뇨병을 치료하기 위한 더 나은 선택을 발견하는 것이 필요하다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은 하나 또는 그 이상의 글루코키나아제 활성화제 및 하나 또는 그 이상의 항-당뇨병 약을 포함하는 약학적 조성물, 뿐만 아니라 타입Ⅱ 당뇨병 및 관련된 병을 치료하는데 그것들의 사용을 제공한다.

[0007] 한 양태에서, 본 발명은 글루코키나아제 활성화제, 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염, DPP-Ⅳ 억제제 및 GLP-1 유사체 또는 이것들의 약학적으로 허용되는 염 으로 구성된 그룹으로부터 선택된 항-당뇨병 약; 및 적어도 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 희석제 또는 이것들의 혼합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구체예에서, 글루코키나아제 활성화제, 항-당뇨병 약, 또는 둘다 최적용량 미만의 양으로 존재한다. 글루코키나아제 활성화제는 간-선택적 글루코키나아제 활성화제일 수 있다. 일부 구체예에서, 글루코키나아제 활성화제는 {2-[3-사이클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-사이클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일설파닐}-아세트산 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염일 수 있다. 다른 구체예에서, 항-당뇨병 약은 시타글립틴, 엑세나타이드, 또는 이것들의 약학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0008] 또 다른 양태에서, 본 발명은 글루코키나아제 활성화제, 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염 및 DPP-Ⅳ 억제제 및 GLP-1 유사체 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 그룹으로부터 선택된 항-당뇨병 약을 포함하는 약학적 조성물을 대상에 투여하는 것을 포함하는 타입Ⅱ 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 글루코키나아제 활성화제, 항-당뇨병 약, 또는 둘다는 최적용량 미만의(suboptimal) 양으로 존재한다. 글루코키나아제 활성화제는 간-선택적 글루코키나아제 활성화제일 수 있다. 일부 구체예에서, 글루코키나아제는 {2-[3-사이클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-사이클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일설파닐}-아세트산 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염일 수 있다. 다른 구체예에서, 항-당뇨병 약은 시타글립틴, 엑세나타이드, 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0009] 또 다른 양태에서, 본 발명은 글루코키나아제 활성화제, 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염 및 DPP-Ⅳ 억제제 및 GLP-1 유사체 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 그룹으로부터 선택된 항-당뇨병 약을 포함하는 약학적 조성물을 대상에 투여하는 것을 포함하는 혈당 조절을 개선시키는 방법을 제공한다.

[0010] 또 다른 양태에서, 본 발명은 글루코키나아제 활성화제, 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염 및 DPP-Ⅳ 억제제 및 GLP-1 유사체 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 그룹으로부터 선택된 항-당뇨병 약을 포함하는 약학적 조성물을 대상에 투여하는 것을 포함하는 대상의 질환을 치료하는 방법을 제공하는데, 이때 질환은 대사이상, 당 과민증, 당뇨병 전증 상태, 인슐린 저항, 고혈당증, 내당능 장애(IGT), X 증후군(Syndrome X), 공복 혈당 장애(IFG), 타입Ⅰ 당뇨병, 이상지질혈증(dyslipidemia), 과지질혈증(hyperlipidemia), 고리포단백혈증(hyperlipoproteinemia), 고혈압(hypertension), 골다공증(osteoporosis), 무-알콜성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 당뇨병으로부터 야기된 또는 관련된 합병증, 심혈관 질환(cardiovascular disorders), 및 비만을 구성하는 그룹으로부터 선택된다.

[0011] 또 다른 양태에서, 본 발명은 혈당을 정상화하거나 낮추는 방법; IGT에서 타입Ⅱ 당뇨병으로 진행되는 것을 지연시키는 방법; 비-인슐린-요구 타입Ⅱ 당뇨병에서 인슐린-요구 타입Ⅱ 당뇨병으로 진행되는 것을 지연시키는 방법; 먹이 섭취량을 줄이는 것; 식욕을 조절하는 방법; 섭식 행동을 조절하는 방법; 장인크레틴의 분비를 향상시키는 방법; 당내성을 개선시키는 방법; 공복 혈당 당을 줄이는 방법; 식후 혈장 당을 줄이는 방법; 글리코실화 헤모글로빈 HbA1c를 줄이는 방법; 당뇨병의 합병증의 진행을 늦추거나, 지연시키거나 또는 치료하는 방법; 체중

을 줄이거나 또는 체중의 증가를 방지하거나 또는 체중의 감소를 용이하게 하는 방법; 췌장 베타 세포의 변성을 치료하는 방법; 췌장 베타 세포의 기능성을 개선 및/또는 회복시키는 방법; 췌장 인슐린 분비의 기능성을 자극 및/또는 회복시키는 방법; 당의 인산화를 향상시키는 방법; 인슐린 민감도를 유지하는 방법, 인슐린과잉혈증을 치료하는 방법; 또는 약학적으로 허용되는 염 및 DPP-IV 억제제 및 GLP-1 유사체 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 항-당뇨병 약을 대상에 투여하는 단계를 포함하는 인슐린 저항을 치료하는 방법을 제공한다.

[0012] 본 발명의 다른 특징 및 양태도 또한 본원에서 기술된다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 수컷 ob/ob 마우스에서 체중 감소에 대한 FRI-1과 메트포민의 병용의 상승 효과를 묘사한다.

도 2는 수컷 ob/ob 마우스에서 혈장 당과 인슐린에 대한 FRI-1과 메티포민의 병용의 약리학적 효과를 묘사한다.

도 3은 인슐린 민감도 지표(ISI)에 의해 측정된 인슐린 민감도 증가하는 것에 대한 FRI-1과 메티포민의 병용의 상승 효과를 묘사한다.

도 4는 암컷 식이-유도된 비만 래트에서 체중 감소에 대한 FRI-1과 시타글립틴의 병용의 상승 효과를 묘사한다.

도 5는 수컷 ob/ob 마우스에서 혈장 당 및 인슐린에 대한 FRI-1과 엑세나타이드의 병용의 약리학적 효과를 묘사한다.

도 6은 인슐린 민감도 지표에 의해 측정된 인슐린 민감도 증가에 대한 FRI-1과 엑세나타이드의 병용의 상승 효과를 묘사한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] I. 정의

[0015] "GK 활성화제"라는 용어는 글루코키나아제(GK) 센서 시스템을 민감하게 하는 화합물을 말한다. GK는 당 대사의 첫번째 단계 즉, 당의 당-6-인산으로의 전환을 촉매작용하는 헥소키나아제 부류에 속하는 효소이다. GK는 췌장 및 간에서 당 센서로서 기능한다. 한 구체예에서, GK 활성화제는 당의 존재하에 췌장에 의한 인슐린 분비를 증가시키지 않는 간-선택적 활성화제이다. 예시적인 GK 활성화제는 FRI-1 또는 W005/066145에 개시된 것들을 포함한다. 한 구체예에서, GK 활성화제는 FRI-1이다.

[0016] "FRI-1"이라는 용어는 화학명 {2-[3-사이클로헥실-3-(트랜스-4-프로폭시-사이클로헥실)-우레이도]-티아졸-5-일 설과닐}-아세트산을 나타낸다. 여기에 사용된 것처럼, FRI-1은 유리산에 제한 되지 않고, FRI-1의 약학적으로 허용되는 염을 또한 포함한다. 한 구체예에서, FRI-1은 유리산이다.

[0017] "항-당뇨병 약"이라는 용어는 문헌에서 발견되는 물질을 말한다. 여기에 사용된 것처럼, 항-당뇨병 약은 약학적으로 허용되는 염, 전구 약물(pro-drug) 및 항-당뇨병 약의 전구 약물의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 항-당뇨병 약은 인슐린, 인슐린 민감화 활성 물질(insulin sensitizing active agents), 인슐린의 생산을 높이는 활성 물질, 술폰아미드(sulfonamide), 비구아니딘(biguanidine) 유도체 및 α -글루코시다아제 억제제의 범주에 들어간다. 예를 들어, 인슐린은 재조합 기술에 의해 제조된 사람 인슐린이다. 예를 들어, 피오글리타존(pioglitazone), 트로글리타존(troglitazone), 시글리타존(ciglitazone), 리보글리타존(rivoglitazone), 로시글리타존(rosiglitazone) 또는 다른 2,4-티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체와 같은 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체를 포함하는 PPAR(퍼옥시좀 증식-활성화 수용체) γ -작용제를 포함하는 인슐린 민감화 활성 물질은 인슐린의 효과를 높인다. 인슐린의 생산을 높이는 활성 물질은 예를 들어, 시타글립틴, 빌다글립틴(vildagliptin), 삭사글립틴(saxagliptin), 리나글립틴(linagliptin), 듀토글립틴(dutogliptin), 게미글립틴(gemigliptin) 또는 알로글립틴(alogliptin)과 같은 DPP-IV 억제제; 엑세나타이드, 리라글루타이드(liraglutide), 타스포글루타이드(taspoglutide), 알비글루타이드(albiglutide), 또는 리시세나타이드(lixisenatide)와 같은 GLP-1 유사체; 및 미티글리나이드(mitiglinide), 레파글리나이드(repaglinide) 또는 나테글리나이드(nateglinide)와 같은 ATP-민감한 칼륨 채널 조절자를 포함한다. 술폰아미드는 예를 들어, 톨부타마이드(tolbutamide), 클로르프로파마이드(chlorpropamide), 톨라자마이드(tolazamide), 아세트헥사마이드(acetohexamide), 글리피자이드(glipizide), 글리클라자이드(gliclazide), 글리메피라이드(glimepiride), 글리퀴돈(gliquidone), 글리보르누라이드(glibornuride), 글리소세피드(glisoxepid), 글리벤클라미드(glibenclamide), 글리센타이드(glisentide), 글리솔아마이드(glisolamide), 글리부졸(glybuzole), 또는 글리

클로피라마이드(glyclopamide)와 같은 술폰닐 우레아 유도체를 포함한다. 비구아니딘(biguanidine) 유도체는 예를 들어, 메트포민, 부포민(buformin), 또는 펜포민(phenformin)을 포함한다. α -글루코시다제 억제제는 예를 들어, 미글리톨(miglitol), 아카보스(acarbose) 또는 보글리보스(voglibose)를 포함한다. 한 구체예에서, 항-당뇨병 약은 어떤 투약량 형태로도, 예를 들어, 경구, 흡입 또는 주사가능한 투약량 형태를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 항-당뇨병 약은 경구 투약량 형태이다.

[0018] "메트포민"이라는 용어는 화학명 N,N-다이메틸이미도디카르보이미드 다이아미드를 나타낸다. 여기에서 사용된 것처럼, 메트포민은 유리 염기에 제한되지 않고, 메트포민의 약학적으로 허용되는 염도 또한 포함한다. 한 구체예에서, 메트포민은 메트포민 염산염이다.

[0019] "DPP-IV 억제제"라는 용어는 N-말단 프롤린 또는 알라닌 잔기를 가진 단백질의 N-말단 부분에 위치한 다이펩타이드를 절단하는 것으로부터 다이펩티딜 펩티다아제IV의 작용을 억제하는 화합물을 의미한다. 한 구체예에서, DPP-IV 억제제는 시타글립틴이다.

[0020] "시타글립틴"이라는 용어는 화학명 (3R)-3-아미노-1-[3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-5H-[1,2,4-]트리아졸로[4,3-a]피라진-7-일]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-1-온을 나타낸다. 여기에 사용된 것처럼, 시타글립틴은 유리 염기에 제한되지 않으며, 또한 시타글립틴의 약학적으로 허용되는 염, 및 시타글립틴의 이성질체도 포함한다. 한 구체예에서, 시타글립틴은 시타글립틴 인산이다.

[0021] "GLP-1 유사체"라는 용어는 글루카곤 유사 펩타이드-1(프로-글루카곤이라고도 함)과 약 30% 내지 약 90%, 또는 약 40% 내지 약 75%의 서열 유사성을 가지는 글루카곤-유사 펩타이드-1 화합물을 의미한다. GLP-1은 췌장 베타 세포로부터 인슐린 분비를 자극하는 인슐린 분비 촉진 작용을 갖는다. 한 구체예에서, GLP-1 유사체는 엑세나타이드이다.

[0022] 엑세나타이드라는 용어는 서열 H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂(SEQ. ID.No:1)을 가진 39-아미노산 펩타이드를 나타낸다. 여기에 사용된 것처럼, 엑세나타이드는 유리 염기에 제한되지 않고, 또한 엑세나타이드의 약학적으로 허용되는 염도 포함한다. 한 구체예에서, 엑세나타이드는 유리 염기이다.

[0023] "약학적으로 허용되는 염"이라는 용어는 인간과 지나친 독성, 염증, 알러지 반응 등이 없는 하등 동물의 조직에 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 이점/위험 비율과 잘 맞는 이들 염을 나타낸다. 약학적으로 허용되는 염은 염으로 기능하는 주 화합물을 무기산 또는 유기산과 반응시켜 염을 형성함으로써 얻어지는 것들, 예를 들어, 염산, 술폰산, 인산, 메탄술폰산, 장뇌 술폰산(camphor sulfonic acid), 옥살산, 말레산, 숙신산, 시트르산, 포름산, 브롬화수소산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 살리실산, 만델산, 및 탄산의 염들을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염은 또한 주 화합물이 산으로서 기능하고 적당한 염기와 반응하여, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 및 콜린염을 형성하는 것들이다. 당업자들은 나아가 많은 알려진 방법 중 어떤 것에 의해 적절한 무기산 또는 유기산과 화합물을 반응시킴으로써 특허청구된 화합물의 산 부가 염을 제조할 수 있다는 것이 인식될 것이다. 대안으로는, 많은 알려진 방법에 의해 적절한 염기와 본 발명의 화합물을 반응시킴으로써 알칼리 및 알칼리토금속 염이 제조될 수 있다.

[0024] 다음은 나아가 무기산 또는 유기산과의 반응에 의해 얻어질 수 있는 산염의 예이다: 아세트산염, DIPEAates, 알긴산염, 시트르산염, 아스파르트산염, 벤조산염, 벤조술폰산염, 중황산염, 부티르산염, 장뇌산염, 디글루콘산염, 사이클로펜테인프로피온산염, 도데실술폰산염, 에테인술폰산염, 글루코헵테인산염, 글리세로인산염, 헤미술폰산염, 헵테인산염, 헥세인산염, 푸마르산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 2-하이드록시에테인술폰산염, 락토산염, 말레산염, 메테인술폰산염, 니코틴산염, 2-나프탈렌술폰산염, 옥살산염, 팔모에이트, 펙틴산염, 과황산염, 3-페닐프로피온산염, 피크르산염, 피발산염, 프로피온산염, 숙신산염, 타르타르산염, 티오시안산염, 토실산염, 메실산염 및 운데케인산염. 한 구체예에서, 약학적으로 허용되는 염은 염산염, 브롬화수소산염, 하이드로포르메이트, 또는 말레산염이다.

[0025] "조합하여" 또는 "병용"이라는 용어는 또 다른 화합물과 조합하여 화합물을 투여하는 것에 대한 제한을 두지 않는 약학적 조성물, 즉, 방법, 형태, 등을 의미한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, FRI-1 및 항-당뇨병 약은 단일 단위 투약량 형태 예를 들어, 고정된 투약량으로 함께 투여된다. 다른 구체예에서, FRI-1 및 항-당뇨병 약은 따로 별개의 형태로 투여되는데, 예를 들어, 하나는 경구 제제이고 다른 하나는 흡입 투약량 형태일 수 있고, 또는 같은 투약량 형태로서, 또는 별도 용기로, 예를 들어, 블리스터로 투여된다. 또 다른 구체예에서, FRI-1 및 항-당뇨병 약은 동시에 투여되거나 또는 약 5분 간격, 또는 약 15분 간격, 또는 약 30분 간격, 또는 약 1시

간 간격, 또는 약 2시간 간격, 또는 약 4시간 간격, 또는 약 8시간 간격, 또는 약 12시간 간격, 또는 약 24시간 간격으로 연속하여 투여되는데, 이때 FRI-1은 당뇨병 약보다 먼저 투여되거나 또는 그 반대로도 투여된다.

[0026] "치료하는 또는 치료"라는 용어는 질병, 질환 또는 장애를 관리하거나 또는 제어하는 것을 의미한다. 이것은 질병, 장애, 또는 질환, 또는 그것의 특징적 증상의 성질에 의존하여 질병, 병 또는 질환 또는 그것 가운데 적어도 하나의 증상을 완화, 경감, 개선, 지연, 감소, 역전 또는 개선시키는 것; 질병, 장애 또는 질환의 발병을 지연시키는 것; 또는 질병, 병, 또는 질환, 또는 그것 가운데 특징적 증상의 재발을 지연시키는 것을 포함한다.

[0027] "대상"이라는 용어는 암수 둘다를 포함하는 동물을 의미한다. 한 구체예에서, 대상은 포유동물이다. 또 다른 구체예에서, 대상은 인간을 의미한다.

[0028] "치료 효과"라는 용어는 연구원, 의사, 환자 또는 다른 임상의로 의해 추구되고 있는 조직, 시스템, 또는 대상에서, 치료될 질병의 증상의 감소 또는 완화를 포함하는 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어내는 활성 성분(예를 들어, GK 활성화제 또는 항-당뇨병 약)의 양을 의미한다.

[0029] "혈당 조절"이라는 용어는 진단 파라미터 또는 HbA1c 및/또는 FPG에 의해 측정된 것으로 당뇨병의 관리를 의미한다. 부적당한 또는 불충분한 혈당 조절을 가진 대상은 기준치에서 약 7.5% 내지 약 15%, 기준치에서 약 8% 내지 약 13%, 및 기준치에서 약 9% 내지 약 12%의 HbA1c 값을 가지는 대상을 포함한다. 한 구체예에서, 부적당한 혈당 조절을 가지는 대상은 메트포민으로 치료에도 불구하고 기준치에서 7.5% 내지 약 10%의 HbA1c 값을 가지는 대상을 포함한다.

[0030] 여기에 사용된 것처럼, "구성되는"이라는 용어는 절대적인 제한이 아니고 나열되지 않은 구성성분을 포함한다. 일반적으로, 나열되지 않은 구성성분은 보통 본 발명과 관련된 불순물 또는 본 발명과 관련이 없는 구성성분을 포함한다.

[0031] II. 약학적 조성물

[0032] 한 구체예에서, 본 발명은 항-당뇨병 약과 조합하여 GK 활성화제, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 한 구체예에서, 약학적으로 허용되는 담체는 GK 활성화제를 포함하는 하나의 투약량 형태 및 항-당뇨병 약을 포함하는 다른 투약량 형태인 두 별개의 투약량 형태로 존재한다. 더욱 또 다른 구체예에서, 투약량 형태는 경구 사용을 위해 만들어진다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물은 GK 활성화제 및 항-당뇨병 약으로 구성된다.

[0033] 경구 사용을 위해 만들어진 조성물은 어떤 알려진 방법에 따라 제조될 수 있고 이러한 조성물은 약학적으로 세련되고 맛있는 제제를 제공하기 위하여 감미제, 향미제, 착색제, 및 보존제로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 물질을 함유할 수도 있다. 정제는 정제의 제조를 위해 적합한 비-독성의 약학적으로-허용되는 부형제와의 혼합물로 활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 부형제는 예를 들어, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨과 같은 비활성 희석제; 예를 들어, 옥수수 전분 또는 알긴산인 입화제 및 봉해제; 예를 들어, 전분, 젤라틴 또는 아카시아인 결합 물질; 예를 들어, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석인 윤활 물질 일 수 있다.

[0034] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 항-당뇨병 약과 조합하여 FRI-1 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공하는데 이때 항-당뇨병 약은 메트포민, 시타글립틴 및 엑세나타이드, 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0035] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 메트포민 또는 그것의 약학적으로 허용되는염과 조합하여 FRI-1 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0036] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 시타글립틴 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 FRI-1 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0037] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 엑세나타이드 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 FRI-1 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0038] 본 발명자들은 메트포민, 시타글립틴 또는 엑세나타이드와 조합하여 FRI-1의 투여를 필요로 하는 대상에서 당 대사를 변형시키는 것과 관련하여 놀랍게도 상승 효과가 있다는 것을 발견했다. 또 다른 구체예에서, 본 발명자들은 시타글립틴과 조합하여 FRI-1의 투여는 당 대사 장애를 가진 대상에서 체중 조절에 놀랍게도 상승 효과가

있다는 것을 발견했다. 나아가, 본 발명자들은 엑세나타이드와 조합하여 FRI-1의 투여가 당 대사 장애를 가진 대상에서 인슐린 민감도를 개선시키는 것과 관련하여 놀랍게도 상승 효과가 있다는 것을 발견했다. 게다가 본 발명자들은 메트포민과 조합하여 FRI-1의 투여는 당 대사 장애를 가진 대상에서 체중을 조절하는 것 뿐만 아니라 개선된 당 대사를 가진 대상에서 인슐린 민감도를 개선시키는 것 둘다와 관련하여 놀랍게도 상승 효과가 있다는 것을 발견했다. 한 구체예에서, 본 발명은 FRI-1 또는 항-당뇨병 약 중 하나 또는 둘다의 적은 투약량을 제공하는데, 이때 적은 투약량은 치료 효과를 위한 FRI-1 또는 항-당뇨병 약 둘 중 하나의 최적 투약량보다 적다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 활성 성분 중 하나의 적은 투약량들은 동시에 또는 어떤 순서로도 순차적으로 투여된다.

[0039] 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 성분의 선택을 포함하여 당업자에 의해 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0040] 한 구체예에서, 본 발명은 별개의 고체 단위, 예를 들어, 캡슐, 정제, 알약, 분말, 과립 등으로서 투여되는 경구 투약량 형태인 약학적 조성물을 제공한다. 경구 투약량 형태는 어떤 약학적 담체, 희석제(수크로스, 만니톨, 락토오스, 전분 같은 것)를 포함할 수 있고 또는 현탁제, 용해제, 완충제, 조합제, 붕해제, 보존제, 착색제, 향미제, 윤활제를 포함하나 이에 제한되지 않는 부형제가 사용될 수도 있다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 GK 활성화제 및 항-당뇨병 약 중 하나 또는 둘다를 위한 경구 투약량 형태를 제공한다.

[0041] 다른 구체예에서, 본 발명은 액체 형태로 투여되는 경구 투약량인 약학적 조합물을 제공한다. 예시적인 액체 경구 투약량 형태는 수성 및 비수성 용액, 에멀션, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르제이다. 이런 투약량 형태는 물과 같은 본 분야에서 알려진 적절한 비활성 희석제 및 보존제, 습윤제, 감미제, 향미제처럼 본 분야에서 알려진 적절한 부형제 뿐만 아니라 본 발명의 화합물을 용해 및/또는 현탁화를 위한 물질을 또한 함유할 수 있다.

[0042] 더욱 또 다른 구체예에서, 본 발명은 등장성 멸균 용액의 형태로, 예를 들면, 정맥 내로 주사 가능한 투약량 형태인 약학적 조성물을 제공한다. 더욱 또 다른 구체예에서, 본 발명은 GK 활성화제 및 항-당뇨병 약 중 하나 또는 둘다를 위한 주사가능한 투약량 형태를 제공한다.

[0043] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 예를 들어, 분말의 형태(예를 들어, 미크론화) 또는 분무화된 용액 또는 현탁액의 형태인 흡입 가능한 투약량 형태인 약학적 조성물을 제공한다. 더욱 또 다른 구체예에서, 본 발명은 GK 활성화제 및 항-당뇨병 약 중 하나 또는 둘다를 위한 흡입가능한 투약량 형태를 제공한다.

[0044] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 GK 활성화제 및 하나 또는 그 이상의 항-당뇨병 약을 포함하는 단일 투약량 형태이다. 다른 구체예에서, 적어도 하나의 투약량 형태가 하나 또는 그 이상의 GK 활성화제를 포함하고 적어도 하나의 다른 투약량 형태가 하나 또는 그 이상의 항-당뇨병 약을 포함하는, 둘 또는 그 이상의 투약량 형태가 제공된다.

[0045] III. 투약량

[0046] 본 발명의 약학적 조성물의 투약량은 대상의 증상, 원하는 치료, 연령 및 체중, 치료할 병의 성질 및 중한 정도, 투여 경로 및 활성 성분의 약동학에 의존하여 다양할 것이다. 표시된 투약량의 빈도는 또한 요구된 치료 및 표시된 병에 따라 다양할 것이다.

[0047] 한 구체예에서, GK 활성화제는 치료 효과를 달성하기에 충분한 양으로 항-당뇨병 약과 조합하여 투여된다. GK 활성화제 투약량 범위는 하루에 약 1mg 내지 약 1000mg이다. 다른 구체예에서, GK 활성화제의 양은 하루에 약 5mg 내지 약 900mg, 또는 하루에 약 10mg 내지 약 800mg, 또는 하루에 약 50mg 내지 700mg, 또는 하루에 약 150mg 내지 500mg, 또는 하루에 약 200mg 내지 400mg의 범위이다. 항-당뇨병 약 투약량 범위는 하루에 약 0.1 μ g 내지 약 2000mg이다. 다른 구체예에서, 항-당뇨병 약의 양은 하루에 약 0.5 μ g 내지 약 1000mg, 또는 하루에 약 1 μ g 내지 약 750mg, 또는 하루에 약 5 μ g 내지 약 500mg, 또는 하루에 약 20 μ g 내지 약 250mg, 또는 하루에 약 100 μ g 내지 약 100mg, 또는 하루에 약 500 μ g 내지 약 10mg, 또는 하루에 약 1mg 내지 약 5mg의 범위이다.

[0048] 더욱 다른 구체예에서, FRI-1의 투약량은 하루에 약 0.05mg/kg 체중, 또는 하루에 약 0.3 mg/kg 체중. 또는 하루에 약 1 mg/kg 체중, 또는 하루에 약 5 mg/kg 체중, 또는 하루에 약 25 mg/kg 체중, 또는 하루에 약 100 mg/kg 체중, 또는 하루에 약 200 mg/kg 체중, 또는 하루에 약 500 mg/kg 체중이고; 이때 항-당뇨병 약은 메트포민, 시타글립틴, 및 엑세나타이드로부터 선택되는 항-당뇨병 약의 투약량은, 또는 하루에 약 0.005mg/kg 체중, 또는 하루에 약 0.01mg/kg 체중, 또는 하루에 약 0.05mg/kg 체중, 또는 하루에 약 0.1mg/kg 체중, 또는 하루에 약 0.3mg/kg 체중, 또는 하루에 약 1mg/kg 체중, 또는 하루에 약 5mg/kg 체중, 또는 하루에 약 25mg/kg 체중, 또는 하루에 약 100mg/kg 체중, 또는 하루에 약 200mg/kg 체중, 또는 하루에 약 500mg/kg 체중이다. 당업자는

투여되는 투약량이 인간 등가 투약량으로 전환될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0049] 메트포민은 본 당업자에게 알려져 있고 일반적으로 500mg, 850mg, 및 1000mg 정제의 형태로 하루에 500mg 내지 하루에 2550mg의 양으로 단일요법으로서 투여될 수 있다. 더 작은, 최적용량 미만의 투약량으로, 메트포민은 단일요법으로 투여될 때 치료 이득을 제공하지 않을 수도 있고 또는 무시할만한 치료 이득일 수도 있다. 메트포민은 GK 활성화제와 조합하여 최적보다 낮은 투약량(예를 들어, 1일 500mg 미만)으로 투여될 수 있고 치료 이득을 제공할 수 있다. 또한 메트포민은 GK 활성화제와 조합하여 최적의 용량으로 투여될 수 있고, 상승적인 치료 이득을 제공할 수 있다. 일부 구체예에서, 메트포민의 투여된 투약량은 하루에 약 100mg 내지 약 2600mg, 또는 하루에 약 250mg 내지 약 2500mg, 또는 하루에 약 500mg 내지 약 1500mg, 또는 하루에 약 250mg 내지 약 1000mg, 또는 하루에 약 350mg 내지 약 850mg, 또는 하루에 약 400mg 내지 약 750mg일 수 있다. 다른 구체예에서, 메트포민의 투약량은 하루에 500mg 미만, 예를 들어, 하루에 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg, 275mg, 300mg, 325mg, 350mg, 375mg, 400mg, 425mg, 450mg 또는 475mg이다.

[0050] 시타글립틴은 당업자에게 알려져 있고 하루에 100mg의 양으로 단일요법으로 투여될 수 있는 반면, 중간 단계, 심한 단계 및 말기 신장질환 환자에서 투여되는 양은 하루에 25mg 또는 50mg일 수 있다. 보다 낮은 최적용량 미만의 투약량으로 시타글립틴은 단일요법으로 투여될 때 치료이득을 제공하지 않거나 무시할만한 치료 이득을 제공한다. 시타글립틴은 GK 활성화제와 조합하여 최적용량 미만의 양(예를 들어, 1일 100mg 미만은 신장병 없는 환자에게 최적용량 미만의 양이고, 1일 25mg 미만은 신장병을 가진 환자에게 최적용량 미만의 양이다)으로 투여될 수 있고, 치료 이득을 제공할 수 있다. 또한 시타글립틴은 GK 활성화제와 조합하여 최적의 투약량으로 투여될 수 있고, 그리고 상승적인 치료 이득을 제공할 수 있다. 일부 구체예에서, 경구로 투여되는 시타글립틴의 투약량은 하루에 약 0.1mg 내지 약 500mg의 범위이다. 다른 구체예에서, 시타글립틴의 양은 하루에 약 0.25mg 내지 약 400mg, 또는 하루에 약 0.5mg 내지 약 250mg, 또는 하루에 약 1mg 내지 약 100mg, 또는 하루에 약 5mg 내지 약 50mg, 또는 하루에 약 10mg 또는 하루에 약 25mg이다. 다른 구체예에서, 시타글립틴의 양은 하루에 100mg 미만인데, 예를 들어, 25mg, 30mg, 35mg, 40mg, 45mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80mg, 85mg, 90mg 또는 95mg이다. 더욱 다른 구체예에서, 시타글립틴의 양은 하루에 25mg 미만인데, 예를 들어, 0.1mg, 0.5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 7.5mg, 10mg, 12.5mg, 15mg, 17.5mg, 20mg 또는 22.5mg이다.

[0051] 엑세나타이드는 당업자에게 알려져 있고 하루에 10 μ g 내지 20 μ g 또는 한 주에 2mg의 양으로 단일요법으로 투여될 수 있다. 최적용량 미만의 투약량으로 엑세나타이드는 단일요법으로 투여될 때 치료 이득을 제공하지 않거나 무시할만한 치료 이득을 제공한다. 엑세나타이드는 GK 활성화제와 조합하여 최적용량 미만의 투약량(예를 들어, 1일 500mg 미만)으로 투여될 수 있고 치료 이득을 제공할 수 있다. 또한 엑세나타이드는 GK 활성화제와 조합하여 최적의 투약량으로 투여될 수 있고, 그리고 상승적인 치료 이득을 제공할 수 있다. 한 구체예에서, 피하주사로 투여되는 엑세나타이드의 투약량은 하루에 0.1 μ g 내지 약 100 μ g이다. 다른 구체예에서, 엑세나타이드의 양은 하루에 약 0.25 μ g 내지 약 75 μ g, 하루에 약 0.5 μ g 내지 약 50 μ g, 하루에 약 1 μ g 내지 약 25 μ g, 또는 하루에 5 μ g 내지 약 10 μ g이다. 다른 구체예에서, 엑세나타이드의 양은 하루에 10 μ g 미만인데, 예를 들어, 0.25 μ g, 0.5 μ g, 1 μ g, 1.5 μ g, 2 μ g, 2.5 μ g, 3 μ g, 3.5 μ g, 4 μ g, 4.5 μ g, 5 μ g, 5.5 μ g, 6 μ g, 6.5 μ g, 7 μ g, 7.5 μ g, 8 μ g, 8.5 μ g, 9 μ g 또는 9.5 μ g이다.

[0052] IV. 치료 방법

[0053] 한 구체예에서, 본 발명은 다음 방법들을 위해 항-당뇨병 약과 조합하여 GK 활성화제를 포함하는 약학적 조성물을 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는 대상을 치료하는 방법을 제공한다:

[0054] (a) 타입 I 당뇨병 및/또는 타입 II 당뇨병을 치료하는 방법.

[0055] (b) 혈당 수준을 정상화하거나 또는 낮추는 방법;

[0056] (c) 내당능을 개선시키는 방법;

[0057] (d) 혈당 조절을 개선시키는 방법;

[0058] (e) 혈장의 공복 혈당을 줄이는 방법;

[0059] (f) 식후 혈당을 줄이는 방법;

[0060] (g) 글리코실화 헤모글로빈 HbA1c를 줄이는 방법;

- [0061] (h) 당뇨병의 합병증, 예를 들어, 당뇨병 신증, 망막증, 신경증 또는 심혈관 질환의 진행을 늦추는 방법, 지연시키는 방법 또는 치료하는 방법;
- [0062] (i) 체중을 줄이는 방법 또는 체중의 증가를 예방하는 방법 또는 체중의 감소를 용이하게 하는 방법;
- [0063] (j) 췌장 베타 세포의 변성을 치료하는 방법;
- [0064] (k) 췌장 베타 세포의 기능성을 개선시키는 방법 및/또는 회복시키는 방법;
- [0065] (l) 췌장 인슐린 분비의 기능성을 자극하는 방법 및/또는 회복시키는 방법;
- [0066] (m) 당의 인산화를 향상시키는 방법; 또는
- [0067] (n) 인슐린 민감도를 유지하는 방법 및/또는 개선시키는 방법; 및/또는 인슐린과잉혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료하는 방법.
- [0068] 한 구체예에서, 본 발명은 항-당뇨병 약과 조합하여 FRI-1 또는 이것의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 대상에 투여함으로써 대상에서 혈당을 정상화시키고 내당능을 개선시키는 방법을 제공하는데, 이때 항-당뇨병 약은 메트포민, 시타글립틴 및 엑세나타이드 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0069] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 혈당 조절을 개선시키는 방법; 및/또는 공복 혈장 당을 줄이는 것, 식후 혈당을 줄이는 것 및/또는 항-당뇨병 약과 조합하여 FRI-1 또는 이것의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 화합물을 대상에 투여함으로써 대상에서 글리코실화 헤모글로빈 HbA1c를 줄이는 것을 제공하는데, 이때 항-당뇨병 약은 메트포민, 시타글립틴 및 엑세나타이드 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 한 구체예에서, 방법은 필요한 대상에서 HbA1c의 양을 적어도 0.1 퍼센트 포인트, 또는 0.2 퍼센트 포인트, 또는 0.3 퍼센트 포인트, 또는 0.4 퍼센트 포인트, 또는 0.5 퍼센트 포인트, 또는 0.6 퍼센트 포인트, 또는 0.7 퍼센트 포인트, 또는 0.8 퍼센트 포인트, 또는 0.9 퍼센트 포인트, 또는 1 퍼센트 포인트 줄일 수 있다. 여전히 다른 구체예에서, 그 방법은 필요한 대상에서 HbA1c의 수준을 7% 미만으로 줄일 수 있다. 다른 구체예에서, HbA1c의 수준은 5 내지 6.5% 수준으로 감소시킬 수 있다.
- [0070] 다른 구체예에서, 본 발명은 항-당뇨병 약과 조합하여 FRI-1 또는 이것의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 대상에 투여함으로써 대상에서 합병증의 진행을 늦추는 것, 지연시키는 것 또는 치료하는 것을 제공하는데, 이때 항-당뇨병 약은 메트포민, 시타글립틴 및 엑세나타이드 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0071] 더욱 다른 구체예에서, 본 발명은 항-당뇨병 약과 조합하여 FRI-1 또는 이것의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 대상에 투여함으로써 대상에서 체중을 줄이는 것 또는 체중의 증가를 방지하는 것 또는 체중의 감소를 용이하게 하는 것을 제공하는데, 이때 항-당뇨병 약은 메트포민, 시타글립틴 및 엑세나타이드 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0072] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 항-당뇨병 약과 조합하여 FRI-1 또는 이것의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 대상에 투여함으로써 대상에서 췌장 베타 세포의 변성을 치료하는 것; 및/또는 췌장 베타 세포의 기능성을 개선 및/또는 회복시키는 것; 및/또는 췌장 인슐린 분비의 기능성을 자극 및/또는 회복하는 것을 제공하는데, 이때 항-당뇨병 약은 메트포민, 시타글립틴 및 엑세나타이드 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0073] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 항-당뇨병 약과 조합하여 FRI-1 또는 이것의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 대상에 투여함으로써 대상에서 인슐린 민감도를 유지 및/또는 개선시키는 것; 및/또는 인슐린과잉혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료하는 것을 제공하는데, 이때 항-당뇨병 약은 메트포민, 시타글립틴 및 엑세나타이드 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 더욱 또 다른 구체예에서, 본 발명은 항-당뇨병 약과 조합하여 FRI-1 또는 이것의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 대상에 투여함으로써 대상에서 인슐린의 1일 투약량을 감소시키는 것을 제공하는데, 이때 항-당뇨병 약은 메트포민, 시타글립틴 및 엑세나타이드 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0074] 또 다른 구체예에서, 항-당뇨병 약과 조합한 GK 활성화제를 대상에 투여하는 것을 포함하는 대상에서 질환을 치료하는 것을 제공하는데, 이때 질환은 대사 장애(대사증후군을 포함함), 당 과민증, 당뇨병 전증, 인슐린 저항성, 저혈당, 고혈당, 내당능장애(IGT), X 증후군, 공복 혈당 장애(IFG), 타입 II 당뇨병, 타입 I 당뇨병, IGT에

서 타입 II 당뇨병으로의 지연, 비-인슐린-요구 타입 II 당뇨병에서 인슐린-요구 타입 II 당뇨병으로의 진행을 지연시키는 것, 이상지질혈증, 과지질혈증, 고리포단백혈증, 고혈압, 골다공증, 무-알콜성 지방간 질환(NAFLD), 당뇨병(신증, 망막증, 신경증, 상처 치유 장애를 포함)으로부터 야기된 또는 관련된 합병증, 심혈관 질환(동맥 경화증, 아테롬성 동맥경화증을 포함), 음식 섭취의 감소, 식욕 조절, 비만, 섭식 행동 조절, 및 장인크레틴의 분비 향상이다.

[0075] 더욱 다른 구체예에서, 타입 II 당뇨병의 치료는 더 적은 투약량, 즉, 치료 효과를 얻을 때까지 GK 활성화제 또는 항-당뇨병 약 중 하나, 또는 둘다의 최적 투약량보다 적은 투약량을 투여하는 것을 포함한다. 더 적은 투약량으로, GK 활성화제 또는 항-당뇨병 약 중 하나는 단독으로 투여될 때 무시할 정도의 치료 이득을 제공할 것이다. 더욱 다른 구체예에서, 항-당뇨병 약과 조합하여 GK 활성화제는 원하는 치료 효과를 얻기위해 동시에 또는 연속하여 투여된다.

[0076] 다른 구체예에서, 본 발명은 타입 II 당뇨병 또는 타입 I 당뇨병을 가진 대상에서 규정식 및 운동의 보조요법으로서 본원에 기술된 치료의 방법을 제공한다.

[0077] 본 발명은 이제 다음의 비-제한적 실시예들의 설명에 의해 더 상세히 기술하기로 한다.

[0078] 실시예

[0079] 약리학

[0080] 메트포민, 시타글립틴 또는 엑세나타이드와 조합한 GK 활성화제의 효능은 타입 II 당뇨병의 유전적 기전과 관련된 생체 모델, 예를 들어, ob/ob 마우스에서 다른 기능적 목적 수치, 예를 들어, 체중 또는 음식 섭취 또는 내당능 또는 공복 혈장 또는 섭취한 당 또는 혈장 인슐린 또는 인슐린 민감도 지수에 대해 조사하였다.

[0081] 오십마리의 수컷 ob/ob 마우스(대략 6주령)를 Charles River, Italy로부터 얻었다. 마우스는 표준규정식(Harlan Teklad Global 2018 규정식) 및 수돗물로의 접근이 항상 자유로운 폴리프로필렌 케이지에서 홀로 수용되었다. 모든 동물들은 역상 16시간 온/8시간 오프의 빛-어둠 사이클(빛은 대략 17:30 - 9:30의 시간)에서 $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 및 $55 \pm 20\%$ 습도로 유지되었다.

[0082] 동물들은 약 2주 동안 동물시설에 익숙해졌다. 그 다음 주(즉, 제3주), 동물들은 매일의 취급 프로토콜(동물들은 투여되어야 할 것처럼 그러나 실제로 체중을 재지 않고 또는 투여되지 않고 취급하였다)을 시작했다. 취급 프로토콜 일주일 뒤에, 동물들은 매일 한 번 7일 기준 기간(-6일부터 제 0일)동안 비히클을 경구로 투여하였고, 즉, 투약은 시설의 동물 도착 후 3주 후였다. 투약은 매일 08:45에 시작하여 동물의 대략적 반은 빛이 꺼지기 전 및 빛이 꺼진 후 30분까지(09:30) 투약하였다. 체중 및 음식 및 물 섭취를 매일 기록하였다. 기준 단계(-6일)동안 동물들은 옆꼬리 정맥으로부터 혈액($20\mu\text{l}$)을 샘플링하였고, 즉, 자유 섭식 동물로부터 얻은 샘플을 리튬 헤파린-코팅된 튜브(Sarstedt CB300LH)에 넣었다, 혈액 샘플링은 시간 계획된 스케줄로 대략 16:00에 시작하였고 음식은 각각의 동물 샘플링 직후 제거하였다. 다음날 아침, 이전 샘플링 16시간 후, 추가 (공복)혈액 샘플($20\mu\text{l}$)을 옆꼬리 정맥에서 채취하여 리튬 헤파린-코팅된 컬렉션 튜브(Sarstedt CB300LH)에 넣었다. 음식은 샘플링 직후 대체하였고 동물에 투약하였다. 모든 혈액 샘플은 수집 후 즉시 원심분리기에 돌리고 혈장 부분을 냉동보관(-80°C)한 후, 상업적으로 이용가능한 키트 및 시약(Alpco 마우스 울트라센시티브 인슐린 키트 80-INSMSU-E10; Thermo Scientific Infinity 당 시약 TR15421)을 사용하여 혈장 당(두 별 측정) 및 인슐린(1회 반복)을 측정하였다.

[0083] 그 뒤에, 기준치 치료를 계속하였다. 기준치 단계의 목적으로, 동물들을 체중, 기준치 음식 및 물 섭취, 및 공복 혈장 당 및 인슐린을 기초로 6개 치료 그룹으로 배정하였다. 마우스는 14일 동안 매일 한 번 경구로 아래 표 1에 설명된 것처럼 비히클 및 테스트 약을 투약하였다.

표 1

[0084]

그룹	치료 (경구; 매일)	n
A	비히클	8
B	FRI-1 (25 mg/kg 경구)	8
C	FRI-1 (75 mg/kg 경구)	8
D	메트포민 (100 mg/kg 경구)	9
E	FRI-1 (25 mg/kg 경구) + 메트포민 (100 mg/kg 경구)	8
F	FRI-1 (75 mg/kg 경구) + 메트포민 (100 mg/kg 경구)	8

- [0085] 모든 치료는 매일 1회 위관영양법에 의해 경구로 투약하였다. 치료 기간 동안 먹이 섭취, 물 섭취 및 체중은 매일 투약 시간에 기록하였다. 투여의 완료시에, 동물들을 조사하였고 및 어떤 외현적 행동을 기록하였다. 모든 그룹에서 투여는 매일 대략 08:45에 시작했다. 제 6일 및 7일에, 혈액 샘플을 기준 단계 동안 앞서 기술된 것처럼 수집하였다. 따라서, 동물들은 제 6일에 16:00에 급식 상태로 혈액 샘플링을 받았다. 그 이후 음식은 각각의 동물로부터 제거하였다. 다음날 아침, 추가 혈액 샘플(공복 상태)이 취해졌다. 이 혈액 샘플은 이전 샘플 16시간 후에 취해지도록 시간이 맞춰졌다. 음식을 돌려주고 및 동물에 투약하였다. 각 경우에, 대략 20 μ L 혈액을 리튬 헤파린-코팅된 튜브(Sarstedt Microvette CB300LH)에 넣었다. 각각의 샘플은 즉시 원심분리하였고 혈장은 알리컷 튜브 안으로 나눠졌다. 모든 혈장 샘플을 -80℃에서 냉동하고 그 이후 상업적으로 사용가능한 키트 및 시약(Alpco 마우스 울트라센시티브 인슐린 키트 80-INSMU-E10; Thermo Scientific Infinity 당 시약 TR15421)을 사용하여 당(n=2) 및 인슐린(n=1) 함량을 분석하였다.
- [0086] 제 13일에, 동물들은 자유 급식된 상태(16:00에)로 앞서 기술된 것처럼 혈액 샘플링을 받았고 음식은 샘플링 이후에 제거하였다. 제 14일에, 마우스는 OGTT를 받았다. 각각의 동물은 비히클 또는 시험 화합물로 투약되었고 60분이 지난 후 D-글루코스(2g/kg 경구)를 투약하였다. 기준 혈액 샘플은 화합물(B1) 투여 직전 및 당 로딩(B2) 직전 취해졌다. 추가 혈액 샘플은 당 투여 후 10, 20, 30, 45, 60 및 120분에 취해졌다. 모든 혈액 샘플(모두 대략 20 μ L)은 꼬리 정맥으로부터 취해졌다. 혈액 샘플은 리튬 헤파린화된 튜브(Sarstedt Microvette CB300LH)로 넣어졌고 혈장은 원심분리에 의해 분리하였다(Alpco 마우스 울트라센시티브 인슐린 키트 80-INSMU-E10; Thermo Scientific Infinity 당 시약 TR15421). 동물들은 OGTT의 완결 이후 동물 실험을 종료했다.
- [0087] 엑세나타이드의 평가는 메트포민의 평가와 유사하게 행하였다.
- [0088] 시타글립틴과 함께 또는 없이 FRI-1의 평가는 규정식 유도된 비만 암컷 래트에서 행해졌다. 68일 식이-유도된 비만, 암컷 Wistar 래트(체중 범위 250-300g)를 Charles River (Margate, Kent)로부터 얻었고 온도 21±4℃ 및 55±20% 습도에서 고체 바닥 및 톱밥 잠자리를 가진 폴리프로필렌 케이지에서 쌍으로 수용하였다. 동물들은 케이지의 방이 적색광으로 조명되는 역상 빛-어둠 사이클(9:30부터 17:30까지 8시간 동안 빛 꺼짐)로 유지하였다. 동물들은 분말로 된 고지방식(VRF1 더하기 20% 라드), 분쇄된 초콜릿, 분쇄된 땅콩 및 수돗물에 항상 접근이 자유로웠다. 세 가지 다른 규정식은 알루미늄 뚜껑을 가진 분리된 유리 급식 병(Solmedia Laboratory Suppliers, Romford, Essex)에 들어있었다. 각각의 뚜껑은 음식으로 접근을 허용하기 위해 잘려진 구멍을 가졌다. 동물들은 비만의 유도를 위해 적어도 14주 동안 쌍으로 수용되었다. 래트의 다른 실험 절차는 ob/ob 마우스의 그것과 유사하였다.
- [0089] 약 및 투약량
- [0090] 동물들은 기준 단계의 처음 5일 동안 1% 카르복시메틸셀룰로오스(Sigma C4888; Lot 120M0216V) 비히클을 투여하였다. 기준 단계의 마지막 2일 동안, 동물들은 증류수 중의 20%의 글루시레(Gattefosse; Lot 103201)의 비히클을 투여하였다. FRI-1은 도착부터 사용할 때까지 건조기에 냉장되어 보관하였다. 메트포민은 Sigma(catalog # D150959; Lot BCBF1484V)로부터 구매하였다. 엑세나타이드는 American Peptide(catalog # 46-3-12B; Lot Y10049A1)로부터 구매하였다. 시타글립틴 인산은 Tocris Cookson, UK (Lot TCS9133B)로부터 구매하였다. 비히클(증류수 중의 20% 글루시레)의 적절한 부피를 약 물질의 칭량된 양을 함유하는 유리병에 직접 더했다. 화합물을 10초 동안 소용돌이 쳤고 실온에서 투약하였다. 약 혼합물(즉, 그룹 E 및 F)은 1회 투약량 볼러스로서 투여하였다. 비히클(증류수 중의 20% 글루시레)의 적절한 부피를 FRI-1 및 메트포민 둘다의 칭량된 양을 함유하는 유리병에 직접 더해졌다. 결과로 생긴 제제를 10초 동안 소용돌이 쳤고 실온에서 투약하였다. 약은 각 일수에 투약 직전에 조제하였고 2.5mL/kg의 투약량 부피를 사용하여 투여하였다. D-글루코오스는 부피 2.5mL/kg으로 투여하였다.
- [0091] 데이터 분석
- [0092] 체중 및 전체 및 주간의 체중 증가(g)는 공변량으로서 제1일 체중과 공분산 분석에 의하여 측정하였다. 음식 및 누적되는 음식 섭취(g)는 공변량으로서 기준 단계(-6일 내지 제 0일)동안 매일 음식 섭취의 평균으로 공분산 분석에 의하여 측정하였다. 평균 음식 섭취는 같은 방법을 사용하여 측정하였다. 물 섭취(g)는 디폴트 매개변수 c=1.345를 사용하여 M 측정 및 Huber 계량을 사용하는 로버스트 회귀 모델에 의해 측정하였다. 모델은 인자로서 치료 및 공변량으로서 기준 단계(-6일 내지 제 0일)동안 매일 평균 물 섭취를 가졌다. 평균 물 섭취는 같은 방법을 사용하여 분석하였다. 비히클 그룹에 대한 다수의 비교들은 FRI-1에 대해서는 William's 테스트, 메트포민

에 대해서는 다수의 t 테스트 및 메트포민과 조합한 FRI-1에 대해서는 Dunnett's 테스트에 의한 것이었다. FRI-1과 메트포민의 조합은 William's 테스트에 의해 단독 메트포민과 비교하였고 다수의 t 테스트에 의해 FRI-1 단독과 비교하였다. 혈장 당 및 인슐린 데이터는 인자로서 치료 및 공변량으로서 채혈 순서, 기준 체중, 혈장 당 및 인슐린으로 로버스트 회귀에 의해 분석하였고, 이어서 대조군으로부터 상당한 차이를 결정하기 위하여 적당한 비교(양방)를 하였다. 통계학적 방법은 데이터가 그룹에서 등변수로 정상적으로 분포된 것으로 가정한다. 나머지의 정상도에 대한 초기 Shapiro-Wilk 테스트는 로그(당) 및 로그(인슐린)이 당 및 인슐린 보다 더 정상적으로 분포되었다는 것을 보여주었고, 따라서 로그 변환을 사용했다. 그러나, 일부 Shapiro-Wilk 테스트는 유의하였고, 따라서 로버스트 회귀를 이들 변수의 분석에서 어떤 가능한 예외를 줄이기 위해 사용하였다.

[0093] OGTT를 위해, 치료 그룹을 각각 투여 후 시간에 0-60분 및 0-120분 동안 굴곡 아래 면적(AUC)(각각 AUC_{60min} 및 AUC_{120min})에 의해 비교하였다. 이것들은 다음과 같이 계산하였다:

[0094] $AUC_{120min} = 1/24(2t_{0min} + 4t_{10min} + 4t_{20min} + 5t_{30min} + 6t_{45min} + 15t_{60min} + 12t_{120min})$

[0095] $AUC_{60min} = AUC_{120min} - \frac{1}{2}(t_{60min} + t_{120min})$

[0096] 위쪽 B2 기준치(AUCB2) 위의 AUC는 $AUC_{120min} - 2t_{0h}$ 및 $AUC_{60min} - t_{0h}$ 로서 계산하였다. 위 방정식에서, t는 하첨자로 표시한 특정 시간에서 당 또는 인슐린 농도를 나타낸다. 음수일 수 있어 변환되지 않았던 AUCBs와 별도로 로그 변환을 사용하였다. OGTT의 분석은 디폴트 매개변수 $c=1.345$ 를 사용하여 M 측정 및 Huber 계량을 사용하는 로버스트 회귀 모델에 의하였다. 그 모델은 인자로서 치료 및 분석 일수 및 공변량으로서 채혈 순서, 제 1일 체중 및 제 -5일(공복) 기준치 혈장 로그(당) 또는 로그(인슐린)을 포함하였다. AUCBs를 위해, 변형되지 않은 제 -5일 당 또는 인슐린을 로그(당) 또는 로그(인슐린) 대신에 공변량으로서 사용하였다. 제 7일에 공복 혈장 당 및 인슐린 데이터를 로그 변환하였고 인자로서 치료 및 공변량으로서 채혈 순서, 제 1일 체중 및 제 -5일(공복) 기준치 혈장 로그(당) 또는 로그(인슐린)으로 치료로 로버스트 회귀에 의해 분석하였다. 제 6일 및 제 13일에 비공복 혈장 당 및 인슐린 데이터를 로그 변환하였고 인자로서 치료 및 공변량으로서 채혈 순서, 제 1일 체중 및 제 -6일(비공복) 기준치 혈장 로그(당) 또는 로그(인슐린)으로 로버스트 회귀에 의해 분석하였다. 비히클에 대한 비교들은 FRI-1에 대해서는 William's 테스트, 메트포민에 대해서는 다수의 t 테스트 및 조합에 대해서는 Dunnett's 테스트에 의하였다. 조합 치료를 William's 테스트에 의해 메트포민과 멀티플 t 테스트에 의해 FRI-1의 같은 투약량과 비교하였다. $P<0.05$ 이 통계적 차이로 허용되는 수준이었다. 허위 양성 기회의 각각의 화합물에 대해 각각의 시간에 대해 5%이다. 테스트를 쌍방 테스트로 수행하였다.

[0097] **FRI-1/메트포민 조합으로 체중 연구의 결과**

[0098] FRI-1 및 메트포민의 만성 투여는 도 1에서 나타난 것처럼 수컷 ob/ob 마우스에서 체중을 조절하는데 상승 효과를 보였다. FRI-1(75 mg/kg 경구) 및 메트포민(100 mg/kg 경구)을 조합한 하루에 한 번 치료는 비히클-치료된 대조군과 비교하여 연구 제 9일, 제 10일, 제 12일, 제 13일, 및 제 14일에 상당히 체중($p>0.05$)을 감소시켰다. 다른 약 치료는 연구 중 투약 단계동안 체중에 대한 통계적으로 유의한 효과가 없었다.

[0099] **FRI-1/메트포민 조합으로 혈장 인슐린 연구의 결과**

[0100] 혈장 인슐린은 자유롭게 급식한 ob/ob 마우스로부터 측정하였다. FRI-1 및 메트포민의 만성 투여는 도 2 및 도 3에서 나타난 것처럼 인슐린 민감도를 증가시키는 상승 효과를 보였다. 비히클-치료된 동물에서, 제 13일에 혈장 인슐린은 대략 110ng/mL의 기준 수준으로부터 180ng/mL로 증가했다. FRI-1 및 메트포민 조합의 높은 투약량은 혈장 인슐린에서 유의한 효과가 있었다. 특히, 이 조합 치료는 제 6일($p>0.05$) 및 제 13일($p<0.001$)에 혈장 인슐린을 상당히 감소시켰다. 인슐린에서 이 감소는 비히클-치료된 조절의 수준 뿐만 아니라 75 mg/kg FRI-1($p<0.01$) 또는 메트포민($p<0.001$) 단독으로 치료된 동물의 제 13일 인슐린 수준에서 상당히 달랐다.

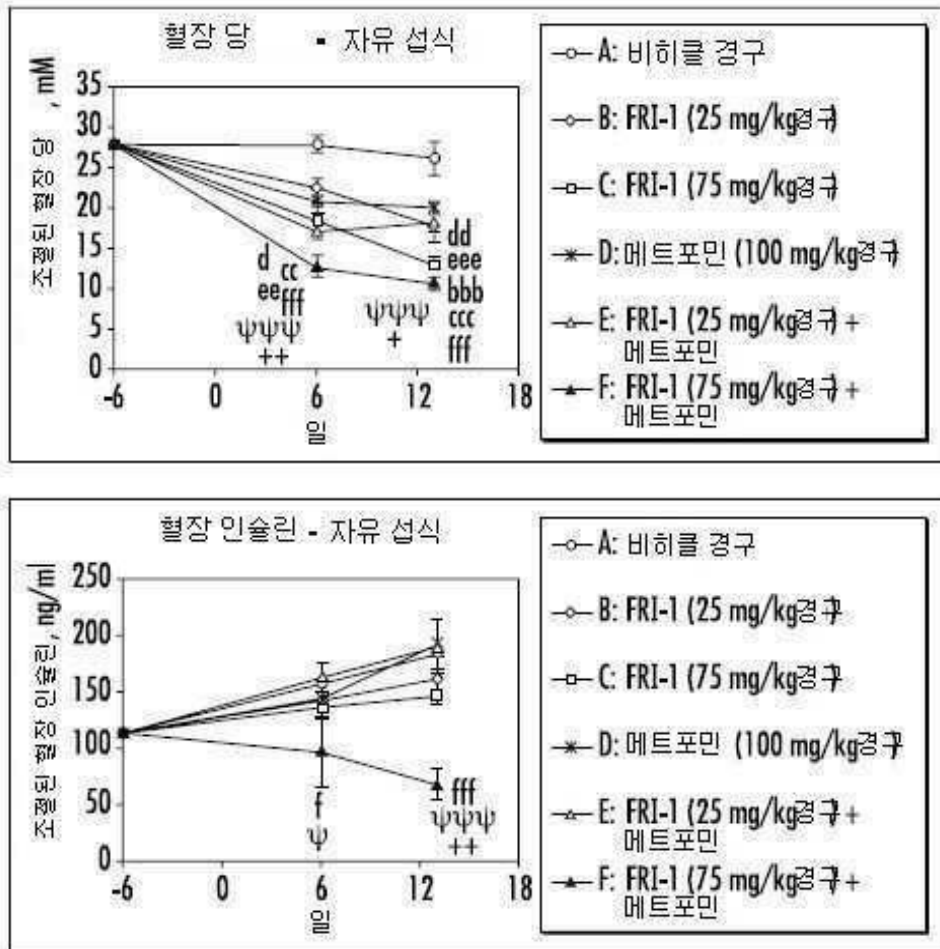
[0101] **FRI-1/시타글립틴 조합으로 체중 연구의 결과**

[0102] FRI-1 및 시타글립틴의 만성 투여는 도 4에서 나타난 것처럼 암컷 규정식-유도된 비만 래트에서 체중 조절에 있어서 상승 효과를 보였다.

[0103] **FRI-1/엑세나타이드 조합으로 혈장 인슐린 연구의 결과**

[0104] ob/ob 마우스에서 FRI-1 및 엑세나타이드의 만성 투여는 도 5 및 도 6에 나타난 것처럼 인슐린 민감도를 증가시키는 데 상승 효과를 보였다. 엑세나타이드 및 엑세나타이드 더하기 FRI-1의 조합(25 mg/kg 경구)의 작지만 상

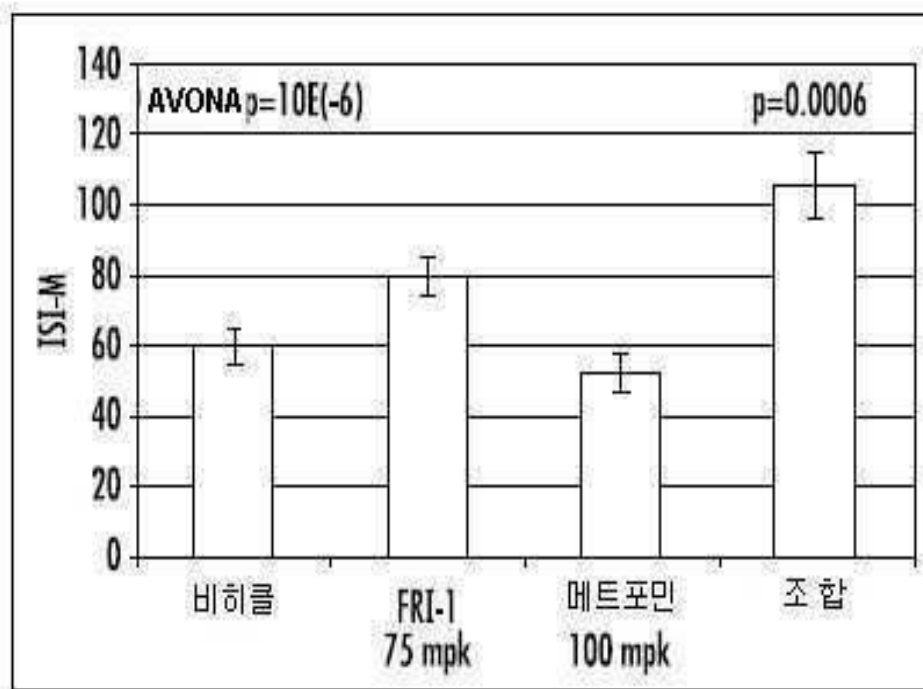
도면2



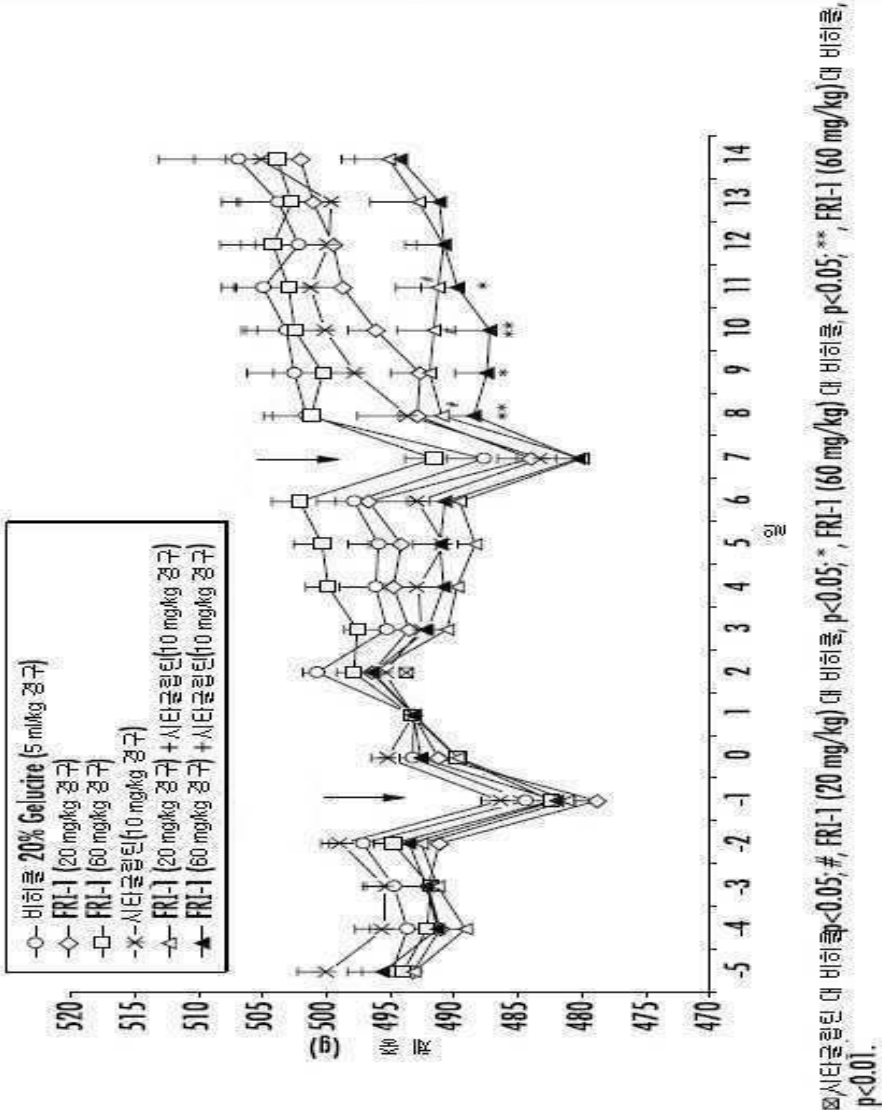
b, 그룹 B 대 A; c, 그룹 C 대 A; d, 그룹 D 대 A; e, 그룹 E 대 A; f, 그룹 F 대 A; ψ, 그룹 F 대 D; +, 그룹 F 대 C.

하나의 기호, $p < 0.05$; 2 기호, $p < 0.01$; 3 기호, $p < 0.001$.

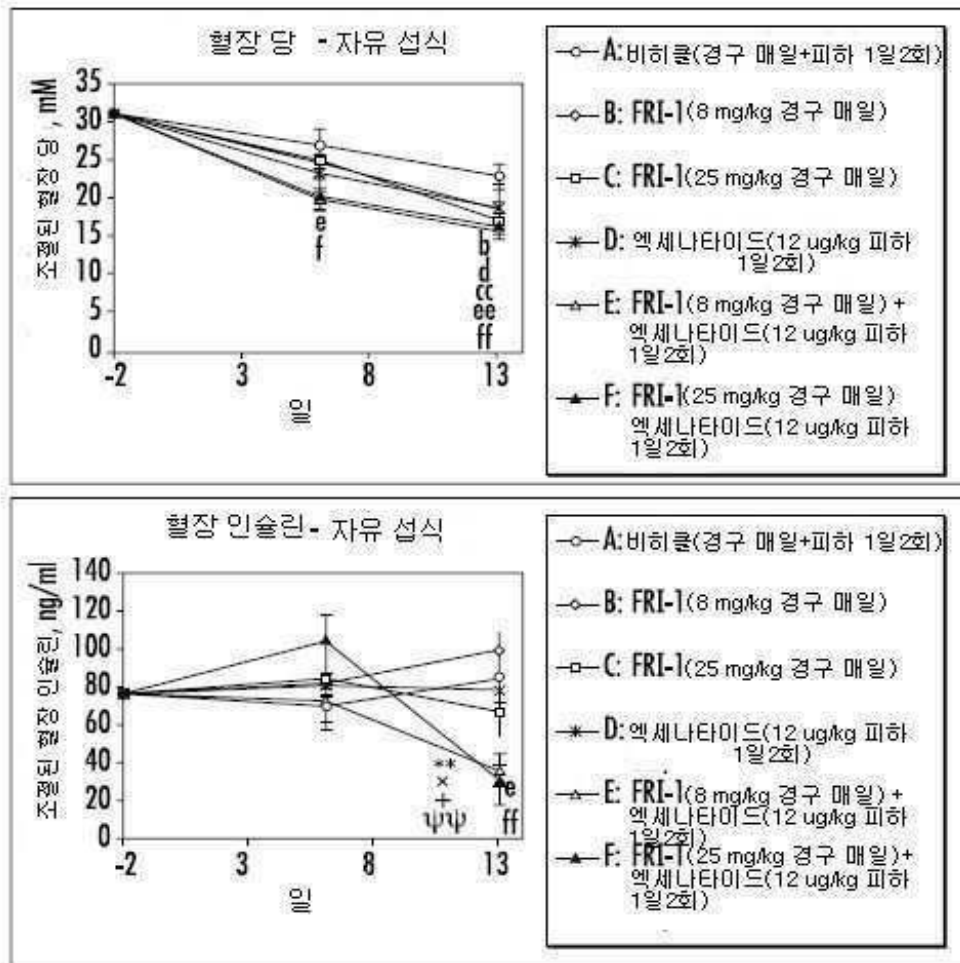
도면3



도면4



도면5



b, 그룹 B 대 A; c, 그룹 C 대 A; d, 그룹 D 대 A; e, 그룹 E 대 A; f, 그룹 F 대 A;
 ψ, 그룹 F 대 D; +, 그룹 F 대 C; *, 그룹 E 대 B; x, 그룹 E 대 D.

하나의 기호, $p < 0.05$; 2 기호, $p < 0.01$; 3 기호, $p < 0.001$.

도면6

