(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0143897
(43) 공개일자 2016년12월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/155 (2006.01) *A61K 31/522* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/155 (2013.01)
A61K 31/522 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7034411(분할)
(22) 출원일자(국제) 2010년02월12일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2011-7018784
원출원일자(국제) 2010년02월12일
심사청구일자 2015년02월11일
(85) 번역문제출일자 2016년12월08일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/051817
(87) 국제공개번호 WO 2010/092163
국제공개일자 2010년08월19일
(30) 우선권주장
09152869.5 2009년02월13일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
(72) 발명자
그레페-모디 에파 울리케
독일 55216 인겔하임 암 라인 베링거 인겔하임 게엠베하 체데 파텐츠
뵈를레 한스-유르겐
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 베링거 인겔하임 게엠베하 체데 파텐츠
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **ＤＰＰ－４ 억제제(리나글립틴)을 임의로 다른 당뇨병 치료제와 병용하여 포함하는 당뇨병 치료 약제**

(57) 요 약

본 발명은 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애 및 고혈당증 등으로부터 선택된 하나 이상의 상태를 치료 또는 예방하는 데 적합한 당뇨병 치료 약제에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 대사 장애 및 관련 상태의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다. 상기 치료는, DPP-4 억제제(바람직하게는 리나글립틴)를 이용한 단일 치료 또는 DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제를 이용한 병용 치료이다.

(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 9/2018 (2013.01)
A61K 9/2027 (2013.01)
A61K 9/2059 (2013.01)
A61K 9/4858 (2013.01)
A61K 9/4866 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

(a) DPP-4 억제제 및, 임의로,

(b) 비구아니드, 티아졸리딘디온, 설포닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다아제 억제제 및 GLP-1 동족체로 이루어진 그룹 G3로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및, 임의로,

(c) 비구아니드, 티아졸리딘디온, 설포닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다아제 억제제 및 GLP-1 동족체로 이루어진 그룹 G3로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,

또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염

을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

(a) DPP-4 억제제 및, 임의로,

(b) 비구아니드(특히 메트포르민), 티아졸리딘디온, 설포닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다아제 억제제 및 GLP-1 동족체로 이루어진 그룹 G3로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및, 임의로,

(c) 메트포르민, 설포닐우레아, 피오글리타존, 로시글리타존, 레파글리니드, 나테글리니드, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨 및 GLP-1 동족체로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,

또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염

을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

(a) DPP-4 억제제 및, 임의로,

(b) 메트포르민, 설포닐우레아, 피오글리타존, 로시글리타존, 레파글리니드, 나테글리니드, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨 및 GLP-1 동족체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및, 임의로,

(c) 비구아니드(특히 메트포르민), 티아졸리딘디온, 설포닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다아제 억제제 및 GLP-1 동족체로 이루어진 그룹 G3로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,

또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염

을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) DPP-4 억제제 및, 임의로,

(b) 메트포르민, 설포닐우레아 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및, 임의로,

(c) 메트포르민, 설포닐우레아, 피오글리타존, 로시글리타존, 레파글리니드, 나테글리니드, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨 및 GLP-1 동족체로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,

또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염

을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) DPP-4 억제제 및, 임의로,

(b) 메트포르민 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및, 임의로,

(c) 메트포르민, 설포닐우레아 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,

또는 약제학적으로 허용되는 이의 염

을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제가 메트포르민, 피오글리타존, 로시글리타존, 트로글리타존, 시글리타존, 글리벤클라미드, 톨부타미드, 글리메피리드, 글리피지드, 글리퀴돈, 글리보르누리드, 글리부리드, 글리소에피드, 글리클라지드, 나테글리니드, 레파글리니드, 미티글리니드, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨, 엑세나티드, 리라글루티드, 타스포글루티드, 세마글루티드, 알비글루티드 및 릭시세나티드, 또는 앞서 언급된 치료제들 중 하나의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DPP-4 억제제가 리나글립틴, 시타글립틴, 빌다글립틴, 알로글립틴, 삭사글립틴, 카르메글립틴, 멜로글립틴, 고소글립틴, 테넬리글립틴 및 두토글립틴, 또는 앞서 언급된 DPP-4 억제제들 중 하나의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 프로드럭으로 이루어진 그룹 G2로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따르는 약제학적 병용물로서, 상기 조성물이 상기 성분들을 동시에 또는 순차적으로 사용하기에 적합함을 특징으로 하는, 약제학적 병용물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따르는 약제학적 병용물로서, 상기 성분들이 하나의 단일 투여형으로 존재하거나 각각 개별 투여형으로 존재함을 특징으로 하는, 약제학적 병용물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따르는 약제학적 병용물로서, 상기 DPP-4 억제제와 상기 제2 당뇨병 치료제가 단일 투여형으로 존재하고 상기 제3 당뇨병 치료제가 개별 투여형으로 존재함을 특징으로 하는, 약제학적 병용물.

청구항 12

1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애를 예방하거나, 상기 장애의 진행을 서행(slowing)시키거나, 상기 장애를 지연(delaying)시키거나 치료하는 것을 필요로 하는 환자에서, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애를 예방하거나, 상기 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 장애를 지연시키거나 치료하는 방법으로서, 제7항에 따른 DPP-4 억제제, 및 임의로, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제2 당뇨병 치료제, 및 임

의로, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제3 당뇨병 치료제를 상기 환자에게 교대 투여하는 것을 포함하여 병용 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 것을 필요로 하는 환자에서, 당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법으로서, 제7항에 따른 DPP-4 억제제, 및 임의로, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제2 당뇨병 치료제, 및 임의로, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제3 당뇨병 치료제를 상기 환자에게 교대 투여하는 것을 포함하여 병용 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

내당능 장애, 공복 혈당 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행을 예방하거나 서행시키거나 지연시키거나 역전시키는 것을 필요로 하는 환자에서, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행을 예방하거나 서행시키거나 지연시키거나 역전시키는 방법으로서, 제7항에 따른 DPP-4 억제제, 및 임의로, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제2 당뇨병 치료제, 및 임의로, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제3 당뇨병 치료제를 상기 환자에게 교대 투여하는 것을 포함하여 병용 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨발, 동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애를 예방하거나, 상기 상태 또는 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 상태 또는 장애를 지연시키거나 치료하는 것을 필요로 하는 환자에서, 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨발, 동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애를 예방하거나, 상기 상태 또는 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 상태 또는 장애를 지연시키거나 치료하는 방법으로서, 제7항에 따른 DPP-4 억제제, 및 임의로, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제2 당뇨병 치료제, 및 임의로, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제3 당뇨병 치료제를 상기 환자에게 교대 투여하는 것을 포함하여 병용 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

체중 및/또는 체지방을 감소시키거나 체중 및/또는 체지방 증가를 예방하거나 체중 및/또는 체지방 감소를 촉진시키는 것을 필요로 하는 환자에서, 체중 및/또는 체지방을 감소시키거나 체중 및/또는 체지방 증가를 예방하거나 체중 및/또는 체지방 감소를 촉진시키는 방법으로서, 제7항에 따른 DPP-4 억제제, 및 임의로, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제2 당뇨병 치료제, 및 임의로, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제3 당뇨병 치료제를 상기 환자에게 교대 투여하는 것을 포함하여 병용 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하를 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 치료하고/하거나, 췌장 베타 세포의 기능을 개선 및/또는 회복 또는 보호시키고/시키거나, 췌장 인슐린 분비의 기능을 회복시키는 것을 필요로 하는 환자에서, 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하를 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 치료하고/하거나, 췌장 베타 세포의 기능을 개선 및/또는 회복 또는 보호시키고/시키거나, 췌장 인슐린 분비의 기능을 회복시키는 방법으로서, 제7항에 따른 DPP-4 억제제, 및 임의로, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제2 당뇨병 치료제, 및 임의로, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제3 당뇨병 치료제를 상기 환자에게 교대 투여하는 것을 포함하여 병용 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

간 지방 또는 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나 치료하는 것을 필요로 하는 환자에서, 간 지방 또는 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방하

거나, 서행시키거나, 지연시키거나 치료하는 방법으로서, 제7항에 따른 DPP-4 억제제, 및 임의로, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제2 당뇨병 치료제, 및 임의로, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제3 당뇨병 치료제를 상기 환자에게 교대 투여하는 것을 포함하여 병용 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선시키고/시키거나 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방하는 것을 필요로 하는 환자에서, 인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선시키고/시키거나 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 제7항에 따른 DPP-4 억제제, 및 임의로, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제2 당뇨병 치료제, 및 임의로, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 제3 당뇨병 치료제를 상기 환자에게 교대 투여하는 것을 포함하여 병용 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

- 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행 서행, 상기 대사 장애의 지연 또는 치료, 또는

- 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소, 또는

- 내당능 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전, 또는

- 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면 신증, 망막증, 신경병증, 학습 및 기억 장애, 신경퇴행성 또는 인지 장애, 심혈관 또는 뇌혈관 질환, 조직 허혈, 당뇨발 또는 궤양, 동맥경화증, 고혈압, 내피세포 기능부전, 심근 경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 상기 상태 또는 장애의 진행 서행, 상기 상태 또는 장애의 지연 또는 치료, 또는

- 체중 및/또는 체지방 감소, 또는 체중 및/또는 체지방 증가 예방, 또는 체중 및/또는 체지방 감소 촉진, 또는

- 췌장 베타 세포의 퇴화 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포의 기능의 개선 및/또는 회복 또는 보호, 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 회복, 또는

- 간 지방 또는 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 또는

- 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방, 또는

- 이식 후 새로 발생한 당뇨병(NODAT: new onset diabetes after transplantation) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS: post-transplant metabolic syndrome)의 예방, 상기 당뇨병과 증후군의 진행의 서행, 상기 당뇨병과 증후군의 지연 또는 치료, 또는

- 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함하는 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증의 예방, 지연 또는 감소, 또는

- 고요산혈증 및 고요산혈증 관련 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서, 이의 처치를 위한 약제를 제조하기 위한 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물의 용도.

청구항 21

제12항 내지 제19항 중 어느 한 항 또는 제20항에 있어서, 상기 환자가 과체중, 비만, 내장 비만 및 복부 비만으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태들 중의 하나 이상을 진단받은 개체인, 방법 또는 용도.

청구항 22

제12항 내지 제19항 중 어느 한 항 또는 제20항에 있어서, 상기 환자가 다음의 상태들 중의 하나, 둘 또는 그 이상을 나타내는 개체인, 방법 또는 용도:

(a) 100㎎/dℓ 또는 110㎎/dℓ 초과, 특히 125㎎/dℓ 초과의 공복 혈당 또는 혈청 당 농도,

(b) 140㎎/dℓ 이상의 식후 혈장 당,

(c) 6.5% 이상, 특히 7.0% 이상의 HbA1c 값.

청구항 23

제12항 내지 제19항 중 어느 한 항 또는 제20항에 있어서, 상기 환자가 다음의 상태들 중의 하나, 둘, 셋 또는 그 이상을 나타내는 개체인, 방법 또는 용도:

(a) 비만, 내장 비만 및/또는 복부 비만,

(b) 트리글리세라이드 혈중 농도 ≥ 150㎎/㎗,

(c) HDL-콜레스테롤 혈중 농도: 여성 환자의 경우 < 40㎎/㎗, 남성 환자의 경우 < 50㎎/㎗,

(d) 수축기 혈압 ≥ 130㎜Hg 및 확장기 혈압 ≥ 85㎜Hg,

(e) 공복 혈당 수준 ≥ 100㎎/㎗ 또는 110㎎/㎗.

청구항 24

제12항 내지 제19항 중 어느 한 항 또는 제20항에 있어서, 상기 환자가 식이와 운동에도 불구하고, 또는 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제를 이용한 단일요법(monotherapy)에도 불구하고 불충분한 당 조절을 갖는, 방법 또는 용도.

청구항 25

제12항 내지 제19항 중 어느 한 항 또는 제20항에 있어서, 상기 환자가 식이와 운동에도 불구하고, 또는 제2 당뇨병 치료제와 제3 당뇨병 치료제를 이용한 이중 요법(dual therapy)에도 불구하고 불충분한 당 조절을 갖는, 방법 또는 용도.

청구항 26

제12항 내지 제19항 중 어느 한 항 또는 제20항에 있어서, 상기 환자가 식이와 운동에도 불구하고, 또는 DPP-4 억제제 또는 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제 중의 어느 하나를 이용한 단일요법에도 불구하고, 또는 제2 당뇨병 치료제와 제3 당뇨병 치료제를 이용한 이중 요법에도 불구하고 불충분한 당 조절을 갖는, 이중 병용 방법 또는 이중 병용 용도.

청구항 27

제12항 내지 제19항 중 어느 한 항 또는 제20항에 있어서, 상기 환자가 식이와 운동에도 불구하고, 또는 DPP-4 억제제 또는 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제 중의 어느 하나를 이용한 단일요법에도 불구하고, 또는 DPP-4 억제제, 제2 당뇨병 치료제 및 제3 당뇨병 치료제의 그룹으로부터 선택된 2가지 제제를 이용한 병용 요법에도 불구하고 불충분한 당 조절을 갖는, 삼중 병용 방법 또는 삼중 병용 용도.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DPP-4 억제제가 리나글립틴인, 약제학적 조성물, 병용물, 방법 또는 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애 및 고혈당증 등으로부터 선택된 하나 이상의 상태를 치료 또는 예방하는 데 적합한 DPP-4 억제제에 관한 것이며, 본 명세서에 정의된 바와 같은 상기 DPP-4 억제제 및 임의로 하나 이상의 기타 활성 물질을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물, 대사 장애의 치료에서의 및 특히 당뇨병 치료 약제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

[0002] 또한, 본 발명은 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제를 임의로 하나 이상의 기타 활성 물질과 병용 투여함을 특징으로 하는, 하기 처치를 필요로 하는 환자에서,

[0003] - 대사 장애를 예방하거나, 상기 장애의 진행을 서행(slowing)시키거나, 상기 장애를 지연(delaying)시키거나

치료하는 방법,

[0004] - 당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법,

[0005] - 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행을 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 역전시키는 방법,

[0006] - 당뇨병의 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애를 예방하거나, 상기 상태 또는 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 상태 또는 장애를 지연시키거나 치료하는 방법,

[0007] - 체중 및/또는 체지방을 감소시키거나 체중 및/또는 체지방 증가를 예방하거나 체중 및/또는 체지방 감소를 촉진시키는 방법,

[0008] - 췌장 베타 세포의 변성을 예방 또는 치료하고/하거나 췌장 베타 세포의 기능을 개선 및/또는 회복 또는 보호시키고/시키거나 췌장 인슐린 분비 기능을 회복시키는 방법,

[0009] - 간 지방 또는 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나 치료하는 방법,

[0010] - 인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선시키고/시키거나 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방하는 방법,

[0011] - 이식 후 새로 발생한 당뇨병(NODAT: new onset diabetes after transplantation) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS: post-transplant metabolic syndrome)을 예방하거나, 상기 당뇨병과 증후군의 진행을 서행시키거나, 상기 당뇨병과 증후군을 지연시키거나 치료하는 방법,

[0012] - 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함하는 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증을 예방하거나, 지연시키거나, 감소시키는 방법,

[0013] - 고요산혈증 및 고요산혈증 관련 상태를 치료하는 방법

[0014] 에 관한 것이다.

[0015] 또한, 본 발명은 상술 및 후술된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 DPP-4 억제제의 용도에 관한 것이다.

[0016] 본 발명은 또한 상술 및 후술된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물의 용도에 관한 것이다.

[0017] 본 발명은 또한 상술 및 후술된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 본 명세서에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제에 관한 것으로, 상기 방법은 DPP-4 억제제를 임의로 하나 이상의 기타 활성 물질(예를 들면, 상기 활성 물질은 본 명세서에서 언급된 것들로부터 선택될 수 있다)과 병용하여 환자에게 투여함을 포함한다.

배 경 기 술

[0018] 2형 당뇨병은 높은 빈도의 합병증으로 인해 기대 수명의 현저한 감소를 초래하는 점차 만연하고 있는 질환이다. 당뇨병-관련 미세혈관 합병증으로 인해, 2형 당뇨병은 현재 산업화된 세계에서 성인-발증형 시력 상실, 신부전 및 절단수술의 가장 빈번한 원인이다. 또한, 2형 당뇨병의 존재는 심혈관 질환의 위험이 2배 내지 5배 증가하는 것과 관련이 있다.

[0019] 질환이 장기간 지속된 후, 대부분의 2형 당뇨병 환자들은 경구 치료에서 결국 실패하게 될 것이며, 매일 주사제와 1일 수회의 당 측정이 필요한 인슐린 의존성이 될 것이다.

[0020] UKPDS(영국 전향적 당뇨 연구회(United Kingdom Prospective Diabetes Study))는 메트포르민, 설포닐우레아 또는 인슐린을 이용한 집중 치료는 제한된 당 조절 개선(HbA1c 차이 ~0.9%)만을 제공한다는 것을 입증했다. 또한, 집중 치료를 받은 환자들에서조차 팔의 당 조절은 시간이 지남에 따라 현저하게 악화되었고, 이로 인해 β-세포 기능이 저하되었다. 중요하게, 집중 치료는 대혈관 합병증, 즉 심혈관 사건의 현저한 감소와 관계가 없었다. 따라서, 다수의 2형 당뇨병 환자들은, 부분적으로는 기존의 항고혈당 요법의 장기적 효능에 있어서의 한계, 내약성 및 투약의 불편함 때문에 부적절하게 치료되고 있는 실정이다.

[0021] 치료법(예를 들면, 1차 또는 2차, 및/또는 단일 또는 (초기 또는 추가) 병용 치료법)에 통상적으로 사용되는 경

구용 당뇨병 치료 약물로는 메트포르민, 설포닐우레아, 티아졸리딘디온, 글리니드 및 글루코시다아제 억제제가 비제한적으로 포함된다.

[0022] 치료법[예를 들면, 1차 또는 2차 치료법, 및/또는 단일 또는 (초기 또는 추가) 병용 치료법]에 통상적으로 사용되는 비-경구용 당뇨병 치료 약물로는 GLP-1 또는 GLP-1 동족체, 및 인슐린 또는 인슐린 동족체가 비제한적으로 포함된다.

[0023] 치료 실패의 높은 발생율은 2형 당뇨병 환자에서의 장기적 고혈당증-관련 합병증 또는 만성 손상(예를 들면, 당뇨병성 신증, 망막증 또는 신경병증과 같은 미세혈관 및 대혈관 합병증, 또는 심혈관 합병증 포함)의 주요 원인이다.

[0024] 따라서, 당 조절에 관하여, 질환-개선 특성들에 관하여, 및 심혈관 발병률 및 사망률에 관하여 양호한 효능을 갖는 동시에 개선된 안전성 프로파일을 나타내는, 방법, 약제 및 약제학적 조성물 또는 병용물에 대한 충족되지 않은 의학적 필요가 존재한다.

[0025] DPP-4 억제제는 2형 당뇨병 환자의 당 조절을 치료하거나 개선하기 위해 개발 중인 또 다른 새로운 부류의 제제이다.

[0026] 예를 들면, DPP-4 억제제 및 이들의 용도는 WO 제2002/068420호, WO 제2004/018467호, WO 제2004/018468호, WO 제2004/018469호, WO 제2004/041820호, WO 제2004/046148호, WO 제2005/051950호, WO 제2005/082906호, WO 제2005/063750호, WO 제2005/085246호, WO 제2006/027204호, WO 제2006/029769호, WO 제2007/014886호, WO 제2004/050658호, WO 제2004/111051호, WO 제2005/058901호, WO 제2005/097798호, WO 제2006/068163호, WO 제2007/071738호, WO 제2008/017670호, WO 제2007/128724호, WO 제2007/128721호 또는 WO 제2007/128761호 또는 WO 제2009/121945호에 기재되어 있다.

발명의 내용

[0027] **발명의 목적**

[0028] 본 발명의 목적은 대사 장애, 특히 2형 당뇨병을 예방하거나, 상기 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 장애를 지연시키거나 치료하기 위한 약제 및/또는 방법을 제공하는 것이다.

[0029] 본 발명의 추가의 목적은 당 조절의 개선을 필요로 하는 환자, 특히 2형 당뇨병 환자에서 당 조절을 개선하기 위한 약제 및/또는 방법을 제공하는 것이다.

[0030] 본 발명의 또 다른 목적은 당뇨병 치료 약물, 예를 들면, 메트포르민을 이용한 단일요법(monotherapy)에도 불구하고, 또는 2종 또는 3종의 당뇨병 치료 약물을 이용한 병용 요법에도 불구하고 당 조절이 불충분한 환자에서 당 조절을 개선하기 위한 약제 및/또는 방법을 제공하는 것이다.

[0031] 본 발명의 또 다른 목적은 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행을 예방, 서행 또는 지연시키기 위한 약제 및/또는 방법을 제공하는 것이다.

[0032] 본 발명의 또 다른 목적은 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터의 상태 또는 장애를 예방하거나, 상기 상태 또는 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 상태 또는 장애를 지연시키거나 치료하기 위한 약제 및/또는 방법을 제공하는 것이다.

[0033] 본 발명의 추가의 목적은 체중 감소 또는 체중 증가의 예방을 필요로 하는 환자에서 체중을 감소시키거나 체중 증가를 예방하기 위한 약제 및/또는 방법을 제공하는 것이다.

[0034] 본 발명의 또 다른 목적은 약리학적 및/또는 약동학적 및/또는 물리화학적 특성들이 양호 내지 매우 양호한, 대사 장애, 특히 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG) 및/또는 고혈당증의 치료에 높은 효능을 갖는 약제를 제공하는 것이다.

[0035] 본 발명의 추가의 목적들은 상기 및 하기의 기재 내용과 실시예를 통해 당업자에게 명백해질 것이다.

[0036] **발명의 개요**

[0037] 본 발명의 범위 내에서, 본 발명에 이르러 놀랍게도, 본 명세서에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 뿐만 아니라 본 명세서에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 하나 이상의 기타 활성 물질을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물은, 환자에서의 대사 장애의 예방, 상기 장애의 진행의 서행, 상기 장애의 지연(예를 들면, 발병

지연) 또는 치료를 위해, 특히 당 조절의 개선을 위해 유리하게 사용될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이는 2형 당뇨병, 과체중, 비만, 당뇨병 합병증 및 근접 질환 상태의 치료 및 예방에 있어서 새로운 치료학적 가능성을 열어준다.

[0038] 따라서, 제1 측면에서 본 발명은,

[0039] (a) DPP-4 억제제 및, 임의로,

[0040] (b) 비구아니드(특히 메트포르민), 티아졸리딘디온, 설포닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다아제 억제제 및 GLP-1 동족체로 이루어진 그룹 G3로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및, 임의로,

[0041] (c) 비구아니드(특히 메트포르민), 티아졸리딘디온, 설포닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다아제 억제제 및 GLP-1 동족체로 이루어진 그룹 G3로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,

[0042] 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염

[0043] 을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물을 제공한다.

[0044] 하위측면에서, 본 발명은,

[0045] (a) DPP-4 억제제 및, 임의로,

[0046] (b) 비구아니드(특히 메트포르민), 티아졸리딘디온, 설포닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다아제 억제제 및 GLP-1 동족체로 이루어진 그룹 G3로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및, 임의로,

[0047] (c) 메트포르민, 설포닐우레아, 피오글리타존, 로시글리타존, 레파글리니드, 나테글리니드, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨 및 GLP-1 동족체로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,

[0048] 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염

[0049] 을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물을 제공한다.

[0050] 또 다른 하위측면에서, 본 발명은,

[0051] (a) DPP-4 억제제 및, 임의로,

[0052] (b) 메트포르민, 설포닐우레아, 피오글리타존, 로시글리타존, 레파글리니드, 나테글리니드, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨 및 GLP-1 동족체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및, 임의로,

[0053] (c) 비구아니드(특히 메트포르민), 티아졸리딘디온, 설포닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다아제 억제제 및 GLP-1 동족체로 이루어진 그룹 G3로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,

[0054] 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염

[0055] 을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물을 제공한다.

[0056] 추가의 하위측면에서, 본 발명은,

[0057] (a) DPP-4 억제제 및, 임의로,

[0058] (b) 메트포르민, 설포닐우레아 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및, 임의로,

[0059] (c) 메트포르민, 설포닐우레아, 피오글리타존, 로시글리타존, 레파글리니드, 나테글리니드, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨 및 GLP-1 동족체로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,

[0060] 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염

[0061] 을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물을 제공한다.

[0062] 추가의 하위측면에서, 본 발명은,

[0063] (a) DPP-4 억제제 및, 임의로,

[0064] (b) 메트포르민, 설포닐우레아, 피오글리타존, 로시글리타존, 레파글리니드, 나테글리니드, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨 및 GLP-1 동족체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및, 임의로,

[0065] (c) 메트포르민, 설포닐우레아 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,

[0066] 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염

[0067] 을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물을 제공한다.

[0068] 추가의 하위측면에서, 본 발명은,

[0069] (a) DPP-4 억제제 및, 임의로,

[0070] (b) 메트포르민 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및, 임의로,

[0071] (c) 메트포르민, 설포닐우레아 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,

[0072] 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염

[0073] 을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물을 제공한다.

[0074] 추가의 하위측면에서, 본 발명은,

[0075] (a) DPP-4 억제제 및, 임의로,

[0076] (b) 메트포르민, 설포닐우레아 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 당뇨병 치료제 및, 임의로,

[0077] (c) 메트포르민 및 피오글리타존으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 상기 (b)와는 상이한 제3 당뇨병 치료제,

[0078] 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염

[0079] 을 포함하는 약제학적 조성물 또는 병용물을 제공한다.

[0080] 제2 당뇨병 치료제 외에 제3 당뇨병 치료제를 선택하는 경우, 상기 제3 당뇨병 치료제는 바람직하게는 제2 당뇨병 치료제를 제외한 또 다른 부류로부터 선택된다. 따라서, 제2 당뇨병 치료제와 제3 당뇨병 치료제는 상이하며, 바람직하게는 이들은 상이한 부류로부터 선택되는 것으로 이해된다(예를 들면, 제2 당뇨병 치료제가 비구아니드 부류로부터 선택된 경우, 제3 당뇨병 치료제는 바람직하게는 또 다른 부류로부터 선택된다). 당뇨병 치료제의 부류들은 앞서 언급되었으며, 예를 들면, 비구아니드 부류, 티아졸리딘디온 부류, 설포닐우레아 부류, 글리니드 부류, 알파-글루코시다아제 억제제 부류, GLP-1 동족체 부류 등이다.

[0081] 본 발명의 하나의 양태는 본 명세서에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제를 이용한 단일요법에 관한 것이고/것이거나 DPP-4 억제제를 단독 활성 성분으로서 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0082] 본 발명에 따르는 병용물 및/또는 병용 요법 내에서, 하나의 특정 양태는 이중 병용물 및/또는 이중 요법에 관한 것이고, 또 다른 양태는 삼중 병용물 및/또는 삼중 요법에 관한 것이다.

[0083] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 또는 상기 장애의 진행의 서행, 또는 상기 장애의 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에게 예를 들면 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 상기 대사 장애를 예방하거나, 상기 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 장애를 지연시키거나 치료하는 방법을 제공한다.

[0084] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를, 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소를 필요로 하는 환자에게 예를 들면 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0085] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 또한, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군에 관련된 질환 또는 상태에 관한 매우 유익한 질환-개선 특성들을 가질 수 있다.

[0086] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사

증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전을 필요로 하는 환자에게 예를 들면 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행을 예방, 서행, 지연 또는 역전시키는 방법을 제공한다.

[0087] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물을 사용함으로써, 당 조절의 개선을 필요로 하는 환자에서 당 조절 개선이 수득될 수 있고, 또한 증가된 혈당 수준과 관련되거나 이에 의해 유발된 상태 및/또는 질환이 치료될 수 있다.

[0088] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를, 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면 신증, 망막증, 신경병증, 학습 및 기억 장애, 신경퇴행성 또는 인지 장애, 심혈관 또는 뇌혈관 질환, 조직 허혈, 당뇨발 또는 궤양, 동맥경화증, 고혈압, 내피세포 기능부전, 심근 경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 또는 상기 상태 또는 장애의 진행의 서행, 또는 상기 상태 또는 장애의 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에게 예를 들면 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 상기 상태 또는 장애를 예방하거나, 상기 상태 또는 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 상태 또는 장애를 지연시키거나 치료하는 방법이 제공된다. 특히, 과관류, 단백뇨 및 알부민뇨(예를 들면, 미세알부민뇨 또는 거대알부민뇨)와 같은 당뇨병성 신증의 하나 이상의 측면이 치료될 수 있거나, 이들의 진행이 서행될 수 있거나, 이들의 발병이 지연 또는 예방될 수 있다. "조직 허혈"은 특히 당뇨병성 대혈관증, 당뇨병성 미세혈관증, 상처 치유 장애 및 당뇨병성 궤양을 포함한다. "미세혈관 및 대혈관 질환" 및 "미세혈관 및 대혈관 합병증"은 본 출원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0089] 본 발명의 하나의 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물의 투여에 의해, 체중 증가가 유발되지 않거나 심지어 체중 감소가 일어난다.

[0090] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를, 체중 및/또는 체지방의 감소 또는 체중 및/또는 체지방 증가의 예방 또는 체중 및/또는 체지방 감소의 촉진을 필요로 하는 환자에게 예를 들면 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 체중 및/또는 체지방을 감소시키거나 체중 및/또는 체지방 증가를 예방하거나 체중 및/또는 체지방 감소를 촉진시키는 방법이 제공된다.

[0091] 본 발명의 하나의 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물의 투여에 의해, 예를 들면 췌장 베타 세포의 세포자멸 또는 괴사와 같은 베타 세포 변성 및 베타 세포 기능 저하가 지연되거나 방지될 수 있다. 또한, 췌장 세포의 기능이 개선되거나 회복될 수 있으며, 췌장 베타 세포의 수와 크기가 증가될 수 있다. 고혈당증에 의해 교란된 췌장 베타 세포의 분화 상태 및 증식은 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 이용한 치료에 의해 정상화될 수 있다는 것이 입증될 수 있다.

[0092] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를, 이를 필요로 하는 환자에게 예를 들면 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 췌장 베타 세포의 퇴행 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하를 예방, 서행, 지연 또는 치료하고/하거나 췌장 베타 세포의 기능을 개선 및/또는 회복시키고/시키거나 췌장 인슐린 분비 기능을 회복시키는 방법이 제공된다.

[0093] 본 발명의 하나의 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물의 투여에 의해 이소성 지방, 특히 간의 이소성 지방의 이상 축적이 감소되거나 억제될 수 있다.

[0094] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를, 간 지방 또는 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에게 예를 들면 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 간 지방 또는 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방, 서행, 지연 또는 치료하는 방법이 제공된다. 간 지방 또는 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태는 특히 일반적인 지방간, 비-알코올성 지방간(NAFL), 비-알코올성 지방간염(NASH), 과영양-유도된 지방간, 당뇨병성 지방간, 알코올-유도된 지방간 또는 독성 지방간, 특히 간 지방증, 비-알코올성 지방간염(NASH) 및/또는 간 섬유증을 포함하는 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0095] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제

및 임의로 제3 당뇨병 치료제를, 간 지방증, (간) 염증 및/또는 간 지방의 이상 축적의 예방, 또는 이의 진행의 서행, 또는 이의 지연, 약화, 치료 또는 역전을 필요로 하는 환자에게 예를 들면 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 간 지방증, (간) 염증 및/또는 간 지방의 이상 축적을 예방하거나, 이의 진행을 서행시키거나, 지연시키거나, 약화시키거나, 치료하거나, 역전시키는 방법이 제공된다.

[0096] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를, 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 예를 들면 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선시키고/시키거나 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0097] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를, 이식 후 새로 발생한 당뇨병(NODAT) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS)의 예방, 또는 상기 당뇨병 및/또는 증후군의 진행의 서행, 상기 당뇨병 및/또는 증후군의 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에게 예를 들면 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 이식 후 새로 발생한 당뇨병(NODAT) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS)을 예방하거나, 상기 당뇨병 및/또는 상기 증후군의 진행을 서행시키거나, 상기 당뇨병 및/또는 상기 증후군을 지연시키거나 치료하는 방법이 제공된다.

[0098] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를, 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함하는 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증의 예방, 지연 또는 감소를 필요로 하는 환자에게 예를 들면 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함하는 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증을 예방하거나, 지연시키거나, 감소시키는 방법이 제공된다.

[0099] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를, 고요산혈증 및, 예를 들면 통풍, 고혈압 및 신부전과 같은 고요산혈증-관련 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 예를 들면 병용 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 고요산혈증 및, 예를 들면 통풍, 고혈압 및 신부전과 같은 고요산혈증-관련 상태를 치료하는 방법이 제공된다.

[0100] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제를 예를 들면 단독으로 투여하거나 또는 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제와 병용 투여함을 특징으로 하는, 하기 처치를 필요로 하는 환자에서,

[0101] - 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행의 서행, 상기 대사 장애의 지연 또는 치료, 또는

[0102] - 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소, 또는

[0103] - 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전, 또는

[0104] - 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 동맥경화증, 심근 경색증, 뇌졸중 및 말초 동맥 폐쇄성 질환과 같은 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 상기 상태 또는 장애의 진행의 서행, 상기 상태 또는 장애의 지연 또는 치료, 또는

[0105] - 체중 및/또는 체지방 감소 또는 체중 및/또는 체지방 증가 예방 또는 체중 및/또는 체지방 감소 촉진, 또는

[0106] - 췌장 베타 세포의 퇴화 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포의 기능의 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 회복, 또는

[0107] - 간 지방 또는 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 또는

[0108] - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방, 또는

[0109] - 이식 후 새로 발생한 당뇨병(NODAT) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS)의 예방, 상기 질환의 진행의 서행, 상기 질환의 지연 또는 치료, 또는

[0110] - 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함하는 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증의

예방, 지연 또는 감소, 또는

[0111] - 고요산혈증 및 고요산혈증 관련 상태의 치료

[0112] 를 위한 약제를 제조하기 위한 DPP-4 억제제의 용도가 제공된다.

[0113] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 제2 당뇨병 치료제를 예를 들면 DPP-4 억제제 및 임의로 상기 및 하기 정의된 바와 같은 제3 당뇨병 치료제와 병용 투여함을 특징으로 하는, 하기 처치를 필요로 하는 환자에서,

[0114] - 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행의 서행, 상기 대사 장애의 지연 또는 치료, 또는

[0115] - 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소, 또는

[0116] - 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전, 또는

[0117] - 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 동맥경화증, 심근 경색증, 뇌졸중 및 말초 동맥 폐쇄성 질환과 같은 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 상기 상태 또는 장애의 진행의 서행, 상기 상태 또는 장애의 지연 또는 치료, 또는

[0118] - 체중 및/또는 체지방 감소 또는 체중 및/또는 체지방 증가 예방 또는 체중 및/또는 체지방 감소 촉진, 또는

[0119] - 췌장 베타 세포의 퇴화 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포의 기능의 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 회복, 또는

[0120] - 간 지방 또는 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 또는

[0121] - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방

[0122] 을 위한 약제를 제조하기 위한 제2 당뇨병 치료제의 용도가 제공된다.

[0123] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상술 및 후술된 바와 같은 치료적 및 예방적 방법을 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 용도가 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0124] **정의**

[0125] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 "활성 성분"은 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제 및/또는 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제를 의미한다.

[0126] 사람 환자의 "체질량 지수" 또는 "BMI"는 체중(kg)을 키(m)의 제곱으로 나눈 것으로 정의되며, BMI은 kg/㎡의 단위를 갖는다.

[0127] "과체중"은 개체의 BMI가 25kg/㎡ 초과 및 30kg/㎡ 미만인 상태로서 정의된다. "과체중" 및 "비만 전단계"는 상호교환적으로 사용된다.

[0128] "비만"은 개체의 BMI가 30kg/㎡ 이상인 상태로서 정의된다. WHO 정의에 따르면, 비만은 다음과 같이 분류될 수 있다: "I종 비만"은 BMI가 30kg/㎡ 이상 및 35kg/㎡ 미만인 상태이고, "II종 비만"은 BMI가 35kg/㎡ 이상 및 40 kg/㎡ 미만인 상태이며, "III종 비만"은 BMI가 40kg/㎡ 이상인 상태이다.

[0129] "내장 비만"은 허리 둘레 대 엉덩이 둘레의 비가 남성의 경우 1.0 이상, 여성의 경우 0.8 이상으로 측정된 상태로서 정의된다. 이는 인슐린 저항성 및 당뇨병 전단계의 진행에 대한 위험을 나타낸다.

[0130] "복부 비만"은 통상적으로 허리 둘레가 남성의 경우 > 40인치 또는 102㎝이고, 여성의 경우 > 35인치 또는 94㎝인 상태로서 정의된다. 일본 민족 또는 일본 환자에 대해, 복부 비만은 허리 둘레가 남성의 경우 ≥ 85㎝, 여성의 경우 ≥ 90㎝로서 정의될 수 있다(참조예: 일본 대사 증후군 진단에 대한 연구 위원회).

[0131] "정상혈당(euglycemia)"은 피검자의 공복 혈당 농도가 정상 범위인 70㎎/㎗(3.89㎜ol/ℓ) 초과 및 110㎎/㎗(6.11㎜ol/ℓ) 또는 100㎎/㎗(5.6㎜ol/ℓ) 미만인 상태로서 정의된다. "공복"은 의학적 용어로서 통상의 의미

를 갖는다.

[0132] "고혈당증"은 피검자의 공복 혈당 농도가 정상 범위를 넘는, 즉 110㎎/㎗(6.11㎜ol/ℓ) 또는 100㎎/㎗(5.6㎜ol/ℓ)를 초과하는 상태로서 정의된다. "공복"은 의학적 용어로서 통상의 의미를 갖는다.

[0133] "저혈당증"은 피검자의 공복 혈당 농도가 60 내지 115㎎/㎗(3.3 내지 6.3㎜ol/ℓ)의 정상 범위 미만, 특히 70㎎/㎗(3.89㎜ol/ℓ) 미만인 상태로서 정의된다.

[0134] "식후 고혈당증"은 피검자의 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도가 200㎎/㎗(11.11㎜ol/ℓ)를 초과하는 상태로서 정의된다.

[0135] "공복 혈당 장애" 또는 "IFG"는 피검자의 공복 혈당 농도 또는 공복 혈청 당 농도가 100 내지 125㎎/㎗(즉, 5.6 내지 6.9㎜ol/ℓ), 특히 110㎎/㎗ 초과 및 126㎎/㎗(7.00㎜ol/ℓ) 미만인 상태로서 정의된다. "정상 공복 당"을 갖는 피검자는 공복 당 농도가 100㎎/㎗ 미만, 즉 5.6㎜ol/ℓ 미만이다.

[0136] "내당능 장애" 또는 "IGT"는 피검자의 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도가 140㎎/㎗(7.78㎜ol/ℓ) 초과 및 200㎎/㎗(11.11㎜ol/ℓ) 미만인 상태로서 정의된다. 이상 내당능, 즉 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도는, 절식 후 당 75g을 섭취한 지 2시간 후의 혈장 1㎗당 당(㎎)의 혈당치로서 측정될 수 있다. "정상 내당능"을 가진 피검자는 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도가 140㎎/㎗(7.78㎜ol/ℓ) 미만이다.

[0137] "고인슐린혈증"은 정상혈당이거나 정상혈당이 아닌 인슐린 저항성을 갖는 피검자의 공복 또는 식후 혈청 또는 혈장 인슐린 농도가, 허리 둘레 대 엉덩이 둘레의 비가 < 1.0(남성의 경우) 또는 < 0.8(여성의 경우)인 인슐린 저항성이 없는 정상의 마른 개체의 공복 또는 식후 혈청 또는 혈장 인슐린 농도보다 높은 상태로서 정의된다.

[0138] "인슐린 감작", "인슐린 저항성 개선" 또는 "인슐린 저항성 감소"는 동의어이며, 상호교환적으로 사용된다.

[0139] "인슐린 저항성"은 정상혈당 상태를 유지하기 위해 당 부하에 대한 정상 반응을 초과하는 순환 인슐린 수준이 요구되는 상태로서 정의된다[참조: Ford ES, et al., JAMA. (2002) 287:356-9]. 인슐린 저항성의 측정 방법은 정상혈당-고인슐린혈증 클램프 시험(clamp test)이다. 인슐린 대 당의 비는 복합된 인슐린-당 주입 기술의 영역 내에서 측정된다. 당 흡수가 조사된 배경 모집단의 25번째 백분위수 미만인 경우 인슐린 저항성인 것으로 나타난다(WHO 정의). 클램프 시험보다 덜 힘든 것으로서, 정맥내 내당 시험 동안, 혈중 인슐린 및 당 농도를 고정된 시간 간격에서 측정하고 이로부터 인슐린 저항성을 산출하는, 이른바 최소 모델이 있다. 이 방법으로, 간의 인슐린 저항성과 말초 인슐린 저항성을 구별하는 것은 가능하지 않다.

[0140] 추가로, 인슐린 저항성, 인슐린 저항성을 갖는 환자의 치료 반응, 인슐린 감수성 및 고인슐린혈증은, 인슐린 저항성의 신뢰성 있는 지표인 "인슐린 저항성에 대한 항상성 모델 검정(HOMA-IR: homeostasis model assessment to insulin resistance)" 스코어를 검정함으로써 정량할 수 있다(참조: Katsuki A, et al., Diabetes Care 2001; 24: 362-5). 인슐린 감수성에 대한 HOMA-지수 측정 방법(참조: Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19), 비손상 프로인슐린 대 인슐린의 비 측정 방법(참조: Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459) 및 정상혈당 클램프(clamp) 연구를 추가로 참조한다. 또한, 혈장 아디포넥틴 농도가 인슐린 감수성의 잠재적 대체물로서 모니터링될 수 있다. 항상성 검정 모델(HOMA)-IR 스코어에 의한 인슐린 저항성의 평가는 다음의 식으로 산출된다(참조: Galvin P, et al., Diabet Med 1992;9:921-8):

[0141] HOMA-IR = [공복 혈청 인슐린(μU/㎖)] × [공복 혈장 당(㎜ol/ℓ)/22.5]

[0142] 일반적으로, 인슐린 저항성을 평가하는 매일의 임상 실습에서는 기타의 파라미터들이 사용된다. 바람직하게는, 예를 들면 환자의 트리글리세라이드 농도가 사용되는데, 증가된 트리글리세라이드 수준은 인슐린 저항성의 존재와 상당히 연관되어 있기 때문이다.

[0143] IGT 또는 IFG 또는 2형 당뇨병의 진행 소인이 있는 환자는 고인슐린혈증이 있는 정당 혈당의 환자이며, 정의에 의하자면, 인슐린 저항성이다. 인슐린 저항성을 갖는 전형적 환자는 통상적으로 과체중 또는 비만이다. 인슐린 저항성이 검측될 수 있는 경우, 이는 특히 당뇨병 전단계의 존재에 대한 강력한 지표이다. 따라서, 당 항상성을 유지하기 위해 건강한 사람보다 2 내지 3배 더 많은 인슐린을 필요로 할 수 있으며, 이는 어떠한 임상적 증상도 나타내지 않는다.

[0144] 췌장 베타-세포의 기능을 검사하는 방법은 인슐린 감수성, 고인슐린혈증 또는 인슐린 저항성에 관한 상기된 방법들과 유사하다: 베타-세포 기능의 개선은, 예를 들면, 베타-세포 기능에 대한 HOMA-지수(참조: Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19), 비손상 프로인슐린 대 인슐린 비(참조: Forst et al., Diabetes 2003,

52(Suppl.1): A459), 경구 내당 시험 또는 식사 내성 시험 후의 인슐린/C-펩타이드 분비를 측정하거나, 빈번하게 샘플링된 정맥내 내당 시험 후 고혈당 클램프 연구 및/또는 최소 모델링을 사용하여(참조: Stumvoll et al., Eur J Clin Invest 2001, 31: 380-81) 측정할 수 있다.

[0145] "당뇨병 전단계"는 개체가 2형 당뇨병의 진행을 일으키기 쉬운 상태이다. 당뇨병 전단계는, 내당능 장애의 정의를, 상한의 정상 범위 ≥ 100㎎/㎗ 이내의 공복 혈당(참조: J. B. Meigs, et al., Diabetes 2003; 52:1475-1484) 및 공복 고인슐린혈증(상승된 혈장 인슐린 농도)을 갖는 개체를 포함하는 것으로 확장시킨다. 당뇨병 전단계를 심각한 건강 위협으로서 확인하기 위한 과학적이고 의학적인 기준은, 미국 당뇨병 협회와 국립 당뇨병 소화기 신장 질환 연구소(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)가 공동으로 발행한 "2형 당뇨병의 예방 및 지연"이라는 제목의 의견 진술서에 정리되어 있다(참조: Diabetes Care 2002; 25:742-749).

[0146] 인슐린 저항성을 갖기 쉬운 개체는 다음 속성들 중의 2개 이상을 갖는 개체들이다: 1) 과체중 또는 비만, 2) 고혈압, 3) 고지혈증, 4) IGT 또는 IFG 또는 2형 당뇨병을 진단받은 1인 이상의 1차 친척. 인슐린 저항성은 HOMA-IR 스코어를 계산함으로써 이들 개체에서 확인할 수 있다. 본 발명의 목적상, 인슐린 저항성은, 개체의 HOMA-IR 스코어가 > 4.0이거나 HOMA-IR 스코어가 당 및 인슐린 분석의 실험실 수행에 대해 정의된 바와 같은 정상 범위의 상한치를 초과하는 임상적 상태로서 정의된다.

[0147] "2형 당뇨병"은 피검자의 공복 혈당 또는 혈청 당 농도가 125㎎/㎗(6.94㎜ol/ℓ)를 초과하는 상태로서 정의된다. 혈당 수치의 측정은 관례적인 의학적 분석의 표준 과정이다. 내당 시험을 수행하는 경우, 당뇨병의 혈당 수준은 비어있는 위(stomach)에 당 75g을 섭취한 지 2시간 후 혈장 1㎗당 당 200㎎(11.1㎜ol/ℓ)을 초과할 것이다. 내당 시험에서는, 절식한 지 10 내지 12시간이 지난 후 피검 환자에게 당 75g을 경구 투여하고, 당을 섭취하기 직전 및 이를 섭취한 지 1시간 및 2시간 후에 혈당 수준을 기록한다. 건강한 피검자에서, 당을 섭취하기 전의 혈당 수준은 혈장 1㎗당 60㎎ 내지 110㎎이고, 당을 섭취한 지 1시간 후에는 1㎗당 200㎎ 미만이며, 2시간 후에는 1㎗당 140㎎ 미만이다. 2시간 후 수치가 140 내지 200㎎인 경우, 이는 이상 내당능으로 간주된다.

[0148] "후기 단계 2형 당뇨병"은 2차 (당뇨병 치료) 약물 부전, 인슐린 치료에 대한 징후, 및 미세혈관 및 대혈관 합병증(예를 들면, 당뇨병성 신증, 또는 관동맥 심장 질환(CHD))으로의 진행을 갖는 (2형 당뇨병) 환자들을 포함한다.

[0149] "HbA1c"는 헤모글로빈 B 쇄의 비-효소적 당화반응(glycation) 생성물을 일컫는다. 이의 측정은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 당뇨병 치료의 모니터링에 있어서 HbA1c 값은 매우 중요하다. 이의 생성은 혈당 수준 및 적혈구 수명에 본질적으로 의존하기 때문에, "혈당 기억(blood sugar memory)"의 측면에서, HbA1c는 4 내지 6주 전의 평균 혈당 수준을 반영한다. HbA1c 값이 집중적인 당뇨병 치료에 의해 일관되게 잘 조절(즉, 시료에서 총 헤모글로빈의 < 6.5%)된 당뇨병 환자는 당뇨병성 미세혈관병증으로부터 상당히 더 양호하게 보호된다. 예를 들면, 메트포르민 자체는 당뇨병 환자에서 1.0 내지 1.5% 정도로 HbA1c 값의 평균 개선을 달성한다. 이러한 HbA1C 값의 감소는 HbA1c의 원하는 목표 범위 < 6.5%, 바람직하게는 < 6%을 달성하기에는 모든 당뇨병 환자에게 있어서는 충분하지 않다.

[0150] 본 발명의 범위 내에서 "불충분한 당 조절" 또는 "부적절한 당 조절"은 환자의 HbA1c 값이 6.5% 이상, 특히 7.0% 이상, 더욱 구체적으로는 7.5% 이상, 특히 8% 이상인 상태를 의미한다.

[0151] "X 증후군"(대사 장애의 맥락에서 사용된 경우)으로도 불리고 "이상대사 증후군"으로도 불리는 "대사 증후군"은 인슐린 저항성인 기본적인 특성을 갖는 증후군 복합체이다(참조: Laaksonen DE, et al., Am J Epidemiol 2002;156:1070-7). ATP III/NCEP 가이드라인[참조: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA: Journal of the American Medical Association (2001) 285:2486-2497]에 따르면, 대사 증후군의 진단은 다음의 위험 인자들 중의 3개 이상이 나타날 경우에 판단된다:

[0152] 1. 허리 둘레가 남성의 경우 > 40인치 또는 > 102㎝이고, 여성의 경우 > 35인치 또는 > 94㎝로서 정의되는 복부 비만; 또는 일본 민족 또는 일본 환자에 있어서는 허리 둘레가 남성의 경우 ≥ 85㎝, 여성의 경우 ≥ 90㎝로서 정의되는 복부 비만;

[0153] 2. 트리글리세라이드: ≥ 150㎎/㎗

[0154] 3. HDL-콜레스테롤 < 40mg/dℓ(남성)

[0155] 4. 혈압 ≥ 130/85mmHg(SBP ≥ 130 또는 DBP ≥ 85)

[0156] 5. 공복 혈당 ≥ 110mg/dℓ 또는 ≥ 100mg/dℓ

[0157] NCEP 정의는 입증되어 왔다[참조: Laaksonen DE, et al., Am J Epidemiol. (2002) 156:1070-7]. 혈중 트리글리세라이드 및 HDL 콜레스테롤은 또한 의학 분석의 표준 방법에 의해 측정될 수 있으며, 이는 예를 들면 문헌[참조: Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000]에 기술되어 있다.

[0158] 통상적으로 사용되는 정의에 따르면, 고혈압은 수축기 혈압(SBP)이 140mmHg의 값을 초과하고 확장기 혈압(DBP)이 90mmHg의 값을 초과하는 경우에 진단된다. 환자가 현증 당뇨를 앓고 있는 경우, 수축기 혈압을 130mmHg 이하의 수준으로 감소시키고 확장기 혈압을 80mmHg 이하로 감소시키는 것이 현재 권장된다.

[0159] NODAT(이식 후 새로 발생한 당뇨병) 및 PTMS(이식 후 대사 증후군)의 정의는 2형 당뇨병에 대한 미국 당뇨병 협회 진단 기준의 정의와, 대사 증후군에 대한 국제 당뇨병 연맹(IDF) 및 미국 심장 협회/국립 심장, 폐 및 혈액 연구원의 정의에 긴밀하게 따른다. NODAT 및/또는 PTMS는 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망의 위험 증가와 관련된다. 이식시 고령의 나이, 남성, 이식 전 체질량 지수, 이식 전 당뇨병 및 면역억제를 비롯한 다수의 예측 변수들이 NODAT 및/또는 PTMS에 관련된 잠재적 위험 인자로서 확인되었다.

[0160] "고요산혈증"은 혈청 총 요산염 수준이 높은 상태를 의미한다. 미국 의료 협회에 의하면, 사람의 혈액에서, 3.6mg/dℓ(약 214μmol/ℓ) 내지 8.3mg/dℓ(약 494μmol/ℓ)의 요산 농도가 정상으로 간주된다. 높은 혈청 총 요산염 수준 또는 고요산혈증은 다수의 병폐와 종종 관련된다. 예를 들면, 높은 혈청 총 요산염 수준은 통풍으로서 공지된 일종의 관절염을 유발할 수 있다. 통풍은, 혈류 중의 총 요산염 수준의 상승된 농도로 인해 관절, 힘줄 및 주변 조직의 관절 연골 상에 요산일나트륨 또는 요산 결정이 축적됨으로써 일어나는 상태이다. 이들 조직 상에 요산염 또는 요산이 축적되면 이들 조직의 염증 반응이 유발된다. 뇨에서의 요산 포화 수준은 신장에서 요산 또는 요산염이 결정화될 때 신장 결석 형성을 초래할 수 있다. 또한, 높은 혈청 총 요산염 수준은 심혈관 질환 및 고혈압을 비롯한 이른바 대사 증후군과 종종 관련된다.

[0161] 본 발명의 범위 내에서 "DPP-4 억제제"는 효소 디펩티딜 펩티다제 IV(DPP-4)에 대해 억제 효과를 나타내는 화합물에 관한 것이다. 상기 억제 효과는 IC50 값에 의해 특성화될 수 있다. DPP-4 억제제는 바람직하게는 10000nM 이하, 더욱 바람직하게는 1000nM 이하의 IC50 값을 나타낸다. 특정 DPP-4 억제제는 100nM 이하 또는 심지어 ≤ 50nM의 IC50 값을 나타낸다. DPP-4 억제제의 IC50 값은 통상적으로 0.01nM 초과 또는 심지어 0.1nM 초과이다. DPP-4 억제제로는 생물학적 및 비-생물학적 화합물들, 특히 비-펩타이드계 화합물들이 포함될 수 있다. DPP-4에 대한 억제 효과는 문헌에 공지된 방법들에 의해, 특히 출원 WO 제02/068420호 또는 WO 제2004/018468호(34쪽)에 기술된 바와 같이 측정될 수 있으며, 상기 문헌의 전문은 본 명세서에 참조로 인용된다. "DPP-4 억제제"는 또한 각각의 결정 형태들을 포함하는 임의의 약제학적으로 허용되는 이의 염, 수화물 및 용매화물을 포함한다.

[0162] "치료" 및 "치료하는"은 이미 상기 상태로 진행된, 특히 현증 형태로 진행된 환자의 치료학적 처치를 포함한다. 치료학적 처치는 특정 징후의 증상을 경감시키기 위한 증상적 치료, 또는 징후 상태를 역전시키거나 부분적으로 역전시키기 위한 또는 질환의 진행을 중단시키거나 서행시키기 위한 임시 치료일 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물 및 방법은 예를 들면 일정 기간에 걸친 치료학적 처치로서 뿐만 아니라 만성적 치료를 위해 사용될 수 있다.

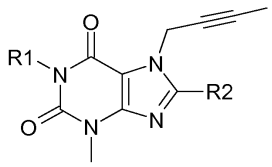
[0163] "방지 치료", "예방적 치료" 및 "예방"은 상호교환적으로 사용되며, 앞서 언급된 상태로 진행될 위험이 있는 환자를 치료하여 상기 위험을 감소시키는 것을 포함한다.

[0164] **상세한 설명**

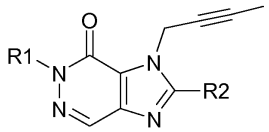
[0165] 본 발명에 따르는 측면들, 특히 약제학적 조성물, 방법 및 용도는 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제, 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제에 관한 것이다. 본 발명에 따르는 방법 및 용도에서, 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제는 임의로 투여될 수 있으며, 즉 DPP-4 억제제는, 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제와 병용 투여되거나 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제 없이 투여된다. 본 발명에 따르는 방법 및 용도에서, 제3 당뇨병 치료제는 임의로 투여될 수 있으며, 즉 DPP-4 억제제 및 제2 당뇨병 치료제는 제3 당뇨병 치료제와 병용 투여되거나 제3 당뇨병 치료제 없이 투여된다.

[0166] 제1 양태(양태 A)에서, 본 발명의 문맥에서의 DPP-4 억제제는 화학식 I 또는 화학식 II 또는 화학식 III 또는 화학식 IV의 임의의 DPP-4 억제제 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

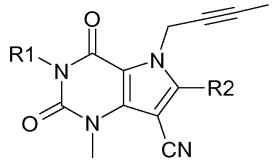
[0167] 화학식 I

[0168] 

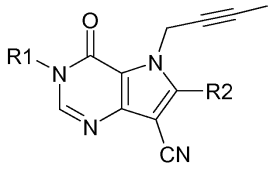
[0169] 화학식 II

[0170] 

[0171] 화학식 III

[0172] 

[0173] 화학식 IV

[0174] 

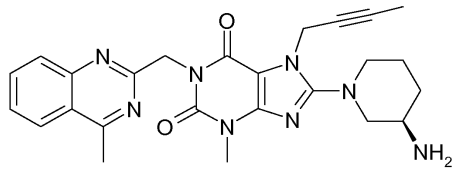
[0175] 상기 화학식 I, II, III 및 IV에서, R1은 ([1,5]나프티리딘-2-일)메틸, (퀴나졸린-2-일)메틸, (퀴녹살린-6-일)메틸, (4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸, 2-시아노-벤질, (3-시아노-퀴놀린-2-일)메틸, (3-시아노-피리딘-2-일)메틸, (4-메틸-피리미딘-2-일)메틸, 또는 (4,6-디메틸-피리미딘-2-일)메틸이고, R2는 3-(R)-아미노-피페리딘-1-일, (2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노, 또는 (2-(S)-아미노-프로필)-메틸아미노, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

[0176] 제2 양태(양태 B)에서, 본 발명의 문맥에서의 DPP-4 억제제는 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 알로글립틴, (2S)-1-{[2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, (2S)-1-{[1,1,-디메틸-3-(4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-아미노-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-3-일)-4-플루오로메틸-피롤리딘-2-온, (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-((2S,4S)-4-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)피롤리딘-2-일)메탄온, (1((3S,4S)-4-아미노-1-(4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일)피롤리딘-3-일)-5,5-디플루오로피페리딘-2-온, (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일메틸)사이클로펜틸아미노]-아세틸}-4-플루오로피롤리딘-2-카보니트릴, (R)-2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴, 5-{(S)-2-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-프로필}-5-(1H-테트라졸-5-일)-10,11-디하이드로-5H-디벤조[a,d]사이클로헵텐-2,8-디카복실산 비스-디메틸아미드,
3-{(2S,4S)-4-[4-(3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)피페라진-1-일]피롤리딘-2-일카보닐}티아졸리딘, [(2R)-1-{[(3R)-피롤리딘-3-일아미노]아세틸}피롤리딘-2-일]보론산, (2S,4S)-1-[2-[(4-에톡시카보닐비사이클로[2.2.2]옥트-1-일)아미노]아세틸]-4-플루오로피롤리딘-2-카보니트릴, 2-({6-[(3R)-3-아미노-3-메틸피페리딘-1-일]-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-5-일}메틸)-4-플루오로벤조니트릴 및 6-[(3R)-3-아미노-피페리딘-1-일]-5-(2-클로로-5-플루오로-벤질)-1,3-디메틸-1,5-디하이드로-피롤로[3,2-d]피리

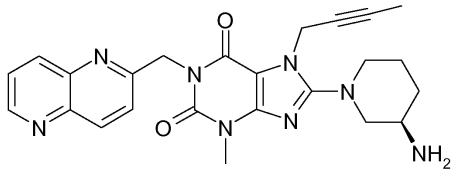
미딘-2,4-디온 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 DPP-4 억제제이다.

[0177] 제1 양태(양태 A)에 관하여, 바람직한 DPP-4 억제제는 하기 화합물들 중의 일부 또는 전부 및 약제학적으로 허용되는 이들의 염이다:

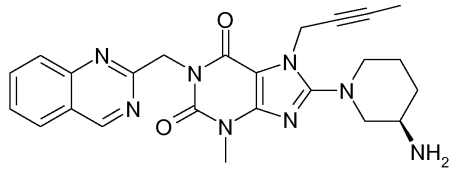
[0178] · 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 (WO 제2004/018468호, 실시예 2(142)와 비교):

[0179] 

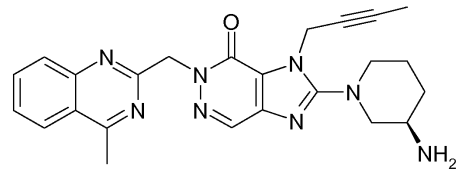
[0180] · 1-[([1,5]나프티리딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 (WO 제2004/018468호, 실시예 2(252)와 비교):

[0181] 

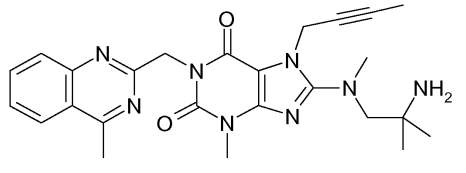
[0182] · 1-[(퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 (WO 제2004/018468호, 실시예 2(80)과 비교):

[0183] 

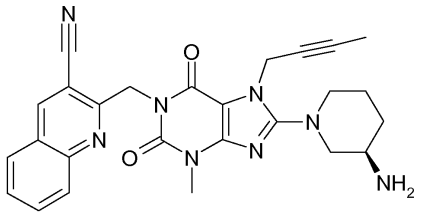
[0184] · 2-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-3-(부트-2-이닐)-5-(4-메틸-퀴나졸린-2-일메틸)-3,5-디하이드로-이미다조[4,5-d]피리다진-4-온 (WO 제2004/050658호, 실시예 136과 비교):

[0185] 

[0186] · 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-[(2-아미노-2-메틸-프로필)-메틸아미노]-크산틴 (WO 제2006/029769호, 실시예 2(1)과 비교):

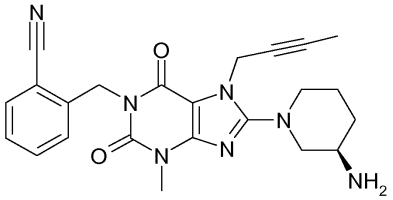
[0187] 

[0188] · 1-[(3-시아노-퀴놀린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 (WO 제2005/085246호, 실시예 1(30)과 비교):



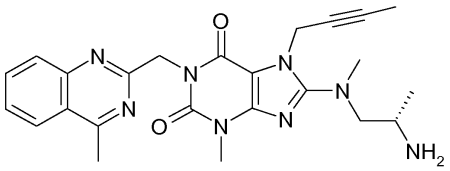
[0189]

[0190] · 1-(2-시아노-벤질)-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 (WO 제2005/085246호, 실시예 1(39)와 비교):



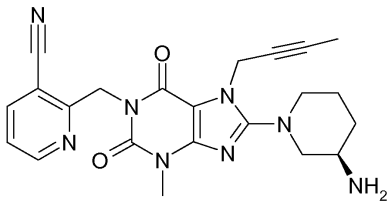
[0191]

[0192] · 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-[(S)-(2-아미노-프로필)-메틸아미노]-크산틴 (WO 제2006/029769호, 실시예 2(4)와 비교):



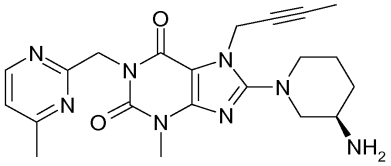
[0193]

[0194] · 1-[(3-시아노-피리딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 (WO 제2005/085246호, 실시예 1(52)와 비교):



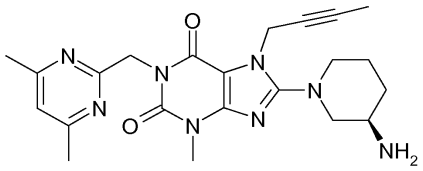
[0195]

[0196] · 1-[(4-메틸-피리미딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 (WO 제2005/085246호, 실시예 1(81))과 비교:



[0197]

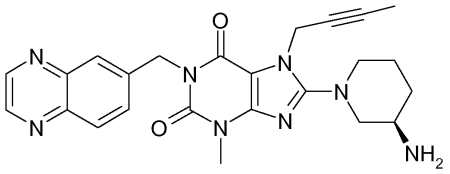
[0198] · 1-[(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 (WO 제2005/085246호, 실시예 1(82)와 비교):



[0199]

[0200] · 1-[(퀴녹살린-6-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-((R)-3-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴 (WO 제

2005/085246호, 실시예 1(83)과 비교):



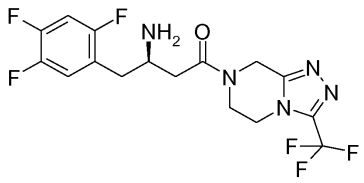
[0201]

[0202] 앞서 언급된 본 발명의 양태 A의 DPP-4 억제제들 중 더욱 바람직한 DPP-4 억제제는 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴, 특히 이의 유리 염기(리나글립틴 또는 BI 1356으로도 공지되어 있음)이다.

[0203] 추가의 DPP-4 억제제로는 다음의 화합물들을 들 수 있다:

[0204] - (2R)-4-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일]-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-아민으로도 명명되는 (3R)-3-아미노-1-[3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7-일]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-1-온인, 하기 화학식 A를 갖는 시타글립틴(MK-0431):

[0205] 화학식 A



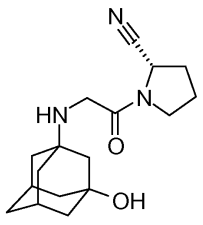
[0206]

[0207] 하나의 양태에서, 시타글립틴은 이의 인산이수소 염, 즉 시타글립틴 포스페이트의 형태를 갖는다. 추가의 양태에서, 시타글립틴 포스페이트는 결정성 무수물 또는 일수화물의 형태를 갖는다. 당해 양태의 한 부류는 시타글립틴 포스페이트 일수화물에 관한 것이다. 시타글립틴 유리 염기 및 약제학적으로 허용되는 이의 염은 미국 특허 제6,699,871호에 및 WO 제03/004498호의 실시예 7에 기재되어 있다. 결정성 시타글립틴 포스페이트 일수화물은 WO 제2005/003135호 및 WO 제2007/050485호에 기재되어 있다. 상세한 내용, 예를 들면 당해 화합물 또는 이의 염의 제조 방법, 제형화 방법 또는 사용 방법에 대한 상세한 내용은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0208] 시타글립틴의 정제 제형은 상품명 Januvia®로 시판되고 있다. 시타글립틴/메트포르민 병용물의 정제 제형은 상품명 Janumet®로 시판되고 있다.

[0209] - (S)-1-[(3-하이드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘으로도 명명되는 (2S)-{[(3-하이드록시아다만탄-1-일)아미노]아세틸}피롤리딘-2-카보니트릴인, 하기 화학식 B를 갖는 빌다글립틴(LAF-237):

[0210] 화학식 B



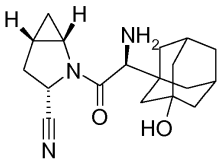
[0211]

[0212] 빌다글립틴은 미국 특허 제6,166,063호에 및 WO 제00/34241호의 실시예 1에 구체적으로 기재되어 있다. 빌다글립틴의 특정 염은 WO 제2007/019255호에 기재되어 있다. 결정 형태의 빌다글립틴 뿐만 아니라 빌다글립틴 정제 제형은 WO 제2006/078593호에 기재되어 있다. 빌다글립틴은 WO 제00/34241호 또는 WO 제2005/067976호에 기술된 바와 같이 제형화될 수 있다. 개선된 방출성의 빌다글립틴 제형은 WO 제2006/135723호에 기재되어 있다. 상세한 내용, 예를 들면 당해 화합물 또는 이의 염의 제조 방법 또는 제형화 방법에 대한 상세한 내용은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0213] 빌다글립틴의 정제 제형은 상품명 Galvus®로 시판될 것으로 예상된다. 빌다글립틴/메트포르민 병용물의 정제 제형은 상품명 Eucreas®로 시판되고 있다.

[0214] - (S)-3-하이드록시아다만틸글리신-L-시스-4,5-메타노프롤린니트릴로도 명명되는 (1S,3S,5S)-2-{(2S)-2-아미노-2-(3-하이드록시아다만탄-1-일)아세틸}-2-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-카보니트릴인, 하기 화학식 C를 갖는 삭사글립틴(BMS-477118):

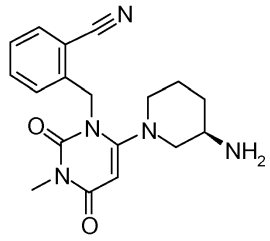
[0215] 화학식 C

[0216] 

[0217] 삭사글립틴은 미국 특허 제6,395,767호에 및 WO 제01/68603호의 실시예 60에 구체적으로 기재되어 있다. 하나의 양태에서, 삭사글립틴은 WO 제2004/052850호에 기재된 바와 같이 이의 HCl 염 또는 이의 모노-벤조에이트 염의 형태를 갖는다. 추가의 양태에서, 삭사글립틴은 유리 염기의 형태를 갖는다. 또 다른 추가의 양태에서, 삭사글립틴은 WO 제2004/052850호에 기재된 바와 같이 유리 염기의 일수화물 형태를 갖는다. 삭사글립틴의 HCl 염 및 유리 염기의 결정 형태들은 WO 제2008/131149호에 기재되어 있다. 삭사글립틴의 제조 방법은 또한 WO 제2005/106011호 및 WO 제2005/115982호에 기재되어 있다. 삭사글립틴은 WO 제2005/117841호에 기술된 바와 같이 정제로 제형화될 수 있다. 상세한 내용, 예를 들면 당해 화합물 또는 이의 염의 제조 방법, 제형화 방법 또는 사용 방법에 대한 상세한 내용은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0218] -
2-({6-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일}메틸)벤조니트릴인, 하기 화학식 E를 갖는 알로글립틴(SYR-322):

[0219] 화학식 E

[0220] 

[0221] 알로글립틴은 US 제2005/261271호, EP 제1586571호 및 WO 제2005/095381호에 구체적으로 기재되어 있다. 하나의 양태에서, 알로글립틴은 WO 제2007/035629호에 각각 기재되어 있는 바와 같이 이의 벤조에이트 염, 이의 하이드로클로라이드 염 또는 이의 토실레이트 염의 형태를 갖는다. 당해 양태의 한 부류는 알로글립틴 벤조에이트에 관한 것이다. 알로글립틴 벤조에이트의 다형체가 WO 제2007/035372호에 기재되어 있다. 알로글립틴의 제조 방법은 WO 제2007/112368호 및, 특히 WO 제2007/035629호에 기재되어 있다. 알로글립틴(즉, 이의 벤조에이트 염)은 정제로 제형화될 수 있으며, WO 제2007/033266호에 기술된 바와 같이 투여될 수 있다. 알로글립틴/피오글리타존의 고체 제제 및 이의 제조 방법 및 용도가 WO 제2008/093882호에 기술되어 있다. 알로글립틴/메트포르민의 고체 제제 및 이의 제조 방법 및 용도가 WO 제2009/011451호에 기술되어 있다. 상세한 내용, 예를 들면 당해 화합물 또는 이의 염의 제조 방법, 제형화 방법 또는 사용 방법에 대한 상세한 내용은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

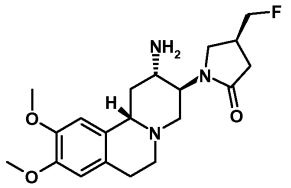
[0222] - (2S)-1-{[2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 바람직하게는 메실레이트, 또는 (2S)-1-{[1,1-디메틸-3-(4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

[0223] 당해 화합물들 및 이들의 제조 방법은 WO 제03/037327호에 기재되어 있다. 전자의 화합물의 메실레이트 염 뿐만 아니라 이의 결정성 다형체는 WO 제2006/100181호에 기재되어 있다. 후자의 화합물의 푸마레이트 염 뿐만

아니라 이의 결정성 다형체는 WO 제2007/071576호에 기재되어 있다. 당해 화합물들은 WO 제2007/017423호에 기술된 바와 같이 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 상세한 내용, 예를 들면 당해 화합물들 또는 이의 염의 제조 방법, 제형화 방법 또는 사용 방법에 대한 상세한 내용은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0224] -

(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-아미노-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-3-일)-4-플루오로메틸-피롤리딘-2-온(카르메글립틴으로도 명명됨) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

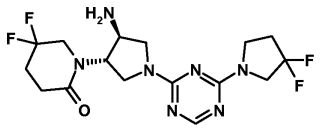
[0225] 

[0226] 당해 화합물 및 이의 제조 방법은 WO 제2005/000848호에 기재되어 있다. 당해 화합물(구체적으로는 이의 디하이드로클로라이드 염)의 제조 방법은 또한 WO 제2008/031749호, WO 제2008/031750호 및 WO 제2008/055814호에 기재되어 있다. 당해 화합물은 WO 제2007/017423호에 기술된 바와 같이 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 상세한 내용, 예를 들면 당해 화합물 또는 이의 염의 제조 방법, 제형화 방법 또는 사용 방법에 대한 상세한 내용은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0227] - (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-((2S,4S)-4-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)피롤리딘-2-일)메탄온(고소글립틴으로도 명명됨) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

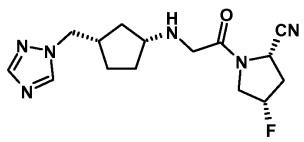
[0228] 당해 화합물 및 이의 제조 방법은 WO 제2005/116014호 및 US 제7291618호에 기재되어 있다. 상세한 내용, 예를 들면 당해 화합물 또는 이의 염의 제조 방법, 제형화 방법 또는 사용 방법에 대한 상세한 내용은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0229] - (1((3S,4S)-4-아미노-1-(4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-1,3,5-트리아진-2-일)피롤리딘-3-일)-5,5-디플루오로피페리딘-2-온 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

[0230] 

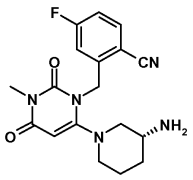
[0231] 당해 화합물 및 이의 제조 방법은 WO 제2007/148185호 및 US 제20070299076호에 기재되어 있다. 상세한 내용, 예를 들면 당해 화합물 또는 이의 염의 제조 방법, 제형화 방법 또는 사용 방법에 대한 상세한 내용은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0232] - (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일메틸)사이클로펜틸아미노]-아세틸}-4-플루오로피롤리딘-2-카보니트릴(멜로글립틴으로도 명명됨) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

[0233] 

[0234] 당해 화합물 및 이의 제조 방법은 WO 제2006/040625호 및 WO 제2008/001195호에 기재되어 있다. 구체적으로 청구된 염으로는 메탄설포네이트 및 p-톨루엔설포네이트이 포함된다. 상세한 내용, 예를 들면 당해 화합물 또는 이의 염의 제조 방법, 제형화 방법 또는 사용 방법에 대한 상세한 내용은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

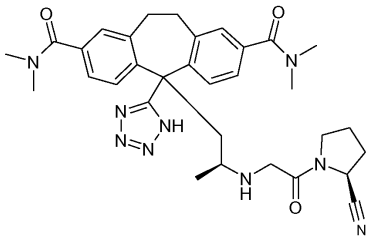
[0235] - (R)-2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:



[0236]

[0237] 당해 화합물 및 이의 제조 방법 및 용도는 WO 제2005/095381호, US 제2007060530호, WO 제2007/033350호, WO 제2007/035629호, WO 제2007/074884호, WO 제2007/112368호, WO 제2008/033851호, WO 제2008/114800호 및 WO 제2008/114807호에 기재되어 있다. 구체적으로 청구된 염으로는 석시네이트(WO 제2008/067465호), 벤조에이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, (R)-만델레이트 및 염산염이 포함된다. 상세한 내용, 예를 들면 당해 화합물 또는 이의 염의 제조 방법, 제형화 방법 또는 사용 방법에 대한 상세한 내용은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0238] - 5-{(S)-2-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-프로필}-5-(1H-테트라졸-5-일)-10,11-디하이드로-5H-디벤조[a,d]사이클로헵텐-2,8-디카복실산 비스-디메틸아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:



[0239]

[0240] 당해 화합물 및 이의 제조 방법은 WO 제2006/116157호 및 US 제2006/270701호에 기재되어 있다. 상세한 내용, 예를 들면 당해 화합물 또는 이의 염의 제조 방법, 제형화 방법 또는 사용 방법에 대한 상세한 내용은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0241] - 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)피페라진-1-일]피롤리딘-2-일카보닐}티아졸리딘(테넬리글립틴으로도 명명됨) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

[0242] 당해 화합물 및 이의 제조 방법은 WO 제02/14271호에 기재되어 있다. 특정 염은 WO 제2006/088129호 및 WO 제2006/118127호(여러 가지 중에서도 특히 염산염, 브롬화수소산염이 포함된다)에 기재되어 있다. 당해 화합물을 사용하는 병용 요법은 WO 제2006/129785호에 기재되어 있다. 상세한 내용, 예를 들면 당해 화합물 또는 이의 염의 제조 방법, 제형화 방법 또는 사용 방법에 대한 상세한 내용은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0243] - [(2R)-1-{[(3R)-피롤리딘-3-일아미노]아세틸}피롤리딘-2-일]보론산(두토글립틴으로도 불리움) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

[0244] 당해 화합물 및 이의 제조 방법은 WO 제2005/047297호, WO 제2008/109681호 및 WO 제2009/009751호에 기재되어 있다. 특정 염은 WO 제2008/027273호(시트르산염, 타르타르산염 포함)에 기재되어 있다. 당해 화합물의 제형화는 WO 제2008/144730호에 기술되어 있다. 상세한 내용, 예를 들면 당해 화합물 또는 이의 염의 제조 방법, 제형화 방법 또는 사용 방법에 대한 상세한 내용은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0245] - (2S,4S)-1-[2-[(4-에톡시카보닐비사이클로[2.2.2]옥트-1-일)아미노]아세틸]-4-플루오로피롤리딘-2-카보니트릴 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

[0246] 당해 화합물 및 이의 제조 방법은 WO 제2005/075421호, US 제2008/146818호 및 WO 제2008/114857호에 기재되어 있다. 상세한 내용, 예를 들면 당해 화합물 또는 이의 염의 제조 방법, 제형화 방법 또는 사용 방법에 대한 상세한 내용은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0247] - 2-({6-[(3R)-3-아미노-3-메틸피페리딘-1-일]-1,3-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-5-일}메틸)-4-플루오로벤조니트릴 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 또는 6-[(3R)-3-아미노-피페리딘-1-일]-5-(2-클로로-5-플루오로-벤질)-1,3-디메틸-1,5-디하이드로-피롤로[3,2-d]피리미딘-2,4-디온 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

[0248] 당해 화합물들 및 이들의 제조 방법은 WO 제2009/084497호 및 WO 제2006/068163호에 각각 기재되어 있다. 상세

한 내용, 예를 들면 당해 화합물들 또는 이의 염의 제조 방법, 제형화 방법 또는 사용 방법에 대한 상세한 내용은 상기 문헌들을 참조할 수 있다.

[0249] 바람직하게는, DPP-4 억제제는 리나글립틴, 시타글립틴, 빌다글립틴, 알로글립틴, 삭사글립틴, 카르메글립틴, 멜로글립틴, 고소글립틴, 테넬리글립틴 및 두토글립틴 또는 앞서 언급된 DPP-4 억제제들 중 어느 하나의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 프로드럭으로 이루어진 그룹 G2로부터 선택된다.

[0250] 본 발명에서 강조되어야 하는 특히 바람직한 DPP-4 억제제는 리나글립틴이다. 본 명세서에서 사용된 용어 "리나글립틴"은 이의 수화물 및 용매화물 및 이의 결정 형태를 포함하는 리나글립틴 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 가리킨다. 결정 형태는 WO 제2007/128721호에 기술되어 있다. 리나글립틴의 제조 방법은 예를 들면 특허 출원 WO 제2004/018468호 및 WO 제2006/048427호에 기술되어 있다. 리나글립틴은, 유리한 약리학적 특성들, 수용체 선택성 및 유리한 부작용 프로파일과 함께 뛰어난 효능 및 장기간 지속되는 효과를 겸비하거나, 단일요법에서 및/또는 본 발명에 따르는 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제와 병용되는 경우 이례적인 치료적 이점 또는 개선을 제공하기 때문에, 리나글립틴은 구조적으로 필적할 만한 DPP-4 억제제들로부터 차별화된다.

[0251] 모든 의심의 소지를 없애기 위해, 명시된 DPP-4 억제제에 관해 앞서 인용된 상기 문헌들 각각의 기재 내용은 구체적으로 그 전문이 본 명세서에 참조로서 인용된다.

[0252] 본 발명의 하나의 측면에서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물, 방법 및 용도는 DPP-4 억제제를 단독 활성 성분으로서 포함하는 조성물(즉, 제2 당뇨병 치료제와 제3 당뇨병 치료제는 둘 다 존재하지 않음) 및/또는 DPP-4 억제제를 단독으로 사용하는 단일요법 각각에 관한 것이다.

[0253] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물, 병용물, 방법 및 용도는 DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제를 단독 활성 성분들로서 포함하는 조성물 또는 병용물(즉, 제3 당뇨병 치료제는 존재하지 않음) 및/또는 DPP-4 억제제 및 제2 당뇨병 치료제를 사용하는 이중 병용 요법 각각에 관한 것이다.

[0254] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물, 병용물, 방법 및 용도는 DPP-4 억제제, 제2 당뇨병 치료제 및 제3 당뇨병 치료제를 포함하는 조성물 또는 병용물 및/또는 DPP-4 억제제, 제2 당뇨병 치료제 및 제3 당뇨병 치료제를 사용하는 삼중 병용 요법 각각에 관한 것이다.

[0255] 또한, 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제는, 당해 DPP-4 억제제가 만성 신장 기능부전(예를 들면, 경증, 중등증 또는 중증 신부전 또는 말기 신장 질환)을 가진 2형 당뇨병 환자의 사구체 및/또는 세뇨관 기능을 현저하게 손상시키지 않고/않거나 당해 DPP-4 억제제가 신장 기능 장애(예를 들면, 경증, 중등증 또는 중증 신부전 또는 말기 신장 질환)를 가진 2형 당뇨병 환자에서 용량 조절될 필요가 없다는 특징을 추가로 가질 수 있다.

[0256] 제2 당뇨병 치료제 및, 존재하는 경우, 제3 당뇨병 치료제는 비구아니드, 티아졸리딘디온, 설포닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다아제 억제제, GLP-1 동족체 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 이루어진 그룹 G3로부터 선택된다. 이하, 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제에 관한 바람직한 양태들을 설명한다.

[0257] 그룹 G3는 비구아니드를 포함한다. 비구아니드의 예로는 메트포르민, 펜포르민 및 부포르민이 있다. 바람직한 비구아니드는 메트포르민이다. DPP-4 억제제는 비구아니드, 특히 메트포르민과 병용되어 더욱 효율적인 당 조절을 제공할 수 있고/있거나 비구아니드와 함께 예를 들면 체중을 감소시키도록 작용할 수 있으며, 이는 예를 들면 통상적으로 2형 당뇨병과 관련된 대사 증후군에 대해 포괄적인 유익한 효과를 갖는다.

[0258] 본 명세서에서 사용된 용어 "메트포르민"은 메트포르민 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 예를 들면, 하이드로클로라이드 염, 메트포르민(2:1) 푸마레이트 염 및 메트포르민(2:1) 석시네이트 염, 하이드로브로마이드 염, p-클로로페녹시 아세테이트 또는 엠보네이트, 및 1염기성 및 2염기성 카복실산의 기타 공지된 메트포르민 염을 가리킨다. 본 명세서에서 사용되는 메트포르민은 바람직하게는 메트포르민 하이드로클로라이드 염이다.

[0259] 그룹 G3는 티아졸리딘디온을 포함한다. 티아졸리딘디온(TZD)의 예로는 피오글리타존 및 로시글리타존이 있다. TZD 요법은 체중 증가 및 지방 재분포와 관계가 있다. 또한, TZD는 체액 체류를 일으키며, 울혈성 심부전 환자에게는 처방되지 않는다. TZD를 이용한 장기간의 치료는, 골절 위험의 증가와도 관계가 있다. DPP-4 억제제는 티아졸리딘디온, 특히 피오글리타존과 병용되어 더욱 효율적인 당 조절을 제공할 수 있고/있거나 TZD를 이용한 치료의 부작용을 최소화할 수 있다.

[0260] 본 명세서에서 사용된 용어 "피오글리타존"은 이의 거울상이성체, 이의 혼합물 및 이의 라세미체를 포함하는 피

오글리타존, 또는 하이드로클로라이드 염과 같은 약제학적으로 허용되는 이의 염을 가리킨다.

[0261] 본 명세서에서 사용된 용어 "로시글리타존"은 이의 거울상이성체, 이의 혼합물 및 이의 라세미체를 포함하는 로시글리타존, 또는 말레에이트 염과 같은 약제학적으로 허용되는 이의 염을 가리킨다.

[0262] 그룹 G3는 설포닐우레아를 포함한다. 설포닐우레아의 예로는 글리벤클라미드, 톨부타미드, 글리메피리드, 글리피지드, 글리퀴돈, 글리보르누리드, 글리부리드, 글리속세피드 및 글리클라지드가 있다. 바람직한 설포닐우레아는 톨부타미드, 글리퀴돈, 글리벤클라미드 및 글리메피리드, 특히 글리벤클라미드 및 글리메피리드이다. 설포닐우레아의 효능은 치료가 경과되면서 점점 소멸되기 때문에, DPP-4 억제제와 설포닐우레아와의 병용물은 더 우수한 당 조절이라는 추가의 이점을 환자에게 제공할 수 있다. 또한, 설포닐우레아를 이용한 치료는 통상적으로 치료 경과에 걸친 점진적 체중 증가와 관계가 있으며, DPP-4 억제제는 설포닐우레아를 이용한 치료의 부작용을 최소화할 수 있고/있거나 대사 증후군을 개선시킬 수 있다. 또한, DPP-4 억제제는 설포닐우레아와 병용되어, 설포닐우레아의 또 다른 바람직하지 않은 부작용인 저혈당증을 최소화할 수 있다. 당해 병용물은 또한 설포닐우레아의 용량 감소를 가능케 할 수 있으며, 이는 또한 저혈당증 감소로 해석될 수 있다.

[0263] 본 명세서에서 사용된 용어 "글리벤클라미드", "글리메피리드", "글리퀴돈", "글리보르누리드", "글리클라지드", "글리속세피드", "톨부타미드" 및 "글리피지드"는 각각의 활성 약물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 각각 지칭한다.

[0264] 그룹 G3는 글리니드를 포함한다. 글리니드의 예로는 나테글리니드, 레파글리니드 및 미티글리니드가 있다. 이들의 효능은 치료가 경과되면서 점점 소멸되기 때문에, DPP-4 억제제와 메글리티니드와의 병용물은 더 우수한 당 조절이라는 추가의 이점을 환자에게 제공할 수 있다. 또한, 메글리티니드를 이용한 치료는 통상적으로 치료 경과에 걸친 점진적 체중 증가와 관계가 있으며, DPP-4 억제제는 메글리티니드를 이용한 치료의 부작용을 최소화할 수 있고/있거나 대사 증후군을 개선시킬 수 있다. 또한, DPP-4 억제제는 메글리티니드와 병용되어, 메글리티니드의 또 다른 바람직하지 않은 부작용인 저혈당증을 최소화할 수 있다. 당해 병용물은 또한 메글리티니드의 용량 감소를 가능케 할 수 있으며, 이는 또한 저혈당증 감소로 해석될 수 있다.

[0265] 본 명세서에서 사용된 용어 "나테글리니드"는 이의 거울상이성체, 이의 혼합물 및 이의 라세미체를 포함하는 나테글리니드, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 에스테르를 지칭한다.

[0266] 본 명세서에서 사용된 용어 "레파글리니드"는 이의 거울상이성체, 이의 혼합물 및 이의 라세미체를 포함하는 레파글리니드, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 에스테르를 지칭한다.

[0267] 그룹 G3는 알파-글루코시다아제 억제제를 포함한다. 알파-글루코시다아제 억제제의 예로는 아카르보스, 보글리보스 및 미글리톨이 있다. DPP-4 억제제와 알파-글루코시다아제 억제제의 병용물의 추가의 이점은, 예를 들면 더 낮은 개별 약물 용량에서의 더 효율적인 당 조절, 및/또는 알파-글루코시다아제 억제제의 바람직하지 않은 위장 부작용의 감소와 관련될 수 있다.

[0268] 본 명세서에서 사용된 용어 "아카르보스", "보글리보스" 및 "미글리톨"은 각각의 활성 약물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 각각 지칭한다.

[0269] 그룹 G3는 GLP-1 동족체를 포함한다. GLP-1 동족체의 예로는 엑세나티드, 리라글루티드, 타스포글루티드, 세마글루티드, 알비글루티드 및 릭시세나티드가 있다. DPP-4 억제제와 GLP-1 동족체의 병용물은 더 낮은 개별 약물 용량에서 우수한 당 조절을 달성할 수 있다. 또한, 예를 들면 GLP-1 동족체의 체중 감소 능력은 DPP-4 억제제의 특성들과 함께 긍정적으로 작용할 수 있다. 반편, 예를 들면 감소된 용량의 GLP-1 동족체가 DPP-4 억제제와 병용 투여되는 경우, 부작용(예를 들면, 메스꺼움, 구토 등의 위장 부작용)이 감소될 수 있다.

[0270] 본 명세서에서 사용된 용어 "엑세나티드", "리라글루티드", "타스포글루티드", "세마글루티드", "알비글루티드" 및 "릭시세나티드"는 각각의 활성 약물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 각각 지칭한다.

[0271] 제1 양태 E1에서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물, 병용물, 방법 및 용도는, DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제가 바람직하게는 표 1의 항들에 따라 선택된 것인, 병용물에 관한 것이다.

표 1

[0272]

DPP-4 억제제	제 2 당뇨병 치료제
양태 B 로부터 선택됨	그룹 G3 으로부터 선택됨
양태 B 로부터 선택됨	메트포르민
양태 B 로부터 선택됨	피오글리타존
양태 B 로부터 선택됨	로시글리타존
양태 B 로부터 선택됨	글리벤클라미드
양태 B 로부터 선택됨	글리메피리드
양태 B 로부터 선택됨	글리퀴돈
양태 B 로부터 선택됨	나테글리니드
양태 B 로부터 선택됨	레파글리니드
양태 B 로부터 선택됨	아카르보스
양태 B 로부터 선택됨	보글리보스
양태 B 로부터 선택됨	미글리톨
양태 B 로부터 선택됨	엑세나티드
양태 B 로부터 선택됨	리라글루티드
양태 B 로부터 선택됨	타스포글루티드
양태 B 로부터 선택됨	세마글루티드
양태 B 로부터 선택됨	알비글루티드
양태 B 로부터 선택됨	릭시세나티드
리나글립틴	그룹 G3 으로부터 선택됨
리나글립틴	메트포르민
리나글립틴	피오글리타존
리나글립틴	로시글리타존
리나글립틴	글리벤클라미드
리나글립틴	글리메피리드
리나글립틴	글리퀴돈
리나글립틴	나테글리니드
리나글립틴	레파글리니드
리나글립틴	아카르보스
리나글립틴	보글리보스
리나글립틴	미글리톨

리나글립틴	엑세나티드
리나글립틴	리라글루티드
리나글립틴	타스포글루티드
리나글립틴	세마글루티드
리나글립틴	알비글루티드
리나글립틴	릭시세나티드
시타글립틴	그룹 G3 으로부터 선택됨
시타글립틴	메트포르민
시타글립틴	피오글리타존
시타글립틴	로시글리타존
시타글립틴	글리벤클라미드
시타글립틴	글리메피리드
시타글립틴	글리퀴돈
시타글립틴	나테글리니드
시타글립틴	레파글리니드
시타글립틴	아카르보스
시타글립틴	보글리보스
시타글립틴	미글리톨
시타글립틴	엑세나티드
시타글립틴	리라글루티드
시타글립틴	타스포글루티드
시타글립틴	세마글루티드
시타글립틴	알비글루티드
시타글립틴	릭시세나티드
빌다글립틴	그룹 G3 으로부터 선택됨
빌다글립틴	메트포르민
빌다글립틴	피오글리타존
빌다글립틴	로시글리타존
빌다글립틴	글리벤클라미드
빌다글립틴	글리메피리드
빌다글립틴	글리퀴돈
빌다글립틴	나테글리니드

[0273]

빌다글립틴	레파글리니드
빌다글립틴	아카르보스
빌다글립틴	보글리보스
빌다글립틴	미글리톨
빌다글립틴	엑세나티드
빌다글립틴	리라글루티드
빌다글립틴	타스포글루티드
빌다글립틴	세마글루티드
빌다글립틴	알비글루티드
빌다글립틴	릭시세나티드
알로글립틴	그룹 G3 으로부터 선택됨
알로글립틴	메트포르민
알로글립틴	피오글리타존
알로글립틴	로시글리타존
알로글립틴	글리벤클라미드
알로글립틴	글리메피리드
알로글립틴	글리퀴돈
알로글립틴	나테글리니드
알로글립틴	레파글리니드
알로글립틴	아카르보스
알로글립틴	보글리보스
알로글립틴	미글리톨
알로글립틴	엑세나티드
알로글립틴	리라글루티드
알로글립틴	타스포글루티드
알로글립틴	세마글루티드
알로글립틴	알비글루티드
알로글립틴	릭시세나티드
삭사글립틴	그룹 G3 으로부터 선택됨
삭사글립틴	메트포르민
삭사글립틴	피오글리타존
삭사글립틴	로시글리타존

[0274]

삭사글립틴	글리벤클라미드
삭사글립틴	글리메피리드
삭사글립틴	글리퀴돈
삭사글립틴	나테글리니드
삭사글립틴	레파글리니드
삭사글립틴	아카르보스
삭사글립틴	보글리보스
삭사글립틴	미글리톨
삭사글립틴	엑세나티드
삭사글립틴	리라글루티드
삭사글립틴	타스포글루티드
삭사글립틴	세마글루티드
삭사글립틴	알비글루티드
삭사글립틴	릭시세나티드
카르메글립틴	그룹 G3 으로부터 선택됨
카르메글립틴	메트포르민
카르메글립틴	피오글리타존
카르메글립틴	로시글리타존
카르메글립틴	글리벤클라미드
카르메글립틴	글리메피리드
카르메글립틴	글리퀴돈
카르메글립틴	나테글리니드
카르메글립틴	레파글리니드
카르메글립틴	아카르보스
카르메글립틴	보글리보스
카르메글립틴	미글리톨
카르메글립틴	엑세나티드
카르메글립틴	리라글루티드
카르메글립틴	타스포글루티드
카르메글립틴	세마글루티드
카르메글립틴	알비글루티드
카르메글립틴	릭시세나티드

[0275]

멜로글립틴	그룹 G3 으로부터 선택됨
멜로글립틴	메트포르민
멜로글립틴	피오글리타존
멜로글립틴	로시글리타존
멜로글립틴	글리벤클라미드
멜로글립틴	글리메피리드
멜로글립틴	글리퀴돈
멜로글립틴	나테글리니드
멜로글립틴	레파글리니드
멜로글립틴	아카르보스
멜로글립틴	보글리보스
멜로글립틴	미글리톨
멜로글립틴	엑세나티드
멜로글립틴	리라글루티드
멜로글립틴	타스포글루티드
멜로글립틴	세마글루티드
멜로글립틴	알비글루티드
멜로글립틴	릭시세나티드
고소글립틴	그룹 G3 으로부터 선택됨
고소글립틴	메트포르민
고소글립틴	피오글리타존
고소글립틴	로시글리타존
고소글립틴	글리벤클라미드
고소글립틴	글리메피리드
고소글립틴	글리퀴돈
고소글립틴	나테글리니드
고소글립틴	레파글리니드
고소글립틴	아카르보스
고소글립틴	보글리보스
고소글립틴	미글리톨
고소글립틴	엑세나티드
고소글립틴	리라글루티드

[0276]

고소글립틴	타스포글루티드
고소글립틴	세마글루티드
고소글립틴	알비글루티드
고소글립틴	릭시세나티드
테넬리글립틴	그룹 G3 으로부터 선택됨
테넬리글립틴	메트포르민
테넬리글립틴	피오글리타존
테넬리글립틴	로시글리타존
테넬리글립틴	글리벤클라미드
테넬리글립틴	글리메피리드
테넬리글립틴	글리퀴돈
테넬리글립틴	나테글리니드
테넬리글립틴	레파글리니드
테넬리글립틴	아카르보스
테넬리글립틴	보글리보스
테넬리글립틴	미글리톨
테넬리글립틴	엑세나티드
테넬리글립틴	리라글루티드
테넬리글립틴	타스포글루티드
테넬리글립틴	세마글루티드
테넬리글립틴	알비글루티드
테넬리글립틴	릭시세나티드
두토글립틴	그룹 G3 으로부터 선택됨
두토글립틴	메트포르민
두토글립틴	피오글리타존
두토글립틴	로시글리타존
두토글립틴	글리벤클라미드
두토글립틴	글리메피리드
두토글립틴	글리퀴돈
두토글립틴	나테글리니드
두토글립틴	레파글리니드
두토글립틴	아카르보스

[0277]

두토글립틴	보글리보스
두토글립틴	미글리톨
두토글립틴	엑세나티드
두토글립틴	리라글루티드
두토글립틴	타스포글루티드
두토글립틴	세마글루티드
두토글립틴	알비글루티드
두토글립틴	릭시세나티드

[0278]

[0279] 특정 양태(양태 E2)에서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물, 병용물, 방법 및 용도는, DPP-4 억제제가 리나글립틴인 병용물에 관한 것이다. 양태 E2에 따르면, 제2 당뇨병 치료제는 바람직하게는 표 2의 항들에 따라 선택된다.

표 2

양태	제 2 당뇨병 치료제
E2.1	그룹 G3 으로부터 선택됨
E2.2	메트포르민
E2.3	피오글리타존
E2.4	로시글리타존
E2.5	글리벤클라미드
E2.6	글리메피리드
E2.7	글리퀴돈
E2.8	나테글리니드
E2.9	레파글리니드
E2.10	아카르보스
E2.11	보글리보스
E2.12	미글리톨
E2.13	엑세나티드
E2.14	리라글루티드
E2.15	타스포글루티드
E2.16	세마글루티드
E2.17	알비글루티드
E2.18	릭시세나티드

[0280]

[0281] 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제 및 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제의 병용물은, DPP-4 억제제 또는 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제 중 어느 하나만을 사용한 단일요법, 예를 들면 메트포르민 단일요법, 또는 제2 당뇨병 치료제와 제3 당뇨병 치료제를 사용한 이중 요법에 비해, 당 조절, 특히 후술된 바와 같은 환자에서 당 조절을 개선시키는 것을 발견할 수 있다. 또한, 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제 및 제3 당뇨병 치료제의 삼중 병용물은 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제 중의 하나와 DPP-4 억제제를 사용하거나 제2 당뇨병 치료제와 제3 당뇨병 치료제를 사용한 병용 요법에 비해, 당 조절, 특히 후술된 바와 같은 환자에서 당 조절을 개선시키는 것을 발견할 수 있다. 상기 개선된 당 조절은 혈당 저하의 증가 및 HbA1c 감소의 증가로서 측정된다. 환자, 특히 후술된 바와 같은 환자의 단일요법의 경우, 통상적으로는 약물을 특정 최고 용량 이상으로 투여함으로써 당 조절을 현저하게 더 개선시킬 수가 없다. 또한, 최고 용량을 사용하여 장기간 치료하는 것은 잠재적 부작용 면에서 바람직하지 않을 수 있다. 따라서, DPP-4 억제제 또는 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제 중의 어느 하나만을 사용하는 단일요법을 통해서는 모든 환자에서 만족스러운 당 조절을 달성할 수 없다. 단일요법이 충분한 당 조절을 제공하지 못하는 경우, 이중 요법이 필요해질 수 있다. DPP-4 억제제, 제2 당뇨병 치료제 및 제3 당뇨병 치료제로부터 선택된 2가지 제제를 사용하는 병용 요법으로도 모든 환자에서 및/또는 장시간에 걸쳐 완전한 당 조절을 수득할 수 없다. 이중 요법이 완전한 당 조절을 제공하지 못하는 경우, 삼중 요법이 필요해질 수 있다. 이러한 불충분한 당 조절을 갖는 환자에서는 당뇨병 진행이 지속될 수 있고, 대혈관 합병증과 같은 당뇨병 관련 합병증이 일어날 수 있다. 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물 및 방법은, 예를 들면 이중 병용 요법 또는 삼중 병용 요법의 경우, 각각, 병용 파트너들 중 하나만을 사용한 단일요법 또는 2가지를 사용한 이중 요법에 비해, 더 많은 수의 환자에 대해 및 더 장시간의 치료학적 처치에 대해 HbA1c 값을 원하는 목적 범위, 예를 들면 < 7% 및 바람직하게는 < 6.5%로 감소시킬 수 있다.

[0282] 또한, 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제 및 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제의 병용물은, DPP-4 억제제 또는 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제 중의 어느 하나 또는 심지어 상기 활성 성분들 중의 2개 또는 3개의 용량을 감소시킬 수 있음을 발견할 수 있다. 용량 감소는, 반대의 경우 상기 활성 성분들 중의 하나 이상을 더 높은 용량으로 사용한 요법에서의 부작용, 특히 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제에 의해 유발된 부작용에 잠재적으로 시달리게 될 환자에 대해 유익하다. 따라서, 본 발명에 따르는 약제학적 병용물 및 방법은, 더 적은 부작용을 나타냄으로써 치료를 더 잘 견디게 하고 치료에 대한 환자 순응도를 개선

시킬 수 있다.

[0283] 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제는, 활성 GLP-1 수준의 증가를 통해, 환자의 글루카곤 분비를 감소시킬 수 있다. 따라서, 이는 간의 당 생성을 제한할 것이다. 또한, DPP-4 억제제에 의해 일어난 활성 GLP-1 수준의 증가는 베타-세포 재생 및 신생에 유리한 영향을 미칠 것이다. DPP-4 억제제의 이러한 모든 특징들 때문에 본 발명의 약제학적 조성물 또는 병용물 또는 방법은 매우 유용하고 치료학적으로 적절하게 될 수 있다.

[0284] 본 발명이 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자를 언급할 때, 이는 주로 사람에서의 치료 및 예방에 관한 것이지만, 약제학적 조성물은 포유동물에서의 수의학에서도 상응하게 사용될 수 있다. 본 발명의 범위 내에서, 성인 환자는 바람직하게는 18세 이상 연령의 사람이다. 또한, 본 발명의 범위 내에서, 환자는 청소년기의 사람, 즉 10 내지 18세 미만 연령, 바람직하게는 13 내지 18세 미만 연령의 사람이다.

[0285] 본 발명의 양태에서, 본 발명에 따르는 치료 또는 예방은 과체중 및 비만, 특히 I종 비만, II종 비만, III종 비만, 내장 비만 및 복부 비만으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 상태를 진단받은, 상기 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자들에 적합하다. 또한, 본 발명에 따르는 치료 또는 예방은 유리하게는, 체중 증가가 금기되어 있는 환자들에 적합하다. 치료시의 임의의 체중 증가 효과, 예를 들면 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제의 투여로 인한 체중 증가 효과는 이에 의해 약화되거나 심지어 방지될 수 있다.

[0286] 본 발명의 추가의 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물 또는 병용물은, 특히 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈(HbA1c)의 감소의 관점에서 당 조절에 대해 매우 양호한 효능을 나타낸다. 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물을 투여함으로써, 바람직하게는 1.0% 이상, 더욱 바람직하게는 2.0% 이상, 특히 더 바람직하게는 3.0% 이상의 HbA1c의 감소를 달성할 수 있고, 상기 감소는 특히 1.0% 내지 3.0% 범위 내이다.

[0287] 추가로, 본 발명에 따르는 방법 및/또는 용도는 다음의 상태들 중의 하나, 둘 또는 그 이상을 나타내는 환자들에게 유리하게 적용될 수 있다:

[0288] (a) 110㎎/dℓ 초과 또는 100㎎/dℓ 초과, 특히 125㎎/dℓ 초과의 공복 혈당 또는 혈청 당 농도,

[0289] (b) 140㎎/dℓ 이상의 식후 혈장 당,

[0290] (c) 6.5% 이상, 특히 7.0% 이상, 특히 7.5% 이상, 더욱 특히는 8.0% 이상의 HbA1c 값.

[0291] 본 발명은 또한 2형 당뇨병을 갖거나 당뇨병 전단계의 초기 징후를 나타내는 환자에서 당 조절을 개선하기 위한 약제학적 조성물 또는 병용물의 용도를 기재한다. 따라서, 본 발명은 당뇨병 예방을 또한 포함한다. 따라서, 앞서 언급된 당뇨병 전단계의 징후가 나타나자 마자 당 조절 개선을 위해 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물을 사용하는 경우, 현증 2형 당뇨병의 발병이 지연되거나 예방될 수 있다.

[0292] 추가로, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물은 인슐린 의존성을 갖는 환자, 즉 인슐린, 또는 인슐린 유도체, 또는 인슐린 대체물, 또는 인슐린 또는 이의 유도체 또는 대체물을 포함하는 제형으로 치료되거나 또는 치료될 것이거나 치료가 필요한 환자의 치료에 특히 적합하다. 상기 환자로는 2형 당뇨병 환자 및 1형 당뇨병 환자가 포함된다.

[0293] 따라서, 본 발명의 양태에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를, 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소를 필요로 하는 환자에게, 예를 들면 병용 투여함을 특징으로 하는, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성, 대사 증후군 및/또는 2형 당뇨병 또는 1형 당뇨병을 진단받은 환자에서 당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법이 제공된다.

[0294] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 2형 당뇨병이 있는 환자, 특히 성인 환자에서 식이와 운동에 대한 부가요법으로서의 당 조절 개선 방법이 제공된다.

[0295] 별도의 언급이 없다면, 본 발명의 의미 내에서 환자는 약물 초치료 환자 및/또는 사전에 약물 치료된 환자, 예를 들면 하나 이상의 통상의 경구 및/또는 비경구용 당뇨병 치료 약물로 치료된 환자를 포함할 수 있다. 따라서, 별도의 언급이 없다면, 본 발명의 의미 내에서 병용 요법은 초기 병용 요법, 대체 및/또는 추가 병용 요법을 포함할 수 있다.

[0296] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물을 사용함으로써, 불충분한 당 조절을 갖는 환자, 특히 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제 또는 제2 당뇨병 치료제와 제3 당뇨병 치료제의 병용물을 이용한 치료에도

불구하고, 예를 들면, 메트포르민 또는 메트포르민과 제3 당뇨병 치료제의 병용물을 이용한 최대 허용량의 경구 단일요법에도 불구하고 불충분한 당 조절을 갖는 환자에서도 당 조절의 개선이 달성될 수 있음을 발견할 수 있다.

[0297] 따라서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물을 사용함으로써, 메트포르민, 티아졸리딘디온(예를 들면, 피오글리타존) 또는 설포닐우레아를 이용한 최대 허용량의 경구 단일요법, 또는 메트포르민과 설포닐우레아, 메트포르민과 티아졸리딘디온(예를 들면, 피오글리타존) 또는 티아졸리딘디온(예를 들면, 피오글리타존)과 설포닐우레아를 이용한 최대 허용량의 경구 병용 요법에도 불구하고 불충분한 당 조절을 갖는 환자에서도 당 조절의 개선이 달성될 수 있음을 발견할 수 있다.

[0298] 또한, 본 발명에 따르는 병용물을 사용함으로써, 불충분한 당 조절을 갖는 환자, 특히 DPP-4 억제제 또는 DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제의 병용물을 이용한 치료에도 불구하고, 예를 들면, DPP-4 억제제를 이용한 최대 허용량의 경구 단일요법 또는 DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제의 이중 병용물을 이용한 치료에도 불구하고 불충분한 당 조절을 갖는 환자에서도 당 조절의 개선이 달성될 수 있음을 발견할 수 있다.

[0299] 메트포르민에 관한 최대 허용량은, 예를 들면 1일 2000㎎ 또는 1일 1500㎎(예를 들면, 아시아 국가들에서) 또는 1일 3회 850㎎ 또는 이의 임의의 동등량이다. 시타글립틴에 관한 최대 허용량은, 예를 들면 1일 1회 100㎎ 또는 이의 임의의 동등량이다.

[0300] 따라서, 본 발명에 따르는 방법 및/또는 용도는 다음의 상태들 중의 하나, 둘 또는 그 이상을 나타내는 환자들에게 적용될 수 있다:

[0301] (a) 식이와 운동만을 행한, 불충분한 당 조절,

[0302] (b) 메트포르민을 이용한 경구 단일요법에도 불구하고, 특히 최대 허용량의 메트포르민을 이용한 경구 단일요법에도 불구하고 나타난, 불충분한 당 조절,

[0303] (c) 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제를 이용한 경구 단일요법에도 불구하고, 특히 최대 허용량의 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제를 이용한 경구 단일요법에도 불구하고 나타난, 불충분한 당 조절,

[0304] (d) 제2 당뇨병 치료제 및 제3 당뇨병 치료제의 그룹으로부터 선택된 2가지 제제를 이용한 병용 요법에도 불구하고 나타난, 불충분한 당 조절,

[0305] (e) 티아졸리딘디온을 이용한 경구 단일요법에도 불구하고, 특히 최대 허용량의 티아졸리딘디온(예를 들면, 피오글리타존)을 이용한 경구 단일요법에도 불구하고 나타난, 불충분한 당 조절,

[0306] (f) 설포닐우레아를 이용한 경구 단일요법에도 불구하고, 특히 최대 허용량의 설포닐우레아를 이용한 경구 단일요법에도 불구하고 나타난, 불충분한 당 조절,

[0307] (g) 메트포르민, 티아졸리딘디온(예를 들면, 피오글리타존) 및 설포닐우레아로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2가지 약제를 이용한 병용 요법에도 불구하고, 예를 들면 메트포르민/피오글리타존, 메트포르민/설포닐우레아 및 설포닐우레아/피오글리타존으로부터 선택된 이중 병용물을 이용한 병용 요법에도 불구하고 나타난, 불충분한 당 조절.

[0308] 본 발명에 따르는 방법 및/또는 용도는 또한 다음의 상태들 중의 하나 이상을 나타내는 환자들에게 적용될 수 있다:

[0309] (h) (예를 들면, 추가의 통상의 경구용 당뇨병 치료 약물을 사용하거나 사용하지 않은) 인슐린 요법에도 불구하고 나타난, 불충분한 당 조절,

[0310] (i) 인슐린과 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제를 이용한 병용 요법에도 불구하고, 특히 인슐린과 최대 허용량의 메트포르민, 티아졸리딘디온(예를 들면, 피오글리타존) 또는 설포닐우레아를 이용한 병용 요법에도 불구하고, 예를 들면 메트포르민/인슐린, 설포닐우레아/인슐린 및 피오글리타존/인슐린으로부터 선택된 이중 병용물을 이용한 병용 요법에도 불구하고 나타난, 불충분한 당 조절.

[0311] 본 발명에 따르는 이중 또는 삼중 병용 방법 및/또는 용도는 또한 다음의 상태 (j) 또는 (k)를 나타내는 환자들에게 각각 적용될 수 있다:

[0312] (j) DPP-4 억제제를 이용한 경구 단일요법에도 불구하고, 특히 최대 허용량의 DPP-4 억제제를 이용한 경구 단일

요법에도 불구하고 나타난, 불충분한 당 조절,

[0313] (k) DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제를 이용한 경구 병용 요법에도 불구하고, 특히 상기 병용 파트너들 중 적어도 하나의 최대 허용량에서의 경구 이중 요법에도 불구하고 나타난, 불충분한 당 조절.

[0314] 본 발명의 하나의 양태에서, 약제학적 조성물 또는 병용물은 다음의 상태들 중의 하나 이상을 진단받은 환자들을 치료하는 데 특히 적합하다:

[0315] - 인슐린 저항성,

[0316] - 고인슐린혈증,

[0317] - 당뇨병 전단계,

[0318] - 2형 당뇨병, 특히 후기 단계 2형 당뇨병,

[0319] - 1형 당뇨병.

[0320] 추가로, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물은 다음의 상태들 중의 하나 이상을 진단받은 환자들을 치료하는 데 특히 적합하다:

[0321] (a) 비만(I종, II종 및/또는 III종 비만 포함), 내장 비만 및/또는 복부 비만,

[0322] (b) 트리글리세라이드 혈중 농도 ≥ 150㎎/dℓ,

[0323] (c) HDL-콜레스테롤 혈중 농도: 여성 환자의 경우 < 40㎎/dℓ, 남성 환자의 경우 < 50㎎/dℓ,

[0324] (d) 수축기 혈압 ≥ 130㎜Hg 및 확장기 혈압 ≥ 85㎜Hg,

[0325] (e) 공복 혈당 수준 ≥ 110㎎/dℓ 또는 ≥ 100㎎/dℓ.

[0326] 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군을 진단받은 환자는 심혈관 질환, 예를 들면 심근 경색증, 관동맥 심장 질환, 심부전, 혈전색전증 진행의 위험이 증가하는 것으로 사료된다. 본 발명에 따르는 당 조절은 심혈관 위험의 감소를 유도할 수 있다.

[0327] 추가로, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 및 방법은 장기 이식 후의 환자, 특히 다음의 상태들 중의 하나 이상을 진단받은 환자들을 치료하는 데 특히 적합하다:

[0328] (a) 고령, 특히 50세 이상의 나이,

[0329] (b) 남성,

[0330] (c) 과체중, 비만(I종, II종 및/또는 III종 비만 포함), 내장 비만 및/또는 복부 비만,

[0331] (d) 이식 전 당뇨병,

[0332] (e) 면역억제 요법.

[0333] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물은, 특히 이 중의 DPP-4 억제제 때문에, 양호한 안전성 프로파일을 나타낸다. 따라서, 본 발명에 따르는 치료 또는 예방은, 또 다른 당뇨병 치료 약물, 예를 들면, 메트포르민을 사용한 단일요법이 금기되는 환자 및/또는 치료적 용량에서 이러한 약에 대해 불내성을 갖는 환자에게 적용될 수 있다. 특히, 본 발명에 따르는 치료 또는 예방은 신부전 또는 신장 질환, 심장 질환, 심부전, 간 질환, 폐 질환, 이화 상태 및/또는 락트산증의 장애들 중의 하나 이상에 대한 위험 증가를 나타내거나 상기 위험 증가를 갖는 환자, 또는 임신 중이거나 수유 중인 여성 환자에 유리하게 적용될 수 있다.

[0334] 추가로, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물의 투여는 저혈당증 위험을 전혀 나타내지 않거나 적게 나타낸다는 것을 발견할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따르는 치료 또는 예방은 저혈당증 위험 증가를 나타내거나 상기 위험 증가를 갖는 환자에도 유리하게 적용될 수 있다.

[0335] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물은 상술 및 후술된 바와 같은 질환 및/또는 상태의 장기간의 치료 또는 예방, 특히 2형 당뇨병 환자의 장기간의 당 조절에 특히 적합하다.

[0336] 상기 및 하기 사용된 바와 같은 용어 "장기간"은 12주 초과, 바람직하게는 25주 초과, 더욱 바람직하게 1년 초

과의 기간 내의 환자의 치료 또는 투여를 나타낸다.

[0337] 따라서, 본 발명의 특정 양태는 2형 당뇨병 환자, 특히 후기 단계 2형 당뇨병 환자, 특히 과체중, 비만(I종, II종 및/또는 III종 비만 포함), 내장 비만 및/또는 복부 비만을 추가적으로 진단받은 환자에서의 당 조절 개선, 특히 장기간의 당 조절 개선을 위한 요법, 바람직하게는 경구 요법을 위한 방법을 제공한다.

[0338] 앞서 언급된 효과들은, DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 예를 들면 하나의 단일 제형 또는 2 또는 3개의 개별 제형으로 동시에 함께 투여하는 경우, 및/또는 예를 들면 이들을 2 또는 3개의 개별 제형으로 순차적으로 교대 투여하는 경우 둘 다에서 관찰된다.

[0339] 본 발명 내에서, 병용 또는 병합 사용은 상기 성분들을 개별적으로, 순차적으로, 동시에, 공동으로, 순서대로 시차를 두어, 또는 교대로 투여하는 것을 예상하는 것으로 이해된다. DPP-4 억제제와 기타 활성 물질(들)은 단일 투여형으로 또는 각각 개별 투여형으로 투여될 수 있음을 알 것이다.

[0340] 본 문맥에서, "병용" 또는 "병용된"은 본 발명의 의미 내에서 고정 및 비-고정 형태 및 용도를 또한 비제한적으로 포함한다.

[0341] 환자에게 투여되는 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 양 및 본 발명에 따르는 치료 또는 예방에 사용하는 데 필요한 양은 투여 경로, 치료 또는 예방이 필요한 상태의 성질 및 중증도, 환자의 연령, 체중 및 상태, 동시 사용되는 약제에 따라 달라지며, 궁극적으로는 주치의의 재량에 따르는 것으로 이해된다. 그러나, 일반적으로, 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제 및 임의로 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제는, 이들의 투여에 의해 치료 대상 환자의 당 조절이 개선되기에 충분한 양으로 약제학적 조성물, 병용물 또는 투여형에 포함된다.

[0342] 이하, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 및 방법 및 용도에 사용되는 DPP-4 억제제, 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제의 양의 바람직한 범위를 설명한다. 이들 범위는 성인 환자, 특히 사람, 예를 들면 체중 약 70㎏의 사람에 대해 1일 투여되는 양을 말하며, 1일 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 투여에 대해 및 기타 투여 경로 및 환자의 연령에 대해 상응하게 조정될 수 있다. 투여량 및 함량 범위는 개개의 활성 성분에 대해 산출된다. 유리하게는, 본 발명에 따르는 병용 요법은 단일요법에서 또는 통상의 치료법에서 사용되는 개별적인 DPP-4 억제제 및/또는 개별적인 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제의 양보다 더 낮은 투여량을 사용함으로써, 이들 제제가 단일요법으로서 사용되는 경우에 초래되는 가능한 독성 및 부작용을 방지한다.

[0343] 본 발명의 범위 내에서, 약제학적 조성물 또는 병용물은 바람직하게는 경구 투여된다. 기타의 투여 형태도 가능하며, 이는 아래에 설명된다. 바람직하게, DPP-4 억제제 및/또는 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제를 포함하는 하나 이상의 투여형은 경구용이거나 또는 통상적으로 널리 공지되어 있다.

[0344] 일반적으로, 본 발명의 병용물, 병용 방법 또는 병합 사용에서의 DPP-4 억제제의 양은 바람직하게는 상기 DPP-4 억제제를 사용하는 단일요법에서 통상적으로 권장되는 양의 1/5 내지 1/1 범위이다.

[0345] 경구 투여되는 경우 리나글립틴의 바람직한 투여량 범위는 1일 0.5㎎ 내지 10㎎, 바람직하게는 2.5㎎ 내지 10㎎, 가장 바람직하게는 1일 1㎎ 내지 5㎎이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 0.5 내지 10㎎, 특히 1 내지 5㎎이다. 특정 투여량 강도의 예는 1㎎, 2.5㎎, 5㎎ 또는 10㎎이다. 활성 성분의 투여는 1일 3회 이하, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회 수행될 수 있다. 리나글립틴을 위한 적합한 제형은 출원 WO 제2007/128724호에 기재된 제형들일 수 있으며, 상기 출원의 기재 내용은 그 전문이 본 명세서에 참조로 인용된다.

[0346] 리나글립틴/메트포르민의 이중 병용물의 통상의 용량 강도는 2.5/500㎎, 2.5/850㎎ 및 2.5/1000㎎이며, 이는 1일 1 내지 3회, 특히 1일 2회 투여될 수 있다.

[0347] 경구 투여되는 경우 시타글립틴의 바람직한 투여량 범위는 1일 10 내지 200㎎, 특히 25 내지 150㎎이다. 시타글립틴의 권장량은 활성 부분(유리 염기 무수물)에 대해 산출시 1일 1회 100㎎ 또는 1일 2회 50㎎이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 10 내지 150㎎, 특히 25 내지 100㎎이다. 예를 들면 25㎎, 50㎎, 75㎎ 또는 100㎎이다. 활성 성분의 투여는 1일 3회 이하, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회 수행될 수 있다. 동등량의 시타글립틴 염, 특히 시타글립틴 포스페이트 일수화물을 이에 상응하게 산출할 수 있다. 신부전 환자에게는 바람직하게는 조절된 투여량, 예를 들면 25 내지 50㎎의 시타글립틴이 사용된다. 시타글립틴/메트포르민의 이중 병용물의 통상의 용량 강도는 50/500㎎ 및 50/1000㎎이다.

[0348] 경구 투여되는 경우 빌다글립틴의 바람직한 투여량 범위는 1일 10 내지 150㎎, 특히 1일 25 내지 150㎎, 25 내지 100㎎ 또는 25 내지 50㎎ 또는 50 내지 100㎎이다. 예를 들면, 빌다글립틴의 1일 투여량은 50㎎ 또는 100㎎

이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 10 내지 150mg, 특히 25 내지 100mg이다. 예를 들면 25mg, 50mg, 75mg 또는 100mg이다. 활성 성분의 투여는 1일 3회 이하, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회 수행될 수 있다. 빌다글립틴/메트포르민의 이중 병용물의 통상의 용량 강도는 50/850mg 및 50/1000mg이다.

[0349] 경구 투여되는 경우 알로글립틴의 바람직한 투여량 범위는 1일 5 내지 250mg, 특히 1일 10 내지 150mg이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 5 내지 150mg, 특히 10 내지 100mg이다. 예를 들면 10mg, 12.5mg, 20mg, 25mg, 50mg, 75mg 및 100mg이다. 활성 성분의 투여는 1일 3회 이하, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회 수행될 수 있다.

[0350] 경구 투여되는 경우 삭사글립틴의 바람직한 투여량 범위는 1일 2.5 내지 100mg, 특히 1일 2.5 내지 50mg이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 2.5 내지 100mg, 특히 2.5 내지 50mg이다. 예를 들면 2.5mg, 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg 및 100mg이다. 활성 성분의 투여는 1일 3회 이하, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회 수행될 수 있다. 삭사글립틴/메트포르민의 이중 병용물의 통상의 용량 강도는 2.5/500mg 및 2.5/1000mg이다.

[0351] 경구 투여되는 경우 두토글립틴의 바람직한 투여량 범위는 1일 50 내지 400mg, 특히 1일 100 내지 400mg이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 50 내지 400mg이다. 예를 들면 50mg, 100mg, 200mg, 300mg 및 400mg이다. 활성 성분의 투여는 1일 3회 이하, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회 수행될 수 있다.

[0352] 본 발명의 DPP-4 억제제의 특정 양태는, 낮은 용량 수준, 예를 들면, 환자 1명당 1일 < 100mg 또는 < 70mg, 바람직하게는 환자 1명당 1일 < 50mg, 더욱 바람직하게는 < 30mg 또는 < 20mg, 특히 더 바람직하게는 1 내지 10mg (필요한 경우, 동일한 크기를 가질 수 있는 1개 내지 4개의 단일 용량, 특히 1개 또는 2개의 단일 용량으로 나뉨), 특히 1 내지 5mg(더욱 특히는 5mg)의 용량 수준에서, 음식과 함께 또는 음식 없이, 우세하게는 1일 1회, 더욱 우세하게는 하루 중 임의의 때에 1일 1회 경구 투여되는 경우, 치료적으로 효과적인 경구 투여용 DPP-4 억제제에 관한 것이다. 따라서, 예를 들면, 경구 1일 용량 5mg의 BI 1356은 음식과 함께 또는 음식 없이 하루 중 임의의 때에 1일 1회 투여 계획으로(즉, 5mg BI 1356 1일 1회) 또는 1일 2회 투여 계획으로(즉, 2.5mg BI 1356 1일 2회) 제공될 수 있다.

[0353] 일반적으로, 본 발명의 병용물, 병용 방법 및/또는 병합 사용에서 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제의 양은 바람직하게는 상기 당뇨병 치료제를 사용하는 단일요법에서 통상적으로 권장되는 양의 1/5 내지 1/1 범위이다. 개별적인 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제를 단일요법에 비해 더 낮은 투여량으로 사용함으로써, 이들 제제가 단일요법으로서 사용되는 경우에 초래되는 가능한 독성 및 부작용을 방지할 수 있다.

[0354] 경구 투여되는 경우 메트포르민의 바람직한 투여량 범위는 1일 250 내지 3000mg, 특히 500 내지 2000mg이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 각각 250 내지 1000mg, 특히 500 내지 1000mg, 또는 250 내지 850mg이다. 예를 들면, 500mg, 750mg, 850mg 또는 1000mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회 또는 3회이다. 예를 들면 500mg, 750mg 및 850mg의 양은 바람직하게는 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 투여를 필요로 하며, 1000mg의 양은 바람직하게는 1일 1회 또는 1일 2회 투여를 필요로 한다. 특정한 제어 방출성 또는 지속 방출성 제형은 1일 1회 투여를 가능케 한다. 메트포르민은 예를 들면 상품명 GLUCOPHAGE™, GLUCOPHAGE-D™ 또는 GLUCOPHAGE-XR™로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.

[0355] 경구 투여되는 경우 피오글리타존의 바람직한 투여량 범위는 1일 5 내지 50mg이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 각각 5 내지 50mg, 10 내지 45mg, 및 15 내지 45mg이다. 예를 들면, 15mg, 30mg 또는 45mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회 또는 2회, 특히 1일 1회이다. 피오글리타존은 예를 들면 상품명 ACTOS™로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.

[0356] 경구 투여되는 경우 로시글리타존의 바람직한 투여량 범위는 1일 1mg 내지 10mg이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 1 내지 10mg, 2 내지 8mg, 4 내지 8mg, 및 1 내지 4mg이다. 예를 들면, 1mg, 2mg, 4mg 또는 8mg이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회 또는 2회이다. 바람직하게는, 투여량은 1일 8mg을 초과하지 않아야 한다. 로시글리타존은 예를 들면 상품명 AVANDIA™로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.

[0357] 경구 투여되는 경우 티아졸리딘디온(상술된 바와 같은 피오글리타존 또는 로시글리타존 제외)의 바람직한 투여량 범위는 1일 2 내지 100mg이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 각각 2 내지 100mg, 1 내지 50mg, 및 1 내지 33mg이다.

[0358] 경구 투여되는 경우 글리벤클라미드의 바람직한 투여량 범위는 1일 0.5 내지 15mg, 특히 1 내지 10mg이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 0.5 내지 5mg, 특히 1 내지 4mg이다. 예를 들면, 1.0mg, 1.75mg 및

3.5㎎이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회 또는 3회이다. 글리벤클라미드는 예를 들면 상품명 EUGLUCON™로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.

[0359] 경구 투여되는 경우 글리메피리드의 바람직한 투여량 범위는 1일 0.5 내지 10㎎, 특히 1 내지 6㎎이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 0.5 내지 10㎎, 특히 1 내지 6㎎이다. 예를 들면 1㎎, 2㎎, 3㎎, 4㎎ 및 6㎎이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회 또는 3회, 바람직하게는 1일 1회이다. 글리메피리드는 예를 들면 상품명 AMARYL™로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.

[0360] 경구 투여되는 경우 글리퀴돈의 바람직한 투여량 범위는 1일 5 내지 150㎎, 특히 15 내지 120㎎이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 5 내지 120㎎, 특히 5 내지 30㎎이다. 예를 들면, 10㎎, 20㎎ 및 30㎎이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회이다. 글리퀴돈은 예를 들면 상품명 GLURENORM™로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.

[0361] 경구 투여되는 경우 글리보르누리드의 바람직한 투여량 범위는 1일 5 내지 75㎎이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 5 내지 75㎎, 특히 10 내지 50㎎이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회 또는 3회이다.

[0362] 경구 투여되는 경우 글리클라지드의 바람직한 투여량 범위는 1일 20 내지 300㎎, 특히 40 내지 240㎎이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 20 내지 240㎎, 특히 20 내지 80㎎이다. 예를 들면, 20㎎, 30㎎, 40㎎ 및 50㎎이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회 또는 3회이다.

[0363] 경구 투여되는 경우 글리속세피드의 바람직한 투여량 범위는 1일 1 내지 20㎎, 특히 1 내지 16㎎이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 1 내지 8㎎, 특히 1 내지 4㎎이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회이다.

[0364] 경구 투여되는 경우 톨부타미드의 바람직한 투여량 범위는 1일 100 내지 3000㎎, 바람직하게는 500 내지 2000㎎이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 100 내지 1000㎎이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회 또는 2회이다.

[0365] 경구 투여되는 경우 글리피지드의 바람직한 투여량 범위는 1일 1 내지 50㎎, 특히 2.5 내지 40㎎이다. 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 각각 1 내지 50㎎, 0.5 내지 25㎎, 및 0.3 내지 17㎎이다.

[0366] 경구 투여되는 경우 나테글리니드의 바람직한 투여량 범위는 1일 30 내지 500㎎, 특히 60 내지 360㎎이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 30 내지 120㎎이다. 예를 들면, 30㎎, 60㎎ 및 120㎎이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회 또는 3회이다. 나테글리니드는 예를 들면 상품명 STARLIX™로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.

[0367] 경구 투여되는 경우 레파글리니드의 바람직한 투여량 범위는 1일 0.1 내지 16㎎, 특히 0.5 내지 6㎎이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 0.5 내지 4㎎이다. 예를 들면, 0.5㎎, 1㎎, 2㎎ 또는 4㎎이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회이다. 레파글리니드는 예를 들면 상품명 NOVONORM™로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.

[0368] 경구 투여되는 경우 아카르보스의 바람직한 투여량 범위는 1일 50 내지 1000㎎, 특히 50 내지 600㎎이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 50 내지 150㎎이다. 예를 들면, 50㎎ 및 100㎎이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회이다. 아카르보스는 예를 들면 상품명 Glucobay™로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.

[0369] 경구 투여되는 경우 보글리보스의 바람직한 투여량 범위는 1일 100 내지 1000㎎, 특히 200 내지 600㎎이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 50 내지 300㎎이다. 예를 들면, 50㎎, 100㎎, 150㎎, 200㎎ 및 300㎎이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회이다. 보글리보스는 예를 들면 상품명 Basen™ 또는 Voglisan™로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.

[0370] 경구 투여되는 경우 미글리톨의 바람직한 투여량 범위는 1일 25 내지 500㎎, 특히 25 내지 300㎎이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 25 내지 100㎎이다. 예를 들면, 25㎎, 50㎎ 및 100㎎이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회이다. 미글리톨은 예를 들면 상품명 Glyset™로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.

[0371] GLP-1 동족체, 특히 엑세나티드의 바람직한 투여량 범위는 1일 5 내지 30㎍, 특히 5 내지 20㎍이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 5 내지 10㎍이다. 예를 들면, 5㎍ 및 10㎍이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 피하 주사로 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회 수행된다. 엑세나티드는 예를 들면 상품명 Byetta™로 시판되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다. 지속적 작용성의 제형, 바람직하게는 주당 1회 피하 주사하기 위한 지속적 작용성의 제형은 0.1 내지 3.0㎎, 바람직하게는 0.5 내지 2.0㎎의 엑세나티드를 포함한다. 예를 들면, 0.8㎎ 및 2.0㎎이다. 엑세나티드의 지속적 작용성의 제형의 예는 Byetta LAR™이다.

[0372] 리라글루티드의 바람직한 투여량 범위는 1일 0.5 내지 3㎎, 특히 0.5 내지 2㎎이다. 약제학적 조성물 중의 양의 바람직한 범위는 0.5 내지 2㎎이다. 예를 들면, 0.6㎎, 1.2㎎ 및 1.8㎎이다. 바람직하게는, 상기 양의 투여는 피하 주사로 1일 1회 또는 2회 수행된다.

[0373] 본 발명의 약제학적 조성물 및 방법 및 용도에서의 DPP-4 억제제 및 제2 치료제 및/또는 제3 치료제의 양은 상기 제공된 바와 같은 각각의 투여량 범위에 상응한다. 예를 들면, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물, 병용물, 방법 및 용도에서의 바람직한 투여량 범위는 리나글립틴 0.5 내지 10㎎(특히 1 내지 5㎎, 더욱 특히는 2.5㎎ 또는 5㎎)의 양 및/또는 메트포르민 250 내지 1000㎎(특히 500㎎, 850㎎ 또는 1000㎎)의 양이다. 1일 1회 또는 2회의 경구 투여가 바람직하다.

[0374] 본 발명에 따르는 병용 방법 및 병합 사용에서 DPP-4 억제제 및 제2 치료제 및/또는 제3 치료제는 활성 성분들이 동시에, 즉 일제히, 또는 근본적으로 동시에 투여되는 방식, 또는 활성 성분들이 교대로, 즉 먼저 1 또는 2개의 활성 성분이 투여되고 일정 시간 후에 나머지 2 또는 1개의 활성 성분이 투여되는, 즉 3개 활성 성분 중의 2개 이상이 순차적으로 투여되는 방식을 포함하는 병용 방식으로 투여되지만, 이에 제한되지는 않는다. 상기 시간은 30분 내지 12시간 범위일 수 있다. 병용 또는 교대 투여는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회일 수 있다.

[0375] DPP-4 억제제 및 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제의 병용 투여에 관해, 3개 활성 성분 모두는 하나의 단일 투여형, 예를 들면 하나의 정제 또는 캡슐제로 존재할 수 있거나, 활성 성분들 중의 1 또는 2개는 개별 투여형, 예를 들면, 2개의 상이하거나 동일한 투여형으로 존재할 수 있다.

[0376] 이들의 교대 투여에 관해, 활성 성분들 중의 1 또는 2개는 개별 투여형, 예를 들면, 2개의 상이하거나 동일한 투여형으로 존재한다.

[0377] 따라서, 본 발명의 약제학적 병용물은 DPP-4 억제제 및 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 포함하는 단일 투여형으로서 존재할 수 있다. 또는, 본 발명의 약제학적 병용물은 2개의 개별 투여형으로서 존재할 수 있고, 여기서 하나의 투여형은 DPP-4 억제제를 포함하고 나머지 투여형은 제2 당뇨병 치료제와 임의로 제3 당뇨병 치료제를 포함하거나, 삼중 병용물의 경우, 각각, 하나의 투여형은 DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제를 포함하고 나머지 투여형은 제3 당뇨병 치료제 또는 제2 당뇨병 치료제를 포함한다. 또는, 삼중 병용물의 경우, 본 발명의 약제학적 병용물은 3개의 개별 투여형으로서 존재할 수 있고, 여기서 하나의 투여형은 DPP-4 억제제를 포함하고 제2 투여형은 제2 당뇨병 치료제를 포함하며 제3 투여형은 제3 당뇨병 치료제를 포함한다. 또는, 이중 병용물의 경우, 본 발명의 약제학적 병용물은 2개의 개별 투여형으로서 존재할 수 있고, 여기서 하나의 투여형은 DPP-4 억제제를 포함하고 제2 투여형은 제2 당뇨병 치료제를 포함한다.

[0378] 하나의 활성 성분을 다른 활성 성분(들)보다 더 자주, 예를 들면 하나의 활성 성분을 1일 2회 투여해야 하고 나머지 활성 성분(들)은 예를 들면 1일 1회 투여해야 하는 경우가 생길 수 있다. 따라서, "병용 투여"는, 먼저 모든 활성 성분들을 병용 투여하고 일정 시간 후에 하나의 활성 성분을 다시 투여하거나, 또는 이와는 반대로 투여하는 투여 계획도 포함한다.

[0379] 따라서, 본 발명은 하나의 투여형이 DPP-4 억제제 및 제2 치료제 및 임의로 제3 치료제를 포함하고 나머지 투여형이 제2 치료제 및/또는 제3 치료제만을 포함하는 개별 투여형으로 존재하는 약제학적 병용물을 또한 포함한다.

[0380] 따라서, 본 발명은 또한 활성 성분들을 개별적으로, 순차적으로, 동시에, 공동으로, 교대로, 또는 순서대로 시차를 두어 투여하기 위한 약제학적 조성물 또는 병용물을 포함한다.

[0381] 개별 또는 다중 투여형으로서, 바람직하게는 부재 키트(kit of parts)로서 존재하는 약제학적 조성물은 환자 개개인의 치료학적 요구에 융통성 있게 부합하는 병용 요법에 유용하다.

[0382] 제1 양태에 따르면, 부재 키트는,

[0383] (a) DPP-4 억제제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 투여형을 함유한 제1 용기,

[0384] (b) 제2 당뇨병 치료제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 투여형을 함유한 제2 용기 및

[0385] (c) 제3 당뇨병 치료제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 투여형을 함유한 제3 용기

[0386] 를 포함한다.

[0387] 제2 양태에 따르면, 부재 키트는,

[0388] (a) DPP-4 억제제 및 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 투여형을 함유한 제1 용기 및

[0389] (b) 각각 제3 당뇨병 치료제 또는 제2 당뇨병 치료제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 투여형을 함유한 제2 용기

[0390] 를 포함한다.

[0391] 제3 양태에 따르면, 부재 키트는,

[0392] (a) DPP-4 억제제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 투여형을 함유한 제1 용기 및

[0393] (b) 제2 당뇨병 치료제 및 제3 당뇨병 치료제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 투여형을 함유한 제2 용기

[0394] 를 포함한다.

[0395] 본 발명의 추가의 측면은, 본 발명에 따르는 개별 투여형으로서 존재하는 약제학적 병용물, 및 상기 개별 투여형의 병용 투여에 대한 설명서를 포함하는 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함하는 제품(manufacture)이다.

[0396] 제1 양태에 따르면, 제품은 (a) 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제를 포함하는 약제학적 조성물 및 (b) 상기 약제가 본 발명에 따르는 제2 당뇨병 치료제를 포함한 약제와 함께 또는 본 발명에 따르는 제2 당뇨병 치료제와 제3 당뇨병 치료제를 포함한 고정된 또는 유리 병용물(예를 들면, 약제)과 함께 예를 들면 병용 투여될 수 있거나 병용 투여되어야 한다는 설명서를 포함하는 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함한다.

[0397] 제2 양태에 따르면, 제품은 (a) 본 발명에 따르는 제2 당뇨병 치료제 및 (b) 상기 약제가 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제를 포함한 약제와 함께 또는 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제와 제3 당뇨병 치료제를 포함한 고정 또는 유리 병용물(예를 들면, 약제)과 함께 예를 들면 병용 투여될 수 있거나 병용 투여되어야 한다는 설명서를 포함하는 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함한다.

[0398] 제3 양태에 따르면, 제품은 (a) 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제를 포함하는 약제학적 조성물 및 (b) 상기 약제가 본 발명에 따르는 제3 당뇨병 치료제를 포함한 약제와 함께 예를 들면 병용 투여될 수 있거나 병용 투여되어야 한다는 설명서를 포함하는 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함한다.

[0399] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 바람직한 용량은 편리하게는 1일 1회 제공될 수 있거나, 예를 들면 1일 2회, 3회 또는 그 이상의 용량으로 적절한 간격으로 투여되는 분리된 용량으로 제공될 수 있다.

[0400] 약제학적 조성물은 액체 또는 고체 형태로 또는 흡입 또는 통기에 의한 투여에 적합한 형태로 경구, 직장, 비강, 국소(구강 및 설하 포함), 경피, 질내 또는 비경구(근육내, 피하 및 정맥내 포함) 투여용으로 제형화될 수 있다. 경구 투여가 바람직하다. 제형은, 적절한 경우, 편리하게는 구별된 용량 단위로 제공될 수 있고, 약제 기술 분야에 널리 공지된 방법들 중의 어느 하나로 제조될 수 있다. 모든 방법들은 활성 성분을 액상 담체 또는 미분된 고체상 담체 또는 이들 둘 다와 같은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합한 후, 필요한 경우, 생성물을 목적하는 제형(formulation)으로 성형하는 단계를 포함한다.

[0401] 약제학적 조성물은 정제, 립제, 미세 립제, 산제, 캡슐제, 당의정, 연질 캡슐제, 환제, 경구 용액제, 시럽제, 건조 시럽제, 씹어먹는 정제, 트로키제, 발포성 정제, 점적제, 현탁제, 속붕해정, 경구용 속분산정 등의 형태로 제형화될 수 있다.

[0402] 약제학적 조성물 및 투여형은 바람직하게는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 바람직한 담체는, 상기 제형의 기타 성분들과 상용 가능하고 이의 수용자에 유해하지 않다는 의미에서 "허용(acceptable)"되어야 한다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예는 당업자에게 공지되어 있다.

[0403] 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 편리하게는, 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는, 연질 젤라틴 캡슐제를 포함하는 캡슐제, 당의정 또는 정제와 같은 분리된 단위로서; 산제 또는 립제로서; 용액제, 현탁제 또는 에멀젼제로서, 예를 들면, 시럽제, 엘릭시르제 또는 자가-유화 전달 시스템(SEDDS)으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약(electuary) 또는 페이스트로서 제공될 수도 있다. 경구 투여용 정제 및 캡슐제는 결합제, 충전제, 윤활제, 붕해제 또는 습윤제와 같은 통상의 부형제를 함유할 수 있다. 정제는 당업계에 널리 공지된 방법에 따라 피복될 수 있다. 경구 액상 제제는, 예를 들면 수성 또는 유성 현탁제, 용액제, 에멀젼제, 시럽제 또는 엘릭시르제의 형태일 수 있거나, 사용 전에 물 또는 기타 적합한 비히클과 함께 구성하기 위한 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 이러한 액상 제제는 현탁 제제, 유화 제제, 비수성 비히클(식용 오일을 포함할 수 있다) 또는 보존제와 같은 통상의 첨가제를 함유할 수 있다.

[0404] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 (예를 들면, 주사, 예를 들면 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한) 비경구 투여용으로 제형화되고, 앰풀, 예비충전식 시린지, 소 용적 주입의 단위 용량 형태로 또는 보존제가 첨가된 다중 용량 용기에 제공될 수 있다. 상기 조성물은 이러한 형태를 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁제, 용액제 또는 에멀젼제로서 취할 수 있으며, 현탁 제제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 통상의 제형화제를 함유할 수 있다. 또는, 활성 성분은 사용전 적합한 비히클, 예를 들면, 멸균 발열성 물질 제거수와 함께 구성하기 위한, 멸균 고체의 무균 단리에 의해 또는 용액으로부터의 동결건조에 의해 수득되는, 분말 형태로 존재할 수 있다.

[0405] 담체가 고체인 직장 투여에 적합한 약제학적 조성물은 가장 바람직하게는 단위 용량 좌제로서 제공된다. 적합한 담체로는 코코아 버터 및 당업계에서 통상적으로 사용되는 기타 재료가 포함되고, 좌제는 편리하게는 활성 화합물(들)을 연질 또는 용융 담체(들)와 혼합한 후 금형 내에서 냉각 및 성형하여 형성할 수 있다.

[0406] 온혈 척추동물, 특히 사람에서의 약제학적 적용을 위해, 본 발명의 화합물은 일반적으로 0.001 내지 100mg/kg (체중), 바람직하게는 0.1 내지 15mg/kg의 투여량으로, 각 경우 1일 1 내지 4회 사용된다. 이 목적을 위해, 임의로 기타 활성 물질들과 병용되는 당해 화합물들은 하나 이상의 통상의 불활성 담체 및/또는 희석제, 예를 들면, 옥수수 전분, 락토오스, 당, 미세결정성 셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 폴리비닐피롤리돈, 시트르산, 타르타르산, 물, 물/에탄올, 물/글리세롤, 물/소르비톨, 물/폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 세틸스테아릴 알코올, 카복시메틸셀룰로오스 또는 경질 지방과 같은 지방 물질 또는 이의 적합한 혼합물과 함께 나정(plain tablet) 또는 피복 정제, 캡슐제, 산제, 현탁액 또는 좌제와 같은 통상의 생약 제제 내에 혼입될 수 있다.

[0407] 따라서, 본 명세서에 정의된 바와 같은 DPP-4 억제제를 포함하는 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 당업계에 기술되어 있는 바와 같은 약제학적으로 허용되는 제형화 부형제를 사용하여 당업자에 의해 제조된다. 상기 부형제의 예로는, 제한 없이, 희석제, 결합제, 담체, 충전제, 윤활제, 유동 촉진제, 결정화 지연제, 붕해제, 가용화제, 착색제, pH 조절제, 계면활성제 및 유화제가 포함된다.

[0408] 양태 A에 따른 화합물에 적합한 희석제의 예로는 셀룰로오스 분말, 인산수소칼슘, 에리트리톨, 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로오스, 만니톨, 프리젤라틴화 전분 또는 크실리톨이 포함된다. 이들 희석제들 중, 만니톨, 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 프리젤라틴화 전분이 강조되어야 한다.

[0409] 양태 A에 따른 화합물에 적합한 윤활제의 예로는 활석, 폴리에틸렌글리콜, 베헨산칼슘, 스테아르산칼슘, 수소화 피마자유 또는 스테아르산마그네슘이 포함된다. 이들 윤활제들 중, 스테아르산마그네슘이 강조되어야 한다.

[0410] 양태 A에 따른 화합물에 적합한 결합제의 예로는 코포비돈(비닐피롤리돈과 기타 비닐 유도체와의 공중합물), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC), 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 프리젤라틴화 전분 또는 저치환된 하이드록시프로필셀룰로오스(L-HPC)가 포함된다. 이들 결합제들 중, 코포비돈 및 프리젤라틴화 전분이 강조되어야 한다.

[0411] 양태 A에 따른 화합물에 적합한 붕해제의 예로는 옥수수 전분 또는 크로스포비돈이 포함된다. 이들 붕해제들 중, 옥수수 전분이 강조되어야 한다.

[0412] 본 발명의 양태 A에 따른 DPP-4 억제제의 약제학적 제형을 제조하기에 적합한 방법은,

[0413] • 활성 물질을 적합한 정제화 부형제와의 분말 혼합물로 직접 정제화하거나,

[0414] • 적합한 부형제로 과립화한 후 적합한 부형제와 혼합하고 이어서 정제화 및 필름 피복하거나,

[0415] • 분말 혼합물 또는 과립을 캡슐 내에 충전시키는 것이다.

[0416] 적합한 과립화 방법은,

[0417] · 인텐시브 믹서에서의 습식 과립화 이후 유동층 건조,

[0418] · 단일-용기 과립화,

[0419] · 유동층 과립화 또는

[0420] · 적합한 부형제에 의한 건식 과립화(예를 들면, 롤러 압착에 의해) 및 후속의 정제화 또는 캡슐 충전이다.

[0421] 본 발명의 양태 A에 따른 DPP-4 억제제의 대표적 조성물은 제1 희석제인 만니톨, 추가의 결합 특성을 갖는 제2 희석제로서 프리젤라틴화 전분, 결합제인 코포비돈, 붕해제인 옥수수 전분, 및 윤활제로서 스테아르산마그네슘을 포함하고, 여기서 코포비돈 및/또는 옥수수 전분은 임의적인 것이다.

[0422] 본 발명의 DPP-4 억제제의 투여형, 제형 및 투여에 대한 상세한 설명은 과학 문헌 및/또는 특허 공보들, 특히 본 명세서에 인용된 것들에 기술되어 있다.

[0423] 약제학적 조성물(또는 제형)은 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 유통을 위한 제품은 적합한 형태의 약제학적 조성물을 함유하는 용기를 포함한다. 정제는 통상적으로 용이한 취급, 유통 및 저장을 위한 및 저장 동안 환경과의 오랜 접촉시 조성물의 적절한 안정성을 보장하기 위한 적합한 1차 포장 용기에 포장된다. 정제를 위한 1차 용기는 병 또는 블리스터 팩일 수 있다.

[0424] 예를 들면 본 발명의 양태 A에 따른 DPP-4 억제제를 포함한 약제학적 조성물 또는 병용물에 적합한 병은 유리 또는 플라스틱(바람직하게는 폴리프로필렌(PP) 또는 고밀도 폴리에틸렌(HD-PE))으로부터 제조되어 스크류 캡으로 밀봉될 수 있다. 스크류 캡에는 어린이가 내용물에 접근하는 것을 예방하거나 저지하기 위해 어린이 보호용 안전 잠금 장치(예를 들면, 눌러서 돌리는 잠금 장치)가 제공될 수 있다. 필요한 경우(예를 들면, 다습한 지역에서는) 건조제(예를 들면, 벤토나이트 점토, 분자체 또는 바람직하게는 실리카 겔)를 추가로 사용함으로써 포장된 조성물의 저장 수명을 연장시킬 수 있다.

[0425] 블리스터 팩, 예를 들면 본 발명의 양태 A에 따른 DPP-4 억제제를 포함한 약제학적 조성물 또는 병용물에 적합한 블리스터 팩은 상부의 호일(이는 정제에 의해 파괴될 수 있음) 및 저부 부분(이는 정제를 위한 포켓을 함유함)을 포함하거나 이들로 이루어져 있다. 상부 호일은 이의 내부 측면(밀봉 측면) 상에 열-밀봉 중합체가 피복된 금속 호일, 특히 알루미늄 또는 알루미늄 합금 호일(예를 들면, 20㎛ 내지 45㎛, 바람직하게는 20㎛ 내지 25㎛의 두께를 가짐)을 함유할 수 있다. 저부 부분은 다층 중합체 호일(예를 들면, 폴리(비닐리덴 클로라이드)(PVDC)로 피복된 폴리(비닐 클로라이드)(PVC); 또는 폴리(클로로트리플루오로에틸렌)(PCTFE)과 함께 적층된 PVC 호일) 또는 다층 중합체-금속-중합체 호일(예를 들면, 냉각-성형가능한 적층된 PVC/알루미늄/폴리아미드 조성물)을 함유할 수 있다.

[0426] 제품은 치료 생성물의 시판 포장 용기에 통상적으로 포함되는, 징후, 용도, 용량, 투여, 상기 치료 생성물의 사용과 관련한 금기 사항 및/또는 주의 사항에 대한 정보를 함유할 수 있는 설명서를 가리키는 라벨 또는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 하나의 양태에서, 상기 라벨 또는 패키지 삽입물은, 조성물이 본 명세서에 기술된 모든 목적을 위해 사용될 수 있다는 것을 적시한다.

[0427] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 및 방법은 상술된 바와 같은 질환 및 상태의 치료 및 예방에 있어서 유리한 효과를 나타낸다. 이중 병용물은 하나의 활성 성분을 이용한 단일요법에 비해 유리한 효과를 나타낸다. 삼중 병용물은 3개 활성 성분들 중 1개 또는 2개를 이용한 이중 요법에 비해 유리한 효과를 나타낸다. 유리한 효과는 예를 들면, 효능, 용량 강도, 용량 빈도수, 약력학적 특성, 약동학적 특성, 적은 부작용, 편리성 및 순응도 등에 대하여 나타날 수 있다.

[0428] 리나글립틴에 관하여, 합성 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 문헌, 특히 WO 제2002/068420호, WO 제2004/018468호 또는 WO 제2006/048427호에 기술된 바와 같고, 상기 문헌들의 기재 내용은 본 명세서에 참조로 인용된다. 특정 DPP-4 억제제의 다형체성 결정 개질물 및 제형이 WO 제2007/128721호 및 WO 제2007/128724호에 각각 기재되어 있으며, 상기 문헌들의 기재 내용은 그 전문이 본 명세서에 참조로 인용된다. 특정 DPP-4 억제제와 메트포르민 또는 기타 병용 파트너의 제형은 WO 제2009/121945호에 기술되어 있으며, 상기 문헌들의 기재 내용은 그 전문이 본 명세서에 참조로 인용된다.

[0429] 추가의 DPP-4 억제제의 합성 방법은 과학 문헌 및/또는 특허 공보들, 특히 앞서 인용된 것들에 기술되어 있다.

[0430] 활성 성분들, 특히 DPP-4 억제제 및/또는 제2 당뇨병 치료제 및/또는 제3 당뇨병 치료제는 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염으로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 염산, 황산

및 인산과 같은 무기산의 염; 옥살산, 아세트산, 시트르산, 말산, 벤조산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 석신산 및 글루탐산과 같은 유기 카복실산의 염 및 메탄설폰산 및 p-톨루엔설폰산과 같은 유기 설폰산의 염이 포함된다. 상기 염은 화합물과 산을 용매 및 분해제 중에서 적합한 양 및 비율로 배합하여 형성할 수 있다. 이들은 또한 다른 염의 형태로부터 양이온 또는 음이온 교환에 의해 수득될 수도 있다.

[0431] 활성 성분 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 수화물 또는 알코올 부가물과 같은 용매화물 형태로 존재할 수 있다.

[0432] 본 발명의 범위 내에서 앞서 언급된 모든 활성 물질, 병용물 및 방법은 당업계에 공지된 동물 모델에 의해 시험될 수 있다. 이하, 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물, 병용물 및 방법의 약리학적으로 관련된 특성들을 평가하는 데 적합한 생체내 실험들을 설명한다.

[0433] 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물, 병용물 및 방법은 db/db 마우스, ob/ob 마우스, 주커(Zucker) 비만(fa/fa) 래트 또는 주커 당뇨병 비만(ZDF: Zucker Diabetic Fatty) 래트와 같은 유전학적 과인슐린 또는 당뇨병 동물에서 시험될 수 있다. 또한, 이들은 스트렙토조토신으로 예비치료된 한위스타(HanWistar) 또는 스프라그 다울리(Sprague Dawley) 래트와 같은 실험적으로 유도된 당뇨병을 가진 동물에서 시험될 수 있다.

[0434] 본 발명에 따르는 병용물의 당 조절에 대한 효과는 상술된 동물 모델에서의 경구 내당 시험에서 DPP-4 억제제 및 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제를 단독으로 및 병용하여 단일 투여한 후 시험될 수 있다. 밤새 절식한 동물의 경구 당 부하 후 혈당의 시간 과정을 추적한다. 본 발명에 따르는 병용물은, 최대 당 농도의 감소 또는 당 AUC의 감소에 의해 측정된 바와 같이, 각각의 단일요법 또는 3개 활성 성분 중 2개의 병용물을 사용한 이중-병용 요법에 비해 혈당 상승(excursion)을 현저하게 개선시킬 수 있다. 또한, 상술된 동물 모델에서 DPP-4 억제제 및 제2 치료제 및 임의로 제3 치료제를 단독으로 및 병용하여 다중 투여한 후, 당 조절에 대한 효과를 혈중 HbA1c 값의 측정에 의해 결정할 수 있다. 본 발명에 따르는 병용물은 각각의 단일요법에 비해 또는 3개 활성 성분 중 2개의 병용물을 사용한 이중-병용 요법에 비해 HbA1c를 현저히 감소시킬 수 있다.

[0435] DPP-4 억제제, 제2 당뇨병 치료제 및 제3 당뇨병 치료제 중의 하나 이상의 가능한 용량 감소는 상술된 동물 모델에서 더 낮은 용량의 병용물 및 단일요법제 또는 이중-병용 요법제의 당 조절 효과에 의해 시험될 수 있다. 본 발명에 따르는 병용물은 위약 치료에 비해 더 낮은 용량에서 당 조절을 현저하게 개선시킬 수 있지만, 반면, 단일요법제 또는 각각의 이중-병용 요법제는 더 낮은 용량에서 그렇게 하지 않는다.

[0436] 단일 또는 다중 투여 후 본 발명에 따르는 치료에 의한 활성 GLP-1 수준 증가는, 상술된 동물 모델에서 공복 또는 식후 상태에서의 혈장 중의 이들의 수준을 측정함으로써 결정할 수 있다. 마찬가지로, 혈장 중의 글루카곤 농도 감소를 동일 조건하에 측정할 수 있다.

[0437] 베타-세포 재생 및 신생에 대한 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제 단독 또는 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제와의 병용물의 우수한 효과는, 상술된 동물 모델에서의 다중 투여 후 췌장 인슐린 함량의 증가를 측정함으로써, 또는 췌장 영역의 면역조직화학적 염색 후 형태계측학적 분석에 의해 베타-세포 질량의 증가를 측정함으로써, 또는 단리된 췌장 섬세포 내의 당-자극된 인슐린 분비의 증가를 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0438] 상이한 대사 기능 장애들이 동시에 일어나는 경우가 흔하기 때문에, 다수의 상이한 활성 성분들을 함께 병용하도록 지시되는 경우가 매우 빈번하다. 따라서, 진단된 기능 장애에 따라, DPP-4 억제제를 각각의 장애에 대한 통상의 활성 물질, 예를 들면, 기타 당뇨병 치료 물질들로부터 선택된 하나 이상의 활성 물질, 특히 혈당 수준 또는 혈중 지질 수준을 낮추거나, 혈중 HDL 수준을 높이거나, 혈압을 낮추거나, 동맥경화증 또는 비만 치료에서 지시되는 활성 물질들과 병용하는 경우, 개선된 치료 성과를 수득할 수 있다.

[0439] 앞서 언급된 DPP-4 억제제는, 단일요법에서의 이들의 용도 이외에도, 또한 기타 활성 물질들과 함께 사용될 수 있으며, 이에 의해 개선된 치료 결과가 수득될 수 있다. 이러한 병용 치료는 상기 물질들의 유리 병용물로서 또는 고정 병용물 형태, 예를 들면 정제 또는 캡슐제로 제공될 수 있다. 이를 위해 필요한 병용 파트너의 약제학적 제형은 약제학적 조성물로서 상업적으로 얻을 수 있거나 통상의 방법을 사용하여 당업자에 의해 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물로서 상업적으로 얻을 수 있는 활성 물질은 종래 기술에서 여러 곳에, 예를 들면, 제약 산업 연방 연합회(federal association of the pharmaceutical industry)의 연간 약물 목록 "Rote Liste ®", 또는 "Physicians' Desk Reference"로 공지된 처방 약물에 관한 제조업자 정보의 매년 갱신되는 편집물에 기술되어 있다.

[0440] 당뇨병 치료 병용 파트너의 예로는 메트포르민; 글리벤클라미드, 톨부타미드, 글리메피리드, 글리피지드, 글리

퀴돈, 글리보르누리드 및 글리클라지드와 같은 설포닐우레아; 나테글리니드; 레파글리니드; 로시글리타존 및 피오글리타존과 같은 티아졸리딘디온; 메타글리다제와 같은 PPAR 감마 조절자; GI 262570과 같은 PPAR-감마 작용제; PPAR-감마 길항제; 테사글리타자르, 무라글리타자르, 알레글리타자르, 인데들리타자르 및 KRP297과 같은 PPAR-감마/알파 조절자; PPAR-감마/알파/델타 조절자; AICAR과 같은 AMPK-활성자; 아세틸-CoA 카복실라제(ACC1 및 ACC2) 억제제; 디아실글리세롤-아세틸트랜스퍼라제(DGAT) 억제제; SMT3-수용체-작용제 및 GPR119와 같은 췌장 베타 세포 GCRP 작용제; 11β-HSD-억제제; FGF19 작용제 또는 동족체; 아카르보스, 보글리보스 및 미글리톨과 같은 알파-글루코시다아제 차단제; 알파2-길항제; 사람 인슐린, 인슐린 리스프로, 인슐린 글루실린, r-DNA-인슐린 아스파르트, NPH 인슐린, 인슐린 데테미르, 인슐린 아연 현탁액 및 인슐린 글라르긴과 같은 인슐린 및 인슐린 동족체; 위 억제성 펩타이드(GIP); 아밀린 및 아밀린 동족체(예를 들면, 프람린티드 또는 다발린티드); 엑센딘-4, 예를 들면, 엑세나티드, 엑세나티드 LAR, 리라글루티드, 타스포글루티드, 릭시세나티드(AVE-0010), LY-2428757(GLP-1의 페길화된 형태), LY-2189265(IgG4-Fc 중쇄에 링크된 GLP-1 동족체), 세마글루티드 또는 알비글루티드와 같은 GLP-1 및 GLP-1 동족체; 예를 들면 다파글리플로진, 세르글리플로진(KGT-1251), 아티글리플로진, 카나글리플로진 또는 (1S)-1,5-안하이드로-1-[3-(1-벤조티오펜-2-일메틸)-4-플루오로페닐]-D-글루시톨과 같은 SGLT2-억제제; 단백질 티로신-포스파타제 억제제(예를 들면, 트로두스퀘민); 당-6-포스파타제 억제제; 프룩토오스-1,6-비스포스파타제 조절자; 글리코겐 포스포릴라제 조절자; 글루카곤 수용체 길항제; 포스포에놀피루베이트카복시키나제(PEPCK) 억제제; 피루베이트 데하이드로게나제키나제(PDK) 억제제; PDGF-수용체-키나제(참조: EP-A 제564409호, WO 제98/35958호, US 제5093330호, WO 제2004/005281호 및 WO 제2006/041976호)와 같은 티로신-키나제 억제제(50mg 내지 600mg); 글루코키나제 활성자를 비롯한 글루코티나제/조절 단백질 조절자; 글리코겐 신타제 키나제 억제제; SH2-도메인-함유 이노시톨 5-포스파타제 2형(SHIP2) 억제제; 고용량 살리실레이트와 같은 IKK 억제제; JNK1 억제제; 단백질 키나제 C-세타 억제제; 리토베그론, YM 178, 솔라베그론, 탈리베그론, N-5984, GRC-1087, 라파베그론 및 FMP825와 같은 베타 3 작용제; AS 3201, 제나레스타트, 피다레스타트, 에팔레스타트, 라니레스타트, NZ-314, CP-744809 및 CT-112와 같은 알도오스리덕타제 억제제; SGLT-1 또는 SGLT-2 억제제; KV 1.3 채널 억제제; GPR40 조절자; SCD-1 억제제; CCR-2 길항제; 도파민 수용체 작용제(브로모크립틴 메실레이트[Cycloset]); 시르투인 자극제; 및 기타 DPP IV 억제제가 있다.

[0441] 메트포르민은 통상적으로 약 100mg 내지 500mg 또는 200mg 내지 850mg(1일 1 내지 3회) 또는 약 300mg 내지 1000mg 1일 1회 또는 2회의 투약 계획, 또는 약 100mg 내지 1000mg 또는 바람직하게는 500mg 내지 1000mg 1일 1회 또는 2회, 또는 500mg 내지 2000mg 1일 1회 용량의 지속 방출성 메트포르민의 다양한 투약 계획을 사용하여, 1일 약 500mg으로부터 2000mg 내지 2500mg 이하의 용량으로 제공된다. 특정 용량 강도는 메트포르민 하이드로클로라이드 250mg, 500mg, 625mg, 750mg, 850mg 및 1000mg일 수 있다.

[0442] 10세 내지 16세 연령의 어린이에 대해, 메트포르민의 권장 출발 용량은 1일 1회 500mg이다. 이 용량이 적절한 결과를 제공하지 못하면, 용량을 500mg 1일 2회로 늘릴 수 있다. 또한, 매주 500mg씩의 증분으로 최대 1일 용량 2000mg까지 늘려 분할 투여(예를 들면, 2회 또는 3회 분할 투여)로 제공할 수 있다. 메트포르민은 메스꺼움을 줄이기 위해 음식과 함께 투여될 수 있다.

[0443] 피오글리타존의 투여량은 일반적으로 약 1 내지 10mg, 15mg, 30mg 또는 45mg 1일 1회이다.

[0444] 로시글리타존은 일반적으로 4 내지 8mg 1일 1회(또는 2회 분할) 용량으로 제공된다(통상의 용량 강도는 2mg, 4mg 및 8mg이다).

[0445] 글리벤클라미드(글리부리드)는 일반적으로 2.5 내지 5mg으로부터 20mg까지 1일 1회(또는 2회 분할) 용량으로(통상의 용량 강도는 1.25mg, 2.5mg 및 5mg이다), 또는 미분된 글리벤클라미드 0.75 내지 3mg으로부터 12mg까지 1일 1회(또는 2회 분할) 용량(통상의 용량 강도는 1.5mg, 3mg, 4.5mg 및 6mg이다)으로 제공된다.

[0446] 글리피지드는 일반적으로 2.5mg으로부터 10 내지 20mg까지 1일 1회(또는 40mg 이하 2회 분할) 용량(통상의 용량 강도는 5mg 및 10mg이다)으로, 또는 지연 방출성 글리벤클라미드 5 내지 10mg(20mg 이하) 1일 1회 용량(통상의 용량 강도는 2.5mg, 5mg 및 10mg이다)으로 제공된다.

[0447] 글리메피리드는 일반적으로 1 내지 2mg으로부터 4mg까지(8mg 이하) 1일 1회 용량으로 제공된다(통상의 용량 강도는 1mg, 2mg 및 4mg이다).

[0448] 글리벤클라미드/메트포르민의 이중 병용물은 일반적으로 1.25/250mg 1일 1회 내지 10/1000mg 1일 2회 용량으로 제공된다(통상의 용량 강도는 1.25/250mg, 2.5/500mg 및 5/500mg이다).

[0449] 글리피지드/메트포르민의 이중 병용물은 일반적으로 2.5/250 내지 10/1000mg 1일 2회 용량으로 제공된다(통상의

용량 강도는 2.5/250mg, 2.5/500mg 및 5/500mg이다).

[0450] 글리메피리드/메트포르민의 이중 병용물은 일반적으로 1/250 내지 4/1000mg 1일 2회 용량으로 제공된다.

[0451] 로시글리타존/글리메피리드 이중 병용물은 일반적으로 4/1mg 1일 1회 또는 2회 내지 4/2mg 1일 2회 용량으로 제공된다(통상의 용량 강도는 4/1mg, 4/2mg, 4/4mg, 8/2mg 및 8/4mg이다).

[0452] 피오글리타존/글리메피리드 이중 병용물은 일반적으로 30/2 내지 30/4mg 1일 1회 용량으로 제공된다(통상의 용량 강도는 30/4mg 및 45/4mg이다).

[0453] 로시글리타존/메트포르민의 이중 병용물은 일반적으로 1/500 내지 4/1000mg 1일 2회 용량으로 제공된다(통상의 용량 강도는 1/500mg, 2/500mg, 4/500mg, 2/1000mg 및 4/1000mg이다).

[0454] 피오글리타존/메트포르민의 이중 병용물은 일반적으로 15/500mg 1일 1회 또는 2회 내지 15/850mg 1일 3회 용량으로 제공된다(통상의 용량 강도는 15/500mg 및 15/850mg이다).

[0455] 비-설포닐우레아 인슐린 세크레타고그 나테글리니드는 일반적으로 식사와 함께 60 내지 120mg 용량(360mg/day 이하, 통상의 용량 강도는 60mg 및 120mg이다)으로 제공되고, 레파글리니드는 일반적으로 식사와 함께 0.5 내지 4mg 용량(16mg/day 이하, 통상의 용량 강도는 0.5mg, 1mg 및 2mg이다)으로 제공된다. 레파글리니드/메트포르민의 이중 병용물은 1/500mg 및 2/850mg의 용량 강도로 이용될 수 있다.

[0456] 아카르보스는 일반적으로 식사와 함께 25 내지 100mg 용량으로 제공된다. 미글리톨은 일반적으로 식사와 함께 25 내지 100mg 용량으로 제공된다.

[0457] 혈중 지질 수준을 감소시키는 병용 파트너의 예로는 심바스타틴, 아토르바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 피타바스타틴 및 로수바스타틴과 같은 HMG-CoA-리덕타제 억제제; 베자피브레이트, 페노피브레이트, 클로피브레이트, 겜피브로질, 에토피브레이트 및 에토필린클로피브레이트와 같은 피브레이트; 아시피목스와 같은 니코틴산 및 이의 유도체; PPAR-알파 작용제; PPAR-델타 작용제; 아바시미브와 같은 아실-조효소 A:콜레스테롤아실트랜스퍼라제(ACAT; EC 2.3.1.26) 억제제; 에제티미브와 같은 콜레스테롤 재흡수 억제제; 콜레스티라민, 콜레스티폴 및 콜레세벨람과 같은, 담즙산에 결합하는 물질; 담즙산 운반 억제제; D4F, 역 D4F, LXR 조절 활성 물질 및 FXR 조절 활성 물질과 같은 HDL 조절 활성 물질; 토르세트라피브, JTT-705(달세트라피브) 또는 WO 제2007/005572호의 화합물 12(아나세트라피브)와 같은 CETP 억제제; LDL 수용체 조절자; MTP 억제제(예를 들면, 로미타피드); 및 ApoB100 안티센스 RNA가 있다.

[0458] 아토르바스타틴의 용량은 일반적으로 1mg 내지 40mg, 또는 10mg 내지 80mg 1일 1회이다.

[0459] 혈압을 감소시키는 병용 파트너의 예로는 아테놀롤, 비소프롤롤, 셀리프롤롤, 메토프롤롤 및 카르베딜롤과 같은 베타-차단제; 하이드로클로로티아지드, 클로르탈리돈, 지파미드, 푸로세미드, 피레타니드, 토라세미드, 스피로놀락톤, 에플레레논, 아밀로리드 및 트리암테렌과 같은 이뇨제; 암로디핀, 니페디핀, 니트렌디핀, 니솔디핀, 니카르디핀, 펠로디핀, 라시디핀, 레르카니피딘, 마니디핀, 이스라디핀, 닐바디핀, 베라파밀, 갈로파밀 및 딜티아젬과 같은 칼슘 채널 차단제; 라미프릴, 리시노프릴, 실라자프릴, 퀴나프릴, 카프토프릴, 에날라프릴, 베나제프릴, 페린도프릴, 포시노프릴 및 트란돌라프릴과 같은 ACE 억제제; 뿐만 아니라 텔미사르탄, 칸데사르탄, 발사르탄, 로사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄 및 에프로사르탄과 같은 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)가 있다.

[0460] 텔미사르탄의 용량은 일반적으로 1일 20mg 내지 320mg, 또는 40mg 내지 160mg이다.

[0461] 혈중 HDL 수준을 증가시키는 병용 파트너의 예로는 콜레스테릴 에스테르 운반 단백질(CETP) 억제제; 내피 리파제 억제제; ABC1 조절자; LXR알파 길항제; LXR베타 작용제; PPAR-델타 작용제; LXR알파/베타 조절자, 및 아포지단백질 A-I의 발현 및/또는 혈장 농도를 증가시키는 물질이 있다.

[0462] 비만 치료를 위한 병용 파트너의 예로는 시부트라민; 테트라하이드로립스타틴(오를리스타트); 알리자임(세틸리스타트); 덱스펜플루라민; 악소킨; CB1 길항제 리모노반트와 같은 칸나비노이드 수용체 1 길항제; MCH-1 수용체 길항제; MC4 수용체 작용제; NPY5 및 NPY2 길항제(예를 들면, 벨네페리트); SB-418790 및 AD-9677과 같은 베타3-AR 작용제; APD 356(로르카세린)과 같은 5HT2c 수용체 작용제; 미오스타틴 억제제; Acrp30 및 아디포넥틴; 스테로일 CoA 디새튜라제(SCD1) 억제제; 지방산 신타제(FAS) 억제제; CCK 수용체 작용제; 그렐린(Ghrelin) 수용체 조절자; Pyy 3-36; 오렉신 수용체 길항제; 및 테소펜신; 뿐만 아니라 부프로피온/날트렉손, 부프로피온/조니사미드, 토피라메이트/펜테르민 및 프람린티드/메트렐렙틴 이중 병용물이 있다.

[0463] 동맥경화증 치료를 위한 병용 파트너의 예로는 포스포리파제 A2 억제제; PDGF-수용체-키나제(참조: EP-A 제

564409호, WO 제98/35958호, US 제5093330호, WO 제2004/005281호 및 WO 제2006/041976호)와 같은 티로신-키나제 억제제(50mg 내지 600mg); oxLDL 항체 및 oxLDL 백신; apoA-1 밀라노(Milano); ASA; 및 VCAM-1 억제제가 있다.

[0464] 본 발명은 본 명세서에 기술된 특정 양태들에 의한 범위에 제한되지 않는다. 본 명세서에 기술된 것들 이외에도 본 발명의 다양한 개선이 본 기재 내용으로부터 당업자들에게 명백해질 수 있다. 이러한 개선은 첨부된 특허청구 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0465] 본 명세서에 인용된 모든 특허 출원들은 이들의 전문이 본 명세서에 참조로서 인용된다.

[0466] 본 발명의 추가의 양태, 특징 및 이점들은 하기 실시예로부터 명백해질 수 있다. 하기 실시예는 예시를 위해 제공된 것이며, 본 발명의 원리를 이에 제한시키지 않는다.

[0467] **약리학적 실시예**

[0468] 하기 실시예는 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제 또는 병용물의, 당 조절에 대한 유익한 효과를 보여준다.

[0469] 실시예 1:

[0470] 제1 실시예에 따라, 밤새 절식한 수컷 주커 당뇨병 비만(ZDF) 래트(ZDF/Crl-Lepr^{fa})에서 경구 내당 시험을 수행한다. 투약 전 혈액 시료를 꼬리 채혈에 의해 수득한다. 혈당을 글루코메터로 측정하고, 동물들을 혈당에 대해 무작위화한다(n = 5/그룹). 이후, 비히클 단독(3mM HCl 및 0.015% 폴리소르베이트 80을 함유한 0.5% 수성 하이드록시에틸셀룰로오스), 또는 DPP-4 억제제 또는 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제를 함유한 비히클, 또는 DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제와의 병용물을 함유한 비히클 중의 어느 하나를 그룹들에 단일 경구 투여한다. 또는, 티아졸리딘디온의 경우와 같이 명백해지기까지 더 오랜 시간이 소요되는 당뇨병 치료 효과를 확인하기 위해서는 각각의 약물을 다중 투여한 후 시험을 수행할 수도 있다. 화합물을 투여한 지 30분 후 동물들에 경구 당 부하(2g/kg)를 제공한다. 당 부하 후 30분, 60분, 90분, 120분 및 180분째에 꼬리 혈액에서 혈당을 측정한다. 반응성 당 AUC를 산출함으로써 혈당 상승을 정량화한다. 데이타는 평균±SEM으로서 표시한다. 대조 그룹과 활성 그룹의 통계적 비교를 위해 양면 독립 스튜던트 t-검정(two-sided unpaired Student's t-test)을 사용한다.

[0471] 실시예 2:

[0472] 제2 실시예에 따르면, 밤새 절식한 체중 약 200g의 수컷 스프라그 다울리 래트(Crl:CD(SD)) 경구 내당 시험을 수행한다. 예비-용량 혈액 시료를 꼬리 채혈에 의해 수득한다. 혈당을 글루코메터로 측정하고, 동물들을 혈당에 대해 무작위화한다(n = 5/그룹). 이후, 비히클 단독(0.015% 폴리소르베이트 80을 함유한 0.5% 수성 하이드록시에틸셀룰로오스), 또는 DPP-4 억제제 또는 제2 당뇨병 치료제 또는 제3 당뇨병 치료제를 함유한 비히클, 또는 DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제 및 임의로 제3 당뇨병 치료제와의 병용물을 함유한 비히클 중의 어느 하나를 그룹들에 단일 경구 투여한다. 또는, 비히클 단독, 또는 DPP-4 억제제 또는 제2 당뇨병 치료제와 제3 당뇨병 치료제를 함유한 비히클, 또는 DPP-4 억제제와 제2 당뇨병 치료제와 제3 당뇨병 치료제와의 병용물을 함유한 비히클 중의 어느 하나를 그룹들에 단일 경구 투여한다. 또는, 티아졸리딘디온의 경우와 같이 명백해지기까지 더 오랜 시간이 소요되는 당뇨병 치료 효과를 확인하기 위해서는 각각의 약물을 다중 투여한 후 시험을 수행할 수도 있다. 화합물을 투여한 지 30분 후 동물들에 경구 당 부하(2g/kg)를 제공한다. 당 부하 후 30분, 60분, 90분 및 120분째에 꼬리 혈액에서 혈당을 측정한다. 반응성 당 AUC를 산출함으로써 혈당 상승을 정량화한다. 데이타는 평균±SEM으로서 표시한다. 스튜던트 t-검정에 의해 통계적 비교를 수행한다.

[0473] 실시예 3: 당뇨병 전단계의 치료

[0474] 병리학적 공복 당 및/또는 내당능 장애가 특징인 당뇨병 전단계의 치료에서의 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물의 효능은 임상 연구를 사용하여 시험될 수 있다. 단기간(예를 들면, 2 내지 4주)에 걸친 연구에서, 연구를 위한 치료 기간 종료시 공복 당 값 및/또는 식후 또는 부하 시험(경구 내당 시험 또는 한정된 식사 후의 식사 내성 시험) 후의 당 값을 측정하고 이들을 연구 시작 전의 값들 및/또는 위약 그룹의 값들과 비교함으로써 치료 성공여부를 조사한다. 또한, 치료 전 및 후에 프룩토사민 값을 측정하고 이를 초기 값 및/또는 위약 값과 비교할 수 있다. 공복 또는 비-공복 당 수준의 현저한 감소는 치료 효능을 입증한다. 장기간(12주 이상)에 걸친 연구에서, HbA1c 값을 초기 값 및/또는 위약 그룹의 값과 비교하여 치료의 성공여부를 시험한다. HbA1c 값의 초기 값 및/또는 위약 값에 비한 현저한 변화는 당뇨병 전단계의 치료를 위한 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제 또는 병용물의 효능을 입증한다.

[0475] 실시예 4: 현증 2형 당뇨병의 예방

[0476] 병리학적 공복 당 및/또는 내당능 장애(당뇨병 전단계) 환자의 치료는 또한 현증 2형 당뇨병 전이의 예방 목적을 추구한다. 당뇨병 전단계 환자를 장기간(예를 들면, 1 내지 5년)에 걸쳐 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물 또는 위약 또는 비-약물 치료 또는 기타 약제 중의 어느 하나로 처리하는 경쟁적 임상 연구에서 치료 효능을 조사할 수 있다. 치료 동안 및 치료 종료시, 공복 당 및/또는 부하 시험(예를 들면, oGTT)을 측정함으로써, 현증 2형 당뇨병을 나타낸 환자, 즉 공복 당 수준 > 125㎎/dℓ 및/또는 oGTT에 따른 2h 값 > 199㎎/dℓ인 환자가 얼마나 많은지를 결정하기 위한 검사를 수행한다. 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제 또는 병용물로 치료했을 때 기타 형태의 치료 중 하나에 비해 현증 2형 당뇨병을 나타낸 환자 수가 현저하게 감소한 경우, 당뇨병 전단계로부터 현증 당뇨병으로의 전이 예방에서 효능이 입증된다.

[0477] 실시예 5: 2형 당뇨병의 치료

[0478] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물을 사용한 2형 당뇨병 환자의 치료, 추가로 당 대사 상태에서의 빠른 개선 제공은 장기간의 대사 상태 악화를 예방한다. 이는 장기간, 예를 들면, 3개월 내지 1년 또는 심지어 1년 내지 6년 동안 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물로 치료된 환자를 기타의 당뇨병 치료 약제로 치료된 환자에 비교할 때 관찰될 수 있다. 기타 당뇨병 치료 약제로 치료된 환자에 비해 공복 당 및/또는 HbA1c 값이 전혀 증가하지 않았거나 약간 증가한 것으로 관찰되면 치료 성공이 증명된다. 또한, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물로 치료된 환자가 기타 약제로 치료된 환자에 비해, 추가 경구용 당뇨병 치료 약제 또는 인슐린 또는 인슐린 동족체 치료가 지시되는 시점까지 당 대사 상태 악화(예를 들면, HbA1c 값이 > 6.5% 또는 > 7%로 증가)를 경험한 비율에서 훨씬 더 적을 경우 치료 성공이 증명된다.

[0479] 실시예 6: 인슐린 저항성의 치료

[0480] 상이한 기간(예를 들면, 2주 내지 12개월) 동안 실행되는 임상 연구에서, 고인슐린혈증-정상혈당 클램프 연구를 사용하여 치료 성공여부를 검사한다. 연구 종료시, 당 주입 속도가 초기 값 또는 위약 그룹 또는 상이한 치료를 받은 그룹에 비해 현저하게 상승된 경우, 인슐린 저항성 치료에서의 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물 또는 병용물의 효능이 입증된다.

[0481] 실시예 7: 고혈당증의 치료

[0482] 상이한 기간(예를 들면, 1일 내지 24개월) 동안 실행되는 임상 연구에서, 공복 당 또는 비-공복 당(예를 들면, 식후 또는 oGTT 부하 시험 후 또는 한정된 식사 후)을 측정함으로써 고혈당증 환자의 치료 성공여부를 검사한다. 연구 동안 또는 연구 종료시, 상기 당 값이 초기 값에 비해 또는 위약 그룹 또는 상이한 치료를 받은 그룹에 비해 현저하게 감소된 경우, 고혈당증 치료에서의 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물 또는 병용물의 효능이 입증된다.

[0483] 실시예 8: 미세혈관 또는 대혈관 합병증의 예방

[0484] 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제, 약제학적 조성물 또는 병용물을 사용한 2형 당뇨병 또는 당뇨병 전단계 환자 치료는 미세혈관 합병증(예를 들면, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신증, 당뇨발, 당뇨병성 궤양) 또는 대혈관 합병증(예를 들면, 심근 경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애, 혈관 재협착)의 진행을 예방하거나 감소시키거나 이의 위험을 감소시킨다. 2형 당뇨병 또는 당뇨병 전단계 환자를 장기간, 예를 들면, 1년 내지 6년 동안 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물로 치료하고, 기타의 당뇨병 치료 약제 또는 위약으로 치료된 환자와 비교한다. 기타의 당뇨병 치료 약제 또는 위약으로 치료된 환자에 비해 단독 또는 복합 합병증의 수가 더 적으면 치료 성공이 증명된다. 대혈관 사건, 당뇨발 및/또는 당뇨병성 궤양의 경우, 상기 수는 병력 및 각종 시험 방법에 의해 계수된다. 당뇨병성 망막증의 경우, 눈 바탕의 컴퓨터-제어된 조명 및 평가 또는 기타 안과적 방법에 의해 치료 성공여부가 결정된다. 당뇨병성 신경병증의 경우, 병력 및 임상 조사 이외에도, 예를 들면 보정된 음차(tuning fork)를 사용하여 신경 전도 속도를 측정할 수 있다. 당뇨병성 신증에 관해서는 연구 시작 전, 연구 동안 및 연구 종료시에 다음의 파라미터들을 조사할 수 있다: 알부민 분비, 크레아티닌 청소율, 혈청 크레아티닌 값, 혈청 크레아티닌 값을 배가시키는 데 소용되는 시간, 투석이 필요하게 될 때까지 소요되는 시간.

[0485] 실시예 9: 대사 증후군의 치료

[0486] 다양한 실행 기간(예를 들면, 12주 내지 6년)의 임상 연구에서 공복 당 또는 비-공복 당(예를 들면, 식후 또는

oGTT 부하 시험 후 또는 한정된 식사 후) 또는 HbA1c 값을 측정함으로써 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 병용물의 효능을 시험할 수 있다. 연구 동안 또는 연구 종료시, 상기 당 값 또는 HbA1c 값이 초기 값에 비해 또는 위약 그룹 또는 상이한 치료를 받은 그룹에 비해 현저하게 감소된 경우, 대사 증후군 치료에서의 활성 물질의 효능이 입증된다. 이의 예는, 연구 시작시의 초기 값에 비해 또는 위약 또는 상이한 치료제로 치료된 환자 그룹에 비한, 수축기 및/또는 확장기 혈압 감소, 혈장 트리글리세라이드 저하, 총 콜레스테롤 또는 LDL 콜레스테롤 감소, HDL 콜레스테롤 증가 또는 체중 감소이다.

[0487] 실시예 10a: NODAT 및/또는 PTMS, 및 NODAT/PTMS 관련 합병증의 예방

[0488] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 사용한 장기 이식 후 환자 치료는 NODAT 및/또는 PTMS 및 이와 관련된 합병증의 진행을 예방한다. 이식 전 또는 이식 직후 환자를 장기간(예를 들면, 1년 내지 5년)에 걸쳐 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 위약 또는 비-약물 치료 또는 기타 약제로 치료하는 경쟁적 임상 연구에서 치료 효능을 조사할 수 있다. 치료 동안 및 치료 종료시, NODAT, PTMS, 미세혈관 및 대혈관 합병증, 이식 거부, 감염 및 사망의 발생율을 평가할 것이다. 이들 합병증들을 경험한 환자 수가 현저히 감소된 경우, NODAT, PTMS 및 관련 합병증의 진행 예방에서의 효능이 입증된다.

[0489] 실시예 10b: NODAT 및/또는 PTMS의 치료 및 관련 합병증의 예방, 지연 또는 감소

[0490] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 사용한 NODAT 및/또는 PTMS 환자 치료는 NODAT/PTMS 관련 합병증의 진행을 예방, 지연 또는 감소시킨다. NODAT 및/또는 PTMS 환자를 장기간(예를 들면, 1년 내지 5년)에 걸쳐 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 위약 또는 비-약물 치료 또는 기타 약제로 치료하는 경쟁적 임상 연구에서 치료 효능을 조사할 수 있다. 치료 동안 및 치료 종료시, 미세혈관 및 대혈관 합병증, 이식 거부, 감염 및 사망의 발생율을 평가할 것이다. 이들 합병증들을 경험한 환자 수가 현저히 감소된 경우, NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증의 진행 예방, 지연 또는 감소에서의 효능이 입증된다.

[0491] 실시예 12: 고요산혈증의 치료

[0492] 요산 수준이 정상 범위보다 높아진 환자(8.3㎎/㎗ 이상 또는 494㎛ol/ℓ 이상) 또는 요산 수준이 6.0㎎/㎗ 초과 또는 357㎛ol/ℓ인 통풍 또는 통풍성 관절염 이력 환자는 통풍 또는 통풍성 관절염 향후 삽화의 현저한 위험을 가질 뿐 아니라 심혈관 질환의 위험이 증가한다. 통풍 또는 통풍성 관절염의 향후 삽화 또는 재발을 예방하는 수단으로서 요산의 혈청 수준을 감소시키는 목적의 치료가 제공될 수 있다. 추가로, 혈청 요산 수준 감소는 심혈관 질환의 위험을 낮출 수 있다. 상기 목적을 위해, 요산 수준이 증가된 환자 또는 통풍 또는 통풍성 관절염 이력 환자를 장기간(예를 들면, 6개월 내지 4년)에 걸쳐 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 위약 또는 비-약물 치료 또는 기타 약제로 치료한다. 치료 동안 및 치료 종료시 혈청 요산 수준 및 통풍 또는 통풍성 관절염 삽화 발생 회수를 측정함으로써 검사를 수행한다. 본 발명에 따르는 약제학적 조성물로 치료했을 때 상이한 종류의 치료제에 비해 요산 수준이 6.0㎎/㎗ 미만으로 감소하고/하거나 통풍 또는 통풍성 관절염 삽화 발생이 더 적으면, 삽화적 통풍 또는 통풍성 관절염의 예방 또는 고요산혈증 치료에서의 약제학적 조성물 효능이 입증된다.

[0493] 실시예 13: 설치류 모델에서의 간 지방증을 개선시키는 리나글립틴

[0494] 간 지방증은 2형 당뇨병 환자의 특징이며 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD)의 발병의 근간이 된다. 리나글립틴은 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4)의 선택적 비-신장 분비 억제제이다. 식이-유도된 비만(DIO, 2 또는 3개월간 공급) 모델에서, 리나글립틴(3㎎/㎏/d 및 30㎎/㎏/d, n = 10)을 이용한 4주간의 치료 효과를 조사한다. 생체내 또는 생체외에서 간 트리글리세라이드의 분석에 의해 자기 공명 분광계(MRS)로 간 지질 함량을 검측한다. 대조물에 비해 DPP-4 활성이 67% 내지 80% 및 79% 내지 89%(각각 3㎎/㎏ 및 30㎎/㎏)로 현저하게 억제된다($p < 0.001$). OGTT 후의 혈당 수준(AUC)은 16% 내지 20%(3㎎/㎏/d) 및 20% 내지 26%(30㎎/㎏/d) 범위로 현저하게 억제된다($p < 0.01$). 간 지방 함량(MRS 검측)은 2개월간 공급된 DIO 마우스에서 3㎎/㎏ 용량을 제외하고는 현저하게 감소된다. 간 지방 함량의 현저한 감소(MRS)는 치료 2주째 만큼 일찍 나타날 수 있다. MRS에 의해 측정된 바와 같은 간 지질 함량과 생체외에서 측정된 바와 같은 간 트리글리세라이드 수준 사이의 상관관계는 r2가 0.565인 것이다($p < 0.0001$).

[0495] 세 번째 연구에서는, ob/ob 마우스를 14일간의 리나글립틴 치료(3㎎/㎏/d) 후 분석하고 맹검 조직학적 평점을 수행한다(지방 함량의 정도 및 등급, 염증의 표시자). DPP-4 활성은 80% 억제되고, 혈당 AUC 감소는 25%이다. 조직학적 점수는 대조 그룹(3±0.18, n = 10)에 비해 리나글립틴 그룹(2.2±0.13, n = 9, $p < 0.01$)에서 간 지방증과 염증이 더 적다는 것을 입증한다. 결론으로서, 리나글립틴은 아마도 간 특이적 인슐린 감작 효과로 인

해 두 개의 상이한 설치류 모델에서 간 지방 함량과 조직학적 NAFLD를 현저하게 감소시킨다. 간 지방증의 역전은 2형 당뇨병 환자 뿐만 아니라 NAFLD 환자에서의 리나글립틴의 용도를 뒷받침한다.

[0496] **제형화 실시예**

[0497] 당업계에 공지된 방법과 유사하게 수득될 수 있는 하기 제형화 실시예는 본 발명을 더욱 충분히 예시하기 위한 것이며 본 발명은 이들 실시예의 내용에 제한되지 않는다. "활성 물질"은 본 발명에 따르는 하나 이상의 화합물, 즉 본 발명에 따르는 DPP-4 억제제 또는 제2 당뇨병 치료 화합물 또는 제3 당뇨병 치료 화합물 또는 상기 활성 성분들 중 2개 또는 3개의 병용물, 예를 들면 표 1 또는 2에 열거된 바와 같은 병용물들로부터 선택된 것들을 의미한다. DPP-4 억제제인 리나글립틴을 위한 추가의 적합한 제형은 출원 WO 제2007/128724호에 기재된 제형들일 수 있으며, 상기 출원의 기재 내용은 전문이 본 명세서에 참조로 인용된다. 기타 DPP-4 억제제를 위한 추가의 적합한 제형은 시판되고 있는 제형들, 또는 상기 "배경기술" 단락에서 인용된 특허 출원에 기술된 제형들, 또는 문헌, 예를 들면 "Rote Liste®"(독일) 또는 "Physician's Desk Reference"의 최신호에 기재된 바와 같은 것들이다.

[0498] 실시예 1: 10㎖당 활성 물질 75㎎을 함유하는 건조 앰풀

[0499] 조성:

[0500] 활성 물질 75.0㎎

[0501] 만니톨 50.0㎎

[0502] 주사용수 10.0㎖가 되는 양

[0503] 제조:

[0504] 활성 물질과 만니톨을 물에 용해시킨다. 포장 후 용액을 동결-건조시킨다. 즉시 사용되는 용액을 제조하기 위해, 상기 생성물을 주사용수에 용해시킨다.

[0505] 실시예 2: 2㎖당 활성 물질 35㎎을 함유하는 건조 앰풀

[0506] 조성:

[0507] 활성 물질 35.0㎎

[0508] 만니톨 100.0㎎

[0509] 주사용수 2.0㎖가 되는 양

[0510] 제조:

[0511] 활성 물질과 만니톨을 물에 용해시킨다. 포장 후 용액을 동결-건조시킨다. 즉시 사용되는 용액을 제조하기 위해, 상기 생성물을 주사용수에 용해시킨다.

[0512] 실시예 3: 활성 물질 50㎎을 함유하는 정제

[0513] 조성:

[0514] (1) 활성 물질 50.0㎎

[0515] (2) 만니톨 98.0㎎

[0516] (3) 메이즈(Maize) 전분 50.0㎎

[0517] (4) 폴리비닐피롤리돈 15.0㎎

[0518] (5) 스테아르산마그네슘 2.0㎎

[0519] 215.0㎎

[0520] 제조:

[0521] (1), (2) 및 (3)을 함께 혼합하고, (4)의 수용액으로 과립화한다. (5)를 건조된 과립화 재료에 첨가한다. 이 혼합물로부터, 이중평면이고 양쪽에 깎은 면이 있으며 한쪽에 분할 노치를 갖는 정제를 압축한다.

[0522] 정제의 직경: 9㎜.

[0523] 실시예 4: 활성 물질 350㎎을 함유하는 정제

[0524] 조성:

[0525] (1) 활성 물질 350.0㎎

[0526] (2) 만니톨 136.0㎎

[0527] (3) 메이즈 전분 80.0㎎

[0528] (4) 폴리비닐피롤리돈 30.0㎎

[0529] (5) 스테아르산마그네슘 4.0㎎

[0530] 600.0㎎

[0531] 제조:

[0532] (1), (2) 및 (3)을 함께 혼합하고, (4)의 수용액으로 과립화한다. (5)를 건조된 과립화 재료에 첨가한다. 이 혼합물로부터, 이중평면이고 양쪽에 깎은 면이 있으며 한쪽에 분할 노치를 갖는 정제를 압축한다.

[0533] 정제의 직경: 12㎜.

[0534] 실시예 5: 활성 물질 50㎎을 함유하는 캡슐제

[0535] 조성:

[0536] (1) 활성 물질 50.0㎎

[0537] (2) 건조된 메이즈 전분 58.0㎎

[0538] (3) 만니톨 50.0㎎

[0539] (4) 스테아르산마그네슘 2.0㎎

[0540] 160.0㎎

[0541] 제조:

[0542] (1)을 (3)과 함께 분쇄한다. 이 분쇄물을 (2)와 (4)의 혼합물에 격렬하게 혼합하면서 첨가한다. 이 분말 혼합물을 캡슐 충전기에서 사이즈 3의 경질 젤라틴 캡슐에 충전시킨다.

[0543] 실시예 6: 활성 물질 350㎎을 함유하는 캡슐제

[0544] 조성:

[0545] (1) 활성 물질 350.0㎎

[0546] (2) 건조된 메이즈 전분 46.0㎎

[0547] (3) 만니톨 30.0㎎

[0548] (4) 스테아르산마그네슘 4.0㎎

[0549] 430.0㎎

[0550] 제조:

[0551] (1)을 (3)과 함께 분쇄한다. 이 분쇄물을 (2)와 (4)의 혼합물에 격렬하게 혼합하면서 첨가한다. 이 분말 혼합물을 캡슐 충전기에서 사이즈 0의 경질 젤라틴 캡슐에 충전시킨다.