



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 31/16 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0004569
(43) 공개일자 2007년01월09일

(21) 출원번호 10-2006-7013737

(22) 출원일자 2006년07월07일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년07월07일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/042884

(87) 국제공개번호 WO 2005/063226

국제출원일자 2004년12월20일

국제공개일자 2005년07월14일

(30) 우선권주장 60/531,119 2003년12월19일 미국(US)
60/591,709 2004년07월27일 미국(US)

(71) 출원인 오메가 바이오 파마(아이.피.3) 리미티드
홍콩, 카우룽, 침사추이, 사리스버리 로드 20, 뉴 월드 센터, 웨스트 윙 오피스 빌딩, 6층, 유닛 613

(72) 발명자 찬, 피우
중국, 100088, 베이징, 하이단 디스트릭, 마디안, 시티챔프 팔레스, #6-2-8A
왕, 개리, 권, 포
중국, 카우룽, 남 산 이스테잇, 남 와이 하우스 룸 1032
주, 진시안
중국, 상하이, 푸둥, 보 싱 로드 엔 916, 티33-603
치, 프란시스
중국, 홍콩, 카우룽, 라 샬리 로드 16, 배버리 빌라스, 타워 10, 11층, 플랫 디

(74) 대리인 허용록

전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 당뇨 치료용 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 환자의 당뇨를 치료하는 조성물 및 방법을 제공하는 것이다. 양호한 실시 상태에서, 본 발명은 당뇨 치료 및/또는 당뇨관련 합병증의 예방 또는 완화하는 조성물 및 방법을 제공하는 것이다. 특히 본 명세서에서 예시하는 것은 시스템아민 화합물과 적어도 1종의 추가 치료제를 동시에 투여하여 당뇨의 치료 및/또는 예방뿐만 아니라 당뇨관련 합병증의 치료 및/또는 예방을 하는 것이다. 양호한 실시 상태에서, 당뇨 진단을 받은 환자에 시스템아민 하이드로클로라이드와 메트포민을 동시에 투여하면 실질적으로 환자의 글루코스 대사 및 인슐린 감수성을 조절할 수 있다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

환자에게 유효량의 시스테아민 화합물 및 적어도 1종의 추가 치료제를 동시에 투여하는 당뇨 치료 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 추가 치료제는 유전자계 약학적 화합물, 인슐린; 설폰닐우레아; 인슐린 분비촉진제; α -글루코시다아제 억제제; 바이구아니드; 메글리티나이드; 티아졸리딘디온스; D-페닐알라닌; 육체 운동; 향상된 섭식; 및 체중 감량으로 이루어지는 군에서 선택되는 당뇨 치료 방법.

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 환자에게 투여하는 유효량의 시스테아민 화합물은 체중의 약 400 mg/kg 또는 동물량 미만인 당뇨 치료 방법.

청구항 4.

제3항에 있어서, 상기 환자에게 투여하는 유효량의 시스테아민 화합물은 체중의 약 30 mg/kg 또는 동물량인 당뇨 치료 방법.

청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 시스테아민 화합물은 시스테아민, 시스테아민 염, 시스테아민의 전구체, 시스테아민의 유사체, 시스테아민의 유도체, 시스테아민의 접합체 및 시스테아민의 대사 산물로 이루어지는 군에서 선택되는 당뇨 치료 방법.

청구항 6.

제5항에 있어서, 상기 시스테아민 화합물은 시스테아민 하이드로클로라이드, 시스테아민 포스페이트, 판토텐 산 또는 시스타민인 당뇨 치료 방법.

청구항 7.

제1항에 있어서, 상기 시스테아민 화합물 및 추가 치료제는 경구적, 비경구적, 정맥적, 근육내, 경피, 불점막 경로, 피하조직 또는 좌약을 통하여 투여되는 당뇨 치료 방법.

청구항 8.

제1항에 있어서, 상기 추가 치료제는 바이구아니드인 당뇨 치료 방법.

청구항 9.

제8항에 있어서, 상기 추가 치료제는 메트포민인 당뇨 치료 방법.

청구항 10.

제9항에 있어서, 상기 메트포민의 유효량은 일일 체중의 약 40 mg/kg 미만인 당뇨 치료 방법.

청구항 11.

제1항에 있어서, 상기 추가 치료제는 인슐린 및 저혈당 화합물인 당뇨 치료 방법.

청구항 12.

당뇨관련 합병증의 경중도, 강도, 또는 지속 시간을 감소시키는 방법으로서, 여기서, 상기 방법은 환자에게 유효량의 시스테아민 화합물과 적어도 1종의 추가 치료제를 동시에 투여하는 것이며, 여기서, 상기 유효량의 시스테아민 화합물은 체중의 약 400 mg/kg 미만인 방법.

청구항 13.

제12항에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 유효량의 시스테아민 화합물은 체중의 약 30 mg/kg 또는 동물량인 것인 방법.

청구항 14.

제12항에 있어서, 상기 추가 치료제는 유전자계 약학적 화합물, 인슐린; 설폰닐우레아; 인슐린 분비촉진제; α -글루코시다아제 억제제; 바이구아니드; 메글리티나이드; 티아졸리딘디온스; D-페닐알라닌; 육체 운동; 향상된 섭식; 및 체중 감량으로 이루어지는 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 15.

제12항에 있어서, 상기 시스테아민 화합물은 시스테아민, 시스테아민 염, 시스테아민의 전구체, 시스테아민의 유사체, 시스테아민의 유도체, 시스테아민의 접합체 및 시스테아민의 대사 산물로 이루어지는 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 16.

제15항에 있어서, 상기 시스테아민 화합물은 시스테아민 하이드로클로라이드, 시스테아민 포스페이트, 판토텐 산 또는 시스타민인 것인 방법.

청구항 17.

제12항에 있어서, 상기 시스테아민 화합물 및 추가 치료제는 경구적, 비경구적, 정맥적, 근육내, 경피, 볼점막 경로, 피하조직 또는 좌약을 통하여 투여되는 것인 방법.

청구항 18.

제12항에 있어서, 상기 추가 치료제는 바이구아니드인 방법.

청구항 19.

제18항에 있어서, 상기 추가 치료제는 메트포민인 방법.

청구항 20.

제19항에 있어서, 상기 메트포민의 유효량은 일일 체중의 약 40 mg/kg 미만인 방법.

청구항 21.

제12항에 있어서, 상기 추가 치료제는 인슐린 및 저혈당 화합물인 방법.

청구항 22.

제12항에 있어서, 상기 당뇨관련 합병증은 피부 증세, 박테리아 감염, 곰팡이 감염, 당뇨성 피부병증, 지방생피사, 당뇨병증, 발진성 황색종, 알러지 피부 반응, 디지털 경화증, 파종성 환상육아종, 흑색가시세포증, 검질병, 안질환, 녹내장, 백내장, 망막병증, 신장 질환, 신경병증, 전신 신경병증, 말단부 전신 다신경병증, 근위 신경병증, 대퇴부 신경병증, 신경성 남성 병증, 뇌 신경병증, 자율 신경병증, 압박 신경병증, 당뇨성 근위축증, 통풍, 심혈관계 고혈압, 심장 질환, 심장 마비 및 뇌졸중으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 23.

당뇨 또는 당뇨 관련 합병증의 발병을 예방하는 방법으로서, 여기서, 상기 방법은 환자에게 유효량의 시스테아민 화합물과 적어도 1종의 추가 치료제를 동시에 투여하는 것이며, 여기서, 상기 유효량의 시스테아민 화합물은 체중의 약 400 mg/kg 미만인 방법.

청구항 24.

제23항에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 유효량의 시스테아민 화합물은 체중의 약 30 mg/kg 또는 동물량인 것인 방법.

청구항 25.

제23항에 있어서, 상기 추가 치료제는 유전자계 약학적 화합물, 인슐린; 설폰닐우레아; 인슐린 분비촉진제; α -글루코시다아제 억제제; 바이구아니드; 메글리타나이드; 티아졸리딘디온스; D-페닐알라닌; 육체 운동; 향상된 섭식; 및 체중 감량으로 이루어지는 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 26.

제23항에 있어서, 상기 시스테아민 화합물은 시스테아민, 시스테아민 염, 시스테아민의 전구체, 시스테아민의 유사체, 시스테아민의 유도체, 시스테아민의 접합체 및 시스테아민의 대사 산물로 이루어지는 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 27.

제26항에 있어서, 상기 시스테아민 화합물은 시스테아민 하이드로클로라이드, 시스테아민 포스페이트, 판토텐 산 또는 시스타민인 것인 방법.

청구항 28.

제23항에 있어서, 상기 시스테아민 화합물 및 추가 치료제는 경구적, 비경구적, 정맥적, 근육내, 경피, 불점막 경로, 피하조직 또는 좌약을 통하여 투여되는 것인 방법.

청구항 29.

제23항에 있어서, 상기 추가 치료제는 바이구아니드인 방법.

청구항 30.

제29항에 있어서, 상기 추가 치료제는 메트포민인 방법.

청구항 31.

제30항에 있어서, 상기 메트포민의 유효량은 일일 체중의 약 40 mg/kg 미만인 방법.

청구항 32.

제31항에 있어서, 상기 추가 치료제는 인슐린 및 저혈당 화합물인 방법.

청구항 33.

유효량의 시스테아민 화합물 및 유효량의 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조성물.

청구항 34.

제33항에 있어서, 상기 추가 치료제는 유전자계 약학적 화합물, 인슐린; 설폰닐우레아; 인슐린 분비촉진제; α -글루코시다아제 억제제; 바이구아니드; 메글리티나이드; 티아졸리딘디온스; D-페닐알라닌으로 구성된 군에서 선택되는 조성물.

청구항 35.

제33항에 있어서, 상기 조성물은 추가로 봉입 화합물 숙주 물질이 포함되는 조성물.

청구항 36.

제35항에 있어서, 상기 봉입 숙주 물질은 시클로덱스트린; M- β -CD; HP- β -CD; HE- β -CD; 폴리시클로덱스트린; E- β -CD) 및 가지형 시클로덱스트린으로 이루어지는 군에서 선택되는 조성물.

청구항 37.

제33항에 있어서, 상기 유효량의 시스테아민 화합물은 체중의 약 400 mg/kg 또는 동물량 미만인 조성물.

청구항 38.

제37항에 있어서, 상기 환자에게 투여하는 유효량의 시스테아민 화합물은 체중의 약 30 mg/kg 또는 동물량인 조성물.

청구항 39.

제33항에 있어서, 상기 추가 치료제는 바이구아니드인 조성물.

청구항 40.

제39항에 있어서, 상기 추가 치료제는 메트포민인 조성물.

청구항 41.

제40항에 있어서, 상기 추가 치료제의 유효량은 일일에 체중의 약 40 mg/kg 미만인 조성물.

청구항 42.

환자에게 유효량의 시스테아민 화합물과 적어도 1종의 추가 치료제를 동시에 투여하는 것을 포함하여 당뇨 진단을 받은 환자에 있어서 적어도 1종의 생물학적 인자를 조절하는 방법으로서, 여기서, 상기 생물학적 인자는 인슐린 유사 성장 인자 1, C-펩타이드, 유리 지방산, 혈액 요산, 아디포넥틴, 글루코스 전달체, 트리글리세라이드, 저밀도 지방단백질 및 고밀도 지방단백질로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 43.

제42항에 있어서, 상기 생물학적 인자는 인슐린 감수성에 영향을 미치는 방법.

청구항 44.

제43항에 있어서, 인슐린 감수성에 영향을 미치는 상기 생물학적 인자는 글루코스 전달체인 방법.

청구항 45.

제42항에 있어서, 상기 생물학적 인자는 환자의 당뇨 관련 합병증 또는 증세의 진행 또는 진단에서의 인자이며, 여기서, 시스테아민 화합물과 추가 치료제의 동시 투여는 환자의 당뇨 관련 합병증 또는 증세를 치료하는 것인 방법.

청구항 46.

제42항에 있어서, 상기 생물학적 인자는 환자의 당뇨의 진행 또는 진단에서의 인자이며, 여기서, 시스테아민 화합물과 추가 치료제의 동시 투여는 환자의 당뇨를 치료하는 것인 방법.

청구항 47.

증상이 없는 환자에 있어서 당뇨 또는 당뇨 관련 합병증의 발명을 예방하는 방법으로서,

당뇨의 임상적 발명을 예측하는 표지자의 존재를 사정하는 단계; 및

환자에게 시스테아민 화합물과 적어도 1종의 추가 치료제를 동시에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 48.

제47항에 있어서, 상기 표지자는 인슐린에 대한 자가항체(IAA); 섬세포에 대한 자가항체(ICA); 및 글루탐산 디카르복실라아제(GAD)를 포함하는 군에서 선택되는 것인 방법.

명세서

기술분야

관련 출원의 상호 참조

본 출원은 미국 가 특허 출원 제 60/531,119호(2003. 12. 19일 출원) 및 제60/591,709호(2004. 7. 27일 출원)에 대한 우선권의 이익을 주장한다.

본 발명은 당뇨 치료용 조성물 및 그 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

당뇨는 치료약이 없는 만성 질환이다. 최근에, 미국 인구의 6.3% 또는 약 1820만 명이 당뇨로 고생하고 있다. 대략 1300만 명이 진단받는 반면, 5200만명이 자신이 당뇨에 걸려있는지도 인식하지 못하고 있다고 추정된다. 당뇨는 2000년 6대 주 사망원인이기 때문에, 미국 의료 복지 시스템은 연간 132억 달러를 지출한다. 국립 당뇨 정보 센터, NIH 간행 제04-3892호, 2003년 11월호. 당뇨 관련 비용보다 더 심각한 것은 삶의 질 저하, 심각한 합병증/영향 및 당뇨에 의한 사망이다.

매년 12,000 내지 24,000의 환자에 있어서, 당뇨는 20 내지 70대 성인 환자의 실명의 새로운 주 원인이 되었다. 당뇨는 연간 신규 환자의 44%로 집계되는 신장 질환의 말기 단계의 주 원인이 된다. 2001에만, 약 42,800의 인구가 당뇨에 의한 신장 질환(신부전)의 말기 단계의 치료를 시작한다. 당뇨인 약 60 내지 70%의 인구는 온건하거나 심각한 정도의 소화 신경 손상을 겪고 있으며, 심각한 경우에는 하지 절단에 이르게 된다. 사실상, 60% 이상의 비외상적 하지 절단은 당뇨 환자에게 시술된다. 2002-2003년에, 약 82,000건의 비외상적, 하지 절단이 당뇨 환자에게 시술되었다.

당뇨 환자는 2 내지 4배 뇌졸중에 걸리기 쉽다. 더욱이, 성인 당뇨환자의 심장병 발병율은 일반인에 비하여 2 내지 4배 높다.

당뇨는 혈액 글루코스 농도가 높아 인슐린 생성, 인슐린 작용 또는 이 모두의 결함을 일으키는 것을 특징으로 하는 질병군이다. 당뇨는 수년간 진단되지 않고 지낼 수 있기 때문에, 생명을 위협하는 합병증이 발병한 후에야 당뇨의 발병을 인식하게 된다. 당뇨의 원인은 여전히 알려져 있지 않기 때문에, 비만 및 운동 부족 등의 유전 및 환경적 요인이 중요한 요인이라는 사실이 널리 수용되고 있다.

당뇨의 일군인, 타입 1 (또는 인슐린 의존성 당뇨병 또는 소아 당뇨)은 인체의 면역 시스템이 혈액 글루코스 농도를 조절하는 인슐린 호르몬을 생산하는 췌장 세포를 파괴하는 경우 발생한다. 타입 1 당뇨는 모든 연령에서 발병할 수 있지만 주로 아동 및 청소년에게 발병한다. 타입 1 당뇨는 진단된 당뇨 환자의 약 5 내지 10%로 계산된다. 타입 1 당뇨의 위험 인자는 자가면역, 유전, 및 환경적 인자이다. 타입 1 당뇨로 진단된 환자는 주사 또는 펌프를 통해 매일 인슐린을 공급하는 것이 필요하다.

당뇨의 다른 군인, 타입 2 당뇨(또는 인슐린 비의존성 당뇨병 또는 성인 당뇨) 신체의 인슐린의 충분한 생성 또는 적절한 사용 불능으로 인한 대사 장애이다. 이 질환은 주로 세포가 인슐린을 적절히 사용하지 못하는 장애인 인슐린 저항 및 췌장이 인슐린 생산능력을 점진적으로 잃어버려, 인슐린 수요가 증가하는 것으로 시작된다. 타입 2 당뇨는 당뇨의 90 내지 95%를 차지하는 가장 일반적인 형태이다. 타입 2 당뇨는 고령화 미국 인구의 증가 및 비만의 만연 및 정주 습관 등에 기여 거의 유행이 되고 있다.

임신 당뇨 임신한 여성에게 진단되는 글루코스 비내성의 형태이다. 임신중, 임신 당뇨는 모체 혈액 글루코스 농도를 정상화시키는 치료를 통해 태아의 합병증을 피할 수 있도록 하여야 한다. 5 내지 10%의 임신 당뇨 여성은 임신 후 타입 2 당뇨에 걸린다. 임신 당뇨에 걸린 여성은 5 내지 10년 내에 당뇨로 발전할 가능성이 20 내지 50% 이다.

고인슐린혈증은 췌장 세포에 의한 인슐린 과다 생성이다. 종종, 고인슐린혈증은 인슐린 작용에 대한 세포 저항으로 정의되는 상태인 인슐린 저항의 결과로 발병한다. 상기 정의한 인슐린 저항은 정상량의 인슐린이 비정상적 생물학적(대사적) 응답을 생성하는 상태/장애이다. 예를 들면, 인슐린 처방 당뇨 환자에 있어서, 인슐린 저항은 치료적 복용량의 인슐린이 정상인의 분비율을 초과할 때 발생한다고 여겨진다.

손상된 글루코스 항상성(또는 대사)은 혈액 당 농도가 정상인에 비하여 높지만 당뇨로 분류될 정도로는 높지 않은 상태를 말한다. 여기에는 당뇨 발전 및 심혈관계 질환의 위험 인자로 고려되는 두 범주가 있다. 손상된 글루코스 내성(IGT)는 경구 글루코스 내성 시험 2 시간 후 글루코스 농도가 140 내지 199 mg/dl일 때 발생한다. IGT는 타입 2 당뇨의 주 위험 인자이며, 성인의 약 11% 또는 2000만명의 미국인에서 나타난다. 65세 이상의 약 4β-45%는 타입 2 당뇨 또는 IGT이다. 손상된 단식중 글루코스(IFG)는 단식 글루코스 시험 후 글루코스 농도가 100 이상 126 mg/dl 미만이다.

당뇨의 일반적인 특징인 고혈당증은 간 및 주변 조직의 글루코스 활용 감소 및 간의 글루코스 생산 증가에 의하여 발생한다. 간 및 췌장의 주요 글루코스 인산화 효소인 포도당효소(GK)는 혈액 글루코스 항상성을 조절하는 데 중요한 역할을 한다. 주목할 것은 이 효소의 농도는 타입 2 당뇨 환자(Caro, J. F. et al., *Hormone metabolic Res.*, 27; 19-22, 1995) 및 일부 당뇨 시험 동물 모델(Barzilai, N. and Rossetti, L. *J. Biol. Chem.*, 268: 25019-25025, 1993)에서 낮다.

당뇨를 치료 및/또는 치유하기 위하여 많은 약학적 조성물 및 방법이 제안되었다. 예를 들면, 당뇨의 고혈당증을 감소시키기 위한 하나의 방안은 간 GK 활성을 증가시키는 것이다(Van Schaftingen, E. et al., *Adv. Enzyme Regul.* 32: 133-148, 1992). 당뇨 시험 마우스에 의한 연구에서는 증가된 GK 복제수는 간 글루코스 대사를 증가시키고 혈장 글루코스 농도를 감소시킨다는 사실(Ferre, T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 7225-7230 (1996a) 및 FASEB J., 10: (1996b); Niswender, K. D. et al. *J. Biol. Chem.*, 272: 2257β-22575 (1997))을 보여주며, 이는 간 GK의 증가는 당뇨의 고혈당증 감소에 효과가 있다는 것을 입증한다. 이에 더하여, 하리하란 외(Hariharan, N. et al, *diabetes* 46: 11-16 (1997))는 간 GK를 증가시키면 글루코스 항상성이 향상되며, 마우스의 체중 감소를 유도한다는 사실을 입증하였다.

많은 연구 기관에서 글루코키나아제 조절 단백질 ("GKRP")은 간세포 핵 내에서 GK에 결합하고 이에 의하여 생체 내에서 GK 활성을 조절하는 기능을 한다는 것을 입증하였다(Brown, K. S. et al., *diabetes* 46: 179-186, 1997; De la Iglesia, N. et al., *FEBS Lett.* 456: 332-338, 1999; Fernandez-Novell, J. M. et al., *FEBS Lett.* 459: 211-214, 1999). 이러한 생체 내 설정 기작의 연관성은 체링턴 및 공동연구자들에 의하여 실험적으로 입증되었다(Shiota, M. et al., *diabetes* 47: 867-873, 1998). 이 연구에서, 간에서 푸룩토오스-1-포스페이트로 전환되는 소량의 푸룩토오스가 유리 GK를 증가시켜, 실질적으로 순수 간 글루코스 활용도를 증가시킨다. 이는 음식에서 급식 상태로 전이할 때 볼 수 있는 바와 유사하다.

미국 특허 제5,714,519호 (이하 519 특허)는 하루 동안 소정 간격으로 판테틴(청구범위 1-18; col. 5, lines 6-15) 또는 시스테아민 (청구범위 19-27; col. 5, lines 16-22)을 투여하여 고인슐린혈증 또는 인슐린 저항을 조절하는 방법을 개시하였다. 불행히도, 상기 발명에서 설명한 일정 복용량의 판테틴 또는 시스테아민 (예를 들면, 500 mg의 시스테아민)은 인간에게 독성이 있다. 사실, 이러한 복용량의 시스테아민 또는 판테틴은 산 생성 또는 심지어 케양의 증가와 같은 바람직하지 않은 임신 증상을 일으킨다(Srivastava, P. K. & L. Field, "Organic disulfides and related substances. 38. Some disulfide and trisulfide sulfinate salts as antiradiation drugs," J Med Chem, 18 (8): 798-802 (1975)). 이에 더하여, 환자에게 교육한 필요한 특정 투여 시간은 치료법에 있어서 환자에게 도움이 안된다.

시스테인 그 자체로 안정한 화합물이 아니다. 일반적으로, 시스테인은 신체에 투여시 매우 신속하게(수분 내) 사라진다. 따라서, 최적의 치료 효과를 위하여 신체에서 적절히 대사되는 안정한 형태의 시스테인을 제조하는 것이 결정적이다.

현재 사용되는 혈당을 낮추는 두 종류의 약리학적 기법은 경구혈당강하제(항당뇨제) 및 인슐린이다. 인슐린 대치는 현재 주사에 의하여 수행되며, 이는 인슐린 부족 또는 당뇨병 작용 제한에 기초한다. 경구 항당뇨제는 화학적으로 인슐린과 유사하지 않으며, 이들의 혈당 강하 기작은 직접 인슐린 대치 작용과는 다르다. 현재, 경구혈당강하제 및 인슐린은 당뇨 환자의 필요에 따라 단독으로 치료적으로 사용되거나 또는 서로 함께 사용된다. 일부 당뇨 환자는 하나 이상의 경구 제제와 함께 또는 인슐린 없이 최고의 치료효과를 보인다.

전술한 이유 때문에, 특히, 당뇨 관련 증상을 제거 또는 감소시키기 위하여 새로운 당뇨 치료제가 필요하게 된다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

본 발명은 당뇨치료에 사용되는 기존의 제제와 관련된 수많은 원치 않는 부작용을 개선시키는 당뇨 치료용 조성물 및 방법을 제공하는 것이다. 양호한 실시상태에서, 본 발명은 당뇨 유관 합병증, 증상 또는 질환의 진행을 예방 또는 지연시키는 것뿐만 아니라 당뇨 유관 증상 및 당뇨의 치료 및/또는 예방을 위한 신규의 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

본 발명은 시스테인 화합물 및 당뇨 치료에 효과적이라고 알려진 적어도 하나 이상의 추가 제제(이하 "추가 치료제")를 포함하는 조성물을 제공하는 것이다. 특히 본 명세서에서 예시하는 것은 추가 치료제의 단일 투여에 관련된 원치 않는 부작용을 개선시키면서 당뇨의 예방 또는 치료; 및/또는 당뇨와 관련된 적어도 하나의 합병증의 경중도, 강도 및/또는 지속 시간을 감소 또는 제거하기 위하여 시스테인 화합물 및 적어도 1종의 추가 치료제를 동시 투여하는 것이다. 상기 본 발명의 조성물 및 방법은 특히 혈액 글루코스 농도를 낮추는데 효과적이다.

본 명세서에서 정의된 치료제는 기술 분야의 숙련자에게 당뇨 및 당뇨 유관 증상의 치료에 사용하기 적합하다고 알려진 치료제 또는 치료법이다. 치료제의 예에는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 유전자계 약학적 화합물; 인슐린; 설폰닐우레아 (즉, 글리부라이드, 글리피자이드, 글리메피라이드, 톨부타마이드, 클로르프로프라마이드); 인슐린 분비촉진제 (즉, 리파글리나이드, 네타글리나이드); α -글루코시다아제 억제제 (즉, 아카보스, 미글리톨); 바이구아니드 (즉, 메트포민); 및 티아졸리딘디온스 (즉, 로시글리타존, 피아글리타존). 메글리티나이드, 및 D-페닐알라닌이 포함된다. 실질적으로 수년간 변화하지 않는 이러한 활용가능한 치료제는 단독으로 사용시 제한이 알려져 있다(예컨대, 시스테인 화합물의 동시 투여 없이).

사용 방법에 있어서, 당뇨 및 당뇨 관련 증상을 치료하기 위하여 당뇨 진단 전 후에 당뇨 환자에 적어도 1종의 추가 치료제와 시스테인 화합물을 동시에 투여한다. 관련 실시 상태에서, 당뇨 및 당뇨 관련 합병증의 예방 및/또는 치료하기 위하여 시스테인 화합물은 유전자계 약학적 화합물인 인슐린, 설폰닐우레아, 바이구아니드, α -글루코시다아제 억제제, 티아졸리딘디온스, 메글리티나이드, 및 D-페닐알라닌으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 추가 치료제와 동시에 투여된다. 당뇨 발병을 예방하기 위하여 본 발명에 따라 사용될 수 있는 추가적으로 고려되는 추가 치료제에는 다음을 포함하나 이 요법에 한정된 것이 아니다: 육체 운동 (즉, 1일 1시간 반의 적당한 육체 활동), 향상된 섭식 (즉, 당 섭취감소), 및 체중 감량 등이 포함된다. 본 발명에 따르면, 본 발명의 조성물은 치료 효과를 도출하기 위하여 언제라도(불특정 시간) 투여할 수 있다.

다음은 종래의 치료제 투여에 관련된 빈번한 원치않는 부작용이다: (1) 췌장 β 세포를 자극하여 인슐린을 더 분비하도록 하는 설폰닐우레아 (즉, 톨부타마이드 및 글리피자이드) 또는 메글리티나이드의 투여 및/또는 설폰닐우레아 또는 메글리티나이드가 효과없는 경우의 인슐린 주사에 의하여 인슐린 혈장 농도를 증가시키는 결과가 되도록 인슐린 저항 조직을 자극할 정도로 충분히 높은 인슐린 농도의 증가; (2) 위험할 정도로 낮은 혈장 글루코스 농도는 인슐린 또는 인슐린 분비촉진제 (설폰닐우레아 또는 메글리티나이드)의 투여에 의한 결과일 수 있으며, 고인슐린 농도에 기한 인슐린 저항 농도의 증가가 일어날 수 있다; (3) 당뇨 치료에 사용되는 다른 요법과 결합될 수 없는 것(즉, 다른 당뇨약과 혼용하는 것에 대한 의학적 경고); 및 (4) 육체적 불편함 (즉, 체중 증가, 액체 잔류 증가, 저밀도 지방단백질농도의 증가, 복부팽만감 및 설사)가 있다.

본 발명에 따르면, 우선, 환자에 시스테아민 화합물의 투여로 인하여 글루코스 전달체 발현 및 아디포넥틴 농도가 증가한다는 사실을 밝혀내었다. 글루코스 전달체 발현 및 아디포넥틴 농도 모두의 증가는 환자의 인슐린 감도를 증가시키며, 치료효과를 증진시키기 위하여 시스테아민 화합물 및 추가 치료제(들)을 고도로 유용하게 사용할 수 있도록 한다. 이는 시스테아민 화합물 또는 추가 치료제를 단독으로 투여한 경우에는 관찰될 수 없다.

본 발명에 따르면, 시스테아민 화합물을 환자에게 투여하면 당뇨 관련 합병증 또는 증상을 나타내거나 또는 진행시키는 다른 생물학적 요인에 영향을 준다는 사실도 밝혀졌다. 예컨대, 본 발명에 따르면, 환자에 시스테아민 화합물을 투여하면 환자 내의 C-펩타이드, 인슐린 유사 성장 인자, 혈액 요산, 유리 지방산, 아디포넥틴, 트리글리세라이드, 고밀도 지방단백질 (HDL), 저밀도 지방단백질(LDL), 및 마이크로알부민우리아의 농도에 영향을 미칠 수 있다는 사실을 밝혀내었다. 특히, 환자에 시스테아민 화합물의 투여에 의하여: 인슐린 유사 성장 인자 1 (IGF-1), C-펩타이드 농도, 유리 지방산 농도, 혈액 요산 농도를 감소시킬 수 있으며, 아디포넥틴 농도를 증가시키고, 트리글리세라이드 농도, LDL 농도, HDL 농도, 및 마이크로알부민우리아 농도를 감소시킬 수 있다. 이러한 모든 생물학적 인자가 당뇨 유관 합병증 또는 증세의 진단 및/또는 진행과 관련되기 때문에 (Reist, GC et al., "Changes in IGF activities in human diabetic vitreous," *diabetes*, 53 (9): 2428-35 (Sept. 2004); Janssen JA and Lamberts, SW, "The role of in the development of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: is prevention possible?" *Eur J Endocrinol.*, 146 (4): 467-77 (2002); Chakrabarti, S et al., "C-peptide and retinal microangiopathy in diabetes," *Exp 5* : 91-6 (Jan-Mar 2004); Gottsater, A. et al., "Plasma adiponectin and serum advanced end-products increase and plasme lipid concentrations decrease with increasing duration of type 2 diabetes," *Eur J Endocrinol.*, 151 (3): (Sept 2004); Tseng, CH., "Independent association of Uric acid levels with peripheral arterial disease in Taiwanese patients with type 2 diabetes," *Diabet Med.*, 21 (7): 724-9 (July 2004); Liese, adiposity and hypertention in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95," *J Hum Hypertens.*, 15 (11): 799-804 (2001); 및 Wollesen, F. et al., "Peripheral atherosclerosis and serum lipoprotein (a) in diabetes," *Diabetes Care.*, 22 : 93-8 (1999)), 시스테아민 화합물의 단일 또는 추가 치료제와 동시 투여는 설명한 바와 같이 당뇨 유관 합병증 및 증세를 치료하기 위하여 사용될 수 있다.

시스테아민 화합물이 적어도 1종의 추가 치료제와 동시에 투여되는 경우, 함께 투여되는 물질은 단일형태로 전달되는 것보다 더 바람직한 치료 효과를 제공한다. 바이구아니드가 일반적으로 인슐린 비의존성 당뇨병 또는 타입 2 당뇨에 사용된다. 본 발명자들은 놀랍게도 메트포민 등의 바이구아니드 및 시스테아민 화합물의 조합이 바이구아니드 및 시스테아민 화합물을 단독으로 사용할 때보다 혈당 조절에 있어서 더 효과적이라는 것을 밝혀내었다. 이러한 이로운 효과는 특히 당뇨병, 유전성 당뇨, 타입 1 및 2 당뇨, 및 임신 당뇨로 진단된 환자에 효과적이다.

또 다른 실시 상태에서, 시스테아민 화합물 및 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조성물을 제공하였다. 관련 실시 상태에서, 이러한 조성물에는 붓입 복합체로서 기체, 액체 또는 화합물을 고정하는 "붓입 화합물 숙주 재료"를 포함할 수 있으므로 상기 복합체는 (시스테아민 화합물과 같은) 고체형으로 다루어지며, 붓입 성분이 순차적으로 (즉, 알칼리 환경에 노출되어, 용매 또는 용융 작용에 의하여)방출될 수 있다.

또 다른 실시 상태에서, 본 발명은 적어도 1종의 당뇨 관련 합병증의 경중도, 강도 및/또는 지속 시간을 감소 및/또는 제거하는 조성물 및 방법을 제공한다. 일반적으로 당뇨와 관련된 배경 당뇨 망막병증, 황반부종, 백내장, 지방생괴사, 당뇨성 감염, 울혈성 심장 기능 상실, 신장 질환, 당뇨성 신경병증 등의 합병증, 증세 및 질환은 본 발명에 따르는 시스테아민 화합물 및 적어도 1종의 추가 치료제의 투여를 통하여 감소 또는 제거된다.

본 발명의 추가적인 장점은 당뇨 진행의 예방을 포함한다. 본 발명에 따르면, 당뇨 발병 진단 전 또는 진단시에 환자에게 시스테아민 화합물 및 적어도 1종의 추가 치료제의 동시 투여하면 환자의 대사기전을 변화시켜 당뇨가 진행하지 못하게 하거나 시스테아민 화합물 및 추가 치료제 (들)의 부재하에 관찰된 것보다 덜 진행하도록 한다. 인슐린 감도를 (즉, 글루코스 전달체 발현을 통하여) 촉진함으로써 본 발명의 조성물 및 방법은 당뇨 및 당뇨 관련 증상을 치료 및/또는 예방뿐만 아

니라 당뇨 관련 합병증 또는 증세의 치료 및/또는 예방을 할 수 있게 된다. 본 발명에 따르면, 완전한 당뇨(예컨대, 비만의 경우)가 아닌 비정상 글루코스 대사 또는 인슐린 저항이 있는 대상체는 시스테아민 화합물 작용의 결과에 의하여 향상된 글루코스 활용성 및 인슐린 저항에 기하여 더 이상 진행하지 못한다 (즉, 관찰된 글루코스 전달체 및 아디포넥틴 및 지방 대사의 시스테아민 조절성).

본 발명에 따르면, 당뇨 또는 당뇨 관련 합병증, 증세, 또는 질환을 진단받은 환자의 1일 시스테아민 화합물 투여량은 환자 체중의 약 0.1 mg 내지 약 400 mg/kg (BW)의 시스테아민 (또는 600 mg/kg의 BW의 시스테아민 하이드로클로라이드) 또는 이와 동물량의 시스테아민 화합물이다. 바람직하게는 본 발명에 따라서, 약 30 mg/kg 시스테아민 또는 동물량의 시스테아민 화합물의 일일 복용량을 환자에 투여하는 것이 좋다. 추가 치료제의 투여량은 시스테아민 화합물과 동시 투여하는 경우 소망하는 응답을 나타내는 양에 기초한다.

실시예

실시예 1

중량이 300 ± 20 g인 19 마리의 암컷 고토-카키자키 위스터 레트[Goto-Kakizaki Wistar 레트 (GK 레트)]를 3-4 마리씩 철제 우리에 분사하였다. 우리는 2일에 한번씩 교환하였다. 실온 및 상대 습도를 $23 \pm 3^\circ\text{C}$ 및 $65 \pm 1\%$ 로 각각 유지하였다. 사료와 음료수를 제공하였으며, GK 레트는 1달간의 적응기간을 두었다. 모든 GK 레트가 당뇨 증상을 보이는 경우(즉, 빈번한 식사, 빈번한 음료섭취, 빈번한 배뇨 및 고혈장 글루코스 및 인슐린 저항), 이들을 무작위로 3 군으로 나누었다. 7 마리는 대조군; 6 마리씩은 각각 처리군 I 및 II이다.

사전단계 시기:

실험 전일 17:00, 모든 군에서 물을 제외한 급식이 중단되었다, 제2일 09:30, 모든 GK 레트에 대하여 단식 중 혈장 글루코스를 측정하였다. 10:00, 모든 GK 레트에 대하여 글루코스 내성 시험 (2g/kg BW) 및 혈장 글루코스 농도를 수행하였다. 제3일, 대조군의 GK 레트에 식염수 용액을 경구 투여하였으며, 대조군 I 및 II의 GK 레트에는 메트포민 용액(체중의 17 mg/kg(BW), 09:30에 일일 2 ml씩)을 경구 투여하였다. 이 요법은 이후 수일간 수행되었다. 19일에, 모든 GK 레트에 대하여 단식 중 혈장 글루코스 및 경구 글루코스 내성 시험을 수행하였다.

중간 단계 시기:

제10일, 처리군 II의 GK 레트의 요법을 이후 6일간 메트포민과 시스테아민 하이드로클로라이드(메트포민 17 mg/kg 체중 (BW), 시스테아민 하이드로클로라이드 15 mg/kg 체중(BW))를 경구 투여하도록 변화시켰다. 반면 대조군 및 처리군 I의 요법은 변화시키지 않았다.

말기 단계 시기:

요법 변화 후 6일 경과시, 모든 군의 모든 GK 레트에 대하여 단식 중 혈장 글루코스 및 글루코스 내성 시험을 수행하였고 혈액 및 조직 시료(간, 십이지장, 췌장선, 지방 및 근육)를 수거하였다. 혈액 시료는 4°C 로 3 시간가량 저장하여 10분간 3500 rpm으로 원심분리하였다. 그 다음, 혈청을 수거하여 -20°C 로 저장하였다. 조직 시료는 수가 즉시 액체 질소에 넣어 -80°C 로 저장하였다.

수행한 글루코스 내성 시험은 전일 GK 레트의 단식 단계를 포함한다. 그 다음 날 09:30, 단식 중 혈장 글루코스를 측정하였다. 10:00에, 글루코스 용액 (2 g/kg BW)의 경구 투여를 실시하였다. 혈액 시료는 꼬리 정맥을 통하여 0, 0.5, 1, 2, 및 3 시간 간격으로 수거되었으며 혈장 글루코스 시험 기기로 시험을 수행하였다.

분비 시험은 방사성 측정법을 통한 혈청 인슐린 농도 측정 단계; 알려진 시험 키트 및 절차를 따라 콜레스테롤, 유리 지방산 및 트리글리세라이드를 측정하는 단계를 포함한다.

실시예의 사전 단계, 중간 단계, 및 말기 단계에서의 모든 GK 레트에 대한 경구 글루코스 내성 시험 결과를 표 1, 2 및 3, 및 도 3, 4 및 5에 각각 나타내었다. 이 기간 동안 단식 중 혈장 글루코스 농도의 변화를 표에 나타내었으며, 도 6에 요약하였다. 이러한 결과는 메트포민 단독 투여는 어느 정도, 십이지장 혈장 글루코스 농도 및 인슐린 저항을 낮추어 준다는 사실을 입증한다. 그러나, 메트포민을 시스테아민 하이드로클로라이드와 동시 투여하는 경우에는 예상치 못한 향상된 결과를 관찰하게 된다. 특히, 메트포민 및 시스테아민 하이드로클로라이드 모두가 투여되는 경우, 혈장 인슐린 및 유리 지방산 농

도 (당뇨 지표)가 메트포민 (또는 시스테아민 화합물)이 단독으로 투여되는 경우보다 낮아졌다(도 7-10 참조). 추가적으로, 혈장 인슐린 및 유리 지방산의 낮은 농도는 메트포민/시스테인 하이드로클로라이드의 투여 중단 후에도 메트포민 또는 시스테아민 화합물을 단독으로 투여되는 경우보다 장기간 유지되었다

[표 1]

표 1- 사전 단계에서 실시된 글루코스 내성 시험					
	단식 중	0.5 시간	1시간	2시간	3시간
대조군	5.87	15.57	15.37	10.91	7.31
처리군 I	6.08	15.74	16.76	11.4	7.82
처리군 II	6.02	15.28	16.7	11.38	7.6

[표 2]

표 2- 중간 단계에서 실시된 글루코스 내성 시험(메트포민 경구 투여 후 6일 경과)					
	단식 중	0.5 시간	1시간	2시간	3시간
대조군	5.03	17.04	18.46	11.5	8.59
처리군 I	4.98	15.68	15.93	10.55	8.5
처리군 II	5.03	15.65	15.8	10.55	8.37

[표 3]

표 3- 말기 단계에서 실시된 글루코스 내성 시험(메트포민+시스테인 하이드로클로라이드 경구 투여 후 6일 경과)					
	단식 중	0.5 시간	1시간	2시간	3시간
대조군	5.27	12.83	14.57	10.81	7.52
처리군 I	4.75	12.98	13.42	8.6	6.67
처리군 II	4.77	11.75	12.37	8.17	6

실시에 2 - 당뇨 레트에 메트포민(실시에 1 보다 고용량) 및 시스테아민 화합물의 동시투여시 글루코스 대사, 글루코스 전 달체 발현 및 아디포넥틴 농도상의 효과

13 주령인 321 내지 323g의 36 마리의 고코-카키자키 위스터 (GK) 레트 [상하이 슬락카스 실험 동물 센터(Shanghai Slaccas Laboratory Animal Center)에서 구득]를 개별 우리에 넣어 2 주간 사육장에 적응시켰다. 불가결한 사료 및 물을 공급하였다.

36 마리의 GK 레트는 체중 (BW) 및 혈장 글루코스 농도를 기준으로 4 그룹으로 분리하였다. 그룹 1 (대조군, n=10)은 위 관으로 식염수 처리하였다; 그룹 2 (DC, n=6)은 위관으로 시스테아민 하이드로클로라이드 처리(22.5 mg/kg BW의 2ml 수도물 용액); 그룹 3 (메트포민, Met, n=10)은 위관으로 메트포민(34 mg/kg BW의 2ml 수도물 용액); 그룹 4 (Met + DC, n=10)는 최초 10일간 메트포민 34 mg/kg BW의 2ml 수도물 용액을 처리 후 그 다음 10일간 시스테아민 하이드로클로라이드 22.5 mg/kg BW과 메트포민 34mg/kg BW의 2ml 수도물 용액을 처리함. 모든 동물은 10:00에 20일간 처리되었다.

4 그룹은 동일한 방(온도 23±3℃ 및 상대 습도 65±1%)에서 실험 중 분식증을 감소시키기 위하여 철망 바닥이 구비된 서로 다른 우리에 보관된다. 레트는 10: 00 pm 에서 다음날 09: 30까지 전일 금식시켜 글루코스 내성 시험을 한다. 레트는 글루코스 2g/kg BW의 2ml 수도물 용액으로 09: 30에 글루코스 내성 시험을 하였으며 및 혈액은 글루코스 주사 후 꼬리

정맥에서 0.5, 1, 2 및 3 시간 간격으로 채취하였다. 혈장 글루코스 농도는 장비 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)로 측정하였다. 혈장 인슐린 농도는 방사성면역분석기(Insulin RIA Kit, NO:0410, Shanghai Research Institution에서 구득)로 측정하였다. 혈장 글루코스 농도에 대한 효과는 도 4에 나타내었으며, 혈장 인슐린 및 아디포넥틴 농도 상의 효과는 도 5에 나타내었고, 다른 조직상의 효과는 도 6에 나타내었다. The "p" 값은 대조 그룹과의 비교값이다

[표 4]

	N	단식	0.5 시간	1 시간	2 시간	3 시간
대조구	10	5.56±0.22	15.78±1.96	15.32±1.58	11.52±1.45	8.85±0.8
DC	6	5.80±0.36	16.68±1.1	15.68±0.8	11.00±0.8	8.33±0.64
메트포민	10	5.53±0.53	15.24±1.34	13.98±0.95*	9.62±0.83*	7.71±1.37*
메트포민+DC	10	5.46±0.46	14.07±1.84+	12.44±0.96*	7.71±0.83*	6.35±0.73*

메트포민을 투여한 그룹에 있어서, 1시간, 2시간, 및 3시간에서 얻은 결과는 대조구와 통계학적으로 달랐다($p < 0.05$, 표 4의 * 로 표시). 시스테아민 하이드로클로라이드를 메트포민과 동시 투여하는 경우, 1시간, 2시간, 및 3시간에서 얻은 결과는 메트포민을 단독으로 투여한 그룹과 통계학적으로 달랐다($p < 0.05$, 표 4의 * 로 표시). 시스테아민 하이드로클로라이드를 메트포민과 동시 투여한 0.5시간 후의 결과는 대조구에 비하여 감소되었다($p = 0.059$, 도 4에서 + 로 표시).

[표 5]

Mean±STD	대조구	CYS	메트포민	메트포민+DC
단식중 인슐린	20.69±1.67	22.46±2.65	18.75±3.98	21.08±4.37
p		0.132	0.23	0.82
아디포넥틴	3922±528	4318±590	3917±416	3743±366
p		0.034	0.971	0.206

메트포민을 단독으로 투여한 그룹의 글루코스 흡입 후 1 시간, 2 시간, 및 3 시간 시점에서의 글루코스 농도에 관한 결과는 각각의 대조 그룹과 통계학적으로 상당히 달랐다. 시스테아민 하이드로클로라이드 단독 투여로는 GK 당뇨 레트의 글루코스 농도 또는 인슐린 농도에 영향을 미치지 못하였다. 메트포민의 투여로 인하여 인슐린 농도가 감소하였지만 통계학적으로 의미 있는 것은 아니었다. 그러나 메을 시스테아민 하이드로클로라이드와 동시 투여하는 경우, 금식 시점을 제외하고 전 시점에서 글루코스 농도 저하가 향상(특히, 메트포민 단독으로 투여된 치료 효과에 비하여)됨이 관찰되었다. 아디포넥틴은 메트포민 단독이 아닌 시스테아민에 의하여 상당히 증가된다는 것을 관찰하였다.

[표 6]

	DC	메트포민	메트포민+DC
간	3.77±3.15	2.43±1.85	2.8±1.0
p	0.002	0.31	0.04
근육	1.5±0.74	1.38±0.67	1.31±0.75
p	0.001	0.152	0.633
아디포사이트	2.7±1.16	2.14±1.39	3.49±2.37
p	0.005	0.095	0.095

도 6에 나타난 바와 같이, 시스테아민 화합물(시스테아민 하이드로클로라이드)은 GK 레트의 간, 근육, 아디포사이트 내의 전체 glut4의 발현을 상당히 증가시켰다. 이러한 증가는 근육에 비하여 간 및 아디포사이트에서 더 많이 증가하였다. 메트포민 단독 투여는 측정된 모든 조직에서의 전체 glut4의 발현을 증가시켰으나 의미있는 것은 아니다. 그러나, 전체 글루코스 전달체 (glut4) 발현의 농도는 메트포민과 시스테아민 화합물을 동시 투여하는 경우에 더욱 증가되었다.

실시예3-당뇨성 레트의 시스테아민 화합물의 투여 효과

작은 규모의 무작위 개방 표지 시험을 중국의 국립 당뇨 문헌 센터에서 실시하였다. 타입 II 당뇨로 진단된 동성의 60명의 환자(30세에서 75세의 범위)를 차출하였다. 모든 대상체는 실험 참여에 대하여 인식하였고 동의하였다. 당뇨는 1999년 WHO 기준에 의하여 진단되었다. 이에 더하여, 환자는 다음의 기준에 적합한 자들로 선출되었다: (1) 5년 미만의 당뇨 병력; (2) 7 내지 14 mmol/L의 단식 중 혈장 글루코스 농도; (3) 2.5 mmol/L 또는 그 이상의 혈청 트리글리세라이드 농도; (4) 30 mg/일 또는 그 이상의 요소 단백질 배설 및 (5) 지난 1 개월간 항지방제 및 ACE 억제제 미섭취. 다음의 증세를 가진 환자는 연구에서 배제되었다: (1) 심장, 간 및/또는 신장의 기능 이상; (2) 지난 3 개월간 급성 당뇨 합병증 및/또는 급성 심혈관계 합병증 또는 그 밖의 만성 질환; 및 (3) 임신 또는 수유.

환자를 각각 15명씩 무작위로 4 그룹으로 분할하였다. 대조 그룹은 항당뇨약을 투여하지 않았다. 시스테아민 단독(DC) 그룹은 540 mg/일의 시스테아민 하이드로클로라이드를 처리하였다. 메트포민 단독(Met) 그룹에서는, 메트포민 복용량을 2달 동안 변화시키지 않았다. DC+ Met 그룹은 원래 투여하던 메트포민을 유지하면서 추가로 100 mg/일의 시스테아민 하이드로클로라이드를 포함하였다. 모든 환자는 두달간 치료를 받았고, 시작시, 1 개월 후 및 2 개월 후에 시료를 채취하여 측정하였다.

[표 7]

표 7-당뇨 환자의 지방 및 인슐린에 대한 시스테아민 하이드로클로라이드의 효과							
	치료전	n	치료후	n	양자의 차이	95% CI	p
IGF	49.36 ± 5.75	10	44.37 ± 7.28	10	4.99 ± 5.12	1.33~8.65	0.013
FINS	35.39 ± 14.43	6	13.25 ± 6.36	6	22.14 ± 19.39	1.79~42.5	0.038
FCP	739 ± 183	7	557 ± 119	7	182 ± 164	30.1~333.9	0.026
FBS	7.52 ± 1.57	11	8.21 ± 2.43	11	-0.69 ± 2.11	-2.11~0.72	0.301
HOMA	11.94 ± 4.62	6	5.43 ± 3.19	6	6.51 ± 4.94	1.32~11.7	0.023
UA	389 ± 50.98	11	359 ± 60.16	11	29.5 ± 37.87	4.07~54.95	0.027
24h 마이크로알부민 우리아	42.73 ± 31.33	8	30.97 ± 25.12	8	11.77 ± 40.73	-22.28~45.82	0.441

표 7에 나타난 바와 같이, 시스테아민 하이드로클로라이드를 투여하여 단식중 인슐린(FINS), HOMA(항상성 모델 사정) 및 혈액 요산(UA) 농도를 상당히 감소시켰다. 이와 대조적으로, 메트포민이 단독으로 투여되는 경우, IGF-1을 감소시킬 뿐이다. 이러한 결과는 시스테아민 화합물이 투여되어 환자는 인슐린 저항이 향상될 수 있다는 사실을 의미한다. 추가적으로, 이 결과는 시스테아민 하이드로클로라이드의 투여가 환자 내의 인슐린 유사 성장 인자 1(IGF1), C 펩타이드 (CP), 및 마이크로알부민우리아(명백하나 통계적으로 중요치 않음)를 상당히 감소시킨다. 이는 당뇨 관련 합병증 및 인슐린 저항 증상을 치료 또는 예방하기 위하여 시스테아민 화합물을 단독으로 또는 추가 치료제와 함께 사용될 수 있음을 의미한다. 약어 FBS는 단식 중 혈당을 의미한다.

실시예4-제형화

본 발명의 신규의 조성물은 1 내지 95 중량%의 시스테아민 화합물 및 1 내지 80 중량%의 붕입 화합물 숙주 물질과 같은 담체를 포함한다. 특정 실시 상태에서는, 본 발명의 조성물은 추가적으로 시스테아민 화합물과 동시 투여하는 경우 치료적 결과를 나타내도록 하는 복용량의 추가 치료제를 포함한다.

이 실시예에서, 붕입 화합물 숙주 물질은 주로 시클로덱스트린 및/또는 이들의 유도체로서 이들은 메틸 β -시클로덱스트린(M- β -CD), 하이드로프로필 β -시클로덱스트린(HM- β -CD), 하이드로에틸 β -시클로덱스트린(HE- β -CD), 폴리시클로덱스트린, 에틸 β -시클로덱스트린(E- β -CD) 및 가지형 시클로덱스트린을 포함하는 군으로부터 선택된다.

시스테아민 함유 조성물 내의 붕입 화합물 숙주 물질의 작용 함량은 1 내지 80 중량%, 바람직하게는 1 내지 60 중량%,의 범위이며, 더 바람직하게는 10 내지 40 중량%의 붕입 화합물 숙주 물질이 사용될 수 있다. 사용되는 붕입 화합물 숙주 물질의 실제 양은 시스테아민 함유 조성물에 사용되는 시스테아민 화합물 및 추가 치료제(들)의 실제 함량에 의존한다.

특정 실시 상태에서, 본 발명에 의하여 제조된 조성물은 작은 과립형이며 이들 각각은 실질적으로 0.28 내지 0.90 mm의 직경인 것이 바람직하다. 이러한 과립은 미소캡슐화법에 의하여 제조된다. 이 방법은 붕입 특성이 있는 거대분자 물질을 사용하는 것과 관련 있다 사용될 수 있는 물질은 전술한 붕입 화합물 숙주 물질 (주로 시클로덱스트린을 포함)이다. 붕입 화합물 숙주 물질은 시스테아민 및/또는 추가 치료제(들)의 분자를 둘러싸는 분자 캡슐로서 작용하는 거대 분자 물질이다. 이에 의하여 조성물의 시스테아민 화합물 및/또는 치료제는 환경상의 빛, 열, 공기 및 습기로부터 보호된다. 따라서 시스테아민 화합물의 안정성이 보존된다. 미소캡슐화법을 사용한 붕입 화합물 숙주 물질은 바실러스의 존재하에 시클로덱스트린과 전분의 반응에 의하여 생성되는 글루코스 분자가 6 내지 12개인 고리형 폴리시카라이드 화합물인 것이 바람직하다. 급성, 아급성 및 만성 독성 시험을 사용한 다양한 연구는 거대 분자 물질이 환자 내에서 독성을 감소시킨다는 사실을 보여준다. 미소캡슐화 공정에 이어, 각 과립은 적어도 하나 바람직하게는 다수의 전술한 코팅 재료의 층으로 코팅될 수 있다.

다음 실시예는 시스테아민 화합물의 제형을 제조하는 방법의 실시예이다. 폴리테트라플루오로에틸렌에 연결되며, 폴리테트라플루오로에틸렌 피복 교반기가 구비된 자켓형 반응기에서, 4080 g의 75 중량% 시스테아민 하이드로클로라이드의 에탄올 용액을 질소 환경에서 첨가하였다. 사용된 시스테아민의 순도, 용융점 및 연소 잔사는 각각 98% 또는 그 이상, 66 내지 70°C 및 0.05% 또는 그 이하이다. 1200 g의 β -시클로덱스트린을 질소 기체의 보호 하에 유사하게 반응기에 첨가하였다. (β -시클로덱스트린의 품질은 식품 첨가제의 기준을 따른다. 특히, 건조량 기준 순도는 98% 이상; 건조에 의한 중량 손실은 10.0% 미만; 연소 잔사는 0.2% 미만; 중금속 함량은 10 ppm 미만; 비소 함량은 2 ppm 미만) 상기 혼합물은 3 시간 동안 40°C로 가열한 뒤, 멈추고 이를 2 시간 동안 계속하여 교반하여, 이로부터의 생성물을 40 내지 50°C의 온도에서 진공 건조시켜 분쇄하고 스크린(예컨대, 40-메쉬) 필터로 여과한다. 조성물의 성분이 접촉하는 기구의 모든 부품은 스테인리스 스틸제로 제작되어야 한다.

탱크형 혼합기에, 전술한 붕입 공정을 마친 4200 g (건조량 기준)의 시스테아민 화합물, 2600 g의 충전재, 및 1200 g의 붕해제 및 1700 g의 결합제를 건조 환경하에서 혼합한다. 이러한 성분을 완전히 혼합하고 적정량의 무수 에탄올을 첨가하여 혼합한다. 결과 혼합물은 중등 정도의 평활한 물질이 되어 가볍게 손으로 쥐어 공 형태로 만들 수 있다. 공 모양의 결과 혼합물은 가벼운 접촉으로도 부서질 수 있다. 질소의 보호 하에 과립화기에 의하여 상기 혼합물은 펠렛화된 후, 그 결과인 작은 과립을 즉시 유동층 건조기에 투입하고, 실질적으로 진공 환경에서 40 내지 50°C의 온도로 건조시킨다.

잔 코팅 물질은 다음의 조성을 포함하는 방법에 의하여 제조된다: 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 8.0 g, 폴리에틸렌 글리콜 테레프탈레이트 2.4 ml 에틸 아세테이트 33.0 ml 및 이소프로필 아세테이트 33.6 ml. 전에 얻은 결과 과립은 질소의 보호 하에서 적어도 하나의 층 그러나 바람직하게는 다수의 전술한 잔 코팅 물질 층으로 균일하게 피복된다. 잔 코팅 물질은 오직 알칼리 환경에서만 용해된다. 이는 시스테아민 화합물이 위에 머물러 있는 경우, 시스테아민 화합물이 조성물로부터 조금씩 방출되는 것을 막을 수 있도록 한다. 전에 설명한 바와 같이, 시스테아민 화합물은 반대로 환자의 위 점막을 자극할 수 있다.

시스테아민 함유 화합물의 결과 과립을 실질적으로 진공 환경에서 40 내지 50°C의 온도로 완전히 건조시킨다. 그 다음 모든 용매를 제거한다. 결과 과립을 실온으로 냉각시키고, 미소 캡슐을 적정량의 감미제 및 풍미제와 함께 외팔보형 이중 나선 혼합기로 혼합한다. 시스테아민 함유 화합물은 내부에 시스테아민 하이드로클로라이드 및 시클로덱스트린을 포함하고, 외부에는 잔 코팅이 피복된 미소캡슐이다.

산업상 이용 가능성

제조된 조성물은 평활한 표면과 우수한 유동성을 지닌 작은 과립 (또는 미소 입자)이며 이는 다양한 동물 사료와 혼합되 쉽다. 이 조성물의 각 과립의 입도는 0.28 내지 0.90 mm인 것이 바람직하다. 이 조성물은 극도의 안정성을 지닌다. 본 조성물이 밀봉 플라스틱 봉지에 포장되어 건조 냉암소에 보관한지 1년 경과 후에도 이들의 물성이 변하지 않는다는 것을 알아내었다.

전술한 특정 구성의 조성물은 시스테아민 화합물 자체를 넘어서는 수많은 기능적 장점을 가진다. 우선, 조성물 내에 포함된 시스테아민 화합물 및/또는 추가 치료제(들)의 활성은 제조 후에도 유지된다. 두번째로는, 본 조성물은 환자에게 인지할 수 있는 소화계 부작용을 유발시키지 않는다. 세번째, 본 조성물의 활성은 보관시 뿐만 아니라 환자의 소장 에 이르기까지 소화관을 이동하는 중에도 보존된다.

본 발명의 내용과 명백히 불일치하지 않는 한 모든 도면 및 표를 포함하는 본 명세서에서 언급 또는 참조한 모든 특허, 특허 출원 및 문헌은 전체적으로 본 명세서에 포함되어 있다.

본 명세서에서 설명하는 실시예 및 실시 상태는 설명을 위한 것일 뿐이며, 기술 분야의 숙련자는 이들의 견지에서 다양한 변형 또는 변화를 제안할 수 있고, 이는 본 출원의 사상 및 범위에 포함되는 것임을 이해하여야 한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 시스테아민의 대사 경로를 나타낸다.

도 2는 조효소 A의 성분으로서의 시스테아민을 나타낸다.

도 3-5는 본 발명의 시스템 및 방법을 입증하는 마우스 모델로 수행한 경구 글루코스 내성 시험의 결과를 나타낸다.

도 6 본 발명의 시스템 및 방법을 입증하는 마우스 모델로 수행한 단식중 플라즈마 글루코스 시험의 결과를 나타낸다.

도 7-10은 본 발명의 시스템 및 방법을 입증하는 마우스 모델로 수행한 혈청학 시험의 결과를 나타낸다.

본 발명의 상세한 설명

본 발명은 당뇨 진단을 받은 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 우선 본 발명은 당뇨 치료용 시스테아민 화합물 및 적어도 1종의 추가 치료제의 유익한 치료적 조합물을 제공한다. 양호한 실시 상태에서, 본 발명은 시스테아민 화합물 및 메트포민을 동시에 투여함으로써 당뇨 관련 합병증뿐만 아니라 당뇨의 진행을 치료 및/또는 예방하는 조성물 및 방법을 제공한다.

본 명세서에서, "당뇨"라는 용어는 제한을 두지 않고, 당뇨병, 유전성 당뇨, 타입 1 당뇨, 타입 2 당뇨, 및 임신 당뇨를 포함하는 당뇨 증세를 의미한다. "당뇨"라는 용어는 글루코스 내성이 되는 상대적 또는 절대적 인슐린 결핍이 특징인 만성 질환을 말한다. 타입 1 당뇨는 예를 들면, 소아 당뇨병을 포함하는 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)을 의미한다. 타입 1은 우선적으로 췌장 β 세포의 파괴에 기인한다. 타입 2 당뇨병은 부분적으로 식후 인슐린 방출이 손상됨에 의한 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)이다. 인슐린 저항은 타입 2 당뇨병의 발생을 유도하는 요인이 될 수 있다. 유전성 당뇨는 β 세포의 기능 및 조절을 방해하는 돌연변이의 결과이다.

본 명세서에서, 당뇨는 혈액 글루코스의 단식 중 농도가 약 130 mg/dl 이상, 또는 약 75 g의 글루코스의 경구 투여 또는 식후 2 시간 후 사정시 혈장 글루코스 농도가 약 180 mg/dl 이상을 특징으로 한다. 기술 분야의 숙련자가 이해하는 바와 같이, 당뇨를 동정하기 위한 특징은 세계 보건 기구 등에서 설명하는 변화 및 최신 표준을 따를 수 있으며, 본 발명에서 제공한 바와 같이 당뇨를 정의하기 위하여 사용할 수 있다.

"당뇨"는 만성 고혈당증, 고인슐린혈증, 손상된 글루코스 항상성 또는 내성, 및 인슐린 저항을 포함하는 고혈당증 환자를 포함하는 것을 의도한다. 고혈당 환자의 혈장 글루코스 농도는 예를 들면, 신뢰할 수 있는 진단 지시기에 의한 정상보다 높은 글루코스 농도를 포함한다. 이러한 고혈당 환자는 명백한 의학적 당뇨병 증상의 위험 또는 소인이 있다.

본 명세서에서, "당뇨성 합병증"이라는 용어는 당뇨 진단 환자에게 보다 빈번히 발생하는 문제를 말한다. 본 명세서에서 고려되는 당뇨성 합병증에는 당뇨의 결과로 혈관 신경의 변화에 기인한 의학/의료적 문제를 포함한다. 여기에는 다음을 포

합하나 이에 한정되지 않는다: 피부 증세 (즉, 박테리아 감염, 감염, 당뇨병 지방생괴사, 당뇨병 피부병(즉, 당뇨병 수포증), 발진성 황색종, 알러지 피부 반응, 디지털 경화증, 파종성 환상욕아증, 및 흑색가시세포증), 감염, 안질환 (즉, 녹내장, 백내장, 망막병증, 신장 질환, 신경병증 (즉, 전신 신경병증, 말단부 전신 다신경병증, 근위 신경병증, 대퇴부 신경병증, 신경성 남성병, 뇌 신경병증, 자율 신경병증, 압박 신경병증, 및 당뇨병 근위축증), 통풍, 및 심혈관계 질환/장애 (즉, 고혈압, 심장질환, 심장 마비, 뇌졸중)이 있다.

본 명세서에서 "환자"라는 용어는 본 발명에 따르는 조성물로 치료를 제공하는 포유류를 포함하는 유기체를 말한다. 본 발명에 의한 치료에 적합한 포유류 종은 침팬지, 오랑우탄, 인간, 원숭이 등의 영장류 및 개, 고양이, 마우스, 래트, 기니아 피그 및 햄스터 등의 가축류(즉, 애완동물)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

본 명세서에서 "동시 투여" 및 "동시 투여하는"는 당뇨 치료에 적합한 적어도 1종의 추가 치료제(즉, 인슐린 및/또는 저혈당 화합물)를 투여하는 것을 의미한다. 예를 들면, 적어도 1종의 추가 치료제는 약학적 조성물 내의 시스테아민 화합물의 혼합물로 제공될 수 있으며, 추가 치료제(들) 및 시스테아민은 연속적으로, 동시에 또는 시차를 두고 투여하는 분리형 약학적 조성물과 같이 분리형 화합물로 제공될 수 있다. 당뇨 치료를 위하여 시스테아민 화합물 및 추가 치료제가 분리되어 투여되는 경우에는 서로 너무 시간 간격을 두고 투여하여 시스테아민 화합물 및 추가 치료제가 상호작용할 수 없도록 하지 않는다.

본 명세서에서 "시스테아민 화합물"에는 시스테아민, 다양한 시스테아민 염 (시스테아민 하이드로클로라이드 및 시스테아민 포스페이트) 및 예를 들면, 체내에서 대사되어 시스테아민을 생성할 수 있는 시스테아민 전구체가 있다. 또한 본 발명의 범위에 포함되는 것으로는 전술한 바와 같은 당뇨 관련 합병증을 치료 및/또는 완화시키는 능력이 있는 시스테아민의 유사체, 유도체, 접합체 및 대사산물(시스타민 등)이 있다. 시스테아민의 다양한 유사체, 유도체, 접합체 및 대사산물은 기술 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있어 즉시 사용이 가능하며, 이들은 예컨대, 미국 특허 제6,521,266호; 제6,468,522호 및 제5,714,519호에 설명된 화합물, 조성물 및 전달 방법이 포함된다.

본 명세서에서 고려되는 시스테아민 화합물에는 판토텐 산이 포함된다. 판토텐 산은 포유류 체내에서 생리적 반응에 필수적인 물질인 조효소 A로 전환되는 천연 비타민이다. 시스테아민은 조효소 A의 성분이며, 조효소 A의 농도를 높여 순환하는 시스테아민의 농도를 증가시킨다. 알칼리 금속염, 예컨대, 마그네슘 포스페이트 트리베이식 및 마그네슘 설파이트 (에피솜 염)들은 조효소 A의 형성을 촉진한다.

더욱이, 조효소 A가 시스테아민으로 분해되는 것은 시트르 산 등의 환원제에 의하여 촉진된다. 따라서, 판토텐 산 및 알칼리 금속염의 조합은 조효소 A의 생성을 증가시키고 이에 부수하여 시스테아민도 증가시키게 된다.

따라서, 본 발명의 실시 상태에서, 설명한 바와 같이 시스테아민 화합물 및 적어도 1종의 추가 치료제의 동시 투여시의 장점은 조효소 A의 작용을 통하여 또는 시스테아민의 대사 산물을 통하여 시스테아민의 위험한 생성을 촉진하여 달성하게 된다(도 1 및 2 참조). 예를 들면, 이는 판토텐 산 및 적어도 1종의 추가 치료제의 동시 투여에 의하여 달성된다.

본 명세서에서 "유효량" 또는 "치료적 유효량"이라는 용어는 소망하는 생물학적 응답을 얻기 위하여 필요한 양이다. 본 발명에 따르면, 치료적 유효량은 특히, 당뇨 관련 합병증 (즉, 망막병증, 녹내장, 백내장, 심장 질환, 뇌졸중, 고혈압, 신경병증, 검질병 등)을 예방하고 당뇨의 치료 및/또는 완화 및 그 경중도를 감소시키는 데 필요한 시스테아민 화합물 및 적어도 1종의 추가 치료제의 양이다. 그 감소량은 합병증의 경중도를 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 감소시킬 수 있다.

본 발명은 우선 당뇨 치료를 위한 시스테아민 화합물 및 적어도 1종의 추가 치료제의 유효한 치료적 조합물을 제공한다. 시스테아민 화합물 적어도 1종의 추가 치료제와 동시에 투여되는 경우, 상기 물질은 단일 형태로 전달되는 것보다 훨씬 큰 치료적 효과를 제공하는 유리한 기능을 한다. 시스테아민 화합물 및 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 본 발명의 조성물은 특히, 당뇨 및 당뇨 관련 합병증을 치료하는데 이점이 있다. 이는 이러한 조성물은 언제라도(소정의 투여 시간이 필요하지 않고) 투여되어 치료 결과(즉, 글루코스 농도 감소)를 나타낼 수 있기 때문이다.

바이구아니드는 일반적으로 인슐린 비의존성 당뇨병의 치료에 사용된다. 본 발명자들은 놀랍게도 바이구아니드 (메트포민 등) 및 시스테아민 화합물 등의 의 조합이 메트포민 등의 추가 치료제 및 시스테아민 화합물을 단독으로 사용할 때보다 혈당 조절에 있어서 더 효과적이라는 것을 밝혀내었다. 이러한 이로운 효과는 특히 당뇨병, 유전성 당뇨, 타입 1 및 2 당뇨, 및 임신 당뇨로 진단된 환자에 효과적이다.

특히 본 명세서에 예시된 것으로는 환자의 당뇨 발병을 치료 및/또는 예방하고 이어 나타나는 당뇨 관련 합병증의 경중도, 강도, 또는 지속 시간을 감소시키는 것을 위하여 시스테아민 하이드로클로라이드(및/또는 이들의 유사체, 유도체 및 전구체) 및 적어도 1종의 추가 치료제를 동시 투여하는 것이다. 시스테아민 하이드로클로라이드 및 적어도 1종의 추가 치료제의 동시 투여는 미리 정해지지 않은 시간에 하는 것이 바람직하다. 망막병증, 녹내장, 백내장, 심장 질환, 고혈압, 뇌졸중, 검 질환 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 당뇨 관련 합병증은 본 발명에 따르는 시스테아민 화합물 및 적어도 1종의 추가 치료제를 사용하여 치료, 예방 및/또는 감소할 수 있다.

본 발명의 추가의 장점은 당뇨 진행의 예방 및 치료에 있다. 특히, 시스테아민 (및/또는 이들의 유사체, 유도체 및 전구체)은 당뇨 진단 전 또는 진단 시에 적어도 1종의 추가 치료제와 함께 동시 투여될 수 있다. 대안적으로, 시스테아민 화합물 및 추가 치료제(들)은 당뇨 치료에 사용되는 그 밖의 알려진 요법과 동시에 투여될 수 있다.

시스테아민 화합물과 함께 투여되는 본 명세서에서 언급한 상기 추가 치료제에는 유전자계 약학적 화합물; 인슐린; (즉, 글리부라이드, 글리피자이드, 글리메피라이드, 톨부타마이드, 클로르프로프라마이드); 인슐린 분비촉진제 (즉, 리파글리나이드, 네타글리나이드); α -글루코시다아제 억제제 (즉, 아카보스, 미글리톨); 바이구아니드 (즉, 메트포민); 및 티아졸리딘디온스 (즉, 로시글리타존, 피아글리타존). 메글리타나이드, D-페닐알라닌, 육체 운동, 향상된 섭식 및 체중 감량 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

실시 상태에 있어서, 타입 1 당뇨, 타입 2 당뇨, 및 관련 증세 및 증상을 치료하기 위하여 시스테아민 화합물은 인슐린과 동시에 투여된다. 타입 2 당뇨, 인슐린 저항, 고인슐린혈증, 당뇨 유발 고혈압, 비만 또는 혈관, 눈, 신장, 신경, 자가 면역 시스템, 피부, 연결 조직, 또는 면역 체계 손상에 있어서, 시스테아민 화합물은 인슐린 대신 저혈당 화합물과 동시에 투여된다.

대안적으로, 시스테아민 화합물은 인슐린 및 저혈당 화합물과 동시에 투여하여, 타입 2 당뇨, 인슐린 저항, 고인슐린혈증, 당뇨 유발 고혈압, 비만, 또는 혈관, 눈, 신장, 신경, 자가 면역 시스템, 피부, 연결 조직, 또는 면역 체계 손상을 치료하게 된다.

본 발명의 조성물은 예컨대, 타블렛, 캡슐 등의 경구 투여 형태 또는 비경구, 정맥, 근육내, 볼점막, 피하 조직, 좌약, 또는 그 밖의 경로를 포함하는 다양한 투여 경로를 사용할 수 있다. 이러한 조성물은 일반적으로 "약학적 조성물"로 언급된다. 전형적으로, 이들은 단일 복용 형태로 된다, 즉, 물리적으로 분리되는 형태가 인간이 소비하기 적당하며, 각각의 유닛은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 다른 성분, 즉, 희석제 또는 담체와 함께 소망하는 치료적 효과를 산출하기 위하여 계산된 소정량의 활성 성분을 포함한다.

본 발명의 시스테아민 화합물 및 추가 치료제(들)은 약학적으로 유용한 조성물을 제조하기 위한 알려진 방법에 의하여 제형화될 수 있다. 기술 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있으며, 즉시 사용할 수 있는 제형은 다수의 기술 원천에 의하여 알려져 있다. 예를 들면, *Remington's Pharmaceutical Science* (Martin EW [1995] Easton Pennsylvania, Mack Publishing Company, 19th ed.)에서 본 발명에 사용하는 제형을 설명하였다. 비경구 투여에 적합한 제형은 예를 들면, 향산화제, 완충액, 항박테리아제 및 용질이 포함되며, 의도하는 수용자의 혈장과 등장성인 수성 멸균 주사 용액; 현탁제 및 증점제 등이 포함된 수성 및 비수성 멸균 현탁액이 포함될 수 있다. 상기 제형은 앰플 및 바이알로 밀봉된 단일 복용 또는 다 복용 용기로 제공될 수 있으며, 사용전 주사를 위하여 물 등의 멸균 액체 담체의 조건을 필요로 하는 냉동 건조(동결 건조)된 상태로 저장될 수 있다. 임시 주사용액 및 현탁액은 멸균 분말, 입자, 타블렛 등으로부터 제조될 수 있다. 특히 전술한 성분에 더하여, 본 발명의 제형은 문제되는 제형과 관련하여 종래 기술상의 다른 제제를 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 시스테아민 화합물 및 적어도 1종의 추가 치료제의 동시 투여는 기술 분야의 숙련자에게 현재 또는 예상되는 적합한 방법 및 기법에 의하여 수행될 수 있다. 양호한 실시 상태에서, 시스테아민 화합물 및 적어도 1종의 추가 치료제는 필, 로젠지, 타블렛, 검, 음료 등의 특허성 있으며 쉽게 소비할 수 있는 경구형 제제로 제형화되었다. 당뇨 진단 전 또는 후에 사용할 수 있다.

본 발명의 특정 실시 상태에서는, 환자는 시스테아민 화합물 및 적어도 1종의 추가 치료제의 동시 투여 전에 (즉, 육체 운동, 향상된 섭식 및 체중 감량) 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)로 발전할 위험을 사정하기 위하여 평가된다. 다양한 표지자들이 최근 IDDM의 임상적 발병을 앞서 알 수 있는 중요한 표지자로서 확인되었다. 증상이 없는 환자의 당뇨 감수성을 평가하기 위하여 기술분야의 숙련자들에게 알려진 방법을 사용하여 검출할 수 있는 면역학적 표지자는 인슐린에 대한 자가항

체(IAA); 글루탐산 디카르복실라아제(GAD); 및 티로신 포스페이트족의 수용체 타입의 섬세포 구성원, IA-2인 섬세포에 대한 자가항체(ICA)를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명에 따라 이러한 표지자의 검출에 의하여 증상없는 환자의 당뇨 감수성을 확인하는 방법에는 미국 특허 제6,391,651호 및 제6,316,209호가 있으나 이에 한정되지 않는다..

본 발명에 따르면, 유효 성분으로서, 유효량의 시스테아민 화합물 및 적어도 1종의 추가 치료제를 포함하는 조성물은 또한 하나 이상의 무독성의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함할 수도 있다. 본 발명을 사용하기 위한 이러한 담체의 예에는 에탄올, 디메틸 설펝사이드, 글리세롤, 실리카, 알루미늄, 전분, 소르비톨, 인시톨, 자일리톨, D-자일로스, 만니올, 분말 셀룰로오스, 미소결정 셀룰로오스, 활석, 콜로이드성 이산화 실리콘, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 칼슘 알루미늄 실리케이트, 알루미늄 하이드록사이드, 소듐 전분 포스페이트, 레시틴, 및 이와 동등한 담체 및 희석제를 포함한다.

실시 상태에 있어서, 시스테아민 화합물, 적어도 1종의 추가 치료제, 및 봉입 화합물 숙주 물질로서 담체가 제공될 수 있다. 봉입 화합물 숙주 물질과 같은 담체를 제공함으로써, 안정화된 시스테아민 화합물 분자가 독성을 유발하지 않는 복용형태로 환자에게 안전하게 전달될 수 있다. 이에 더하여, 이러한 담체 물질은 장과 같은 알칼리성 환경에서 코팅이 분해되는 코팅 물질(즉, 장 코팅)을 포함할 수 있다.

본 발명에 따라 사용될 수 있는 봉입 화합물 숙주 물질은 본 명세서에 전체적으로 포함되는 미국 출원 제20040033985호에 설명된 것을 포함할 수 있다. 고려되는 봉입 화합물 숙주 물질에는 (알부민 등의) 단백질, 크라운 에테르, 폴리옥시알킬렌, 폴리실록산, 제오라이트, 콜레스티라민, 콜레스티폴, 콜레스티마이드, 세벨라머, 셀룰로오스 유도체, 텍스트란 유도체, 전분, 전분 유도체, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염이 포함된다. 고려되는 셀룰로오스 유도체 및 텍스트란 유도체에는 DEAE-셀룰로오스, 구아니디노에틸셀룰로오스 또는 DEAE-세파독스를 포함한다. 본 발명의 조성물에 포함되는 양호한 전분 또는 전분 유도체에는 시클로덱스트린, 퇴행 전분, 저급 전분, 퇴행 전분 및 저급 전분의 조합, 소수성 전분, 아밀레이즈, 전분-디에틸아미노에틸에테르 및 전분-2-하이드록시에틸에테르.

본 발명에 따르면, 양호한 봉입 화합물 숙주 물질에는 시클로덱스트린 및/또는 이의 유도체 (즉, 메틸 β -시클로덱스트린 (M- β -CD), 하이드로프로필 β -시클로덱스트린(HP- β -CD), 하이드로에틸 β -시클로덱스트린(HE- β -CD), 폴리시클로덱스트린, 에틸 β -시클로덱스트린 (E- β -CD) 및 가지형 시클로덱스트린을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 기술 분야의 숙련자는 본 발명에 따라 어떠한 시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 혼합물, 시클로덱스트린 폴리머 또는 개질 시클로덱스트린도 사용할 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 시클로덱스트린은 미국 미시건 아드리안 또는 세레스타 소재 Wacker Biochem Inc.사 및 그 밖의 판매처에서 구득할 수 있다. 시클로덱스트린 또는 이의 유도체를 사용한 봉입 복합체를 형성하여 증발, 산소, 산, 가시광선 및 자외선, 및 내부 및 분자간 반응으로부터 성분(즉, 시스테아민 화합물)을 보호한다.

시클로덱스트린의 일반 화학식은 $(C_6O_5H_9)_n$ 이다. 본 발명 조성물 내의 봉입 화합물 숙주 물질의 성분은 약 1 내지 80 중량%의 범위일 수 있다. 바람직하게는, 본 발명 조성물 내의 봉입 화합물 숙주 물질의 성분은 약 1 내지 60 중량%이다. 사용된 봉입 화합물 숙주 물질의 실제 양은 본 발명의 조성물 제조에 사용된 시스테아민 화합물 및 추가 치료제(들)의 실제 함량에 크게 의존한다.

소망하는 치료적 치료제의 이러한 복용량의 투여를 위하여, 본 발명의 조성물은 전형적으로 약 1% 내지 99%의 적어도 1종의 시스테아민 화합물을 적어도 1종의 추가 치료제 및 담체 및/또는 총 조성의 잔여물을 형성하는 희석제와 함께 포함할 수 있다. 사용되는 복용량은 치료받는 환자의 연령, 무게, 건강 또는 성별에 의하여 달라질 수 있다

인슐린 저항성으로 진단된 환자에 본 발명에 따르는 시스테아민 화합물 및 적어도 1종의 추가 치료제의 동시 투여하면 혈당 농도를 정상의 허용가능한 범위로 유지시킨다(단식 후 90-130 mg/dL- 미국 당뇨 협회의 허용치).

특정 실시 상태에서, 추가 치료제가 인슐린인 경우, 시스테아민 화합물 및 인슐린을 포함하는 조성물의 바람직한 일일 복용량은 체중의 약 0.1 내지 400 mg/kg(BW)의 시스테아민 (또는 동물량의 시스테아민 화합물) 및 약 0.1 내지 50.0 units/kg BW의 인슐린이다. 바람직하게는, 약 30 mg/kg의 BW의 시스테아민 (또는 동물량의 시스테아민 화합물)의 일일 복용량을 인슐린과 함께 환자에 동시 투여하는 것이 좋다.

추가 치료제가 설포닐우레아(즉, 아마릴, 글리네이즈, 마이크로네이즈, 글루코트롤XL, 글루코트롤, 다이아비네이즈, 오리네이즈 또는 툴리네이즈)인 경우, 시스테아민 화합물 및 설포닐우레아를 모두 포함하는 조성물의 바람직한 일일 복용량은

약 0.1 내지 400 mg/kg 또는 600 mg/kg BW의 시스테아민 (또는 동물량의 시스테아민 화합물) 및 약 0.1 내지 3,000 mg의 설포닐우레아 이다. 바람직하게는, 약 30 mg/kg의 BW의 시스테아민 (또는 동물량의 시스테아민 화합물)의 일일 복용량을 설포닐우레아와 함께 환자에 동시 투여하는 것이 좋다.

바이구아니드(즉, 메트포민)이 시스테아민 화합물과 함께 동시 투여되는 경우, 각 제제의 바람직한 일일 복용량은 약 0.1 내지 400 mg/kg BW의 시스테아민 (또는 동물량의 시스테아민 화합물) 및 약 0.1 내지 3,000 mg의 바이구아니드 이다. 바람직하게는, 약 30 mg/kg의 BW의 시스테아민 (또는 동물량의 시스테아민 화합물)의 일일 복용량을 바이구아니드와 함께 환자에 동시 투여하는 것이 좋다.

α -글루코시다아제 억제제(즉, 아카보스미글리톨)이 시스테아민 화합물과 함께 동시 투여되는 실시 상태의 경우, 각 제제의 바람직한 일일 복용량은 약 0.1 내지 400 mg/kg BW의 시스테아민 (또는 동물량의 시스테아민 화합물) 및 약 0.1 내지 1,000 mg의 α -글루코시다아제 억제제 이다. 바람직하게는, 약 30 mg/kg의 BW의 시스테아민 (또는 동물량의 시스테아민 화합물)의 일일 복용량을 α -글루코시다아제 억제제와 함께 환자에 동시 투여하는 것이 좋다.

티아졸리딘디온스 (즉, 로시글리타존, 파이오글리타존)이 시스테아민 화합물과 함께 동시 투여되는 실시 상태의 경우, 각 제제의 바람직한 일일 복용량은 약 0.1 내지 400 mg/kg BW의 시스테아민 (또는 동물량의 시스테아민 화합물) 및 약 0.1 내지 200 mg의 티아졸리딘디온스이다. 바람직하게는, 약 30 mg/kg의 BW의 시스테아민 (또는 동물량의 시스테아민 화합물)의 일일 복용량을 티아졸리딘디온스와 함께 환자에 동시 투여하는 것이 좋다.

메글리티나이드(즉, 레파글리나이드)가 시스테아민 화합물과 함께 동시 투여되는 경우, 각 제제의 바람직한 일일 복용량은 약 0.1 내지 400 mg/kg BW의 시스테아민 (또는 동물량의 시스테아민 화합물) 및 약 0.1 내지 100 mg의 메글리티나이드 이다. 바람직하게는, 약 30 mg/kg의 BW의 시스테아민 (또는 동물량의 시스테아민 화합물)의 일일 복용량을 메글리티나이드와 함께 환자에 동시 투여하는 것이 좋다.

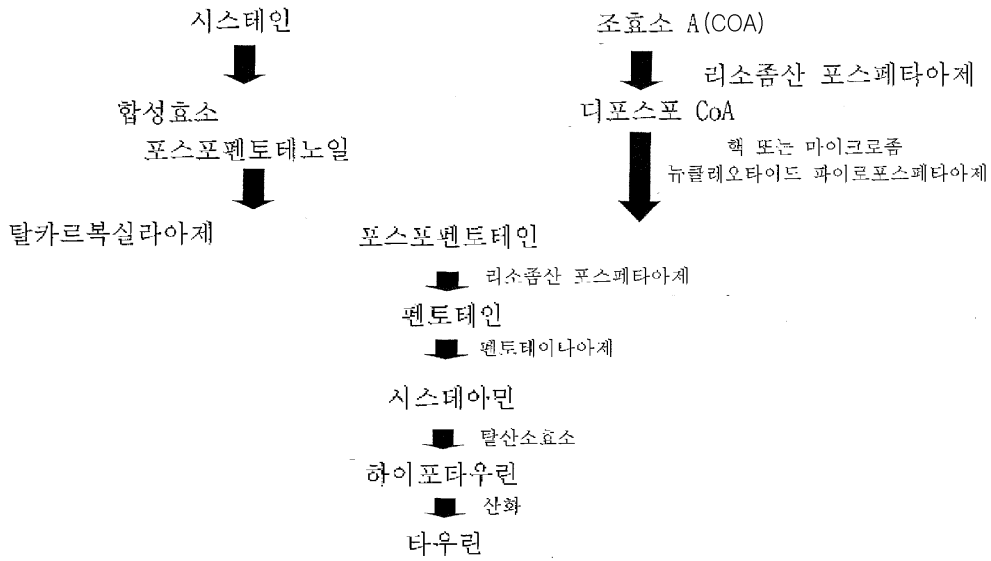
추가 치료제가 D-페닐알라닌 (즉, 네타글리나이드)인 경우, 시스테아민 화합물 및 D-페닐알라닌을 모두 포함하는 조성물의 바람직한 일일 복용량은 약 0.1 내지 400 mg/kg 또는 600 mg/kg BW의 시스테아민 (또는 동물량의 시스테아민 화합물) 및 약 10 내지 1,000 mg의 D-페닐알라닌이다. 바람직하게는, 약 30 mg/kg의 BW의 시스테아민 (또는 동물량의 시스테아민 화합물)의 일일 복용량을 D-페닐알라닌과 함께 환자에 동시 투여하는 것이 좋다.

더 바람직하게는, 메트포민을 체중의 약 40 mg/kg 미만, 바람직하게는 일일 2,000 mg의 메트포민 이하의 복용량으로 동시 투여하는 경우, 소망하는 응답을 도출하기 위한 시스테아민의 일일 복용량은 약 30 mg/kg BW 또는 이하(또는 동물량의 시스테아민 화합물)이다. 소망하는 응답에는 (1) 당뇨 관련 합병증의 경중도, 지속 시간 또는 강도의 감소; (2) 글루코스 대사 응답의 조절; (3) 당뇨 관련 합병증의 제거; (4) 당뇨 또는 당뇨 관련 증상의 치유 및/또는 완화; 및 (5) 증상이 있거나 증상이 없는 환자의 당뇨 및/또는 당뇨 관련 합병증, 증상, 또는 증세의 발병의 예방을 포함한다.

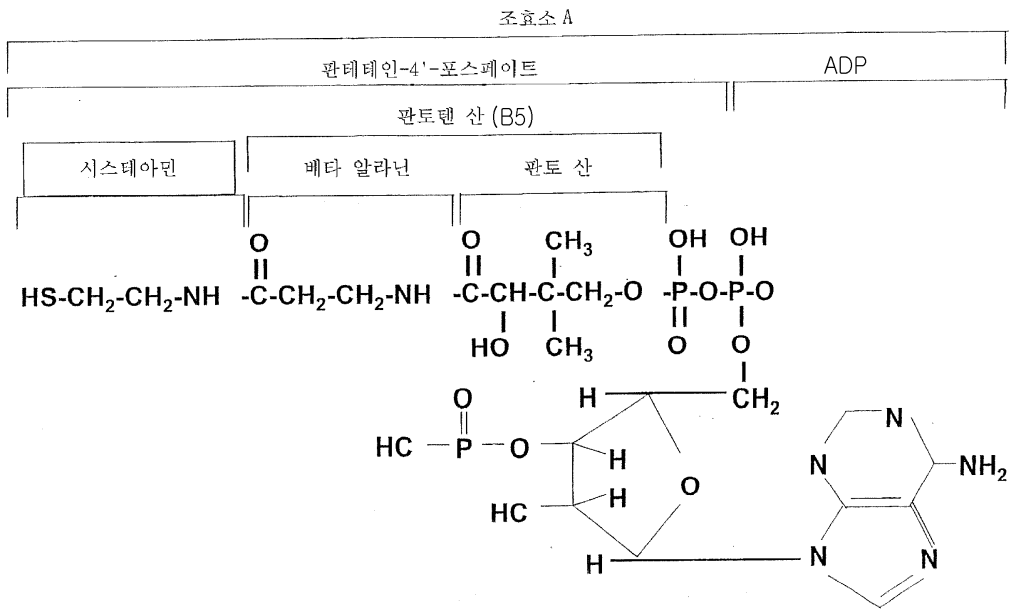
다음은 본 발명을 수행하는 절차를 설명해주는 실시예이다. 이러한 실시예는 제한으로 이해하여서는 안된다. 다른 지시가 없다면 모든 백분율은 중량부이며 모든 혼합용액의 비율은 부피비이다.

도면

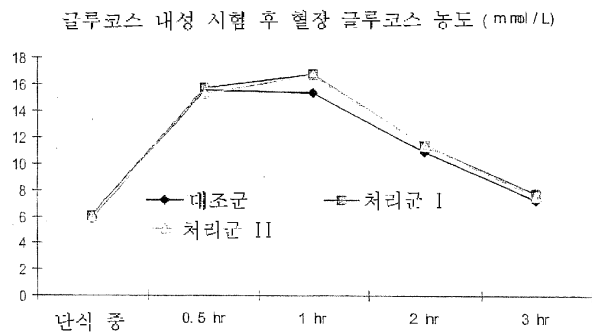
도면1



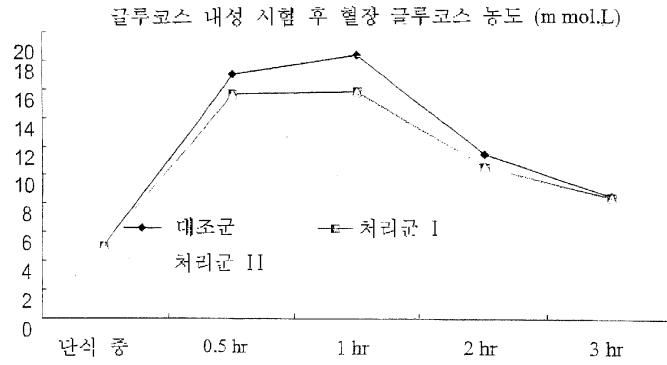
도면2



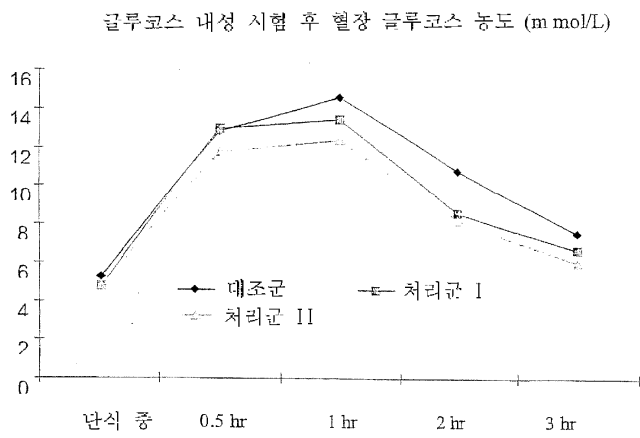
도면3



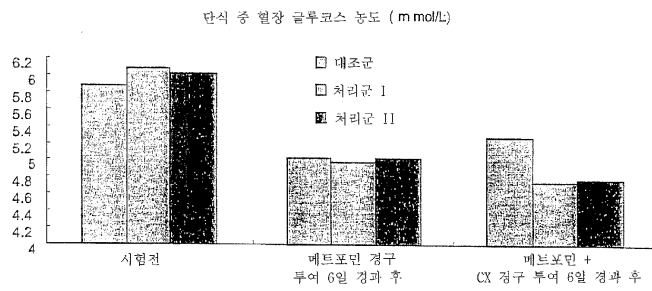
도면4



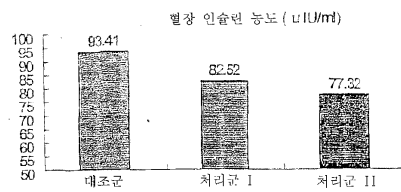
도면5



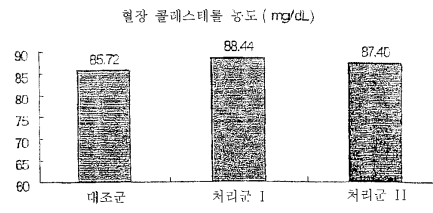
도면6



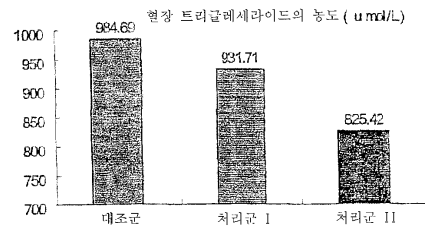
도면7



도면8



도면9



도면10

