



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2014년03월06일  
 (11) 등록번호 10-1368525  
 (24) 등록일자 2014년02월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/155* (2006.01) *A61K 31/198* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2008-7006646  
 (22) 출원일자(국제) 2008년09월18일  
 심사청구일자 2011년08월30일  
 (85) 번역문제출일자 2008년03월19일  
 (65) 공개번호 10-2008-0046198  
 (43) 공개일자 2008년05월26일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2006/036338  
 (87) 국제공개번호 WO 2007/035665  
 국제공개일자 2007년03월29일  
 (30) 우선권주장  
 60/718,856 2005년09월20일 미국(US)  
 60/786,755 2006년03월28일 미국(US)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 W02003057200 A2\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
 노파르티스 아게  
 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35  
 (72) 발명자  
 발칸, 비르크  
 미국 06443 코네티컷주 메디슨 노스우드 로드 20  
 홀메스, 다피트, 그렌펠레  
 스위스 체하-4102 비닝엔 홀레홀츠백 54  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
 위혜숙, 양영준

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 박제현

(54) 발명의 명칭 **저혈당 증상을 저하시키기 위한 DPP-IV 억제제의 용도**

**(57) 요약**

본 발명은 인슐린 치료로부터 비롯되는 저혈당 증상, 특히 중증의 저혈당 증상을 저하시키는 방법에 관한 것으로, 해당 환자는 디펩티딜 펩티다제 IV 억제제 (DPP-IV 억제제) 또는 그의 제약상 허용 가능한 염을 이용하여 치료한다.

(72) 발명자

휴즈, 토마스, 에드워드

미국 01742 메사추세츠주 콩코드 윌슨 로드 89

빌하우어, 에드윈, 베르나르드

미국 07960 뉴 저지주 모리스타운 도로시 드라이브  
20

---

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

DPP-IV 억제제로서 빌다글립틴 또는 그의 염을 포함하는, 인슐린을 이용한 치료를 받고 있는 환자에서 저혈당 증상 또는 중증의 저혈당 증상을 저하시키기 위한 제약 조성물.

**청구항 2**

제1항에 있어서,

- i) 인슐린으로 치료받고 저혈당 증상 또는 중증의 저혈당 증상을 보이는 환자를 선택하고,
- ii) 빌다글립틴 또는 그의 염을 매일 인슐린과 병용하여 상기 환자에게 매일 투여해야하는 것인 제약 조성물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서,

- i) 인슐린으로 치료받고 저혈당 증상 또는 중증의 저혈당 증상을 보이는 환자를 선택하고,
- ii) 빌다글립틴 또는 그의 염을 매일 인슐린과 병용하여 상기 환자에게 매일 투여해야하고,
- iii) 상기 인슐린의 1일 용량을 목적하는 글루코스 수준을 달성할 때까지 점진적으로 감소시키는 것인 제약 조성물.

**청구항 4**

제1항 또는 제2항에 있어서,

- i) 인슐린으로 치료받고 저혈당 증상 또는 중증의 저혈당 증상을 보이는 환자를 선택하고,
- ii) 빌다글립틴 또는 그의 염을 감소된 용량의 인슐린과 병용하여 상기 환자에게 매일 투여해야하는 것인 제약 조성물.

**청구항 5**

제1항 또는 제2항에 있어서,

- i) 인슐린으로 치료받고 저혈당 증상 또는 중증의 저혈당 증상을 보이는 환자를 선택하고,
- ii) 빌다글립틴 25 내지 150mg을 인슐린과 병용하여 상기 환자에게 매일 투여해야하는 것인 제약 조성물.

**청구항 6**

제1항 또는 제2항에 있어서,

- i) 인슐린으로 치료받고 저혈당 증상 또는 중증의 저혈당 증상을 보이는 환자를 선택하고,
- ii) 빌다글립틴 25 내지 150mg을 인슐린과 병용하여 상기 환자에게 매일 투여해야하고,
- iii) 상기 인슐린의 용량 또는 1일 용량을 목적하는 글루코스 수준을 달성할 때까지 점진적으로 감소시키는 것인 제약 조성물.

**청구항 7**

제1항 또는 제2항에 있어서,

- i) 인슐린으로 치료받고 저혈당 증상 또는 중증의 저혈당 증상을 보이는 환자를 선택하고,

ii) 빌다글립틴 25 내지 150mg을 감소된 용량의 인슐린과 병용하여 상기 환자에게 매일 투여해야하는 것인 제약 조성물.

**청구항 8**

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 치료받은 환자가 고혈당증, 당뇨병, 인슐린 의존성 당뇨병 (IDDM), 비-인슐린 의존성 당뇨병 (NIDDM), 유형 A 인슐린 저항성, 글루코스 대사 장애 (IGM), 공복시 혈당 이상 (IFG) 또는 내당능 이상 (IGT)으로 인해 고통받고 있는 환자인 제약 조성물.

**청구항 9**

제1항 또는 제2항에 있어서, 저혈당 증상이 중증의 저혈당 증상인 제약 조성물.

**청구항 10**

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자가, 그의 질병 또는 그의 혈당치가 인슐린 단독에 의해 제어되지 못한 환자인 제약 조성물.

**청구항 11**

제1항 또는 제2항에 있어서, 빌다글립틴 또는 그의 염 25 내지 200mg이 경구로 매일 투여되어야 하는 것인 제약 조성물.

**청구항 12**

제1항 또는 제2항에 있어서, 빌다글립틴 또는 그의 염 25 내지 150mg이 경구로 매일 투여되어야 하는 것인 제약 조성물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 빌다글립틴 50mg이 경구로 매일 투여되어야 하는 것인 제약 조성물.

**청구항 14**

제12항에 있어서, 빌다글립틴 100mg이 경구로 매일 투여되어야 하는 것인 제약 조성물.

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

## 명세서

### 기술분야

- [0001] 본 발명은 환자를 디펩티딜 펩티다제 IV 억제제 (DPP-IV 억제제) 또는 그의 제약상 허용 가능한 염을 이용하여 치료하는, 항당뇨병 화합물을 이용한 치료, 특히 인슐린 치료로부터 비롯되는 저혈당 증상, 특히 중증의 저혈당 증상을 저하시키는 방법에 관한 것이다.
- [0002] 치료받는 환자는 바람직하게, 고혈당증, 예를 들어 당뇨병, 바람직하게 비-인슐린 의존성 당뇨병 또는 글루코스 대사 장애 (IGM), 바람직하게 내당능 이상 (IGT)로 인해 고통받고 있다.

### 배경기술

- [0003] 당뇨병은 고혈당증을 특징으로 하는 비교적 흔한 장애이다 (일반 집단의 약 1%에게서 발병하는 것으로 추정된다). 당뇨병에는 다음 3가지 기본 유형이 있다: 유형 I 또는 인슐린 의존성 당뇨병 (IDDM), 유형 II 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병 (NIDDM), 및 유형 A 인슐린 저항성. 유형 I 또는 유형 II 당뇨병에 걸린 환자는 각종 기전을 통하여 외인성 인슐린 효과에 대해 무감각해질 수 있다 ("인슐린 저항성"). 유형 A 인슐린 저항성은 인슐린 수용체 유전자의 돌연변이나 글루코스 대사에 있어 결정적인 후-수용체 작용 부위 상의 결함으로 인해 야기된다. 당뇨병은 일반적으로, 외인성 인슐린을 투여하거나 (특히 유형 I 당뇨병의 경우), 식이 요법과 운동을 통하여 (특히 유형 II 당뇨병), 또는 둘 다를 이용하여 제어한다.
- [0004] 글루코스 대사 장애 (IGM)는 혈당치가 정상 범위 보다는 높지만 유형 2 당뇨병에 대한 진단 기준을 충족시킬 정도로 충분히 높지 않은 것으로서 규정된다. IGM 발병률은 나라 마다 다양하지만, 현성 당뇨병 보다는 통상 2 내지 3배 더 자주 발생한다. 최근까지, IGM이 있는 개개인은 당뇨병 전조 증상을 느꼈으나, 몇 가지 역학적 연구 데이터에 따르면 IGM이 있는 대상체는 당뇨병에 걸릴 위험도와 심혈관계 질환 발병과 사망 위험 측면에서 불균일하다고 주장되고 있다. 데이터에 따르면 또한, IGM, 특히 IGT가 있는 대상체가 항상 당뇨병에 걸리는 것은 아니지만, 당뇨병에 걸리든지 아니든지 간에 이들 대상체는 심혈관계 질환 발병과 사망 위험이 높다고 제안된다. IGM이 있는 대상체 중에서 58%는 내당능 이상 (IGT)이 있고, 29%는 공복시 혈당 이상 (IFG)이 있으며 13%는 2가지 이상 증세 (IFG/IGT)를 모두 나타낸다. IGT는 식후 고혈당증이 상승하는 것을 특징으로 하는 반면, IFG는 공복시 혈당치를 기준으로 하여 ADA (하기 표 참고)에 의해 규정되었다.
- [0005] 정상 내당능 (NGT), IGM 및 유형 2 당뇨병의 범주는 1997년에 ADA (미국 당뇨병 협회)에 의해 규정되었다. IGT가 당뇨병 뿐만 아니라 비-당뇨병에 있어서 독립적인 위험 인자라는 사실은 IGT를 암 뿐만 아니라 심혈관계 질환 발병과 사망을 예방 및 치료하기 위한, 당뇨병과는 별개의 새로운 징후로서 간주하는게 정당하다고 주장한다. 더우기, 정상 혈당과 유형 2 당뇨병 사이의 병기, 특히 혈당 병기는 주요 관심사가 되고 있고 유형 2 당뇨병으로의 진행을 억제하거나 지연시키는 방법, 및 또한, IGM 및 특히 IFG 및/또는 IGT와 연관되어 온 암 뿐만 아니라 각종 심혈관계 및 미소혈관계 질환 및 질병을 억제하거나 지연시키는 방법이 강력히 요망된다.
- [0006] 유형 2 당뇨병은 진행성 질환이고, 단일제 요법이 초기에는 몇몇 환자에게서 혈당을 제어할 수 있긴 하지만, 이는 높은 이차 기능부전률과 연관이 있다. 이와 같이 높은 치료 부전 발생률은 유형 2 당뇨병에 걸린 환자에게

서 고혈당증 관련 합병증이 장기간 높은 비율로 발생하는 것의 주요 원인이다. 혈당 제어를 유지하기 위한 단일제 요법의 한계는 적어도 몇몇 환자에게서 제한된 시간 동안, 단일제를 이용하는 장기간 요법 동안에는 지속할 수 없는 혈당 저하를 달성하기 위해 다중 경구 약물을 병용함으로써 극복할 수 있다. 입수 가능한 데이터는 대부분의 유형 2 당뇨병 환자에게서는 경구 단일제 요법이 실패할 것이고 다중 약물을 이용한 치료법이 요구될 것이라는 결론을 뒷받침해준다.

[0007] 그러나, 유형 2 당뇨병은 진행성 질환이기 때문에, 초기에 병용 요법에 대한 우수한 반응을 나타낸 환자조차도 결국에는 투여량 증가나 인슐린을 이용한 추가 치료를 필요로 하는데, 이는 혈당치를 장기간 안정적으로 유지시키는 것이 극히 어렵기 때문이다. 병용 요법이 혈당 제어를 증강시킬 수 있는 잠재력을 지니고 있지만 한계가 있다. 많은 결과들은 병용 요법을 이용함에 따라 저혈당증 위험이 증가할 수도 있고, 다중 약물에 대한 요구 또한 환자 치료 순응도를 저하시킬 수 있다는 것을 나타낸다. 또한, 다중 혈당강하 약물을 복용하게 되면, 해당 환자가 복용할 수도 있는 기타 약물과의 약동학적 상호 작용 잠재력이 증가한다.

[0008] 경구 병용 요법을 합리적으로 사용하게 되면, 다중 인슐린 주사제에 대한 필요성을 일시적으로 지연시킬 수 있고, 저혈당치 또는 저 당화 헤모글로빈 (HbA1c) 수준 유지를 일시적으로 촉진시킬 수 있으며 혈관계 합병증을 일시적으로 예방하는데 도움을 줄 수 있다.

**발명의 상세한 설명**

[0009] 본 출원인은 놀랍게도 DPP-IV 억제제, 특히 LAF237을 항당뇨병 화합물과 병용해서, 특히 인슐린 치료와 병용해서 사용하여, 항당뇨병 화합물을 이용한 치료, 특히 인슐린 치료로부터 비롯되는 중증의 저혈당 증상을 저하시킬 수 있다는 사실을 밝혀내었다. 더우기, 이러한 병용 요법을 이용하여 장기간 치료하는 것은 기타 병용 요법, 예를 들어 인슐린을 글리타존 (glitazone)과 병용해서 사용하는 것 보다 훨씬 덜 불편하다.

[0010] 인슐린은 당뇨병 치료를 위해 미국 식품의약국 (U.S. Food & Drug Administration)으로부터 승인받은 공지된 화합물이다.

[0011] 본 발명의 맥락에서 용어 "인슐린"은 또한, 미국 특허 제6620780호에 기재된 바와 같은 모든 형태의 인슐린 또는 그의 모든 유도체를 포함한다.

[0012] 인간 인슐린은 3가지 1급 아미노기를 갖고 있다: A-쇄의 N-말단기, B-쇄의 N-말단기 및 Lys<sup>B29</sup>의 ε-아미노기. 이들 기 하나 이상에서 치환되는 몇 가지 인슐린 유도체가 선행 분야에 공지되어 있다. 따라서, 미국 특허 제 3,528,960호 (Eli Lilly)는 인슐린 분자의 1개, 2개 또는 3개 1급 아미노기가 카복시아로일기를 갖는 N-카복시아로일 인슐린에 관한 것이다. N<sup>εB29</sup>-치환된 인슐린은 구체적으로 기재되어 있지 않다.

[0013] GB 특허 제1,492,997호 (Nat. Res. Dev. Corp.)에 따르면, N<sup>εB29</sup>에서 카바모일 치환을 수반하는 인슐린은 개선된 저혈당 효과 프로파일을 갖고 있는 것으로 밝혀졌다.

[0014] JP 특허공개공보 제1-254699호 (Kodama Co., Ltd.)에는 지방산을 Phe<sup>B1</sup>의 아미노기 또는 Lys<sup>B29</sup>의 ε-아미노기에 결합시키거나 이들 둘 다에 결합시킨 인슐린이 기재되어 있다. 이러한 유도체화의 목적은 약리학적으로 허용 가능하고 안정한 인슐린 제제를 수득하는 것이라고 언급되어 있다.

[0015] B30 위치에, 반드시 뉴클레오티드 삼중자에 의해 암호화될 수 없는 5개 이상의 탄소 원자를 갖는 아미노산을 갖는 인슐린이 JP 특허공개공보 제57-067548호 (Shionogi)에 기재되어 있다. 이러한 인슐린 유사체는 특히 소 또는 돼지 인슐린 항체 생성으로 인해 인슐린 저항성인 환자에게서 당뇨병을 치료하는데 유용한 것으로 청구되었다.

[0016] 미국 특허 제5,359,030호 (Ekwuribe, Protein Delivery, Inc.)에는 선형 폴리알킬렌 부분과 친지성 부분을 포함한 중합체와 공유적으로 커플링된 폴리펩티드를 포함하는 경구 또는 비경구 투여용 접합-안정화 폴리펩티드 조성물이 기재되어 있는데, 상기 부분들은 서로에 대해 상대적으로 배열되어 해당 폴리펩티드가 효소적 분해에 대한 증강된 생체내 내성을 갖도록 한다.

[0017] EP 511600 A2는 식 [단백질]<sub>n</sub>[Z]의 단백질 유도체 {여기서, [단백질]은 아미노기 대신 그의 수소 원자 중의 하나를 제거함으로써 아미노기로부터 각각 유도 가능한 n 아미노 잔기를 갖는 단백질을 나타내고, [Z]는 식 -CO-W-COOH (여기서, W는 특정 헤테로 원자를 함유할 수도 있는 2가 장쇄 탄화수소기이다)으로 나타낸 잔기이며, n은 [Z]와 [단백질] 간의 아미드 결합 수의 평균을 나타낸다)에 관한 것이다. 상기 발명의 단백질 유도체는 이

들이 유래되는 단백질과 비교해서 극도로 연장된 혈청 반감기를 갖고 있고 항원성을 전혀 나타내지 않는 것으로 언급되어 있다. 또한, 인슐린이 상기 발명에 따르는 유도체를 만들 수 있는 단백질 중의 하나라고 언급되어 있긴 하지만, EP 511600에는 특이적 인슐린 유도체에 관한 언급이 없을 뿐만 아니라 유용한 인슐린 유도체를 수득하기 위해 [Z]를 도입시켜야 하는 바람직한 위치(들)나 바람직한 [Z]에 관한 어떠한 지표도 없었다.

[0018] 본 명세서에서는, 용어 인슐린이 복수의 의미로 사용되는 경우든지 아니면 총칭적인 의미로 사용되는 경우이든지 간에, 천연 발생적 인슐린과 그의 인슐린 유사체 및 유도체 둘 다를 포괄한다. 본원에 사용된 바와 같은 "인슐린 유도체"란 Cys<sup>A7</sup>과 Cys<sup>B7</sup> 간의 디설피드 브릿지 및 Cys<sup>A20</sup>과 Cys<sup>B19</sup> 간의 디설피드 브릿지, 및 Cys<sup>A6</sup>과 Cys<sup>A11</sup> 간의 내부 디설피드 브릿지를 포함한 인간 인슐린과 유사한 분자 구조를 갖고 인슐린 활성을 지닌 폴리펩티드를 의미한다.

[0019] 바람직하게, 인슐린은 인슐린을 약 30 nmol/ml 내지 약 3000 nmol/ml, 또는 120 nmol/ml 내지 1200 nmol/ml, 약 600 nmol/ml 함유하는 용제인 제약 조성물 형태이다.

[0020] 인슐린의 예는 다음과 같다:

[0021] NovoLog<sup>®</sup> (인슐린 아스파르트 [rDNA 기원] 주사제)는 신속히 작용하는 비경구 혈당 저하제인 인간 인슐린 유사체이다. NovoLog의 투여량은 환자의 필요에 따라서 의사의 진찰에 기초하여 개별적으로 결정해야 한다. 개개인에게 요구되는 총 1일 인슐린 투여량은 통상 1일 0.5 내지 1.0 단위/kg이다. 식사와 관련된 피하 주사 치료 섭생으로 사용하는 경우에는, 인슐린 총 요구량의 50 내지 70%가 NovoLog에 의해 공급될 수 있고, 나머지는 중간 수준으로 작용하거나 장시간 작용하는 인슐린에 의해 공급되었다.

[0022] APIDRA<sup>™</sup> (인슐린 글루리신 [rDNA 기원])은 신속히 작용하는 비경구 혈당 저하제인 인간 인슐린 유사체이다. 인슐린 글루리신은 에스케리차 콜라이 (*Escherichia coli*)의 비-병원성 실험실 균주 (K12)를 활용하는 재조합 DNA 기술에 의해 생성된다. 인슐린 글루리신은 위치 B3에서의 아미노산 아스파라긴을 리신으로 대체시키고 위치 B29에서의 리신을 글루탐산으로 대체시킨다는 점에서 인간 인슐린과 상이하다. 화학적으로, 이는 3<sup>B</sup>-리신-29<sup>B</sup>-글루탐산-인간 인슐린이고, 실험식 C<sub>258</sub>H<sub>384</sub>N<sub>64</sub>O<sub>78</sub>S<sub>6</sub>을 가지며 분자량이 5823이다. APIDRA 100 단위/ml (U-100)는 다음 패키지 크기에서 이용 가능하다: 10 mL 바이알 NDC 0088-2500-33. APIDRA의 투여량은 환자의 필요에 따라서 의사의 진찰에 기초하여 개별적으로 결정해야 한다. APIDRA는 보다 장기간 작용하는 인슐린 또는 기초 인슐린 유사체를 포함하는 섭생에서 정상적으로 사용해야 한다.

[0023] Humalog [인슐린 리스프로 (lispro), rDNA 기원]은 신속히 작용하는 비경구 혈당 저하제인 인간 인슐린 유사체이다. 화학적으로, 이는 인슐린 B-쇄 상의 위치 28 및 29에서의 아미노산을 역위시킨 경우에 창출된 Lys(B28), Pro(B29) 인간 인슐린 유사체이다.

[0024] LANTUS<sup>®</sup> {인슐린 글라르긴 (glargine) [rDNA 기원] 주사제}는 주사제로서 사용하기 위한 인슐린 글라르긴의 멸균 용제이다. 인슐린 글라르긴은 장기간 작용하는 (작용이 24시간 정도까지 지속된다) 비경구 혈당 저하제인 재조합 인간 인슐린 유사체이다 [참고: CLINICAL PHARMACOLOGY]. LANTUS는 생산 유기체로서 에스케리차 콜라이의 비-병원성 실험실 균주 (K12)를 활용하는 재조합 DNA 기술에 의해 생성된다. 인슐린 글라르긴은 위치 A21에서의 아미노산 아스파라긴을 글리신으로 대체시키고 2개의 아르기닌을 B-쇄의 C-말단에 부가한다는 점에서 인간 인슐린과 상이하다. 경구용 항당뇨병 약물로 이미 치료받은 적은 있지만 실험된 적은 없는 유형 2 당뇨병에 걸린 인슐린 환자를 이용한 임상 연구에서는, LANTUS를 1일 1회 평균 10 IU 용량으로 투여하기 시작하였고, 환자의 필요에 따라 총 1일 용량이 2 내지 100 IU 범위가 되도록 후속 조정하였다.

[0025] Exubera<sup>®</sup>은 유형 1 및 유형 2 당뇨병의 치료에 적응시켰고 화이자 (Pfizer)에 의해 개발된, 단기간 작용하는 흡입용 인슐린 제제이다 (인슐린 인간 [rDNA 기원] 흡입 산제). Exubera<sup>®</sup>은 소형 Exubera<sup>®</sup> 흡입기를 사용하여, 섭식하기 이전에 입을 통하여 폐로 흡입되는 신속히 작용하는 건조 분말 인간 인슐린이다.

[0026] 용어 "DPP-IV 억제제"는 DPP-IV 및 기능적으로 관계된 효소의 효소적 활성 억제, 예를 들어 1 내지 100% 억제를 나타내고, 구체적으로는 글루카곤-유사 펩티드-1, 위내 억제성 폴리펩티드, 펩티드 히스티딘 메티오닌, 물질 P, 뉴로펩티드 Y, 및 제2 아미노말단 위치에 전형적으로 알려진 또는 프롤린 잔기를 함유하는 기타 분자를 포함하지만 그에 제한되지 않는 기질 분자의 작용을 보존시키는 분자를 나타낸다. DPP-IV 억제제를 이용하여 치료하면, 펩티드 기질의 작용 기간이 연장되고 그들의 분해되지 않은 본래의 형태 수준이 증가하여 본원에 기재된

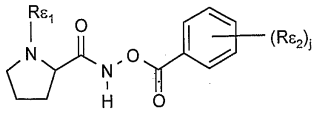
발명과 관련된 일정 스펙트럼의 생물학적 활성이 유발된다.

- [0027] DPP-IV는 글루코스 대사 제어에 사용할 수 있는데, 이는 그의 기질에 인슐린분비 촉진성 호르몬 글루카곤 유사 펩티드-1 (GLP-1) 및 위내 억제성 펩티드 (GIP)가 포함되기 때문이다. GLP-1 및 GIP는 단지 그들의 본래 형태에서만 활성이므로, 그들의 2개 N-말단 아미노산을 제거하면 불활성화된다. DPP-IV 합성 억제제를 생체내 투여하면, GLP-1과 GIP의 N-말단 분해가 방지되어 이들 호르몬이 혈장에 보다 고농도로 존재하고 인슐린 분비가 증가되므로, 내당능이 개선된다. 이를 위하여, 화학 화합물을 대상으로 하여 정제된 CD26/DPP-IV의 효소 활성을 억제할 수 있는 그들의 능력에 관하여 시험하였다. 간략하게 설명하면, CD26/DPP-IV의 활성은 합성 기질 Gly-Pro-p-니트로아닐리드 (Gly-Pro-pNA)를 절단시킬 수 있는 그의 능력에 의해 생체 내에서 측정한다. DPP-IV에 의해 Gly-Pro-pNA를 절단시키면 생성물 p-니트로아닐리드 (pNA)가 방출되는데, 그의 출현 비율은 효소 활성에 정비례한다. 특이적 효소 억제제에 의한 효소 활성 억제는 pNA의 생성을 느리게 한다. 억제제와 효소 간에 보다 강력한 상호 작용이 존재하면, pNA 생성 속도가 더 느려진다. 따라서, pNA 축적물 억제 정도는 효소 억제 세기의 직접적인 측정치이다. pNA의 축적량은 분광광도계를 사용하여 측정한다. 각 화합물에 대한 억제 상수  $K_i$ 는 고정량의 효소를 몇 가지 상이한 농도의 억제제 및 기질과 함께 향한 배양함으로써 결정한다.
- [0028] 본원 맥락에서 "DPP-IV 억제제"는 또한, 활성 대사물 및 그의 프로-드럭 (prodrug), 예를 들어 DPP-IV 억제제의 활성 대사물 및 프로-드럭을 포함한다. "대사물"은 DPP-IV 억제제를 대사시킨 경우에 생성되는 DPP-IV 억제제의 활성 유도체이다. "프로-드럭"은 DPP-IV 억제제로 대사되거나 또는 DPP-IV 억제제와 동일한 대사물로 대사되는 화합물이다. 본원 맥락에서, 용어 "DPP-IV 억제제"는 또한, 그의 제약 염을 포함한다.
- [0029] DPP-IV 억제제는 당해 분야에 공지되어 있다. 다음에는 대표적인 DPP-IV 억제제가 제시된다:
- [0030] DPP-IV 억제제는 각 경우에 있어, 예를 들어 WO 98/19998, DE19616 486 A1, WO 00/34241, WO 95/15309, WO 01/72290, WO01/52S25, WO03/002553, WO 9310127, WO 99/61431, WO 9925719, WO 9938501, WO 9946272, WO 9967278 및 WO 9967279에 일반적이고도 구체적으로 기재되어 있다.
- [0031] 바람직한 DPP-IV 억제제는 다음 특허 출원에 기재되어 있다: WO 02053548, 특히 실시예 1001 내지 1293 및 실시예 1 내지 124; WO 02067918, 특히 화합물 1000 내지 1278 및 2001 내지 2159; WO 02066627, 특히 기재된 실시예; WO 02/068420, 특히 실시예 I 내지 LXIII에 구체적으로 열거된 모든 화합물 및 기재된 상응하는 유사체, 심지어 바람직한 화합물은 IC50이 보고된 표에 기재된 2(28), 2(88), 2(119), 2(136)이다; WO 02083128, 예를 들어 청구항 1 내지 5, 특히 실시예 1 내지 13에 기재된 화합물 및 청구항 6 내지 10; US 2003096846, 특히 구체적으로 기재된 화합물; WO 2004/037181, 특히 실시예 1 내지 33; WO 0168603, 특히 실시예 1 내지 109의 화합물; EP1258480, 특히 실시예 1 내지 60의 화합물; WO 0181337, 특히 실시예 1 내지 118; WO 02083109, 특히 실시예 1A 내지 1D; WO 030003250, 특히 실시예 1 내지 166의 화합물, 가장 바람직하게 실시예 1 내지 8의 화합물; WO 03035067, 특히 실시예에 기재된 화합물; WO 03/035057, 특히 실시예에 기재된 화합물; US2003216450, 특히 실시예 1 내지 450; WO 99/46272, 특히 청구항 12, 14, 15 및 17의 화합물; WO 0197808, 특히 청구항 2의 화합물; WO 03002553, 특히 실시예 1 내지 33의 화합물; WO 01/34594, 특히 실시예 1 내지 4에 기재된 화합물; WO 02051836, 특히 실시예 1 내지 712; EP1245568, 특히 실시예 1 내지 7; EP1258476, 특히 실시예 1 내지 32; US 2003087950, 특히 기재된 실시예; WO 02/076450, 특히 실시예 1 내지 128; WO 03000180, 특히 실시예 1 내지 162; WO 03000181, 특히 실시예 1 내지 66; WO 03004498, 특히 실시예 1 내지 33; WO 0302942, 특히 실시예 1 내지 68; US 6482844, 특히 기재된 실시예; WO 0155105, 특히 실시예 1 및 2에 열거된 화합물; WO 0202560, 특히 실시예 1 내지 166; WO 03004496, 특히 실시예 1 내지 103; WO 03/024965, 특히 실시예 1 내지 54; WO 0303727, 특히 실시예 1 내지 209; WO 0368757, 특히 실시예 1 내지 88; WO 03074500, 특히 실시예 1 내지 72, 실시예 4.1 내지 4.23, 실시예 5.1 내지 5.10, 실시예 6.1 내지 6.30, 실시예 7.1 내지 7.23, 실시예 8.1 내지 8.10, 실시예 9.1 내지 9.30; WO 02038541, 특히 실시예 1 내지 53; WO 02062764, 특히 실시예 1 내지 293, 바람직하게 실시예 95의 화합물 (2-{{3-(아미노메틸)-4-부톡시-2-네오펜틸-1-옥소-1,2-디히드로-6-이소퀴놀리닐} 옥시}아세트아미드 히드로클로라이드); WO 02308090, 특히 실시예 1-1 내지 1-109, 실시예 2-1 내지 2-9, 실시예 3, 실시예 4-1 내지 4-19, 실시예 5-1 내지 5-39, 실시예 6-1 내지 6-4, 실시예 7-1 내지 7-10, 실시예 8-1 내지 8-8, 90쪽의 실시예 7-1 내지 7-7, 91 내지 95쪽의 실시예 8-1 내지 8-59, 실시예 9-1 내지 9-33, 실시예 10-1 내지 10-20; US 2003225102, 특히 화합물 1 내지 115, 실시예 1 내지 121의 화합물, 바람직하게 화합물 a) 내지 z), aa) 내지 az), ba) 내지 bz), ca) 내지 cz) 및 da) 내지 dk); WO 0214271, 특히 실시예 1 내지 320; US 2003096857; 미국 특허원 제09/788,173호 (2001년 2월 16일자로 출원됨) (attorney file LA50), 특히 기재된 실시예; WO99/38501, 특히 기재된 실시예; WO99/46272, 특히 기재된 실시예 및 DE 19616 486 A1, 특히 val-pyr, val-티아졸리디드, 이소루이실-티아졸리디드, 이소루이실-피롤리디드, 및 이소루이실-티아졸리디드 및

이소루이실-피롤리디드의 푸마르 염.

- [0032] 추가의 바람직한 DPP-IV 억제제에는 미국 특허 제6124305호 및 제6107317호, 국제 공개특허공보 WO 9819998, WO 9515309 및 WO 9818763에 기재된 구체적 실시예가 포함되고, 예를 들면 1-[2-[(5-시아노피리딘-2-일)아미노에틸아미노]아세틸-2-시아노-(S)-피롤리딘 및 (2S)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일]-2-피롤리딘카보나이트릴이다.
- [0033] 추가의 바람직한 양태에서, DPP-IV 억제제는 N-펩티달-0-아로일 히드록실아민 또는 그의 제약상 허용 가능한 염이다. 아로일은, 예를 들어 나프틸카보닐; 또는 치환되지 않거나, 예를 들어 저급 알콕시, 저급 알킬, 할로젠 또는 바람직하게 니트로에 의해 일치환 또는 이치환되는 벤조일이다. 펩티달 부분은 바람직하게, 2개의 α-아미노산, 예를 들어 글리신, 알라닌, 루이신, 페닐알라닌, 리신 또는 프롤린을 포함하는데, 이 중에서 히드록실아민 질소 원자에 직접 부착된 것은 바람직하게 프롤린이다.
- [0034] 각 경우에 있어 특히 화합물 청구항 및 작동 실시예의 최종 생성물에서, 최종 생성물의 주제, 제약 제제 및 청구의 범위는 이들 공보를 참고로 하여 본원에 참고로 도입된다.
- [0035] WO 9819998에는 N-(N'-치환된 글리실)-2-시아노 피롤리딘, 특히 1-[2-[5-시아노피리딘-2-일]아미노]-에틸아미노]아세틸-2-시아노-(S)-피롤리딘이 기재되어 있다.
- [0036] WO03/002553에 기재된 바람직한 화합물이 9 내지 11쪽에 열거되어 있고, 본원에 참고로 도입된다.
- [0037] DE 19616 486 A1에는 val-pyr, val-티아졸리디드, 이소루이실-티아졸리디드, 이소루이실-피롤리디드, 및 이소루이실-티아졸리디드 및 이소루이실-피롤리디드의 푸마르 염이 기재되어 있다.
- [0038] WO 0034241 및 US 6110949에는 N-치환된 아다만틸-아미노-아세틸-2-시아노 피롤리딘 및 W (치환된 글리실)-4-시아노 피롤리딘이 각각 기재되어 있다. 관심있는 DPP-IV 억제제는 청구항 1 내지 4에 구체적으로 인용된 것이다.
- [0039] WO 9515309에는 DPP-IV 억제제로서의 아미노산 2-시아노피롤리딘 아미드가 기재되어 있고, WO 9529691에는 알파-아미노알킬포스포산의 디에스테르의 펩티달 유도체, 특히 프롤린 또는 관련 구조를 지닌 것이 기재되어 있다. 관심있는 DPP-IV 억제제는 표 1 내지 8에 구체적으로 인용된 것이다.
- [0040] WO 01/72290에서 관심있는 DPP-IV 억제제는 실시예 1 및 청구항 1, 4, 및 6에 구체적으로 인용된 것이다.
- [0041] WO 01/52825에는 (S)-1-[(2-[5-시아노피리딘-2-일)아미노]에틸-아미노아세틸)-2-시아노-피롤리딘 또는 (S)-1-[(3-히드록실-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘 (LAF237)이 구체적으로 기재되어 있다.
- [0042] WO 9310127에는 DPP-IV 억제제로서 유용한 프롤린 보론산 에스테르가 기재되어 있다. 관심있는 DPP-IV 억제제는 실시예 1 내지 19에 구체적으로 인용된 것이다.
- [0043] 국제 공개특허공보 WO 9925719에는 스트렙토마이세스 (*Streptomyces*) 미생물을 배양함으로써 제조된 DPP-IV 억제제인 설포스틴 (sulphostin)이 기재되어 있다.
- [0044] WO 9938501에는 N-치환된 4-원 내지 8-원 헤테로사이클릭 환이 기재되어 있다. 관심있는 DPP-IV 억제제는 청구항 15 내지 20에 구체적으로 인용된 것이다.
- [0045] WO 9946272에는 DPP-IV 억제제로서의 인산 화합물이 기재되어 있다. 관심있는 DPP-IV 억제제는 청구항 1 내지 23에 구체적으로 인용된 것이다.
- [0046] 기타 바람직한 DPP-IV 억제제는 국제 공개특허공보 WO 03/057200의 14쪽 내지 27쪽에 기재된 화학식 I, II 또는 III의 화합물이다. 가장 바람직한 DPP-IV 억제제는 28 및 29쪽에 구체적으로 기재된 화합물이다.
- [0047] 국제 공개특허공보 WO 9967278 및 WO 9967279에는 형태 A-B-C의 DPP-IV 프로-드럭 및 억제제 (여기서, C는 안정하거나 불안정한 DPP-IV 억제제이다)가 기재되어 있다.
- [0048] 바람직하게, N-펩티달-0-아로일 히드록실아민은 다음 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용 가능한 염이다:

**화학식 VII**



[0049]

[0050]

[0051]

[0052]

[0053]

[0054]

상기식에서,

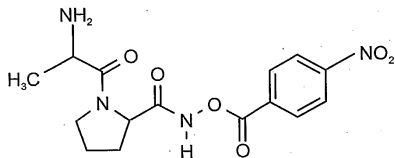
j는 0, 1 또는 2이고;

R<sub>e1</sub>은 천연 아미노산의 측쇄를 나타내며;

R<sub>e2</sub>는 저급 알콕시, 저급 알킬, 할로겐 또는 니트로를 나타낸다.

극히 바람직한 본 발명의 양태에서, N-펩티달-O-아로일 히드록실아민은 다음 화학식 VIIa의 화합물, 또는 그의 제약상 허용 가능한 염이다:

**화학식 VIIa**



[0055]

[0056]

[0057]

[0058]

[0059]

[0060]

[0061]

[0062]

예를 들어, 화학식 VII 또는 VIIa의 N-펩티달-O-아로일 히드록실아민, 및 그의 제조는 다음 문헌에 기재되어 있다 [참고: H. U. Demuth et al. in J. Enzyme Inhibition 1988, Vol. 2, pages 129-142, especially on pages 130-132].

바람직한 DPP-IV 억제제는 문헌 [참고: Mona Patel and col. (Expert Opinion Investig Drugs. 2003 Apr;12(4):623-33 on the paragraph 5)에 기재된 것, 특히 P32/98, K-364, FE-999011, BDPX, NVP-DDP-728 등 이고 (상기 공보는 본원에 참고로 도입된다), 특히 기재된 DPP-IV 억제제이다. 또 다른 바람직한 DPP-IV 억제제는 타나베 (Tanabe)로부터의 제815541호 (T 6666)이다.

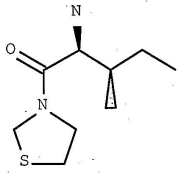
바람직한 DPP-IV 억제제는 또한, 국제 공개특허공보 WO 02/083128에 기재된 것, 특히 실시예 1 내지 13에 기재된 화합물; US 6,395,767 실시예 1 내지 109 및 WO 03/033671에 구체적으로 기재된 모든 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 393, 67 내지 70쪽의 화합물이다.

FE-999011은 국제 공개특허공보 WO 95/15309 (page 14)에 화합물 번호 18로서 기재되어 있다.

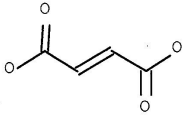
또 다른 바람직한 억제제는 WO 2004/052850의 2쪽에 화학식 M으로 묘사된 바와 같은 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-아미노-2-(3-히드록시트리사이클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-일)-1-옥소에틸]-2-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-카보니트릴, 벤조에이트 (1:1)로서 공지되기도 한, WO 2001068603 또는 미국 특허 제6,395,767호 (실시예 60의 화합물)에 기재된 화합물 BMS-477118; 및 WO 2004/052850의 3쪽에 화학식 M으로 묘사된 바와 같은 상응하는 자유 염기 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-아미노-2-(3-히드록시트리사이클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-일)-1-옥소에틸]-2-아자비사이클로 [3.1.0]헥산-3-카보니트릴 (M') 및 그의 일수화물 (M'')이다. 화합물 BMS-477118은 삭사글립틴 (saxagliptin) 으로서 공지되기도 한다.

또 다른 바람직한 억제제는 (2S,4S)-1-((2R)-2-아미노-3-[(4-메톡시벤질)설포닐]-3-메틸부타노일)-4-플루오로피롤리딘-2--카보니트릴 히드로클로라이드로서 공지되기도 한, WO 03/002531 (실시예 9)에 기재된 화합물 GSK23A 이다.

3-[(2S,3S)-2-아미노-3-메틸-1-옥소펜틸]티아졸리딘으로서 공지되기도 한 P32/98 (CAS 번호: 251572-86-8)을 3-[(2S,3S)-2-아미노-3-메틸-1-옥소펜틸]티아졸리딘 및 (2E)-2-부텐디오에이트 (2:1) 혼합물로서 사용할 수 있고, 이는 WO 99/61431에 기재되어 있고 하기 화학식은 WO 99/61431 및 문헌 [참고: Diabetes 1998, 47, 1253-1258]에 프로바이오드릭 (Probiobdrug)의 명칭으로 기재되어 있을 뿐만 아니라 화합물 P93/01이 동일한 회사에 의해 기재되었다.



[0063]

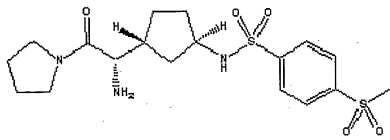


[0064]

[0065] 기타 극히 바람직한 DPP-IV 억제제는 국제 공개특허공보 WO 02/083128에 기재된 화합물, 예를 들어 청구항 1 내지 5의 화합물이다. 가장 바람직한 DPP-IV 억제제는 실시예 1 내지 13 및 청구항 6 내지 10에 구체적으로 기재된 화합물이다.

[0066] 기타 극히 바람직한 DPP-IV 억제제는 브리스톨-마이어스 스퀴브 (Bristol-Myers Squibb)에 의해 기재된 화합물, 예를 들어 삭사글립틴 (BMS477118)이다.

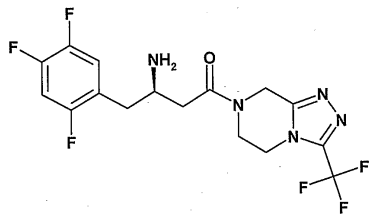
[0067] 기타 극히 바람직한 본 발명의 DPP-IV 억제제는 국제 공개특허공보 WO 02/076450 (특히 실시예 1 내지 128) 및 문헌 [참고: Wallace T. Ashton., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 859-863]에 기재되어 있는데, 특히 화합물 1 및 표 1 및 2에 열거된 화합물이다. 바람직한 화합물은 다음 식의 화합물 21e (표 1)이다:



[0068]

[0069] 기타 바람직한 DPP-IV 억제제는 국제 공개특허공보 WO 2004/037169 (특히 실시예 1 내지 48에 기재된 화합물) 및 WO 02/062764 [특히 실시예 1 내지 293에 기재된 화합물, 보다 바람직한 것은 7쪽에 기재된 화합물 3-(아미노메틸)-2-이소부틸-1-옥소-4-페닐-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린카복사미드 및 2-{{3-(아미노메틸)-2-이소부틸-4-페닐-1-옥소-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린}옥시}아세트아미드이다], 및 또한 국제 공개특허공보 WO2004/024184 (특히 기준 실시예 1 내지 4)에 기재되어 있다.

[0070] 기타 바람직한 DPP-IV 억제제는 국제 공개특허공보 WO 03/004498, 특히 실시예 1 내지 33에 기재되어 있고, 가장 바람직하게는 실시예 7에 기재되고 MK-0431 또는 시타글립틴 (Sitagliptin)으로서 공지되기도 한 다음 식의 화합물이다:



MK-0431

[0071]

[0072] 시타글립틴의 바람직한 1일 투여량은 25 내지 100 mg이다.

[0073] 각 경우에 있어 특히 화합물 청구항 및 작동 실시예의 최종 생성물에서, 최종 생성물의 주제, 제약 제제 및 청구의 범위는 이들 공보를 참고로 하여 본원에 참고로 도입된다.

[0074] 바람직한 DPP-IV 억제제는 또한, 국제 공개특허공보 WO 2004/037181, 특히 실시예 1 내지 33에 기재되어 있고, 가장 바람직하게는 청구항 3 내지 5에 기재된 화합물이다.

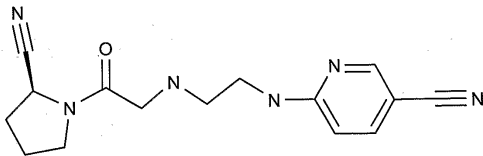
[0075] 바람직한 DPP-IV 억제제는 N-치환된 아다만틸-아미노-아세틸-2-시아노 피롤리딘, N-(치환된 글리실)-4-시아노 피롤리딘, N-(N'-치환된 글리실)-2-시아노피롤리딘, N-아미노아실 티아졸리딘, N-아미노아실 피롤리딘, L-알로-이소루이신 티아졸리딘, L-트레오 이소루이실 피롤리딘, 및 L-알로-이소루이실 피롤리딘, 1-[2-[(5-시아노피리

딘-2-일)아미노]에틸아미노]아세틸-2-시아노-(S)-피롤리딘, MK-431 및 그의 제약 염이다.

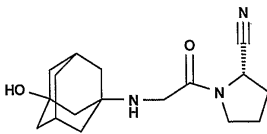
[0076] 가장 바람직한 DPP-IV 억제제는 [S]-1-[2-(5-시아노-2-피리디닐아미노)에틸아미노]아세틸-2-피롤리딘 카보니트릴 모노히드로클로라이드, (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘 및 L-트레오-이소루이실 티아졸리딘 (프로바이오드력에 따르는 화합물 코드: 상기 언급된 바와 같은 P32/98), MK-0431, 3-(아미노메틸)-2-이소부틸-1-옥소-4-페닐-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린카복사미드 및 2-[[3-(아미노메틸)-2-이소부틸-4-페닐-1-옥소-1,2-디히드로-6-이소퀴놀릴]옥시]아세트아미드 및 그의 임의 제약 염 중에서 선택된다.

[0077] [S]-1-[2-(5-시아노-2-피리디닐아미노)에틸아미노]아세틸-2-피롤리딘 카보니트릴 모노히드로클로라이드 및 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘은 WO 98/19998의 실시예 3 및 WO 00/34241의 실시예 1에 각각 구체적으로 기재되어 있다. DPP-IV 억제제 P32/98 (상기 참고)은 문헌 [참고: Diabetes 1998, 47, 1253-1258]에 기재되어 있다. [S]-1-[2-(5-시아노-2-피리디닐아미노)에틸아미노]아세틸-2-피롤리딘 카보니트릴 모노히드로클로라이드 및 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘은 WO 98/19998의 20쪽 또는 WO 00/34241에 기재된 바와 같이 제형화할 수 있다.

[0078] 특히 바람직한 것은 다음 식의 1-{2-[(5-시아노피리딘-2-일)아미노]에틸아미노}아세틸-2-(S)-시아노-피롤리딘 (또한, [S]-1-[2-(5-시아노-2-피리디닐아미노)에틸아미노]아세틸-2-피롤리딘 카보니트릴 모노히드로클로라이드 로 명명됨), 특히 그의 디히드로클로라이드 및 모노히드로클로라이드 형태



[0079] 다음 식의 피롤리딘, 1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-, (S) (또한, (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘, LAF237 또는 빌다글립틴 (vildagliptin)으로 명명됨)



[0081] 및 L-트레오-이소루이실 티아졸리딘 (프로바이오드력에 따르는 화합물 코드: 상기 언급된 바와 같은 P32/98), 시타글립틴, GSK23A, 삭사글립틴, 3-(아미노메틸)-2-이소부틸-1-옥소-4-페닐-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린카복사미드 및 2-[[3-(아미노메틸)-2-이소부틸-4-페닐-1-옥소-1,2-디히드로-6-이소퀴놀릴]옥시]아세트아미드 및 그의 모든 임의 제약 염이다.

[0083] DPP728 및 LAF237은 WO 98/19998의 실시예 3 및 WO 00/34241의 실시예 1에 각각 구체적으로 기재되어 있다. DPP-IV 억제제 P32/98 (상기 참고)은 문헌 [참고: Diabetes 1998, 47, 1253-1258]에 구체적으로 기재되어 있다. DPP728 및 LAF237은 WO 98/19998의 20쪽 또는 WO 00/34241 또는 국제 특허 출원 EP2005/000400 (출원 번호)에 기재된 바와 같이 제형화할 수 있다.

[0084] 본원에 참고로 도입된, 상기 언급된 특허 문헌이나 과학 공보지에 기재된 모든 물질이 본 발명을 실시하는데 사용될 DPP-IV 억제제로서 잠재적으로 유용한 것으로 간주된다.

[0085] 본 발명에 따라서 단독으로 사용될 DPP-IV 억제제는 담체와 연합하여 사용할 수 있다.

[0086] 본 맥락에서의 담체는 특이적 물질이 포매된 세포막을 통하여 특이적 물질을 세포 내로 수송시키는 도구 (천연, 합성, 펩티드성, 비-펩티드성), 예를 들어 단백질이다. 상이한 담체 (천연, 합성, 펩티드성, 비-펩티드성)는 상이한 물질을 수송하도록 요구되는데, 이는 각각이 단지 하나의 물질이나 유사한 물질 군 만을 인식하도록 설계되기 때문이다.

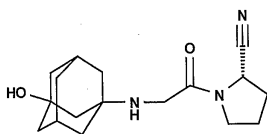
[0087] 당업자에 의해 공지된 모든 탐지 수단을 이용하여, 예를 들어 담체를 표지화함으로써 DPP-IV와 담체와의 연합을 탐지할 수 있다.

[0088] DPP-IV 억제제는 펩티드성, 또는 바람직하게 비-펩티드성 물질일 수 있다.

[0089] 가장 바람직한 것은 경구 활성 DPP-IV 억제제 및 그의 제약 염이다.

- [0090] 본 발명에 따르는 활성 성분 (DPP-IV 억제제) 또는 그의 제약상 허용 가능한 염은 용매화물, 예를 들어 수화물 형태일 수 있거나 또는 결정화를 위해 사용된 기타 용매화물을 포함할 수 있다.
- [0091] 놀랍게도, DPP-IV 억제제 또는 그의 염, 특히 LAF237을 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 (예를 들어, 한 가지 또는 두 가지 항당뇨병 화합물), 특히 인슐린과 병용해서 사용하여, 항당뇨병 화합물을 이용한 치료로부터 비롯되는 중증의 저혈당 증상, 특히 인슐린 치료로부터 비롯되는 중증의 저혈당 증상을 저하시킬 수 있다는 사실이 본 발명에 의해 밝혀졌다. 따라서, 제1 양태에서 본 발명은 치료적 유효량의 DPP-IV 억제제 또는 그의 염을, 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 (예를 들어, 한 가지 또는 두 가지 항당뇨병 화합물)을 이용한 치료를 받고 있는 환자, 특히 인슐린을 이용한 치료를 받고 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 중증의 저혈당 증상을 저하시키는 방법, 또는
- [0092] 치료적 유효량의 DPP-IV 억제제 또는 그의 염을, 항당뇨병제를 이용한 치료를 받고 있는 환자, 특히 인슐린을 이용한 치료를 받고 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 (예를 들어, 한 가지 또는 두 가지 항당뇨병 화합물)을 이용한 치료, 특히 인슐린을 이용한 치료로부터 비롯되는 저혈당 증상 또는 중증의 저혈당 증상을 저하시키는 방법, 또는
- [0093] 저혈당 증상 또는 중증의 저혈당 증상을 저하시키기 위한 약물을 제조하기 위한, 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 (예를 들어, 한 가지 또는 두 가지 항당뇨병 화합물), 특히 인슐린과 병용되는 DPP-IV 억제제 또는 그의 염의 용도, 또는
- [0094] 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 (예를 들어, 한 가지 또는 두 가지 항당뇨병 화합물)을 이용한 치료를 받고 있는 환자, 특히 인슐린 치료를 받고 있는 환자에서 저혈당 증상 또는 중증의 저혈당 증상을 저하시키기 위한 약물을 제조하기 위한, DPP-IV 억제제 또는 그의 염의 용도;
- [0095] 저혈당 증상 또는 중증의 저혈당 증상이 인슐린 치료로부터 비롯되는, 즉 인슐린 치료에 따른 결과로서 발생하는, 상기 언급된 바와 같은 용도;
- [0096] 저혈당 증상 또는 중증의 저혈당 증상이 메트포르민 (metformin), 나테글리니드 (nateglinide), 글리타존 (glitazone) [바람직하게, 피오글리타존 (pioglitazone) 또는 로시글리타존 (rosiglitazone)], 설펜닐우레아, GLP-1 또는 GLP-1 유사체 [바람직하게, 엑센딘 (exendin)-4], 카나비노이드 (cannabinoid) 수용체-1 (CB1) 길항제 [바람직하게, 리모나반 (rimonaban)] 및 인슐린 중에서 선택된 항당뇨병 화합물, 예를 들어 한 가지, 두 가지 또는 세 가지 화합물을 이용한 치료로부터 비롯되는, 즉 이러한 치료에 따른 결과로서 발생하는, 상기 언급된 바와 같은 용도를 제공한다. 환자를 두 가지 항당뇨병 화합물을 이용하여 치료하는 경우, 조합물은 다음과 같을 수 있다: 메트포르민 + 설펜닐우레아, 메트포르민 + 글리타존, 메트포르민 + GLP-1 유사체, 메트포르민 + CB1 길항제, 글리타존 + 설펜닐우레아, 메트포르민 + 인슐린, 글리타존 + 인슐린, GLP-1 유사체 + 설펜닐우레아, 설펜닐우레아 + 인슐린, 또는 GLP-1 유사체 + 인슐린.
- [0097] 용어 "저혈당 증상" 또는 "저혈당 에피소드"는 당뇨병자에게 널리 공지되어 있다. 저혈당증은 SMBG < 3.1 mmol/L 혈장 글루코스 당량에 의해 확증된 저혈당을 시사하는 징후로서 규정되었다. 중증의 저혈당증은 또 다른 관계자의 원조를 필요로 하는 모든 에피소드로서 규정되었다 (증상 중증도가 글루코스 결정을 배제하지 않는 한은 저 혈장 글루코스치 < 3.1 mmol/L를 나타냄). 따라서, 본 발명에 따르면 용어 "중증의 저혈당증"은 저 혈장 글루코스치 < 3.8 mmol/L, 바람직하게 < 3.1 mmol/L의 에피소드로서 규정되는 것이 바람직하다.
- [0098] 바람직하게, DPP-IV 억제제는 다음 화학식 I의 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘 (LAF237 또는 빌다글립틴), 또는 그의 제약상 허용 가능한 염이다:

**화학식 I**



- [0099]
- [0100] 본 맥락에서 용어 "(S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘" 또는 "LAF237" 또는 "빌다글립틴"은 또한, 그의 모든 염 또는 결정 형태를 포함한다.
- [0101] 항당뇨병 화합물은 바람직하게, 인슐린 신호 전달 경로 조정제, 예를 들어 단백질 티로신 포스파타제 (PTPase)

의 억제제, 비-소분자 유사작용 화합물 및 글루타민-프럭토스-6-포스페이트 아미도트랜스퍼라제 (GFAT)의 억제제; 조절이상된 간내 글루코스 생산에 영향을 미치는 화합물, 예를 들어 글루코스-6-포스파타제 (G6Pase)의 억제제, 프럭토스-1,6-비스포스파타제 (F-1,6-BPase)의 억제제, 글리코겐 포스포릴라제 (GP)의 억제제, 글루카곤 수용체 길항제 및 포스포에놀피루베이트 카복시키나제 (PEPCK)의 억제제; 피루베이트 데히드로게나제 키나제 (PDHK) 억제제; 인슐린 민감성 증강제; 인슐린 분비 증강제; α-글루코시다제 억제제, 위내용 배출 억제제, 인슐린, 및 α<sub>2</sub>-아드레날린 작용성 길항제 또는 CB1 카나비노이드 수용체 길항제로 이루어진 군 중에서 선택된다.

[0102] 본원에 사용된 용어 "인슐린 민감성 증강제"는 인슐린에 대한 조직 민감성을 증강시켜 주는 모든 약리학적 활성 화합물을 의미한다. 인슐린 민감성 증강제에는, 예를 들어 GSK-3의 억제제, 레티노이드 X 수용체 (RXR) 작동제, 베타-3 AR의 작동제, UCP의 작동제, 항당뇨병성 티아졸리딘디온 (글리타존), 비-글리타존 유형 PPAR $\gamma$  작동제, 이중 PPAR $\gamma$ /PPAR $\alpha$  작동제, 항당뇨병성 바나듐 함유 화합물 및 비구아니드, 예를 들어 메트포르민이 포함된다.

[0103] 인슐린 민감성 증강제는 바람직하게, 항당뇨병성 티아졸리딘디온, 항당뇨병성 바나듐 함유 화합물 및 메트포르민으로 이루어진 군 중에서 선택된다.

[0104] 한 가지 바람직한 양태에서, 인슐린 민감성 증강제는 메트포르민이다.

[0105] 메트포르민은 NIDDM 환자에게서 혈당을 저하시키기 위해 광범위하게 처방되어 왔고 500, 750, 850 및 1000 mg 농도로 시판되고 있다. 그러나, 이는 단기간 작용하는 약물이기 때문에, 메트포르민을 1일 2회 또는 1일 3회 투여해야 한다 (식사와 함께 500 내지 850 mg 정제를 1일 2 내지 3회 투여하거나 1000 mg을 1일 2회 투여한다). 미국 특허 제3,174,901호에 기재된 비구아니드 혈당강화제 메트포르민은 현재 그의 히드로클로라이드 염 형태로 미국에서 시판되고 있다 (Glucophage, 공급처: Bristol-Myers Squibb Company). 메트포르민 (디메틸디구아니드) 및 그의 히드로클로라이드 염의 제조는 최신 기술이고 다음 문헌에 최초로 보고되었다 [참고: Emil A. Werner and James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794]. 메트포르민은, 예를 들어 상표명 GLUCOPHAGE<sup>TM</sup>으로 시판되는 바와 같은 형태로 투여할 수 있다.

[0106] 메트포르민은 숙주의 말초 조직에서 인슐린에 대한 민감성을 증가시켜 준다. 메트포르민은 또한, 내장으로부터의 글루코스 흡수 억제, 간내 글루코스 신합성 저해, 및 지방산 산화 억제에 관여한다. 메트포르민의 적합한 투여량 섭생에는 500 mg 단위 용량을 1일 2회 내지 3회 투여하는 것이 포함되고, 심지어 1일 5회까지 투여하거나 850 mg을 1일 1회 또는 2회 투여할 수 있다 [참고: Martindale, The Complete Drug Reference].

[0107] 혈당강화제, 예를 들어 메트포르민 히드로클로라이드를 이용하는 특정의 제어 또는 지속 방출형 제형은 투여 형태로부터의 해당 약물 방출을 제어하기 위한 팽창제 또는 겔화제의 사용을 제안하여 왔다. 이러한 연구 조사는 WO 96/08243의 교시에 의해 그리고 공급처 (Bristol-Myers Squibb)로부터 시판중인 제어 방출형 메트포르민 제 품인 GLUCOPHAGE XR 제품 삽입물에 의해 예시된다. GLUCOPHAGE (메트포르민 히드로클로라이드 정제)는 수 회분으로 나누어 식사와 함께 복용해야 하는 반면, GLUCOPHAGE XR (메트포르민 히드로클로라이드 연장-방출형 정제)는 일반적으로, 저녁 식사와 함께 1일 1회 복용해야 한다. 메트포르민은 바람직하게 메트포르민 HCl 형태이다.

[0108] 본원에 이용된 바와 같은 용어 "메트포르민"은 메트포르민 또는 그의 제약상 허용 가능한 염, 예를 들어 미국 특허원 제09/262,526호 (1999년 3월 4일자로 출원됨)에 기재된 바와 같은 히드로클로라이드 염, 메트포르민 (2:1) 푸마레이트 염 및 메트포르민 (2:1) 석시네이트 염; 히드로브로마이드 염, p-클로로페녹시 아세테이트 또는 엠보네이트; 및 미국 특허 제3,174,901호에 기재된 것을 포함한 1가 및 2가 카복실산의 기타 공지된 메트포르민 염 [이들 염 모두는 집합적으로 메트포르민으로서 지칭된다]을 지칭한다. 본원에 이용된 메트포르민이 메트포르민 히드로클로라이드 염, 즉 GLUCOPHAGE-D 또는 GLUCOPHAGE XR (Bristol-Myers Squibb Company의 상표명)으로서 시판되는 것이 바람직하다.

[0109] 본 맥락에서, "DPP-IV 억제제", "메트포르민", "글리타존", 또는 모든 특이적 글리타존, 예를 들어 "피오글리타존", "로시글리타존"은 또한, 그의 모든 제약상 허용 가능한 염, 결정 형태, 수화물, 용매화물, 부분입체이성체 또는 에난티오머를 포함한다.

[0110] 항당뇨병성 티아졸리딘디온 (글리타존)은, 예를 들어 (S)-((3,4-디히드로-2-(페닐-메틸)-2H-1-벤조피란-6-일)메틸-티아졸리딘-2,4-디온 (엔글리타존), 5-{[4-(3-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-1-옥소프로필)-페닐]-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (다르글리타존), 5-{[4-(1-메틸-시클로헥실)메톡시]-페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (시글리타존), 5-{[4-(2-(1-인돌릴)에톡시)페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (DRF2189), 5-{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥

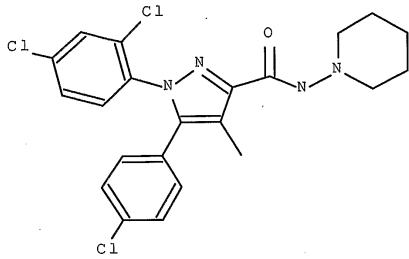
사졸릴)-에톡시)]벤질}-티아졸리딘-2,4-디온 (BM-13.1246), 5-(2-나프틸설포닐)-티아졸리딘-2,4-디온 (AY-31637), 비스{4-[(2,4-디옥소-5-티아졸리디닐)-메틸]페닐}메탄 (YM268), 5-{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-2-히드록시에톡시]-벤질}-티아졸리딘-2,4-디온 (AD-5075), 5-[4-(1-페닐-1-시클로프로판카보닐아미노)-벤질]-티아졸리딘-2,4-디온 (DN-108), 5-[[4-(2-(2,3-디히드로인돌-1-일)에톡시)페닐메틸]-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[3-(4-클로로-페닐)]-2-프로피닐]-5-페닐설포닐티아졸리딘-2,4-디온, 5-[3-(4-클로로페닐)]-2-프로피닐]-5-(4-플루오로페닐-설포닐)티아졸리딘-2,4-디온, 5-[[4-(2-(메틸-2-피리디닐-아미노)-에톡시)페닐]메틸]-티아졸리딘-2,4-디온 (로시글리타존), 5-[[4-(2-(5-에틸-2-피리디닐)에톡시)페닐]-메틸]티아졸리딘-2,4-디온 (피오글리타존), 5-[[4-((3,4-디히드로-6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸-2H-1-벤조피란-2-일)메톡시)-페닐]-메틸]-티아졸리딘-2,4-디온 (트로글리타존), 5-[6-(2-플루오로-벤질옥시)나프탈렌-2-일메틸]-티아졸리딘-2,4-디온 (MCC555), 5-[[2-(2-나프틸)-벤족사졸-5-일]-메틸]티아졸리딘-2,4-디온 (T-174) 및 5-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-2-메톡시-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)벤즈아미드 (KRP297)이다.

- [0111] 특이적 글리타존, 예를 들어 "피오글리타존", "로시글리타존"은 또한, 그의 모든 제약상 허용 가능한 염, 결정 형태, 수화물, 용매화물, 부분입체이성체 또는 에난티오머를 포함한다.
- [0112] PPAR 항당뇨병제, 특히 글리타존을, 예를 들어 성인 당뇨병 환자 (체중: 50 kg)에게 투여하는 경우, 1일 용량은 통상적으로 0.01 내지 1000 mg, 바람직하게 0.1 내지 500 mg이다. 이러한 용량은 1일 1회 내지 수 차례 투여할 수 있다.
- [0113] 특히, 피오글리타존 히드로클로라이드를 인슐린 감작제로서 이용하는 경우, 피오글리타존 히드로클로라이드의 1일 용량은 통상적으로 7.5 내지 60 mg, 바람직하게 15 내지 45 mg이다. 트로글리타존을 인슐린 감작제로서 이용하는 경우, 트로글리타존의 1일 용량은 통상적으로 100 내지 1000 mg, 바람직하게 200 내지 600 mg이다. 로시글리타존 (또는 그의 말레에이트)을 인슐린 감작제로서 이용하는 경우, 로시글리타존의 1일 용량은 통상적으로 1 내지 12 mg, 바람직하게 2 내지 12 mg이다.
- [0114] 글리타존은 바람직하게, 피오글리타존, 피오글리타존 히드로클로라이드, 트로글리타존 또는 로시글리타존 (또는 그의 말레에이트 염), 특히 바람직하게 피오글리타존 히드로클로라이드이다.
- [0115] ACTOS<sup>®</sup> (피오글리타존) 용량은 단일제 요법에서 또는 설포닐우레아, 메트포르민 또는 인슐린과 병용해서 1일 1회 45 mg을 초과하지 말아야 한다. 메트포르민과 병용되는 ACTOS는 1일 1회 15 mg 또는 30 mg에서 시작할 수 있다. 현 메트포르민 용량은 ACTOS 요법을 시작할 때 지속될 수 있다. ACTOS와의 병용 요법 동안 저혈당증으로 인해 메트포르민 용량을 조정할 필요는 없을 것으로 예상된다. ACTOS는 15 mg, 30 mg, 및 45 mg 정제로 입수 가능하다.
- [0116] AVANDIA<sup>®</sup> (로시글리타존)은 출발 용량 4 mg을 단일 용량으로서 또는 수 회분으로 나누어 투여할 수 있고 아침과 저녁에 투여할 수 있다. FPG 감소로써 결정된 바와 같이, 치료한지 8 내지 12주 후에 부적절하게 반응하는 환자에 대해서는 상기 용량을 단일제 요법에서 또는 메트포르민과의 병용 요법에서 1일 8 mg으로 증가시킬 수 있다. AVANDIA 용량은 1일 8 mg을 초과하지 말아야 하며, 이는 단일 용량으로서 또는 1일 2회분으로 나누어 투여한다. AVANDIA는 2 mg, 4 mg, 및 8 mg 정제로 입수 가능하다.
- [0117] 메트포르민과 티아졸리딘디온 유도체를 포함하는 시판 조합물을 또한, 본 발명에 따라서 사용할 수 있다. 특히, 로시글리타존을 상표명 AVANDAMET<sup>®</sup> 하에 시판되는 바와 같은 형태의 메트포르민과 병용해서 투여하는 것이 가능할 수 있다. AVANDAMET를 이용한 항당뇨병 요법 투여량은 유효성과 내성을 근거로 하여 개별화시켜야 하지만, 최대 1일 권장 용량 8 mg/2,000 mg을 초과하지 말아야 한다. AVANDAMET<sup>®</sup>는 상이한 종류의 정제를 제공한다. 각 정제는 말레에이트로서의 로시글리타존과 메트포르민 히드로클로라이드를 다음과 같이 함유한다: 1 mg/500 mg, 2 mg/500 mg, 4 mg/500 mg, 2 mg/1,000 mg, 4 mg/1,000 mg.
- [0118] 비-글리타존 유형 PPAR  $\gamma$  작동제는 특히 N-(2-벤조일페닐)-L-티로신 유사체, 예를 들어 GI-262570, 및 JTT501이다.
- [0119] 인슐린 분비 증강제는 췌장  $\beta$  세포로부터의 인슐린 분비를 증진시키는 특성을 지닌 약리학적 활성 화합물이다. 인슐린 분비 증강제의 예에는 글루카곤 수용체 길항제 (상기 참고), 설포닐 우레아 유도체, 인크레틴 호르몬, 특히 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1) 또는 GLP-1 작동제,  $\beta$ -세포 이미다졸린 수용체 길항제, 및 단기간 작용하는 인슐린 분비 촉진제, 예를 들어 항당뇨병성 페닐아세트산 유도체, 항당뇨병성 D-페닐알라닌 유도체, 및 문

헌 [참고: T. Page et al in Br. J. Pharmacol. 1997, 122, 1464-1468]에 기재된 BTS 67582이 포함된다.

- [0120] 설포닐 우레아 유도체는, 예를 들어 글리속세피드, 글리부리드, 글리벤클라미드, 아세토헥사미드, 클로로프로파미드, 글리보르누리드, 톨부타미드, 톨라자미드, 글리피지드, 카르부타미드, 글리퀴돈, 글리헥사미드, 펜부타미드 또는 톨시클라미드; 및 바람직하게, 글리메피리드 또는 글리클라지드이다. 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 글리보르누리드, 글리퀴돈, 글리속세피드 및 글리메피리드는, 예를 들어 상표명 RASTINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRON™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ 및 AMARYL™ 하에 시판되는 바와 같은 형태로 투여할 수 있다.
- [0121] GLP-1은, 예를 들어 문헌 [참고: W.E. Schmidt et al. in Diabetologia 28, 1985, 704-707 and in US 5,705,483]에 보고된 인슐린 분비촉진성 단백질이다. 본원에 사용된 용어 "GLP-1 작동제"는 특히 US 5,120,712, US 5,118,666, US 5,512,549, WO 91/11457 및 문헌 [참고: C. Orskov et al in J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826]에 기재된 GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>의 변이체 및 유사체를 의미한다. 용어 "GLP-1 작동제"는 특히 GLP-1(7-37)과 같은 화합물 [이 화합물에서는 Arg<sup>36</sup>의 카복시 말단 아미드 관능기가 GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub> 분자의 37번째 위치에서 Gly로 대체된다], 및 그의 변이체 및 유사체, 예를 들어 GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), D-GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), 아세틸 LYS<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), LYS<sup>18</sup>-GLP-1(7-37) 및 특히, GLP-1(7-37)OH, VAL<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), GLY<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), THR<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), MET<sup>8</sup>-GLP-1(7-37) 및 4-이미다조프로피오닐-GLP-1을 포함한다. 특히 바람직한 것은 문헌 [참고: Greig et al in Diabetologia 1999, 42, 45-50]에 기재된 GLP 작동제 유사체 엑센딘-4이다. BYETTA (엑센딘-4)는 인크레틴 유사작용제로서 지칭되는, 유형 2 당뇨병을 치료하기 위한 새로운 부류의 최초 약물이고 인간 인크레틴 호르몬 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1)과 동일한 수 많은 효과를 나타내며 미국 특허 제 5,424,286호에 청구되었다. BYETTA는 고정 용량으로서 자가 투여하도록 제형화하여 아침과 저녁 식사 전에 투여하는 피하 주사제이다. BYETTA는 1회분당 5 마이크로그램 및 1회분당 10 마이크로그램이 예비충전된 펜-주사 장치에서 이용 가능하게 만들 것이다.
- [0122] CB1 카나비노이드 수용체의 길항제는 이러한 수용체와 결합하고 수용체 자체를 활성화시킬 수 있는 실제적 능력이 결여된 화합물이다. 이로써, 길항제는 작동제가 존재하는 경우 이러한 작동제 (예를 들어, 아난다미드)에 의한 수용체의 기능적 활성화 또는 점유를 방지 또는 저하시킬 수 있다. 몇몇 양태에서, 상기 길항제는 IC<sub>50</sub>이 약 1 μM 내지 약 1 nM이다. 기타 양태에서, 길항제는 IC<sub>50</sub>이 약 0.1 μM 내지 약 0.01 μM, 1.0 μM 내지 0.1 μM, 또는 0.01 μM 내지 1 nM이다. 몇몇 양태에서, 길항제는 수용체 상의 공유 결합 부위에 대한 결합을 놓고 작동제와 경쟁한다.
- [0123] 적합한 카나비노이드 CB1 수용체 길항제의 제1 군은 피라졸 유도체이다. 특허 출원 EP-A-576 357 및 EP-A-658 546에는 카나비노이드 수용체에 대한 친화성을 지닌 예시 피라졸 유도체가 기재되어 있다. 보다 특히, 특허 출원 EP-A-656 354에는 중앙 카나비노이드 수용체에 대한 매우 우수한 친화성을 지닌, 예시 피라졸 유도체가 기재되어 있고 N-피페리디노-5-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디클로로페닐)-4-메틸피라졸-3-카복사미드, 또는 SR 141716, 및 그의 제약상 허용 가능한 염이 기재되어 있다. 부가의 예시 CB1 수용체 길항제가 미국 특허 제 5,596,106호에 기재되어 있는데, 이에 는 포유류에서 카나비노이드 수용체를 차단 또는 억제시키는 아릴벤조[b]티오펜 및 벤조[b]푸란 화합물 둘 다가 기재되어 있다. 바람직하게, 이러한 카나비노이드 길항제는 CB1 수용체에 대해 선택적이고 CB1 수용체에 대한 IC<sub>50</sub>이 CB2 수용체에 대한 IC<sub>50</sub>의 1/4 이하이거나, 또는 보다 바람직하게 CB2 수용체에 대한 IC<sub>50</sub>의 1/10 이하이거나, 또는 보다 더 바람직하게 CB1 수용체에 대한 IC<sub>50</sub>이 CB2 수용체에 대한 IC<sub>50</sub>의 1/100이다. 상기 참고 문헌 각각은 그의 전문이 본원에 참고로 도입된다.
- [0124] 본 발명의 맥락에서 유용한 선택적인 CB1 길항 화합물의 기타 예에는 다음이 포함되지만, 그에 제한되지 않는다:
- [0125] 1) 선택적 CB1 수용체 길항제로서 사노피 (Sanofi)에 의해 기재된 디아릴피라졸 동족체, 예를 들어 대표적 화합물로서 화합물 SR-141716A, SR-147778, SR-140098 및 리모나반트 (rimonabant), 및 예를 들어, EP 0969835 또는 EP 1150961에 기재된 관련 화합물 [참고: Central mediation of the cannabinoid cue: activity of a selective CB1 antagonist, SR 141716A Perio A, Rinaldi-Carmona M, Maruani J Behavioural Pharmacology 1996, 7:1 (65-71)]; 문헌 [참고: Sanofi-Winthrop, Cannabinoid receptor ligands: Clinical and neuropharmacological considerations relevant to future drug discovery and development. Pertwee R G,

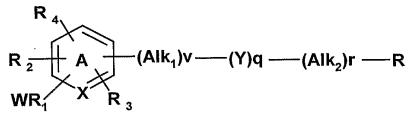
Expert Opinion on Investigational Drugs 1996, 5:10 (1245-1253)]에 기재된 WIN-54461. 본능적 욕망 장애 (appetency disorder)를 치료하는데 유용한 약물을 제조하기 위한, N-피레리디노-5-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디클로로페닐)-4-메틸피라졸-3-카복사미드 (SR 141616 - CAS 번호: 168273-06-1), 그의 제약상 허용 가능한 염 및 그들의 용매화물이 기재되었다. SR 141616, (pINN: 리모나반트)는 다음 식으로써 나타낸다:



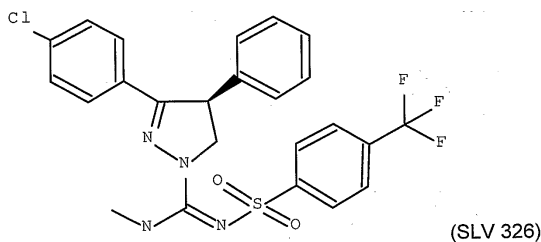
- [0126]
- [0127] 리모나반트는 EP-B-656 354 또는 문헌 [참고: M. Rinaldi-Carmona et al., FEBS Lett., 1994, 350, 240-244]에 구체적으로 기재되어 있다. EP1446384 A1에는 리모나반트의 새로운 다형체가 기재되어 있고, 리모나반트를 포함하는 제형이 WO 2003082256에 기재되어 있으며, 식욕 장애에 있어서의 리모나반트의 용도가 WO99/00119에 기재되어 있다.
- [0128] 2) CB1 수용체 길항제로서 기재된 바 있는 아미노알킬인돌, 예를 들어 대표적인 화합물로서 화합물 요오도프라마돌린 (Iodopravadoline) (AM-630),
- [0129] 3) 선택적 CB1 수용체 길항제로서 일라이 릴리 (Eli Lilly)에 의해 보고된 아릴-아로일 치환된 벤조푸란, 예를 들어 LY-320135 [참고: Cannabinoid receptor ligands: Clinical and neuropharmacological considerations relevant to future drug discovery and development. Pertwee R G, Expert Opinion on Investigational Drugs 1996, 5:10 (1245-1253)],
- [0130] 4) 머크 앤 캄파니 (Merck & Co)에 의해 보고된 화합물, 예를 들어 AM 251 및 AM 281 [참고: Conference: 31st Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA, 10-15.11.2001], 및 예를 들어, U.S. 2003-114495 또는 WO 03/007887에 기재된 치환된 이미다졸릴 유도체,
- [0131] 5) 예를 들어, WO 02/28346 또는 EP 1328269에 아벤티스 파르마 (Aventis Pharma)에 의해 보고된 아제티딘 유도체,
- [0132] 6) 화이자 인코포레이티드 (Pfizer Inc.)로부터의 CP-55940 [참고: Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors, Felder C C, Joyce K E, Briley E M, Mansouri J, Mackie K, Blond O, Lai Y, Ma A L, Mitchell R L, Molecular Pharmacology 1995, 48:3 (443)],
- [0133] 6') 특허 출원 EP1622876, EP1622902, EP1622903, EP162290, EP1622909, EP1638570, EP1594872, EP1592691, EP1558615, EP1556373, EP1572662에 기재된 화이자 화합물, 특히 상기 출원 내에 기재된 구체적 실시예, 특허 CP-945598,
- [0134] 7) 예를 들어, WO 03/051851에 기재된 아스트라 제네카 (Astra Zeneca)로부터의 디아릴-피라진-아미드 유도체,
- [0135] 8) 공급처 [Med. Coll. Wisconsin (Univ. Aberdeen)]로부터의 ACPA 및 ACEA [참고: "Effects of AM 251 & AM 281, cannabinoid CB1 antagonists, on palatable food intake in lewis rats" J. Pharmacol. Exp. Ther. 289, No 3, 1427-33, 1999],
- [0136] 9) 예를 들어, WO 01/29007에 코네티컷 대학 (the University of Connecticut)에 의해 보고된 피라졸 유도체,
- [0137] 10) HU-210 [참고: International Association for the Study of Pain--Ninth World Congress (Part II) Vienna, Austria, Dickenson A H, Carpenter K, Suzuki R, IDDB MEETING REPORT 1999, August 22-27] 및 HU-243 [참고: Cannabinoid receptor agonists and antagonists, Barth F, Current Opinion in Therapeutic Patents 1998, 8:3 (301-313)] (공급처: Yissum R&D Co Hebrew Univ. of Jerusalem),
- [0138] 11) 0-823 (공급처: Organix Inc.) (약물 개발 파이프라인: 0-585, 0-823, 0-689, 0-1072, nonamines, Orgaix, Altropane Organix Inc, Company Communication 1999, August 10; IDDb database) 및 0-2093 (공급처: Consiglio Nazionale delle Ricerche) [참고: "A structure/activity relationship study on arvanil, endocannabinoid and vanilloid hybrid.", Marzo DV, Griffin G, Petrocellis L, Brandi I, Bisogno T,

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2002, 300:3 (984-991)],

- [0139] 12) 카나비노이드 수용체 리간드로서 보고된 3-알킬-5,5'-디페닐이미다졸리딘디온,
- [0140] 13) 현재 바이엘 사 (Bayer AG)가 개발 중인 CB1 길항 화합물 (IDDb database: company communication 2002, Feb. 28),
- [0141] 14) CB1 수용체 길항제는 미국 특허 제6,028,084호 (그의 전문이 본원에 참고로 도입된다)의 화학식 I에 따르는 피라졸 유도체이다,
- [0142] 15) 미국 특허 제6,017,919호에는 본 발명에 따라서 사용하기에 적합한 카나비노이드 수용체 길항제의 또 다른 군이 기재되어 있다. 이들 길항제는 다음 식이다:



- [0143] 상기식에서, 치환체는 미국 특허 제6,017,919호 (그의 전문이 본원에 참고로 도입된다)에 정의된 바와 같다.
- [0144] 16) CB1 카나비노이드 길항제는 미국 특허 제5,747,524호 및 미국 공개특허공보 제2001/0053788A1호 (2001년 12월 20일자로 공개됨)에 교시된 바와 같은 CB1-길항 활성을 지닌 4,5-디히드로-1H-피라졸 유도체이다.
- [0145] 17) CB1 수용체 길항제는 미국 공개특허공보 제2001/0053788A1호에 교시된 바와 같은 4,5-디히드로-1H-피라졸 유도체, 특히 화학식 I로써 기재된 화합물이다. 미국 공개특허공보 제2001/0053788A1호는 2001년 12월 20일자로 공개되었고 그의 전문이 본원에 참고로 도입된다.
- [0146] 18) WO 2005049615에 기재된 CB1 수용체 길항제, 특히 실시예 1 내지 8의 화합물.
- [0147] 19) WO 2005047285에 기재된 CB1 수용체 길항제, 특히 실시예 1 내지 99의 화합물.
- [0148] 20) CB1 수용체 길항제 (4R)-3-(4-클로로페닐)-4,5-디히드로-N-메틸-4-페닐-N'-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]설폰닐]-1H-피라졸-1-카복시이미드아미드 (SLV 326 - 34<sup>th</sup> Neuroscience, Abs 1009.4, Oct 2004)



- [0150] [개발사: 솔베이 (Solvay) 회사] (WO 0170700 A1).
- [0151] 솔베이 CB1 수용체 길항제는 국제 공개특허공보 WO2005040130 A1, WO2005028456 A1, WO2005020988 A1, WO2004026301 A1, WO2003078413 A1, WO2003027076 A2, WO2003026648 A1, WO2003026647 A1, WO2002076949 A1, WO0170700 A1의 실시예에 기재되어 있다.
- [0152] 본 발명의 방법을 실시하는데 요구되는 리모나반트 1일 투여량은, 예를 들어 투여 방식과 치료하고자 하는 질환의 중증도에 따라서 다양할 것이다. 표시된 1일 용량은 경구용의 경우 활성 작용제 약 1 내지 약 100 mg, 예를 들어 5 내지 50 mg 또는 5 내지 20 mg이고, 이는 한번에 투여하거나 수 회분으로 나누어 투여하는 것이 편리하다.
- [0153] 바람직하게, 본 발명에 따라서 치료받는 환자는 고혈당증으로 인해 고통받고 있다.
- [0154] 가장 바람직하게, 상기 환자는 당뇨병, 유형 I 또는 인슐린 의존성 당뇨병 (IDDM), 유형 II 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병 (NIDDM), 유형 A 인슐린 저항성, 글루코스 대사 장애 (IGM), 공복시 혈당 이상 (IFG) 또는 내당능 이상 (IGT) 중에서 선택된 질병으로 인해 고통받고 있다. 바람직한 양태에서, 환자는 유형 II 당뇨병 또는 IGT로 인해 고통받고 있다.
- [0155] 가장 바람직한 양태에서는, 해당 질병, 즉 당뇨병이 인슐린 단독 치료에 의해, 또는 한 가지, 두 가지 또는 세

가지 항당뇨병 화합물을 이용한 치료에 의해 적절하게 제어되지 못하였던 환자의 표준 당뇨병 치료에 DPP-IV 억제제 또는 그의 염을 가한다. 적당한 질병 제어를 평가하기 위한 기준은 당업자에게 널리 공지되어 있고, 이는 매해 미국 당뇨병 협회에서 발간하는 문헌 [참고: the review Diabetes Care (Standards of Medical Care in Diabetes 2006 - 29: S4-42S)]에 기재되어 있다.

- [0157] 본 발명의 방법 또는 용도는 유형 II 당뇨병 또는 IGT와 연관된 질환, 특히 심혈관계 및 미소혈관계 질환의 진행을 예방하거나 지연시키는데 특히 유용하다.
- [0158] 더우기, 본 발명은 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 (예를 들어, 한 가지 또는 두 가지 항당뇨병 화합물)을 이용하여 치료받고 있는 환자 또는 인슐린으로 치료받고 있는 환자, 특히 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 (예를 들어, 한 가지 또는 두 가지 항당뇨병 화합물)을 이용한 치료 또는 인슐린 단독 치료에 의해 적절하게 제어되지 못한 환자 (예: 유형 II 당뇨병 환자), 즉 당뇨병 또는 혈당치가 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 또는 인슐린 단독에 의해 적절하게 제어되지 못한 환자에게서 저혈당 증상 또는 중증의 저혈당 증상을 저하시키기 위한 약물을 제조하기 위한, DPP-IV 억제제 또는 그의 염의 용도에 관한 것이다.
- [0159] 바람직하게, 본 발명은 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 또는 인슐린 단독에 의해 적절하게 제어되지 못한 환자 (예: 유형 II 당뇨병 환자), 즉 당뇨병 또는 혈당치가 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 (한 가지, 두 가지 또는 세 가지 항당뇨병 화합물) 또는 인슐린 단독에 의해 적절하게 제어되지 못한 환자에게서 저혈당 증상 또는 중증의 저혈당 증상을 저하시키기 위한 약물을 제조하기 위한, 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 (한 가지, 두 가지 또는 세 가지 항당뇨병 화합물) 또는 인슐린과 병용되는 DPP-IV 억제제 또는 그의 염의 용도;
- [0160] 25 내지 150 mg, 바람직하게 50 mg 또는 100 mg의 빌다글립틴 또는 그의 염을 바람직하게 1일 투여해야 하는 (1일 용량), 본원에 기재된 바와 같은 방법 또는 용도에 관한 것이다.
- [0161] 더우기 본원에 사용된 바와 같은 용어 "1일 용량"은 24시간 이내 투여되는 용량을 의미한다.
- [0162] 용어 "예방"은 본원에 언급된 질환의 발병을 방지하기 위해 건강한 환자에게 상기 조합물을 예방적으로 투여하는 것을 의미한다. 더우기, 용어 "예방"은 치료해야 할 질환의 전-단계에 있는 환자에게 상기 조합물을 예방적으로 투여하는 것을 의미한다.
- [0163] 본원에 사용된 용어 "진행의 지연"은 치료해야 할 질환의 전-단계인 환자 (이러한 환자에게서 상응하는 질환의 전-형태가 진단된다)에게, 조합 제제 또는 제약 조성물과 같은 조합물을 투여하는 것을 의미한다.
- [0164] 용어 "치료"란 해당 질병, 질환 또는 장애와 싸울 목적으로 환자를 관리하고 보살피는 것이다.
- [0165] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "환자"는 과혈당증 또는 당뇨병 또는 IGM으로 인해 고통받고 있는 동물을 지칭한다. 바람직한 동물은 포유류, 예를 들어 개, 고양이, 말, 암소 및 인간이다. 환자가 인간인 것이 바람직하다.
- [0166] 본 분야에서 바람직한 환자 집단 연령은 45세 이상, 가장 바람직하게는 60세 이상이다.
- [0167] 당업자는 본 발명의 유익한 효과를 입증하기 위한 프로토콜과 관련 시험 모델을 전적으로 선택할 수 있다.
- [0168] 환자와 의료 제공자에 의해 수행되는 바와 같은, 혈당 상태 모니터링은 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [참고: Diabetes Care "Tests of Glycemia in Diabetes - American Diabetes Association" 2003 26: S106-108]에 보고되었고 다음에 기재되었다. 이러한 공보는 그의 전문이 본원에 참고로 도입된다.
- [0169] 추가의 정보를 위해서는 미국 당뇨병 협회의 기술 심사를 고려해야 한다 [참고: 예를 들어, Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM: Tests of glycemia in diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 18:896-909, 1995].
- [0170] 단지 수 년 내에, 환자가 혈당을 자가 모니터링하는 것이 (SMBG) 당뇨병 관리에 대변혁을 일으켰다. SMBG를 사용하여 당뇨병 환자는 구체적인 혈당 목표치를 달성하고 관리하도록 할 수 있다.
- [0171] SMBG의 주제는 두 차례에 걸친 미국 당뇨병 협회 콘센서스 회의에서 광범위하게 논의되어 왔고, 이는 해당 주제에 관한 포괄적인 고찰을 제공해준다 [참고: American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 17:81-86, 1994 - and - American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 10:93-99, 1987]. SMBG는 대부분의 환자에 대한 뇨당 (urine glucose) 검사를 대체하였다. 환자가 가정에서 실시하는 뇨당 검사는 단일 배뇨에 기초한 반정량적 측정으로 이루어지거나, 또는 덜 자주는 4 내지 24시간에 걸쳐 수집된 보다 정량적 "블록"에

의해서이다. 합리적 근거는 뇨당치가 뇨 수집 기간 동안 평균 혈당을 반영한다는 것이다.

- [0172] 혈당 및 뇨당 검사와 뇨중 케톤 검사는 당뇨병을 일상적으로 관리하는데 유용한 정보를 제공해준다.
- [0173] 그러나, 이들 검사는 환자와 의료팀에게 장기간에 걸쳐 정량적이면서도 신뢰 가능한 혈당 기준을 제공할 수 없다. 당화 단백질, 주로 헤모글로빈과 혈청 단백질의 측정치는 혈당증 평가에 대한 새로운 양상을 부가하였다. 단일 측정치를 이용하여, 이들 검사 각각은 수 주 및 수 개월에 걸친 평균 혈당을 정량화함으로써, 일상적인 검사를 보충할 수 있다.
- [0174] 당화 헤모글로빈 (GHb) 검사:
- [0175] 글리코헤모글로빈, 당화 헤모글로빈, HbA<sub>1c</sub> 또는 HbA<sub>1</sub>로서 지칭되기도 한 GHb는 헤모글로빈과 글루코스로부터 서서히 비효소적으로 형성된 일련의 안정한 소수 헤모글로빈 성분을 기재하기 위해 사용되는 용어이다. GHb의 형성 속도는 주위 글루코스 농도와 직접적으로 비례한다. 글루코스가 적혈구에 자유로이 침투할 수 있기 때문에, 혈액 샘플 중의 GHb 수치는 평균 적혈구 수명인 앞서 120일의 혈당 역사를 제공한다. GHb는 앞서 2 내지 3개월의 혈당 제어를 가장 정확하게 반영하고 있다.
- [0176] 통상적인 임상 실험실에서는 수 많은 상이한 유형의 GHb 검정 방법을 이용할 수 있는데, 예를 들어 HbA<sub>1c</sub>는 바이오-래드 디아마트 (Bio-Rad Diamat) 분석기 상에서 이온-교환 방법을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)함으로써 측정할 수 있다. 헤모글로빈 변이체 또는 헤모글로빈 분해 피크가 관찰되는 경우에는 백업 친화성 방법을 사용한다. 방법들은 측정된 당화 성분, 간섭 및 비당뇨병 범위 측면에서 상당히 상이하다. 당화 헤모글로빈은 종종 헤모글로빈 A<sub>1c</sub>로서 보고된다. HbA<sub>1c</sub>는 혈당 제어를 평가하기 위한 바람직한 표준이 되었다. 본 검사를 참고하여 용어 "A1C 검사"가 사용될 것이다.
- [0177] A1C 검사는 모든 당뇨병 환자에게서 통상적으로 수행해야 하는데, 먼저 초기 평가서에 혈당 제어 정도를 상세히 기록한 다음, 지속적으로 보살펴야 한다. A1C 검사는 앞서 2 내지 3개월 동안의 평균 혈당을 반영하기 때문에, 환자의 대사 제어에 도달하여 표적 범위 내에서 유지되었는지를 결정하기 위해서는 대략 3개월 마다 측정해야 한다.
- [0178] A1C 검사는 심혈관계 질환 발생 위험을 예측하기 위해 콜레스테롤 결정치를 사용하는 것과 유사하게, 당뇨병의 많은 만성 합병증 발생 위험을 예측하는 것으로 밝혀졌다.
- [0179] 당화 혈청 단백질 (GSP)
- [0180] 인간 혈청 알부민의 교체 시기 (14 내지 20일의 반감기)는 헤모글로빈의 교체 시기 (120일의 적혈구 수명) 보다 훨씬 더 짧기 때문에, 혈청 단백질 (대개는 알부민)의 당화 정도는 헤모글로빈의 당화 보다 더 단기간에 걸쳐 혈당 지수를 제공한다. 총 GSP 측정치와 당화 혈청 알부민 (GSA) 측정치는 서로 상관 관계가 높고, 당화 헤모글로빈의 측정치와도 상관 관계가 높다 (A1C 검사). A1C 검사를 측정할 수 없거나 유용하지 않을 수 있는 (예를 들어, 용혈성 빈혈) 상황 하에서는, 치료 섭생을 평가하는데 있어 GSP 검정이 유용할 수 있다. 총 GSP 또는 총 GSA를 정량화하는 몇 가지 방법이 보고되었다. 가장 널리 사용되고 있는 것 중의 하나는 프리토사민 검정으로 지칭된다. GSP에 대한 값은 급성 전신성 질병이나 간 질환의 경우에 일어날 수 있는 혈청 단백질의 합성이나 청소 상의 변화에 따라 다양하다. 또한, 혈청 단백질 또는 혈청 알부민 농도에 대해 프리토사민 검정을 교정시켜야 하는지에 관해서는 지속적인 논쟁이 있다.
- [0181] GSP의 단일 측정치는 앞서 1 내지 2주에 걸친 혈당 상태 지수를 제공하는 반면, 단일 A1C 검사는 상당히 장기간, 즉 2 내지 3개월에 걸친 혈당 상태 지수를 제공한다.
- [0182] GSP 측정치는 구체적 검정 방법과 상관없이, A1C 검사와 등가인 것으로 간주하지 말아야 하는데, 이는 단기간에 걸친 혈당 제어 만을 나타내기 때문이다. 따라서, 1년 3회 내지 4회 A1C 검사에 의해 측정되는 바와 동일한 정보를 수집하기 위해서는 GSP 검정을 월 단위로 수행해야 한다. A1C 검사와는 달리, GSP는 지금까지 당뇨병의 만성 합병증 발생이나 진행 위험과 관계가 있는 것으로 밝혀지지 않았다.
- [0183] 혈당치 진행 조사 (예를 들어, GSP 검정, A1C, 인슐린)는 의사에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 미국 당뇨병 협회에 의해 당해 분야에 보고되었다.
- [0184] 본 발명은 또한,
- [0185] 1. 인슐린을 이용한 치료를 받고 있고 인슐린 단독에 의해서는 적절하게 제어되지 못한 환자를 선택하고,

- [0186] 2. 25 내지 150 mg, 바람직하게 50 mg 또는 100 mg의 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘, 또는 그의 염을 인슐린과 병용해서 상기 환자에게 매일 투여해야 하는
- [0187] 당뇨병, 예를 들어 유형 2 당뇨병을 치료하기 위한 치료 섭생에 관한 것이다.
- [0188] 본 발명은 또한,
- [0189] 1. 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 (예를 들어, 한 가지, 두 가지 또는 세 가지)을 이용한 치료를 받고 있고 인슐린 단독에 의해서는 적절하게 제어되지 못한 환자를 선택하고,
- [0190] 2. 25 내지 150 mg, 바람직하게 50 mg 또는 100 mg의 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘, 또는 그의 염을 인슐린과 병용해서 상기 환자에게 매일 투여해야 하는
- [0191] 당뇨병, 예를 들어 유형 2 당뇨병을 치료하기 위한 치료 섭생에 관한 것이다.
- [0192] 상기 언급된 치료 섭생에서, 용어 "매일"은 인슐린과 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘 (빌다글립틴)에게 적용하거나, 또는 환자가 체 내에 1일 인슐린 투여량을 전달하는 인슐린 펌프 또는 관련 장치를 갖고 있는 경우에는, (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘 (빌다글립틴)에게만 적용한다.
- [0193] 본 발명은 또한,
- [0194] 1. 인슐린을 이용한 치료를 받고 있고 저혈당 에피소드, 바람직하게 중증의 저혈당 증상을 나타내는 환자를 선택하고,
- [0195] 2. 25 내지 150 mg, 바람직하게 50 mg 또는 100 mg의 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘을 인슐린과 병용해서 상기 환자에게 매일 투여해야 하는
- [0196] 당뇨병, 예를 들어 유형 2 당뇨병을 치료하기 위한 치료 섭생에 관한 것이다.
- [0197] 본 발명은 또한,
- [0198] 1. 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 (예를 들어, 한 가지, 두 가지 또는 세 가지)을 이용한 치료를 받고 있고 저혈당 에피소드, 바람직하게 중증의 저혈당 증상을 나타내는 환자를 선택하고,
- [0199] 2. 25 내지 150 mg, 바람직하게 50 mg 또는 100 mg의 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘을 인슐린과 병용해서 상기 환자에게 매일 투여해야 하는
- [0200] 당뇨병, 예를 들어 유형 2 당뇨병을 치료하기 위한 치료 섭생에 관한 것이다.
- [0201] 본 발명은 또한,
- [0202] 1. 인슐린을 이용한 치료를 받고 있고 저혈당 에피소드, 바람직하게 중증의 저혈당 증상을 나타내는 환자를 선택하고,
- [0203] 2. DPP-IV 억제제, 또는 그의 염을 인슐린과 병용해서 상기 환자에게 매일 투여해야 하는
- [0204] 당뇨병, 예를 들어 유형 2 당뇨병을 치료하기 위한 치료 섭생에 관한 것이다.
- [0205] 본 발명은 또한,
- [0206] i) 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 (한 가지, 두 가지 또는 세 가지)을 이용한 치료를 받고 있고 저혈당 에피소드, 바람직하게 중증의 저혈당 증상을 나타내는 환자를 선택하고,
- [0207] ii) DPP-IV 억제제, 또는 그의 염을 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 i)과 병용해서 상기 환자에게 매일 투여해야 하는
- [0208] 당뇨병, 예를 들어 유형 2 당뇨병을 치료하기 위한 치료 섭생에 관한 것이다.
- [0209] 본 발명은 또한,
- [0210] i) 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물을 이용한 치료를 받고 있고 저혈당 에피소드, 바람직하게 중증의 저혈당 증상을 나타내는 환자를 선택하고,
- [0211] ii) DPP-IV 억제제, 또는 그의 염을 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 i)과 병용해서 상기 환자에게 매일 투여해

야 하며,

- [0212] iii) 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 i)의 용량 또는 1일 용량을, 목적하는 혈당치가 달성될 때까지 점진적으로 감소시키는
- [0213] 당뇨병, 예를 들어 유형 2 당뇨병을 치료하기 위한 치료 섭생에 관한 것이다.
- [0214] 본 발명은 또한,
- [0215] 1) 인슐린을 이용한 치료를 받고 있고 저혈당 에피소드, 바람직하게 중증의 저혈당 증상을 나타내는 환자를 선택하고,
- [0216] 2) 25 내지 150 mg, 바람직하게 50 mg 또는 100 mg의 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘, 또는 그의 염을 인슐린과 병용해서 상기 환자에게 매일 투여해야 하며,
- [0217] 3) 인슐린의 용량 또는 1일 용량을, 목적하는 혈당치, 즉 혈액 HbA1c 수준 분석을 통한 혈당치를 달성할 때까지 점진적으로 감소시키는
- [0218] 당뇨병, 예를 들어 유형 2 당뇨병을 치료하기 위한 치료 섭생에 관한 것이다.
- [0219] 본 발명은 또한,
- [0220] i) 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물을 이용한 치료를 받고 있고 저혈당 에피소드, 바람직하게 중증의 저혈당 증상을 나타내는 환자를 선택하고,
- [0221] ii) 25 내지 150 mg, 바람직하게 50 mg 또는 100 mg의 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘, 또는 그의 염을 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 i)과 병용해서 상기 환자에게 매일 투여해야 하며,
- [0222] iii) 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 i)의 용량 또는 1일 용량을, 목적하는 혈당치, 즉 혈액 HbA1c 수준 분석을 통한 혈당치를 달성할 때까지 점진적으로 감소시키는
- [0223] 당뇨병, 예를 들어 유형 2 당뇨병을 치료하기 위한 치료 섭생에 관한 것이다.
- [0224] 인슐린은 그의 전달 형태에 따라서, 예를 들어 하루 동안 규칙적으로, 1일 2회, 1일 1회, 2일 또는 3일 마다 투여할 수 있다.
- [0225] 본 발명에 따르는 "한 가지 이상의 항당뇨병 화합물"은, 예를 들어 하루 동안 규칙적으로, 1일 2회, 1일 1회, 2일 또는 3일 마다 투여할 수 있다.
- [0226] 본 발명은 또한,
- [0227] 1) 인슐린을 이용한 치료를 받고 있고 저혈당 에피소드, 바람직하게 중증의 저혈당 증상을 나타내는 환자를 선택하고,
- [0228] 2) 25 내지 150 mg, 바람직하게 50 mg 또는 100 mg의 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘, 또는 그의 염을 감소된 투여량의 인슐린과 병용해서 상기 환자에게 매일 투여해야 하는
- [0229] 당뇨병, 예를 들어 유형 2 당뇨병을 치료하기 위한 치료 섭생에 관한 것이다.
- [0230] 본 발명은 또한,
- [0231] i) 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물을 이용한 치료를 받고 있고 저혈당 에피소드, 바람직하게 중증의 저혈당 증상을 나타내는 환자를 선택하고,
- [0232] ii) DPP-IV 억제제, 또는 그의 염을 감소된 투여량의 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 i)과 병용해서 상기 환자에게 매일 투여해야 하는
- [0233] 당뇨병, 예를 들어 유형 2 당뇨병을 치료하기 위한 치료 섭생에 관한 것이다.
- [0234] 본 발명은 또한,
- [0235] i) 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 (예를 들어, 한 가지, 두 가지 또는 세 가지)을 이용한 치료를 받고 있고 저혈당 에피소드, 바람직하게 중증의 저혈당 증상을 나타내는 환자를 선택하고,
- [0236] ii) 25 내지 150 mg, 바람직하게 50 mg 또는 100 mg의 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노

-피롤리딘, 또는 그의 염을 감소된 투여량의 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 i)과 병용해서 상기 환자에게 매일 투여해야 하는

- [0237] 당뇨병, 예를 들어 유형 2 당뇨병을 치료하기 위한 치료 섭생에 관한 것이다.
- [0238] (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘을 기타 모든 DPP-4 억제제, 특히 본원에 기재된 것으로 대체시키고, 투여량을 선택된 특이적 DPP-4 억제제에 맞도록 적응시킨, 본원에 기재된 바와 같은 치료 섭생.
- [0239] 25 mg 내지 200 mg의 DPP-4 억제제 또는 그의 염을 치료받고 있는 환자에게 매일 투여하는, 본원에 기재된 바와 같은 치료 섭생, 방법 또는 용도. 시타글립틴의 바람직한 1일 투여량은 25 내지 100 mg이다.
- [0240] DPP-4 억제제를 추가의 항당뇨병 화합물, 예를 들어 메트포르민, 글리타존 (예: 피오글리타존 또는 로시글리타존) 또는 설포닐우레아와 병용해서 투여할 수 있는, 본원에 기재된 바와 같은 치료 섭생, 방법 또는 용도.
- [0241] 치료받는 환자가 인슐린 의존성 당뇨병 (IDDM), 비-인슐린 의존성 당뇨병 (NIDDM) 또는 유형 A 인슐린 저항성으로 인해 고통받고 있는, 본원에 기재된 바와 같은 치료 섭생, 방법 또는 용도.
- [0242] DPP-4 억제제를 인슐린 및/또는 추가의 항당뇨병 화합물, 예를 들어 메트포르민, 나테글리니드, 글리타존 (바람직하게, 피오글리타존 또는 로시글리타존), 설포닐우레아, GLP-1 또는 GLP-1 유사체 (바람직하게, 엑센딘-4), 카나비노이드 수용체-1 (CB1) 길항제 (바람직하게, 리모나반) 및 인슐린 중에서 선택된 한 가지, 두 가지 또는 세 가지 항당뇨병 화합물과 병용해서 투여할 수 있는, 본원에 기재된 바와 같은 치료 섭생, 방법 또는 용도. 환자를 두 가지 항당뇨병 화합물을 이용하여 치료하는 경우, 조합물을 다음과 같을 수 있다: 메트포르민 + 설포닐우레아, 메트포르민 + 글리타존, 메트포르민 + GLP-1 유사체, 메트포르민 + CB1 길항제, 글리타존 + 설포닐우레아, 메트포르민 + 인슐린, 글리타존 + 인슐린, GLP-1 유사체 + 설포닐우레아, 설포닐우레아 + 인슐린.
- [0243] 바람직하게, 상기 언급된 방법 또는 용도에서 치료받는 환자는 인슐린 투여 후 고혈당증 및 저혈당 증상, 예를 들어 중증의 저혈당 증상으로 인해 고통받고 있다. 가장 바람직하게, 고혈당증으로 인해 고통받고 있는 환자는 당뇨병, 유형 I 또는 인슐린 의존성 당뇨병 (IDDM), 유형 II 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병 (NIDDM), 유형 A 인슐린 저항성, IGM, IFG 또는 IGT 중에서 선택된 질병으로 인해 고통받고 있다. 바람직한 양태에서, 환자는 유형 II 당뇨병 또는 IGT로 인해 고통받고 있다. 또 다른 바람직한 양태에서, 치료받는 환자는 그의 질병, 예를 들어 고혈당증 또는 혈당치가 인슐린 단독에 의해서 적절하게 제어되지 못하였던 환자이다. 또 다른 바람직한 양태에서, 치료받는 환자는 그의 질병, 예를 들어 고혈당증 또는 혈당치가 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물을 이용한 치료에 의해서 적절하게 제어되지 못하였던 환자이다.
- [0244] 본 발명에 따르는 용어 "한 가지 이상의 항당뇨병 화합물"은 DPP-4 억제제를 포괄하지 않는다.
- [0245] 코드 번호, 일반명 또는 상표명에 의해 확인된 활성제의 구조는 표준 개론 "머크 인덱스 (The Merck Index)" 현행판으로부터 취할 수 있거나, 또는 데이터베이스, 예를 들어 국제 특허 (예: IMS World Publications)로부터 취할 수 있다. 그의 상응하는 전문이 본원에 참고로 도입된다. 당업자는 활성제를 완전히 확인할 수 있고, 이들 참고 문헌을 기초로 하여 또한 제조할 수 있으며, 시험관내 및 생체내 둘 다의 표준 시험 모델에서 제약적 징후와 특성을 시험할 수 있다.
- [0246] 본원에 기재된 제약 제제는 항온 동물에 대한 경장 투여, 예를 들어 경구 투여, 및 직장 또는 비경구 투여용인데, 이러한 제제는 약리학적 활성 화합물을 단독으로 포함하거나 통상의 제약 보조 물질과 함께 포함한다. 예를 들어, 제약 제제는 활성 화합물 약 0.1% 내지 90%, 바람직하게 약 1% 내지 약 80%로 이루어진다. 경장 또는 비경구 투여용, 및 또한 안구 투여용 제약 제제는, 예를 들어 단위 투여 형태, 예를 들어 제피정, 정제, 캡셀제 또는 좌제, 및 앰풀이다. 이들은 자체 공지된 방식, 예를 들어 통상적인 혼합, 과립화, 피복, 가용화 또는 동결건조 과정을 이용하여 제조한다. 따라서, 경구용 제약 제제는 활성 화합물을 고형 부형제와 합하고, 경우에 따라 수득한 혼합물을 과립화하며, 경우에 따라 또는 필요한 경우 상기 혼합물 또는 과립화물에 적합한 보조 물질을 부가한 후에 이들을 처리하여 정제 또는 제피정 코어로 제조함으로써 수득할 수 있다.
- [0247] 활성 화합물의 투여량은 각종 요인들, 예를 들어 투여 방식, 항온 동물 중, 연령 및/또는 개개인의 상태에 좌우될 수 있다.
- [0248] 시판중인 본 발명에 따르는 제약 조합물의 활성 성분에 대한 바람직한 투여량은 특히, 시판중인 치료적 유효 투여량이다.

- [0249] 활성 화합물의 투여량은 각종 요인들, 예를 들어 투여 방식, 항은 동물 중, 연령 및/또는 개개인의 상태에 좌우될 수 있다.
- [0250] 상응하는 활성 성분 또는 그의 제약상 허용 가능한 염은 수화물 형태로 사용될 수도 있거나, 또는 결정화를 위해 사용된 기타 용매가 포함될 수도 있다.
- [0251] 정확한 투여량은 물론, 이용된 화합물, 투여 방식 및 목적하는 치료에 따라서 다양할 것이다. 화합물은 통상적인 모든 비경구 또는 바람직하게 경구 경로에 의해 투여할 수 있다.
- [0252] 일반적으로, DPP-IV 억제제, 특히 LAF237을 약 0.01 내지 50 mg/kg, 보다 바람직하게 0.1 내지 50 mg/kg의 1일 투여량으로 투여하는 경우에 만족할 만한 결과가 수득된다.
- [0253] 인슐린 또는 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물을 이용한 치료는 당해 분야에 널리 보고되어 있다.
- [0254] 보다 큰 포유류의 경우에 지시된 총 1일 투여량은 화합물 약 0.01 내지 100 mg/kg의 범위이고, 이는 지속 방출 형태에, 예를 들어 화합물 약 0.1 내지 약 50 mg을 함유하는 단위 투여 형태로 1일 2회 내지 4회분으로 나누어 투여하는 것이 편리하다.
- [0255] 바람직하게, DPP-IV 억제제, 특히 LAF237의 경우에 지시된 총 1일 투여량은 활성 성분 1 내지 500 mg, 바람직하게 10 내지 200 mg의 범위이다.
- [0256] 또 다른 바람직한 DPP-IV 억제제, 특히 LAF237 1일 경구 투여량은 1 내지 100 mg, 바람직하게 10 내지 100 mg, 예를 들어 10 mg, 가장 바람직하게 25 내지 100 mg, 예를 들어 25 mg 또는 30 또는 40 또는 50, 61, 70, 90, 100, 150 mg이다. LAF237의 극히 바람직한 1일 경구 투여량은 50 내지 100 mg이다.
- [0257] 경구 투여용으로 적당한 단위 용량은, 예를 들어 DPP-IV 억제제, 특히 LAF237을 약 25 내지 약 200 mg, 또는 약 25 내지 약 100 mg, 바람직하게 25, 50 또는 100 mg 함유한다. 비경구 투여용으로 적당한 용량은, 예를 들어 화합물을 약 1 내지 약 100 mg, 예를 들어 10 내지 50 mg 함유한다.
- [0258] DPP-IV 억제제는 또한, 매일 투여할 수 있거나, 또는 2일 마다 또는 1주 2회 투여할 수 있다.
- [0259] 화합물은 이들 용도에 사용하기 위한 공지된 표준과 유사한 방식으로 투여할 수 있다. 특별한 화합물에 적합한 1일 투여량은 수 많은 요인, 예를 들어 그의 상대적 활성 효력에 좌우될 것이다. 당업자는 치료적 유효 투여량을 완전히 결정할 수 있다.
- [0260] 본 발명의 화합물은 자유 염기 형태로 투여하거나, 또는 제약상 허용 가능한 산 부가 또는 4급 암모늄 염으로서 투여할 수 있다. 이러한 염은 통상적인 방식으로 제조할 수 있고 자유 형태와 동일한 활성 상태를 나타낼 수 있다. 이들 화합물이, 예를 들어 1개 이상의 염기성 중심을 갖는 경우, 이들은 산 부가 염을 형성할 수 있다. 경우에 따라 부가적으로 존재하는 염기성 중앙을 갖는 상응하는 산 부가염을 형성시킬 수도 있다. 산 기 (예를 들어, COOH)를 갖는 화합물은 염기와 염을 형성할 수도 있다. 예를 들어, 병용될 화합물은 나트륨 염, 말레에이트 또는 디히드로클로라이드로서 존재할 수 있다. 활성 성분 또는 그의 제약상 허용 가능한 염은 수화물 형태로 사용할 수도 있거나 또는 결정화를 위해 사용되는 기타 용매를 포함할 수 있다.
- [0261] 자유 또는 제약상 허용 가능한 염 형태의 DPP-IV 억제제와, 인슐린 또는 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물 (한 가지, 두 가지 또는 세 가지) 및 임의로, 하나 이상, 예를 들어 2개의 제약상 허용 가능한 담체를 포함하는, 동시에 투여, 별개 투여 또는 순차적 투여하기 위한 조합 제제는 성분들, 즉 자유 또는 제약상 허용 가능한 염 형태의 DPP-IV 억제제와, 인슐린 또는 한 가지 이상의 항당뇨병 화합물을 독립적으로 투여할 수 있거나 또는 특징적인 양의 성분을 수반하는 상이한 제형을 상이한 시점에 또는 동시에 사용할 수 있다는 점에서 특히 "키트부"이다. 이때, 키트부의 요소들, 예를 들어 동시에 투여하거나 연대순으로 엇갈리게 투여할 수 있는데, 즉 상이한 시점에 그리고 키트부의 모든 요소에 대해 동등하거나 상이한 시간 간격으로 투여할 수 있다. 바람직하게, 시간 간격은 이들 요소를 병용해서 사용하는 경우에 치료받는 질병 또는 질환에 대한 효과가 단지 이들 성분 중의 하나만을 사용함으로써 획득할 수 있는 효과 보다 더 크도록 선택한다.
- [0262] 본 발명의 조합물의 각 성분의 치료적 유효량을 동시에 또는 순차적으로 어떠한 순서로든 투여할 수 있고, 이들 성분은 별개로 또는 고정된 조합물로서 투여할 수 있다.
- [0263] 본 발명에 따르는 제약 조성물은 자체 공지된 방식으로 제조할 수 있고, 치료적 유효량의 약리학적 활성 화합물을 단독으로 포함하거나 또는 특히 경장 또는 비경구 적용에 적합한 하나 이상의 제약상 허용 가능한 담체와 병용해서 포함하는, 포유류 (온혈 동물; 인간 포함)에게 경장, 예를 들어 경구 또는 직장 및 비경구 투여하는데

적합한 것이다.

- [0264] 본 발명을 추가로 예시하기 위해, 다음 임상 연구가 제공되지만 이로써 제한되지 않는다.
- [0265] 본 발명이 바람직한 양태를 참고로 하여 상기 언급되었지만, 당업자는 많은 부가물, 생략물 및 변형물이 다음 청구의 범위 내에서 모두 가능하다는 사실을 인지할 것이다.
- [0266] 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 참고 문헌은 그들의 전문이 본원에 참고로 도입된다. 불일치하는 경우에는, 정의 및 해석편을 포함한 본 명세서의 기재 내용을 따른다.

**실시예**

- [0267] 실시예 1:
- [0268] 임상 연구
- [0269] 저혈당 증상을 유도시키는 대표적인 항당뇨병 화합물로서 인슐린을 사용하였다. 본원에 청구된 DPP-4 억제제의 예상치 못한 이점을 나타내기 위해 기타 항당뇨병 화합물 (예를 들어, 한 가지, 두 가지 또는 세 가지 항당뇨병 화합물)을 이용하여 등가의 연구를 수행할 수 있다.
- [0270] 프로토콜 개요
- [0271] 연구 제목:
- [0272] 인슐린으로 치료받은 유형 2 당뇨병 환자에게서 부가 요법으로서 LAF237 50 mg을 1일 2회 투여하여 24주 치료한 효과를 플라시보와 비교하기 위한, 무작위로 뽑아 나란히 배치한 그룹을 대상으로 한 이중 맹검의 다중시설 공동연구.
- [0273] 연구 목적:
- [0274] 본 연구는 인슐린으로 치료받은 유형 2 당뇨병 환자에게서 LAF237 50 mg을 1일 2회 투여하는 부가 요법의 효능과 안전성을 증명하도록 설계하였다. 이 연구는 유형 2 당뇨병을 치료하는데 있어서 인슐린과의 병용 요법으로서의 LAF237의 전세계적 규제 당국의 승인을 뒷받침해준다.
- [0275] 목표:
- [0276] 일차 목표: LAF237 50 mg을 1일 2회 투여하는 경우의 HbA1c 감소가 치료 24주 후에 플라시보를 이용한 경우보다 더 탁월하다는 가설을 검사함으로써, 인슐린으로 치료받은 유형 2 당뇨병 환자에게서 LAF237을 이용한 부가 요법의 효능을 입증하기 위한 것이다.
- [0277] 이차 목표: 결정적 변수 1 - LAF237 50 mg을 1일 2회 투여하는 경우의 공복시 혈장 글루코스 (FPG) 감소가 치료 24주 후에 플라시보를 이용한 경우보다 더 탁월하다는 가설을 검사함으로써, 인슐린으로 치료받은 유형 2 당뇨병 환자에게서 LAF237을 이용한 부가 요법의 효능을 입증하기 위한 것이다.
- [0278] 2 - LAF237 50 mg을 1일 2회 투여하는 부가 요법이 치료 24주 후에 플라시보와 비교해서 유사한 부작용 프로파일을 갖는다는 사실을 밝혀냄으로써, 인슐린으로 치료받은 유형 2 당뇨병 환자에게서 LAF237의 안전성을 입증하기 위한 것이다.
- [0279] 3 - LAF237 50 mg을 1일 2회 투여하는 것과 병용하는 경우의 1일 인슐린 투여량의 평균 감소율과 1일 인슐린 주사 횟수의 평균 감소율이 치료 24주 후에 플라시보와 비교해서 더 크다는 사실을 밝혀냄으로써, 인슐린으로 치료받은 유형 2 당뇨병 환자에게서 LAF237을 이용한 부가 요법의 효능을 입증하기 위한 것이다.
- [0280] 4 - LAF237 50 mg을 1일 2회 투여하는 경우의 반응인자 비율이 치료 24주 후에 플라시보를 이용한 경우 보다 더 크다는 사실을 밝혀냄으로써, 인슐린으로 치료받은 유형 2 당뇨병 환자에게서 LAF237을 이용한 부가 요법의 효능을 입증하기 위한 것이다.
- [0281] 5 - LAF237의 치료 효능 (플라시보와 비교해서 50 mg을 1일 2회 투여하는 경우의 HbA1c 저하)이 치료 24주 후에 보다 낮은 기준선 HbA1c (<9%)을 수반한 환자 보다 고 기준선 HbA1c (>9%)을 수반한 환자에게서 더 큰지 아닌지를 평가하기 위해 기준선 HbA1c 아군 전체를 대상으로 하여 인슐린으로 치료받은 유형 2 당뇨병 환자에게서 LAF237을 이용한 부가 요법의 효능을 입증하기 위한 것이다.
- [0282] 탐구적 변수:

- [0283] 1 - LAF237 50 mg을 1일 2회 투여하는 것이 치료 24주 후에 플라시보와 비교해서 베타-세포 기능 (공복시 프로인슐린 농도, 공복시 프로인슐린/인슐린 비율 및 HOMA B로써 나타냄)을 개선시키고, 인슐린 저항성 (공복시 인슐린 농도 및 HOMA IR로써 나타냄)을 저하시킨다는 가설을 검사함으로써, 인슐린으로 치료받은 유형 2 당뇨병 환자에게서 부가 요법에 있어서의 LAF237의 작용 기전을 조사하기 위한 것이다.
- [0284] 2 - LAF237 50 mg을 1일 2회 투여하는 것이 치료 24주 후에 플라시보와 비교해서 공복시 혈장 지질 프로파일에 대한 유익한 효과를 나타내고 체중 면에서 중립적이란 가설을 검사함으로써, 인슐린으로 치료받은 유형 2 당뇨병 환자에게서 LAF237을 이용한 부가 요법의 보조 임상 이득을 조사하기 위한 것이다.
- [0285] 3 - LAF237 50 mg을 1일 2회 투여하는 것이 치료 24주 후에 플라시보와 비교해서 삶의 질, 환자 만족감, 및 작업 생산성에 바람직한 영향을 미친다는 사실을 밝혀냄으로써, 인슐린으로 치료받은 유형 2 당뇨병 환자에게서 LAF237을 이용한 부가 요법의 보조 이득을 조사하기 위한 것이다.
- [0286] 집단:
- [0287] 인슐린에 대해 부적절하게 제어되는 유형 2 당뇨병 환자는 그들의 인슐린 섭생 강화로부터 또는 경구 항당뇨병제를 부가함으로써 이득을 볼 수 있다. 이러한 연구에서는, 방문 1 이전 최소 4주 동안 1일 30 단위의 인슐린이 해당 연구에 참여하는데 적격할 것이다.
- [0288] 집단은 HbA1c가 7.5 내지 11%인 18세 내지 80세 연령의 남성 환자와 여성 환자 (의학적으로 승인된 피임법을 사용하여 번식 능력이 없거나 출산 가능성이 있음)로 이루어질 것이다.
- [0289] 이는 미국과 유럽의 대략 80개 센터에서 수행될 외래 환자 다시설 공동연구이다. 대략 384명의 환자를 대상으로 스크리닝하여 192명 환자를 무작위로 뽑아낼 것이다.
- [0290] 시험 대상 환자 기준/시험 배제 환자 기준:
- [0291] 시험 대상 환자 기준: 기존에 최소 3개월 동안 인슐린으로 치료받은 적이 있고, 연령이 18세 내지 80세이며, 체지방 지수가 22 내지 45 kg/m<sup>2</sup>이고, HbA1c가 7.5 내지 11%이며, FPG < 270 mg/dL (15 mmol/L)이고 기존의 식이와 운동을 유지한다고 동의한, 유형 2 당뇨병에 걸린 남성 또는 여성 환자 (의학적으로 승인된 피임법을 사용하여 번식 능력이 없거나 출산 가능성이 있음).
- [0292] 시험 배제 환자 기준: 임신 중이거나 수유 중인 여성; 유형 1 당뇨병 병력, 췌장 손상이나 이차 형태의 당뇨병에 따른 결과로서의 당뇨병, 과거 6개월 내에 급성 대사성 당뇨병 합병증이 있는 환자; 상당한 당뇨병 합병증의 명백한 증거; 과거 4주 이내에 혈당 제어에 영향을 미칠 수 있는 급성 감염증; 심실성 부정맥 (Torsades de Pointes), 심실성 빈맥 (ventricular tachycardia), 심실성 세동; 과거 3개월 내의 경피 관상 개입; 과거 6개월 이내의 심근 경색, 관상 동맥 우회로 수술, 또는 불안정한 앵기나 (angina); 울혈성 심부전증 NYHA 부류 III 또는 IV; 2도 AV 블록 (Mobitz 1 및 2), 3도 AV 블록, 연장된 QTc; 과거 5년 내에 백혈병 및 림프종을 포함한 악성 종양; 간 질환; 말단 거대증 또는 성장 호르몬을 이용한 치료; 과거 3개월 내에 경구 항당뇨병 약물을 이용한 치료; 인슐린 펌프를 이용한 치료; 과거 8주 내에 만성 경구 또는 비경구 코르티코스테로이드 치료; 부류 Ia, Ib, Ic, 또는 III 항부정맥제를 이용한 치료; 상당한 실험 이상을 나타내는 환자.
- [0293] 연구 조사 및 기준 요법:
- [0294] 인슐린을 이용한 치료 이외에도, 환자에게 1:1 비율로 LAF237 50 mg을 1일 2회 투여하거나 플라시보를 이용한 이중 맹검 치료를 할당하였다.
- [0295] 연구 계획:
- [0296] 본 연구는 무작위로 뽑은 이중 맹검의 플라시보-제어된 다시설 공동연구이다. 인슐린으로 최소 3개월 동안 치료받은 적이 있는 유형 2 당뇨병 환자 (HbA1c 7.5 내지 11%)가 본 시험에 참여하는데 적격하다. 적격한 환자를 대상으로 하여, 인슐린 요법을 지속하는 것 이외에도 무작위로 동등하게 LAF237 50 mg을 1일 2회 투여하거나 플라시보를 투여하였다. 인슐린 농도는 임상적 징후가 나타남에 따라 하향 조정할 수 있지만, 상향 조정도 기준선 인슐린 용량의 25%를 초과하지 말아야 한다.
- [0297] 각 환자는 한 번의 스크리닝 방문 (4주차)에 참여하였는데, 여기서 시험 대상 환자 기준/시험 배제 환자 기준을 평가하였다. 이어서, 적격한 환자를 대상으로 하여 무작위로 방문 2에 참여시켰고 (기준선, 1일째), 인슐린에 덧붙여 LAF237 또는 플라시보를 이용한 치료 24주 기간 동안 추가로 5회 방문을 마쳤다.

- [0298] 효능 평가:
- [0299] 일차 효능 평가: HbA1c; 이차 효능 평가: 최소 3개월 동안 인슐린을 이용한 치료를 받은 적이 있는 유형 2 당뇨병 환자에게서, 공복시 혈장 글루코스, 공복시 지질 (트리글리세라이드, 총 콜레스테롤, 계산치 LDL, HDL, 계산치 비-HDL, 계산치 VLDL), 체중, 베타-세포 기능 (공복시 프로인슐린, 공복시 프로인슐린/인슐린 비율, HOMA B), 인슐린 저항성 (공복시 인슐린, HOMA IR), 평균 1일 인슐린 용량, 평균 1일 인슐린 주사 횟수 및 반응 인자 비율을 평가함.
- [0300] 기타 평가:
- [0301] 안전성 평가에는 부작용, 극히 중요한 징후, 신체 검사, 실험실 평가 (혈액학, 생화학 및 뇨분석), 및 심전도의 모니터링이 포함된다. 기타 평가에는 삶의 질에 관한 질문서가 포함된다.
- [0302] 데이터 분석:
- [0303] HbA1c 감소 효과를 알아보기 위해, LAF237과 플라시보 둘 다를 인슐린과 병용하는 경우에 LAF237 50 mg을 1일 2회 투여하는 것이 플라시보에 비해 탁월하다는 것을 검사하기 위한 가설은  $H_0: \delta_{LAF\ 50mg\ 1일2회} = \delta_{플라시보}$  대  $H_a: \delta_{LAF\ 50mg\ 1일2회} \neq \delta_{플라시보}$  일 것이다 (여기서,  $\delta$ 는 아래첨자로써 표시된 치료군의 기준선으로부터의 평균 변화이다). 치료, 기준선 HbA1c 및 영역에 대한 용어를 포함한 공분산 분석 (ANCOVA) 모델을 고정시켰다. 각 치료군에 대한 기준선으로부터의 최소 제곱 평균 ("조정된 평균") 변화, 두 치료군 (LAF237 50 mg 1일 2회 - 플라시보) 간의 최소 제곱 평균 변화 상의 차이, 및 치료 비교를 위해 p 값에 따른 차이에 대한 양측 95% 신뢰 간격을 일차 분석 모델로부터 수득하고 이를 제시하였다. 이차 효능 변수는 유사한 모델을 사용하여 평가하였다.
- [0304] 저혈당이 의심되는 환자에게는 매주 3회 이상 아침 식사 전에 혈당을 자가 모니터링 측정하도록 지시하였다 (SMBG). 저혈당증은 SMBG < 3.1 mmol/L 혈장 글루코스 당량에 의해 확증된 저혈당을 시사하는 징후로써 규정되었다. 중증의 저혈당증은 또 다른 관계자의 원조를 필요로 하는 모든 에피소드로서 규정되었다 (증상 중증도가 글루코스 결정을 배제하지 않는 한은 저 혈장 글루코스치 < 3.1 mmol/L를 나타냄).
- [0305] 따라서, 본 발명에 따르면 용어 "중증의 저혈당증"은 저 혈장 글루코스치 < 3.8 mmol/L, 바람직하게 < 3.1 mmol/L의 에피소드로서 규정되는 것이 바람직하다.
- [0306] 모든 실험실 평가는 중앙 실험실에서 이루어졌다. HbA<sub>1c</sub>는 국립 글리코헤모글로빈 표준화 프로그램 (NGSP) 수준 1 인증 실험실 (Bioanalytical Research Corporation [BARC]-EU, Ghent, Belgium or Covance-US, Indianapolis, IN) 또는 NGSP 네트워크 실험실 (Diabetes Diagnostic Laboratory, Columbia, MO)에서 DCCT 표준을 기준으로 한 HPLC 방법론을 이용하여 정량화하였다. 기타 모든 실험실 평가는 BARC-US (Lake Success, NY) 또는 BARC-EU에 의해 이루어졌다. 의약품 안전성 시험 실시기준에 따라서 표준화되고 입증된 과정에 따라서 검정을 수행하였다.
- [0307] 결과:
- [0308] 데이터는 LAF237을 인슐린에 추가하는 경우에 이것이 중증의 저혈당 에피소드를 저하시키는 것과 연관이 있다는 것을 확인시켜 준다. 인슐린을 이용한 치료만 받은 환자는 저혈당 에피소드, 특히 중증의 저혈당 에피소드 (1) 수가 상당히 높은 것으로 밝혀졌다. 인슐린과 LAF237을 이용한 치료를 받은 환자는 중증의 저혈당 에피소드 (1)을 전혀 나타내지 않았다.
- [0309] (1) 등급 2 저혈당 에피소드: 혈당 <3.1이고 저혈당증을 시사하는 증상이 있음.
- [0310] 빌다글립틴 (LAF237)은 인슐린에 의해 유도된 저혈당증에 대항하여 보호 효과를 나타내는 것으로 여겨진다.
- [0311] 표 1에는 인슐린에 덧붙여 빌다글립틴 50 mg을 1일 2회 무작위로 투여하거나 또는 플라시보를 무작위로 투여한 환자에게서, 한 가지 이상의 에피소드를 경험한 환자 수 (패널 A), 총 에피소드 수 (패널 B) 및 중증의 저혈당 에피소드 수 (패널 C)가 제시된다. 빌다글립틴 군에서는, 33명 환자에게서 총 113건이 보고되었는데, 또 다른 관계자의 원조를 필요로 하는 중증인 경우는 전혀 없었다. 플라시보 군에서는, 45명 환자에게서 총 185건이 보고되었는데, 그중 6건은 중증이었다. 저혈당 증상 수와 중증의 증상 수 둘 다는 빌다글립틴 군에서 통계상 유의적으로 훨씬 더 낮았다 [각각 두 포이즌 비율의 카이-제곱 시험을 기준으로 한  $P < 0.001$  및  $P = 0.032$ ].

**표 1**

[0312] 빌다글립틴 50 mg을 1일 2회 투여 (n = 144) 또는 플라시보 투여 (n = 152)를 이용한 24주 치료 동안 모든 저혈당 에피소드를 경험한 것으로 보고된 환자 수 (패널 A), 보고된 총 저혈당 에피소드 수 (패널 B) 및 중증의 저혈당 에피소드 수 (패널 C). \*P < 0.05, \*\*\*P < 0.001 대 플라시보

패널	빌다글립틴 + 인슐린 환자 수	플라시보 + 인슐린 환자 수
A	33	45
B	113	185
C	0	6

[0313] 또한, 인슐린 투여량은 LAF237을 이용하여 치료받은 환자에게서 감소될 수 있다.