



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0028452
(43) 공개일자 2017년03월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7034 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/7034 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7005951(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2010년02월11일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2011-7018780
원출원일자(국제) 2010년02월11일
심사청구일자 2015년02월10일
- (85) 번역문제출일자 2017년03월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/051734
- (87) 국제공개번호 WO 2010/092123
국제공개일자 2010년08월19일
- (30) 우선권주장
61/152,318 2009년02월13일 미국(US)

- (71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
- (72) 발명자
아이켈만 페터
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 체데 파텐츠
마르크 미카엘
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 체데 파텐츠
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 15 항

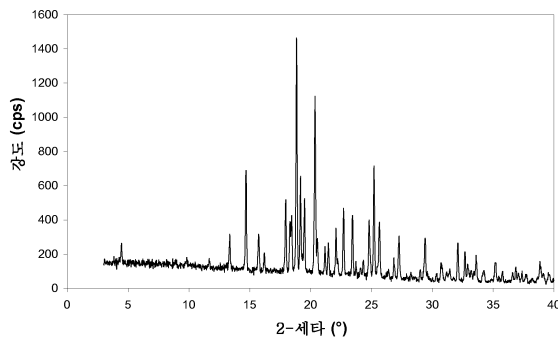
(54) 발명의 명칭 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애 또는 고혈당증을 치료하기 위한 SGLT-2 억제제

(57) 요약

본 발명은 SGLT-2 억제제를 사용하는, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애 및 고혈당증으로부터 선택된 하나 이상의 상태의 치료 또는 예방에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 대사 장애 및 관련 상태의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1

결정 형태의 X-선 분말 회절 패턴



(52) CPC특허분류

A61K 9/0031 (2013.01)

A61K 9/02 (2013.01)

(72) 발명자

세만 레오 존

미국 코네티컷주 06877 릿지필드 릿지베리 로드
900 베링거 잉겔하임 파마슈티칼스, 인코포레이티
드

토마스 레오

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
베링거 잉겔하임 게엠베하 체데 파텐츠

브뢰들 울리

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
베링거 잉겔하임 게엠베하 체데 파텐츠

그렘플러 볼프

독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
베링거 잉겔하임 게엠베하 체데 파텐츠

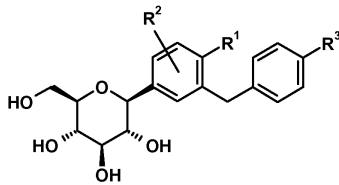
명세서

청구범위

청구항 1

1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 대사 증후군, 임신성 당뇨병, 이식 후 새로 발생한 당뇨병(NODAT) 및 이와 관련된 합병증 및 이식 후 대사 증후군(PTMS) 및 이와 관련된 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애를 예방하거나, 상기 대사 장애의 진행을 서행(slowing)시키거나, 상기 대사 장애를 지연(delaying)시키거나, 치료하는 것을 필요로 하는 환자에서, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 대사 증후군, 임신성 당뇨병, 이식 후 새로 발생한 당뇨병(NODAT) 및 이와 관련된 합병증 및 이식 후 대사 증후군(PTMS) 및 이와 관련된 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애를 예방하거나, 상기 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 대사 장애를 지연시키거나, 치료하는 방법으로서, SGLT2 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하고, 여기서 상기 SGLT2 억제제는 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 이의 프로드럭임을 특징으로 하는, 방법.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R¹은 Cl, 메틸 또는 시아노를 나타내고,

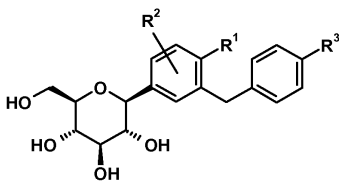
R²는 H, 메틸, 메톡시 또는 하이드록시를 나타내고,

R³은 에틸, 사이클로프로필, 에틸닐, 에톡시, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.

청구항 2

당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 것을 필요로 하는 환자에서, 당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법으로서, SGLT2 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하고, 여기서 상기 SGLT2 억제제는 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 이의 프로드럭임을 특징으로 하는, 방법.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R¹은 Cl, 메틸 또는 시아노를 나타내고,

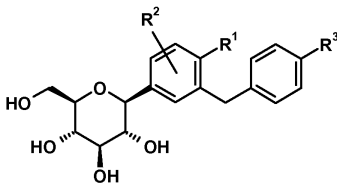
R²는 H, 메틸, 메톡시 또는 하이드록시를 나타내고,

R³은 에틸, 사이클로프로필, 에틸닐, 에톡시, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.

청구항 3

내당능 장애, 공복 혈당 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행을 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 역전시키는 것을 필요로 하는 환자에서, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행을 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 역전시키는 방법으로서, SGLT2 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하고, 여기서 상기 SGLT2 억제제는 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 이의 프로드럭임을 특징으로 하는, 방법.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R¹은 Cl, 메틸 또는 시아노를 나타내고,

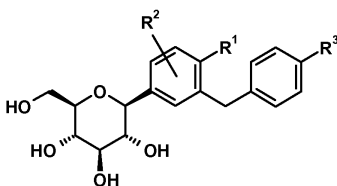
R²는 H, 메틸, 메톡시 또는 하이드록시를 나타내고,

R³은 에틸, 사이클로프로필, 에틸닐, 에톡시, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.

청구항 4

백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예컨대 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨발, 동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애를 예방하거나, 상기 상태 또는 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 상태 또는 장애를 지연시키거나, 치료하는 것을 필요로 하는 환자에서, 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예컨대 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨발, 동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애를 예방하거나, 상기 상태 또는 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 상태 또는 장애를 지연시키거나, 치료하는 방법으로서, SGLT2 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하고, 여기서 상기 SGLT2 억제제는 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 이의 프로드럭임을 특징으로 하는, 방법.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R¹은 Cl, 메틸 또는 시아노를 나타내고,

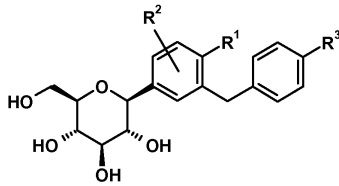
R²는 H, 메틸, 메톡시 또는 하이드록시를 나타내고,

R³은 에틸, 사이클로프로필, 에틸닐, 에톡시, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.

청구항 5

체중 및/또는 체지방을 감소시키거나, 체중 및/또는 체지방 증가를 예방하거나, 체중 및/또는 체지방 감소를 촉진시키는 것을 필요로 하는 환자에서, 체중 및/또는 체지방을 감소시키거나, 체중 및/또는 체지방 증가를 예방하거나, 체중 및/또는 체지방 감소를 촉진시키는 방법으로서, SGLT2 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하고, 여기서 상기 SGLT2 억제제는 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 이의 프로드럭임을 특징으로 하는, 방법.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R¹은 Cl, 메틸 또는 시아노를 나타내고,

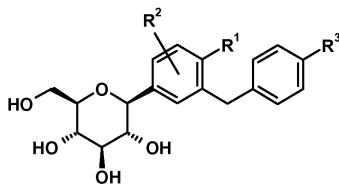
R²는 H, 메틸, 메톡시 또는 하이드록시를 나타내고,

R³은 에틸, 사이클로프로필, 에틸닐, 에톡시, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.

청구항 6

췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하를 예방하거나, 수행시키거나, 지연시키거나, 치료하고/하거나, 췌장 베타 세포의 기능을 개선 및/또는 회복시키고/시키거나, 췌장 인슐린 분비의 기능을 회복시키는 것을 필요로 하는 환자에서, 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하를 예방하거나, 수행시키거나, 지연시키거나, 치료하고/하거나, 췌장 베타 세포의 기능을 개선 및/또는 회복시키고/시키거나, 췌장 인슐린 분비의 기능을 회복시키는 방법으로서, SGLT2 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하고, 여기서 상기 SGLT2 억제제는 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 이의 프로드럭임을 특징으로 하는, 방법.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R¹은 Cl, 메틸 또는 시아노를 나타내고,

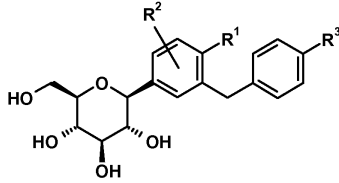
R²는 H, 메틸, 메톡시 또는 하이드록시를 나타내고,

R³은 에틸, 사이클로프로필, 에틸닐, 에톡시, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.

청구항 7

이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 치료하는 것을 필요로 하는 환자에서, 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 치료하는 방법으로서, SGLT2 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하고, 여기서 상기 SGLT2 억제제는 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 이의 프로드럭임을 특징으로 하는, 방법.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R¹은 Cl, 메틸 또는 시아노를 나타내고,

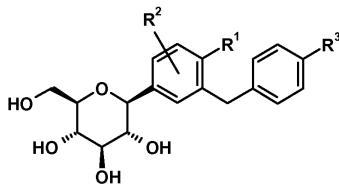
R²는 H, 메틸, 메톡시 또는 하이드록시를 나타내고,

R³은 에틸, 사이클로프로필, 에틸닐, 에톡시, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.

청구항 8

인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선시키고/시키거나, 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방하는 것을 필요로 하는 환자에서, 인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선시키고/시키거나, 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방하는 방법으로서, SGLT2 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하고, 여기서 상기 SGLT2 억제제는 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 이의 프로드럭임을 특징으로 하는, 방법.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R¹은 Cl, 메틸 또는 시아노를 나타내고,

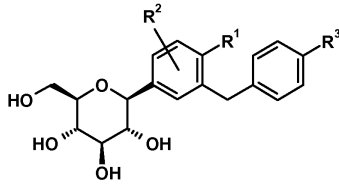
R²는 H, 메틸, 메톡시 또는 하이드록시를 나타내고,

R³은 에틸, 사이클로프로필, 에틸닐, 에톡시, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.

청구항 9

고요산혈증 및 고요산혈증 관련 상태, 신장 결석 및 저나트륨혈증을 치료 및 예방하는 것을 필요로 하는 환자에서, 고요산혈증 및 고요산혈증 관련 상태, 신장 결석 및 저나트륨혈증을 치료 및 예방하는 방법으로서, SGLT2 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하고, 여기서 상기 SGLT2 억제제는 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 이의 프로드럭임을 특징으로 하는, 방법.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R¹은 Cl, 메틸 또는 시아노를 나타내고,

R²는 H, 메틸, 메톡시 또는 하이드록시를 나타내고,

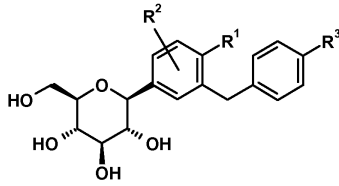
R³은 에틸, 사이클로프로필, 에틸닐, 에톡시, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.

청구항 10

- 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 대사 증후군 및 임신성 당뇨병으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행 서행, 상기 대사 장애의 지연 또는 치료, 또는
- 당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소, 또는
- 내당능 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전, 또는
- 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예컨대 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨병, 동맥경화증, 심근경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 상기 상태 또는 장애의 진행 서행, 지연 또는 치료, 또는
- 체중 및/또는 체지방 감소, 또는 체중 및/또는 체지방 증가 예방, 또는 체중 및/또는 체지방 감소 촉진, 또는
- 췌장 베타 세포 변성 및/또는 췌장 베타 세포 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포 기능의 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 회복, 또는
- 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 또는
- 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방, 또는
- 이식 후 새로 발생한 당뇨병(NODAT) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS)의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 지연 또는 치료, 또는
- 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함하는 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증의 예방, 지연 또는 감소, 또는
- 고요산혈증 및 고요산혈증 관련 상태의 치료, 또는
- 신장 결석의 치료 또는 예방, 또는
- 저나트륨혈증의 치료

를 필요로 하는 환자를 위한 상기 필요성을 위한 약제를 제조하기 위한 SGLT2 억제제의 용도로서, 여기서 상기 SGLT2 억제제는 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 이의 프로드럭인, 용도.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R¹은 Cl, 메틸 또는 시아노를 나타내고,

R²는 H, 메틸, 메톡시 또는 하이드록시를 나타내고,

R³은 에틸, 사이클로프로필, 에틸닐, 에톡시, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항 또는 제10항에 있어서, 상기 환자가 과체중, 비만, 내장 비만 및 복부 비만으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태들 중 하나 이상을 진단받은 개체인, 방법 또는 용도.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항 또는 제10항에 있어서, 상기 환자가 다음 상태들 중 하나, 둘 또는 그 이상을 나타내는 개체인, 방법 또는 용도:

- (a) 100mg/dl 초과, 특히 125mg/dl 초과의 공복 혈당 또는 혈청 당 농도,
- (b) 140mg/dl 이상의 식후 혈장 당,
- (c) 6.5% 이상, 특히 8.0% 이상의 HbA1c 값.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항 또는 제10항에 있어서, 상기 환자가 다음 상태들 중 하나, 둘, 셋 또는 그 이상을 나타내는 개체인, 방법 또는 용도:

- (a) 비만, 내장 비만 및/또는 복부 비만,
- (b) 트리글리세라이드 혈중 농도 $\geq 150\text{mg/dl}$,
- (c) HDL-콜레스테롤 혈중 농도: 여성 환자의 경우 $< 40\text{mg/dl}$, 남성 환자의 경우 $< 50\text{mg/dl}$,
- (d) 수축기 혈압 $\geq 130\text{mmHg}$ 및 확장기 혈압 $\geq 85\text{mmHg}$,
- (e) 공복 혈당 수준 $\geq 100\text{mg/dl}$.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항 또는 제10항에 있어서, 상기 SGLT2 억제제가 화합물 (I.1) 내지 (I.11)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것인, 방법 또는 용도:

- (I.1) 6-(4-에틸벤질)-4-(β -D-글루코피라노스-1-일)-2-메톡시-벤조니트릴,
- (I.2) 2-(4-에틸벤질)-4-(β -D-글루코피라노스-1-일)-5-메톡시-벤조니트릴,
- (I.3) 1-시아노-2-(4-에틸벤질)-4-(β -D-글루코피라노스-1-일)-5-메틸-벤젠,
- (I.4) 2-(4-에틸벤질)-4-(β -D-글루코피라노스-1-일)-5-하이드록시-벤조니트릴,
- (I.5) 2-(4-에틸-벤질)-4-(β -D-글루코피라노스-1-일)-벤조니트릴,

- (I.6) 2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤조니트릴,
- (I.7) 1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-(4-에틸닐-벤질)-벤젠,
- (I.8) 1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-[4-((R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠,
- (I.9) 1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠,
- (I.10) 1-메틸-2-[4-((R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠 및
- (I.11) 1-메틸-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠.

청구항 15

제1항 내지 제9항 또는 제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는, 방법 또는 용도.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애 및 고혈당증 등으로부터 선택된 하나 이상의 상태를 치료 또는 예방하는 데 적합한, 후술된 바와 같은 SGLT2-억제제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0002] 또한, 본 발명은 후술된 바와 같은 SGLT2 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 특징으로 하는, 이를 필요로 하는 환자에서,
- [0003] - 대사 장애를 예방하거나, 대사 장애의 진행을 서행(slowing)시키거나, 대사 장애를 지연(delaying)시키거나, 치료하는 방법,
- [0004] - 혈당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈당 당, 식후 혈당 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법,
- [0005] - 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행을 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 역전시키는 방법,
- [0006] - 당뇨병의 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애를 예방하거나, 상기 상태 또는 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 상태 또는 장애를 지연시키거나, 치료하는 방법,
- [0007] - 체중 및/또는 체지방을 감소시키거나, 체중 및/또는 체지방 증가를 예방하거나, 체중 및/또는 체지방 감소를 촉진시키는 방법,
- [0008] - 췌장 베타 세포의 변성을 예방 또는 치료하고/하거나 췌장 베타 세포의 기능을 개선 및/또는 회복시키고/시키거나 췌장 인슐린 분비 기능을 회복시키는 방법,
- [0009] - 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 치료하는 방법,
- [0010] - 인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선시키고/시키거나 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방하는 방법,
- [0011] - 이식 후 새로 발생한 당뇨병(NODAT) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS)을 예방하거나, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하는 방법,
- [0012] - 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함하는 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증을 예방하거나, 지연시키거나, 감소시키는 방법,
- [0013] - 고요산혈증 및 고요산혈증 관련 상태를 치료하는 방법,
- [0014] - 신장 결석을 치료하거나, 예방하는 방법,
- [0015] - 저나트륨혈증을 치료하는 방법

- [0016] 에 관한 것이다.
- [0017] 또한, 본 발명은 상술 및 후술된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 SGLT2 억제제의 용도에 관한 것이다.
- [0018] 본 발명은 또한 상술 및 후술된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0019] 2형 당뇨병은 높은 빈도의 합병증으로 인해 기대 수명의 현저한 감소를 초래하는 점차 만연하고 있는 질환이다. 당뇨병-관련 미세혈관 합병증으로 인해, 2형 당뇨병은 현재 산업국에서 성인-발병성 시력 상실, 신부전 및 절단 수술의 가장 빈번한 원인이다. 또한, 2형 당뇨병의 존재는 심혈관 질환의 위험이 2배 내지 5배 증가하는 것과 관련이 있다.
- [0020] 질환이 장기간 지속된 후, 대부분의 2형 당뇨병 환자들은 경구 치료로 결국 실패하게 될 것이며, 매일 주사와 1일 수회의 당 측정이 필요한 인슐린 의존성이 될 것이다.
- [0021] UKPDS[영국 전향적 당뇨병 연구(United Kingdom Prospective Diabetes Study)]는 메트포르민, 설포닐우레아 또는 인슐린을 이용한 집중 치료는 단지 제한된 혈당 조절 개선(HbA1c 차이 ~0.9%)을 제공한다는 것을 입증했다. 또한, 집중 치료를 받은 환자에서조차 팔의 당 조절은 시간이 지남에 따라 현저하게 악화되었고, 이로 인해 β-세포 기능이 저하되었다. 중요하게는, 집중 치료는 대혈관 합병증, 즉 심혈관 사건의 현저한 감소와 관계가 없었다. 따라서, 다수의 2형 당뇨병 환자들은 부분적으로는 기존의 항고혈당 요법의 장기적 효능에서의 제한, 내약성 및 투약의 불편함 때문에 부적절하게 치료되고 있는 실정이다.
- [0022] 치료법(예컨대, 1차 또는 2차, 및/또는 단일 또는 (초기 또는 추가) 병용 치료법)에 통상적으로 사용되는 경구 항당뇨병 약물로는, 제한 없이, 메트포르민, 설포닐우레아, 티아졸리디논, 글리니드 및 α-글루코시다제 억제제가 포함된다.
- [0023] 치료 실패의 높은 발생율은 2형 당뇨병 환자에서의 장기적 고혈당증-관련 합병증 또는 만성 손상(예컨대, 당뇨병성 신증, 망막증 또는 신경병증과 같은 미세혈관 및 대혈관 합병증, 또는 심혈관 합병증 포함)의 주요 원인이다.
- [0024] 따라서, 혈당 조절에 관하여, 질환-개선 특성에 관하여, 및 심혈관 발병률 및 사망률에 관하여 양호한 효능을 갖는 동시에 개선된 안전성 프로파일을 나타내는, 방법, 약제 및 약제학적 조성물에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 존재한다.
- [0025] SGLT2 억제제는 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 치료하거나 개선하기 위해 개발 중인 새로운 부류의 약제를 나타낸다. 종래 기술, 예를 들어 WO 제01/27128호, WO 제03/099836호, WO 제2005/092877호, WO 제2006/034489호, WO 제2006/064033호, WO 제2006/117359호, WO 제2006/117360호, WO 제2007/025943호, WO 제2007/028814호, WO 제2007/031548호, WO 제2007/093610호, WO 제2007/128749호, WO 제2008/049923호, WO 제2008/055870호, WO 제2008/055940호에는 SGLT2 억제제로서 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체가 기재되어 있다. 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체는 노 당 배설의 유도제로서 및 당뇨병 치료제로서 제안된다.
- [0026] 당의 신장 여과 및 재흡수는 기타의 기전들 중에서 정상 상태 혈장 당 농도에 기여하며, 따라서 항당뇨병 표적으로서 작용할 수 있다. 여과된 당의 신장 상피 세포를 통한 재흡수는 세관 내의 브러쉬-보더 멤브레인(brush-border membrane)에 위치하는 나트륨-의존성 당 공동운반체(SGLT)를 통해 나트륨 구배를 따라 진행된다. 3종 이상의 SGLT 동위체가 존재하며, 이들의 발현 패턴뿐 아니라 이들의 물리-화학적 특성들은 상이하다. SGLT2는 전적으로 신장에서 발현되는 반면, SGLT1은 장, 결장, 골격 및 심근과 같은 기타 조직에서도 추가적으로 발현된다. SGLT3은 운반 기능을 전혀 갖지 않는, 장 간질 세포 내의 당 센서인 것으로 밝혀졌다. 잠재적으로, 기타 관련된, 그러나 아직 특성화되지 않은 유전자들도 신장 당 재흡수에 추가로 기여할 수 있다. 정상 혈당치에서는 당이 신장에서 SGLT에 의해 완전히 재흡수되지만, 10mM을 초과하는 당 농도에서는 신장의 재흡수 용량이 포화되어 당뇨(glucosuria)("당뇨병")를 유발한다. 이 역치 농도는 SGLT2-억제에 의해 감소될 수 있다. SGLT 억제제인 플로리진을 이용한 실험에서, SGLT-억제는 사구체 여과액으로부터 혈액 중으로의 당의 재흡수를 부분적으로 억제하여 혈당 농도의 감소 및 당뇨(glucosuria)를 유발한다는 것이 입증되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0027] 본 발명의 목적은 대사 장애, 특히 2형 당뇨병을 예방하거나, 상기 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 장애를 지연시키거나, 치료하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0028] 본 발명의 추가의 목적은 혈당 조절의 개선을 필요로 하는 환자, 특히 2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 개선하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0029] 본 발명의 또 다른 목적은 혈당 조절이 불충분한 환자에서 혈당 조절을 개선하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 목적은 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행을 예방, 서행 또는 지연시키기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0031] 본 발명의 또 다른 목적은 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터의 상태 또는 장애를 예방하거나, 상기 상태 또는 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 상태 또는 장애를 지연시키거나, 치료하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0032] 본 발명의 추가의 목적은 체중 감소 또는 체중 증가의 예방을 필요로 하는 환자에서 체중을 감소시키거나 체중 증가를 예방하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 목적은 약리학 및/또는 약동학적 및/또는 물리화학적 특성들이 양호 내지 매우 양호한, 대사 장애, 특히 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG) 및/또는 고혈당증의 치료에 높은 효능을 갖는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0034] 본 발명의 추가의 목적들은 상기 및 하기의 기재 내용과 실시예를 통해 당업자에게 명백해질 것이다.

과제의 해결 수단

- [0035] 발명의 개요
- [0036] 본 발명의 범위 내에서, 놀랍게도, 본 발명에 이르러 아래에 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제를 포함하는 약제학적 조성물은 환자에서의 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행 서행, 상기 대사 장애의 지연 또는 치료를 위해, 특히 혈당 조절의 개선을 위해 유리하게 사용될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이는 2형 당뇨병, 과체중, 비만, 당뇨병 합병증 및 근접 질환 상태의 치료 및 예방에 있어서 새로운 치료학적 가능성을 열어준다.
- [0037] 따라서, 제1 측면에서 본 발명은 상기 및 하기 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 대사 증후군 및 임신성 당뇨병으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애를 예방하거나, 상기 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 대사 장애를 지연시키거나, 치료하는 방법을 제공한다.
- [0038] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 혈당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈당 당, 식후 혈당 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0039] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 또한, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군에 관련된 질환 또는 상태에 관한 매우 유익한 질환-개선 특성들을 가질 수 있다.
- [0040] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행을 예방, 서행, 지연 또는 역전시키는 방법을 제공한다.
- [0041] 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 사용함으로써, 혈당 조절의 개선을 필요로 하는 환자에서 혈당 조절 개선이 수득될 수 있고, 또한 증가된 혈당 수준과 관련되거나 이에 의해 유발된 상태 및/또는 질환이 치료될 수 있다.
- [0042] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예컨대 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨발, 동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 당뇨병 합병증들로 이루어진

그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애를 예방하거나, 상기 상태 또는 장애의 진행을 서행시키거나, 상기 상태 또는 장애를 지연시키거나, 치료하는 방법이 제공된다. 특히, 과관류, 단백뇨 및 알부민뇨와 같은 당뇨병성 신증의 하나 이상의 측면이 치료될 수 있거나, 상기 질병의 진행이 서행될 수 있거나, 상기 질병의 발병이 지연 또는 예방될 수 있다. "조직 허혈"이란 용어는 특히 당뇨병성 대혈관증, 당뇨병성 미세혈관증, 상처 치유 장애 및 당뇨병성 궤양을 포함한다. "미세혈관 및 대혈관 질환" 및 "미세혈관 및 대혈관 합병증"이란 용어들은 본 출원에서 상호교환하여 사용된다.

- [0043] 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 투여에 의해 및 SGLT2 억제제의 활성으로 인해, 과잉 혈당 수준이 지방과 같은 불용성 저장 형태로 전환되지 않고 환자의 뇨를 통해 배설된다. 동물 모델에서, 지방 손실은 관찰된 체중 손실의 대부분의 원인이 되지만, 체내의 수분 또는 단백질 함량의 현저한 변화는 관찰되지 않는다. 따라서, 체중 증가가 유발되지 않거나 심지어 체중 감소가 일어난다.
- [0044] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 체중 및/또는 체지방을 감소시키거나, 체중 및/또는 체지방 증가를 예방하거나, 체중 및/또는 체지방 감소를 촉진시키는 방법이 제공된다.
- [0045] 본 발명에 따른 약제학적 조성물에서의 SGLT2 억제제의 약리학적 효과는 인슐린에 의존하지 않는다. 따라서, 췌장 베타 세포에의 추가적 스트레인 없이 혈당 조절의 개선이 가능하다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 투여에 의해, 예컨대 췌장 베타 세포의 아포토시스 또는 괴사와 같은 베타 세포 변성 및 베타 세포 기능 저하가 지연되거나 방지될 수 있다. 또한, 췌장 세포의 기능이 개선되거나 회복될 수 있으며, 췌장 베타 세포의 수와 크기가 증가될 수 있다. 고혈당증에 의해 교란된 췌장 베타 세포의 분화 상태 및 증식은 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 이용한 치료에 의해 정상화될 수 있다는 것이 입증될 수 있다.
- [0046] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포 기능 저하를 예방, 서행, 지연 또는 치료하고/하거나 췌장 베타 세포 기능을 개선 및/또는 회복시키고/시키거나 췌장 인슐린 분비 기능을 회복시키는 방법이 제공된다.
- [0047] 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 투여에 의해 이소성 지방, 특히 간의 이소성 지방의 이상 축적이 감소되거나 억제될 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 이소성 지방, 특히 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방, 서행, 지연 또는 치료하는 방법이 제공된다. 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태는 특히 일반 지방간, 비-알코올성 지방간(NAFL), 비-알코올성 지방간염(NASH), 과염양-유도된 지방간, 당뇨병성 지방간, 알코올-유도된 지방간 또는 독성 지방간으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0048] 이의 결과로서, 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선시키고/시키거나 고인슐린 혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0049] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 이식 후 새로 발생한 당뇨병(NODAT) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS)을 예방하거나, 상기 질병의 진행을 서행시키거나, 상기 질병을 지연시키거나, 치료하는 방법이 제공된다.
- [0050] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함하는 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증의 예방, 지연 또는 감소 방법이 제공된다.
- [0051] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 환자에서의 혈청 총 요산염 수준의 감소를 촉진시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 고요산혈증 및, 예컨대 통풍, 고혈압 및 신부전과 같은 고요산혈증-관련 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서의 고요산혈증 및 고요산혈증-관련 상태의 치료 방법이 제공된다. 상기 환자는 당뇨병 환자이거나 당뇨병 환자가 아닐 수 있다.
- [0052] 약제학적 조성물의 투여는 당의 뇨 배설을 증가시킨다. 삼투적 배설 및 수분 배출의 증가 및 요산염 수준의 저하는 신장 결석의 치료 또는 예방에 유익하다. 따라서, 본 발명의 추가의 측면에서는 신장 결석을 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0053] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 저나트륨혈증, 수분 저류(water retention) 및 수독증의 치료 방법이 제공된다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 투여에 의해, 이들 질환 및 장애와 관련된 수분 저류 및 전해질 불균형을 역전시키도록 신장에 작용함으로써 저나트륨혈증, 수분 저류 및 수독증의 영향을 역전시킬 수 있다.

- [0054] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제를 투여함을 특징으로 하는, 이를 필요로 하는 환자에서,
- [0055] - 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 대사 증후군 및 임신성 당뇨병으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 상기 대사 장애의 진행 서행, 상기 대사 장애의 지연 또는 치료, 또는
- [0056] - 혈당 조절의 개선 및/또는 공복 혈당 당, 식후 혈당 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소, 또는
- [0057] - 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전, 또는
- [0058] - 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예컨대 신증, 망막증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨발, 동맥경화증, 심근경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 당뇨병 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 상기 상태 또는 장애의 진행 서행, 상기 상태 또는 장애의 지연 또는 치료, 또는
- [0059] - 체중 및/또는 체지방 감소, 또는 체중 및/또는 체지방 증가 예방, 또는 체중 및/또는 체지방 감소 촉진, 또는
- [0060] - 췌장 베타 세포 변성 및/또는 췌장 베타 세포 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포 기능의 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 회복, 또는
- [0061] - 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 또는
- [0062] - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방, 또는
- [0063] - 이식 후 새로 발생한 당뇨병(NODAT) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS)의 예방, 상기 질병의 진행 서행, 상기 질병의 지연 또는 치료, 또는
- [0064] - 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함하는 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증의 예방, 지연 또는 감소, 또는
- [0065] - 고요산혈증 및 고요산혈증 관련 상태의 치료, 또는
- [0066] - 신장 결석의 치료 또는 예방, 또는
- [0067] - 저나트륨혈증의 치료
- [0068] 를 위한 약제를 제조하기 위한 SGLT2 억제제의 용도가 제공된다.
- [0069] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상술 및 후술된 바와 같은 치료 및 예방 방법을 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 용도가 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0070] 도 1은 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)의 X-선 분말 회절도를 도시한다.
- 도 2는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(I9.X)의 DSC를 통한 열분석 및 용점 측정을 도시한다.
- 도 3a 및 3b는 본 발명의 화합물을 ZDF 래트에게 투여한 경우의 혈당 수준 및 혈당 AUC 결과를 도시한다.
- 도 4a는 본 발명의 화합물을 위스타 래트에게 투여한 경우의 체중 분석 결과를 도시한다.
- 도 4b는 본 발명의 화합물을 위스타 래트에게 투여한 경우의 체지방 함량 분석 결과를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0071] 정의
- [0072] 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 "활성 성분"이란 용어는 본 발명에 따른 SGLT2 억제제를 의미한다. "활성 성분"은 또한 본원에서 "활성 물질"로도 종종 일컬어진다.
- [0073] 사람 환자의 "체질량 지수" 또는 "BMI"란 용어는 체중(단위: kg)을 키(단위: m)의 제곱으로 나눈 것으로 정의되며, BMI는 kg/m²의 단위를 갖는다.

- [0074] "과체중"이란 용어는 개체의 BMI가 25kg/m² 초과 및 30kg/m² 미만인 상태로써 정의된다. "과체중" 및 "비만 전 단계"란 용어들은 상호교환하여 사용된다.
- [0075] "비만"이란 용어는 개체의 BMI가 30kg/m² 이상인 상태로써 정의된다. WHO 정의에 따르면, 비만이란 용어는 다음과 같이 분류될 수 있다: "I종 비만"이란 용어는 BMI가 30kg/m² 이상 35kg/m² 미만인 상태이고; "II종 비만"이란 용어는 BMI가 35kg/m² 이상 40kg/m² 미만인 상태이며; "III종 비만"이란 용어는 BMI가 40kg/m² 이상인 상태이다.
- [0076] "내장 비만"이란 용어는 허리 둘레 대 엉덩이 둘레의 비율이 남성의 경우 1.0 이상, 여성의 경우 0.8 이상으로 측정된 상태로써 정의된다. 이는 인슐린 저항성 및 당뇨병 전단계의 진행에 대한 위험을 나타낸다.
- [0077] "복부 비만"이란 용어는 통상적으로 허리 둘레가 남성의 경우 > 40인치 또는 102cm이고, 여성의 경우 > 35인치 또는 94cm인 상태로써 정의된다. 일본 민족 또는 일본 환자에 대해, 복부 비만 환자는 허리 둘레가 남성의 경우 ≥ 85cm, 여성의 경우 ≥ 90cm로서 정의될 수 있다(참조예: 일본 대사 증후군 진단에 대한 연구 위원회).
- [0078] "정상 혈당"이란 용어는 피검자의 공복 혈당 농도가 정상 범위인 70mg/dl(3.89mmol/l) 초과 및 100mg/dl(5.6mmol/l) 미만인 상태로써 정의된다. "공복"이란 용어는 의학적 용어로서 통상의 의미를 갖는다.
- [0079] "고혈당증"이란 용어는 피검자의 공복 혈당 농도가 정상 범위를 넘는, 즉 100mg/dl(5.6mmol/l)를 초과하는 상태로써 정의된다. "공복"이란 용어는 의학적 용어로서 통상의 의미를 갖는다.
- [0080] "저혈당증"이란 용어는 피검자의 공복 혈당 농도가 정상 범위 미만, 특히 70mg/dl(3.89mmol/l) 미만인 상태로써 정의된다.
- [0081] "식후 고혈당증"이란 용어는 피검자의 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도가 200mg/dl(11.11mmol/l)를 초과하는 상태로써 정의된다.
- [0082] "공복 혈당 장애" 또는 "IFG"란 용어는 피검자의 공복 혈당 농도 또는 공복 혈청 당 농도가 100 내지 125mg/dl(즉, 5.6 내지 6.9mmol/l), 특히 110mg/dl 초과 및 126mg/dl(7.00mmol/l) 미만인 상태로써 정의된다. "정상 공복 당"을 갖는 피검자는 공복 당 농도가 100mg/dl 미만, 즉 5.6mmol/l 미만이다.
- [0083] "내당능 장애" 또는 "IGT"란 용어는 피검자의 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도가 140mg/dl(7.78mmol/l) 초과 및 200mg/dl(11.11mmol/l) 미만인 상태로써 정의된다. 이상 내당능, 즉 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도는, 절식 후 당 75g을 섭취한 지 2시간 후의 혈장 1dl당 당(mg)의 혈당치로서 측정될 수 있다. "정상 내당능"을 가진 피검자는 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도가 140mg/dl(7.78mmol/l) 미만이다.
- [0084] "고인슐린혈증"이란 용어는 정상 혈당이거나 정상 혈당이 아닌 인슐린 저항성을 갖는 피검자의 공복 또는 식후 혈청 또는 혈장 인슐린 농도가, 허리 둘레 대 엉덩이 둘레의 비율이 < 1.0(남성의 경우) 또는 < 0.8(여성의 경우)인 인슐린 저항성이 없는 정상인 마른 개체의 것보다 더 높은 상태로써 정의된다.
- [0085] "인슐린 감작", "인슐린 저항성 개선" 또는 "인슐린 저항성 감소"란 용어는 동의어이며, 상호교환하여 사용된다.
- [0086] "인슐린 저항성"이란 용어는 정상 혈당 상태를 유지하기 위해 당 부하에 대한 정상 반응을 초과하는 순환 인슐린 수준이 요구되는 상태로써 정의된다[참조: Ford ES, et al. JAMA. (2002) 287:356-9]. 인슐린 저항성의 측정 방법은 정상 혈당-고인슐린혈증 클램프 시험이다. 인슐린 대 당의 비율은 복합 인슐린-당 주입 기술의 영역 내에서 측정된다. 당 흡수가 조사된 배경 모집단의 25 백분위수 미만인 경우 인슐린 저항성인 것으로 나타난다(WHO 정의). 클램프 시험보다 덜 힘든 것으로서, 정맥내 내당 시험 동안, 혈중 인슐린 및 당 농도를 고정된 시간 간격에서 측정하고 이로부터 인슐린 저항성을 산출하는, 이른바 최소 모델이 있다. 이 방법으로, 간의 인슐린 저항성과 말초 인슐린 저항성을 구별하는 것은 가능하지 않다.
- [0087] 추가로, 인슐린 저항성, 인슐린 저항성을 갖는 환자의 치료 반응, 인슐린 감수성 및 고인슐린혈증은 인슐린 저항성의 신뢰성 있는 지표인 "인슐린 저항성에 대한 항상성 모델 검정(HOMA-IR)" 스코어를 검정하여 정량할 수 있다(참조: Katsuki A, et al., Diabetes Care 2001; 24: 362-5). 인슐린 감수성에 대한 HOMA-지수 측정 방법(참조: Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19), 비손상 프로인슐린 대 인슐린의 비율 측정 방법[참조: Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459] 및 정상 혈당 클램프 연구를 추가로 참조한다. 또한, 혈장 아디포넥틴 농도가 인슐린 감수성의 잠재적 대체물로서 모니터링될 수 있다. 항상성 검정 모델(HOMA)-IR 스코어에 의한 인슐린 저항성의 평가는 다음의 식으로 산출된다(참조: Galvin P, et al. Diabet Med

1992;9:921-8):

- [0088] HOMA-IR = [공복 혈청 인슐린($\mu\text{U}/\text{m}\ell$)] \times [공복 혈장 당(mmol/ℓ)/22.5]
- [0089] 일반적으로, 인슐린 저항성을 평가하는 매일의 임상 실습에서는 기타의 파라미터들이 사용된다. 바람직하게는, 예를 들어 환자의 트리글리세라이드 농도가 사용되는데, 증가된 트리글리세라이드 수준은 인슐린 저항성의 존재와 상당히 연관되어 있기 때문이다.
- [0090] IGT 또는 IFG 또는 2형 당뇨병의 진행 소인이 있는 환자는 고인슐린혈증이 있는 정상 혈당의 환자이며, 정의에 의하자면, 인슐린 저항성이다. 인슐린 저항성을 갖는 전형적 환자는 통상적으로 과체중 또는 비만이다. 인슐린 저항성이 검출될 수 있는 경우, 이는 특히 당뇨병 진단계의 존재에 대한 강력한 지표이다. 따라서, 당 항상성을 유지하기 위해 건강한 사람보다 2 내지 3배 더 많은 인슐린을 필요로 할 수 있으며, 이는 어떠한 임상적 증상도 나타내지 않는다.
- [0091] 췌장 베타-세포의 기능을 검사하는 방법들은 인슐린 감수성, 고인슐린혈증 또는 인슐린 저항성에 관한 상기 방법들과 유사하다: 베타-세포 기능의 개선은 예를 들면, 베타-세포 기능에 대한 HOMA-지수(참조: Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19), 비순상 프로인슐린 대 인슐린 비(참조: Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459), 경구 내당 시험 또는 식사 내성 시험 후의 인슐린/C-펩타이드 분비를 측정하거나, 빈번하게 샘플링된 정맥내 내당 시험 후 고혈당 클램프 연구 및/또는 최소 모델링을 사용하여(참조: Stumvoll et al., Eur J Clin Invest 2001, 31: 380-81) 측정할 수 있다.
- [0092] "당뇨병 진단계"란 용어는 개체가 2형 당뇨병의 진행을 일으키기 쉬운 상태이다. 당뇨병 진단계는 내당능 장애의 정의를 상한의 정상 범위 100mg/dl 이내의 공복 혈당(참조: J. B. Meigs, et al. Diabetes 2003; 52:1475-1484) 및 공복 고인슐린혈증(상승된 혈장 인슐린 농도)을 갖는 개체를 포함하는 것으로 확장시킨다. 당뇨병 진단계를 심각한 건강 위협으로서 확인하기 위한 과학적이고 의학적인 기준은 미국 당뇨병 협회와 국립 당뇨병 및 소화계 및 신장 질환 기구가 공동으로 발행한 "2형 당뇨병의 예방 또는 지연"이라는 제목의 의견 진술서에 정리되어 있다(참조: Diabetes Care 2002; 25:742-749).
- [0093] 인슐린 저항성을 갖기 쉬운 개체는 다음 특성들 중 2개 이상을 갖는 개체들이다: 1) 과체중 또는 비만, 2) 고혈압, 3) 고지혈증, 4) IGT 또는 IFG 또는 2형 당뇨병을 진단받은 1인 이상의 1차 친척. 인슐린 저항성은 HOMA-IR 스코어를 계산하여 이들 개체에서 확인할 수 있다. 본 발명의 목적상, 인슐린 저항성은 개체의 HOMA-IR 스코어가 > 4.0이거나 HOMA-IR 스코어가 당 및 인슐린 분석의 실험실 수행에 대해 정의된 바와 같은 정상 범위의 상한치를 초과하는 임상적 상태로서 정의된다.
- [0094] "2형 당뇨병"이란 용어는 피검자의 공복 혈당 또는 혈청 당 농도가 125mg/dl(6.94mmol/l)를 초과하는 상태로 정의된다. 혈당 수치 측정은 관례적인 의학적 분석의 표준 과정이다. 내당 시험을 수행하는 경우, 당뇨병의 혈당 수준은 비어있는 위에 당 75g을 섭취한 지 2시간 후 혈장 1dl당 당 200mg(11.1mmol/l)을 초과할 것이다. 내당 시험에서는 절식한 지 10 내지 12시간 후 피검 환자에게 당 75g을 경구 투여하고, 당을 섭취하기 직전 및 이를 섭취한 지 1시간 및 2시간 후에 혈당 수준을 기록한다. 건강한 피검자에서, 당을 섭취하기 전의 혈당 수준은 혈장 1dl당 60mg 내지 110mg이고, 당을 섭취한 지 1시간 후에는 1dl당 200mg 미만이며, 2시간 후에는 1dl당 140mg 미만이다. 2시간 후 수치가 140 내지 200mg인 경우, 이는 이상 내당능으로 간주된다.
- [0095] "후기 단계 2형 당뇨병"이란 용어는 2차 약물 부전, 인슐린 치료에 대한 징후 및 미세혈관 및 대혈관 합병증, 예를 들면, 당뇨병성 신증, 또는 관동맥 심장 질환(CHD)으로 진행을 갖는 환자들을 포함한다.
- [0096] "HbA1c"란 용어는 헤모글로빈 B 쇄의 비-효소적 당화(glycation) 생성물을 일컫는다. 이의 측정은 당뇨병자에게 주지되어 있다. 당뇨병 치료의 모니터링에 있어서 HbA1c 값은 매우 중요하다. 이의 생성은 혈당 수준 및 적혈구 수명에 본질적으로 의존하기 때문에, "혈당 기억(blood sugar memory)"의 감각에서 HbA1c는 4 내지 6주 전의 평균 혈당 수준을 반영한다. HbA1c 값이 집중적인 당뇨병 치료에 의해 일관되게 잘 조절(즉, 치료에서 총 헤모글로빈의 < 6.5%)된 당뇨병 환자는 당뇨병성 미세혈관병증으로부터 훨씬 잘 보호된다. 예를 들어, 메트포르민 자체는 당뇨병 환자에서 1.0 내지 1.5% 정도의 HbA1c 값의 평균 개선을 달성한다. 이러한 HbA1c 값의 감소는 HbA1c의 원하는 목표 범위 < 6.5%, 바람직하게는 < 6%를 달성하기 위한 모든 당뇨병 환자에게 충분하지 않다.
- [0097] 본 발명의 범위 내에서 "불충분한 혈당 조절" 또는 "부적절한 혈당 조절"이란 용어는 환자의 HbA1c 값이 6.5% 이상, 특히 7.0% 이상, 더욱 구체적으로는 7.5% 이상, 특히 8% 이상인 상태를 의미한다.
- [0098] "X 증후군"(대사 장애의 문맥에서 사용된 경우)이라고도 불리우고 "이상대사 증후군"이라고도 불리우는 "대사

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

- [0099] 1. 허리 둘레가 남성의 경우 > 40인치 또는 102cm이고, 여성의 경우 > 35인치 또는 94cm로서 정의되는 복부 비만; 또는 일본 민족 또는 일본 환자에 대해 허리 둘레가 남성의 경우 $\geq 85\text{cm}$, 여성의 경우 $\geq 90\text{cm}$ 로서 정의되는 복부 비만;
- [0100] 2. 트리글리세라이드: $\geq 150\text{mg/dl}$
- [0101] 3. HDL-콜레스테롤 < 40mg/dl (남성)
- [0102] 4. 혈압 $\geq 130/85\text{mmHg}$ (SBP ≥ 130 또는 DBP ≥ 85)
- [0103] 5. 공복 혈당 $\geq 100\text{mg/dl}$
- [0104] NCEP 정의는 승인되었다[참조: Laaksonen DE, et al. Am J Epidemiol. (2002) 156:1070-7]. 혈중 트리글리세라이드 및 HDL 콜레스테롤은 또한 의학 분석의 표준 방법에 의해 측정될 수 있으며, 이는 예컨대 문헌[참조: Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000]에 기술되어 있다.
- [0105] 통상적으로 사용되는 정의에 따르면, 고혈압은 수축기 혈압(SBP)이 140mmHg 값을 초과하고 확장기 혈압(DBP)이 90mmHg 값을 초과하는 경우에 진단된다. 환자가 현증 당뇨를 앓고 있는 경우, 수축기 혈압을 130mmHg 이하의 수준으로 감소시키고 확장기 혈압을 80mmHg 이하로 감소시키는 것이 현재 권장된다.
- [0106] NODAT(이식 후 새로 발생한 당뇨병) 및 PTMS(이식 후 대사 증후군)의 정의는 2형 당뇨병에 대한 미국 당뇨병 협회 진단 기준의 정의와, 대사 증후군에 대한 국제 당뇨병 연맹(IDF) 및 미국 심장 협회/국립 심장, 폐 및 혈액 연구소의 정의에 긴밀하게 따른다. NODAT 및/또는 PTMS는 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망의 위험 증가와 관련된다. 이식시 고령의 나이, 남성, 이식전 체질량 지수, 이식전 당뇨병 및 면역억제를 포함한 다수의 예측 변수들이 NODAT 및/또는 PTMS에 관련된 잠재적 위험 인자들로서 확인되었다.
- [0107] "임신성 당뇨병"(임신중 당뇨병)이란 용어는 임신 동안 진행되고 통상적으로 출산 직후 다시 중단되는 형태의 당뇨병을 의미한다. 임신성 당뇨병은 임신 24주 내지 28주째에 수행되는 스크리닝 시험에 의해 진단된다. 이는 통상적으로 당 용액 50g을 투여한 지 1시간 후에 혈당 수준을 측정하는 간단한 시험이다. 이 1시간째의 수준이 140mg/dl 이상인 경우, 임신성 당뇨병이 의심된다. 최종 확진은 예컨대 당 75g을 사용한 표준 내당 시험에 의해 취득할 수 있다.
- [0108] "고요산혈증"이란 용어는 혈청 총 요산염 수준이 높은 상태를 의미한다. 미국 의료 협회에 의하면, 사람의 혈액에서, 3.6mg/dl (약 $214\ \mu\text{mol/l}$) 내지 8.3mg/dl (약 $494\ \mu\text{mol/l}$)의 요산 농도가 정상으로 간주된다. 높은 혈청 총 요산염 수준 또는 고요산혈증은 다수의 병폐와 종종 관련된다. 예를 들어, 높은 혈청 총 요산염 수준은 통풍으로 공지된 일종의 관절염을 유발할 수 있다. 통풍은 혈류 중의 총 요산염 수준의 상승된 농도로 인해 관절, 힘줄 및 주변 조직의 관절 연골 상에 요산일나트륨 또는 요산 결정이 축적됨으로써 일어나는 상태이다. 이들 조직들 상에 요산염 또는 요산이 축적되면 이들 조직들의 염증 반응이 유발된다. 뇨에서의 요산 포화 수준은 신장에서 요산 또는 요산염이 결정화될 때 신장 결석 형성을 초래할 수 있다. 또한, 높은 혈청 총 요산염 수준은 심혈관 질환 및 고혈압을 포함한 이른바 대사 증후군과 종종 관련된다.
- [0109] "저나트륨혈증"이란 용어는 혈장 나트륨이 135mml/l 수준 이하로 떨어졌을 때 인식되는, 나트륨 결핍을 갖거나 갖지 않는 수분의 양성 균형 상태를 의미한다. 저나트륨혈증은 물을 과다섭취한 개체에서 독자적으로 일어날 수 있는 상태이지만, 더욱 흔한 저나트륨혈증은 수분 배설의 감소를 초래하는 약물치료 또는 기타 근원적인 의학적 상태의 합병증이다. 저나트륨혈증은 세포외 유체의 정상 장력이 과도한 물의 보유로 인해 안전 한계 미만으로 떨어질 때 일어나는 수독증을 유발할 수 있다. 수독증은 잠재적으로 뇌 기능에서의 치명적 교란이다. 수독증의 전형적 증상으로는 메스꺼움, 구토, 두통 및 불쾌감이 포함된다.
- [0110] 본 발명의 범위 내에서 "SGLT2 억제제"란 용어는 나트륨-당 운반체 2(SGLT2), 특히 사람 SGLT2에 대해 억제 효과를 나타내는 화합물, 특히 글루코피라노실-유도체, 즉 글루코피라노실-잔기를 갖는 화합물에 관한 것이다.

IC50으로 측정된 hSGLT2에 대한 억제 효과는 바람직하게는 1,000nM 이하, 더욱 바람직하게는 100nM 이하, 가장 바람직하게는 50nM 이하이다. hSGLT2에 대한 억제 효과는 문헌에 공지된 방법들에 의해, 특히 출원 WO 제 2005/092877호 또는 WO 제2007/093610호(23/24페이지)에 기술된 바와 같이 측정될 수 있으며, 상기 문헌의 전문은 본원에 참조로 인용된다. "SGLT2 억제제"란 용어는 또한 각각의 결정 형태들을 포함하는, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 수화물 및 용매화물을 포함한다.

[0111] "치료" 및 "치료하는"이란 용어들은 이미 상기 상태로 진행된, 특히 현증 형태로 진행된 환자의 치료학적 처치를 포함한다. 치료학적 처치는 특정 징후의 증상을 경감시키기 위한 증상적 치료, 또는 징후 상태를 역전시키거나 부분적으로 역전시키기 위한 또는 질환의 진행을 중단시키거나 서행시키기 위한 임시 치료일 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물 및 방법은 예컨대 일정 기간에 걸친 치료학적 처치로서뿐 아니라 만성적 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0112] "예방적 치료", "방지 치료" 및 "예방"이란 용어들은 상호교환하여 사용되며, 앞서 언급된 상태로 진행될 위험이 있는 환자를 치료하여 상기 위험을 감소시키는 것을 포함한다.

[0113] "정제"란 용어는 피복물을 갖지 않는 정제 및 하나 이상의 피복물을 갖는 정제를 포함한다. 또한, "정제"란 용어는 1층, 2층, 3층 또는 그 이상의 층을 갖는 정제 및 압축-피복된 정제를 포함하며, 여기서 앞서 언급된 각 형태의 정제들은 하나 이상의 피복물을 갖거나 갖지 않을 수 있다. "정제"란 용어는 또한 소형 정제, 용융 정제, 씹어먹는 정제, 발포성 정제 및 구강내 봉해정을 포함한다.

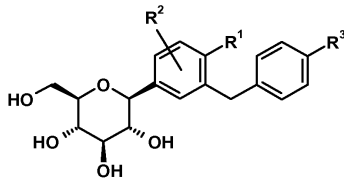
[0114] "처방서" 및 "약전"이란 용어들은 "2차 증보판을 통한 USP 31-NF 26"(미국 약전 협정) 또는 "유럽 약전 6.3"(유럽 의약품 품질 위원회, 2000-2009)과 같은 표준 약전을 의미한다.

[0115] 상세한 설명

[0116] 본 발명에 따른 측면들, 특히 약제학적 조성물, 방법 및 용도는 상기 및 하기 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제에 관한 것이다.

[0117] 바람직하게는, SGLT2 억제제는 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 앞서 언급된 SGLT2 억제체들 중 어느 하나의 프로드럭으로부터 선택된다.

[0118] 화학식 I



[0119] 상기 화학식 I에서,
[0120]

[0121] R¹은 Cl, 메틸 또는 시아노를 나타내고,

[0122] R²는 H, 메틸, 메톡시 또는 하이드록시를 나타내고,

[0123] R³은 에틸, 사이클로프로필, 에틸닐, 에톡시, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.

[0124] 화학식 I의 화합물 및 이들의 합성 방법은 예컨대 다음의 특허 출원들에 기술되어 있다: WO 제2005/092877호, WO 제2006/117360호, WO 제2006/117359호, WO 제2006/120208호, WO 제2006/064033호, WO 제2007/031548호, WO 제2007/093610호, WO 제2008/020011호, WO 제2008/055870호.

[0125] 상기 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체에서, 다음의 치환체 정의가 바람직하다.

[0126] 바람직하게는, R¹은 클로로 또는 시아노, 특히 클로로를 나타낸다.

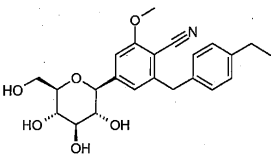
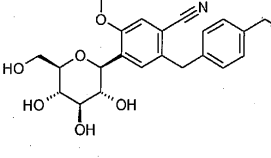
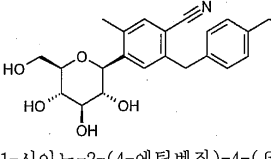
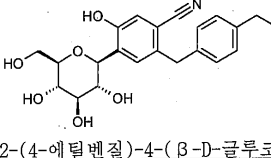
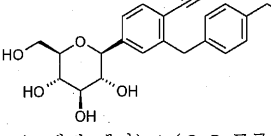
[0127] 바람직하게는, R²는 H를 나타낸다.

[0128] 바람직하게는, R³은 에틸, 사이클로프로필, 에틸닐, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로

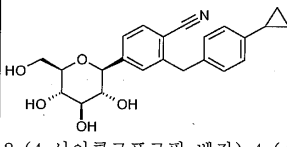
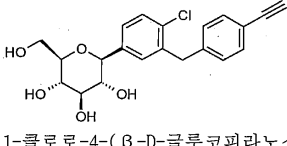
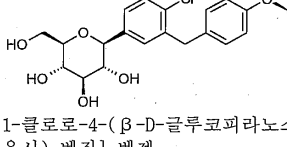
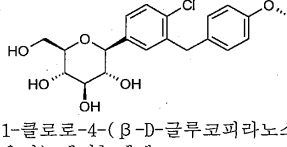
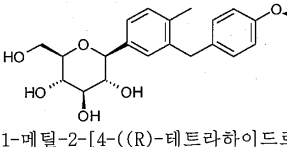
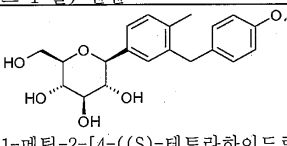
푸란-3-일옥시를 나타낸다. 더욱 바람직하게는, R³은 사이클로프로필, 에틸닐, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다. 가장 바람직하게는, R³은 에틸닐, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.

[0129]

화학식 I의 바람직한 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체는 화학식 I.1 내지 I.11의 화합물들의 그룹으로부터 선택된다:

(I.1)	 <p>6-(4-에틸벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-메톡시-벤조니트릴.</p>
(I.2)	 <p>2-(4-에틸벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-5-메톡시-벤조니트릴.</p>
(I.3)	 <p>1-시아노-2-(4-에틸벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-5-메틸-벤젠.</p>
(I.4)	 <p>2-(4-에틸벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-5-하이드록시-벤조니트릴.</p>
(I.5)	 <p>2-(4-에틸-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤조니트릴.</p>

[0130]

(I.6)	 <p>2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-베조니트릴.</p>
(I.7)	 <p>1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-(4-에티닐-벤질)-벤젠.</p>
(I.8)	 <p>1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-[4-((R)-테트라하이드로푸란-3-일 옥시)-벤질]-벤젠.</p>
(I.9)	 <p>1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일 옥시)-벤질]-벤젠.</p>
(I.10)	 <p>1-메틸-2-[4-((R)-테트라하이드로푸란-3-일 옥시)-벤질]-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠.</p>
(I.11)	 <p>1-메틸-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일 옥시)-벤질]-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠.</p>

[0131]

[0132]

화학식 I의 더욱 바람직한 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체는 화학식 I.6, I.7, I.8, I.9 및 I.11의 화합물들로부터 선택된다.

[0133]

화학식 I의 특히 더 바람직한 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체는 화학식 I.8 및 I.9의 화합물들로부터 선택된다.

[0134]

본 발명에 따르면, 앞서 열거된 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체의 정의는 이들의 수화물, 용매 화물 및 다형체 형태 및 이들의 프로드럭도 포함하는 것으로 이해된다. 바람직한 화학식 I.7의 화합물에 관하여, 유리한 결정 형태는 국제 특허 출원 WO 제2007/028814호에 기술되어 있으며, 이의 전문은 본원에 참조로 인용된다. 바람직한 화학식 I.8의 화합물에 관하여, 유리한 결정 형태는 국제 특허 출원 WO 제2006/117360호에 기술되어 있으며, 이의 전문은 본원에 참조로 인용된다. 바람직한 화학식 I.9의 화합물에 관하여, 유리한 결정 형태는 국제 특허 출원 WO 제2006/117359호에 기술되어 있으며, 이의 전문은 본원에 참조로 인용된다. 바람직한 화학식 I.11의 화합물에 관하여, 유리한 결정 형태는 국제 특허 출원 WO 제2008/049923호에 기술되어 있으며, 이의 전문은 본원에 참조로 인용된다. 이들 결정 형태들은 SGLT2 억제제의 양호한 생체이용률을 가능케 하는 양호한 용해도 특성들을 갖는다. 또한, 상기 결정 형태들은 물리화학적으로 안정하며, 따라서 약제학적 조성물의 양호한 저장 수명 안정성을 제공한다.

[0135]

모든 의심의 소지를 없애기 위해, 명시된 SGLT2 억제제에 관해 앞서 인용된 상기 문헌들 각각의 기재 내용은 구체적으로는 그 전문이 본원에 참조로서 인용된다.

[0136]

화학식 I.9의 화합물의 바람직한 결정 형태(I.9X)는 18.84, 20.36 및 25.21도 2θ(±0.1도 2θ)에서의 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴으로 확인할 수 있고, 여기서 상기 X-선 분말 회절 패턴(XRPD)은 CuK_{α1} 방사선을 사용하여 작성된다.

[0137]

특히, 상기 X-선 분말 회절 패턴은 14.69, 18.84, 19.16, 19.50, 20.36 및 25.21도 2θ(±0.1도 2θ)에서의 피

크들을 포함하고, 여기서 상기 X-선 분말 회절 패턴은 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 방사선을 사용하여 작성된다.

[0138] 특히, 상기 X-선 분말 회절 패턴은 14.69, 17.95, 18.43, 18.84, 19.16, 19.50, 20.36, 22.71, 23.44, 24.81, 25.21 및 25.65도 $2\theta (\pm 0.1^\circ 2\theta)$ 에서의 피크들을 포함하고, 여기서 상기 X-선 분말 회절 패턴은 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 방사선을 사용하여 작성된다.

[0139] 더욱 상세하게는, 결정 형태(I.9X)는 표 1에 기재된 바와 같은 2θ 각도($\pm 0.1^\circ 2\theta$)에서의 피크들을 포함하는, $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 방사선을 사용하여 작성된 X-선 분말 회절 패턴으로 확인된다.

표 1

결정 형태(I.9X)의 X-선 분말 회절 패턴($30^\circ 2\theta$ 까지의 피크들만 열거됨):

2θ [°]	d-값 [Å]	강도 I/I ₀ [%]
4.46	19.80	8
9.83	8.99	4
11.68	7.57	4
13.35	6.63	14
14.69	6.03	42
15.73	5.63	16
16.20	5.47	8
17.95	4.94	30
18.31	4.84	22
18.43	4.81	23
18.84	4.71	100

[0140]

19.16	4.63	42
19.50	4.55	31
20.36	4.36	74
20.55	4.32	13
21.18	4.19	11
21.46	4.14	13
22.09	4.02	19
22.22	4.00	4
22.71	3.91	28
23.44	3.79	27
23.72	3.75	3
24.09	3.69	3
24.33	3.66	7
24.81	3.59	24
25.21	3.53	46
25.65	3.47	23
26.40	3.37	2
26.85	3.32	8
27.26	3.27	17
27.89	3.20	2
28.24	3.16	3
29.01	3.08	4
29.41	3.03	18

[0141]

[0142]

특히 더 상세하게는, 결정 형태(I.9X)는 도 1에 도시된 바와 같은 2θ 각도(±0.1도 2θ)에서의 피크들을 포함하는, CuK_{α1} 방사선을 사용하여 작성된 X-선 분말 회절 패턴으로 확인된다.

[0143]

또한, 결정 형태(I.9X)는 약 149°C ± 3°C의 용점(DSC를 통해 측정; 개시-온도로서 평가; 가열 속도 10K/분)으로 확인된다. 수득된 DSC 곡선이 도 2에 도시되어 있다.

[0144]

X-선 분말 회절 패턴은, 본 발명의 범위 내에서, 위치-감지 검측기(OED)가 달린 전송 방식의 STOE-STADI P-회절계와, X-선 공급원으로서 Cu-애노드(CuK_{α1} 방사선, λ=1,54056Å, 40kV, 40mA)를 사용하여 기록한다. 상기 표 1에서, "2θ[°]" 값은 회절 각도(단위: 도)를 의미하고, "d[Å]" 값은 격자 면 사이의 명시된 간격(단위: Å)을 의미한다. 도 1에 도시된 강도는 cps(초당 계수) 단위로 제공된다.

[0145]

실험적 오차를 허용하기 위해, 상술된 2θ 값은 ±0.1도 2θ, 특히 ±0.05도 2θ까지 정확한 것으로 간주되어야 한다. 다시 말해, 화학식 I.9의 화합물의 주어진 결정 시료가 본 발명에 따른 결정 형태인지를 평가할 때, 시료에 대해 실험적으로 관찰된 2θ 값이 특성 값의 ±0.1도 2θ 이내에 있는 경우, 특히 특성 값의 ±0.05도 2θ 이내에 있는 경우, 이는 상기 특성 값과 동일한 것으로 간주되어야 한다.

[0146]

용점은 DSC 821(Mettler Toledo)을 사용하여 DSC(시차 주사 열량계)에 의해 측정된다.

[0147]

하나의 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 투여형은 화학식 I.9의 화합물을 포함하고, 여기서 화학식 I.9의 화합물의 50중량% 이상은 상기 정의된 바와 같은 이의 결정 형태(I.9X)를 갖는다. 바람직하게는, 상기 조성물 또는 투여형에서, 화학식 I.9의 화합물의 80중량% 이상, 더욱 바람직하게는 90중량% 이상은 상기 정의된 바와 같은 이의 결정 형태(I.9X)이다.

- [0148] 활성 약제학적 성분에 관하여, 약제학적 조성물 및 투여형의 용출 특성은 여러 가지 중에서도 특히 각 활성 약제학적 성분의 입자 크기 및 입자 크기 분포에 의해 영향을 받는다는 것을 발견할 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 약제학적 투여형에서, 활성 약제학적 성분은 바람직하게는 각 활성 약제학적 성분 입자의 90% 이상이 용적 분포에 관하여 200 μm 미만의 입자 크기를 갖도록 하는, 즉 $X_{90} < 200\mu\text{m}$ 가 되도록 하는 입자 크기 분포를 갖는다.
- [0149] 특히, 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체, 특히 화학식 I.9의 화합물 또는 이의 결정 형태(I.9X)에 관하여, 입자 크기는 제조가능성에 영향을 미친다는 것, 특히 너무 작은 입자들은 들러붙거나 막을 형성함으로써 제조가능성에 영향을 미친다는 것이 밝혀졌다. 반면, 너무 큰 입자들은 약제학적 조성물 및 투여형의 용출 특성 및 이에 따른 생체이용률에 악영향을 미친다. 아래에 바람직한 입자 크기 분포의 범위가 기술되어 있다.
- [0150] 따라서, 하나의 측면에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 약제학적 투여형에 있어서, 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체, 특히 화학식 I.9의 화합물, 바람직하게는 이의 결정 형태(I.9X)는 바람직하게는 각 활성 약제학적 성분의 90% 이상이 200 μm 미만의 입자 크기를 갖도록 하는, 즉 $X_{90} < 200\mu\text{m}$, 바람직하게는 $X_{90} \leq 150\mu\text{m}$ 가 되도록 하는 입자 크기 분포(용적 기준)를 갖는다. 더욱 바람직하게는, 입자 크기 분포는 $X_{90} \leq 100\mu\text{m}$, 특히 더 바람직하게는 $X_{90} \leq 90\mu\text{m}$ 가 되도록 하는 값이다. 또한, 입자 크기 분포는 바람직하게는 $X_{90} \geq 1\mu\text{m}$, 더욱 바람직하게는 $X_{90} \geq 5\mu\text{m}$, 특히 더 바람직하게는 $X_{90} \geq 10\mu\text{m}$ 가 되도록 하는 값이다. 따라서, 바람직한 입자 크기 분포는 $1\mu\text{m} \leq X_{90} < 200\mu\text{m}$, 특히 $1\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\mu\text{m}$, 더욱 바람직하게는 $5\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\mu\text{m}$, 특히 더 바람직하게는 $5\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100\mu\text{m}$, 더 바람직하게는 $10\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100\mu\text{m}$ 가 되도록 하는 값이다. 바람직한 예는 $X_{90} \leq 75\mu\text{m}$ 이다. 또 다른 바람직한 예는 $20\mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50\mu\text{m}$ 이다.
- [0151] 추가로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 약제학적 투여형에서, 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체, 특히 화학식 I.9의 화합물, 바람직하게는 이의 결정 형태(I.9X)는, 바람직하게는 $X_{50} \leq 90\mu\text{m}$, 더욱 바람직하게는 $X_{50} \leq 75\mu\text{m}$, 특히 더 바람직하게는 $X_{50} \leq 50\mu\text{m}$, 가장 바람직하게는 $X_{50} \leq 40\mu\text{m}$ 가 되도록 하는 입자 크기 분포(용적 기준)를 갖는다. 또한, 입자 크기 분포는 바람직하게는 $X_{50} \geq 1\mu\text{m}$, 더욱 바람직하게는 $X_{50} \geq 5\mu\text{m}$, 특히 더 바람직하게는 $X_{50} \geq 8\mu\text{m}$ 가 되도록 하는 값이다. 따라서, 바람직한 입자 크기 분포는 $1\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 90\mu\text{m}$, 특히 $1\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75\mu\text{m}$, 더욱 바람직하게는 $5\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75\mu\text{m}$, 특히 더 바람직하게는 $5\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50\mu\text{m}$ 가 되도록 하는 값이다. 바람직한 시료는 $8\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 40\mu\text{m}$ 이다.
- [0152] 추가로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 약제학적 투여형에서, 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체, 특히 화학식 I.9의 화합물, 바람직하게는 이의 결정 형태(I.9X)는, 바람직하게는 $X_{10} \geq 0.1\mu\text{m}$, 더욱 바람직하게는 $X_{10} \geq 0.5\mu\text{m}$, 특히 더 바람직하게는 $X_{10} \geq 1\mu\text{m}$, 특히 $X_{10} \geq 2\mu\text{m}$ 가 되도록 하는 입자 크기 분포(용적 기준)를 갖는다.
- [0153] 따라서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 약제학적 투여형은 상기 명시된 입자 크기 분포 X_{90} , X_{50} 및/또는 X_{10} 또는 다음의 양태들 중의 하나로 확인할 수 있다:

양태	글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체, 특히 화학식 1.9의 화합물
1	$X_{90} < 200 \mu\text{m}$
2	$1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$
3	$5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$
4	$10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$
5	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$
6	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$
7	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0.1 \mu\text{m}$
8	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0.5 \mu\text{m}$

[0154]

[0155]

X90 값은 레이저 회절계를 사용하여 측정된 용적 분포의 90% 값을 나타낸다. 환언하면, 본 발명의 목적상, X90 값은 용적 분포를 기준으로 입자량의 90%가 이의 이하에서 발견되는 입자 크기를 의미한다. 마찬가지로, X50 값은 레이저 회절계를 사용하여 측정된 용적 분포의 50% 값(평균)을 나타낸다. 환언하면, 본 발명의 목적상, X50 값은 용적 분포를 기준으로 입자량의 50%가 이의 이하에서 발견되는 입자 크기를 의미한다. 마찬가지로, X10 값은 레이저 회절계를 사용하여 측정된 용적 분포의 10% 값을 나타낸다. 환언하면, 본 발명의 목적상, X10 값은 용적 분포를 기준으로 입자량의 10%가 이의 이하에서 발견되는 입자 크기를 의미한다.

[0156]

바람직하게는, 상기 및 하기의 모든 X90, X50, X10 값들은 용적 기준이며, 레이저 회절 방법, 특히 낮은 각도의 레이저 광 산란, 즉 프라운호퍼 회절(Fraunhofer diffraction)에 의해 측정된다. 바람직한 시험은 실험 항목에 기술되어 있다. 레이저 회절 방법은 입자의 용적에 민감하며, 밀도가 일정한 경우 중량-평균 입자 크기와 동등한 용적-평균 입자 크기를 제공한다. 당업자는 하나의 기술에 의한 입자 크기 분포 측정 결과가, 예컨대 통상적 실험에 의한 실증적 기준에서, 또 다른 기술로부터의 결과와 상관될 수 있다는 것을 알고 있다. 대안적으로, 약제학적 조성물 또는 투여형에서의 입자 크기 분포는 현미경, 특히 전자 현미경 또는 주사 전자 현미경에 의해 측정될 수 있다.

[0157]

이하, 본 발명에 따른 약제학적 조성물에 적합한 부형제 및 담체를 더욱 상세히 설명한다.

[0158]

본 발명에 따른 약제학적 조성물은 통상적으로 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 붕해제 및 임의로 하나 이상의 결합제를 포함한다. 몇몇 부형제는 둘 이상의 기능을 동시에 가질 수 있으며, 예를 들면 충전제 및 결합제로서 작용할 수 있다.

[0159]

본 발명에 따른 적합한 희석제는, 예를 들면, 락토오스, 특히 락토오스 일수화물, 셀룰로오스 및 유도체, 예컨대, 분말화된 셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 규화된 미세결정성 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 전분 및 유도체, 예컨대, 프리젤라틴화(pregelatinized) 전분, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 멸균 옥수수, 염화나트륨, 탄산칼슘, 인산칼슘, 특히 2염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 인산이칼슘 또는 인산삼칼슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 당류 및 유도체, 예컨대, 가루 설탕, 프룩토오스, 수크로오스, 텍스트레이트, 텍스트린, D-소르비톨 설포부틸에테르 β-사이클로덱스트린, 텍스트로오스, 폴리텍스트로오스, 트레할로오스, 말토오스, 말티톨, 만니톨, 말토덱스트린, 소르비톨, 이눌린, 크실리톨, 에리트리톨, 이소말트, 카울린 및 락티톨이다. 바람직한 희석제는 락토오스 일수화물 및 미세결정성 셀룰로오스이다.

[0160]

본 발명에 따른 적합한 붕해제는, 예를 들면, 분말화된 셀룰로오스, 크로스포비돈, 크로스카멜로오스 나트륨, 도큐세이트 나트륨, 저-치환된 하이드록시프로필 셀룰로오스, 규산 알루미늄 마그네슘, 미세결정성 셀룰로오스, 폴라크릴린 칼륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 전분, 특히 프리젤라틴화 전분 및 옥수수 전분이다. 바람직한 붕해제는 크로스카멜로오스 나트륨이다.

[0161]

약제학적 조성물에 통상적으로 사용되는 임의의 결합제는 본 발명의 문맥에서 사용될 수 있다. 결합제는, 예를

들면, 아카시아, 한천, 알긴산, 카보머, 카멜로오스 나트륨, 카라기난, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 세라토니아, 키토산, 가루 설탕, 코포비돈, 포비돈, 면실유, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로오스, 폴리텍스트로오스, 말토텍스트린, 말토오스, 셀룰로오스 및 이의 유도체, 예컨대, 미세결정성 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 하이프로멜로오스(셀룰로오스 하이드록시프로필 메틸 에테르), 전분 및 이의 유도체, 예컨대, 프리젤라틴화 전분, 하이드록시프로필 전분, 옥수수 전분, 젤라틴, 글리세릴 베헤네이트, 트라가칸트, 구아검, 수소화 식물성유, 이눌린, 폴록사머, 폴리카보필, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐피롤리돈, N-비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트의 공중합체, 폴리메타크릴레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 알긴산나트륨과 같은 알긴산염, 젤라틴, 수크로오스, 해바라기유, 제인(zein) 뿐만 아니라 이들의 유도체 및 혼합물로부터 선택된 천연 중합체 또는 부분 또는 완전 합성 중합체이다. 바람직한 결합체는 미세결정성 셀룰로오스 및 하이드록시프로필 셀룰로오스이다.

[0162] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 또한 하나 이상의 윤활제를 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 적합한 윤활제는 스테아르산 및 이의 염, 예컨대, 활석, 스테아르산나트륨, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 스테아르산마그네슘, 푸마르산스테아릴나트륨, 모노스테아르산글리세릴, 특히 스테아르산마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜, 특히 약 4,400 내지 약 9,000 범위의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 수소화 피마자유, 지방산, 예를 들면, 푸마르산, 및 지방산염, 특히 이의 칼슘염, 마그네슘염, 나트륨염 또는 칼륨염, 예를 들면, 베헨산칼슘, 스테아르산칼슘, 푸마르산스테아릴나트륨 또는 스테아르산마그네슘(예를 들면, HyQual[®], Mallinckrodt), 베헨산글리세릴과 같은 글리세라이드(Compritol[®] 888), Dynasan[®] 118 또는 Boeson[®] VP이다.

[0163] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 또한 하나 이상의 활택제를 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 적합한 활택제는 이산화규소, 특히 콜로이드성 이산화규소(예를 들면, Aerosil[®], Cab-O-Sil[®]), 스테아르산 및 이의 염, 예를 들면, 스테아르산나트륨, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 스테아르산마그네슘, 규산마그네슘, 규산칼슘, 삼규산마그네슘 및 활석이다. 바람직한 활택제는 콜로이드성 이산화규소 및 활석이다.

[0164] 또 다른 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 다음을 포함한다.

	양 (중량%)
활성 성분	0.5 내지 25
하나 이상의 희석제	65 내지 93
하나 이상의 결합제	1 내지 5
하나 이상의 붕해제	1 내지 4
입자의 추가의 첨가제	100%가 되는 양

[0165]

[0166] 하나의 측면에서, 활성 성분은 화학식 I의 화합물, 예를 들면, 화학식 I.9의 화합물 또는 이의 결정 형태(I.9X)이다.

[0167] 또 다른 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 다음을 포함한다.

	양 (중량%)
활성 성분	0.5 내지 25
하나 이상의 희석제	65 내지 90
하나 이상의 결합제	1 내지 5
하나 이상의 붕해제	1 내지 3
입자의 추가의 첨가제	100%가 되는 양

[0168]

[0169] 활성 성분은 화학식 I의 화합물, 예를 들면, 화학식 I.9의 화합물 또는 이의 결정 형태(I.9X)이다.

[0170] 또 다른 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 다음을 포함한다.

	양 (중량%)
활성 성분	0.5 내지 25
락토오스 일수화물	28 내지 70
미세결정성 셀룰로오스	20 내지 50
하이드록시프로필 셀룰로오스	1 내지 5
크로스카멜로오스 나트륨	1 내지 4
임의의 추가의 첨가제	100%가 되는 양

[0171]

[0172] 하나의 측면에서, 활성 성분은 화학식 I의 화합물, 예를 들면, 화학식 I.9의 화합물 또는 이의 결정 형태(I.9X)이다.

[0173] 또 다른 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 다음을 포함한다.

	양 (중량%)
활성 성분	0.5 내지 25
락토오스 일수화물	35 내지 90
미세결정성 셀룰로오스	0 내지 30
하이드록시프로필 셀룰로오스	1 내지 5
크로스카멜로오스 나트륨	1 내지 3
추가의 첨가제	100%가 되는 양

[0174]

[0175] 활성 성분은 화학식 I의 화합물, 예를 들면, 화학식 I.9의 화합물 또는 이의 결정 형태(I.9X)이다.

[0176] 하나의 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물에서 상기 붕해제 대 상기 결합제의 비율은 1.5:3.5 내지 1:1이다.

[0177] 하나의 양태에서, 활성 성분은 약제학적 조성물의 25중량% 이하를 나타낸다. 바람직하게는, 활성 성분은 약제학적 조성물의 0.5중량% 내지 25중량%를 나타낸다. 더욱 바람직하게는, 활성 성분은 약제학적 조성물의 1.0중량% 내지 20중량%를 나타낸다. 특히 더 바람직하게는, 활성 성분은 약제학적 조성물의 2.0중량% 내지 15중량%를 나타낸다.

[0178] 이하, 본 발명에 따른 약제학적 투여형에 사용되는 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체의 양의 바람직한 범위를 설명한다. 상기 범위는 성인 환자, 특히 사람, 예를 들면 체중 약 70kg의 사람에게 대해 1일 투여되는 양을 말하며, 1일 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 투여에 대해 및 기타 투여 경로 및 환자의 연령에 대해 상응하게 조정될 수 있다. 투여량 및 함량 범위는 활성 성분에 대해 산출된다.

[0179] 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체, 특히 화학식 I.9의 화합물 또는 이의 결정 형태(I.9X)의 바람직한 양은 0.5 내지 100mg, 바람직하게는 0.5 내지 50mg, 더욱 바람직하게는 1 내지 25mg, 특히 더 바람직하게는 5 내지 25mg 범위이다. 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체의 바람직한 투여량은 예컨대 1mg, 2mg, 2.5mg, 5mg, 7.5mg, 10mg, 12.5mg, 15mg, 20mg, 25 mg 및 50mg이다.

[0180] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 정제, 캡슐 또는 필름-피복된 정제에 포함될 수 있다.

[0181] 하나의 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 포함하는 정제는 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제를 포함한다. 이러한 윤활제는 상기 정제 내에 0.25 내지 2%의 농도로 존재할 수 있다.

[0182] 하나의 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 포함하는 정제는 콜로이드성 이산화규소와 같은 활택제를 포함한다. 이러한 활택제는 상기 정제 내에 0.25 내지 2%의 농도로 존재할 수 있다.

[0183] 본 발명에 따른 정제는 필름-피복될 수 있다. 통상적으로 필름 피복물은 총 조성물의 2 내지 5중량%를 나타내며, 바람직하게는 필름 형성제, 가소제, 활택제 및 임의로 하나 이상의 안료를 포함한다. 대표적 피복 조성물은 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 활석, 이산화티탄 및 임의로 적색 산화철 및/또는 황색 산화철을 포함한 산화철을 포함할 수 있다.

[0184] 하나의 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 투여형은 45분 후 약제학적 활성 성분의 75중량% 이상, 바람직하게는 90중량% 이상이 용출되도록 하는 용출 특성을 갖는다. 또 다른 양태에서는, 30분 후 약제학적 활성 성분의 75중량% 이상, 바람직하게는 90중량% 이상이 용출된다. 또 다른 양태에서는, 15분 후 약제학적 활성 성분의 75중량% 이상, 바람직하게는 90중량% 이상이 용출된다. 용출 특성은, 예컨대 USP31-NF26 S2, 제711장(용출)과 같

은 약전에 기술된 바와 같은 표준 용출 시험에서 측정될 수 있다.

- [0185] 하나의 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 투여형은 40분 내에, 대안적으로는 30분 내에, 바람직하게는 20분 내에, 더욱 바람직하게는 15분 내에 약제학적 투여형이 분해되도록 하는 분해 특성을 갖는다. 분해 특성은, 예컨대 USP31-NF26 S2, 제701장(분해)과 같은 약전에 기술된 바와 같은 표준 분해 시험에서 측정될 수 있다.
- [0186] 하나의 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 투여형은 약제학적 성분에 대해 바람직하게는 85 내지 115중량%, 더욱 바람직하게는 90 내지 110중량%, 특히 더 바람직하게는 95 내지 105중량% 범위 내의 높은 함량 균일성을 갖는다. 함량 균일성은, 예컨대 약전에 기술된 바와 같이, 예컨대 무작위로 선택된 10개의 약제학적 투여형을 사용하는 표준 시험으로 측정될 수 있다.
- [0187] 정제, 캡슐 또는 필름-피복된 정제와 같은 본 발명에 따른 투여형은 당업자에게 주지되어 있는 방법들에 의해 제조될 수 있다.
- [0188] 정제의 적합한 제조방법은, 필요에 따라 추가의 부형제와 함께, 분말 형태의 약제학적 조성물의 압축, 즉 직접 압축, 또는 과립 형태의 약제학적 조성물의 압축을 포함한다.
- [0189] 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 과립은 당업자에게 주지되어 있는 방법들로 제조될 수 있다. 활성 성분을 부형제와 함께 과립화하는 바람직한 방법들은 습식 과립화, 예를 들면 고전단 습식 과립화 및 유동층 습식 과립화, 및 롤러 압착이라고도 불리우는 건식 과립화가 포함된다.
- [0190] 습식 과립화 공정에서, 과립화 액체는 용매 단독이거나 용매 또는 용매 혼합물 중의 하나 이상의 결합제 제제이다. 적합한 결합제는 앞서 설명되었다. 이의 예로는 하이프로멜로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 포비돈 및 코포비돈이 있다. 적합한 용매는, 예를 들면, 정제수, 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 아세톤 및 이들의 혼합물, 바람직하게는 정제수이다. 용매는 최종 생성물 중에 잔류하지 않는 휘발성 성분이다. 하나 이상의 활성 성분 및 기타 부형제, 특히 통상적으로는 윤활제를 제외한 하나 이상의 희석제 및 하나 이상의 분해제를 예비혼합하고, 예컨대 고전단 과립화기를 사용하여 과립화 액체와 함께 과립화한다. 습식 과립화 단계 후에 통상적으로 하나 이상의 건조 및 체질 단계가 수행된다. 예를 들면, 건조를 위해 건조 오븐 또는 유동층 건조기가 사용될 수 있다.
- [0191] 건조된 과립은 적절한 체를 통해 체질된다. 윤활제를 제외한 기타 부형제, 특히 분해제, 결합제, 충전제 및/또는 활택제를 임의로 첨가한 후, 혼합물을 적합한 블렌더, 예를 들면, 자유 낙하 블렌더(free fall blender)에서 블렌딩한 후, 하나 이상의 윤활제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘을 첨가하고, 블렌더에서 최종 블렌딩을 수행한다.
- [0192] 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 제조를 위한 대표적 습식 과립화 공정은 다음의 단계들을 포함한다:
- [0193] (1) 활성 성분을 혼합기에서 결합제를 포함한 부형제들의 대부분과 예비혼합하여 예비-혼합물을 수득하는 단계,
- [0194] (2) 상기 단계(1)의 예비-혼합물을 과립화 액체, 바람직하게는 정제수의 첨가에 의해 과립화하는 단계,
- [0195] (3) 상기 단계(2)의 과립을 유동층 건조기 또는 건조 오븐에서 건조시키는 단계,
- [0196] (4) 임의로, 상기 단계(3)의 건조된 과립을 건식 체질하는 단계,
- [0197] (5) 상기 단계(4)의 건조된 과립을 혼합기에서 충전제, 결합제, 분해제 및/또는 활택제와 같은 나머지 부형제들과 혼합하여 주 혼합물(main mixture)을 수득하는 단계,
- [0198] (6) 상기 단계(5)의 주 혼합물을 혼합기에서 윤활제와 혼합하여 최종 혼합물을 수득하는 단계,
- [0199] (7) 상기 단계(6)의 최종 혼합물을 적합한 정제 프레스 상에서 압축함으로써 정제화하여 정제 코어를 제조하는 단계,
- [0200] (8) 임의로, 상기 단계(7)의 정제 코어를 비-기능성 피복물로 필름-피복하는 단계.
- [0201] 본 발명은 또한 상기 공정에 의해 수득된 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0202] 약제학적 조성물을 제조하기 위한 본 발명에 따른 대표적 직접 압축 공정은 다음의 단계들을 포함한다:
- [0203] (1) 활성 성분을 혼합기에서 부형제들의 대부분과 예비혼합하여 예비-혼합물을 수득하는 단계,
- [0204] (2) 임의로, 응집성 입자들을 분리시키고 함량 균일성을 개선시키기 위해 상기 예비-혼합물을 스크린을 통해 건

식 스크리닝하는 단계,

- [0205] (3) 상기 단계(1) 또는 (2)의 예비-혼합물을 혼합기에서, 임의로 나머지 부형제들을 혼합물에 첨가하고 계속 혼합함으로써, 혼합하는 단계,
- [0206] (4) 상기 단계(3)의 최종 혼합물을 적합한 정제 프레스 상에서 압축함으로써 정제화하여 정제 코어를 제조하는 단계,
- [0207] (5) 임의로, 상기 단계(4)의 정제 코어를 비-기능성 피복물로 필름-피복하는 단계.
- [0208] 본 발명은 또한 상기 공정에 의해 수득가능한 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0209] 약제학적 조성물을 제조하기 위한 본 발명에 따른 대표적 건식 과립화 공정은 다음의 단계들을 포함한다:
- [0210] (1) 활성 성분 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 혼합기에서 부형제들 모두와 또는 부형제들 중 일부와 혼합하는 단계,
- [0211] (2) 상기 단계(1)의 혼합물을 적합한 롤러 압착기 상에서 압착시키는 단계,
- [0212] (3) 상기 단계(2) 동안에 수득된 리본(ribbon)을 적합한 밀링 또는 체질 단계에 의해 작은 과립으로 되도록 변형시키는 단계,
- [0213] (4) 임의로, 상기 단계(3)의 과립을 혼합기에서 나머지 부형제들과 혼합하여 최종 혼합물을 수득하는 단계,
- [0214] (5) 상기 단계(3)의 과립 또는 상기 단계(4)의 최종 혼합물을 적합한 정제 프레스 상에서 압축함으로써 정제화하여 정제 코어를 제조하는 단계,
- [0215] (6) 임의로, 상기 단계(5)의 정제 코어를 비-기능성 피복물로 필름-피복하는 단계.
- [0216] 하나의 양태에서, 본 발명에 따른 과립의 크기는 25 내지 800 μ m, 예를 들면, 40 μ m 내지 500 μ m 범위이다. 과립의 크기는, 예컨대 초음파 선별기(sonic sifter)를 이용하여, 체 분석을 통해 측정될 수 있다. 하나의 양태에서, 과립의 80중량% 이상, 90중량% 이상, 또는 95중량% 이상이 주어진 범위 내에 포함된다.
- [0217] 본 발명이 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자를 언급할 때, 이는 주로 사람에서의 치료 및 예방에 관한 것이지만, 약제학적 조성물은 포유동물에서의 수의학에서도 상응하게 사용될 수 있다. 본 발명의 범위 내에서, 성인 환자는 바람직하게는 18세 이상 연령의 사람이다. 또한, 본 발명의 범위 내에서, 환자는 청소년기의 사람, 즉 10 내지 17세 연령, 바람직하게는 13 내지 17세 연령의 사람이다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물이 투여된 청소년기 집단에서 매우 양호한 HbA1c 감소 및 매우 양호한 공복 혈장 당 감소가 관찰될 수 있는 것으로 사료된다. 또한, 청소년기 집단, 특히 과체중 및/또는 비만 환자에서, 뚜렷한 체중 감소가 관찰될 수 있는 것으로 사료된다.
- [0218] 상술된 바와 같이, 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 투여에 의해 및 특히 본원의 SGLT2 억제제의 높은 SGLT2 억제 활성의 관점에서, 과잉 혈당은 환자의 노를 통해 배설되어 체중 증가가 일어나지 않거나 심지어 체중 감소가 일어날 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 유리하게는, 과체중 및 비만, 특히 I종 비만, II종 비만, III종 비만, 내장 비만 및 복부 비만으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 상태를 진단받은, 상기 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자들에 적합하다. 또한, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 유리하게는, 체중 증가가 금기되어 있는 환자들에 적합하다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 방법은 상응하는 단일 요법 또는 단 둘의 병용 파트너를 사용하는 요법에 비해서 더 많은 수의 환자에 대해 및 더 장시간의 치료적 처치에 대해, HbA1c 값을 원하는 목적 범위, 예를 들면 < 7% 및 바람직하게는 < 6.5%로 감소시킨다.
- [0219] 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 특히 본원의 SGLT2 억제제는, 특히 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈(HbA1c) 감소의 관점에서 혈당 조절에 관해 매우 양호한 효능을 나타낸다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 투여함으로써, 바람직하게는 0.5% 이상, 더욱 바람직하게는 1.0% 이상의 HbA1c 감소를 달성할 수 있고, 상기 감소는 특히 1.0% 내지 2.0% 범위이다.
- [0220] 추가로, 본 발명에 따른 방법 및/또는 용도는 다음 상태들 중 하나, 둘 또는 그 이상을 나타내는 환자들에게 유리하게 적용될 수 있다:
- [0221] (a) 100mg/dl 초과, 특히 125mg/dl 초과와 공복 혈당 또는 혈청 당 농도,
- [0222] (b) 140mg/dl 이상의 식후 혈장 당,

- [0223] (c) 6.5% 이상, 특히 7.0% 이상, 특히 7.5% 이상, 더욱 특히는 8.0% 이상의 HbA1c 값.
- [0224] 본 발명은 또한 2형 당뇨병을 갖거나 당뇨병 전단계의 초기 징후를 나타내는 환자에서 혈당 조절을 개선하기 위한 약제학적 조성물의 용도를 기재한다. 따라서, 본 발명은 또한 당뇨병 예방을 포함한다. 따라서, 앞서 언급된 당뇨병 전단계의 징후가 나타나자 마자 혈당 조절 개선을 위해 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 사용하는 경우, 현증 2형 당뇨병의 발병이 지연되거나 예방될 수 있다.
- [0225] 추가로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 인슐린 의존성을 갖는 환자, 즉 인슐린 또는 인슐린 유도체 또는 인슐린 대체물 또는 인슐린 또는 이의 유도체 또는 대체물을 포함하는 제형으로 치료되거나 또는 달리 치료될 것이거나 치료가 필요한 환자의 처치에 특히 적합하다. 상기 환자로는 2형 당뇨병 환자 및 1형 당뇨병 환자가 포함된다.
- [0226] 따라서, 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성, 대사 증후군 및/또는 2형 또는 1형 당뇨병을 진단받은 환자에서 혈당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법이 제공된다.
- [0227] 본 발명의 또 다른 바람직한 양태에 따르면, 2형 당뇨병이 있는 환자, 특히 성인 환자에서 식이와 운동에 대한 부가 요법으로서의 혈당 조절 개선방법이 제공된다.
- [0228] 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 사용함으로써, 불충분한 혈당 조절을 갖는 환자, 특히 항당뇨병 약물, 예를 들면, 최대 권장량 또는 최대 허용량의 메트포르민 경구 단일요법을 이용한 치료에도 불구하고 불충분한 혈당 조절을 갖는 환자에서도 혈당 조절의 개선이 달성될 수 있음을 발견할 수 있다. 메트포르민의 최대 권장량은, 예를 들면 1일 2,000mg 또는 1일 3회 850mg 또는 이의 모든 동등량이다.
- [0229] 따라서, 본 발명에 따른 방법 및/또는 용도는 다음 상태들 중 하나, 둘 또는 그 이상을 나타내는 환자들에게 유리하게 적용될 수 있다:
- [0230] (a) 식이요법과 운동만을 행한, 불충분한 혈당 조절,
- [0231] (b) 메트포르민 경구 단일요법, 특히 최대 허용량의 메트포르민 경구 단일요법에도 불구하고 나타난, 불충분한 혈당 조절,
- [0232] (c) 기타 항당뇨병 약제 경구 단일요법, 특히 최대 허용량의 기타 항당뇨병 약제 경구 단일요법에도 불구하고 나타난, 불충분한 혈당 조절.
- [0233] 본 발명에 따른 SGLT2 억제제의 투여에 의한 혈당 수준 감소는 인슐린에 의존하지 않는다. 따라서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 다음 상태들 중 하나 이상을 진단받은 환자들을 치료하는 데 특히 적합하다:
- [0234] - 인슐린 저항성,
- [0235] - 고인슐린혈증,
- [0236] - 당뇨병 전단계,
- [0237] - 2형 당뇨병, 특히 후기 단계 2형 당뇨병,
- [0238] - 1형 당뇨병.
- [0239] 추가로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 다음 상태들 중 하나 이상을 진단받은 환자들을 치료하는 데 특히 적합하다:
- [0240] (a) 비만(I종, II종 및/또는 III종 비만 포함), 내장 비만 및/또는 복부 비만,
- [0241] (b) 트리글리세라이드 혈중 농도 $\geq 150\text{mg/dl}$,
- [0242] (c) HDL-콜레스테롤 혈중 농도: 여성 환자의 경우 $< 40\text{mg/dl}$, 남성 환자의 경우 $< 50\text{mg/dl}$,
- [0243] (d) 수축기 혈압 $\geq 130\text{mmHg}$ 및 확장기 혈압 $\geq 85\text{mmHg}$,
- [0244] (e) 공복 혈당 수준 $\geq 100\text{mg/dl}$.
- [0245] 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군을 진단받은 환자는 심혈관 질환,

예를 들면, 심근 경색증, 관동맥 심장 질환, 심부전, 혈전색전증 진행의 위험이 증가하는 것으로 사료된다. 본 발명에 따른 혈당 조절은 심혈관 위험의 감소를 유도할 수 있다.

- [0246] 또한, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 장기 이식 후의 환자들, 특히 다음 상태들 중 하나 이상을 진단받은 환자들을 치료하는 데 특히 적합하다:
- [0247] (a) 고령, 특히 50세 이상의 나이,
- [0248] (b) 남성,
- [0249] (c) 과체중, 비만(I종, II종 및/또는 III종 비만 포함), 내장 비만 및/또는 복부 비만,
- [0250] (d) 이식전 당뇨병,
- [0251] (e) 면역억제 요법.
- [0252] 추가로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 다음 상태들 중 하나 이상을 진단받은 환자들을 치료하는 데 특히 적합하다:
- [0253] (a) 저나트륨혈증, 특히 만성 저나트륨혈증,
- [0254] (b) 수독증,
- [0255] (c) 수분 저류,
- [0256] (d) 135mmol/l 이하의 혈장 나트륨 농도.
- [0257] 환자는 당뇨병을 갖거나 당뇨병을 갖지 않는 포유동물, 특히 사람일 수 있다.
- [0258] 추가로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 다음 상태들 중 하나 이상을 진단받은 환자를 치료하는 데 특히 적합하다:
- [0259] (a) 높은 혈청 요산 수준, 특히 6.0mg/dl(357 μ mol/l) 초과인 높은 혈청 요산 수준,
- [0260] (b) 통풍성 관절염, 특히 재발성 통풍성 관절염의 이력,
- [0261] (c) 신장 결석, 특히 재발성 신장 결석,
- [0262] (d) 신장 결석 형성이 높은 성향.
- [0263] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 양호한 안전성 프로파일을 나타낸다. 따라서, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 또 다른 항당뇨병 약물, 예를 들면, 메트포르민을 사용한 단일요법이 금기되는 환자 및/또는 치료적 용량에서 이러한 약물에 대해 불내성을 갖는 환자에 유리하게 적용될 수 있다. 특히, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 신부전 또는 신장 질환, 심장 질환, 심부전, 간 질환, 폐 질환, 이화 상태 및/또는 락트산증의 장애들 중의 하나 이상에 대한 위험 증가를 나타내거나 위험 증가를 갖는 환자, 또는 임신 중이거나 수유 중인 여성 환자에 유리하게 적용될 수 있다.
- [0264] 추가로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 투여는 저혈당증 위험을 전혀 나타내지 않거나 낮게 나타낸다는 것을 발견할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 저혈당증 위험 증가를 나타내거나 위험 증가를 갖는 환자에도 유리하게 적용될 수 있다.
- [0265] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 상술 및 후술된 바와 같은 질환 및/또는 상태의 장기간의 치료 또는 예방, 특히 2형 당뇨병 환자의 장기간의 혈당 조절에 특히 적합하다.
- [0266] 상기 및 하기 사용된 바와 같은 용어 "장기간"은 12주 초과, 바람직하게는 25주 초과, 더욱 바람직하게 1년 초과인 기간 내의 환자의 치료 또는 투여를 나타낸다.
- [0267] 따라서, 본 발명의 특히 바람직한 양태는 2형 당뇨병, 특히 후기 단계 2형 당뇨병 환자, 특히 과체중, 비만(I종, II종 및/또는 III종 비만 포함), 내장 비만 및/또는 복부 비만을 추가적으로 진단받은 환자에서의 혈당 조절 개선, 특히 장기간의 혈당 조절 개선을 위한 요법, 바람직하게는 경구 요법을 위한 방법을 제공한다.
- [0268] 환자에게 투여되는 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 양 및 본 발명에 따른 치료 또는 예방에 사용하기 위해 필요한 양은 투여 경로, 치료 또는 예방이 필요한 상태의 성질 및 중증도, 환자의 연령, 체중 및 상태 및 동시 사용되는 약제에 따라 달라지며, 궁극적으로는 주치의의 재량에 따르는 것으로 이해된다. 그러나, 일반적으로

본 발명에 따른 SGLT2 억제제는 이의 투여에 의해 치료 환자의 혈당 조절이 개선되기에 충분한 양으로 약제학적 조성물 또는 투여형에 포함된다.

- [0269] 고요산혈증 또는 고요산혈증 관련 상태의 치료를 위해, 본 발명에 따른 SGLT2 억제제는, 환자의 혈장 당 항상성의 교란 없이, 특히 저혈당증의 유도 없이, 고요산혈증을 치료하기에 충분한 양으로 약제학적 조성물 또는 투여형에 포함된다.
- [0270] 신장 결석의 치료 또는 예방을 위해, 본 발명에 따른 SGLT2 억제제는, 환자의 혈장 당 항상성의 교란 없이, 특히 저혈당증의 유도 없이, 신장 결석을 치료하거나 예방하기에 충분한 양으로 약제학적 조성물 또는 투여형에 포함된다.
- [0271] 저나트륨혈증 및 관련 상태의 치료를 위해, 본 발명에 따른 SGLT2 억제제는, 환자의 혈장 당 항상성의 교란 없이, 특히 저혈당증의 유도 없이, 저나트륨혈증 및 관련 상태를 치료하기에 충분한 양으로 약제학적 조성물 또는 투여형에 포함된다.
- [0272] 이하, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 방법 및 용도에 사용되는 SGLT2 억제제의 양의 바람직한 범위를 설명한다. 상기 범위는 성인 환자, 특히 사람, 예를 들면 체중 약 70kg의 사람에 대해 1일 투여되는 양을 말하며, 1일 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 투여에 대해 및 기타 투여 경로 및 환자의 연령에 대해 상응하게 조정될 수 있다. 본 발명의 범위 내에서, 약제학적 조성물은 바람직하게는 경구 투여된다. 기타의 투여 형태도 가능하며, 이는 아래에 설명된다. 바람직하게는, SGLT2 억제제를 포함하는 하나 이상의 투여형은 경구용이거나 또는 통상적으로 주지되어 있다.
- [0273] 일반적으로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 방법에서 SGLT2 억제제의 양은 바람직하게는 상기 SGLT2 억제제를 사용하는 단일요법에서 통상적으로 권장되는 양이다.
- [0274] SGLT2 억제제의 바람직한 투여량 범위는 1일 0.5mg 내지 200mg, 더욱 바람직하게는 1 내지 100mg, 가장 바람직하게는 1 내지 50mg 범위이다. 경구 투여가 바람직하다. 따라서, 약제학적 조성물은 앞서 언급된 양, 특히 1 내지 50mg 또는 1 내지 25mg의 양을 포함할 수 있다. 특정 투여량 강도(예컨대, 정제 또는 캡슐 1개당)는, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 특히 화학식 I.9의 화합물 또는 이의 결정 형태(I.9X)와 같은 SGLT2 억제제 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 20, 25 또는 50mg이다. 활성 성분의 적용은 1일 3회 이하, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회, 가장 바람직하게는 1일 1회 수행될 수 있다.
- [0275] 개별 또는 다중 투여형으로서, 바람직하게는 부재 키트(kit of parts)로서 존재하는 약제학적 조성물은 환자 개인의 치료학적 요구에 유동적으로 부합하는 병용요법에 유용하다.
- [0276] 제1 양태에 따르면, 바람직한 부재 키트는 SGLT2 억제제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 투여형을 함유한 용기를 포함한다.
- [0277] 본 발명의 추가의 측면은, 본 발명에 따른 개별 투여형으로서 존재하는 약제학적 조성물 및 상기 개별 투여형의 병용 또는 교대 투여에 대한 설명서를 포함하는 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함하는 제조물이다.
- [0278] 제1 양태에 따르면, 제조물은 (a) 본 발명에 따른 SGLT2 억제제를 포함하는 약제학적 조성물 및 (b) 약제 투여에 대한 설명서를 포함하는 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함한다.
- [0279] 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 바람직한 용량은 편리하게는 1일 1회 제공될 수 있거나, 예컨대 1일 2회, 3회 또는 그 이상의 용량으로서 적절한 간격으로 투여되는 분리된 용량으로 제공될 수 있다.
- [0280] 약제학적 조성물은 액체 또는 고체 형태로 또는 흡입 또는 통기에 의한 투여에 적합한 형태로 경구, 직장, 비강, 국소(구강 및 설하 포함), 경피, 질내 또는 비경구(근육내, 피하 및 정맥내 포함) 투여용으로 제형화될 수 있다. 경구 투여가 바람직하다. 제형은, 적절한 경우, 편리하게는 구별된 용량 단위로 제공될 수 있고, 약제 기술 분야에 주지된 방법들 중의 어느 하나로 제조될 수 있다. 모든 방법들은 활성 성분을 액상 담체 또는 미분된 고체상 담체 또는 이들 둘 다와 같은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합한 후, 필요한 경우, 생성물을 목적하는 제형으로 성형하는 단계를 포함한다.
- [0281] 약제학적 조성물은 정제, 과립, 미세 과립, 분말, 캡슐, 당의정, 연질 캡슐, 환제, 경구 용액, 시럽, 건조 시럽, 씹어먹는 정제, 트로키, 발포성 정제, 점적제, 현탁제, 속봉해정, 경구용 속분산정 등의 형태로 제형화될 수 있다.
- [0282] 약제학적 조성물 및 투여형은 바람직하게는 제형의 기타 성분들과 상용가능하고 이의 수용자에 유해하지 않다는

의미에서 "허용"되어야 하는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예는 당업자에게 주지되어 있다.

- [0283] 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 편리하게는 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는, 연질 젤라틴 캡슐을 포함하는 캡슐, 당의정 또는 정제와 같은 분리된 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 용액, 현탁액 또는 에멀전으로서, 예를 들면, 시럽, 엘릭시르 또는 자가-유화 전달 시스템(SEDDS)으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 제공될 수도 있다. 경구 투여용 정제 및 캡슐은 결합제, 충전제, 윤활제, 봉해제 또는 습윤제와 같은 통상적 부형제를 함유할 수 있다. 정제는 당업계에 주지된 방법에 따라 피복될 수 있다. 경구 액상 제제는 예를 들면, 수성 또는 유성 현탁제, 용액, 유화액, 시럽 또는 엘릭시르의 형태일 수 있거나, 사용전 물 또는 기타 적합한 비히클과 함께 구성하기 위한 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 이러한 액상 제제는 현탁제, 유화제, 비수성 비히클(식용 오일을 포함할 수 있다) 또는 보존제와 같은 통상의 첨가제를 함유할 수 있다.
- [0284] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 (예컨대, 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한) 비경구 투여용으로 제형화되고, 앰플, 예비충전식 시린지, 소용적 주입의 단위 용량 형태로 또는 보존제가 첨가된 다중 용량 용기에 제공될 수 있다. 조성물은 이러한 형태를 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 유화액으로서 취할 수 있으며, 현탁제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 통상의 제형화제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용전 적합한 비히클, 예를 들면, 멸균 발열성 물질 제거수(pyrogen-free water)와 함께 구성하기 위한, 멸균 고체의 무균 단리에 의해 또는 용액으로부터의 동결건조에 의해 획득되는, 분말 형태로 존재할 수 있다.
- [0285] 담체가 고체인 직장 투여에 적합한 약제학적 조성물은 가장 바람직하게는 단위 용량 좌약으로서 제공된다. 적합한 담체로는 코코아 버터 및 당업계에서 통상적으로 사용되는 기타 재료가 포함되고, 좌약은 편리하게는 활성 화합물(들)을 연질 또는 용융 담체(들)와 혼합한 후 금형 내에서 냉각 및 성형하여 형성할 수 있다.
- [0286] 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 방법은 상술된 바와 같은 질환 및 상태의 치료 및 예방에 있어서 유리한 효과를 나타낸다. 유리한 효과는 예를 들면, 효능, 용량 강도, 용량 빈도수, 약력학적 특성, 약동학적 특성, 낮은 부작용, 편리성 및 순응도 등에 대하여 나타날 수 있다.
- [0287] 본 발명에 따른 SGLT2 억제제 및 이의 프로드럭의 제조방법은 당업자에게 공지되어 있다. 유리하게는, 본 발명에 따른 화합물은 앞서 인용된 바와 같은 특허 출원들을 포함한 문헌에 기술된 바와 같은 합성 방법들을 사용하여 제조될 수 있다. 바람직한 제조방법은 WO 제2006/120208호 및 WO 제2007/031548호에 기술되어 있다. 화학식 I.9의 화합물에 관하여, 유리한 결정 형태는 국제 특허 출원 WO 제2006/117359호에 기술되어 있으며, 상기 특허문헌의 전문은 본원에 참조로 인용된다.
- [0288] 활성 성분은 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염으로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 염산, 황산 및 인산과 같은 무기산의 염; 옥살산, 아세트산, 시트르산, 말레산, 벤조산, 말산, 푸마르산, 타르타르산, 석신산 및 글루탐산과 같은 유기 카복실산의 염 및 메탄설폰산 및 p-톨루엔설폰산과 같은 유기 설폰산의 염이 포함된다. 염은 화합물과 산을 용매 및 분해제 중에서 적합한 양 및 비율로 배합하여 형성할 수 있다. 이들은 또한 다른 염의 형태로부터 양이온 또는 음이온 교환에 의해 획득될 수도 있다.
- [0289] 활성 성분 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 수화물 또는 알코올 부가물과 같은 용매화물 형태로 존재할 수 있다.
- [0290] 본 발명의 범위 내에서 앞서 언급된 모든 약제학적 조성물 및 방법은 당업계에 공지된 동물 모델에 의해 시험될 수 있다. 이하, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 방법의 약리학적으로 관련된 특성들을 평가하는 데 적합한 생체내 실험들을 설명한다.
- [0291] 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 방법은 db/db 마우스, ob/ob 마우스, 주커(Zucker) 비만(fa/fa) 래트 또는 주커 당뇨병 비만(ZDF) 래트와 같은 유전학적 과잉슐린 또는 당뇨병 동물에서 시험될 수 있다. 또한, 이들은 스트랩토도토신으로 예비치료된 한위스타(HanWistar) 또는 스프라그 돌리 래트(Sprague Dawley rat)와 같은 실험적으로 유도된 당뇨병을 가진 동물에서 시험될 수 있다.
- [0292] 본 발명에 따른 혈당 조절에 대한 효과는 상술된 동물 모델에서의 경구 내당 시험에서 SGLT2 억제제의 단일 투여 후 시험될 수 있다. 밤새 절식한 동물의 경구 당 부하 후 혈당의 시간 과정을 추적한다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물은, 최대 당 농도의 감소 또는 당 AUC의 감소에 의해 측정된 바와 같이, 예컨대 또 다른 단일요법에 비해 혈당 상승(excursion)을 현저하게 개선시킨다. 또한, 상술된 동물 모델에서 SGLT2 억제제를 다중 투

여한 후, 혈당 조절에 대한 효과를 혈중 HbA1c 값의 측정에 의해 결정할 수 있다. 본 발명에 따른 억제학적 조성물은, 예컨대 또 다른 단일요법에 비해 또는 이중-병용요법에 비해, HbA1c를 현저히 감소시킨다.

[0293] 본 발명에 따른 치료의 개선된 인슐린 비의존성은 상술된 동물 모델에서의 경구 내당 시험에서 단일 투여 후 입증될 수 있다. 밤새 절식한 동물의 당 부하 후 혈장 인슐린의 시간 과정을 추적한다.

[0294] 단일 또는 다중 투여 후 본 발명에 따른 치료에 의한 활성 GLP-1 수준 증가는 상술된 동물 모델에서 공복 또는 식후 상태에서의 혈장 중의 이들의 수준을 측정함으로써 결정할 수 있다. 마찬가지로, 혈장 중의 글루카곤 농도 감소를 동일 조건하에 측정할 수 있다.

[0295] 베타-세포 재생 및 신생에 대한 본 발명에 따른 SGLT2 억제제의 효과는, 상술된 동물 모델에서 다중 투여 후, 췌장 인슐린 함량의 증가를 측정함으로써, 또는 췌장 영역의 면역조직화학적 염색 후 형태계측학적 분석에 의해 베타-세포 질량의 증가를 측정함으로써, 또는 단리된 췌장 섬세포 내의 당-자극된 인슐린 분비의 증가를 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0296] 약리학적 실시예

[0297] 하기 실시예들은 본 발명에 따른 억제학적 조성물의 혈당 조절에 대한 유의한 효과를 보여준다.

[0298] 실시예 1:

[0299] 제1 실시예에 따르면, 밤새 절식한 9주령의 수컷 Zucker 당뇨병 비만(ZDF) 래트(ZDF/Cr1-Lepr^{fa})에서 경구 내당 시험을 수행한다. 투약 전 혈액 시료를 꼬리 채혈에 의해 취득한다. 혈당을 글루코메터로 측정하고, 동물들을 혈당에 대해 무작위화한다(n= 5/그룹). 이후, 비히클 단독(3mM HCl 및 0.015% 폴리소르바트 80을 함유한 0.5% 수성 하이드록시에틸셀룰로오스) 또는 SGLT2 억제제를 함유한 비히클 중의 어느 하나를 그룹들에 단일 경구 투여한다. 화합물을 투여한 지 30분 후 동물들에 경구 당 부하(2g/kg)를 제공한다. 당 부하 후 30분, 60분, 90분, 120분 및 180분째에 꼬리 혈액에서 혈당을 측정한다. 반응성 당 AUC를 산출함으로써 혈당 상승을 정량화한다. 데이터는 평균±SEM으로서 표시한다. 대조 그룹과 활성 그룹의 통계적 비교를 위해 양측 독립 스튜던트 t-검정을 사용한다.

[0300] 대표적 실험이 도 3a 및 3b에 나타나 있다. 화학식 1.9의 화합물(1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠)을 0.3mg/kg, 3mg/kg 또는 30mg/kg(체중)의 용량으로 ZDF 래트에 경구 투여하였다. 이후, 동물들에 경구 당 부하를 제공하였고, 취득된 당-시간 프로파일이 도 3a에 나타나 있다. 당-시간 곡선의 기저선-보정된 면적이 도 3b에 나타나 있다. 화학식 1.9의 화합물은 혈당 상승을 0.3mg/kg에서 15%(유의하지 않음)로, 3mg/kg에서 62%(p < 0.001)로, 및 30mg/kg에서 89%(p < 0.001)로 감소시켰다.

[0301] 실시예 2:

[0302] 제2 실시예에 따르면, 밤새 절식한 체중 약 200g의 수컷 스프라그 돌리 래트(Cr1:CD(SD)) 경구 내당 시험을 수행한다. 예비-용량 혈액 시료를 꼬리 채혈에 의해 취득한다. 혈당을 글루코메터로 측정하고, 동물들을 혈당에 대해 무작위화한다(n= 5/그룹). 이후, 비히클 단독(0.015% 폴리소르바트 80을 함유한 0.5% 수성 하이드록시에틸셀룰로오스) 또는 SGLT2 억제제를 함유한 비히클 중의 어느 하나를 그룹들에 단일 경구 투여한다. 화합물을 투여한 지 30분 후 동물들에 경구 당 부하(2g/kg)를 제공한다. 당 부하 후 30분, 60분, 90분 및 120분째에 꼬리 혈액에서 혈당을 측정한다. 반응성 당 AUC를 산출함으로써 혈당 상승을 정량화한다. 데이터는 평균±SEM으로서 표시한다. 스튜던트 t-검정에 의해 통계적 비교를 수행한다.

[0303] 실시예 3: 당뇨병 진단계의 치료

[0304] 병리학적 공복 당 및/또는 내당능 장애가 특징인 당뇨병 진단계의 치료에서의 본 발명에 따른 억제학적 조성물의 효능은 임상 연구를 사용하여 시험될 수 있다. 단기간(예컨대, 2 내지 4주)에 걸친 연구에서, 연구를 위한 치료 기간 종료 후 공복 당 값 및/또는 식후 또는 부하 시험(경구 내당 시험 또는 한정된 식사 후의 식사 내성 시험) 후의 당 값을 측정하고 이들을 연구 시작 전의 값들 및/또는 위약 그룹의 값들과 비교함으로써 치료 성공 여부를 조사한다. 또한, 치료 전 및 후에 프록토사민 값을 측정하고 이를 초기 값 및/또는 위약 값과 비교할 수 있다. 공복 또는 비-공복 당 수준의 현저한 감소는 치료 효능을 입증한다. 장기간(12주 이상)에 걸친 연구에서, HbA1c 값을 초기 값 및/또는 위약 그룹의 값과 비교하여 치료의 성공여부를 시험한다. HbA1c 값의 초기 값 및/또는 위약 값에 비한 현저한 변화는 당뇨병 진단계의 치료를 위한 본 발명에 따른 억제학적 조성물의 효

능을 입증한다.

[0305] 실시예 4: 현증 2형 당뇨병의 예방

[0306] 병리학적 공복 당 및/또는 내당능 장애(당뇨병 전단계) 환자의 치료는 또한 현증 2형 당뇨병 전이의 예방 목적을 추구한다. 당뇨병 전단계 환자를 장기간(예컨대, 1 내지 5년)에 걸쳐 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 위약 또는 비-약물 치료 또는 기타 약제 중의 어느 하나로 처리하는 경쟁적 임상 연구에서 치료 효능을 조사할 수 있다. 치료 동안 및 치료 종료시, 공복 당 및/또는 부하 시험(예컨대, oGTT)을 측정함으로써, 현증 2형 당뇨병을 나타낸 환자, 즉 공복 당 수준 > 125mg/dl 및/또는 oGTT에 따른 2h 값 > 199mg/dl인 환자가 얼마나 많은지를 결정하기 위한 검사를 수행한다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물로 치료했을 때 기타 형태의 치료 중 하나에 비해 현증 2형 당뇨병을 나타낸 환자 수가 현저하게 감소한 경우, 당뇨병 전단계로부터 현증 당뇨병으로의 전이 예방에서 효능이 입증된다.

[0307] 실시예 5: 2형 당뇨병의 치료

[0308] 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 사용한 2형 당뇨병 환자의 치료, 추가로 당 대사 상태에서의 빠른 개선 제공은 장기간의 대사 상태 악화를 예방한다. 이는 장기간, 예를 들면, 3개월 내지 1년 또는 심지어 1년 내지 6년 동안 본 발명에 따른 약제학적 조성물로 치료된 환자를 기타 항당뇨병 약제로 치료된 환자에 비교할 때 관찰될 수 있다. 기타 항당뇨병 약제로 치료된 환자에 비해 공복 당 및/또는 HbA1c 값이 전혀 증가하지 않았거나 약간 증가한 것으로 관찰되면 치료 성공이 증명된다. 또한, 본 발명에 따른 약제학적 조성물로 치료된 환자가 기타 약제로 치료된 환자에 비해, 추가 경구 항당뇨병 약제 또는 인슐린 또는 인슐린 동족체 치료가 지시되는 시점까지 당 대사 상태 악화(예컨대, HbA1c 값이 > 6.5% 또는 > 7%로 증가)를 경험한 비율에서 훨씬 더 적은 경우 치료 성공이 증명된다.

[0309] 실시예 6: 인슐린 저항성의 치료

[0310] 상이한 기간(예컨대, 2주 내지 12개월) 동안 실행되는 임상 연구에서, 고인슐린혈증 정상 혈당 클램프 연구를 사용하여 치료 성공여부를 검사한다. 연구 종료시, 당 주입 속도가 초기 값 또는 위약 그룹 또는 상이한 치료를 받은 그룹에 비해 현저하게 상승된 경우, 인슐린 저항성 치료에서의 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 효능이 입증된다.

[0311] 실시예 7: 고혈당증의 치료

[0312] 상이한 기간(예컨대, 1일 내지 24개월) 동안 실행되는 임상 연구에서, 공복 당 또는 비-공복 당(예컨대, 식후 또는 oGTT 부하 시험 후 또는 한정된 식사 후)을 측정함으로써 고혈당증 환자의 치료 성공여부를 검사한다. 연구 동안 또는 연구 종료시, 상기 당 값이 초기 값에 비해 또는 위약 그룹 또는 상이한 치료를 받은 그룹에 비해 현저하게 감소된 경우, 고혈당증 치료에서의 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 효능이 입증된다.

[0313] 실시예 8: 미세혈관 또는 대혈관 합병증의 예방

[0314] 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 사용한 2형 당뇨병 또는 당뇨병 전단계 환자 치료는 미세혈관 합병증(예컨대, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신증, 당뇨발, 당뇨병성 궤양) 또는 대혈관 합병증(예컨대, 심근 경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애, 혈관 재협착)의 진행을 예방하거나 감소시키거나 이의 위험을 감소시킨다. 2형 당뇨병 또는 당뇨병 전단계 환자를 장기간, 예를 들면, 1년 내지 6년 동안 본 발명에 따른 약제학적 조성물로 치료하고, 기타의 항당뇨병 약제 또는 위약으로 치료된 환자와 비교한다. 기타의 항당뇨병 약제 또는 위약으로 치료된 환자에 비해 단독 또는 복합 합병증의 수가 더 적으면 치료 성공이 증명된다. 대혈관 사건, 당뇨발 및/또는 당뇨병성 궤양의 경우, 상기 수는 병력 및 각종 시험 방법에 의해 계수된다. 당뇨병성 망막증의 경우, 눈 바탕의 컴퓨터-제어된 조명 및 평가 또는 기타 안과적 방법들에 의해 치료 성공여부가 결정된다. 당뇨병성 신경병증의 경우, 병력 및 임상 조사 이외에도, 예컨대 보정된 음차(tuning fork)를 사용하여 신경 전도 속도를 측정할 수 있다. 당뇨병성 신증에 관해서는 연구 시작 전, 연구 동안 및 연구 종료시에 다음의 파라미터들을 조사할 수 있다: 알부민 분비, 크레아티닌 청소율, 혈청 크레아티닌 값, 혈청 크레아티닌 값을 배가시키는 데 소요되는 시간, 투석이 필요하게 될 때까지 소요되는 시간.

[0315] 실시예 9: 대사 증후군의 치료

[0316] 다양한 실행 기간(예컨대, 12주 내지 6년)의 임상 연구에서 공복 당 또는 비-공복 당(예컨대, 식후 또는 oGTT 부하 시험 후 또는 한정된 식사 후) 또는 HbA1c 값을 측정함으로써 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 효능을

시험할 수 있다. 연구 동안 또는 연구 종료시, 상기 당 값 또는 HbA1c 값이 초기 값에 비해 또는 위약 그룹 또는 상이한 치료를 받은 그룹에 비해 현저하게 감소된 경우, 대사 증후군 치료에서의 활성 물질의 효능이 입증된다. 이의 예는, 연구 시작시의 초기 값에 비해 또는 위약 또는 상이한 치료제로 치료된 환자 그룹에 비한, 수축기 및/또는 확장기 혈압 감소, 혈장 트리글리세라이드 저하, 총 콜레스테롤 또는 LDL 콜레스테롤 감소, HDL 콜레스테롤 증가 또는 체중 감소이다.

[0317] 실시예 10a: NODAT 및/또는 PTMS, 및 NODAT/PTMS 관련 합병증의 예방

[0318] 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 사용한 장기 이식후 환자 치료는 NODAT 및/또는 PTMS 및 이와 관련된 합병증의 진행을 예방한다. 이식전 또는 이식 직후 환자를 장기간(예컨대, 1년 내지 5년)에 걸쳐 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 위약 또는 비-약물 치료 또는 기타 약제로 치료하는 경쟁적 임상 연구에서 치료 효능을 조사할 수 있다. 치료 동안 및 치료 종료시, NODAT, PTMS, 미세혈관 및 대혈관 합병증, 이식 거부, 감염 및 사망의 발생율을 평가할 것이다. 이들 합병증들을 경험한 환자 수가 현저히 감소된 경우, NODAT, PTMS 및 관련 합병증의 진행 예방에서의 효능이 입증된다.

[0319] 실시예 10b: NODAT 및/또는 PTMS의 치료 및 관련 합병증의 예방, 지연 또는 감소

[0320] 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 사용한 NODAT 및/또는 PTMS 환자 치료는 NODAT/PTMS 관련 합병증의 진행을 예방, 지연 또는 감소시킨다. NODAT 및/또는 PTMS 환자들을 장기간(예컨대, 1년 내지 5년)에 걸쳐 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 위약 또는 비-약물 치료 또는 기타 약제로 치료하는 경쟁적 임상 연구에서 치료 효능을 조사할 수 있다. 치료 동안 및 치료 종료시, 미세혈관 및 대혈관 합병증, 이식 거부, 감염 및 사망의 발생율을 평가할 것이다. 이들 합병증들을 경험한 환자 수가 현저히 감소된 경우, NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증의 진행 예방, 지연 또는 감소에서의 효능이 입증된다.

[0321] 실시예 11a: 임신성 당뇨병의 치료

[0322] 단기간(예컨대, 2 내지 4주) 동안 실행되는 임상 연구에서, 치료적 연구 기간 종료시 공복 당 값 및/또는 식후 또는 부하 시험(경구 내당 시험 또는 한정된 식사 후의 식사 내성 시험) 후의 당 값을 측정하고 이들을 연구 시작 전의 값들 및/또는 위약 그룹의 값들과 비교함으로써 치료 성공여부를 조사한다. 또한, 치료 전 및 후에 프룩토사민 값을 측정하고 이를 초기 값 및/또는 위약 값과 비교할 수 있다. 공복 또는 비-공복 당 수준의 현저한 감소는 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 효능을 입증한다.

[0323] 장기간(12주 이상) 연구에서, HbA1c 값을 (초기 값과 위약 그룹과 비교하여) 치료의 성공여부를 조사한다. HbA1c 값의 초기 값 및/또는 위약 값에 비한 현저한 변화는 임신성 당뇨병 치료시 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 효능을 입증한다.

[0324] 실시예 11b: 임신성 당뇨병 여성의 치료

[0325] 임신성 당뇨병 환자는 임신 후 현증 2형 당뇨병에 걸릴 위험이 현저히 증가한다. 현증 2형 당뇨병 전이를 예방하기 위한 목적으로 치료를 제공할 수 있다. 상기 목적을 위해, 임신성 당뇨병 이력이 있는 여성을 장기간(예컨대, 1년 내지 4년)에 걸쳐 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 위약 또는 비-약물 치료 또는 기타 약제로 치료한다. 치료 동안 및 치료 종료시, 얼마나 많은 환자들에서 현증 2형 당뇨병(공복 당 수준 > 125mg/dl 및/또는 oGTT 후의 2h 값 > 199mg/dl)이 진행되었는가를 알기 위해 공복 당 측정에 의해 및/또는 부하 시험(예컨대, oGTT)에 의해 검사를 수행한다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물로 치료했을 때 상이한 종류의 치료제에 비해 현증 2형 당뇨병 진행 환자 수가 현저히 감소되면, 임신성 당뇨병 이력 여성의 현증 당뇨병 예방에서의 약제학적 조성물 효능이 입증된다.

[0326] 실시예 12: 고요산혈증의 치료

[0327] 요산 수준이 정상 범위보다 높아진 환자(8.3mg/dl 이상 또는 494 μmol/l 이상) 또는 요산 수준이 6.0mg/dl 또는 357 μmol/l 초과인 통풍 또는 통풍성 관절염 이력 환자는, 통풍 또는 통풍성 관절염 향후 삽화의 현저한 위험을 가질 뿐 아니라 심혈관 질환의 위험이 증가한다. 통풍 또는 통풍성 관절염의 향후 삽화 또는 재발을 예방하는 수단으로서 요산의 혈청 수준을 감소시키는 목적의 치료가 제공될 수 있다. 추가로, 혈청 요산 수준 감소는 심혈관 질환의 위험을 낮출 수 있다. 상기 목적을 위해, 요산 수준이 증가된 환자 또는 통풍 또는 통풍성 관절염 이력 환자를 장기간(예컨대, 6개월 내지 4년)에 걸쳐 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 위약 또는 비-약물 치료 또는 기타 약제로 치료한다. 치료 동안 및 치료 종료시 혈청 요산 수준 및 통풍 또는 통풍성 관절염 삽화 발생 회수를 측정함으로써 검사를 수행한다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물로 치료했을 때 상이한

종류의 치료제에 비해 요산 수준이 6.0mg/dl 미만으로 감소하고/하거나 통풍 또는 통풍성 관절염 삽화 발생이 더 적으면, 삽화적 통풍 또는 통풍성 관절염의 예방 또는 고요산혈증 치료에서의 약제학적 조성물 효능이 입증된다.

[0328] 현증 2형 당뇨병 환자의 12주 연구에서, 12주 동안 매일 화학식 I.9의 화합물 5mg, 10mg 또는 25mg 또는 위약 또는 메트포르민 2,000mg 투여에 대해 무작위화된 환자들에서 기저선에서 및 4주마다 혈청 요산 수준을 측정하였다. 모든 용량의 화학식 I.9의 화합물 투여 환자는 이들의 혈청 요산 수준이 기저선에 비해 0.5 내지 0.7mg/dl 감소된 반면, 메트포르민 또는 위약으로 무작위화된 환자에서는 혈청 요산 수준이 기저선에 비해 증가하였다.

	화학식 I.9의 화합물 5mg	화학식 I.9의 화합물 10mg	화학식 I.9의 화합물 25mg	메트포르민 2,000mg	위약
기저선	5.5mg/dl	5.3mg/dl	5.4mg/dl	5.6mg/dl	5.4mg/dl
12주	5.0mg/dl	4.7mg/dl	4.7mg/dl	6.2mg/dl	5.6mg/dl

[0329]

[0330] 실시예 13: 저나트륨혈증의 치료

[0331] 저나트륨혈증 및 수독증 환자는, 수분 재흡수의 증가 때문이든 수분 섭취의 증가 때문이든, 중추 신경계 이상 및 가능하게는 사망의 위험이 있다. 나트륨 균형의 교란 없이 신장 여과액 중에 배출되는 유리 수분(free water)의 양을 증가시키기 위한 목적과 간질액의 총 나트륨 농도를 증가시키기 위한 목적을 갖는 치료를 제공할 수 있다. 상기 목적을 위해, 저나트륨혈증 이력 환자를 단기간(예컨대, 3개월 내지 6개월)에 걸쳐 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 위약 또는 비-약물 치료 또는 기타 약제로 치료하면서 혈청 나트륨 수준을 주기적으로 평가한다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물로 치료했을 때 상이한 종류의 치료제에 비해 상기 기간 동안 나트륨 수준이 정상 범위로 증가된 것이 보고되면, 저나트륨혈증 치료에서의 약제학적 조성물의 효능이 입증된다.

[0332] 실시예 14: 신장 결석의 치료/예방

[0333] 신장 결석 이력 환자, 특히 칼슘, 혼합 칼슘 및 요산 결석 이력 환자는 고요산혈증 이력을 갖는 경우가 흔하다. 상기 신장 결석은 신장 여과액에서 결석핵을 형성하는 작은 요산염 결정과 관련된 수 있으며, 상기 결석핵 상에서의 용질 내 요산염 또는 기타 결정화 물질의 추가적 결정화가 신장 결석 형성을 유도할 수 있다. 상기 결석은 특정 신장 감염에 의해 유발된 신장 결석(예컨대, 사슴뿔 형태의 결석)과 관련되지 않는다. 신장 여과액의 중성 용질(예컨대, 당) 및 유리 수분 함량을 증가시켜, 신장 여과액 중의 요산염 절대량이 증가될 가능성에도 불구하고 요산염 결석핵이 형성되는 것을 어렵게 만들기 위한 목적의 치료를 제공할 수 있다. 상기 중성 용질 및 유리 수분은 또한 요산 결석을 제외한 결석의 형성을 감소시킬 것이다. 상기 목적상, 신장 결석 이력 환자들, 특히 칼슘, 혼합 칼슘 및 요산 결석 이력 환자들은 장기간(예컨대, 6개월 내지 4년)에 걸쳐 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 위약 또는 비-약물 치료 또는 기타 약제로 치료된다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물로 치료했을 때 상이한 종류의 치료제에 비해 상기 기간 동안 신장 결석, 특히 칼슘, 혼합 칼슘 및 요산 결석의 수가 감소된 것이 보고되면, 신장 결석, 특히 칼슘, 혼합 칼슘 및 요산 결석 예방에서의 약제학적 조성물의 효능이 입증된다.

[0334] 실시예 15: 체중 및 체지방 감소

[0335] 하기 실시예는 체중 및 총 체지방 함량에 미치는 화학식 I.9의 화합물의 유익한 효과를 보여준다. 실험실 동물 사용에 관한 모든 실험 과정은 홈 오피스 지정 승인(Home Office Certificate of Designation) 하에 수행되었다. 화학식 I.9의 화합물이 체중 및 총 체지방 함량에 미치는 효과를 연구하기 위해 비만 동물 모델을 사용하였다. 이를 위해, 암컷 위스타 래트를 고지방식, 초콜릿 및 땅콩을 함유한 단순 카페테리아 먹이에 대략 24주 동안 노출시킴으로써 비만을 유도하였다. 비만을 유도한 후, 주어진 비히클(0.5% 수성 하이드록시에틸셀룰로오스)을 7일간 래트에 공급한 후, 비히클 또는 화학식 I.9의 화합물 3mg/kg 또는 10mg/kg을 28일간 1일 1회 경구 투여하였다. 연구 기간 동안 래트는 카페테리아 먹이로 유지되었다. 체중을 매일 모니터링하였고, 28일간의 치료 후 최종 체중이 도 4a에 기재되어 있다. 여기서, "Cpd A"는 3mg/kg 또는 10mg/kg 용량의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체(I.9)를 의미한다. 결과는 평균(기저선(1일째)에서 상이한 치료 그룹들의 체중들 사이의 차이에 대해 조절됨)±SEM(통계적 모델의 잔차로부터 산출됨)으로 표시된다(n = 10). 화학식 I.9의 화합물로 28일간 매일 경구 치료한 후, 비히클로 치료된 대조 그룹에 비해 체중 감소가 관찰되었다. 1일째의 체중을 공변인으로 이용한 공분산 분석에 의해 체중 데이터를 분석하였다. 비히클 대조물에 대한 P 값은 막대 위의 기호에 의해 명시된다(*, p<0.05). 자유롭게 먹이를 공급한 2개의 "Cpd A" 그룹에 대한 윌리엄 검정에 의해 비히클 대조 그룹으로부터의 다중 비교를 수행하였다. 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체(I.9)는 3mg/kg에서 체중을

4.1%로 감소시켰고, 10mg/kg에서 6.9%로 유의하게 감소시켰다.

[0336] 34일째 연구 종료시(33일째의 최종 치료 24시간 후), 모든 래트를 처사시키고, 방혈시키고, 다음의 조직들을 제거하였다: 간 꼬리엽, 췌장, 좌측 신장 및 한쪽 넙치근. 푸드스캔(FoodScan) NIR(근적외선) 고기 분석기(Foss UK)를 사용하여 신체 조성(체지방, 단백질 및 수분)을 측정하였다. 이 기기는 고기 중의 수분, 지방 및 단백질 분석을 위한 기준 방법으로서 AOAC(공식 분석 화학 협회) 승인을 받았다. 액체 질소에서 사체를 밀링하고, 밀링된 사체의 일부를 푸드스캔 분석기에서 분석하였다. 체지방 함량 측정 결과가 도 4b에 기재되어 있다. 여기서, "Cpd A"는 3mg/kg 또는 10mg/kg 용량의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체(I.9)를 의미한다. 화학식 I.9의 화합물로 33일간 매일 경구 치료한 후, 대조 그룹에 비해 체지방 함량 감소가 관찰되었다. 기저선(1일째)에서 처리 그룹들 사이의 체중 차이에 대해 평균(n = 9-10)을 조절하였다. 모든 동물들의 사체를 말단 혈액(less terminal bleed)(방혈), 췌장 및 간 꼬리엽 분석하고, 그룹당 4 내지 5마리의 동물은 추가로 좌측 신장 및 한쪽 넙치근을 제거하였다. 로버스트 회귀에 의해 통계적 분석을 수행하고, 1일째 체중을 공변인으로서 포함시켰다. 통계적 모델의 잔차로부터 평균의 표준 오차(SEM)를 산출하였다. 자유롭게 먹이를 공급한 "Cpd A" 동물들(3mg/kg 및 10mg/kg)에 대한 윌리엄 검정에 의해, 카페테리아 먹이가 공급된 비히클-치료 대조 그룹과의 비교를 수행하였다. 유의한 차이는 *p<0.05로 나타난다. 화학식 I.9의 화합물 10mg/kg으로 치료한 후의 총 체지방 함량(래트 1마리당 중량으로서 표시됨)은 비히클-치료된 동물에 비해 현저하게 더 낮았다.

[0337] 제형화 실시예

[0338] 당업계에서 공지된 방법들과 유사하게 수득될 수 있는 하기 제형화 실시예는 본 발명을 더욱 충분히 예시하기 위한 것이며 본 발명은 이들 실시예의 내용에 제한되지 않는다. "활성 물질"이란 용어는 본 발명에 따른 SGLT-2 억제제, 특히 화학식 I의 화합물, 예를 들면, 화학식 I.9의 화합물 또는 이의 결정 형태(I.9X)를 의미한다.

[0339] 약제학적 조성물 또는 투여형을 제조하기 전에 목적하는 입자 크기 분포를 수득하기 위해, 활성 약제학적 성분 또는 활성 물질, 즉 화학식 I.9의 화합물, 바람직하게는 결정 형태의 화합물(I.9.X)을 핀-밀 또는 제트-밀과 같은 적합한 밀로 밀링한다.

[0340] 본 발명에 따른 바람직한 활성 약제학적 성분에 대한 통상적 입자 크기 분포 값 X90, X50 및 X10의 예가 하기 표에 기재되어 있다.

[0341] 통상적 입자 크기 분포 결과

	활성 물질 배치 1	활성 물질 배치 2
X10	1.8 μ m	1.7 μ m
X50	18.9 μ m	12.1 μ m
X90	45.3 μ m	25.9 μ m

[0342] 실시예 1: 10ml당 활성 물질 50mg을 함유하는 건조 앰플

[0344] 조성:

[0345] 활성 물질 50.0mg

[0346] 만니톨 50.0mg

[0347] 주사용수 10.0ml가 되는 양

[0348] 제조:

[0349] 활성 물질과 만니톨을 물에 용해시킨다. 포장 후, 용액을 동결-건조시킨다. 즉시 사용되는 용액을 제조하기 위해, 생성물을 주사용수에 용해시킨다.

[0350] 실시예 2: 2ml당 활성 물질 25mg을 함유하는 건조 앰플

[0351] 조성:

[0352] 활성 물질 25.0mg

[0353] 만니톨 100.0mg

[0354] 주사용수 2.0ml가 되는 양

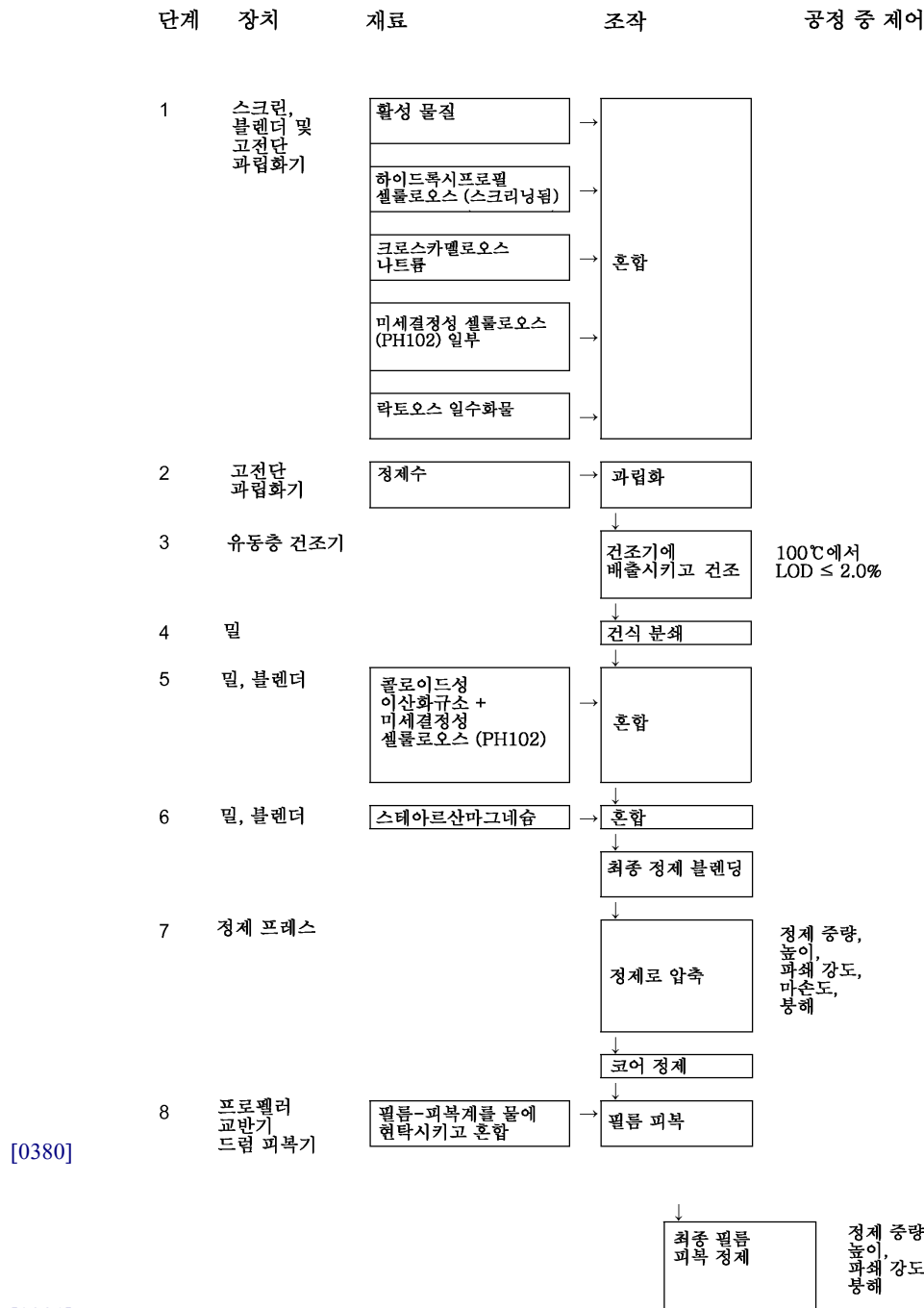
- [0355] 제조:
- [0356] 활성 물질과 만니톨을 물에 용해시킨다. 포장 후 용액을 동결-건조시킨다. 즉시 사용되는 용액을 제조하기 위해, 생성물을 주사용수에 용해시킨다.
- [0357] 실시예 3: 활성 물질 50mg을 함유하는 정제
- [0358] 조성:
- [0359] (1) 활성 물질 50.0mg
- [0360] (2) 만니톨 98.0mg
- [0361] (3) 메이즈(Maize) 전분 50.0mg
- [0362] (4) 폴리비닐피롤리돈 15.0mg
- [0363] (5) 스테아르산마그네슘 2.0mg
- [0364] 215.0mg
- [0365] 제조:
- [0366] (1), (2) 및 (3)을 함께 혼합하고, (4)의 수용액과 함께 과립화한다. (5)를 건조된 과립화 재료에 첨가한다. 이 혼합물로부터 이중평면이고 양쪽에 깎은 면이 있으며 한쪽에 분할 노치를 갖는 정제를 압축한다.
- [0367] 정제의 직경: 9mm.
- [0368] 실시예 4: 활성 물질 50mg을 함유하는 캡슐
- [0369] 조성:
- [0370] (1) 활성 물질 50.0mg
- [0371] (2) 건조된 메이즈 전분 58.0mg
- [0372] (3) 만니톨 50.0mg
- [0373] (4) 스테아르산마그네슘 2.0mg
- [0374] 160.0mg
- [0375] 제조:
- [0376] (1)을 (3)과 함께 분쇄한다. 이 분쇄물을 (2)와 (4)의 혼합물에 격렬하게 혼합하면서 첨가한다. 이 분말 혼합물을 캡슐 충전기에서 사이즈 3의 경질 젤라틴 캡슐로 충전시킨다.

[0377] 실시예 5: 활성 물질 2.5mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg을 함유하는 정제

활성 물질	2.5 mg 정제 1개당 mg	5 mg 정제 1개당 mg	10 mg 정제 1개당 mg	25 mg 정제 1개당 mg	50 mg 정제 1개당 mg
습윤 과립화물					
활성 물질	2.5000	5.000	10.00	25.00	50.00
락토오스 일수화	40.6250	81.250	162.50	113.00	226.00
미세결정성 셀룰로오스	12.5000	25.000	50.00	40.00	80.00
하이드록시프로필 셀룰로오스	1.8750	3.750	7.50	6.00	12.00
크로스카멜로오스 나트륨	1.2500	2.500	5.00	4.00	8.00
정제수	충분량	충분량	충분량	충분량	충분량
건조 첨가물					
미세결정성 셀룰로오스	3.1250	6.250	12.50	10.00	20.00
폴로이드성 이산화규소	0.3125	0.625	1.25	1.00	2.00
스테아르산마그네슘	0.3125	0.625	1.25	1.00	2.00
전체 코어	62.5000	125.000	250.00	200.00	400.00
필름 피복물					
필름 피복계	2.5000	4.000	7.00	6.00	9.00
정제수	충분량	충분량	충분량	충분량	충분량
총합	65.000	129.000	257.00	206.00	409.00

[0378]

[0379] 실시예 6: 정제의 제조 공정



[0380]

[0381]

[0382] 실시예 7: 기타 충전제를 함유하는 약제학적 조성물

[0383] 코포비돈을 주위 온도에서 정제수에 용해시켜 과립화 액체를 제조한다. 본 발명에 따른 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체, 만니톨, 프리젤라틴화 전분 및 옥수수 전분을 적합한 혼합기에서 블렌딩하여 예비-혼합물을 제조한다. 예비-혼합물을 과립화 액체로 습윤시킨 후 과립화한다. 습윤 과립을 적합한 체를 통해 체질한다. 과립을 유동층 건조기 내에서 약 60℃ 주입 공기 온도에서 1 내지 4%의 건조시 손실 값이 수득될 때까지 건조시킨다. 건조된 과립을 메쉬 크기 1.0mm의 체를 통해 체질한다.

[0384] 스테아르산마그네슘을 탈응집(delumping)을 위해 체에 통과시키고, 과립에 첨가한다. 이후, 적합한 블렌더에서 3분간 최종 블렌딩함으로써 최종 블렌드를 제조하고, 이것을 정제 코어로 압축시킨다.

[0385] 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 활석, 이산화티탄 및 산화철을 주위 온도에서 적합한 혼합기에서 정제수에 현탁시켜 피복 현탁액을 제조한다. 정제 코어를 피복 현탁액으로 중량 증가 약 3%로 피복시

켜 필름-피복된 정제를 제조한다. 다음의 제형 변형물들이 수득될 수 있다:

성분	mg / 정제	mg / 정제	mg / 정제	mg / 정제	mg / 정제
활성 물질	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
만니톨	133.4	130.9	125.9	110.9	221.8
프리젤라틴화 전분	18.0	18.0	18.0	18.0	36.0
메이즈 전분	18.0	18.0	18.0	18.0	36.0
코포비돈	5.4	5.4	5.4	5.4	10.8
스테아르산마그네슘	2.7	2.7	2.7	2.7	5.4
필름 피복물	5.0	5.0	5.0	5.0	10.0
총합	185.0	185.0	185.0	185.0	370.0

[0386]

[0387]

실시예 8: 기타 붕해제를 함유하는 약제학적 조성물

[0388]

코포비돈을 주위 온도에서 정제수에 용해시켜 과립화 액체를 제조한다. 본 발명에 따른 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체, 만니톨, 프리젤라틴화 전분 및 옥수수 전분을 적합한 혼합기에서 블렌딩하여 예비-혼합물을 제조한다. 예비-혼합물을 과립화 액체로 습윤시킨 후 과립화한다. 습윤 과립을 적합한 체를 통해 체질한다. 과립을 유동층 건조기 내에서 약 60°C 주입 공기 온도에서 1 내지 4%의 건조시 손실 값이 수득될 때까지 건조시킨다. 건조된 과립을 메쉬 크기 1.0mm의 체를 통해 체질한다.

[0389]

크로스포비돈을 건조된 과립에 첨가하고 5분간 혼합하여 주요 블렌드를 제조한다. 스테아르산마그네슘을 탈응집을 위해 체에 통과시키고, 주요 블렌드에 첨가한다. 이후, 적합한 블렌더에서 3분간 최종 블렌딩함으로써 최종 블렌드를 제조하고, 이것을 16kN의 압축력으로 8mm 원형 정제 코어로 압축시킨다.

[0390]

하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 활석, 이산화티탄 및 산화철을 주위 온도에서 적합한 혼합기에서 정제수에 현탁시켜 피복 현탁액을 제조한다. 정제 코어를 피복 현탁액으로 중량 증가 약 3%까지 피복시켜 필름-피복된 정제를 제조한다. 다음의 제형 변형물들이 수득될 수 있다:

성분	mg / 정제	mg / 정제	mg / 정제	mg / 정제	mg / 정제
활성 물질	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
만니톨	127.5	125.0	120.0	105.0	210.0
미세결정성 셀룰로오스	39.0	39.0	39.0	39.0	78.0
크로스포비돈	2.0	2.0	2.0	2.0	4.0
코포비돈	5.4	5.4	5.4	5.4	10.8
스테아르산마그네슘	3.6	3.6	3.6	3.6	7.2
필름 피복물	5.0	5.0	5.0	5.0	10.0
총합	185.0	185.0	185.0	185.0	370.0

[0391]

[0392]

정제 경도, 마손도, 함량 균일성, 붕해 시간 및 용출 특성들을 상술된 바와 같이 측정한다.

[0393]

실시예 9: 직접 압축 제형화

[0394]

1. 활성 성분, 미세결정성 셀룰로오스, 크로스카멜로오스 나트륨 및, 하이드록시프로필 셀룰로오스 또는 폴리에틸렌 글리콜 분말 중의 어느 하나를 20 메쉬 핸드 스크린을 통해 스크리닝한다.

[0395]

2. 상기 성분들을 고전단 혼합기에 가하고 2분간 혼합한다.

[0396]

3. 락토오스와 콜로이드성 이산화규소의 예비혼합물(약 1/1)을 제조한다.

[0397]

4. 예비혼합물을 20 메쉬 핸드 스크린을 통해 스크리닝하고, 혼합기에 가한다.

[0398]

5. 나머지 락토오스를 20 메쉬 핸드 스크린을 통해 스크리닝하고, 혼합기에 가한다.

[0399]

6. 혼합기 내의 성분들을 2분간 혼합한다.

[0400]

7. 스테아르산마그네슘을 30 메쉬 핸드 스크린을 통해 스크리닝하고, 혼합기에 가한다.

- [0401] 8. 1분 30초 동안 혼합하여 최종 블렌드를 수득한다.
- [0402] 9. 적합한 타정 프레스 상에서 최종 블렌드를 정제화한다.
- [0403] 10. 임의로 정제 코어를 필름 피복한다.

성분	mg / 정제	mg / 정제	mg / 정제	mg / 정제	mg / 정제
활성 물질	2.5000	5.000	10.00	25.0	50.0
락토오스 일수화물	43.7500	87.500	175.00	74.0	148.0
미세결정성 셀룰로오스	12.5000	25.000	50.00	80.0	160.0
폴리에틸렌 글리콜	-	-	-	10.0	20.0
크로스카멜로오스 나트륨	1.2500	2.500	5.00	8.0	16.0
하이드록시프로필 셀룰로오스	1.8750	3.750	7.50	-	-
콜로이드성 이산화규소	0.3125	0.625	1.25	1.0	2.0
스테아르산마그네슘	0.3125	0.625	1.25	2.0	4.0
필름 피복물	2.5000	4.000	7.00	6.00	9.00
정제수	충분량	충분량	충분량	충분량	충분량
총합	65.000	129.000	257.00	206.00	409.00

- [0404]
- [0405] 실시예 10: 활성 물질 0.5mg, 5mg, 25mg, 100mg을 함유하는 정제

활성 물질	0.5 mg 정제 1개당 mg	5 mg 정제 1개당 mg	25 mg 정제 1개당 mg	100 mg 정제 1개당 mg
습윤 과립화물				
활성 물질	2.5000	5.000	25.00	100.00
락토오스 일수화물	60.00	55.00	42.00	168.00
미세결정성 셀룰로오스	20.00	20.00	38.00	152.00
하이드록시프로필 셀룰로오스	5.00	5.00	7.50	30.00
크로스카멜로오스 나트륨	4.00	4.00	6.00	24.00
정제수	충분량	충분량	충분량	충분량
건조 첨가물				
미세결정성 셀룰로오스	10.00	10.00	30.00	120.00
콜로이드성 이산화규소	--	0.50	0.75	3.00
스테아르산마그네슘	0.50	0.50	0.75	3.00
총합	100.00	100.00	150.00	600.00

- [0406]
- [0407] 활성 물질, 예를 들면, 화학식 I.9의 화합물, 바람직하게는 결정 형태의 화합물(I.9X), 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 크로스카멜로오스 나트륨을 블렌더에서 혼합한다. 이 예비혼합물을 락토오스 일수화물 및 미세결정성 셀룰로오스 일부와 함께 혼합한다. 수득된 블렌드를 정제수와 함께 과립화한다. 필요에 따라, 사용된 배치 크기 및 장치에 따라, 개별 정제 배치를 위한 복수개의 과립화 하위부분들을 제조할 수 있다.
- [0408] 과립화물을 건조기 트레이 상에 배출시키고 건조시킨다. 이후, 과립화물을 밀링한다. 나머지 미세결정성 셀룰로오스를 밀링된 과립화물에 첨가하고(0.5mg을 제외한 모든 농도에 대해 콜로이드성 이산화규소와의 예비혼합물로서), 혼합한다. 스테아르산마그네슘을 블렌드 일부와 예비혼합하고, 나머지 과립화물 중에서 스크리닝하고, 혼합한다.
- [0409] 최종 정제 블렌드를 정제 프레스를 사용하여 정제로 압축시킨다. 후처리된 정제를 적합한 용기 밀폐 장치를 사

용하여 포장한다.

[0410] 실시예 11: 활성 물질 1mg, 5mg, 25mg을 함유하는 정제

활성 물질	1 mg 정제 1개당 mg	5 mg 정제 1개당 mg	25 mg 정제 1개당 mg
습윤 과립화물			
활성 물질	1.00	5.00	25.00
락토오스 일수화물	63.00	59.00	39.00
미세결정성 셀룰로오스	20.00	20.00	20.00
하이드록시프로필 셀룰로오스	3.00	3.00	3.00
크로스카멜로오스 나트륨	2.00	2.00	2.00
정제수	충분량	충분량	q.s.
건조 첨가물			
미세결정성 셀룰로오스	10.00	10.00	10.00
콜로이드성 이산화규소	0.50	0.50	0.50
스테아르산마그네슘	0.50	0.50	0.50
총합	100.00	100.00	100.00

[0411]

[0412]

활성 물질, 예를 들면, 화학식 I.9의 화합물, 바람직하게는 결정 형태의 화합물(I.9X)을 스크린에 통과시키고, 블렌더 또는 고전단 과립화기에 가한다. 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 크로스카멜로오스 나트륨을 스크린에 통과시키고 약물 물질에 첨가하고 혼합한다. 과립내(intra-granular) 부분의 미세결정성 셀룰로오스를 고전단 과립화기 내에서 스크린에 통과시키고, 약물 물질 예비혼합물과 혼합한다. 이후, 과립화기 내에서 재료를 스크린에 통과시키고 혼합함에 의해 락토오스를 가한다. 수득된 블렌드를 정제수와 함께 과립화한다. 더 큰 बै치를 위해, 필요에 따라, 사용된 बै치 크기 및 장치에 따라, 개별 정제 बै치를 위한 복수개의 과립화 하위부분들을 제조할 수 있다.

[0413]

과립화물을 건조기 트레이 상에 배출시키고 건조시킨다. 이후, 과립화물을 블렌더 내에서 밀에 통과시킨다. 콜로이드성 이산화규소를 과립외(extra-granular) 미세결정성 셀룰로오스 일부와 함께 예비혼합한다. 이 예비혼합물을 블렌더 내에서 밀에 통과시킨 후, 나머지 과립외 미세결정성 셀룰로오스를 밀링된 과립화물과 혼합한다. 스테아르산마그네슘을 블렌드 일부와 예비혼합하고, 나머지 과립화물 중에서 밀에 통과시키고, 혼합한다. 최종 정제 블렌드를 정제 프레스를 사용하여 정제로 압축시킨다. 후처리된 정제를 적합한 용기 밀폐 장치를 사용하여 포장한다.

[0414]

약제학적 조성물 및 약제학적 투여형의 특성들에 관한 시험 실시예

[0415]

1. 붕해 시험

[0416]

붕해 시험은 USP31-NF26 S2, 제701장(붕해)에 기술된 바와 같이 수행하였다.

[0417]

2. 용출 시험

[0418]

표준 용출 시험은 USP31-NF26 S2, 제711장(용출)에 기술되어 있다. 50rpm의 교반 속도를 갖는 패들 방법(장치 2)을 사용하였다. 용출 매질은 온도 37℃의 0.05M 인산칼륨 완충액(pH 6.8) 900ml였다. 10, 15, 20, 30 및 45분 후 시료를 채취하였다. HPLC를 통해 시료를 분석하였다.

[0419]

3. 레이저 회절에 의한 입자 크기 분포 측정

[0420]

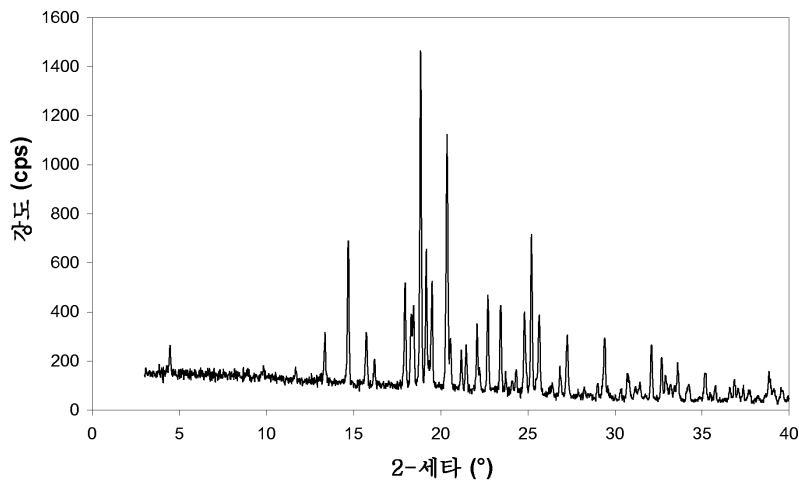
입자 크기 분포 측정은, 예컨대 광 산란 또는 레이저 회절 기술을 통해 수행하였다. 입자 크기를 측정하기 위해 분말을 예컨대 분산 유닛에 의해 레이저 회절 분광계에 공급하였다. 시험 방법을 아래에 상세히 기술한다:

- [0421] 장치: 레이저 회절 분광계 Sympatec HELOS 입도 분석기
- [0422] 렌즈: R31 (0.5/0.9 μ m 내지 175 μ m)
- [0423] 시료 분산 유닛: 건식 분산기 RODOS/M
- [0424] 진공: Nilfisk
- [0425] 공급기: ASPIROS
- [0426] 공급 속도: 60.00 mm/s
- [0427] 일차 압력: 2.00 bar
- [0428] 주입기 억제: 최대화 (mbar)²
- [0429] 표준 측정: 10 초
- [0430] 주기 시간: 100 msec
- [0431] 촉발 조건: 광학 농도 \geq 1% 후 0.0초 개시가 항상 유효함.
- [0432] 광학 농도 \leq 1% 5.0초 후 또는 30초 실시간 후에 중지
- [0433] 광학 농도: 대략 3 내지 12% 범위
- [0434] 평가: HRLD
- [0435] 시료 크기: 대략 100mg
- [0436] 측정 회수: 2 (이중)
- [0437] 제조업자의 추천에 따라 및 제조업자 제공 소프트웨어를 사용하여 장치를 설정한다. 시료 일부를 취하기 전에 시료 용기를 잘 혼합하고 흔들어서 표본 시료가 시험되는 것을 보장한다. 스파출라를 사용하여 대략 100mg의 시료를 ASPIROS 유리 바이알에 투입함으로써 이중 시료를 제조하고, 바이알을 마개로 막는다. 마개로 막힌 바이알을 공급기에 넣는다.
- [0438] 4. 정제 경도 및 마손도
- [0439] 정제 경도 및 마손도 시험은 USP31-NF26 S2, 제1217장(정제 과단력)에 기술된 바와 같이 수행하였다.

도면

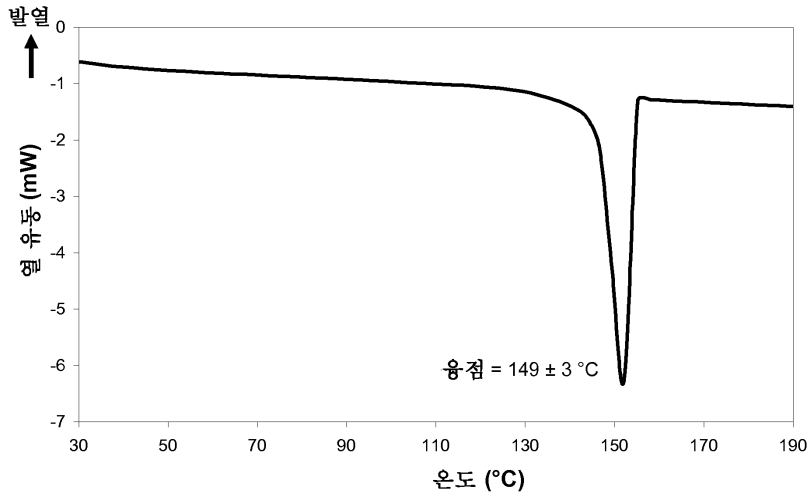
도면1

결정 형태의 X-선 분말 회절 패턴

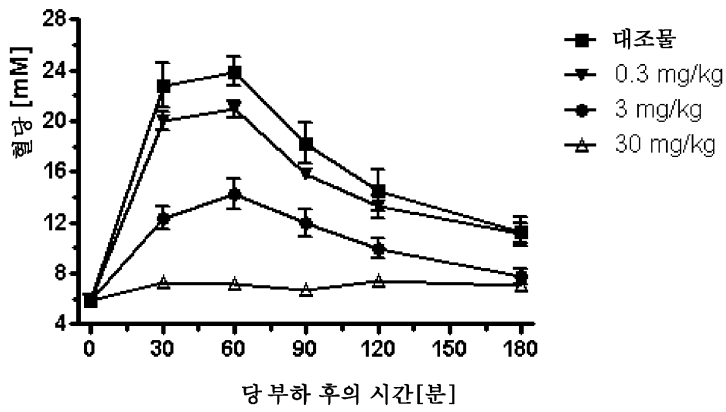


도면2

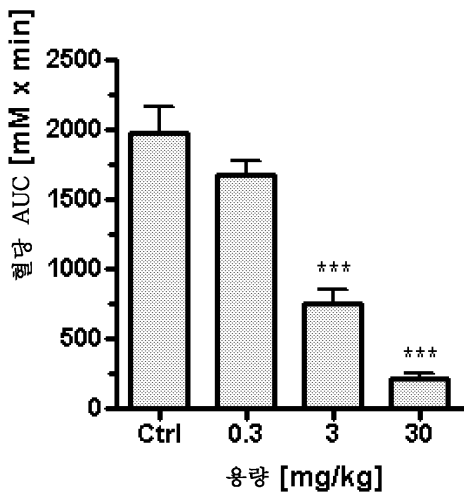
결정 형태의 DSC 및 TG 다이어그램



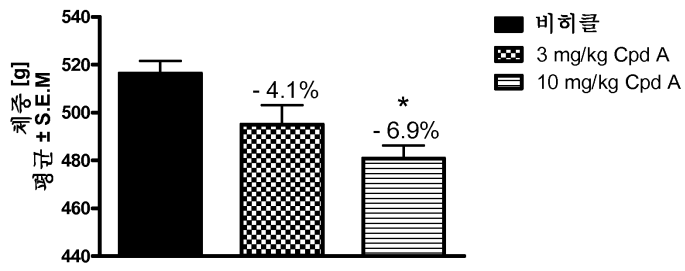
도면3a



도면3b



도면4a



도면4b

