



등록특허 10-2104384



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년04월27일

(11) 등록번호 10-2104384

(24) 등록일자 2020년04월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/733 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/64 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7017070

(22) 출원일자(국제) 2012년11월23일

심사청구일자 2017년07월12일

(85) 번역문제출일자 2014년06월20일

(65) 공개번호 10-2015-0002575

(43) 공개일자 2015년01월07일

(86) 국제출원번호 PCT/AU2012/001442

(87) 국제공개번호 WO 2013/075172

국제공개일자 2013년05월30일

(30) 우선권주장

2011904887 2011년11월23일 오스트레일리아(AU)

2012902723 2012년06월27일 오스트레일리아(AU)

(56) 선행기술조사문헌

US20090214511 A1*

JP2008500955 A*

Journal of Endocrinology. 2005. Vol.185,

pp.457-465.*

CN1861173 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

오즈스타 테라피우티스 피티와이 엘티디

호주 뉴 싸우스 웨일즈 2060 웨버튼 웨버튼 애비뉴 10/2

(72) 발명자

고르가니, 닉 나세르

오스트레일리아 뉴 사우스 웨일스 2155 보몬트 힐즈 피닉스 애비뉴 랏 1202

(74) 대리인

특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 26 항

심사관 : 허명숙

(54) 발명의 명칭 개선된 상승작용성 항-당뇨병성 조성물

(57) 요 약

본 발명은, 당뇨병 및/또는 고혈당증의 치료에서 효과적인 개선된 상승작용성 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 제2형 당뇨병(T2DM)의 치료에서 사용된, 약 25 이하의 정의된 중합도(DP)를 갖는 이눌린 조제물 및 술포닐우레아 및/또는 술폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질을 포함하는 상승작용성 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물은 또한, 술포닐우레아 및/또는 술폰아미드 화합물(및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질, 또는 이들의 조합)으로서 치료된 피검자에게 부작용 또는 증상을 예방하거나 완화시키기 위해 사용되고, 상기 부작용은 저혈당증, 위장 장애, 피로, 체중 증가 및 포만감을 포함한다.

명세서

청구범위

청구항 1

당뇨병의 치료를 위한, 25 이하의 중합도(Degree of Polymerization)를 갖는 이눌린; 및 항-당뇨병성 치료제인 술포닐우레아 또는 술폰아미드, 또는 이들의 조합을 포함하는, 개선된 상승작용성 조성물(Improved synergistic composition).

청구항 2

제1항에 있어서,

이눌린은 2 내지 23의 범위에서의 DP를 갖는 것인, 개선된 상승작용성 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

이눌린은 2 내지 10의 범위에서의 DP를 갖는 것인, 개선된 상승작용성 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

이눌린은 2 내지 5의 범위에서의 DP를 포함하는 것인, 개선된 상승작용성 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

이눌린은 F-F, F-F-F, F-F-F-F 및 F-F-F-F-F 중 하나 이상을 포함하고, 상기 F는 프럭토오스 부위(fructose moiety)를 나타내는 것인, 개선된 상승작용성 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 술포닐우레아는, 글리클라자이드(Gliclazide), 글리속세페이드(Glisoxepide), 글리벤클라마이드(Glibenclamide), 글리피지드(Glipizide), 글리보르누리드(Glibornuride), 글리메피리드(Glimepiride), 글리퀴돈(Gliquidone), 글리클로페리미드(Glyclopriamide), 톨라자미드(Tolazamide), 톨부타미드(Tolbutamide), 클로르프로파미드(Chlorpropamide), 메타헥사미드(Metahexamide), 카르부타미드(Carbutamide), 아세토헥사미드(Acetohexamide) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이거나, 상기 술폰아미드는, 술파메톡사졸(sulfamethoxazole), 술퍼소미딘(sulfisomidine), 술파세타미드(sulfacetamide), 술파독신(sulfadoxine), 디클로르펜아미드(dichlorphenamide)(DCP) 및 도르зол라미드(dorzolamide)로부터 선택된 것인, 개선된 상승작용성 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물은 하나 이상의 부형제를 포함하고, 상기 하나 이상의 부형제 중 적어도 하나는 이눌린인 것인, 개선된 상승작용성 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물은 이눌린; 및 항-당뇨병성 치료제인 술포닐우레아 또는 술폰아미드, 또는 이들의 조합으로 이루어진 것인, 개선된 상승작용성 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물은 단위 투여 형태인 것인(the composition is in unit dosage form), 개선된 상승작용성 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 단위 투여 형태는 정제 또는 캡슐인 것인, 개선된 상승작용성 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 정제 또는 캡슐은 5 mg 내지 50 g의 이눌린, 또는 100 mg 내지 5000 mg의 이눌린 및 0.5 mg 내지 2000 mg, 또는 1 mg 내지 15 mg의 술포닐우레아 또는 술폰아미드, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 개선된 상승작용성 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 정제 또는 캡슐은, 500 mg 내지 2000 mg의 이눌린 및 1 mg 내지 500 mg의 술포닐우레아 또는 술폰아미드, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 개선된 상승작용성 조성물.

청구항 13

당뇨병의 예방학적 또는 치료학적 치료를 위한 이눌린을 포함하는 조성물로서,

상기 이눌린은 25 이하의 DP를 가지며, 상기 조성물은 항-당뇨병성 치료제인 술포닐우레아 또는 술폰아미드, 또는 이들의 조합과 함께 투여되는 것인, 조성물.

청구항 14

당뇨병의 치료에서 항-당뇨병성 치료제인 술포닐우레아 또는 술폰아미드, 또는 이들의 조합의 효능을 개선하기 위한 이눌린을 포함하는 조성물로서, 상기 이눌린은 25 이하의 DP를 갖는, 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 개선된 효능은, 술포닐우레아 또는 술폰아미드, 또는 이들의 조합의 투여량의 감소(reduction)를 초래하는 것인, 조성물.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

당뇨병은 제2형 당뇨병인 것인, 조성물.

청구항 17

고혈당증(hyperglycemia)의 치료를 위한 이눌린을 포함하는 조성물로서, 상기 이눌린은 25 이하의 DP를 가지고, 상기 조성물은 항-당뇨병성 치료제인 술포닐우레아 또는 술폰아미드, 또는 이들의 조합과 함께 투여되고, 상기 조성물은 혈당 농도를 감소시키거나, 조절하거나 정상화하기 위해, 충분한 시간 및 양으로 투여되는 것인, 조성물.

청구항 18

당뇨병과 관련된, 항-당뇨병성 치료제인 술포닐우레아 또는 술폰아미드, 또는 이들의 조합으로의 치료의 결과로서 부작용 또는 증상의 확장을 예방하거나 완화하기 위한 이눌린을 포함하는 조성물로서, 상기 이눌린은 25 이하의 DP를 가지고, 상기 조성물은 부작용 또는 증상을 예방하거나 완화시키기 위해 충분한 시간 및 양으로 투여되는 것인, 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서,

술포닐우레아 또는 술폰아미드, 또는 이들의 조합으로의 치료의 결과로서 상기 부작용은, 저혈당증(hypoglycaemia), 위장 장애(gastrointestinal disturbance), 피로, 체중 증가, 감미된 음식을 먹는 것에 대한 소망(wishing to eat sweetened food) 및 포만감(satiety), 저조한 기분(low mood) 또는 운동에 대한 욕구의 결여(lack of a desire to exercise)인 것인, 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서,

상기 증상은, 심장 또는 혈관 질병, 신경 손상, 신장 손상, 눈 손상, 발 손상, 피부 또는 입 증상, 낮은 골밀도 또는 알츠하이머 질병인 것인, 조성물.

청구항 21

제13항 내지 제15항 및 제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

이눌린은 2 내지 23의 범위에서의 DP를 갖는 것인, 조성물.

청구항 22

제13항 내지 제15항 및 제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,
이눌린은 2 내지 10의 범위에서의 DP를 갖는 것인, 조성물.

청구항 23

제13항 내지 제15항 및 제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,
이눌린은 2 내지 5의 범위에서의 DP를 포함하는 것인, 조성물.

청구항 24

제13항 내지 제15항 및 제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,
이눌린은 F-F, F-F-F, F-F-F-F 및 F-F-F-F-F 중 하나 이상을 포함하고, 상기 F는 프력토오스 부위를 나타내는 것인, 조성물.

청구항 25

당뇨병의 예방학적 또는 치료학적 치료를 위한 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 개선된 상승 작용성 조성물.

청구항 26

제13항 내지 제15항 및 제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,
이눌린은, 술포닐우레아 또는 술폰아미드 또는, 이들의 조합과 동시에 또는 어떠한 순서에 따라, 연속적으로 투여되는 것인, 조성물.

청구항 27

삭제

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은, 당뇨병 및/또는 고혈당증의 치료에 효과적인 개선된 상승작용성 조성물(improved synergistic compositions)에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 제2형 당뇨병(Type-2 Diabetes Mellitus, T2DM)의 치료에서 사용되는, 정의된 중합도 (DP) 특성을 갖는 이눌린 조제물(inulin preparations with defined degree of polymerisation (DP) characteristics) 및 술포닐우레아 및/또는 술폰아미드 및 이의 유도체 및/또는 이의 대사물질을 포함하는 상승작용성 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 명세서 전체에 걸쳐 선행 기술의 어떠한 논의는, 이러한 선행 기술이 본 분야에서 통상의 일반적인 지식의 일부를 형성하거나 또는 널리 알려져 있음을 인정하는 것으로서 고려되지 않아야 한다.

[0003] PCT/AU2011/000622에 기재된 이전의 연구는, 이눌린 및 술포닐우레아의 조합이 제2형 당뇨병(T2DM)을 갖는 환자

에게 그 중에서도 공복 혈당 (FBG) 레벨을 낮추는 상승 작용으로서 작용함을 처음으로 입증하였다. 시너지는, 이러한 연구에서 그 밖의 조사된 항-당뇨병성 치료보다는-술포닐우레아-클래스의 화합물로 한정되는 것으로 나타났다.

[0004] 이눌린의 조제물(Preparations of inulin)은 이질적(heterogeneous)일 수도 있고, 중합도(DP)에 대하여 매우 현저하게 다양할 수도 있다. 천연의 수크로스와 출발하여, 이눌린은, 상기 수크로스에 따라 상이한 DP 범위[예를 들어, 상이한 천연원(natural sources)을 위해 최소 2 내지 약 60의 범위에서의 DP]를 가질 것이다. 2 내지 약 10의 범위에서 DP를 갖는 이눌린은 또한, 프럭토-올리고당(fructo-oligosaccharides, FOS) 및 올리고프록토스(oligofructose, OF)로서 언급된다. 천연원으로부터의 이눌린의 추출 및 프로세싱은, 상기 DP 범위에서 넓어질 뿐만 아니라 DP에서 이러한 변화에 추가적으로 기여할 것이고, 및/또는 보다 낮은 DP 수치로 향하는 상기 범위를 기울게 할 것이다(Extraction and processing of inulin from natural sources will further contribute to this variation in DP as well as broadening the DP range and/or bias the range towards lower DP values). 예상보다 일찍 출판된 연구의 어떠한 것도, 이러한 파라미터가 어떻게 T2DM의 치료에서 술포닐우레아와 함께 동반 상승효과에 영향을 미칠 수도 있고, 이눌린에 대한 상기 유용한 DP 범위에 대한 어떠한 암시도 제공하지 않았다.

[0005] 따라서, 보다 효과적이고, 예측가능한 혈당 레벨 조절, 및 개선된 투여량 요법(improved dosing regimes)을 갖는, 보다 나은 정의된 및 개선된 상승작용성 이눌린-술포닐우레아 조성물에 대한 필요가 있다.

[0006] 선행 기술 치료의 적어도 하나의 단점을 극복하거나 완화하거나, 유용한 대안(useful alternative)을 제공하는 것이 본 발명의 목적이다.

발명의 내용

발명의 요약

[0008] 첫 번째 측면에 따라, 본 발명은, 당뇨병의 치료를 위한, 약 25 이하의 중합도를 갖는 이눌린 및 술포닐우레아 및/또는 술폰아미드 및/또는 이의 유도체(derivatives) 및/또는 대사물질(metabolites), 또는 이들의 조합을 포함하는 개선된 상승작용성 조성물을 제공한다.

[0009] 술포닐우레아의 유도체 또는 대사물질은 본 발명에서 사용을 위해 고려되고, 이러한 유도체/대사물질은 혈당 레벨을 변화시키는 활성 효과(active effect)를 갖는다. 이에 따라서, 본원의 "술포닐우레아"의 어떠한 언급은 이러한 유도체 또는 대사물질을 또한 포함할 수도 있다.

[0010] 바람직하게, 상기 이눌린 조제물(inulin preparation)은, 약 25 이하의 DP, 보다 바람직하게 약 2 내지 약 23의 범위, 보다 바람직하게 약 2 내지 약 10 또는 3 내지 10을 가질 것이고, 약 2 내지 약 5 또는 약 3 내지 약 5의 범위에서 DP의 중요한 비율을 갖는 이눌린 조제물이 보다 바람직하다. F2 내지 F5[즉, F2 = β 1-2 연결을 통해 부착된 2 개의 프럭토스 모이어티(2 fructose moieties), F4 = 4 개의 프럭토스 모이어티 등]의 현저한 비율을 포함하는 이눌린 조제물이 크게 바람직하다.

[0011] 상기 술포닐우레아는, 글리클라자이드(Gliclazide), 글리속세페이드(Glisoxepide), 글리벤클라마이드(Glibenclamide)[글리부리(Glyburide)로서 또한 알려짐], 글리피지드(Glipizide), 글리메피리드(Glimepiride), 글리퀴돈(Gliquidone), 글리클로파리미드(Glyclopypyrimide), 글리보르누리드(Glibornuride), 톨라자미드(Tolazamide), 톨부타미드(Tolbutamide), 클로르프로파미드(Chlorpropamide), 아세토헥사미드(Acetohexamide), 카르부타미드(Carbutamide), 메타헥사미드(Metahexamide), 이의 유도체 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수도 있다.

[0012] 술포닐우레아와 화학적으로 유사하고, 혈당 레벨을 변경하는 효과를 갖는 술폰아미드가 또한 포함되고, 이의 유도체가 또한 사용될 수도 있다. 이러한 술폰아미드는, 예를 들어, 이로 제한되지 않는, 술파메톡사졸(sulfamethoxazole), 술피소미딘(sulfisomidine)[술파이소이미딘(sulfaisodimidine)으로서 알려짐], 술파세타미드(sulfacetamide), 술파독신(sulfadoxine), 디클로르펜아미드(dichlorphenamide)(DCP) 및 도르졸라미드(dorzolamide)와 같은, 항생물질 술폰아미드(antibiotic sulfonamides)를 포함한다.

- [0013] 본원 발명의 개선된 상승작용성 조성물은 하나 이상의 부형제를 포함할 수도 있고, 상기 하나 이상의 부형제 중 적어도 하나는 이눌린이다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 상기 조성물은 상기 단독 부형제로서(as the sole excipient) 이눌린을 포함한다.
- [0014] 바람직하게, 본 발명의 조성물은, 정제, 캡슐 등과 같은 단위 투여 형태인 것이다. 이러한 단위 투여 형태는 약 5 mg 내지 약 50 grams의 이눌린을 함유할 수도 있다. 하나의 예에서, 상기 단위 투여는 약 5 내지 100 mg의 이눌린을 포함한다. 또 다른 예에서, 상기 단위 투여는 약 100 내지 500 mg의 이눌린을 포함한다. 또 다른 예에서, 상기 단위 투여는 약 500 내지 1000 mg의 이눌린을 포함한다. 또 다른 예에서, 상기 단위 투여는 약 1000 내지 약 2000 mg의 이눌린을 포함한다. 또 다른 예에서, 상기 단위 투여는 약 2000 내지 약 3000 mg의 이눌린을 포함한다. 또 다른 예에서, 상기 단위 투여는 약 3000 내지 약 4000 mg의 이눌린을 포함한다. 또 다른 예에서, 상기 단위 투여는 약 4000 내지 약 5000 mg의 이눌린을 포함한다. 또 다른 예에서, 상기 단위 투여는 약 5000 mg 내지 약 1 g의 이눌린을 포함한다. 또 다른 예에서, 상기 단위 투여는 약 1 g 내지 약 2 g의 이눌린을 포함한다. 또 다른 예에서, 상기 단위 투여는 약 2 g 내지 약 4 g의 이눌린을 포함한다. 또 다른 예에서, 상기 단위 투여는 약 4 g 내지 약 8 g의 이눌린을 포함한다. 또 다른 예에서, 상기 단위 투여는 약 8 g 내지 약 10 g의 이눌린을 포함한다. 또 다른 예에서, 상기 단위 투여는 약 10 g 내지 약 15 g의 이눌린을 포함한다. 또 다른 예에서, 상기 단위 투여는 약 15 g 내지 약 20 g의 이눌린을 포함한다. 또 다른 예에서, 상기 단위 투여는 약 20 g 내지 약 30 g의 이눌린을 포함한다. 또 다른 예에서, 상기 단위 투여는 약 30 g 내지 약 40 g의 이눌린을 포함한다. 또 다른 예에서, 상기 단위 투여는 약 40 g 내지 약 50 g의 이눌린을 포함한다.
- [0015] 상기 단위 투여 형태의 이눌린은, 동일한 단위 투여량(the same unit dosage form) 형태에서 함께, 또는 분리된 단위 투여량 형태로, 술포닐우레아 및/또는 술폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질, 또는 이들의 조합과 함께 결합될 수도 있고, 상기 술포닐우레아, 및/또는 술폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질의 양은, 약 0.5 mg 내지 약 2000 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 2 mg, 또는 약 2.5 mg 내지 약 5.0 mg, 또는 약 5 mg 내지 약 10 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 20 mg, 또는 약 20 mg 내지 약 30 mg, 또는 약 30 mg 내지 약 40 mg, 또는 약 40 mg 내지 약 50 mg, 또는 약 50 mg 내지 약 60 mg, 또는 약 60 mg 내지 약 70 mg, 또는 약 70 mg 내지 약 80 mg, 또는 약 80 mg 내지 약 90 mg, 또는 약 90 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 250 mg, 또는 약 250 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 1000 mg 내지 약 1500 mg, 또는 약 1500 mg 내지 약 2000 mg이다.
- [0016] 바람직하게, 상기 단위 투여 형태는, 약 500 mg 내지 약 2000 mg의 이눌린 및 약 1 mg 내지 약 30 mg의 술포닐우레아 및/또는 술폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질, 또는 이들의 조합을 포함할 것이다. 일반적으로, 단위 투여 형태는, 10 mg 내지 20 mg의 술포닐우레아 및/또는 술폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대상물질, 또는 이들의 조합 및 약 500 mg 이눌린을 포함할 것이다. 궁극적으로, 술포닐우레아의 함량은, 술포닐우레아 및/또는 술폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질의 타입, 또는 사용된 이들의 조합 및 환자의 증상의 효과적인 치료를 위해 일반적으로 사용된 양에 따라 달라질 것이다. 이는 당뇨병 환자를 다루는 의사에 의해 이해될 것이고 널리 공지되어 있다.
- [0017] 두 번째 측면에 따라, 본 발명은, 약 25 이하의 DP를 갖는 이눌린 및 술포닐우레아 또는 이의 유도체, 또는 술폰아미드 또는 이의 유도체 및/또는 대사물질을 포함하는 조성물의 이러한 치료를 필요로 하는 피검자에게 투여하는 것을 포함하는 당뇨병의 예방학적 또는 치료학적 치료의 방법을 제공한다.
- [0018] 세 번째 측면에 따라, 본 발명은, 혈당 농도를 감소하거나, 조절하거나 정상화하기 위해, 충분한 시간 및 양으로, 약 25 이하의 DP를 갖는 이눌린 및 술포닐우레아 및/또는 술폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대상물질, 또는 이들의 조합의 이러한 치료를 필요로 하는 피검자에게 투여하는 것을 포함하는, 고혈당증(hyperglycemia)을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0019] 바람직하게, 상기 당뇨병은 제2형 당뇨병(T2DM)이다.
- [0020] 네 번째 양상에 따라, 본 발명은, 부작용 또는 증상을 예방하거나 완화시키기 위해 충분한 시간 및 양으로, 약 25 이하의 DP를 갖는 이눌린의 이러한 치료를 필요로 하는 피검자에게 투여하는 것을 포함하는, 술포닐우레아 및/또는 술폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질, 또는 이들의 조합으로 치료된 피검자에게 부작용 또는 증상을 완화시키거나 또는 부작용 또는 증상의 확장을 예방하는 방법을 제공하고, 상기 부작용 또는 증상

은, 술포닐우레아 및/또는 숀폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질, 또는 이들의 조합으로의 치료의 결과로서 발생하거나 또는 악화된다.

[0021] 상기 부작용 또는 증상은, 저혈당증(hypoglycaemia), 위장 장애(gastrointestinal disturbance), 피로, 체중 증가, 저조한 기분(low mood), 운동에 대한 욕구의 결여(lack of a desire to exercise), 포만감에서의 부정적인 변화(negative changes in satiety) 및 감미된 음식을 먹는 것에 대한 증가된 욕망(elevated desire to eat sweetened food) 또는 당뇨병과 관련된 증상으로부터 선택될 수도 있다. 이러한 증상은, 심장 및 혈관 질병, 심장 및 혈관 질병, 신경 손상, 신장 손상, 눈 손상, 발 손상, 피부 및 입 증상, 낮은 골밀도 및 알츠하이머 질병을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0022] 다섯 번째 측면에 따라, 본 발명은, 약 25 이하의 DP를 갖는 이눌린을 피검자에게 투여하는 것을 포함하는, 술포닐우레아 항-당뇨병성 치료를 받은 상기 피검자에게 당뇨병의 술포닐우레아 치료의 효능을 개선하는 방법을 제공한다. 술포닐우레아의 효능에서의 개선은, 환자에 투여되는 술포닐우레아의 정상 투여량이 감소될 수도 있음을 의미한다(The improvement in efficacy of sulfonylurea action means that the normal dosage of a sulfonylurea administered to a patient may be reduced).

[0023] 이러한 측면에서, 상기 처치(treatment)/치료는, 술포닐우레아의 우레아, 및/또는 숀폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질, 또는 이들의 조합의 사용을 포함할 수도 있다.

[0024] 본 발명에 따라 치료된 상기 피검자/환자는, 이러한 치료를 필요로 하는 어떠한 인간 또는 포유동물 피검자일 수도 있다. 포유동물 피검자/환자는, 유인원, 고릴라, 캠팬지, 멸종위기종, 가축, 예를 들어, 소, 돼지, 말, 및 애완동물(companion animal), 예를 들어, 개 및 고양이를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0025] 바람직하게, 이눌린은, 약 2 내지 약 23, 보다 바람직하게 약 2 내지 약 10 및 보다 더 바람직하게 약 2 내지 약 5의 범위에서의 DP를 갖는다. F2 내지 F5 또는 F3 내지 F5를 포함하는 이눌린이 가장 바람직하다.

[0026] 이눌린은, 술포닐우레아 및/또는 숀폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질과 함께, 동시에 또는 어떠한 순서에 따라, 연속적으로 투여될 수도 있다. 투여의 바람직한 경로는 경구(oral)이다.

[0027] 통상적으로, 이눌린은, 하루 식사 또는 음료에서 식이 보충물(dietary supplement)(예를 들어, 측정된 봉지로서의 파우더 또는 과립 형태)로서 투여될 수도 있다. 이눌린은, 씹는 과자(chews), 바(bars), 음료, 검(gums), 비스킷, 사탕과자, 빵 등과 같은, 첨가된 또는 제형화된 음식 형태로서 투여될 수도 있다. 그러나, 이눌린이, 복용량의 보다 나은 조절 및 환자의 요구(patient compliance)를 위한, 알약, 정제, 당의정(caplets), 타프슐(tapsules) 또는 캡슐과 같은 약학적 단위 투여 형태로 투여되는 것이 바람직하다.

[0028] 본원의 어떠한 방법으로 기재된 바와 같은 이눌린의 양은, 약 5 mg 내지 약 50 grams의 이눌린, 또는 약 5 내지 100 mg의 이눌린, 또는 약 5 내지 100 mg의 이눌린, 또는 약 100 내지 500 mg의 이눌린, 또는 약 500 내지 약 1000 mg의 이눌린, 또는 약 1000 내지 약 2000 mg의 이눌린, 또는 약 2000 내지 약 3000 mg의 이눌린, 또는 약 3000 내지 약 4000 mg의 이눌린, 또는 약 4000 내지 약 5000 mg의 이눌린, 또는 약 5000 mg 내지 약 1 g의 이눌린, 또는 약 1 g 내지 약 2 g의 이눌린, 또는 약 2 g 내지 약 4 g의 이눌린, 또는 약 4 g 내지 약 8 g의 이눌린, 또는 약 8 g 내지 약 10 g의 이눌린, 또는 약 10 g 내지 약 15 g의 이눌린, 또는 약 15 g 내지 약 20 g의 이눌린, 또는 약 20 g 내지 약 30 g의 이눌린, 또는 약 30 g 내지 약 40 g의 이눌린, 또는 약 40 g 내지 약 50 g의 이눌린을 함유할 수도 있다.

[0029] 투여된 이눌린의 양은, 둘 다 함께 또는 분리하여 술포닐우레아, 및/또는 숀폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질, 또는 이들의 조합과 함께 결합될 수도 있고, 술포닐우레아, 및/또는 숀폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질의 양은, 약 0.5 mg 내지 약 2000 mg, 또는 약 1 mg 내지 약 2 mg, 또는 약 2.5 mg 내지 약 5.0 mg, 또는 약 5 mg 내지 10 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 20 mg, 또는 약 20 mg 내지 약 30 mg, 또는 약 30 mg 내지 약 40 mg, 또는 약 40 mg 내지 약 50 mg, 또는 약 50 mg 내지 약 60 mg, 또는 약 60 mg 내지 약

70 mg, 또는 약 70 mg 내지 약 80 mg, 또는 약 80 mg 내지 약 90 mg 또는 약 90 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 250 mg, 또는 약 250 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 1000 mg 내지 약 1500 mg, 또는 약 1500 mg 내지 약 2000 mg이다.

[0030] 바람직하게, 상기 투여된 형태는, 약 500 mg 내지 약 2000 mg의 이눌린 및 약 1 mg 내지 약 30 mg의 술포닐우레아 및/또는 술폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질, 또는 이들의 조합을 함유할 것이다. 일반적으로, 상기 투여된 형태는, 10 mg 내지 20 mg의 술포닐우레아 및/또는 술폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질, 이들의 조합 및 약 500 mg 이눌린을 포함할 것이다. 궁극적으로, 술포닐우레아의 함량은, 술포닐우레아 및/또는 술폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질의 타입, 사용된 이들의 조합 및 환자의 증상의 효과적인 치료를 위해 일반적으로 사용된 양에 따라 달라질 것이다. 이는 이는 당뇨병 환자를 다루는 의사에 의해 이해될 것이고 널리 공지되어 있다.

[0031] 상기 문맥이 명확하게 다른 방식을 필요로 하지 않다면, 상기 상세한 설명 및 상기 청구항 전체에 걸쳐서, 단어 "포함하다", "포함하는" 등은, 독점적이거나 완전한 의미와 대조적인 포괄적인 의미; 다시 말해서, "이를 포함하지만, 이로 제한되지 않는" 의미로 이해될 것이다.

[0032] 본 발명의 문맥에서, 용어 "이눌린"은, 용어 "올리고프럭토스" 및/또는 "프럭토올리고사카라이드(fructooligosaccharide)"와 상호교환적으로 사용된다. 높은 DP 수치를 갖는 보다 복합한 이눌린이, "올리고프럭토스" 또는 "프럭토올리고사카라이드"로서 언급될 수도 있는, 낮은 DP 값을 갖는 이눌린의 다양한 비율을 포함할 것임을 이해할 것이다. 이러한 낮은 DP 수치 이눌린은 F_(m) 및/또는 GF_(n)의 혼합물로 구성될 수도 있고, 이 식에서, 상기 F는 프록토스 모이어티(fructose moiety)이고, G는 글루코스 모이어티이고, n 및 m은 2 내지 약 10이다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1 : 이눌린 표준의 크로마토그램

도 2 : Orafti HP 이눌린의 크로마토그램(화살표는 약 2 내지 10의 DP 범위를 나타낸다) 및 T2DM을 갖는 환자의 상기 FBG 레벨 상의 이러한 조제물의 이에 해당하는 효과.

도 3 : Orafti GR 이눌린의 크로마토그램(화살표는 약 2 내지 10의 DP 범위를 나타낸다) 및 T2DM을 갖는 환자의 상기 FBG 레벨 상의 이러한 조제물의 이에 해당하는 효과.

도 4 : 상업적으로 입수 가능한 이눌린(CI)의 크로마토그램(화살표는 약 2 내지 10의 DP 범위를 나타낸다) 및 T2DM을 갖는 환자의 상기 FBG 레벨에서의 이의 조제물의 이에 해당하는 효과.

도 5 : Orafti P95 이눌린의 크로마토그램(화살표는 약 2 내지 10의 DP 범위를 나타낸다) 및 T2DM을 갖는 환자의 상기 FBG 레벨에서의 이의 조제물의 이에 해당하는 효과.

도 6 : T2DM를 갖는 환자의 상기 FBG 레벨에서의 상이한 이눌린 조제물의 효과의 비교.

도 7 : * 베이스라인 FBG 레벨, ** 이눌린 투여량의 단계적 확대(Inulin dose escalation), # 12 gr/day 이눌린 부가물(# 12 gr/day inulin add-on).

도 8 : * 베이스라인 FBG 레벨, ** 이눌린 투여량의 단계적 확대, # 12 gr/day 이눌린 부가물.

도 9 : 이눌린과 함께 치료하는 동안 및 치료의 중단 후에 예비-당뇨병성 피검자(pre-diabetic subject)의 FBG 레벨 프로파일. (¶) 통상적으로 입수 가능한 이눌린(CI); (§) 이눌린(Orafti GR), (€) 이눌린과 함께 중단된 치료(discontinued treatment with inulin).

도 10 : 15 gr/day의 이눌린과 결합하여 글리클라자이드 단일치료 상의 환자에서 FBG 레벨 상의 이눌린의 지속적인 효과; 상기 그레프는, 24 개월 이후의 추가적으로 지속된(표시된 바와 같은 오른쪽 부분), PCT 공개 WO 2011/146981의 도 2에서 이전에 나타낸 바와 같은 초기의 치료 연구(표시된 바와 같은 왼쪽 부분)를 나타낸다.

도 11 : 15 gr/day의 CI와 함께, 술포닐우레아, 글리벤클라마이드 단일 치료와 함께 치료 중인 환자에서 FBG 레벨 상의 이눌린의 지속된 효과; 상기 그레프는 61 개월 이후에 지속된 치료를 나타내고(표시된 바와 같음), PCT 공개 WO 2011/146981의 도 3에서 나타낸 치료 연구의 연속(continuation)이다.

도 12 : 이눌린 및 FOS 사이의 관계(왼쪽) 및 scFOS의 화학 구조(오른쪽)를 나타내는 계통도.

도 13 : OFP를 위한 일반적인 제조 공정의 계통도.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

바람직한 실시형태의 서술

[0034] 본 발명은, 제2형 당뇨병(T2DM) 환자의 치료에서, 상이한 이눌린 조제물이, 효과적인 상승효과를 달성하기 위해 필요로 하는 이눌린의 투여량에 의해 판단되는, 상이한 정도로 술포닐우레아와 상승작용하는 것으로 나타낸 관찰에서의 일부에 기초한다. 본 발명은, T2DM을 갖는 환자에서 FBG 레벨을 낮추거나 정상화하는데 있어서, 술포닐우레아와 함께 상승효과를 달성하기 위한, 이눌린 조제를 위한 유용한 중합도 범위, 바람직하게 식품 등급을 측정하는 것과 관련되어 있다.

[0035] 올리고프력토스(OF)는, 말단 글루코스 분자 및 순차적으로 연결된 프력토스 분자를 포함하는 각각의 이눌린 프룩탄(inulin fructans)의 혼합물로 이루어져 있다. 상기 프력토실-글루코스 연결은 베타-(2→1)이고, 상기 프력토실-프록토스 연결은 베타-(1→2)이다. 결합된 프력토스 모이어티의 최대수(또는 중합도, 즉 DP)는 상기 물질의 소스에 따라 달라진다. 올리고프력토스 유도된 식물, 박테리아 및 균류가 존재한다. 식물 프룩탄은, 대략 60 DP 수치의 상한치를 갖는, 치커리, 가장 일반적으로, 200의 DP를 초과하지 않는다. 박테리아 프룩탄은 최대 100,000의 DP를 가질 수 있다. 올리고프력토스는, 치커리 (Cichorium intybus) 뿐만 아니라, 천연의 이눌린으로서 수득된, 선형의 프룩탄의 부분적으로 가수분해되고, 정제된 추출물이다. 치커리로부터 유도된 경우에, 천연의 이눌린은, 예를 들어, 실시예에서 추가적으로 기재된 바와 같이, 순차적인 뜨거운 물 추출, 탈염화(demineralisation), 탈색(decolourisation), 활성화된 탄소 처리(activated carbon treatment), 미세여과(micro-filtration), 및 농축을 통해 정제된다.

[0036] 약 25 이하의 DP를 갖는 비율, 및 바람직하게 약 2 내지 약 23 또는 약 3 내지 약 23, 보다 바람직하게 약 2 내지 약 10 또는 약 3 내지 약 10, 및 보다 더 바람직하게 약 2 내지 약 5, 특히 F2 내지 F5 또는 F3 내지 F5를 포함하는 이눌린 조제물이, 보다 높은 DP 수치를 갖는 이눌린 조제물보다 더 낮거나 정상화된 FBG 레벨로 술포닐우레아와 보다 나은 작용을 할 가능성이 있음을, 본원에서 나타내고 있다. 바람직하고 유리한 DP 수치 및/또는 정의된 OF 및 FOS를 갖는 이눌린은, 예를 들어, 상기 실시예에서 추가적으로 기재된 바와 같이, 상업적인 소스(commercial source)로부터 구입하거나 또는 적합한 식물원으로부터 추출된 이눌린의 효소적인 처리에 의해 수득될 수도 있다. 보다 낮은 DP 수치 이눌린(예를 들어, 약 25 이하 및/또는 약 2 내지 23 또는 보다 낮은 범위의 DP)은, 예를 들어, 상기 실시예에서 본원에 추가적으로 기재된 바와 같이, 및 본 분야에서 널리 알려지고 확립된 상이한 제조 방법을 사용하여 제조될 수도 있다. 간단하게, 예를 들어, 수크로스(G-F)로부터 출발한 기본적인 빌딩 블록으로부터 이눌린을 합성하고, 프력토실 전달효소를 사용하여 프력토스 분자를 첨가함으로써 (Bornet 1994) (1) 또는 보다 짧은 사슬 길이 내로 상업적인 소스로부터 수득되거나 천연원으로부터 추출된, 이눌린의 부분적인 효소적 가수분해에 의해 (De Leenheer 1996) (2). 보다 낮은 DP 이눌린, 특히 FOS를 제조하기 위한 추가적인 방법은, Csanadi and Sisak 2008(3)에 제공되어 있다. 결과적인 생산물은 그리고 난 다음에 본 분야에 널리 인정된 기술을 사용하여 정제되고, 살균되고, 건조 분무된다.

[0037] 본 발명의 이눌린 조제물은, T2DM의 치료를 위해 현재에 사용된 어떠한 술포닐우레아와 결합될 수도 있다. 이전의 연구(PCT/AU2011/000622)는, T2DM 환자에서 FBG 레벨을 낮추거나 정상화하는데 있어서, 글리클라자이드 및 글리벤클라마이드와 같은 술포닐우레아와 함께 효율적으로 상승작용을 함을 나타내고 있다. 본 연구는, 글리메피리드 및 글리피지드와 같은 다른 술포닐우레아와 이눌린의 시너지를 입증하며, 또한 이눌린이 임의의 술포닐우레아와 상승작용을 하는 원래의 상정을 더욱 강화한다. 따라서, 이눌린과 함께 관찰된 시너지 효과의 근본적인 매커니즘일 수도 있는, 상기 화학 구조 및 술포닐우레아의 작용의 모드를 기초로, 이눌린이 예를 들어, 글리보르누리드, 글리속세피드, 글리퀴돈, 글리클로피리미드, 톨라자미드, 톤부타미드, 카르부타미드, 메타헥사미드, 클로로프로파미드 및 아세토헥사미드와 같은 그 밖의 술포닐우레아와 함께 상승작용할 것임을 이해할 것이다.

[0038] 환자에 투여될 술포닐우레아 및/또는 슬픈아미드 및/또는 및/또는 이의 대사물질 유도체 및/또는 이의 대사물질, 또는 이들의 조합의 양은, 이눌린 조제물과 함께 병용 치료(combined treatment)에 대한 환자의 반응에 따라, 감소되는 것을 포함하여, 다양할 수도 있다. 이는, FBG 레벨을 모니터링하기 위해 본 분야에서 알려진 어떠한 표준 방법을 사용하여 달성될 수도 있다. 예를 들어, FBG는 시작 치료(commencing treatment) 전에 측정될 수도 있고, 이눌린 조제물과 함께 병용 치료에 대한 환자의 반응을 측정하기 위한, 원하는 간격으로 지

속적으로 모니터링될 수도 있다. 필요하다면 투여된 술포닐우레아 및/또는 술폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질, 또는 이들의 조합의 조절은 의사에게 분명할 것이다.

[0040] 이눌린은, 상기 제제로 치료의 시작 및 상기 환자가 술폰아미드 및/또는 이의 유도체, 또는 이들의 조합으로 치료되는 동안에 지속된 투여에서, 술포닐우레아 제제 및/또는 술폰아미드 제제 및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질 제제, 또는 이들의 조합 제제를 받은 환자에게 투여될 수도 있거나, 혈당 레벨을 조절하고/정상화하기 위해 필요로 하는 바와 같이 간헐적으로 투여될 수도 있다. 혈당 레벨 상의 이눌린 및/또는 술폰아미드 및/또는 이의 유도체의 공동-투여의 효과는 짧은 기간에 나타내지 않을 수도 있고, 이런 이유로, 공동-투여는, 예를 들어 2 내지 3 개월 및 바람직하게 4 내지 6 개월을 초과하여, 원하는 효과를 달성하기 위해 충분한 시간의 기간 동안 유지되는 것을 필요로 할 수도 있다. 환자의 증상을 기초로, 치료의 성질 및 반응, 이눌린의 투여의 보다 긴 기간은, 유익한 효과가 나타내기 전에 필요로 할 수도 있다. 물론, 이러한 공동-투여가 환자가 당뇨병 또는 과혈당증을 위한 치료를 필요로 하는 동안에 유지될 수도 있음을 이해할 것이다.

[0041] T2DM를 갖는 환자의 치료에서 효과적으로 사용되는 것에 추가적으로, 본 발명의 상기 조성물은, 당뇨병을 예방하거나 발병을 지연시키기 위해, 당뇨병으로서 아직 분류되지 않지만[즉, 예비-당뇨병성(pre-diabetic)], 그럼에도 불구하고 낮은 레벨의 술포닐우레아 치료를 받은 고혈당증을 갖는 피검자를 치료하는데 또한 사용될 수도 있다.

[0042] 본 발명의 조성물은, 경구, 직장, 경피(transdermal), 피하, 정맥, 근육내, 지주막(intrathecal), 복강내, 비강내 및 구강(buccal)을 포함하는 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 전달의 의도된 경로에 따라, 상기 화합물은, 경구, 주사가능한 또는 국부의(topical) 조성물로서 바람직하게 제형화된다.

[0043] 경구 투여를 위한 상기 조성물은, 벌크 액체 용액(bulk liquid solutions) 또는 혼탁액, 벌크 파우더 등의 형태로 취해질 수도 있다. 예를 들어, 이눌린 또는 이의 친연원의 경우에, 상기 조성물은, 식품 보충제, 예를 들어 소비 전에 하루의 식사에 단순하게 첨가할 수 있는 파우더 또는 혼탁액의 형태일 수 있다. 이는 또한, 유사한 방식으로 사용되도록, 식물의 신선한, 건조된 또는 반-건조된 부분의 형태로 취해질 수도 있다.

[0044] 본 발명의 상기 제제 또는 화합물은 순차적으로 또는 동시 투여를 위해, 분리된 조성물로서 제조될 수도 있거나, 조합 조성물/단위 투여 형태로 함께 제형화될 수도 있다. 분리된 조성물은 단위 투여 형태로 각각 제형화될 수도 있음을 이해할 것이다. 통상적으로 사용된 보조제(adjuvant), 담체(carrier), 희석제 또는 부형제와 이러한 조성물은, 약제학적 조성물 및 이의 단위 투여 형태의 형태로 배치될 수도 있고, 이러한 형태에서 경구 사용을 위한 모두, 정제 또는 채워진 캡슐과 같은 고체, 용액, 혼탁액, 에멀젼(emulsions), 엘리시르제(elixirs)와 같은 액체, 또는 동일한 것으로 채워진 캡슐로서 사용될 수도 있다.

[0045] 경구 투여를 위해 적합한 액체 형태는, 완충용액과 함께 적합한 수성 또는 비수성 비허클(aqueous or nonaqueous vehicle), 혼탁 및 조제 제제(suspending and dispensing agents), 착색제(colorants), 향미제(flavors) 등을 함유할 수도 있다. 고체 형태는, 예를 들어 하기의 성분, 유사한 성질의 화합물을 함유할 수도 있다: 미세결질 셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 검 트래거캔스(gum tragacanth) 또는 젤라틴과 같은 결합제; 녹말 또는 락토오스와 같은 부형제, 알긴산, 프리모겔(Primogel), 또는 콘 녹말과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활유; 쿨로이드성 이산화규소; 수크로스 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 메틸 실리실레이트, 또는 오렌지 착향과 같은 착향료(flavoring agent).

[0046] 특정한 적용을 위해, 상기 조성물은 또한, 비경구(정맥내, 피하, 근육내 사용을 포함하지만 이로 제한되지 않음)를 위한 멸균성 주사가능 용액의 형태일 수도 있다. 이러한 약학 조성물 및 이의 단위 투여 형태는, 추가적인 활성 화합물과 함께, 또는 추가적인 활성 화합물 없이 통상적인 비율로 성분을 포함할 수 있고, 이러한 단위 투여 형태는, 사용될 의도된 매일, 매주, 매달 또는 그 밖의 투여 범위에 상응하는 유효 성분의 어떠한 적합한 효과적인 양을 함유할 수도 있다. 주사가능한 조성물은, 본 분야에서 알려진 주사가능한 멸균 식염수 또는 인산-완충 식염수 또는 그 밖의 주사가능한 담체에 일반적으로 기초된다.

- [0047] 실질적으로 투여되는 각각의 조성물의 양은, 치료될 증상, 투여의 선택된 경로, 투여될 실질적인 화합물, 상기 개별적인 환자의 나이, 몸무게 및 반응, 상기 환자의 증후군/증상의 중대성 등을 포함하는, 관련된 상황을 고려하여 의사에 의해 일반적으로 측정될 것이다.
- [0048] 경구적으로 투여되거나 주사가능한 조성물을 위한 상기 기재된 구성성분은 단지 대표적인 것이다. 상기 조성물은 투여를 위해 제형화될 수도 있다. 본 분야에서 알려진 프로세싱 기술은, 공지된 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 사용될 수도 있다. 본원에 기재된 이러한 제형, 조성물을 제조하기 위해, 유효 성분(들)을 포함하는 것은, 예를 들어, 동결건조된 분말, 슬러리, 수용액 또는 혼탁액의 형태로, 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 예를 들어, 생리학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 안정제(stabilizer)와 함께 혼합함으로써, 혼합된다(Remington's Pharmaceutical Sciences, (4) 및 예를 들어, 참고문헌 (5) 내지 (10) 및 실시예를 참고하라).
- [0049] 본 발명의 상기 화합물은 또한, 분리된 투여 형태 또는 조합 투여 형태(combination dosage form)로, 지속된 방출 형태(sustained release forms)로 또는 지속된 방출 약물 전달 시스템으로 투여될 수도 있다. 대표적인 지속된 방출 물질의 기재는, Remington's Pharmaceutical Sciences 및 예를 들어 참고문헌 (5) 내지 (10)에서 포함된 물질에서 또한 발견될 수 있다. 이러한 투여는, 볼루스 투여(bolus administration)를 통해, 또는 주입 가능한 디바이스(implantable devices)를 통해 또는 패치(patches) 등을 통해 발생할 수 있다.
- [0050] 바람직하게, 상기 조성물은, 정확한 투여량을 가능하게 하기 위해 단위 투여 형태로 제시된다. 상기 용어 "단위 투여 형태"는, 인간 피검자 및 그 밖의 동물(예를 들어, 애완동물 또는 가축, 또는 본원에 기재된 바와 같은 그 밖의 동물)에 대한 통합된 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위(physically discrete units)를 나타내고, 각각의 단위는, 예를 들어, 실시예에 기재된 바와 같이, 적합한 약학적 부형제와 공동으로, 원하는 치료학적 효과를 생산하기 위해 계산된 유효 물질의 미리 결정된 양을 포함한다. 일반적인 단위 투여 형태는, 고체 조성물의 경우에, 알약(pills), 정제, 캡슐, 당의정(caplets), 타프술 등 또는 액체 조성물의 프리필드된(prefilled), 미리측정된(premeasured) 앰플 또는 주사기를 포함한다.
- [0051] 정제 또는 캡슐과 같은, 본 발명의 단위 투여 형태는, 본원에 기재된 바와 같은, 또는 0.5 내지 약 2 g의 술포닐우레아 및 약 5 mg 내지 약 50 g의 이눌린을 포함할 수도 있다. 그러나, 실제는, 통상적인 투여량 형태는, 약 1 mg 내지 2 mg의 술포닐우레아 및/또는 술폰아미드 및/또는 이의 유도체 및/또는 대사물질, 이들의 조합, 및 약 500 mg의 이눌린을 포함할 수도 있다. 전형적인 치료 처방(typical treatment regimen)에서, 이는, 원하는 치료학적 효과(예를 들어, 혈당 레벨을 낮추는 효과)를 달성하기 위해 하루에 세 번의 약 4 단위 투여 형태(4 unit dosage forms)를 취하는 것을 의미한다. 그러나, 이눌린 및 이의 압축성의 정확한 성질에 따라(정제 단위 투여 형태의 경우에), 이눌린의 보다 높은 양은 예를 들어, 투여 형태 당 2000 mg, 또는 보다 많이 사용될 수도 있고, 따라서, 원하는 치료학적 효과를 달성하기 위해 취하는 것을 필요로 하는 투여 형태의 수를 감소시킬 수 있다.
- [0052] 본 발명의 조성물에서, 특히 이들이 단위 투여 형태인 경우에, 이눌린은 많은 부형제 중의 하나로서 역할을 할 수도 있거나, 상기 제형에서 단독 부형제일 수도 있고, 따라서 유효 성분 및 부형제 둘 다로서 작용한다.
- [0053] 추가적으로, 디자인 및 포괄 기준은, 예를 들어, 상기 제형의 물리적 및/또는 화학적 변형을 포함할 수도 있는, 방출 변형 제제(release modifying agents)를 통해, 상기 조성물의 투여(dosage)를 촉진하거나 동반 상승하기 위한 조성물에 첨가될 수도 있는, 하나 이상의 추가적인 물질의 능력을 기초로 또한 고려된다. 물리적인 변형은, 예를 들어, 분산제, 가스 발생 물질, 크기 및 구조 변형제 또는 나노입자를 포함하는 선택된 것들을 함유할 수도 있다. 화학적인 변형은, 예를 들어 pH 변형제, 완충용액, 보조-용매(co-solvents), 중합체, 가소제를 함유할 수도 있다. 대사 변형 제제(Metabolism modifying agents)는 또한, 예를 들어, 지방, 단백질, 탄수화물, 염, 무기질, GI(혈당지수)에 영향을 미치는 공지된 물질, 약물 결합 부위를 위한 경쟁자(competitor), 효소 저해제, 효소, 호르몬 등을 함유할 수도 있다.

[0054] 혈관 공격(vascular attack), 췌장의 소모(pancreatic depletion)와 같은 술포닐우레아의 부작용을 바로잡거나 변형하는 공통-약제 또는 물질; 또는 비타민, 미네랄 또는 그 밖의 영양 물질은, 본 발명의 상기 조성물에 첨가될 수도 있거나, 본 발명의 방법 또는 사용에서 추가적으로 투여될 수도 있다.

[0055] 본 발명은, 특정하기 위해 참고문헌과 함께 보다 상세하게 기재될 것이지만, 용도의 특정한 조성물 및 방법으로 제한되지 않는다. 그러나, 특정한 절차, 조성물 및 방법의 상기 상세한 기재는, 본 발명의 전형적인 예의 목적을 위해 단지 포함됨을 이해되어야 한다. 상기에 기재된 포괄적인 개념의 넓은 기재 상의 제한으로서 이해되지 않아야 한다.

[0056] 실시예

[0057] 실시예 1 : 이눌린 조제의 분석 테스트

[0058] 이눌린 조제의 분석은, 하기에 간략하게 기재된 바와 같은, Australian Proteome Analysis Facility (Research Park Drive, Macquarie University, Sydney, NSW, 2109, Australia)에 의해 실행되었다.

[0059] 표준 및 샘플 세부사항:

[0060] 편의상, 모든 이눌린 샘플/조제물은 상업적인 출처(commercial sources)로부터 구입되었다. 이눌린 표준은 Sigma Aldrich (PN: I2255-10G, LN: 099F71251V)로부터 구입되었고, 4 개의 상이한 이눌린 조제물, 즉 Orafti Inc., Belgium로부터 구입된, Orafti HP, Orafti GR, Orafti P95 및 상업적으로 입수 가능한 이눌린(CI)(Just Like Sugar, Inc., Las Vegas, Nevada, USA로부터 수득됨)이 분석되었다.

[0061] 분석 절차:

[0062] 표준 이눌린 용액 및 4 개의 이눌린 조제물은, 뜨거운 hot MilliQ 물에서 용해됨으로써 1 mg/ml의 농도에서 제조되고, 사용 전에 실온으로 냉각시켰다. 각각의 용액은 각각의 날에 신선하게 제조되었고, 동일한 조건 하에서 분석되었다. 모든 샘플 및 표준은 3 일 동안 연속으로 실행되었다. 상기 표준 및 각각의 샘플의 분석은 하기의 스케줄에 따라 3 개의 분리된 운영 동안에 실행되었다 :

[0063] 표준 및 이눌린 샘플은 1 mg/ml에서 각각의 상이한 일 동안에 신선하게 제조되었다. 이눌린 용액(MilliQ water)은 블랭크(blank)로서 사용되었다. 상기 기구는 하기의 순서에서 상기 샘플을 운영하도록 설정되었다:

[0064] 표준, 블랭크, 어떠한 샘플, 블랭크, 표준.

[0065] 기구(Instrument) 및 방법:

[0066] 상기 표준 및 4 개의 샘플의 분석은, 펄스 암페로메트릭 검출(pulsed amperometric detection, HPAEC-PAD)과 고성능 음이온-교환 크로마토그래피 시스템(Dionex Pty Ltd, Lane Cove, Australia) 상에서 실행되었다.

[0067] 방법:

[0068] 가드 컬럼(Guard Column): CarboPac PA200 guard column (3 x 50 mm)

[0069] 컬럼: CarboPac PA200 column (3 x 250 mm)

[0070] 컬럼 온도: 30 °C

[0071] 주입 부피(Injection volume): 25 µL

[0072] 흐름 속도(Flow rate): 0.5 mL/min

[0073] 용매: A = 100 mM NaOH

[0074] B = 500 mM CH₃COONa in 100 mM NaOH

[0075] C = MilliQ water

[0076] D = 200 mM NaOH

[0077] 변화도(Gradient):

Time (min)	%A	%B	%C	%D
0	77.6	2.4	0	20
5	77.6	2.4	0	20
40	56	24.0	0	20
45	56	24.0	0	20
55	77.6	2.4	0	20

[0078]

[0079] 결과의 특성(Quality), 정확도 및 정밀성:

[0080] 모두 세 개의 운영(All three runs)은, 테스트된 상기 이눌린 표준 및 상기 4 개의 이눌린 조제물에 대해 동일한 결과를 증명한다. 세 개의 피크는, 기준점(reference point)[정확도, 정밀성 등과 같은 상기 시스템의 실행을 측정하기 위해], 상기 프로파일의 앞 부분에 하나, 중간 부분에 하나 및 끝 부분에 하나로서 선택되었다. 세 개의 운영을 따라 각각의 샘플로부터, 이러한 피크의 분석은, 검출된 보유 시간에 대해서 % RSD < 1 % 및 검출된 피크의 수에 대해 < 5 %를 나타낸다(Analysis of these peaks, from each sample across the three runs showed a %RSD <1% for the retention time and <5% for the number of peaks detected.). 상기 영역 및 높이는, 동일한 중량에서 편차로 인하여 각각의 반복 분석 사이에 다양하다. 검출된 피크의 수, 피크 영역 및 높이는, Dionex Chromelion 소프트웨어에서 설정된 파라미터에 따라 다르다.

[0081] 크로마토그램 피크 상의 수는 표시 및 참고 목적만을 위한 것이다. 간단한 설명을 거쳐, 피크가 통합된 경우에, 상기 시스템 소프트웨어는 상기 피크 상의 수를 설정한다(By way of brief explanation, when a peak is integrated the system software places a number above the peak). 따라서, 각각의 크로마토그램에서 상기 피크 표시된 "1"은, 상기 피크와 연관된 상기 데이터에 대한 상호-참조(cross-reference)를 가능하게 하는 표에서의 피크 "1"에 대응한다. 상기 X 축 단위는 보유 시간이고 상기 Y-축 단위는 nC [나노클롬(nanoCoulombs)]이다.

[0082] Sigma Aldrich로부터의 이눌린 표준은 기구를 표준화하는데 사용된다(도 1). 정확히 동일한 절차/방법으로 상기 기구를 한번 표준화하는 것은, 상기 T2DM 환자의 치료에서 사용된 각각의 이눌린 조제물에 대한 상기 크로마토그램을 평가하기 위해 사용되었다.

[0083] 실시예 2 : T2DM 환자에서 글리벤클라마이드/이눌린 공동-치료 - 상이한 이눌린 조제물의 효과

[0084] 임상 자료:

[0085] 본원에 제공된 상기 환자 자료는, 본원에 참고문헌으로 포함된, PCT/AU2011/000622에 기재된 방법 및 절차에 따라 수득되었다.

[0086] 피검자(Subject):

[0087] T2DM, 심장 세동(atrial fibrillation), 고혈압, 고혈당 콜레스테롤(high blood cholesterol) 및 골관절염(osteoarthritis)의 병력을 갖는 비만으로 분류된 30의 체질량 지수를 갖는 65 세의 나이든 남성.

[0088] 병력:

[0089] 49 세의 환자는 T2DM으로 진단되었다. 상기 환자는 글리벤클라마이드으로 당뇨병에 대해 치료되었다 (Alphapharm Pty Ltd) ($3 \times 5 \text{ mg/day} = 15 \text{ mg/day}$).

[0090] OTC 또는 그 밖의 추가물(supplements):

[0091] 이눌린 : 12 grams/day 4 grams - 하루에 3 번

[0092] 이눌린 조제의 출처는 실시예 1에 기재된 바와 같다.

[0093] 글루코스 측정:

[0094] 혈당 레벨은, 제조자의 지시에 따라 Accu-Chek Performa (Roche, Mannheim, Germany) 디바이스 (CAT/ TYP 04680464002 mmol/L and 55404204955)를 사용하여 측정되었다. 그 밖의 유사한 디바이스가 또한 사용될 수 있다.

[0095] 결과:[0096] Orafti HP 조제물의 효과:

[0097] Orafti HP 이눌린의 섭취 전에, 환자는 $5.7 \pm 0.21 \text{ mmol/L}$ 의 평균 한 달에 한번 FBG 레벨을 갖는 15 g/day에서 CI를 소비하였다(나타내지 않음). 21 g/day의 소비의 한 달 후에, 23 이상의 DP 범위에 의해 특징지어진 상기 식품 등급 Orafti HP 이눌린 조제물은, $5.7 \pm 0.21 \text{ mmol/L}$ 로부터 매달 평균 $8.8 \pm 0.7 \text{ mmol/L}$ 까지의 FBG 레벨에서 상당한 증가를 결과적으로 나타낸다. 상기 이눌린 조제물의 크로마토그램 및 환자의 FBG 레벨 상의 이러한 이눌린 조제물의 이에 대응하는 효과는 도 2에 기재되어 있다. 이러한 증가로 인하여, Orafti HP 이눌린의 소비는 종료되고, 환자는, 상기 FBG 레벨이 정상으로 돌아올 때까지 CI를 섭취하는 것을 유지하였다(약 2 내지 약 60의 DP 범위에 의해 특징지어짐). Orafti HP 이눌린이 섭취되는 동안에, 무기력, 발한, 근육 약화 및 통증과 같은 당뇨병의 증상이 복귀됨을 환자는 주장하였다(Patient claimed that during Orafti HP inulin intake the symptoms of diabetes, such as lethargy, sweating, muscle weakness and pain had returned).

[0098] Orafti GR 조제물의 효과:

[0099] Orafti GR 이눌린의 섭취 전에, 환자는, $5.2 \pm 0.2 \text{ mmol/L}$ 의 평균 매달 FBG 레벨과 함께 15 g/day에서 CI 소비되었다. ~ 15 - 21 g/day의 소비의 한 달 후에, 약 10 내지 60의 DP 범위에 의해 특징지어진 상기 식품 등급 Orafti GR 이눌린 조제물(10 보다 작은 DP에 대한 수치를 갖는 이눌린의 특정한 양이 또한 나타나있음)은 $5.2 \pm 0.2 \text{ mmol/L}$ 에서 $6.8 \pm 0.2 \text{ mmol/L}$ 까지의 증가된 FBG 레벨을 결과적으로 나타낸다. 추가적으로, 30 g/day로 Orafti GR 섭취를 증가시키는 것은, FBG 레벨의 정상화를 결과적으로 나타낸다(Further increasing Orafti GR intake to 30 g/day resulted in normalization of FBG levels). 이눌린 조제물의 크로마토그램 및 환자의 FBG 레벨에서 이러한 이눌린 조제물의 이에 상응하는 효과는 도 3에 기재되어 있다. 환자는 Orafti GR의 이러한 높은 투여량의 소비 동안에 좋은 느낌을 갖는다(Patient claimed feeling well during consumption of this high dose of Orafti GR).

[0100] CI 이눌린 조제물의 효과:

[0101] 상기에 나타낸 바와 같은, 환자는, 모든 시간에서 FBG 레벨의 표준화와 함께 15 g/day에서 CI를 소비하였다. 이러한 이눌린 조제물의 크로마토그램 및 환자의 FBG 레벨에서의 이러한 이눌린 조제물의 이에 대응하는 효과는 도 4에 기재되어 있다.

[0102] Orafti P95 조제물의 효과:

[0103] Orafti P95 이눌린의 섭취 전에, 환자는 $5.4 \pm 0.3 \text{ mmol/L}$ 의 평균 매달 FBG 레벨로 15 g/day으로 소비되었다. ~ 12 g/day의 소비의 한 달 후에, 3 내지 10의 DP 등급에 의해 특징지어진 상기 식품 등급 Orafti P95 이눌린 조제물은 정상의 FBG 레벨을 제공하였다. Orafti P95 이눌린 조제물의 크로마토그램 및 환자의 FBG 레벨에서 이러한 이눌린 조제물의 이에 상응하는 효과가 도 5에 기재되어 있다. Orafti P95 동안에, 환자는 발생하는 당뇨병의 어떠한 증상도 없고, 컨디션이 좋았음을 환자는 주장하였다. 환자는 이러한 조제물이 당뇨병성 증후군에 대하여 가장 좋은 효과를 제공함을 주장하였다.

[0104] 논의:

[0105] 제2형 당뇨병 환자에서 상이한 이눌린 조제물의 효과의 비교는, 낮은 DP 범위를 갖는 이눌린 조제물이 FBG 레벨을 정상화하는데 술포닐우레아와 함께 보다 나은 상승효과를 제공함을 나타낸다.

[0106] Orafti GR에 의해 FBG 레벨의 정상화는, 소비될(at ~ 30 g/day) 이러한 이눌린의 보다 높은 양을 요구한다. 이러한 조제물의 대략의 절반(도 2 와 함께 도 3 및 도 4에서 크로마토그램을 비교하고, 화살표에 의해 나타낸 범위)이 23 이하로 DP와 함께 이눌린을 보유하기 때문에, 이러한 조제물의 2 배의 양이 CI (15 g/day)와 비교한 경우에 FBG의 정상화를 위해 필요로 한다. 다른 한편으로, CI는, 술포닐우레아와 함께 보다 나은 상승효과를 결과적으로 나타내는 약 23 이하의 DP를 갖는 보다 많은 이눌린(대략 70 내지 80 %)을 함유한다(CI contained more inulin with DP below about 23 which resulted in better synergisms with sulfonylurea).

[0107] 상기 결과와 대조적으로, Orafti P95에 의해 FBG의 정상화는, 소비될(at ~ 12 g/day) 이러한 이눌린의 보다 낮은 양을 필요로 한다. 이러한 조제물의 모두(도 2 내지 5에서 크로마토그램을 비교)가 약 10 이하의 DP를 갖는 이눌린을 보유하기 때문에, 약간 보다 낮은 양의 이러한 조제물은, CI와 비교한 경우에(15 g/day), FBG의 정상화를 위해 필요로 한다.

[0108] 종합적인 결론:

[0109] 이러한 발견으로부터, 보다 낮은 DP 범위, 예를 들어 약 23 이하이지만, 바람직하게 약 2 내지 23의 범위에서, 보다 바람직하게, 약 2 내지 10의 범위에서, 보다 더 바람직하게 약 2 내지 약 5를 갖는 이눌린이 바람직함이 명확하다. F2 내지 F5를 포함하는 이눌린이 보다 높은 DP 범위가 예를 들어 약 23 이상인 것보다, 술포닐 우레아와 함께 보다 나은 상승효과를 제공한다(Highly preferred is inulin comprising F2 to F5 provides better synergy with sulfonylurea than higher DP ranges, eg. above about 23)(도 2 내지 6을 참고하라).

[0110] 실시예 3 : 제2형 당뇨병을 위한 글리메피리드/이눌린 병용 치료(combination therapy): 사례 보고

[0111] 피검자:

[0112] 퇴행성 관절염 및 T2DM의 병력을 갖는, 비만으로서 분류된 33의 체질량 지수를 갖는, 59 세의 나이든 여성.

[0113] 병력:

[0114] 55 세의 환자는 T2DM으로 진단되었다. 의사는 식이요법-치료(diet-only treatment)만을 추천하였다. 증가된 FBG 레벨로 인하여 57 세에, 환자는 글리메피리드(1 mg/day, 1 mg once daily)로 치료되었다. 상기 투여량은

1 mg의 증가로 증가되었고, 현재 이러한 환자는, 글리페피리드 매일 4 mg을 복용하였다.

[0115] OTC 또는 그 밖의 보충물:

[0116] 글루코사민: 1500 mg/day 하루에 두 번

[0117] 이눌린(CI): 12 grams/day 4 grams- 하루에 세 번

[0118] 방법:

[0119] 글루코스 측정 디바이스:

[0120] 혈당 레벨은, 제조자의 설명서에 따라, Accu-Chek Performa(Roche, Mannheim, Germany) 디바이스 (CAT/ TYP 04680464003 mmol/L and 55405079196)를 사용하여 측정되었다.

[0121] 결과:

[0122] 글리페피리드 단일 치료에서 이눌린의 효과가 조사되었다. 이눌린의 병용 치료(inulin combination therapy) 전에 2 년에, 환자의 FBG 레벨이 변동을 거듭하였고, 7 mmol/L 이상으로 제어되지 않았다. 도 7은, 나타낸 시점에서 매달 FBG 레벨 평균을 나타낸다. 치료의 증상(Conditions of treatments)은 하기에 기재되어 있다:

[0123] 2011년 6월:

[0124] FBG 레벨의 베이스라인 측정 동안에, 환자는 하루에 한 번 4 mg의 투여량으로 글리페피리드를 받았다.

[0125] 2011년 7월:

[0126] 이눌린은, 일주일 동안 3 gr/day (식사 때마다 1 gr, 하루에 3 번)으로 도입되었다. 이눌린 양은, 2 주에 6 gr/day(식사 때마다 2 gr, 하루에 3 번), 3 주에 9 gr/day(식사 때마다 3 gr, 하루에 3 번) 및 4 주에 12 gr/day(식사 때마다 4 gr, 하루에 3 번)으로 증가되었다.

[0127] 2011년 8월 내지 10월:

[0128] 환자는, 4 gr/meal로 식사 때마다 이눌린 섭취를 계속되었다(12 gr/day total). 상기 데이터는, 베이스라인에서 ~ 8 mmol/L로부터 3 달의 이눌린 섭취의 말에서 ~ 6 mmol/L로 ~ 2 mmol/L 감소를 나타내었다(The data demonstrates ~ 2 mmol/L reduction, from ~ 8 mmol/L at baseline to ~ 6 mmol/L at the end of 3 months Inulin intake). 결과는 도 7에서 나타내었다.

[0129] 상기 환자의 FBG 레벨은, 이눌린이 글리페피리드와 결합하여 대략 12 grams/day으로 소비된 경우에, 정상 레벨에 가깝게 회복되었다. 상기 환자는, 이눌린 증가된 에너지의 소비(consumption of inulin boosted energy), 증가된 장 움직임, 완화된 근육 통증, 및 전제적으로 보다 나은 질의 일상 생활을 제공함을 주장하였다.

[0130] **실시예 4 : 제2형 당뇨병을 위한 글리페피리드/이눌린 병용 치료 : 사례 보고**

[0131] 피검자:

[0132] T2DM의 가족력을 갖는, 과체중(overweight)으로 분류된 29의 체질량지수를 갖는 54 세의 나이든 남성.

[0133] 병력:

[0134] 50 세의 환자는 T2DM를 진단받았다. 의사는 식이요법-치료만을 추천하였다. 증가된 FBG 레벨로 인하여 52 세에, 환자는 글리페피리드(5 mg/day, 1 mg once daily)로 치료되었다. 상기 투여량은 5 mg의 증가로 증가되었고, 현재 이러한 환자는, 글리페피리드, 하루에 3 번 5 mg, 15 mg/day을 복용하였다.

[0135] 그 밖의 보충물:

[0136] 이눌린(CI): 12 grams/day 4 grams- 하루에 세 번

[0137] 방법:

[0138] 글루코스 측정 디바이스:

[0139] 혈당 레벨은, 제조자의 설명서에 따라, Accu-Chek Performa(Roche, Mannheim, Germany) 디바이스 (CAT/ TYP 04680464003 mmol/L and 55405079196)를 사용하여 측정되었다.

[0140] 결과:

[0141] 글리피지드 단일 치료에서 이눌린의 효과가 조사되었다. 이눌린의 병용 치료(inulin combination therapy) 전에 2년에, 환자의 FBG 레벨이 7 mmol/L 주위로 합리적으로 조절되었다. 도 8은, 나타낸 시점에서 매달 FBG 레벨 평균을 나타낸다. 치료의 증상(Conditions of treatments)은 하기에 기재되어 있다:

[0142] 2011년 7월:

[0143] FBG 레벨의 베이스라인 측정 동안에, 환자는 하루 당 15 mg의 투여량으로 글리피지드를 받았다(patient was on Glipizide at the dose of 15 mg per day).

[0144] 2011년 8월:

[0145] 이눌린은, 일주일 동안 3 gr/day (식사 때마다 1 gr, 하루에 3 번)으로 도입되었다. 이눌린 양은, 2 주에 6 gr/day(식사 때마다 2 gr, 하루에 3 번), 3 주에 9 gr/day(식사 때마다 3 gr, 하루에 3 번) 및 4 주에 12 gr/day(식사 때마다 4 gr, 하루에 3 번)으로 증가되었다.

[0146] 2011년 9월 내지 10월:

[0147] 환자는, 4 gr/meal로 식사 때마다 이눌린 섭취를 계속되었다(12 gr/day total). 상기 데이터는, 베이스라인에서 ~ 6.5 mmol/L로부터 2 달의 이눌린 섭취의 말에서 ~ 5 mmol/L로 ~ 1.5 mmol/L 감소를 나타내었다. 결과는 도 8에서 기재되어 있다.

[0148] 상기 환자의 FBG 레벨은, 이눌린이 글리피지드와 결합하여 대략 12 grams/day으로 소비된 경우에, 정상 레벨에 가깝게 회복되었다. 상기 환자는, 이눌린의 소비, 증가된 장 움직임, 및 하루의 걷기 및 운동의 증가를 결과적으로 나타내는 증가된 에너지 레벨을 갖는 전체적으로 보다 나은 질의 일상 생활을 제공함을 주장하였다.

[0149] 실시예 5 : 이눌린 단일치료의 효과 및 예비-당뇨병성 개인의 공복 혈당에서의 이의 철회(its withdrawal on fasting blood glucose levels of a pre-diabetic individual): 사례 보고

[0150] 피검자:

[0151] T2DM의 가족력을 갖는, 과체중으로 분류된 28의 체질량 지수를 갖는 46세의 나이든 남성.

[0152] 방법:

[0153] 글루코스 측정 디바이스:

[0154] 혈당 레벨은, 제조자의 설명서에 따라, Accu-Chek Performa(Roche, Mannheim, Germany) 디바이스 (CAT/ TYP 04680464003 mmol/L and 55405441515)를 사용하여 측정되었다.

[0155] 당뇨병 성향을 가졌지만 어떠한 항-당뇨병성 약물로 치료되지 않고, 상기 정상 한계(above normal limits)(approx. 6.0 mmol/L)로 FBG 레벨을 갖는, 이러한 환자는, 13 개월 동안에 첫 번째 이눌린(CI)(¶), 그리고 난 다음에 이눌린(Orafti GR)(§)으로 이눌린을 또한 소비한다. 술포닐우레아 치료를 받은 환자에서는 이와 대조적으로, 13 개월의 기간 동안에 12 내지 15 g/day의 이눌린의 소비가 이러한 환자에서 FBG의 레벨을 변하지 않았다. 6 개월 동안 이눌린(€)의 중단(Discontinuation)은, 이러한 개인의 FBS 레벨에서 어떠한 현저한 변화를 결과적으로 나타내지 않았다(도 9).

[0156] **실시예 6 : 제2형 당뇨병에 대한 글리페지드/이눌린 병용 치료(Combination Therapy) : 사례 보고**

[0157] 본 실시예는, 9 mmol/L 이상의 조절되지 않는 혈당 레벨과 함께 거의 10 년 동안 글리클라자이드 치료(30 mg, once daily) 하의 환자로부터 연장된 자료를 나타낸다. 이러한 환자는, 이의 전체가 본원에 포함된, PCT/AU2011/000622에 기재된 바와 같이 상업적으로 입수 가능한 이눌린(CI)와의 병용 치료를 시작하였다. 다양한 혈당 파라미터 측정은 PCT/AU2011/000622에 기재된 바와 같다. 결과는, 이눌린 병용 치료의 효능이 24 개월 이후에도 지속됨을 나타내는 도 10 및 표 1에 기재되어 있다.

[0158] [표 1]

독립적인 병리학적 실험에 의해 실행된 상기 환자의 FBG, HbA1c 및 지질 프로파일

	22/07/2008	20/04/2009	17/12/2010	16/05/2011	19/10/2011	10/07/2012	23/10/2012
공복 혈당(fasting glucose)(정상 3 - 5.5 mmol/L)	6.0	7.7	7.4	5.1	7.3	7.5	8.2
HbA1c(정상 < 7 %)	7.0	7.2	7.8	7.2	7.6		7.2
콜레스테롤(정상 3.1 - 5.1 mmol/L)	4.4	4.2	2.9	4.4	4.7	4.8	4.3
트리글리세리드(정상 0.5 - 2 mmol/L)	1.2	1.5	0.8	1.2	0.9	1.4	0.9
HDL(정상 > 1 mmol/L)	1.0	1.2	1.1	1.2	1.4	1.3	1.4
LDL(정상 0 - 3.5 mmol/L)	2.9	2.3	1.4	2.6	2.9	2.9	2.5
관상동맥의 위험 비율(coronary risk ratio)(정상 < 5)			2.6		3.4	3.7	3.1

[0159]

[0160] **실시예 7 : 제2형 당뇨병을 위한 글리벤클라마이드/이눌린 병용 치료 : 62 주 동안 확장된 효능의 평가**

[0161] 본 실시예는 확장된 기간 동안(5 년 이상)의 CI를 지속적으로 복용한, PCT/AU2011/000622의 실시예 3에 기재된 바와 같은 환자로부터의 확장된 데이터를 나타내고, 글리벤클라마이드(5 mg, 하루에 세 번) 병용 치료 및 병용 치료에서 환자를 유지하는 것을 기재된 바와 같은 하기의 유사한 프로토콜을 지속한 것은 FBG 레벨을 정상화하고, 상기 정상 범위 내에 이들을 유지한다[This Example shows extended data from a patient as described in Example 3 of PCT/AU2011/000622 who continued taking CI for an extended period of time (over 5 year), and combination therapy with Glibenclamidine (5mg, three times daily) and continued following a similar protocol as described Maintaining the patient on combination therapy with this inulin preparation has normalized the FBG levels and maintained them within the normal range]. 이러한 연구의 결과는 도 11 및 하기의 표 2에 기재되어 있다. 다양한 혈액 파라미터 측정은 PCT/AU2011/000622에 기재된 바와 같다. 상기 결과는 이눌린 병용 치료의 효능이 63 개월 이상 유지되는 것으로 나타난 하기의 표 2 및 도 11에 기재되어 있다. 이러한 이눌린 조제물과 함께 병용 치료에서 상기 환자를 유지하는 것은 상기 FBG 레벨을 정상화하고 상기 정상 범위 내로 이들을 유지한다.

[0162]

[표 2]

CI 추가물(CI add-on) 및 글리벤클라마이드 단일 치료에서 환자의 FGL, HA1C 및 지질 프로파일

	5/11/2006	31/05/2008	1/10/2008	12/12/2008	24/10/2009	2/03/2010	7/03/2010	27/04/2010	17/01/2011	7/03/2011	2/09/2011
공복 혈당(정상 3 - 5.5 mmol/L)	10	6	6.3	5.1	7	6.4			5.4	7.5	6.9
HA1c(정상 < 7 %)		6.5	7		6.6		6.9	6.9	6.8	6.9	6.5
콜레스테롤(정상 3.1 – 5.1 mmol/L)	6.2	3.1	3.6	3.8	4.4	4.4			3.8		4.3
트리글리세리드(정상 0.5 – 2 mmol/L)	4	1.1	1	1	1	1.6			1.5		1.2
HDL(정상 > 1 mmol/L)		1.2	1.2		1.4	1.3			1.1		1.6
LDL(정상 0 – 3.5 mmol/L)		1.4	1.9		2.5	2.4			2		2.1
관상동맥의 위험 비율(정상 < 5)		2.6	3		3.1	3.4					

[0163]

[0164]

실시예 8 : 상이한 문자 구조의 명칭 및 올리고프록토스 조제물에 대한 구성요소의 가이드라인(compositional guideline)의 예

[0165]

[표 3]

상이한 이눌린 조제의 올리고프루토스 함량(올리고프루토스 용어에 대한 안내를 포함함)[Oligofructose content of different inulin preparations (including guide to oligofructose terminology)]. 상기 올리고프루토스의 상대적인 농도는, Australian Proteome Analysis Facility에서 측정되고 있다.

	명칭				CAS	Relative conc. (%)	
약어	일반적인 명칭	(a)		(b)			
G	글루코스				921-60-8	0.5 ± 0.4	4 – 12%
F	프루토스				30237-26-4	3.1 ± 0.3	
GF	수크로스				57-50-1	3.9 ± 1.4	
GF ₂	디프루토올리고사카라이드(Difructooligosaccharide)	케스트스(Kestose)		트리사카라이드(trisaccharides): 1-케스트스(kestose) [1F-b-d-프루토푸라노실수크로스(fructofuranosylsucrose)]	470-69-9	2.1 ± 1.2	
F ₂			이눌로비오스(Inulobiose)		9005-80-5	2.5 ± 1.5	
GF ₃	트리프루토올리고사카라이드(Trifructooligosaccharide)	니스토스(Nystose)		네오케스트스(neokestose) (6G-b-d-프루토프라노실수크로스);	13133-07-8	3.15 ± 0.3	82 – 91%
F ₃			이눌로트리오스(Inulotriose)		58208-59-6	14.9 ± 0.5	
GF ₄ (DP5)	테트라프루토올리고사카라이드(Tetrafructooligosaccharide)	프루토푸라노실니스토스(Fructofuranosyl nystose)		테트라사카라이드(Tetrasaccharides): 니스토스(nystose) [1F(1-b-d-프루토푸라노실)2 수크로스], 6G(1-b-d-프루토-푸라노실)2 수크로스 및 1F(1-b-d-프루토푸라노실)6G(1-b-d-프루토푸라노실) 수크로스;		6.3 ± 0.1	
F ₄			이눌로테트로오스(Inulotetraose)			16.1 ± 0.8	

[0166]

GF ₅ (DP6)	펜타프루토 올리고사카 라이드(Pent afructooligo saccharide)	디프루토 푸라노실 니스토스 (Difructo furanoxy lystose)		펜타사카라이드 (Pentasaccharides): 1F(1-b-d-프루토푸라노실)3 수크로스, 6G(1-b-d-프루토- 푸라노실)3 수크로스, 1F(1-b-d-프루토푸라노실)2-6G (1-b-d-프루토푸라노실) 수크로스 및 1F(1-b-d-프루토푸라노실)-6G(1-b-d-프루토푸라노실)2 수크로스,	7.2 ± 1.8	
F ₅			이눌로펜토 오스(inulo pentose)		9.4 ± 0.5	
GF ₆ (DP7)	헥사프루토 올리고사카 라이드(Hexa fructooligos accharide)	트리프루 토푸라노 실니스토 스(Trifru ctofuran osyllystose)		헥사사카라이드(Hexasaccharides): 1F(1-b-d-프루토푸라노실)4 수크로스, 6G(1-b-d-프루토푸라노실)4 수크로스, 1F(1-b-d-프루토푸라노실)3-6G(1-b-d-프루토푸라노실) 수크로스, 1F(1-b-d-프루토푸르(fructofur)-아노실(anosyl))-6G(1-b-d-프루토푸라노실)3 수크로스 및 1F(1-b-d-프루토푸라노실)2-6G(1-b-d-프루토푸라노실)2 수크로스,	4 ± 0.8	
F ₆			이눌로헥소 오스(inulo hexose)		1.4 ± 0.2	
GF ₇ (DP8)	헵타프루토 올리고사카 라이드(Hept afructooligo saccharide)	테트라프 룩토푸라 노실니스 토스(Tet rafructof uranosyl lystose)		헵타사카라이드(Heptasaccharides): 1F(1-b-d-프루토푸라노실)5 수크로스	0.4 ± 0.2	
F ₇			이눌로헵토 오스(inulo heptose)		1.7 ± 0.9	
GF ₈ (DP9)	옥타프루토 올리고사카 라이드(Octa fructooligos accharide)	펜타프루 토푸라노 실니스토 스(Penta fructofur anosylly stose)			0.4 ± 0.2	

F ₈			이눌로옥토 오스(<i>Inulooctose</i>)		0.5 ± 0.2	
GF ₉ (DP10)	에니어프록 토올리고사 카라이드(<i>En neafructooli gosacchari de</i>)	헥사프록 토푸라노 실니스토 스(<i>Hexaf ructofur anosyln ystose</i>)			0.5 ± 0.3	< 4%
F ₉			이눌로에이 오스(<i>Inuloen nea</i>)			
GF ₁₀	데카프록토 올리고사카 라이드(<i>Deca fructooligos accharide</i>)	펜타프록 토푸라노 실니스토 스(<i>Penta fructofur anosyln ystose</i>)			1 ± 1	
F ₁₀			이눌로데이스(<i>Inulodeca</i>)			
GF> ₁₀						

(a) Tetrahedron: Asymmetry 16 (2005) 33–37

(b) International Journal of Food Science and Technology 2009, 44, 947–952

[0168]

[0169] 하기의 표 4는, 술포닐우레아와 효과적으로 상승작용하는 바람직한 이눌린 구성(inulin composition)의 올리고프록토스 함량을 나타낸 것이다.

[0170]

[표 4]

이눌린 Orafti P95 구성(inulin Orafti P95 compositions)의
올리고프록토스(OF) 함량
(Australian Proteomic analysis facility에서 분석됨)

P95의 각각의 분자 구성의 퍼센트			
Comp	OF	AVE	SD
DP2	F2	8.908464	0.452405
DP2	GF	4.873426	1.293211
DP3	F3	14.20397	0.486451
DP3	GF2	8.931783	0.288154
DP4	F4	16.19856	1.982083
DP4	GF3	3.279108	0.707716
DP5	F5	8.257493	0.791346
DP5	GF4	4.687028	0.74578
DP6	F6	0.800649	0.085048
DP2	F2+GF	13.78	1.745542
DP3	F3+GF2	23.14	0.25201
DP4	F4+GF3	19.48	1.434588
DP5	F5+GF4	12.94	1.532591

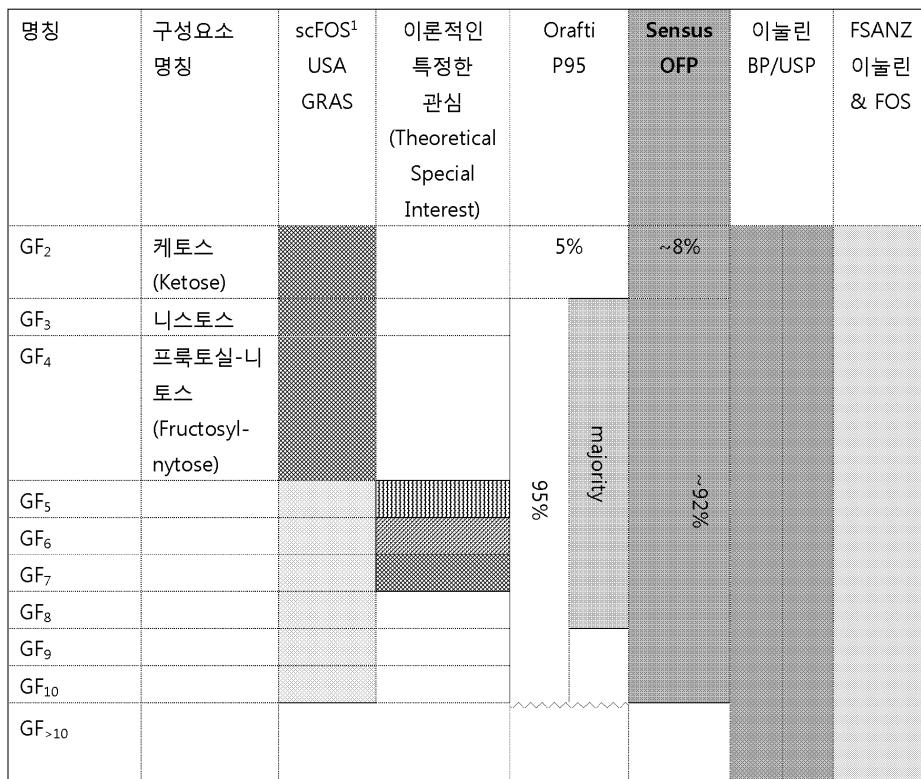
[0171]

[0172] 하기의 표 5 및 6은, 술포닐우레아와 효과적으로 상승작용하는 정의된 이눌린 조제물의 추가적인 예를 나타낸 것이다.

[0173]

[표 5]

sc FOS 및 Sensus OFP(올리고프록토스 조제)를 포함하는 정의된 이눌린 조제의 올리고당의 비교 함량



짧은-사슬 프룩토-올리고당(Short-Chain Fructo-oligo saccharides)

[0174]

[0175]

[표 6]

제안된 오스트레일리아의 승인된 명칭 "AAN"으로 정의된 이눌린 조제

Short Hand	AAN	CAS	Relative conc.
GF ₂	디프룩토올리고사카라이드(또는 케스토스)	470-69-9	4 – 8%
GF ₃	트리프룩토올리고사카라이드(또는 니스토스)	13133-07-8	
GF ₄	테트라프룩토올리고사카라이드		
GF ₅	펜타프룩토올리고사카라이드		
GF ₆	헥사프룩토올리고사카라이드		
GF ₇	헵타프룩토올리고사카라이드		
GF ₈	옥타프룩토올리고사카라이드		
GF ₉	에니어프룩토올리고사카라이드		
GF ₁₀	데카프룩토올리고사카라이드		
GF _{>10}			<5%

[0176]

[0177]

용이한 참고를 위해, 이눌린 및 FOS 사이의 관계 및 scFOS의 화학적인 구조를 나타내는 계통도가 도 12에 기재되어 있고, 이는 생화학 교과서에서 발견될 수 있고, 일반에 이용될 수 있다.

[0178]

실시예 9 : 본 발명의 조성물에서 사용하기 위한 이눌린을 제조하는 방법

[0179] 상업적인 식품-등급 이눌린 조제물

본 발명의 조성물에서 사용을 위한 정의된 OF 및/또는 FOS와 함께 및/또는 바람직하고 유리한 DP 수치를 갖는 이눌린 조제물은 상업적으로 수득가능할 수도 있다. 예를 들어, 실시예 8에서 기재된 상기 OFP, Sensus OFP는 Sensus(Borchwerf 3, 4704 RG Roosendaal, The Netherlands)에 의해 제조되고 분배되었다. Sensus OFP와 같은 상업적인 이눌린 조제물은, 예를 들어, 치커리, 아티초크(artichoke) 등과 같은 식물 물질, 이눌린을 함유하는 물질의 조절된 효소적 가수분해에 의해 올리고당의 혼합물로서 일반적으로 분리된다. 상기 공정의 일반적인 개요는, Sensus 웹사이트(<http://www.sensus.nl/home-2.0.html>)에서 공공연하게 입수가능하고, 도 13의 계통도에 기재되어 있다. 상기 제조 공정은, EU 식품 프로세싱 제한 및 요건과 함께, 수 년 동안 완전한 상업적인 규모로 발달되었고, 시행되고 있다. 일반적으로, Sensus OFP를 생산하기 위한 공정은, 치커리 뿌리를 수확하고, 뜨거운 물과 함께 슬라이스된 뿌리(sliced roots)를 추출하는 것을 포함한다. 상기 정제 단계는 고형물 및 단백질을 제거한다. 그 후에, 탈염화/탈색(demineralisation/decolourisation)이 본 분야에서 알려진 방법으로 일어났다. 추가적인 정제 단계는, 예를 들어, 분말로 분무 건조된, 파우더 또는 시럽으로서 공급될 수도 있는 최종의 생산물을 결과적으로 발생한다. 상기 생산물의 종합도를 결정하기 위해 사용된 상기 OFP 생산물 설명서 및 분석적인 방법의 복사물은 Sensus로부터 수득될 수 있다. Sensus에 의해 공급된 상기 생산물은, 건조 조건 하에서 원래의 밀봉된 백에서 저장된다면, 생산일로부터 적어도 5 년 동안 저장될 수 있다.

[0181] 그 밖의 본래의 또는 변형된 효소는, 기질로서 이눌린을 사용하여 본원에 기재된 어떠한 하나의 공정에서 사용될 수도 있다. 이러한 본래의 또는 변형된 효소는, 하기를 포함하지만 이로 제한되지 않는다 : 레반수크라스(levansucrase), 1,4-알파-글루칸 6-알파-글리코실트랜스페라아제(1,4-alpha-glucan 6-alpha-glycosyltransferase), 2,1-프룩탄(2,1-fructan): 2,1-프룩탄1-프룩토실트랜스페라아제(2, 1-fructan1-fructosyltransferase), 이눌리나아제(inulinase), 베타-프럭토프라노시다아제(beta-fructofuranosidase), 수크로스 알파-글루코시다아제(sucrose alpha-glucosidase), 2,6-베타-프룩탄 6-레반비오히드롤라아제(2,6-beta-fructan 6-levanbiohydrolase), 프룩탄 베타-프럭토시다이제(fructan beta-fructosidase), 프룩탄 베타92,1)-프럭토시다이제, 이눌린 프럭토트랜스페라아제(DFA-I-forming), 이눌린 프럭토트랜스페라아제(DFA-II forming). 이러한 효소는, 데이터베이스, 예를 들어 <http://www.brenda-enzymes.info/> 검색에 의해 쉽게 발견될 수 있다.

[0182] FOS 생산 : 보다 낮은 DP 이눌린

[0183] 본 발명의 상기 조성물에서 사용을 위한 FOS(바람직한 형태 F2 내지 F5를 포함하는 10 이하의 DP 수치를 갖는 이눌린)은, 상기에 기재된 바와 같은 통상적인 조제, 또는 상기에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 제조된 유사한 OF 제조로부터 정제될 수도 있다. 이러한 공정은 또한, 상기에 기재된 바와 같이 본래의 또는 변형된 효소를 이용한다.

[0184] FOS는, 기질의 분해(digestion of substrates)(21) 뿐만 아니라 서브-유닛으로부터 효소 기초된 합성(22)를 포함하는 본 분야에서 어떠한 기술로서 생산될 수도 있다; 고정화된 효소(23)을 사용하는 공정 및 중요한 특성으로서 명확하게 설계된 반응 동역학(24)을 갖는 그 밖의 것들 또는 정돈된 제조(ordered manufacture)를 위한 멤브레인과 같은 그 밖의 플랫폼(25)을 사용하는 그 밖의 것들이 또한 사용될 수도 있다. (26)에 기재된 바와 같은 반응의 진행을 모니터하기 위해 살아있는 유기체의 사용도 또한 포함한다.

[0185] 많은 교과서는, 이들의 전체가 참고문헌으로 포함된(27), FOS의 생산을 기재한다. 그러나, 촉매 시스템은, 시간, 온도, pH, 기질 또는 반응 환경 선택을 포함할 것인, 적합한 변형 및 반응 동역학의 최적화 뿐만 아니라, 이가 양이온(Zn, Mg, Pb, Pt)와 같은 공동-요소(co-factors)의 사용을 필요로 한다.

[0186] 합성 계획(Synthetic strategies)이 또한 사용될 수도 있다. 기재된 합성 계획은 매우 기본적인 이론에서 매우 진전된 시스템의 범위에 있고, 예를 들어, 선형의 글리코실화, 집중적인 블록 합성(convergent block synthesis), 단일 및 다수-단계 전략, 케모-선택적인 전략(Chemo-selective strategies), 고체상 및 결합된 반-효소적 방법(combined semi-enzymatic methods)을 포함하는 전략적 접근의 적용을 포함한다. 몇몇의 경우에, 축소된 반응기가 사용되었다. 보다 최근의 접근은, 레이저 및 마이크로파 매개된 시스템(laser and micro-wave

mediated systems) 둘 다를 포함한다.

[0187] 몇몇의 보다 진보된 시스템은 또한, 이온 캐치 및 방출 방법(ionic catch and release methodology)(28), HPLC 보조된 자동화된 시스템(29)으로 사용될 수도 있다. 바이오연료에서 일반적으로 사용된 시스템이 또한 조정될 수도 있고, 이러한 것은 크기 축소, 화학적 예비-처리, 세포 용해 및 효소적 반응을 포함할 수 있다.

[0188]

[0189] 증진된 활성을 가질 수 있는, 높은 DP 분자를 특정한 FOS로의 분해 및 신규한 효소 또는 유기체의 이상적인 분리 및/또는 적용에 명확하게 책임이 있는 효소의 분리 및 이용을 포함하는 시스템이 또한 포함된다. 이러한 효소는, 특정한 관심의 뿌리 식물 원과 함께, 원생생물 및 진핵생물 소스 둘다로부터 일 수도 있다. 이러한 효소는 온라인 데이터베이스(예를 들어, <http://www.brenda-enzymes.info/>)를 검색함으로써 쉽게 발견될 수 있다.

[0190]

GF2, GF3 및 GF4는, 참고문헌 (30)의 페이지 16 내지 17에 기재된 바와 같이 근본적으로 효소 β -프럭토푸라노시다이제(fructofuranosidase)를 사용하는 소스로부터 제조될 수도 있다.

[0191]

예를 들어, 텍스트란과 유사한 방식으로, 원하는 DP의 FOS를 합성할 수 있는 효소 및 유기체의 분리가, 이들이 이용가능하다면 사용될 수도 있음이 또한 고려된다. 수크로스는, 바이오플름(31) 뿐만 아니라 효소(32)를 위한, 세포 외의 다당류를 스며나오도록 알려진 유기체를 포함할 것이고, 관심의 그 밖의 유기체는 입증할 수 있는 비피도제닉 효과를 갖는 것들을 함유한다(33)[Likely sources will include organisms that are known to exude extracellular polysaccharides, for biofilms (31) as well as yeasts (32), other organisms of interest include those that have demonstrable bifidogenic effect (33)]. 특정한 관심의 미생물은 아마도, 뜨거운(고온성 미생물), 낮은 산소(무산소성 또는 조건적 협기성), 및/또는 낮은 영양 환경[예를 들어, 슈도모나스(pseudomonas)]와 같은 극단의 환경으로부터 분리되거나 또는 유도될 것이다.

[0192]

FOS 섭취의 안정성의 결정과 관련된 모든 공정은, 이의 전체가 참고문헌으로서 본원에 포함된, 참고문헌 (30)에 기재된 바와 같이, 출판되어 있다.

[0193]

실시예 10 : 이눌린 조성물의 단위 투여 형태의 조제물

[0194]

본원에 기재된 이눌린 조제물, 예를 들어, 실시예 8 및 9에 기재된 OFP, FOS, 또는 OF 중 어느 하나는, 고체 또는 액체 경구 투여 형태로서 직접적으로 공급될 수도 있거나, 투여 형태의 제조의 일부로서, 유효 물질(actives) 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제형으로서 제조될 수도 있다. 상기 투여 형태는, 액체[이눌린, 토틱(tonic), 텅크(tincture) 등의 치커리 또는 그 밖의 천연원의 액체 추출물, 스프레이(spray), 시럽, 에멀젼(emulsion), 혼탁액, 페이스트(paste)], 액체로 채워진 캡슐; 반고체 맛좋은 젤, 필름, 겸 또는 웨이퍼(wafer); 캔디(pastille), 과립(granules), 분말, 정제와 같은 고체 형태(씹을 수 있는, 분산시킬 수 있는, 기포성, 코팅된, 장의, 딱딱하고 부드러운 캡슐 등을 포함함)를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 그 밖의 예는, 경피성(transdermal), 혀 밀의(sublingual), 주사가능한, 주입가능한 볼루스 등을 포함한다. 본 분야에서 알려진 프로세싱 기술은, 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 부형제가 사용될 수도 있다(일반적으로 Remington's Pharmaceutical Sciences(4) 및 예를 들어, 참고문헌 (5) 내지 (20)를 참고하라). 이러한 제형을 제조하기 위해, 본원에 기재된 본 발명의 하나 이상의 이눌린 조제물은, 예를 들어, 동결건조된 파우더, 슬러리, 수용액 또는 혼탁액의 형태로, 예를 들어, 생리학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제와 혼합함으로써, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 혼합된다. 대략적으로, 사용된 약학적으로 허용가능한 부형제, 담체 또는 안정화제는, 항산화물질, 벌킹(bulking), 캡슐 윤활유(capsule lubricants), 퀼레이팅(chelating), 코팅, 색소(colouring), 착화제, 건조제(desiccant), 희석제, 완화제(emollient), 유화제(emulsification), 필름 형성제(film forming), 향미(flavours), 활주제(glidant) 또는 케이킹 방지(anti-caking), 보습제(humectant), 흡수제(sorbent), 보강(stiffening), 봉쇄제(sequestering), 혼탁(suspending), 감미(sweetening), 탄력(tonifying), 물 반발성(water repelling), 습윤/가용화제(wetting/solubilising) 등 및 참고문헌 (4) 내지 (20) 중의 어느 하나에 기재된 바와 같은 것을 제공

하는 이러한 것들을 함유한다.

[0195] 하나의 실시형태에서, 정제화(tabletting)는, 개별적이고 조절된 투여량 형태의 조제를 가능하게 하고, 하기를 포함하는 넓은 범위의 파라미터 상의 예측가능한 특징을 공급하는 고체 투여 형태이다:

[0196] - 분리(Dissociation), 분할(partitioning) 및 용해성

[0197] - 방출, 소멸(dissolution) 및 침투 및 안정성

[0198] - 공업용이고 식별 파라미터(Commercial and identification parameters)

[0199] - 기호성(Palatability), 투여량 준수, 팩-능력(pack-ability) 등

[0200] 그 중에서도 정제를 디자인하기 위해 고려할 사항은 하기를 포함한다:

[0201] - 투여량 당 전달될 유효성분의 양(Quantity of active to be delivered per dose)

[0202] - 시간 및 수송의 원하는 특성(Desirable attributes of timing and delivery)

[0203] - 안정성(Stability) 또는 반응성(reactivity)

[0204] 상기에 인용된 일반적인 참고문헌에 더해서, 추가적인 물질 뿐만 아니라 정제 생산 및 프로세싱 기술 등은, Chapter 1 (ref. 19), and Chapters 6, 8, 11 and 13 (ref. 20)에서 발견될 수도 있다. 예를 들어, 적합한 부형제, 담체 및/또는 그 밖의 첨가제는, 캡슐 껍질(capsule shells), 충전제(filler), 건조제(desiccants), 윤활제(lubricants) 및 결합제를 포함하고, 하나 이상의 셀룰로오스, 콜로이드성 무수 실리카, 하이프로멜로스(hyromellose), 락토오스, 락토오스-모노하이드레이트(lactose-monohydrate), 마그네슘 스테아레이트, 말토덱스트린, 단결정질 셀룰로스(microcrystalline cellulose), 포비돈, 소듐 녹말 글리콜레이트(sodium starch glycolate), 옥수수 전분(starch-maize), 예비-겔라틴화된 녹말(starch pre-gelatinised), 스테아르산 또는 활석을 일반적으로 함유할 것이다.

[0205] 그 밖의 적절한 부형제, 담체 및/또는 그 밖의 첨가제는, 비-제한적인 예로서 하기에 제공된다. 굽은 글씨로 기재된 것들이 바람직한 것이다.

Acacia	Ethyl Oleate	Polyethylene Oxide
Acesulfame Potassium	Ethyl Vanillin	Polymethacrylates
Acetic Acid, Glacial	Ethylcellulose	Poly(methyl vinyl ether/maleic anhydride)
Acetone	Ethylene Glycol Palmitostearate	Polyoxyethylene Alkyl Ethers
Acetyltriethyl Citrate	Ethylene Vinyl Acetate	Polyoxyethylene Castor Oil Derivatives
Agar	Ethylparaben	Polyoxyethylene Sorbitan Fatty Acid Esters
Albumin	Fructose	Polyoxyethylene Stearates
Alcohol	Fumaric Acid	Polyvinyl Acetate Phthalate
Alginic Acid	Gelatin	Polyvinyl Alcohol
Aliphatic Polyesters	Glucose, Liquid	Potassium Alginate
Alitame	Glycerin	Potassium Benzoate
Almond Oil	Glyceryl Behenate	Potassium Bicarbonate
Alpha Tocopherol	Glyceryl Monooleate	Potassium Chloride
Aluminum Hydroxide Adjuvant	Glyceryl Monostearate	Potassium Citrate
Aluminum Oxide	Glyceryl Palmitostearate	Potassium Hydroxide
Aluminum Phosphate Adjuvant	Glycofurool	Potassium Metabisulfite
Aluminum Stearate	Guar Gum	Potassium Sorbate
Ammonia Solution	Hectorite	Povidone
Ammonium Alginate	Heptafluoropropane (HFC)	Propionic Acid
Ascorbic Acid	Hexetidine	Propyl Gallate
Ascorbyl Palmitate	Hydrocarbons (HC)	Propylene Carbonate
Aspartame	Hydrochloric Acid	Propylene Glycol
Attapulgite	Hydroxyethyl Cellulose	Propylene Glycol Alginate
Bentonite	Hydroxyethylmethyl Cellulose	Propylparaben
Benzalkonium Chloride	Hydroxypropyl Cellulose	2-Pyrrolidone
Benzethonium Chloride	Hydroxypropyl Cellulose, Low-substituted	Raffinose
Benzoic Acid	Hydroxypropyl Starch	Saccharin
Benzyl Alcohol	Hypromellose	Saccharin Sodium
Benzyl Benzoate	Hypromellose Acetate Succinate	Saponite
Boric Acid	Hypromellose Phthalate	Sesame Oil
Bronopol	Imidurea	Shellac
Butylated Hydroxytoluene	Inulin	Simethicone
Butylparaben	Iron Oxides	Sodium Acetate
Calcium Alginate	Isomalt	Sodium Alginate
Calcium Carbonate	Isopropyl Alcohol	Sodium Ascorbate
Calcium Phosphate Dibasic	Isopropyl Myristate	Sodium Benzoate
Anhydrous	Isopropyl Palmitate	Sodium Bicarbonate
Calcium Phosphate, Dibasic Dihydrate	Kaolin	Sodium Borate
Calcium Phosphate, Tribasic	Lactic Acid	Sodium Chloride
Calcium Stearate	Lactitol	Sodium Citrate Dihydrate
Calcium Sulfate	Lactose, Anhydrous	Sodium Cyclamate
Canola Oil	Lactose, Monohydrate	Sodium Hyaluronate
Carbomer	Lactose, Spray-Dried	Sodium Hydroxide
Carbon Dioxide	Lanolin	Sodium Lactate
Carboxymethylcellulose Calcium	Lanolin Alcohols	Sodium Lauryl Sulfate
Carboxymethylcellulose Sodium	Lanolin Hydrox	Sodium Metabisulfite
Carageenan	Lauric Acid	Sodium Phosphate
Castor Oil	Lecithin	Dibasic Sodium Phosphate
Castor Oil, Hydrogenated	Leucine	Monobasic Sodium Propionate
Cellulose, Microcrystalline	Linoleic Acid	Sodium Starch Glycolate
Cellulose, Powdered	Macrogol 15 Hydroxystearate	Sodium Stearyl Fumarate
Cellulose, Silicified Microcrystalline	Magnesium Aluminum Silicate	Sodium Sulfite
Cellulose Acetate	Magnesium Carbonate Magnesium Oxide	Sorbic Acid
Cellulose Acetate Phthalate		

Ceratonia	Cetostearyl Alcohol	Magnesium Silicate	Sorbitan Esters
Cetrimide		Magnesium Stearate	Sorbitan Fatty Acid Esters
Cetyl Alcohol		Magnesium Trisilicate	Sorbitol
Cetylpyridinium Chloride		Malic Acid	Soybean Oil
Chitosan		Maltitol	Starch
Chlorhexidine		Maltitol Solution	Starch Pregelatinized Starch Stabilized Maize
Chlorobutanol		Maltodextrin	Stearic Acid
Chlorocresol		Maltol	Stearyl Alcohol
Chlorodifluoroethane (HCFC)		Maltose	Sucralose
Chlorofluorocarbons (CFC)		Mannitol	Sucrose
Chloroxylenol		Medium-chain Triglycerides	Sugar, Compressible
Cholesterol		Meglumine	Sugar, Confectioner's
Citric Acid Monohydrate		Menthol	Sugar Spheres
Colloidal Silicon Dioxide		Methylcellulose	Sulfobutylether b-Cyclodextrin
Coloring Agents		Methylparaben	Sulfuric Acid
Copovidone		Mineral Oil	Sunflower Oil
Corn Oil		Light Mineral Oil and Lanolin	Suppository Bases, Hard Fat
Cottonseed Oil		Alcohols	Talc
Cresol		Monooethanolamine	Tartaric Acid
Croscarmellose Sodium		Monosodium Glutamate	Tetrafluoroethane (HFC)
Crospovidone		Monothioglycerol	
Cyclodextrins		Myristic Acid	
Cyclomethicone		Neohesperidin Dihydrochalcone	
Denatonium Benzoate		Nitrogen	
Dextreates		Nitrous Oxide	
Dextrin		Octyldodecanol	
Dextrose		Oleic Acid Oleyl Alcohol	
Dibutyl Phthalate		Olive Oil	
Dibutyl Sebacate		Palmitic Acid	
Diethanolamine		Paraffin	
Diethyl Phthalate		Peanut Oil	
Difluoroethane (HFC)		Pectin	
Dimethicone		Petrolatum	
Dimethyl Ether		Petrolatum and Lanolin Alcohol	
Dimethyl Phthalate		Phenol	
Dimethyl Sulfoxide		Phenoxyethanol	
Dimethylacetamide		Phenylethyl Alcohol Phenylmercuric Acetate	
Disodium Edetate		Phenylmercuric Borate	
Docusate Sodium		Phenylmercuric Nitrate	
Eddetic Acid		Phosphoric Acid	
Erythorbic Acid		Polacrilin Potassium	
Erythritol		Poloxamer	
Ethyl Acetate		Polycarbophil	
Ethyl Lactate		Polydextrose	
Ethyl Maltol		Polyethylene Glycol	

전제화 콜정(Tabletting process):

비-제한적인 예로서, 하기의 스케줄에 따른 정제가 생산되었다:

	원재료(Raw materials)	Claim/Label	mg/tablet	Batch
	이눌린 파우더(Inulin powder)**	1500	1500 mg	702.33 g
	소듐 녹말 글리콜레이트 (Sodium starch glycollate)		63 mg	29.5 g
	마그네슘 스테아레이트 (Magnesium stearate)		8 mg	3.75 g

전체 정제 중량 1571 mg

**상기 스케줄에서 상기 이눌린 분말은, 본 발명의 이눌린 조제물, 예를 들어, 실시예 8 및 9에 기재된 OFP, EOS 또는 OF 중의 하나를 학유하다. Sensus brand OFP를 학유하는 절제가 제조되어 있다.

소듐 녹말 글리콜레이트 및 마그네슘 스테아레이트가, 유효 성분으로서 술포닐우레아와 함께 이러한 것들을 함유하는: 제2형 담노병의 과리를 위한 제형화된 정제에서 부형제로서 익사적으로 학유됨을 참고하라 이눌러(또

는 프럭토올리고사카라이드) 및 제안된 부형제 중 어떠한 것 사이의 보고되지 않는 상호 작용이 있고, 이를 각각은, 수많은 약전에 포함되어 있고, 부형제 성분으로서 인식되어 있다(There are no reported interactions between Inulin (or fructo oligosaccharides) and any of the proposed excipients, each of which are included in a number of pharmacopeia and are recognised as excipient ingredients).

[0213] 소듐 녹말 글리콜레이트 63 mg(4 % w/w)

[0214] 교차결합된 소듐 녹물 글리콜레이트의 많은 상이한 변종이 있고, 각각은 감자 녹말로부터 제조되었다. 상기 정제 및 캡슐 제조에서 붕해제(disintergrant)로서 사용된다. 이러한 부형제는 화학적으로 안정된 것으로 고려되고, 아스코르브산과 화학적으로 양립할 수 없다. 소듐 녹말 글리콜레이트 및 글리코펩티드 항생물질 및 염기성(알칼리) 약물 사이의 보고된 약학적인 상호 작용이 있다. 참고문헌 (11), (13), (14) 및 (15)는 이러한 물질에 관계된 추가적인 약전 데이터를 포함한다. 상기 사용된 농도는, 2 내지 8 % 사이로서 인용된 일반적인 농도로 최적화하는 것을 고려될 것이다.

[0215] 마그네슘 스테아레이트 8 mg(0.5% w/w)

[0216] 마그네슘 스테아레이트는, 고체 유기산(스테아레이트 및 팔미트산염) 및 마그네슘으로 구성된 정제화 및 캡슐화 방법(tabletting and encapsulation regimes)에서의 윤활유로서 작용하는 화합물이다. 상기 특정한 표면적은, 다양한 투여 형태에 적합한 중요한 특징이고, 배치 내지 배치 일관성에 대해 측정되어야 한다(must be determined for batch to batch consistency). 이는 분자식 $C_{36}H_{70}MgO_4$ (5911.34 및 구조적인 화학식 $[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$ 를 갖는다. 화학적으로 안정한 반면에, 이는 강한 산, 강한 알칼리 및 철 염(iron salts)과 양립할 수 없는 것으로 고려된다. 아스피린, 몇몇의 비타민 및 대부분의 알칼로이드 염을 포함하는 생산물과 함께 사용되지 않을 수 있다. 참고문헌 (11), (13), (14) 및 (15)는 이러한 물질에 대해 추가적인 약전 데이터(Pharmacopeial data)를 함유한다. 인용된 농도는, 0.25와 5 % w/w 사이의 일반적인 농도와 함께, 적절할 것으로 고려된다.

[0217] 정제화 공정의 예는 기재되어 있다. 일반적인 투여량은 하기의 방법(regimes)을 사용하여 제조되었다:

[0218] - 물질 조제(Materials preparation)

[0219] - 투여 형태 조립(Dose form assembly)

[0220] - 양 조절 및 패키징(Quality control and packaging)

[0221] 물질 조제는, 의도된 용도를 위한 적당함을 위한 각각의 물질을 점검하는 것 및 각각의 부형제의 알려진 양으로 양적으로 분산되는 것을 초기에 포함한다. 이는, 성분이, 균일한 투여량 형태를 제조하는데 도움이 되지 않는 미립자를 확인하고, 및/또는 제거하는, 물리적인 선별 또는 이전의 스크리닝 디바이스(screening device)를 통해 통과되는 공정, 스크리닝이 뒤따른다. 스크리닝은, 수동의, 반-자동 또는 완전한 자동 공정일 수 있다. 출발 물질의 금속 검출 또는 샘플링(sampling) 및 QC 분석과 같은 그 밖의 조절 단계는, 이러한 단계에서 또한 사용될 수 있다.

[0222] 물질 조제는 분쇄(milling), 생산물이 크기에서 감소되거나 표준화되는 공정을 또한 포함할 수 있다. 일반적으로, 이는 개별적인 성분 및/또는 혼합물(blends), 그 밖의 공정과 함께 취해질 수도 있다. 분쇄는 균일성을 보장하는데 도움이 되고, 상기 성분의 물리적인 성질에 따라, 다양한 방식으로 적용될 수도 있다. 분쇄는 본 분야에서 어떠한 공지된 공정을 사용하여 성취되고, 초퍼(choppers), 해머 밀(hammer mills), 그라인더(grinder), 수직 충격(vertical impact), 고전단(high shear), 볼 분쇄기(ball mills) (등)를 포함하는 장치의 사용을 포함한다.

[0223] 분리된 투여 형태로 분할을 위한 활성 성분을 제조하기 위해, 블렌딩(blending)이 사용될 수도 있다. 블렌딩은, 지속적인 공정으로서 또는 서브-배치(sub-batch), 배치에서 실행될 수도 있고, 알려진 양의 성분 물질의 물리적인 혼합 및 교반을 일반적으로 사용할 것이다. 상업적인 조제에서, 상기 생산물을 일반적으로 자동

화되고, 습윤 및 건조 블렌딩(wet and dry blending)을 함유할 것이다.

[0224] 건조 블렌딩은, 텁블링(tumbling), 리본 블렌딩(ribbon blending), 진동 및 유사한 방법과 같은, 난류 공정(turbulent process)을 일반적으로 적용한다. 혼합의 본래의 지속은, 물질의 흐름 특성, 미립자 크기에서의 범위, 상기 물질의 수화(hydration), 우세한 물질(prevailing) 및 상기 제형의 특정한 흡수 프로파일 및 환경 조건에 따라 달라질 것이다.

[0225] "과립화(granulation)"와 같은 예비-혼합(pre-blending) 또는 예비-압축 할성도가 또한 사용된다. 과립은, 습윤 또는 건조 과립, 유동층 과립화(fluid bed granulation), 건조 과립화 활성된 습윤(moisture activated dry granulation), 분무 건조(spray drying) 등과 같은 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 유체는, 예를 들어, 물, 텅크(tinctures) 또는 용매, 스팀(steam) 또는 용해된 구성요소(melted components)를 함유할 수 있다. 수분 또는 유체가 사용된 경우에, 이들은, 열, 진공, 뜨거운 공기, 탈수(dehydration), 건조(desiccation), 환경(setting), 숙성(aging) 등의 도움에 의해 상기 과립화된 질량으로부터 일반적으로 제거된다.

[0226] 성분 조제 후에, 정제는 이들의 투여 형태로 압축된다. 일반적으로 이러한 공정은, "다이(dies)" 사이의 과립 또는 분말의 측정된 양을 압축하는 "프레스(presses)"를 사용하여; 고도로 자동화되어 있다; 이러한 다이는, 압력 하의 만나는 두 개의 상호보완적인 조각(complementary pieces)을 포함하고, 이로 인하여 상기 조제물이 예비-정의된 크기, 모양, 단단함 및 견고성의 정제로 압축된다. 압축, 가수분해 및 기계적인 압축이 사용될 수 있다.

[0227] 일반적으로 압축된 정제는, 텁블링(tumbling), 브러싱(brushing), 진공 등에 의해 닦아진다(de-dusted).

[0228] 압축 후에, 그리고 만약 상기 투여 형태 정제의 디자인에 의해 가치있어진다면 적합한 코팅 물질을 사용하여 코팅될 수도 있고, 이는 상기 고체 투여 형태의 색소(colouring), 평활화(smoothing), 맛의 변형, 안정성 또는 소화 특성의 목적을 위한 것일 수도 있다. 닦아진 정제(De-dusted tablet) "코어(cores)"는 회전된 다음에 분무되거나, 그렇지 않으면, 확장된 공정으로서, 또는 일반적으로 몇몇의 층에서, 상기 정제 코어의 외부-표면을 따라 고르게 적용된 액체 또는 액체화된 코팅 물질로 코팅되고, 건조하는 것을 가능하게 한다(De-dusted tablet "cores" are tumbled and then sprayed or otherwise coated with a liquid or liquefied coating material that is applied evenly across the outer-surface of the tablet cores, usually in several layers or as an extended process, and then allowed to dry).

[0229] 정제 또는 코팅된 정제는, 결함(defect)에 대해 수동으로 또는 전자적으로 점검된다. 상기 내용물, 물리적인 특성 및 예측가능한 생화학적 속성은, 검정, 평가 및 관련된 QC를 사용하여 측정된다.

[0230]

예를 들어, 상기 스케줄에 따라 생성된 정제에 대해, 테스트된 상기 물리적인 파라미터의 예는 하기와 같다:

테스트	허용가능한 범위	Ref Method(s)
색깔 & 외관	(색깔)	
형태	(형성하다(describe))	
면적	(양(quantity))	
평균 질량/ 질량의 균일성 (Uniformity of mass)	1571 mg +/-5% = 1492.45 to 1649.55 mg +/-10% =1413.9 to 1728.1mg	*BP Appendix XII C 임의로 취한 개별적으로 20 유닛을 중량을 측정하고, 상기 평균 중량을 결정한다. 상기 개별적인 질량의 NMT 2는 5 % 이상의 평균 질량에서 벗어나고, 어떠한 것도 10 % 이상으로 벗어나지 않는다(NMT 2 of the individual masses deviate from the average mass by more than 5% and none deviates by more than 10%).
용해(Dissolution)	30분 이하 (Not more than 30 minutes)	*BP Appendix XII B 통상적인 방출 고체 제형 (Conventional release solid dosage forms)
부서지기 쉬움 (Friability)	1% 중량 손실 이하 (Not more than 1% weight loss)	*BP Appendix XVII G 코팅되지 않은 정제
파괴력(Breaking Force)	(측정될) 6 개의 정제의 Max and Min 뉴턴 [(to be determined) Max and Min newtons of 6 tablets]	**USP/ *BP
제형(Dosage from)의 균일성	30 개 정제의 함량 균일성	*BP Appendix XII C

* BP-British Pharmacopeia (ref. 11). **USP-US Pharmacopeia (ref. 13).

[0231]

그리고 난 다음에, 별크 정제는, 블리스터(blisters), 병(bottles), 디스펜서(dispensers) 등을 포함할 수 있는 적합한 매칭 내로 포장된다. 어떠한 패키징 및 라벨링(labeling)이, 상기 생산물의 신원(identity), 온전함(integrity) 및 효과를 유지하게 위해 적합하다면, 사용될 수도 있다.

[0233]

실시예 11: 술포닐우레아의 단위 투여 형태를 함유하는 이눌린

[0234]

본 발명의 이눌린 조제물 및 술포닐우레아의 어떠한 하나의 단위 투여 형태는, 비-제한적인 예로서, 이눌린 및 술포닐우레아의 다양한 양 및 상대적인 비율을 제공하는, 하기의 표 7 내지 12에서 제공된 정보로부터 쉽게 유도될 수도 있다. 상기 표에서 제공된 상기 정보는 거의 정확하고, 이는 단위 투여 형태가 하루에 한 번 내지 여러 번으로 상기 환자에게 투여한 경우에 효과적인 치료를 달성하기 위해, 이눌린 및 술포닐우레아의 양을 함유할 수도 있다면 상기 데이터로부터 이해될 것이다. 바람직하게, 정제, 캡슐 또는 유시한 것과 같은 단위 투여 형태는, 예를 들어, 하루에 2 내지 3 번으로 복용되는 2 내지 4 단위 투여 형태를 가능하게 하도록 제형화된다. 따라서, 상기 단위 투여 형태는, 상기에 기재된 바와 같이 또는 약 0.5 내지 약 2000 mg의 양으로 술포닐우레아를 함유할 수도 있다. 단위 투여 형태에서 술포닐우레아의 양은, 의사에 의해 쉽게 측정될 수 있는, 사용된 술포닐우레아의 타입 및 요구된 치료 처방과 함께 다양할 수도 있다. 단위 형태 당 이눌린의 절대량은, 허용가능한 크기의 정제를 위해 제공되기 위해, 이눌린의 압축성에서, 정제 투여 형태로 압축된다면, 사용된 이눌린에 따라 다를 것이다(The absolute quantity of inulin per dosage form will depend on the inulin used and, if being compressed into a tablet dosage form, on compressibility of inulin so as to provide for an acceptable size tablet). 이눌린의 양은, 상기에 기재된 바 또는 투여 형태 당 약 5 mg 내지 약 50 mg의 범위일 수도 있다. 적합한 투여 형태는, 예를 들어, 500 내지 1000 mg의 이눌린 및 1 내지 30 mg의 술포닐우레아

아를 포함하는 정제일 수도 있다(그러나, 사용된 술포닐우레이의 타입에 따라 보다 많은 수도 있다). 3 내지 4 개의 이러한 투여 형태는, 효과적인 치료[예를 들어, 혈당 레벨의 저하(lowering)]를 달성하기 위해 매일 3 번씩 복용된다. 각각의 성분의 양은, 만약 사용된 이눌린의 압축성이 이를 적절하게 크기된 투여량 형태를 달성하는 것을 가능하게 한다면, 더 클 수도 있다.

[0235]

[표 7]

선택된 술포닐우레이 및 당 단량체(sugar monomers)의 분자 특징

Gr/mole				
$C_6H_{12}O_6$	글루코스 Mw	180.15588		
$C_6H_{12}O_6$	프룩토스 Mw	180.15588	mmole	
$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$	글리벤클라마이드	494.004	15 mg daily (3x) =	0.030364
$C_{15}H_{21}N_3O_3S$	글리콜라자이드	323.412	30 mg daily (1x) =	0.092761
$C_{24}H_{34}N_4O_5S$	글리메피리드	490.617	4 mg daily (1x) =	0.008153
$C_{21}H_{27}N_5O_4S$	글리피지드	445.536	15 mg daily (3x) =	0.033667

[0236]

[0237]

[표 8]

이눌린/글리벤클라마이드

12 gram/15 mg per day			Ratio (w/w)	
	MW gr/mole	Lowest (gr)* Highest (gr)*	Inulin/Glib Lowest	Inulin/Glib Highest
F3	540.47	2532	3336	169 222
GF2	540.47	168	324	11 22
F4	720.62	2052	2760	137 184
GF3	720.62	468	756	31 50
F5	900.78	1044	1572	70 105
GF4	900.78	660	1140	44 76
F6	1080.94	660	1044	44 70
GF5	1080.94	708	1008	47 67
F3+F4+F5=		5628	7668	375 511

15 gram/15 mg per day			Ratio (w/w)	
	MW gr/mole	Lowest (gr)* Highest (gr)*	Inulin/Glib Lowest	Inulin/Glib Highest
F3	540.47	3165	4170	211 278
GF2	540.47	210	405	14 27
F4	720.62	2565	3450	171 230
GF3	720.62	585	945	39 63
F5	900.78	1305	1965	87 131
GF4	900.78	825	1425	55 95
F6	1080.94	825	1305	55 87
GF5	1080.94	885	1260	59 84
F3+F4+F5=		7035	9585	469 639

[0238]

[0239]

[표 9]

이눌린/글리클라자이드

	MW gr/mole	12 gram/30 mg per day		Ratio (w/w)	
		Lowest (gr)*	Highest (gr)*	Inulin/Glic Lowest	Inulin/Glic Highest
F3	540.47	2532	3336	84	111
GF2	540.47	168	324	6	11
F4	720.62	2052	2760	68	92
GF3	720.62	468	756	16	25
F5	900.78	1044	1572	35	52
GF4	900.78	660	1140	22	38
F6	1080.94	660	1044	22	35
GF5	1080.94	708	1008	24	34
F3+F4+F5=		5628	7668	188	256

	MW gr/mole	15 gram/30 mg per day		Ratio (w/w)	
		Lowest (gr)*	Highest (gr)*	Inulin/Glic Lowest	Inulin/Glic Highest
F3	540.47	3165	4170	105.5	139
GF2	540.47	210	405	7	13.5
F4	720.62	2565	3450	85.5	115
GF3	720.62	585	945	19.5	31.5
F5	900.78	1305	1965	43.5	65.5
GF4	900.78	825	1425	27.5	47.5
F6	1080.94	825	1305	27.5	43.5
GF5	1080.94	885	1260	29.5	42
F3+F4+F5=		7035	9585	235	320

[0240]

[0241]

[표 10]

이눌린/글리메피리드

	MW gr/mole	12 gram/4 mg per day		Ratio (w/w)	
		Lowest(gr)*	Highest (gr)*	Inulin/Glim Lowest	Inulin/Glim Highest
F3	540.468	2532	3336	633	834
GF2	540.468	168	324	42	81
F4	720.624	2052	2760	513	690
GF3	720.624	468	756	117	189
F5	900.779	1044	1572	261	393
GF4	900.779	660	1140	165	285
F6	1080.935	660	1044	165	261
GF5	1080.935	708	1008	177	252
F3+F4+F5=		5628	7668	1407	1917

	MW gr/mole	15 gram/4 mg per day		Ratio (w/w)	
		Lowest (gr)*	Highest (gr)*	Inulin/Glim Lowest	Inulin/Glim Highest
F3	540.468	3165	4170	791	1043
GF2	540.468	210	405	53	101
F4	720.624	2565	3450	641	863
GF3	720.624	585	945	146	236
F5	900.779	1305	1965	326	491
GF4	900.779	825	1425	206	356
F6	1080.935	825	1305	206	326
GF5	1080.935	885	1260	221	315
F3+F4+F5=		7035	9585	1758.75	2396.25

[0242]

[0243]

[표 11]

이눌린/글리피지드(Glipizide)

	MW gr/mole	12 gram/15 mg per day		Ratio (w/w)	
		Lowest (gr)*	Highest (gr)*	Inulin/Glip Lowest	Inulin/Glip Highest
F3	540.47	2532	3336	169	222
GF2	540.47	168	324	11	22
F4	720.62	2052	2760	137	184
GF3	720.62	468	756	31	50
F5	900.78	1044	1572	70	105
GF4	900.78	660	1140	44	76
F6	1080.94	660	1044	44	70
GF5	1080.94	708	1008	47	67
F3+F4+F5=		5628	7668	375.2	511.2

	MW gr/mole	15 gram/15 mg per day		Ratio (w/w)	
		Lowest (gr)*	Highest (gr)*	Inulin/Glip Lowest	Inulin/Glip Highest
F3	540.47	3165	4170	211	278
GF2	540.47	210	405	14	27
F4	720.62	2565	3450	171	230
GF3	720.62	585	945	39	63
F5	900.78	1305	1965	87	131
GF4	900.78	825	1425	55	95
F6	1080.94	825	1305	55	87
GF5	1080.94	885	1260	59	84
F3+F4+F5=		7035	9585	469	639

* The "lowest(gr)" 및 "highest(gr)" 수치는 상기 이눌린 조제에서 특정된 OF의 가변적인 함량을 기초로 한다.

[0244]

[표 12]

선택된 제형에 대한 유용한 솔포닐우레아/이눌린 중량 및 몰 비율(molar ratios)의 요약

구성(Composition)	중량 비율	몰 비율
글리벤클라마이드:이눌린	1:375 내지 1:639	1:286 내지 1:484
글리클라자이드:이눌린	1:188 내지 1:320	1:94 내지 1:158
글리메피리드:이눌린	1:1407 내지 1:2396	1:1066 내지 1:1801
글리피지드:이눌린	1:375 – 1:639	1:258 – 1:436

[0246]

[0247] 본 분야의 숙련자는, 상기 몰 비율이 Sensus OFP를 사용하여 계산된 바와 같이, 사용된 이눌린의 형태에 따라 변할 것임을 이해할 것이다. 이에 따라서, 상기 비율은, 보다 높은 효율성의 이눌린 형태 및 분리된 순수한 올리고(discret pure oligos)와 다를 것이다. 본 분야의 숙련자는, 각각의 구성요소의 사용된 투여량에 기초된 이러한 비율을 어떻게 계산하는지를 이해할 것이다.

[0248] 실시예 12 : 임상 실험

임상 실험은, T2DM를 갖는 환자에서 혈당 조절(glycemic control)에서 이눌린 및/또는 FOS 조제물의 상이한 투여량의 효능을 측정하기 위해, 본원에 기재된 상기 파라미터에 따라 수행되었다. 상기 이눌린 및/또는 FOS 조제물은, 예를 들어, "이눌린-조제"로서 언급된, 상기 실시예의 어떠한 하나에 기재된 바와 같은, 이러한 목적을 위한 적합한 단위 투여 형태를 함유하는 이눌린 및/또는 FOS의 어떠한 조제일 수도 있다. 표 4 또는 표 6에 기재된 바와 같은, 상기 OF 함량을 포함하는 정제된 식품 등급 이눌린-조제물을 함유하는 적어도 하나의 임상적인 실험이 사용되었다. 그 밖의 임상 실험에서, ORAFTI P95가 사용되었다. 또 다른 임상 실험에서, Sensus OFP가 사용되었다. 간략하게, 상기 임상 실험은, 제2 세대 술포닐우레아(second generation sulfonylurea)(바람직하게, 글리벤클라마이드, 클리클라자이드, 글리메피리드 및 글리피지드와 함께) 단일 치료로 독점적으로 치료되고, 혈당 레벨을 조절되지 않는 개개인을 포함한다. (i) 공복 혈당 레벨(fasting blood glucose levels, FGL), (ii) 혼모글로빈 A1c (HbA1c) 및 (iii) 중량과 같은 종점 파라미터(end-point parameters) 상의 상기 이눌린-조제물의 효과가 측정되었다. (iv) 식후의 글루코스 레벨(post prandial glucose levels, PPGL), (v) 프럭토스아민(fructoseamine), (vi) 글루카곤-유사 펩티드 1 (GLP-1) 및 (vii) 혈당 인슐린 레벨과 같은, 그 밖의 당뇨병 관련된 마커(diabetes related markers)가 측정되었다. 환자의 마이크로플로라(stool microflora), 리포-다당류(LPS), 혈액, 생화학, 액체 프로파일, 적혈구 침강 속도, C 반응성 단백질, 심장초음파 및 안 질환의 증상(ophthalmic conditions)을 계산하는, 저혈당증 에피소드의 수, 환자의 활성도 상태, 포만감, 환자의 삶의 질과 같은 변수(Variables)가 또한 측정된다. 상기 이눌린 조제물 및 술포닐우레아의 약동학 및 약력학, 뿐만 아니라 상기 이눌린 조제물 및 술포닐우레아의 조합의 안전성 및 인내성(tolerability)이 또한 측정되었다. 술포닐우레아의 흡수, 분포, 대사 및 배설의 추가의 효과가 측정되었다.

[0250] 그룹 당 9 명의 환자로 이루어진 4 개의 치료 그룹(총 36명의 환자)이, 이러한 실험에서 등록되었다. 각각의 그룹에 대해, 환자는 이들의 성별, 나이, 체질량 지수 및 유전적 배경(genetic background)에 따라 무작위 추출되었다. 상기 7 mmol/L의 베이스라인 FGL을 갖는 환자가 선별되었다. 그룹 1은 대조군이고, 전체적인 실험 동안에 술포닐우레아 항-당뇨병성(sulfonylurea anti-diabetics)을 받았다. 그룹 2는, 3 x 1.5 grams (4.5 grams/day) 투여량에서 상기 이눌린 조제물을 복용하고 술포닐우레아에서의 환자로 이루어져 있다(Group 2 consists of patients on sulfonylurea and taking the inulin preparation at 3 x 1.5 grams (4.5 grams/day) doses). 그룹 3은, 6 x 1.5 grams (9 grams/day) 투여량으로 이눌린 조제물을 복용하고 술포닐우레아에서의 환자로 이루어져 있다. 그룹 4는, 9 x 1.5 grams (13.5 grams/day) 투여량에서 이눌린 조제물을 복용하고 술포닐우레아에서의 환자로 이루어져 있다. 초기의 각각의 그룹은 추천된 투여량으로 치료되었다. 결국, 치료의 12 주 후에, 어떠한 환자도 그의 FGL에서 어떠한 개선도 나타내지 않았고, 그리고 난 다음에 이눌린 조제 투여가 그 다음 12 주 동안 4.5 grams/day 증가에 의해 증가되었다(도 9)(In the event that after 12 weeks of treatment, any patient showing no improvement on his/her FGL then the inulin preparation dose is increased by 4.5 grams/day increments for the following 12 weeks). 이러한 실험에서 사용된 이눌린 조제물의 최대의 일일 투여량은, 건강한 개인(41 grams/day)의 소비를 위해 규제 당국(예를 들어, FSANZ 및 TGA, FDA)추천된 평균 최대 일일 투여량 이하이다. 이러한 치료 처방(This treatment regime)은, 다양한 환자의 인구에서 이눌린 및/또는 FOS의 조제물 및 몇몇의 투여량을 테스트한다.

[표 13]

실험 투여량 처방의 조합(Combination trial dosage regimen)

환자	치료(treatments)				
	그룹	선포닐우레아 추천된 투여량으로	이눌린 및/또는 FOS 조제의 투여량 (grams/day)		
			12 주의 시작에서	28주의 시작에서	44주의 시작에서
1	1	어떠한 제2 세대 (any second generation)	0	0	0
2	2	어떠한 제2 세대	4.5	4.5-9	4.5-13.5
3	3	어떠한 제2 세대	9	9-13.5	9-18
4	4	어떠한 제2 세대	13.5	13.5-18	13.5-22.5

[0252]

[0253] 본 발명이 특정한 실시형태에 따라 기재되었을지라도, 이는 기재된 본 발명의 원리 및 본질과 일치하는 변화 및 변형이 또한 포함됨을 이해할 것이다

[0254] 참고문헌

1. Bornet FRJ (1994) Undigestible sugars in food products. *American Journal of Clinical Nutrition* 59, 763S–769S.
2. De Leenheer L (1996) Production and use of inulin: Industrial reality with a Promising future. In *Carbohydrates as Organic Raw Materials III*, pp. 67–92 [H Van Bekkum, H Ro"per and AGJ Voragen, editors]. New York, NY: VCH Publishers Inc.
3. Csanadi, ZS and Sisak CS (2008) Production of short chain fructooligosaccharides. *Hungarian Journal of Industrial Chemistry*, Vol 36(1-2), pp.23-26
4. Remington's Pharmaceutical Sciences (2000), *Mack Publishing Company, Easton, PA., USA* 20.sup.th Edition, 2000
5. Hardman, et al. (2001) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, New York, N.Y.
6. Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y.
7. Avis, et al. (eds.) (1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Marcel Dekker, NY
8. Lieberman, et al. (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker, NY
9. Lieberman, et al. (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Marcel Dekker, NY
10. Weiner and Kotkoskie (2000) *Excipient Toxicity and Safety*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.
11. British Pharmacopeia (2011), The Stationary Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).
12. Rowe, et al. (eds.) (2006) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Buttler & Tanner, Frome Somerset., Great Britain.
13. United States Pharmacopeia, (2012), US Pharmacopeial Convention.
14. Japanese Pharmacopeia, Fifteenth Edition (2006), Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare.
15. Sweetman S (ed.)(2007), *Martindale: The Complete Drug Reference*, Pharmaceutical Press, London
16. Maryadele et al. (eds.)(2006), *The Merck Index*, Merck Research Laboratories, Merch & Co., Inc. NJ, USA.
17. Katdare and Chaubal (eds.)(2006), *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems*, Informa Health Care, USA
18. Niazi (ed)(2007), *Handbook of Preformulation, Chemical, biological, and Botanical Drugs*, Informa Health Care, USA

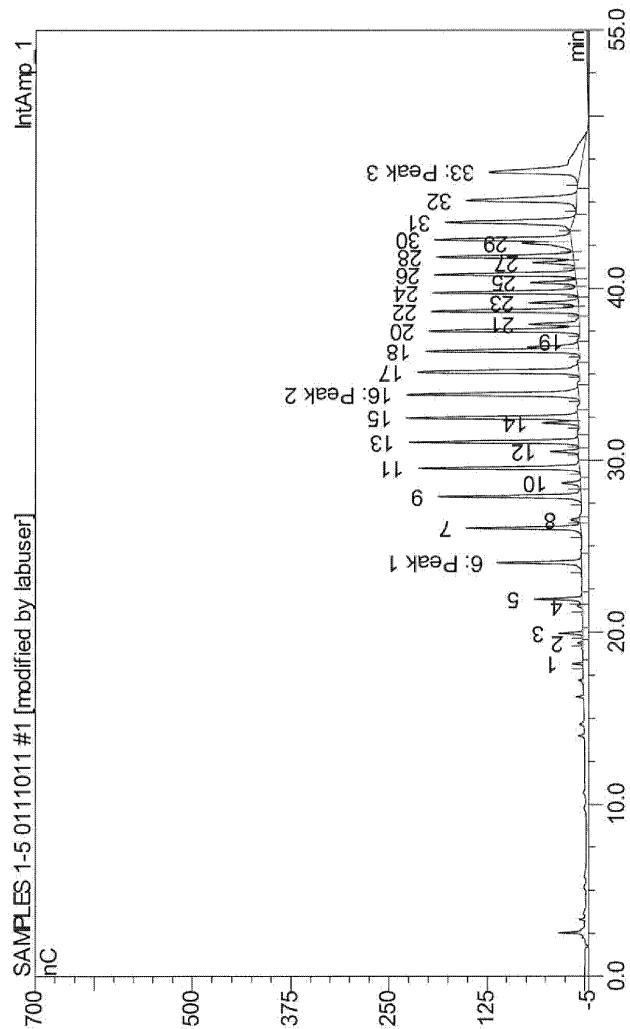
[0255]

19. Parikh (ed)(2010), *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Informa Healthcare, USA
20. First Edition (2009), *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*, Elsevier Inc., USA
21. Ichikawa et al. (1992), *Analytical Biochemistry* 202: pp 215-238
22. Singh and Singh (2010), *Food Technol. Biotechnol.* 48 (4): pp435-450.
23. Nguyen et al. (2011), *Process Biochemistry* 46: pp298-303.
24. Siebel et al. (2009), *Adv. Biochem Engin/Biotechnol* 54., *Extending Synthetic Routes for Oligosaccharides by Enzyme, Substrate and Reaction Engineering*.
25. Olano-Martin et al. (2001), *Journal of Food Science*, 66 (7): pp966-971.
26. Kaplan and Hutzins (2012), *Appl. Environ. Microbiol.* 66(6):2682-2684.
27. Polaina and MacCabe (eds.)(2007), *Industrial Enzymes, Structure, Function and Applications*, Springer, The Netherlands.
28. Tran et al. (2011), *Chem. Commun.*, 47: pp4526-4528.
29. Ganesh et al. (2012), *Organic Letters*, 14(12): pp3036-3039.
30. Generally Recognised as Safe Notification for Short-Chain Fructooligosaccharide (2000), prepared for GTC Nutrition Company Golden Colorado, Prepared by Environ International Corporation Arlington, Virginia.
35. Harrah et al. (2006), *Prokaryotes*, 1: pp766-776.
36. Pavlova et al. (2009), *Folia Microbiol.* 54 (4): pp343-348.
37. Meyer and Stasse-Wolthuis (2009), *European Journal of Clinical Nutrition*, 63: pp1277-1289.

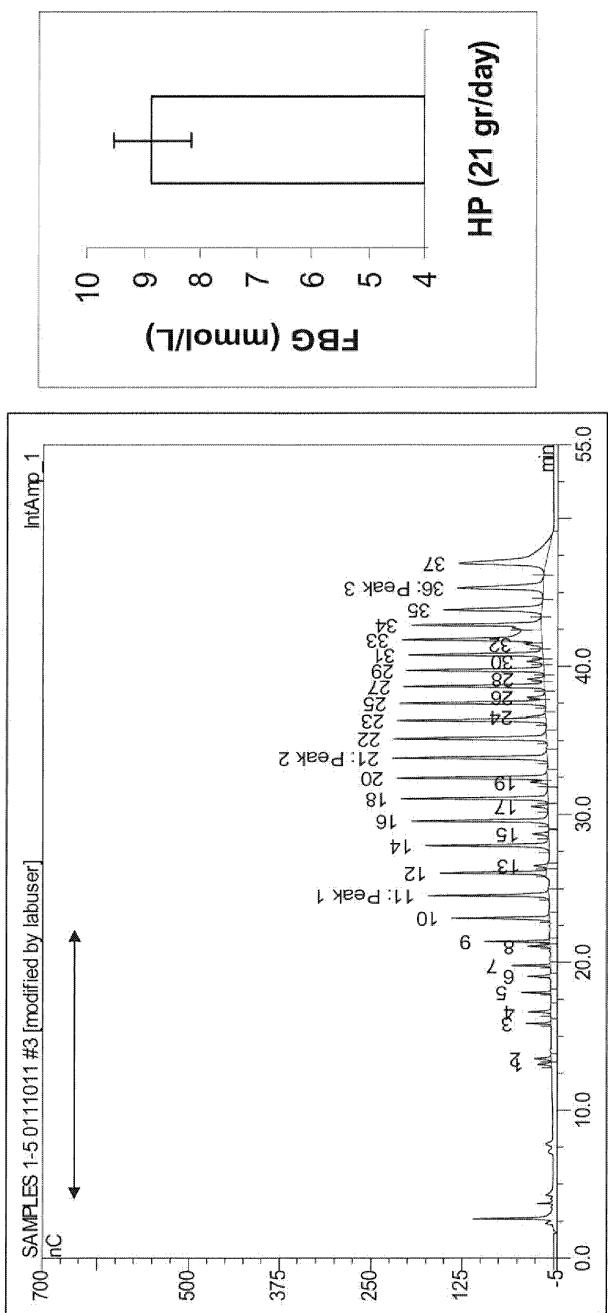
[0256]

도면

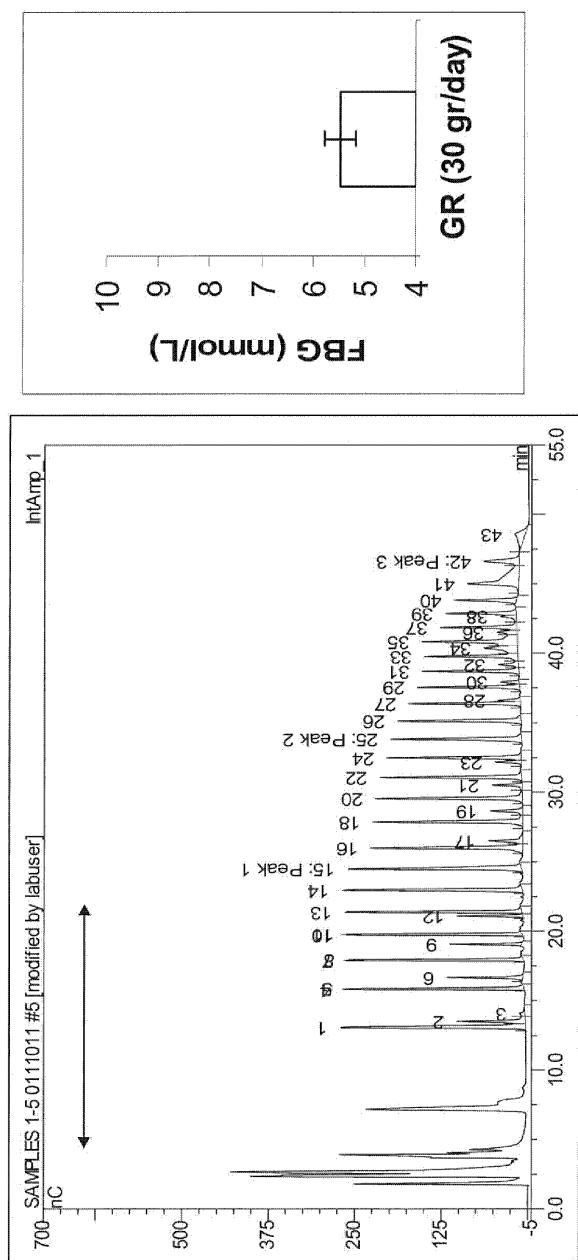
1면



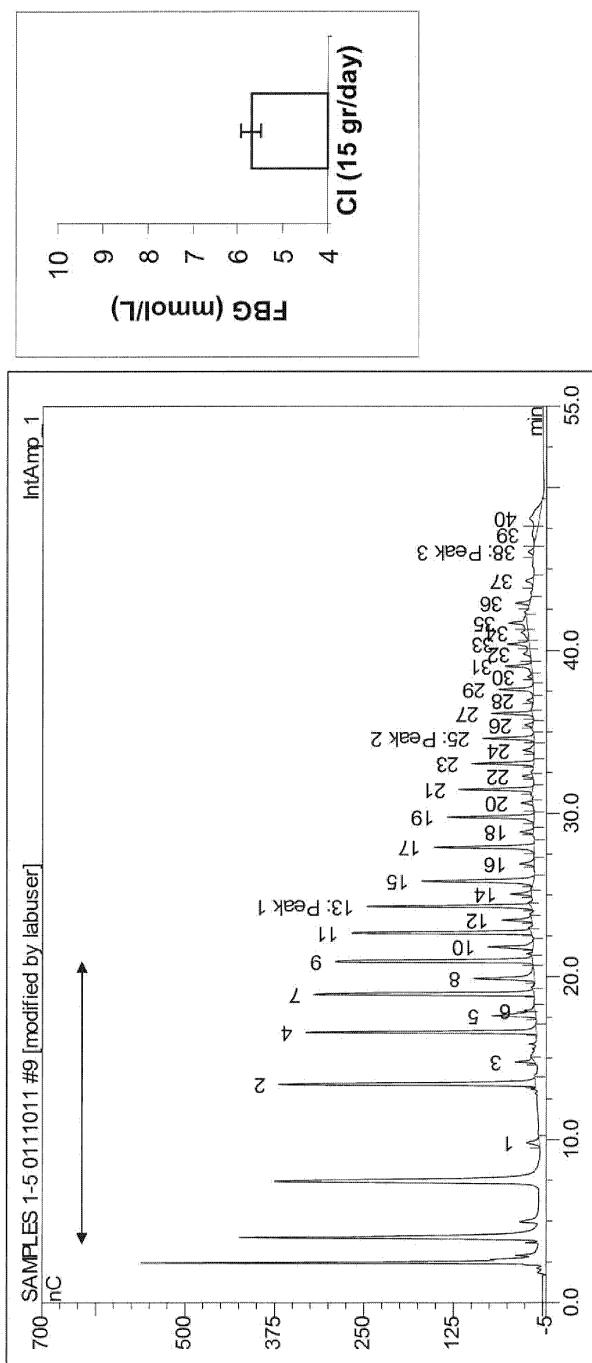
도면2



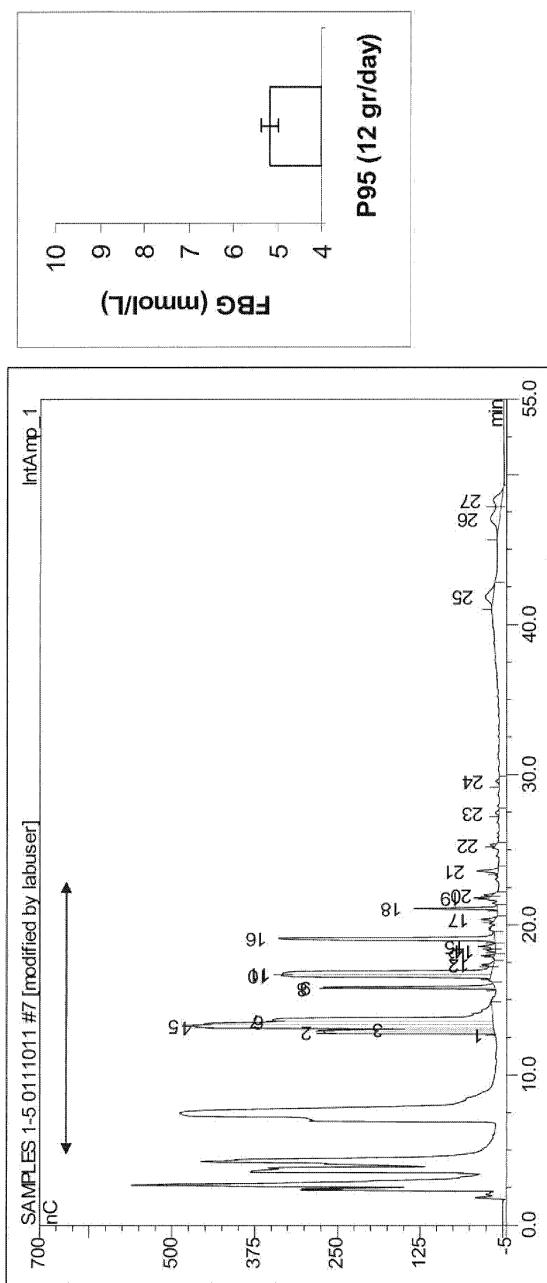
도면3



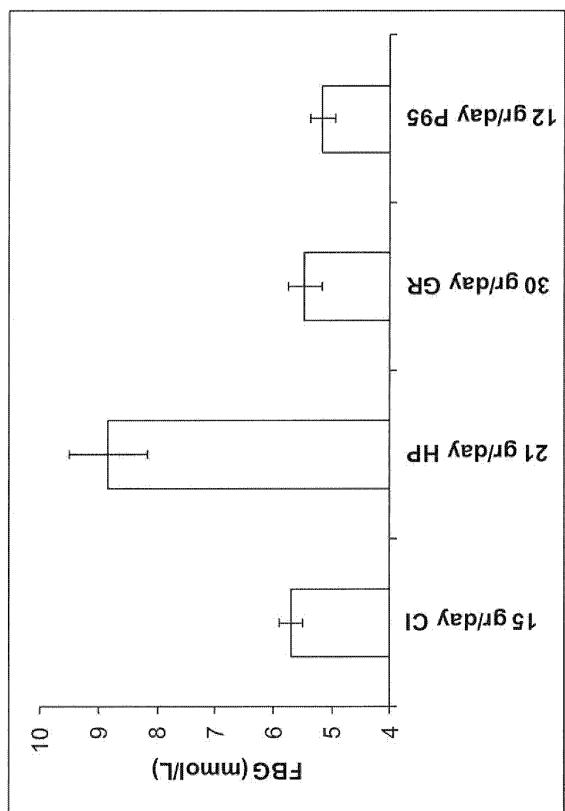
도면4



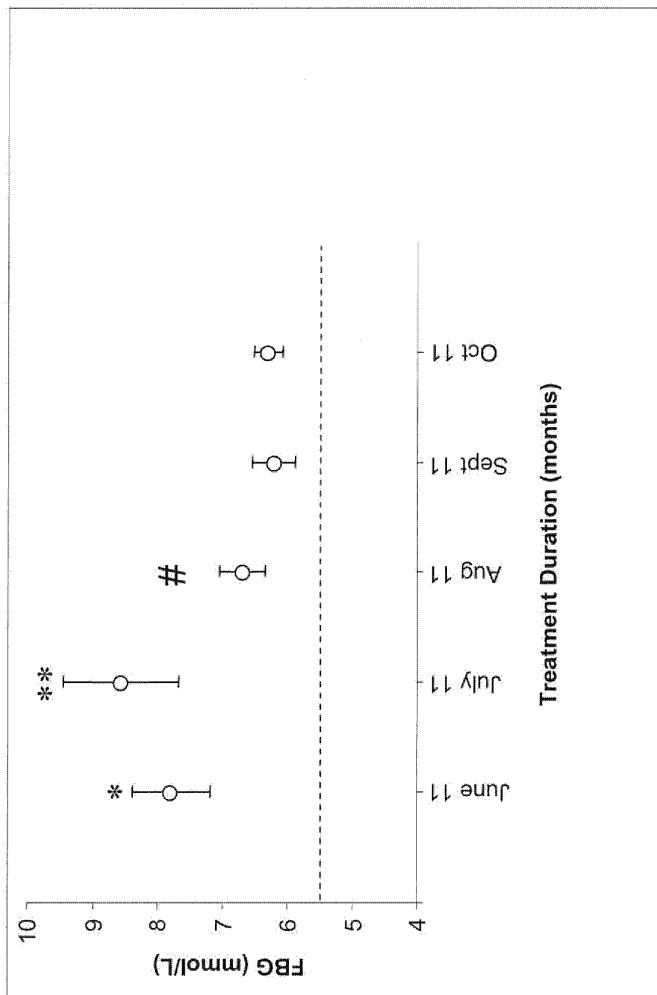
도면5



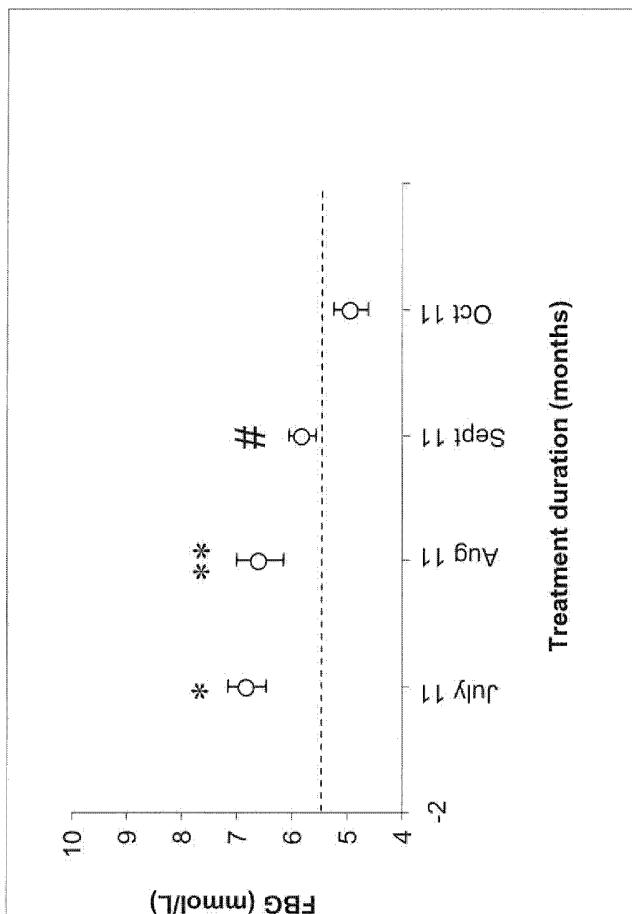
9면



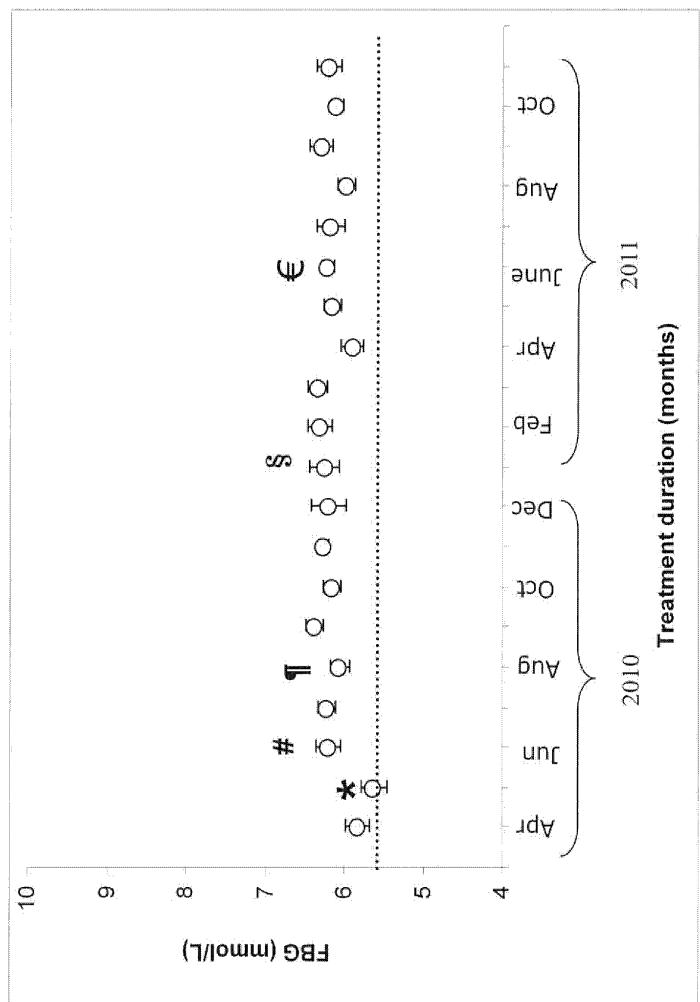
도면7



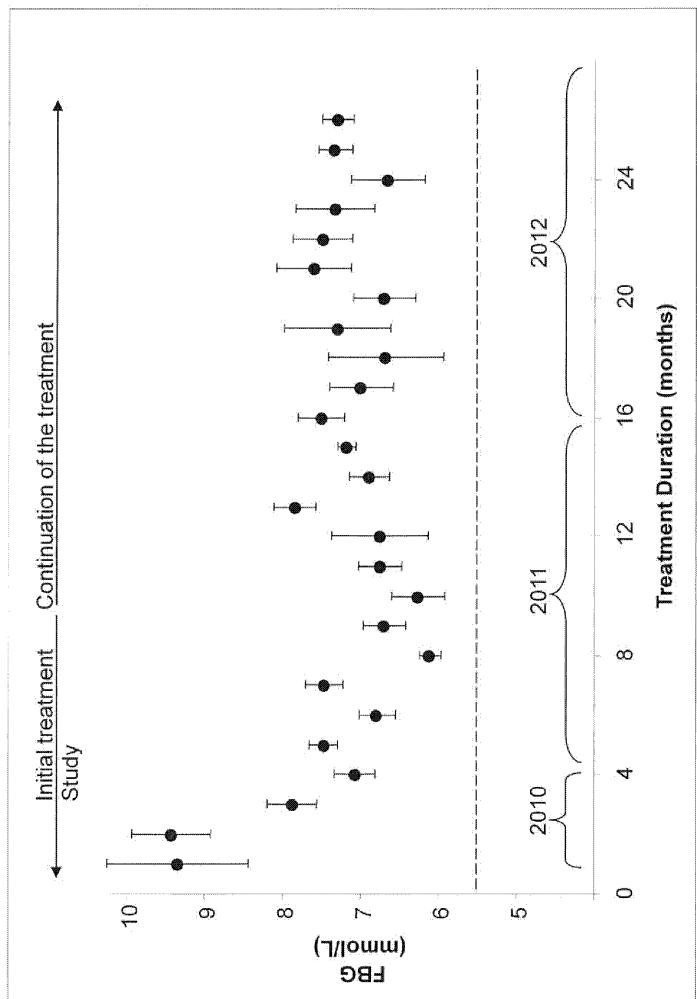
도면8



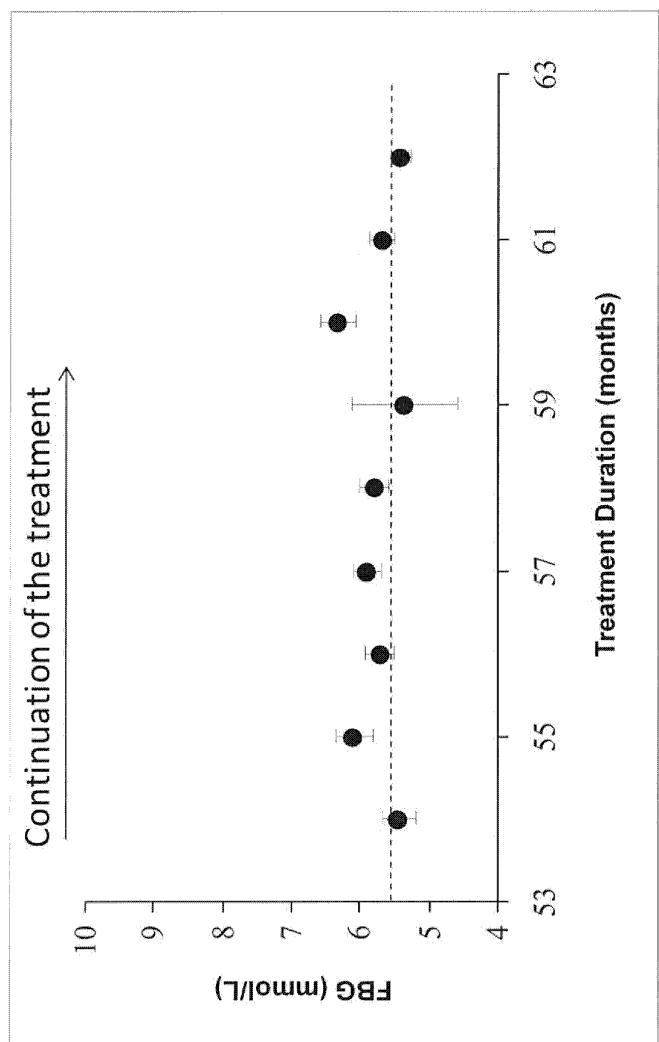
도면 6



도면10

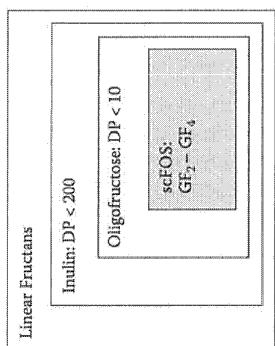
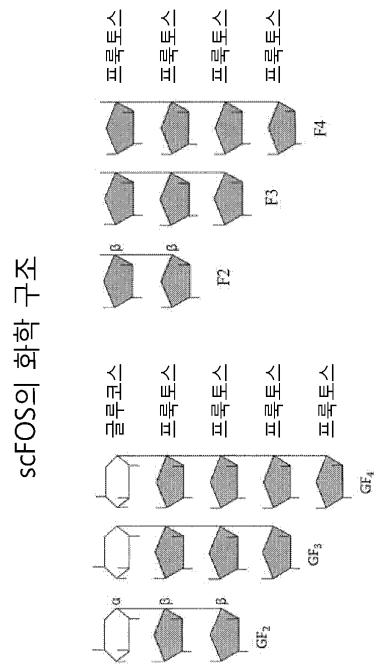


도면11



도면12

이눌린 및 FOS 사이의 관계



도면13

OFP 제조 공정

