

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0082003 (43) 공개일자 2012년07월20일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/185 (2006.01) A61K 31/537 (2006.01) A61K 38/22 (2006.01) A61K 9/22 (2006.01) (21) 출원번호 10-2012-7009900 (22) 출원일자(국제) 2010년09월22일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2012년04월18일 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/049843 (87) 국제공개번호 WO 2011/038014 국제공개일자 2011년03월31일 (30) 우선권주장 61/245,036 2009년09월23일 미국(US)		(71) 출원인 바이오키어 인코포레이티드 미국, 노스캐롤라이나 27514, 채플 힐, 그린 윌로우 코트 105 (72) 발명자 세브치크, 예지, 리샤르트 미국, 노스캐롤라이나 27514, 채플 힐, 그린 윌로우 코트 105 (74) 대리인 최덕규

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **당뇨병 치료용 조성물 및 치료 방법**

(57) 요약

본 발명은 상부 소화관을 지나서(bypass) 결장으로 부티르산, 담즙산, 긴 사슬 지방산 또는 글루타민을 전달함으로써 당뇨병 및 비만 등과 같은 인크레틴(incretin)과 관련된 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 질병을 치료하는 조성물은 부프로프리온(bupropion)과 같은 모노아민의 재흡수 억제물과 동일한 투여 방법 또는 상이한 투여 방법에 의해 병용된다.

특허청구의 범위

청구항 1

결장 목표 전달 시스템 또는 직장 방출 시스템에서 방출되도록 조제된 조성물인, 부티르산, 담즙산, 긴 사슬 지방산 및 글루타민으로 이루어진 군으로부터 L-세포로부터의 장 호르몬 분비를 야기하는 약제를 선별하는 단계;

원하는 결과를 얻기 위하여 환자의 결장 내의 L-세포에서 장 호르몬을 방출하는데 있어서 충분한 결장 목표 전달 시스템을 통하여 환자에게 충분한 자극 약제 조성물을 투여하는 단계; 및

상기 약제 조성물을 투여하는 단계에 의해 야기되는 강박 행동이 심화되는 것이 호전되도록 충분한 양의 모노아민 재흡수 억제제를 투여하는 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 결장내의 L세포에서 분비되는 장 호르몬의 분비를 자극함으로써 L 세포로부터 분비된 장 호르몬의 감소 또는 결핍에 발생하는 건강문제 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 약제 조성물은 글루타민을 포함하는 것을 특징으로 하는 L 세포로부터 분비된 장 호르몬의 감소 또는 결핍에 발생하는 의해 발생하는 건강문제 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 약제 조성물은 부티르산을 포함하는 것을 특징으로 하는 L 세포로부터 분비된 장 호르몬의 감소 또는 결핍에 발생하는 의해 발생하는 건강문제 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 인크레틴 방출에 의해서 영향 받는 건강문제 또는 질병은 하나 이상의 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병, 비만, 식욕 억제, 대사 증후군 및 다낭성 난소 증후군 인 것을 특징으로 하는 L 세포로부터 분비된 장 호르몬의 감소 또는 결핍에 발생하는 의해 발생하는 건강문제 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 결장 목표 전달 시스템은 매트릭스 전달 시스템 내의 매트릭스인 것을 특징으로 하는 L 세포로부터 분비된 장 호르몬의 감소 또는 결핍에 발생하는 의해 발생하는 건강문제 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 결장 목표 전달 시스템은 친유성 상 및 양친매성 상을 포함하는 방출이 조절되는 제1 매트릭스 제형으로, 상기 친유성 상 및 양친매성 상은 제2 매트릭스 내에 함께 존재하고 상기 제2 매트릭스는 제1 친수성 매트릭스 전체에 분산되어 있으며, 상기 약제 조성물의 적어도 일부분은 양친매성 상으로 병합되는 것을 특징으로 하는 L 세포로부터 분비된 장 호르몬의 감소 또는 결핍에 발생하는 의해 발생하는 건강문제 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 자극 조성물은 직장으로 투여되는 것을 특징으로 하는 L 세포로부터 분비된 장 호르몬의 감소 또는 결핍에 발생하는 의해 발생하는 건강문제 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 모노아민 재흡수 억제제는 부프로프리온인 것을 특징으로 하는 L 세포로부터 분비된 장 호르몬의 감소 또는 결핍에 발생하는 의해 발생하는 건강문제 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 모노아민 재흡수 억제제는 경구 투여되고 상기 인크레틴 자극 조성물은 직장으로 투여되는 것을 특징으로 하는 L 세포로부터 분비된 장 호르몬의 감소 또는 결핍에 발생하는 의해 발생하는 건강문제 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 L 세포의 장 호르몬은 GLP-1, GLP-2, PYY 및 옥신토모듈린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 L 세포로부터 분비된 장 호르몬의 감소 또는 결핍에 발생하는 의해 발생하는 건강문제 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 방법.

청구항 11

위장 또는 상부 위장관에서 방출되지 않도록 조절된 부티르산, 담즙산, 긴 사슬 지방산 및 글루타민을 포함하는 군으로부터 선택된 조성물; 및

모노아민 재흡수 억제제;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 결장내의 L 세포 유래인 장 호르몬의 방출을 유도하는 약제 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 약제 조성물은 결장으로 약제를 전달하는 시스템으로 조절되는 것을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 13

제 11항에 있어서, 상기 약제 조성물은 직장 투여용으로 조절되는 것을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 약제 조성물은 글루타민을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 조성물은 부티르산을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 결장 목표 전달 시스템은 매트릭스 시스템 내의 매트릭스 인 것을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 17

제 16항에 있어서, 상기 결장 목표 전달 시스템은 친유성 상 및 양친매성 상을 포함하는 친수성의 제1 매트릭스로서 방출이 조절되는 제형이며, 상기 친유성 상 및 양친매성 상은 제2 매트릭스 내에 함께 존재하고 상기 제2 매트릭스는 친수성인 제1 매트릭스 전체에 분산되며 상기 약제 조성물의 적어도 일부분은 양친매성 상태로 편입되는 것을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 18

제11항에 있어서, 상기 L 세포 유래의 장 호르몬 및 모노아민 재흡수 억제제의 방출을 유도하는 조성물을 다른 경로로 투여하도록 조절되는 것을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 L 세포 유래의 장 호르몬의 방출을 유도하는 조성물은 직장 투여용으로 조절되고 상기 모노아민 재흡수 억제제는 구강 투여용으로 조절되는 것을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 20

제11항에 있어서, 상기 모노아민 재흡수 억제제는 부프로프리온인 것을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 21

제11항에 있어서, 상기 장 호르몬은 GLP-1, GLP-2, PYY 및 옥신토모듈린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 2009년 9월 23일자에 제출된 미국 임시 출원 제61/245,036호에 대하여 우선권 주장을 하며, 상기 미국 임시 출원의 전체 내용은 본 명세서의 참조로 포함된다.

[0002] [저작권 공고]

[0003] 특허의 공개된 부분은 저작권 보호 대상이 되는 자료를 포함한다. 본 저작권 소유자는 특허청의 파일 또는 기록에서 나타나는 본 특허 문서 또는 본 특허의 공개되는 부분이 타인에 의해 재현되는 것을 거부할 수는 없지만, 모든 저작권을 보유하고 있다.

[0004] [기술분야]

[0005] 본 발명은 당뇨병, 대사증후군, 고중성지방혈증 및 비만을 치료하기 위한 신규한 방법 및 조성법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 치료동안에 증가되는 중독성 행동들을 방지하고자 하부 장관(lower gut)으로 모노아민

제흡수 억제제와 함께 자연적으로 특이성을 가지고 발생하는 화합물을 사용함으로써 당뇨병, 대사 증후군, 고중성지방혈증 및 비만을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[배경기술]

비만 치료 수술은 매우 효과적이며 인기 있는 비만을 치료하는 방법이다. 비만 치료 수술 후에 체중이 줄어든 사람들은 종종 식이 중독 사이클(eating addictive cycle)을 대체하는 또 다른 중독성 유형의 행동을 보이는 것으로 보고되었다. 예를 들어, 알코올, 약, 도박, 섹스 중독 등과 같은 중독성 행동들이 보고되었다. 게다가, 일부 사람들에게서 식욕이 증가되는 것으로 보고되었다. 비만 치료 수술은 음식 섭취와 함께 생리적 문제를 해결하기는 하지만, 비만에서 관찰되는 음식 섭취량의 증가의 원인이 되는 쾌락적 보상 시스템(hedonic reward system)에 관해서는 다루지 못하고 있다. 따라서, 비만 치료 수술은 주변적인 문제는 해결하지만, 섭취하는 음식의 양 및 심리적인 보상 자극 시스템(reward stimulation system)에서 보상되어야 하는 욕구에서 불일치가 발생한다.

당뇨병은 건강을 위협하는 전 세계적인 문제로 급격히 증가되고 있으며 선진국 및 개발도상국 모두에서 건강을 위협하는 주요한 인자로 간주된다. 대부분의 당뇨병을 차지하는 타입 II 당뇨병은 미국에서는 사망원인 7 번째인 것으로 보고되었다. 타입 II 당뇨병의 주요 원인은 과체중인 것으로 보인다. 미국에서만 1,760 만 명이상이 당뇨병을 앓고 있고 그 외에 570만 명은 이들이 당뇨병이 있다는 것을 아직 인식하지 못하는 것으로 평가된다. 게다가, 약 57백만의 미국인은 당뇨병 전증(pre-diabetic)인 것으로 평가된다.

타입 II 당뇨병은 비-인슐린 의존형 당뇨병인 것으로도 알려져 있다. 일반적으로 타입 II 당뇨병은 스스로 혈액의 글루코스 농도를 적절하게 조절하지 못한다. 이것은 타입 I 당뇨병과는 상반되는 것으로, 타입 I 당뇨병의 특징은 췌장에서 인슐린을 생산하는데 장애가 있다는 것이다. 즉, 타입 I 당뇨병 환자들은 인슐린 저항성으로 고통을 겪고 있다. 타입 II 당뇨병의 발병과 연관이 있는 것으로 밝혀진 인자로는 비만, 유전적인 문제, 나이, 식습관 및 운동부족이 있다. 타입 II 당뇨병은 종종 “성인 발병성(adult onset)”으로 불리는데, 이는 식습관으로 인해서 실제로 모든 연령대에서 발생할 수 있기 때문이다.

타입 II 당뇨병에 의해 혈중 및 소변에서 글루코스 농도가 증가될 수 있으며 만약 치료되지 않는다면, 배고픔, 배뇨, 목마름 및 대사 관련 문제의 순서로 문제가 생길 수 있으며, 그 중에서 가장 일반적이며 심각한 문제는 심장병, 신장병 및 실명이다. 현재는 몇몇 치료법이 사용되고 있다. 비만은 종종 당뇨병의 원인이 되므로, 식이조절 및 운동은 항상 가장 우선시되는 치료방법이다. 치료약은 혈액 및 소변의 글루코스 농도를 감소시키는 인슐린 및 조제약을 사용을 포함하는 것으로, 차선의 치료방법으로 사용될 수 있다.

현재 사용되고 있는 약제로는 인슐린 분비 촉진제, 글루코스 농도를 낮추는 효능제, GLP-1 유사물(analog), DPPIV 억제제, 퍼옥시좀(peroxisome) 확산제에 의해 활성화하는(proliferator activated) 감마-수용체(receptor-gamma)의 활성제 및 알파-글루코시다제(alpha-glucosidase) 억제제가 있다. 그러나, 이러한 약제들에 의한 현 치료법의 몇몇 문제점들 인하여, 타입 II 당뇨병 치료를 위한 다른 치료법이 필요하다.

장 호르몬은 혈중 글루코스 수치가 상승되기 전에 식사 후 랑게르한스섬(islets of Langerhans)의 베타 세포로부터 방출되는 인슐린의 양이 증가하는데 원인이 되는 장내 호르몬의 한 형태이다. 장 호르몬은 결장내의 L-세포에서 가장 높은 수치로 분비된다. 또한, 장 호르몬은 위장이 공복상태로 되는 것을 감소시키면서 혈류 내로 영양소의 흡수속도를 낮춤으로써 음식섭취를 직접적으로 줄일 수 있다. 또한, 이들은 랑게르한스섬의 알파 세포로부터 글루카곤(glucagon)의 방출을 억제할 수 있다. 종종 인크레틴(incretin)으로도 명명되는 펩티드-1(GLP-1)과 같은 글루카곤은 L 세포에 의해 분비되는 장 호르몬이다. 펩티드-1(GLP-1, 인크레틴)과 같은 글루카곤은 이들의 분비를 자극함으로써 그로 인해 당뇨병을 치료할 수 있는 하나의 조성물을 알려져 왔다.

GLP-1은 장내 분비 세포인 L 세포로부터 분비되는 펩티드이며, 지난 20년간 수많은 논문에서 이들의 다양한 생리학적 효능이 보고되어져 왔다. 최근에는, 당뇨병, 스트레스, 비만, 식이조절 및 포만감, 알츠하이머, 염증, 및 중추 신경계 관련 질병과 같은 질병 또는 문제를 치료하는데 있어서, GLP-1의 사용에 초점을 맞춘 여러 건의 연구결과가 보고되었다. 그러나, 임상 치료에서 펩티드의 사용은 엄격히 제한되는데, 이는 투여가 어렵고 체내에서의 안정성이 충분히 보장되지 않기 때문이다. 따라서, GLP-1의 효능을 직접적으로 모방하거나 또는 증가된 GLP-1의 분비를 모방하는 작은 분자가 상기에서 언급된 당뇨병 및 비만 등의 다양한 질병 또는 상태를 치료하는데 있어서 인크레틴 생산을 증가하기 위한 치료방법으로 고려되어져 왔다.

PYY(Peptide YY)는 장 호르몬으로, 음식의 섭취에 반응하여 소장 및 결장내의 세포에서 방출되는 짧은 단백질

(36개의 아미노산)이다. PYY는 사람의 식욕을 감퇴시킨다. PYY는 위장관의 점막내의 L 세포에서 발견되며, 특히 소장 및 결장에서도 발견된다. 식도, 위, 십이지장 및 공장에 약 1 내지 10 % 정도의 적은 양의 PYY가 존재한다. 순환하는 PYY 농도는 식후(음식 섭취 후)에 증가하고 금식에 의해 감소한다.

[0015] GLP2(장 호르몬)는 33개의 아미노산 펩티드로, 소장 및 대장내의 점막의 발달을 자극하고, 위장이 빈 상태로 되어 위산이 분비되는 것을 억제하며, 장의 삼투성을 감소시키고, 장의 혈류를 촉진한다.

[0016] 옥신토모듈린(oxyntomodulin, 장 호르몬)은 위산 분비 및 장 운동성과 관련하여 GLP-1 및 GLP-2의 효능을 모방하는 L 세포 유래의 GLP-1과 함께 분비되는 37개의 아미노산 펩티드로, 정상인의 식욕을 억제하고 음식 섭취를 줄이며, 수분 섭취(water intake)상에서 어떠한 효과도 보이지 않은 과체중 및 비만인에게서 ~17 % 까지 에너지의 흡수를 감소시킨다.

[0017] 부티르산은 동물 지방 및 식물 지방에서 에스테르의 형태로 발생하는 천연적으로 생성된 지방산이다. 예를 들어, 부티르산의 트리글리세리드(triglyceride)는 버터의 3 내지 4 %를 구성한다. 트리글리세리드는 매우 불쾌한 냄새와 맛이 나고, 썩은 버터와 썩은 치즈 같은 썩은 음식에서 발견된다. 트리글리세리드는 지방산 하위군으로 불리는 단쇄 지방산(short chain fatty acid)의 중요한 구성요소이다.

[0018] 담즙산(담즙염으로도 알려짐)은 포유동물의 담즙에서 주로 발견되는 스테로이드 지방산이다. 인간의 타우로콜산(taurocholic acid) 및 글리코콜산(glycocholic acid, 콜산(cholic acid)의 유도체)은 담즙산의 총 양의 약 80 %를 차지한다. 주요한 두 개의 담즙산은 콜산 및 케노데옥시콜산(chenodeoxycholic acid)이다. 이 두 담즙산, 이들의 컨쥬게이트(conjugate), 및 이들의 7-알파-탈수산화된 유도체는 인간의 장내 담즙에서 발견된다. 담즙 흐름의 증가는 담즙산의 증가된 분비를 보인다. 담즙산의 주요한 기능은 식이 지방의 처리를 촉진하는 미셀(micelle)의 형성을 촉진하는 것이다. 담즙염은 네 개의 고리, 카르복실산에서 끝나는 다섯 개 또는 8 개의 탄소 결 사슬 및 다른 수와 다른 방향의 수산기에 존재하는 스테로이드 구조로 구성된 큰 분자 패밀리를 구성한다. 네 개의 고리는 오른쪽에서 왼쪽으로(일반적으로 그려지는 것처럼) A, B, C, 및 D로 명명되고, D 고리는 다른 세 개의 고리보다 하나의 탄소가 더 적다. 상기 수산기는 2개의 위치에 있을 수 있으며, 베타(약속에 의해서 실선으로 그려지는)로 불리는 위쪽(또는 바깥쪽) 또는 알파(점선으로 그려지는)로 불리는 아래쪽을 선택할 수 있다. 모든 담즙산은 3번 위치에 수산기를 가지며, 모체분자(parent molecule)인 콜레스테롤에서 파생되었다. 콜레스테롤의 4개의 스테로이드 고리는 평면이며, 3-수산기의 위치는 베타이다.

[0019] 긴 사슬 지방산(Long chain fatty acids, LCFA)은 16개 이상의 탄소를 가진 지방산이다. 지방산은 동물 또는 식물의 지방, 기름, 왁스에서 에스테르화된 형태로 포함되거나 또는 유래된 지방족의 모노카르복실산(monocarboxylic acid)이다. 천연지방산은 일반적으로 4 내지 28개의 탄소 사슬을 가지며(일반적으로 가지가 없고, 평면 상태로 번호가 매겨짐(even numbered)), 포화 또는 불포화될 수 있다.

[0020] 글루타민은 암을 포함한 다양한 질병의 치료에서 영양 보충제로 사용된다. 글루타민은 인체 내의 가장 풍부한 유리 아미노산이며, 단백질의 구성요소의 역할 뿐만 아니라 다양한 기능을 한다. 글루타민은 체내의 세포에 의해서 생성되기 때문에 비필수 아미노산이다. 게다가, 대부분의 식이 단백질은 충분한 양의 글루타민을 포함하고 있고, 건강한 사람들은 모든 필요한 글루타민을 식단에서 섭취할 수 있다.

[0021] 글루타민의 맛은 매우 이상하고 소화기관에서 쉽게 깨지기 때문에 상기에서 언급된 자연적으로 발생하는 산물을 특별히 섭취하고/또는 흡수하기는 어렵다.

[0022] 비만은 전 세계에 걸쳐서 여러 국가의 사람들에게서 발견되고 있는 의학적인 치료가 요구되는 상태이다. 또한 생활과 일상 활동을 파괴하는 다른 질병 또는 상태를 유도하거나 또는 연관이 되는 상태이다. 비만은 당뇨, 고혈압, 및 동맥경화와 같은 다른 질병 또는 상태에 대한 심각한 위험 요인으로 인식되며 혈중 콜레스테롤 농도를 증가시킬 수 있다. 또한, 비만으로 인한 체중 증가는 관절염, 통증, 및 스티프니스(stiffness)의 원인이 되는 무릎 관절과 같은 관절에 부담을 줄 수 있는 것으로 알려져 있다. 비만은 아토피성 피부염 및 욕창과 같은 몇몇 피부질환의 원인이 될 수 있다. 과식 및 비만은 일반인에게도 문제가 되며, 많은 사람들이 체중감소 및/또는 건강한 몸과 생활을 유지하는데 관심을 가진다.

[0023] 고중성지방혈증(hTG)은 미국에서 흔한 질병이다. 이러한 질병은 관리되지 않은 당뇨병, 비만, 및 좌상 습관에 의해 악화되고, 이들은 산업화된 사회, 특히 개발도상국보다는 미국에서 더 일반적이다. 역학 연구 및 개입 연구에서, 고중성지방혈증은 관질환(CAD)의 위험인자이다. 고중성지방혈증 치료는 식단에서 탄수화물, 지방의 제한, 뿐만 아니라 나이아신(niacin), 파이버레이트(fibrate) 및 스타틴(statin)(3개류의 약)에 의해서 가능하다. 생선 기름의 과량 섭취에 의해 중성지방은 실질적으로 낮아질 수 있다.

- [0024] 장의 하부로 치료약이 투여될 수 있도록 고안된 많은 수의 조성물들이 있다. 이러한 조성물은 미국특허 제 7,431,943호(2008년 10월 7일, Villa 등)에서 기재된 3가지 구성물의 매트릭스 구조를 포함하는 것으로, 본 발명에서 참조로 인용되었다.
- [0025] GPR 120, TGR 5, GPR 41 및 GPR 43과 같은 장 호르몬을 자극하는 것으로 확인된 수용체를 자극하는 새로운 접근방법들이 많이 시도되고 있다. 2008년 6월 5일에 공개된 특허출원 제WO/2008/067219호, 2007년 11월 8일에 공개된 제US2007/060759호, 2006년 3월 9일에 공개된 제JP2006-630 4A호 및 2006년 3월 2일에 공개된 제JP 2006-56881호에서, TGR5 수용체인, 담즙산 G-단백질-연관(coupled) 수용체를 자극하는 여러 군의 작은 작용물질(agonist)이 기재되었다.
- [0026] 아밀로오스(amylose) 코팅 제제, 장용 코팅된 키토산 제제, 매트릭스 또는 복합 매트릭스 시스템내의 매트릭스, 또는 복합-다당체로 코팅된 정제를 포함하는 많은 수의 다른 형태의 제제들이 원하는 조성물을 결장으로 전달하기 위해 이용될 수 있다. 복합 매트릭스로 조절된 방출 시스템의 한 가지 예는 2008년 10월 7일에 간행된 미국 특허 제7,431,943호에 기재되어져 있으며 본 발명의 참조로 인용되었다. 매트릭스 디자인 내에 있는 매트릭스가 기재되어져 있으며, 친지방성 상과 양친매성 상이 내부 매트릭스 내에 통합되어져 있으며, 활성 성분의 적어도 일부분은 친지방성의 상으로 병합된다.
- [0027] 모노아민 재흡수 억제제는 세로토닌(erotonin), 노르에피네프린(norepinephrine) 및 도파민 재흡수 억제제를 포함하는 3개의 류로 분류된다. 이들은 종종 항 우울제로 사용되며, 이중 일부는 하나 이상의 중독적인 행동을 치료하는데 사용되어져 왔다. 부프로피온(bupropion)은 모노아민 재흡수 억제제이다. 부프로피온은 노르에피네프린이면서 도파민 재흡수 억제제이다. 부프로피온은 금연에 사용되는 것으로 알려져 있으며, 몇몇 경우에서, 비만 및 주의력 결핍 과잉행동장애의 치료에 사용된다.
- [0028] [발명의 요약]
- [0029] 본 발명은 자연적으로 발생하는 특정 조성물이 위장 및 상부 소화기 계통을 지나서 결장 또는 직장으로 운반될 수 있고 L 세포 유래의 특정 장 호르몬의 생산을 증가시키는 발견에 관한 것이다. 본 발명은 비만 및 당뇨병을 포함한 장 호르몬 결핍과 관련된 다양한 문제들을 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 질병의 치료 중에 있는 몇몇 환자들에게서 발생할 수 있는 보상체계(reward system)에서의 자극의 상실(loss of the stimulation)을 치료하기 위하여, 당뇨병 또는 비만을 치료하는 방법은 모노아민의 재흡수를 막거나 억제하는 조성물과 함께 병행될 것이다. 또한, 비만 및 이와 관련된 질병을 치료하는데 있어서 이러한 병행 치료는 단지 이들 중 하나를 투여하는 것보다 더 효과적일 수 있다.
- [0030] 본 발명의 한 구체예는,
- [0031] a) 결장 목표 전달 시스템 또는 직장 방출 시스템에서 방출되도록 조제된 조성물인 부티르산, 담즙산, 긴 사슬 지방산 및 글루타민을 포함하고 있는 군에서 L 세포에서 장 호르몬이 분비되도록 하는 시약을 선별하는 단계;
- [0032] b) 결장 목표 전달 시스템을 사용하여 사람의 결장내의 L 세포에서 장 호르몬이 충분히 방출되어서 원하는 결과를 얻을 수 있을 만큼의 충분한 자극 약제 조성물을 투여하는 단계; 및
- [0033] c) b단계에 의해서 야기되는 강박 행동의 증가를 개선하는데 충분한 양의 모노아민 재흡수 억제제를 사람에게 투여하는 단계;
- [0034] 를 포함하는 것을 특징으로 하는 사람의 결장 내의 L 세포에서 분비되는 장 호르몬의 생산을 자극하여서 L 세포로부터 분비된 장 호르몬 방출의 감소 또는 결핍에 의해 영향 받는 상태 또는 질병을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0035] 본 발명의 다른 구체예는 L 세포로부터 장 호르몬 방출을 유도하는 약제 조성물로서, 이는 a) 위장 또는 상부 위장관에서 방출되지 않도록 조제된 부티르산, 담즙산, 긴 사슬 지방산 및 글루타민을 포함하는 군으로부터 선택된 조성물; 및 b) 모노아민 재흡수 억제제로 이루어진다.
- [0036] [발명의 상세한 설명]
- [0037] 본 발명의 상세한 설명은 본 발명에서 사용된 단어들의 뜻을 정의하고 당업자가 본 발명을 실시하도록 구체에

를 명확하게 설명한다.

- [0038] 본 발명에서 사용된 단어 ‘하나’는 하나 이상을 의미한다. 본 발명에서 사용된 단어 ‘다수’의 ‘는 두 개 이상을 의미한다. 본 발명에서 사용된 단어 ‘또 다른’은 적어도 두 번째 이상인 것을 의미한다. 본 발명에서 사용된 단어 ‘포함하는’ 및/또는 ‘가지는’은 포함하는(즉, 개구형 단어)것으로 정의된다. 본 발명에서 사용된 단어 ‘연관된’은 연결된 것을 의미하는 것으로, 반드시 직접적인 것이 아니며 반드시 기계적인 것도 아니다.
- [0039] 본 발명에서의 ‘하나의 구체예’, ‘특정 구체예’, 및 ‘구체예’ 또는 이와 유사한 단어는 구체예와 연관되어 설명되는 특징, 구조, 또는 특성이 본 발명의 적어도 하나의 구체예에서는 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명의 명세서에 기재된 이러한 모든 구문이 반드시 동일한 구체예를 언급하는 것은 아니다. 게다가, 이러한 특징, 구조 또는 특성은 하나 이상의 구체예에서 제한 없이 적절한 방법으로 병합될 수 있다.
- [0040] 본 발명에서 사용된 단어 ‘또는’은 포괄적이거나 또는 모든 조합을 의미하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, ‘A, B 또는 C’는 다음을 모두 의미한다: A; B; C; A 및 B; A 및 C; B 및 C; A, B 및 C. 이 정의에 대한 예외는 요소, 기능, 단계 또는 행위가 본질적으로 상호배타적인 몇몇 방식에 있는 경우에만 발생할 것이다.
- [0041] 동작의 현재 분자에 선행하는 단어 “의미한다”는 하나 이상의 구체예에서의 원하는 기능, 즉, 원하는 기능을 얻을 수 있는 하나 이상의 방법, 장치, 또는 기구를 나타내는 것으로, 당업자들이 이들로부터 또는 본 발명의 관점에서 이들의 상응물로부터 선택할 수 있는 것을 나타내며, 단어 ‘의미한다’는 한정하기 위해 사용된 것이 아니다.
- [0042] 본 발명에서 사용된 단어 ‘치료’는 특정 상태의 경감, 특정 증상의 사라짐 또는 감소, 특정 진행 상태가 늦춰지거나 사라짐 및 특정 상태의 초기 증상 또는 이전의 고통의 재발이 사라지거나 지연되는 것을 의미한다.
- [0043] 본 발명에서 사용된 단어 ‘상태’ 또는 ‘질병’은 L 세포에서 장 호르몬의 생산 증가가 긍정적 또는 부정적 방식으로 영향을 줄 수 있는 모든 질병 상태, 포유동물의 특정 상태 등을 의미한다. 이러한 단어는 본 발명에 기재된 질병 상태를 포함할 뿐만 아니라, 장 호르몬을 증가시킴으로써 일반적으로 영향 받는 모든 상태를 의미한다. 장 호르몬 시스템이 포유동물에서 알려져 있는 것처럼, 본 발명은 포유동물을 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에서, 포유동물은 인간이다. L 세포에서 장 호르몬의 생산을 증가시킴으로써 치료되는 상태는 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병, 비만, 식이조절, 대사증후군, 및 다낭성 난소 증후군을 포함하며, 이로 한정되지는 않는다.
- [0044] 본 발명에서의 장 호르몬 분비는 일반적으로 장내에 존재하는 영양소에 반응하여 결장에 존재하는 L 세포에서 자극받게 된다. L 세포는 다른 소화기관 및 다른 기관에도 존재하지만, 이들은 결장에서 가장 높은 농도로 존재한다. 결장에서의 L 세포 자극은 장 호르몬을 생산하는 가장 효율적인 방법으로, 가장 효과적인 치료법이기도 하다. 본 발명의 L 세포 유래의 장 호르몬은 GLP-1, GP-2, PYY 및 옥시토모듈린을 포함하고 이로 한정되지는 않는다. 특히, GLP-1과 같은 인크레틴은 한 구체예에 설명되어져 있는 흥미로운 장 호르몬이다.
- [0045] 장 호르몬의 방출을 자극하는 본 발명의 화합물은 부티르산, 담즙산, 긴사슬 지방산 및 글루타민을 포함하는 군으로부터 선택된 천연 화합물이다. 본 발명의 화합물은 상기 천연 화합물의 조합을 포함할 뿐만 아니라 이들 각각 화합물을 포함하는 것으로 이해해야 한다.
- [0046] 본 발명에서 사용된 ‘모노아민 재흡수 억제제(MRI's)’는 세로토닌, 노르에피네프린 또는 도파민 재흡수 억제제를 의미한다. 이러한 조성물은 강박 신경증을 치료하는데 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 모노아민 재흡수 억제제는 두 개의 또는 세 개의 억제제 일 수 있으며 모노아민 재흡수 억제제의 하위 세 개의 류 모두일 수 있다. 하나의 구체예에서, 상기 모노아민 재흡수 억제제는 부프로피온, 노르에피네프린, 도파민 재흡수 억제제(두개의 억제제)이다.
- [0047] 본 발명에서 사용된 단어 “화합물”은 본 발명에서 설명된 모든 화합물을 포함한다.
- [0048] 본 발명의 화합물은 동질이상(polymorphism)으로 알려져 있는 하나 이상의 형태로 결정화될 수 있으며, 이러한 동질이상 형태(동질이상체(polymorphs))는 본 발명의 범위에 포함된다. 동질 이상은 일반적으로 온도, 기압, 또는 두 가지 조건의 변화에 반응하여 발생할 수 있다. 동질이상은 다양한 결정화 처리에 의해 발생할 수 있다. 동질이상체는 X-선 회절 형태, 용해도 및 녹는점과 같은 당 분야에서 알려진 다양한 물리적인 특징에 의해 뚜렷해질 수 있다.

- [0049] 본 발명에서 설명되는 몇몇 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심(chiral center)을 가지거나 또는, 다수의 입체 이성체(stereoisomer)로 존재할 수 있다. 본 발명의 범위는 입체 이성체의 혼합물 뿐만 아니라, 정제된 거울상체 또는 거울상체/편좌우 이성체가 많은 혼합물을 포함한다. 또한 본 발명의 범위는 본 발명의 화합물 각각의 이성질체 뿐만 아니라, 이들의 전체 부분 또는 일부분이 평형화(equilibrated) 혼합물을 포함한다. 또한 본 발명은 하나 이상의 비대칭 중심이 반전된 이성질체를 가진 혼합물로서 상기의 조제법에 의한 화합물의 각각의 이성질체를 포함한다.
- [0050] 절대적인 것은 아니지만, 일반적으로, 본 발명의 화합물은 본 발명의 조성물의 염을 포함하고 약학적으로 수용 가능한 염을 포함한다. 단어 ‘약학적으로 수용 가능한 염’에 포함된 염은 본 발명의 화합물의 비독성 염을 의미한다. 본 발명의 화합물의 염은 산부가염을 포함할 수 있다. 대표적인 염으로는 아세테이트(acetate), 벤젠설포네이트(benzenesulfonate), 벤조에이트(benzoate), 중탄산염(bicarbonate), 중황산염(bisulfate), 중주석산염(bitartrate), 붕산염(borate), 칼슘 에데테이트(calcium edetate), 캄실레이트(camsylate), 탄산염(carbonate), 클라블라네이트(clavulanate), 구연산염(citrate), 중염산염(dihydrochloride), 에디실레이트(edisylate), 에스토레이트(estolate), 에실레이트(esylate), 푸마르산염(fumarate), 그루셉테이트(gluceptate), 글루콘산염(gluconate), 글루타메이트(glutamate), 그리코릴알사니레이트(glycollylarsanilate), 헤실레스시네이트(hexylresorcinate), 히드라바미네(hydrabamine), 브롬화수소산염(hydrobromide), 염산 염(hydrochloride), 하이드록시나프토에이트(hydroxynaphthoate), 요오드화물(iodide), 이세치오네이트(isethionate), 락테이트(lactate), 락토바이오네이트(lactobionate), 라우린산염(laurate), 말산염(malate), 말레인산염(maleate), 만데레이트(mandelate), 메실레이트(mesylate), 메틸황산염(methylsulfate), 모노포타슘 말레인산염(monopotassium maleate), 무케이트(mucate), 납실레이트(napsylate), 질산염(nitrate), N-메틸글루카민(N-methylglucamine), 옥살산염(oxalate), 파모에이트(pamoate(엠보네이트(embonate))), 팔미테이트(palmitate), 판토텐산(pantothenate), 인산염/디인산염(phosphate/diphosphate), 폴리갈락투로네이트(polygalacturonate), 칼륨(potassium), 살리신산염(salicylate), 나트륨(sodium), 스테아르산염(stearate), 염기성아세트산염(subacetate), 숙신산(succinate), 황산염(sulfate), 타닌산염(tannate), 타르타르산염(tartrate), 테오크레이트(teoclate), 토실레이트(tosylate), 테티오디데(thethiodide), 트메틸암모늄(thmethylammonium), 및 발레르산 염(valerate salts)을 포함한다. 약학적으로 수용이 불가능한 다른 염은 본 발명의 화합물을 준비하는데 사용될 수 있으며, 이들은 본 발명의 다른 측면에서 고려될 것이다.
- [0051] 본 발명에서 사용된 조성물을 자극하는 L 세포의 장 호르몬의 ‘투여하는’은 본 발명의 인크레틴 자극 조성물의 구강 또는 직장으로부터의 투여를 의미한다. 본 발명에서 그 외의 투여로 설명된 것처럼, 조성물은 상부 소화관 및 위장을 지나서 구강 또는 결장으로 투여되도록 조제되거나 상기 조성물은 직장에 의해 결장으로 전달되도록 조제된다.
- [0052] 본 발명의 조성물을 ‘투여하는’은 구강, 직장, IV 또는 IM 등을 의미할 수 있고 특정 투여방법에 의존하지 않는다. 상기 MRI는 장 호르몬 자극 조성물과 함께 투여될 수 있다. 상기 MRI는 인크레틴 자극 조성물과 동일하거나 다른 경로에 의해 투여될 수 있다. 본 발명에 의해 투여된 MRI 양은 본 발명의 인크레틴 자극 조성물의 투여에 의해 발생할 수 있는 부가되는 전달을 개선할 수 있는 양이다. 본 발명의 장 호르몬 자극 조성물은 상부 GI를 지나는 반면, MRI는 그렇지 않기 때문에, 두 가지의 투여 방식이 가능할 수 있다. 당업자는 특정 MRI에 따라 정확한 양 뿐만 아니라, 본 발명의 치료와 연관되는 환자를 결정할 수 있을 것이다. 일부 MRI는 예를 들어 부프로피온은 항-비만 효과를 가질 수도 있기 때문에, 장 호르몬 자극 조성물과 함께 이러한 형태의 MRI 조합으로 투여함으로써 조성물을 단독으로 치료할 때보다 훨씬 우수한 시너지 효과를 얻을 수 있을 것이다. 하나의 구체예에서, 부프로피온으로 치료하는데 있어서, 부프로피온의 평균적인 투여량은 약 0.1 mg/kg 내지 10 mg/kg 일 것이다.
- [0053] 본 발명에서 사용된 단어 ‘효과가 있는 양’은 연구자 또는 임상 의사가 생각하는 조직, 시스템, 동물의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 약 또는 약제의 양을 의미한다.
- [0054] 단어 ‘치료 효과를 나타내는 양’은 이러한 양으로 투여되지 않은 피험체와 비교하여서, 치료, 치유, 예방, 질병, 이상, 부작용, 질병 또는 이상의 발전정도의 감소, 또는 질병 또는 이상의 속도가 더디지는 양을 의미한다. 또한, 상기 단어는 정상적인 생리적 기능을 강화하는데 효과적인 양도 포함한다. 치료 효과가 있는 양은 ‘치료 효과’를 얻도록 할 것이다.
- [0055] 치료에서 사용하기 위하여, 본 발명의 화합물, 뿐만 아니라 이들의 염의 치료효과를 나타내는 양은 결장 목표

전달 시스템에서 방출되도록 조제된 약학적 조성물로 표시한다.

- [0056] 본 발명은 본 발명에서 설명된 조성물 또는 이들의 염의 효과를 나타내는 양, 및 하나 이상의 약학적으로 수용 가능한 운반체, 희석제, 또는 첨가제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0057] 상기 운반체, 희석제 또는 첨가제는 상기 조제약의 다른 첨가물을 수용할 수 있어야 하며, 환자에게 무해해야 하고, 구강 또는 직장 등으로의 투여가 가능해야 한다.
- [0058] 본 발명의 화합물 또는 이들의 염을 하나 이상의 약학적으로 수용 가능한 운반체, 희석제 또는 첨가제와 혼합하는 단계를 포함하는 약학적 조성물을 준비하는 단계도 본 발명에서 제공된다.
- [0059] 본 발명의 치료효과를 나타내는 화합물의 양은 다양한 인자에 의해 영향을 받을 것이다. 예를 들어, 인종, 나이, 피험체의 몸무게, 치료가 요구되는 정확한 상태 및 심각성 정도, 조성물의 특징, 및 결장 목표 전달 시스템의 종류 등의 모든 요소가 고려되어야 한다. 치료에 효과적인 약제의 양은 결국은 관련인, 의사 또는 수의사의 재량일 것이다. 그럼에도 불구하고, 당뇨병 또는 과체중 상태 및 이와 연관된 상태에서 고통을 받고 있는 환자를 치료하는 본 발명의 인크레틴 자극 화합물의 효과적인 하루의 분량은 피험자(포유동물)의 몸무게 당 0.01 내지 100 mg/kg 일 것이다. 더 바람직하게는 하루의 분량은 몸무게 당 0.3 내지 30 mg/kg의 범위 내에 포함될 것이다. 따라서, 70 kg의 성인 포유동물에 대한 정확한 하루의 투약량은 21 내지 2100 mg 일 것이다. 이러한 분량은 매일 한 번씩 투약하거나 또는 총 투약량은 같도록 하여서 하루에 2, 3, 4, 5, 또는 그 이상의 횟수로 나누어서 투약할 수도 있다. 염 또는 이들의 용매의 효과를 나타내는 양은 본 발명의 화합물의 효과를 나타내는 양에 비례하여 결정될 수 있다. 비슷한 투약량은 본 발명에서 언급된 다른 상태를 치료하는데 있어서 적절해야 한다.
- [0060] 약제 조성물은 단위 선량마다 미리 정해진 활성을 가지고 있는 성분을 포함하고 있는 단위 선량 형태로 표시되어야 한다. 이러한 단위는 치료받는 상태, 투여 경로, 및 나이, 몸무게, 및 환자의 상태에 따라서 인크레틴 자극 호르몬 0.5 mg 내지 1 g를 포함할 수 있고, 이로 한정되지는 않는다. 바람직한 단위 선량 조제는 상기에서 언급된 것처럼 하루의 복용량 또는 하루에 여러 번 나누어 복용할 있는 양 또는 활성이 있는 성분들이 적절히 분리된 것을 포함한다. 이러한 약제 조성물은 약학 분야에서 잘 알려진 방법들에 의해 조제될 수 있다.
- [0061] 본 발명의 화합물, 또는 이들의 염은 특정 위치로 전달되는 시스템에 의해 투여된다. 한 구체예에서, 상기 전달 시스템은 결장으로 전달되고 상부 소화관 및 위장을 지나가는 전달 시스템일 수 있다. 이러한 약 전달 시스템은 공유 결합 조성물, 중합체로 코팅된 조성물, 매트릭스로 감싸진 조성물, 시간에 따라 방출되는(time released) 조성물, 레독스에 민감한(redox-sensitive) 중합체 조성물, 바이오접착성의 조성물, 마이크로 입자로 코팅된 조성물, 및 삼투성의 전달 조성물을 포함한다. 적절한 조성물은 키토산, 펙틴, 황산 콘드로이틴, 사이크로덱스(cyclodextrin), 덱스트란(dextran), 구아 검(guar gum), 이눌린(inulin), 아밀로스(amylose) 및 코커스트콩검(locust bean gum)을 포함하고 있는 것들을 포함한다. 또한, 상기 화합물은 가용성의 중합체와 연결될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈(PVP), 피란 공중합체(pyran copolymer), 폴리하이드록실프로필메타크릴아미드-페놀(polyhydroxypropylmethacrylamide-phenol) 또는 팔미토일(palmitoyl) 잔기로 치환된 폴리에틸에네옥시데폴리리신(polyethyleneoxidepolylysine)을 포함할 수 있다. 게다가, 상기 화합물은 생물 분해성의 중합체의 그룹과 연결될 수 있다: 예를 들어, 폴리락트산(polylactic acid), 폴리엡실론카프롤락톤(polyepsilon caprolactone), 폴리하이드록시 부틸산(polyhydroxy butyric acid), 폴리오르토에스테르(polyorthoester), 폴리아세탈(polyacetals), 폴리디하이드로피란(polydihdropyrans), 폴리시아노아크릴레이트(polycyanoacrylates), 및 교차 결합되거나 양친매성의 히드로겔(hydrogels)의 블록 공중합체. 본 발명의 이러한 특별한 효능을 가지는 것들은 복합매트릭스 타겟된 시스템의 구체예를 포함한다. 본 발명의 특별한 효능은 친유성 상과 양친매성 상을 포함하고 있는 친수성의 제1 매트릭스의 조제를 포함하고 있는 매트릭스 시스템 내의 타겟되는 매트릭스에 의한 것으로, 상기 친유성 상 및 양친매성 상은 제2 매트릭스 내에 함께 존재하고 제2 매트릭스는 친수성의 제1 매트릭스 전체에 분산되어져 있으며, 상기 화합물을 포함하고 있는 상기 약제 조성물은 적어도 일부분은 양친매성 상으로 병합된다. 매트릭스 조제약 내의 매트릭스의 일부 예는 상기에서 참조된 미국특허 제7,431,943호에 기재되어져 있다. 당업자는 본 발명의 화합물 또는 이들의 염이 치료되는 환자의 결장으로 전달되도록 하는 이러한 조성물의 용도를 충분히 인식하고 있을 것이다. 원하는 위치로 전달하기 위한 이러한 조성물의 조제 방법은 본 발명의 관점 내에서 당업자들의 기술에 의해 충분히 인지될 것이다.
- [0062] 본 발명의 화합물, 또는 이들의 염은 단지 한 가지로 또는 다른 치료제와 함께 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 다른 약학적으로 활성이 있는 약제는 함께 또는 별도로 투여될 수 있으며, 별도로 투여될

때, 투여는 동시에 진행되거나 또는 순차적으로 진행될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 다른 약학적으로 활성이 있는 약제의 분량 및 투여의 상대적인 시간은 원하는 다양한 복합적인 치료 효과를 얻기 위해 선택될 수 있을 것이다. 다른 치료 약제와 함께 본 발명의 화합물 또는 염, 또는 이들의 용매 화합물 조합의 투여는 (1) 두 개의 화합물을 포함하고 있는 하나의 약제 조성물 또는 (2) 각각 하나의 화합물을 포함하고 있는 분리된 약제 조성물과 조합하여 투여될 수 있다. 별도로, 상기 조합은 순차적으로 별도로 투여될 수 있으며, 여기에서 하나의 치료 약제가 우선 투여되고 나머지는 그 다음에 투여되거나 또는 그 반대의 순서로 투여될 수 있다. 이러한 순차적인 투여는 짧은 시간 내에 이루어지거나 또는 시간 간격을 두고 이루어질 수 있다.

[0063] 상기 화합물은 좌약 또는 정제 관장(retention enemas)과 같은, 예를 들어 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 기존의 좌약 기질을 포함하고 있는 직장 조성물로 조제될 수 있다. 이렇게 조제된 조성물은 결장 및 직장 투여에 의해 영향 받을 수 있는 다른 부위에 효과를 줄 수 있도록 계획될 것이다.

[0064] 본 발명의 화합물은 다양한 질병 및 문제를 치료하는데 사용될 수 있다. 이처럼, 본 발명의 화합물은 이러한 질병 또는 문제를 치료하는데 유효한 다양한 치료 약제와 병행하여 사용될 수 있다. 상기에서 명백히 논의된 것처럼, 현재의 당뇨병 치료는식이조절, 운동, 인슐린, 인슐린 분비 촉진약, 글루코스를 낮추는 효능제, PPAR- γ 작용약, 및 알파-글루코시다제 억제제를 포함한다. 본 발명의 화합물은 타입 I 당뇨병 및 타입 II 당뇨병, 비만, 당내성(glucose intolerance), 인슐린 저항성, 대사 증후군, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 알테로스세로시스(atherosclerosis), 신경퇴행성 질병, 및 염증 및 뇌졸중과 같은 다른 증상을 포함하는, 그러나 이로 한정되지는 않는, 당뇨병 및 이와 관련된 질병 이상을 치료하거나/또는 예방하기 위한 이러한 또는 다른 의학적 치료와 병행될 수 있다. 예를 들어, 타입 II 당뇨병을 치료할 때에, 본 발명의 화합물은 메트포민정(metformin), 글리브라이드(glyburide) 및 글리피지드(glipizide)와 같은 술폰닐 요소(sulfonylurea), 레파글리니드(repaglinide), 나테글리니드(nateglinide), 로시글리타존(rosiglitazone) 및 피오글리타존(pioglitazone)과 같은 디아졸리딘디온(thiazolidinedione), 아카보스(acarbose), 미그리톨(miglitol), 엑스안타이드(exanatide), 프람린타이드(pramlintide) 및 인슐린을 포함하는 하나 이상의 약학적으로 효과적인 약제와 병용될 수 있다.

[0065] [실시예]

[0066] 실시예 1

[0067] 약제는 참고문헌1(1 g의 글루타민을 포함하고 있는)에서 설명된 대로 조제된 관장제 또는 좌약에 의해 전달된다. 장 호르몬 효과(참고문헌 3)가 약화되고/또는 장 호르몬의 분비가 약화된(참고문헌 4 및 5) 10 명의 공복 상태의 과체중인 당뇨병 환자에게 하나의 좌약(또는 관장제)을 직장으로 투여하였다. 투약 30분 후에 환자에게 구강 글루코스 내성 시험(OGTT)을 하거나 표준화된 식사를 제공하였다. -30, 0, 5, 10, 15, 30, 90, 및 120분 시간 간격으로 채혈되었다. 혈액 시료의 글루코스, 인슐린, GLP-1, PYY, 다른 호르몬 및 지방의 수치가 분석되었다. 글루코스 및 지방(표준화된 식사 후) 수치는 치료 처방 후에 측정되었으며, 감소되는 것으로 관찰되었다.

[0068]

[0069] 실시예 2

[0070] 시약은 참고문헌 1(2 g의 부티르산을 포함하고 있는)에서 설명된 대로 조제된 좌약 또는 관장제에 의해 전달된다. 약화된 인크레틴 효능(참고문헌 3) 및/또는 약화된 장 호르몬 분비(참고문헌 4 및 5)를 보이는 10명의 공복인 과체중의 당뇨병 환자에게 하나의 좌약(또는 관장제)를 직장으로 투여하였다. 투여 30분 후에, 환자에게 OGTT를 하거나 표준화된 식사를 제공하였다. -30, 0, 5, 10, 15, 30, 90, 및 120분 시간 간격으로 채혈되었다. 혈액 시료의 글루코스, 인슐린, GLP-1, PYY, 다른 호르몬 및 지방의 수치를 분석하였다. 글루코스 및 지방(표준화된 식사 후) 수치는 치료제 처방 후에 측정되었으며, 감소되는 것으로 관찰되었다.

[0071]

[0072] 실시예 3

[0073] MMX 기술(1 g의 글루타민을 포함하고 있는)에 의해 조제된 정제는 참고문헌 2에서 설명된 대로 조제되었다. 약화된 장 호르몬의 효능(참고문헌 3) 및/또는 약화된 장 호르몬 분비(참고문헌 4 및 5)를 보이는 10명의 공복인 과체중의 당뇨병 환자는 오전 8시에 하나의 MMX 정제를 투여하였다. 투여 4 시간 후에, 환자들에게 OGTT

를 하거나 표준화된 식사를 제공하였다. -30, 0, 5, 10, 15, 30, 90, 및 120분 시간 간격으로 채혈되었다. 혈액 시료의 글루코스, 인슐린, GLP-1, PYY, 다른 호르몬 및 지방의 수치를 분석하였다. 글루코스 및 지방(표준화된 식사 후) 수치는 치료제 처방 후에 측정되었으며, 감소되는 것으로 관찰되었다.

[0074] 실시예 4

[0075] MMX 기술(2 g의 부티르산을 포함하고 있는)에 의해 조제된 정제는 참고문헌 2에서 설명된 대로 조제되었다. 약화된 장 호르몬의 효능(참고문헌 3) 및/또는 약화된 장 호르몬 분비(참고문헌 4 및 5)를 보이는 10명의 공복인 과체중의 당뇨병 환자는 오전 8시에 하나의 MMX 정제를 투여하였다. 투여 4 시간 후에, 환자들에게 OGTT를 하거나 표준화된 식사를 제공하였다. -30, 0, 5, 10, 15, 30, 90, 및 120분 시간 간격으로 채혈되었다. 혈액 시료의 글루코스, 인슐린, GLP-1, PYY, 다른 호르몬 및 지방의 수치를 분석하였다. 글루코스 및 지방(표준화된 식사 후) 수치는 치료제 처방 후에 측정되었으며, 감소되는 것으로 관찰되었다.

[0076]

[0077] 실시예 5

[0078] MMX 기술(1 g의 글루타민을 포함하고 있는)에 의해 조제된 정제는 참고문헌 2에서 설명된 대로 조제되었다. 약화된 인크레틴의 효능(참고문헌 3) 및/또는 약화된 인크레틴 분비(참고문헌 4 및 5)를 보이는 10명의 과체중의 당뇨병 환자는 6주 동안 첫 식사 전인 오전 8시에 하나의 MMX 정제를 투여하였다. HbA1c, 공복시의 글루코스 및 인슐린이 치료 전과 치료시작 1, 2, 및 6주 후에 측정되었다. 이러한 시간대에 환자들에게 OGTT를 하거나 표준화된 식사를 제공하였다. -30, 0, 5, 10, 15, 30, 90, 및 120분 시간 간격으로 채혈되었다. 혈액 시료의 글루코스, 인슐린, GLP-1, PYY, 다른 호르몬 및 지방의 수치를 분석하였다. 글루코스 수치는 치료제 처방 후에 감소되는 것으로 관찰되었다. 또한, 이러한 치료에 의해 중성 지방의 수치는 치료 전보다 낮아지는 것이 관찰되었다.

[0079]

[0080] 실시예 6

[0081] MMX 기술(2 g의 부티르산을 포함하고 있는)에 의해 조제된 정제는 참고문헌 2에서 설명된 대로 조제되었다. 약화된 장 호르몬의 효능(참고문헌 3) 및/또는 약화된 장 호르몬 분비(참고문헌 4 및 5)를 보이는 10명의 과체중의 당뇨병 환자는 6주 동안 첫 식사 전인 오전 8시에 하나의 MMX 정제를 투여하였다. HbA1c, 공복시의 글루코스 및 인슐린이 치료 전과 치료시작 1, 2, 및 6주 후에 측정되었다. 이러한 시간대에 환자들에게 OGTT를 하거나 표준화된 식사를 제공하였다. -30, 0, 5, 10, 15, 30, 90, 및 120분 시간 간격으로 채혈되었다. 혈액 시료의 글루코스, 인슐린, GLP-1, PYY, 다른 호르몬 및 지방의 수치를 분석하였다. 글루코스 수치는 치료제 처방 후에 감소되는 것으로 관찰되었다. 또한, 이러한 치료에 의해 중성 지방의 수치도 치료 전보다 낮아지는 것이 관찰되었다.

[0082]

[0083] 실시예 7

[0084] 상기 각각의 실시예는 구강으로 투여에 의해서 원하는 시간대에 방출되는 300 mg의 부프로피온(Wellbutrin XL, Zyban)을 하루에 한 번씩 병행하여 투여된다. 이러한 병행된 투약 후에, 환자들에게서 보조강박장애(secondary compulsive disorder)가 관찰되었다. 병행 치료에 의해 투약후의 배고픔/포만감 조사(hunger/satiety survey)에서의 점수가 상승되거나 또는 단독으로 치료되는 것과 비교할 때 투약 후에 하루 동안 측정된 음식 섭취량이 줄어드는 것이 관찰되었다.

[0085] 실시예 8

[0086] 상기 각각의 실시예는 300 mg의 부프로피온을 포함하고 있는 MMX 기술로 조제된 하나의 정제와 병행하여 투여된다. 이러한 병행된 투약 후에, 환자들에게서 보조강박장애가 관찰되었으며 이들의 배고픔, 만족 및 행복에 대한 점수를 주는 질문을 하였다. 그 결과, 병행 치료에 의해 배고픔/포만감 조사에서의 점수가 상승되거나 또는 단독으로 치료되는 것과 비교할 때 투약 후 하루 동안 측정된 음식 섭취량이 줄어드는 것이 관찰되었다.

[0087]

- [0088] 하기의 참조문헌의 전반적인 내용이 본 출원에 포함된다.
- [0089] 1. Mayo Clin. Proc. 1993, Vol 68, 978은 본 발명에서 참조로 포함되었다.
- [0090] 2. US Patent 7,431,943 B1 은 본 발명에서 참조로 포함되었다.
- [0091] 3. Diabetes, Obesity and Metabolism, 9 (Suppl. 1), 2007, 2331 은 본 발명에서 참조로 포함되었다.
- [0092] 4. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3717-3723.
- [0093] 5. Rask E, Olsson T, Soderberg S et al. Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. Diabetes Care 2001;24:1640-1645.
- [0094] 6. Provisional patent application for B10K001PR 61/143,951 은 본 발명에서 참조로 포함되었다.