



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2015-0046382  
(43) 공개일자 2015년04월29일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 335/02 (2006.01) A61K 31/155 (2006.01)<br/>A61K 31/382 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07D 335/02 (2013.01)<br/>A61K 31/155 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7009538(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2010년04월16일<br/>심사청구일자 2015년04월14일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2011-7023612<br/>원출원일자(국제) 2010년04월16일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년04월14일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2010/057196</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/119990<br/>국제공개일자 2010년10월21일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>JP-P-2009-100210 2009년04월16일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인<br/>다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤<br/>일본 도쿄도 도시마꾸 다카다 3조메 24방 1고</p> <p>(72) 발명자<br/>다카하시, 데이스케<br/>일본 1708633 도쿄도 도시마꾸 다카다 3조메 24방 1고 다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤 내<br/>우찌다, 사에코<br/>일본 1708633 도쿄도 도시마꾸 다카다 3조메 24방 1고 다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤 내</p> <p>(74) 대리인<br/>장수길, 김성완, 이석재</p> |
|---|---|

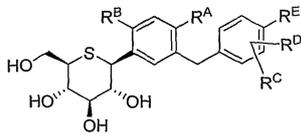
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 제약 조성물

(57) 요약

당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료에 우수한 효능을 가지면서 인지가능한 부작용을 야기하지 않는, (A) 하기 화학식 I로 나타내어지는 1-티오-D-글루시톨 화합물:

[화학식 I]



및 (B) 비구아니드, 인슐린 분비촉진제, 인슐린 감작제, 인슐린, 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제, α-글루코시다제 저해제 및 GLP-1 모방체로 이루어진 군 중 하나 이상의 구성원의 조합을 포함하는 제약 조성물.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/382* (2013.01)

*A61K 31/4439* (2013.01)

---

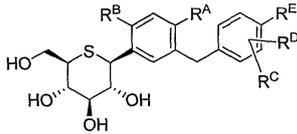
명세서

청구범위

청구항 1

(A) 하기 화학식 I로 나타내어지는 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물:

[화학식 I]



(식 중,

$R^A$ 는 수소 원자,  $C_{1-6}$  알킬기,  $-OR^F$  또는 할로겐 원자이고;

$R^B$ 는 수소 원자, 히드록실기 또는  $-OR^F$ 이고;

$R^C$  및  $R^D$ 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각은 수소 원자, 할로겐 원자,  $C_{1-8}$  알킬기 또는  $-OR^F$ 이고;

$R^E$ 는 (i) 수소 원자, (ii) 할로겐 원자, (iii) 히드록실기, (iv) 할로겐 원자(들)로 임의로 치환되는  $C_{1-8}$  알킬기, (v)  $-OR^F$  또는 (vi)  $-SR^F$ 이고;

$R^F$ 는 할로겐 원자(들)로 임의로 치환되는  $C_{1-6}$  알킬기임); 및

(B) 인슐린 분비촉진제, 인슐린 감작제, 인슐린, 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제,  $\alpha$ -글루코시다제 저해제 및 GLP-1 모방체로 이루어진 군 중 하나 이상의 구성원

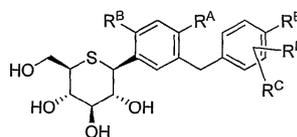
의 조합을 포함하는 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

(A) 하기 화학식 I로 나타내어지는 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물:

[화학식 I]



(식 중,

$R^A$ 는 수소 원자,  $C_{1-6}$  알킬기,  $-OR^F$  또는 할로겐 원자이고;

$R^B$ 는 수소 원자, 히드록실기 또는  $-OR^F$ 이고;

$R^C$  및  $R^D$ 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각은 수소 원자, 할로겐 원자,  $C_{1-8}$  알킬기 또는  $-OR^F$ 이고;

$R^E$ 는 (i) 수소 원자, (ii) 할로겐 원자, (iii) 히드록실기, (iv) 할로겐 원자(들)로 임의로 치환되는  $C_{1-8}$  알킬기, (v)  $-OR^F$  또는 (vi)  $-SR^F$ 이고;

$R^F$ 는 할로겐 원자(들)로 임의로 치환되는  $C_{1-6}$  알킬기임); 및

(B) 인슐린 분비촉진제 또는 인슐린 감작제의 조합을 포함하는 제약 조성물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, (A)가,

$R^A$ 는  $C_{1-6}$  알킬기 또는 할로겐 원자이고;

$R^B$ 는 수소 원자, 히드록실기 또는  $C_{1-6}$  알콕시기이고;

$R^C$  및  $R^D$ 는 각각은 수소 원자이고;

$R^E$ 는  $C_{1-6}$  알킬기,  $C_{1-6}$  알콕시기 또는  $C_{1-6}$  알킬티오기인 화학식 I로 나타내어지는 1-티오-D-글루시톨 화합물인 제약 조성물.

**청구항 4**

제1항 또는 제2항에 있어서, 1-티오-D-글루시톨 화합물이

(1S)-1,5-안히드로-1-[5-(4-에톡시벤질)-2-메톡시-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨;

(1S)-1,5-안히드로-1-[4-클로로-3-(4-메틸벤질)페닐]-1-티오-D-글루시톨;

(1S)-1,5-안히드로-1-[4-클로로-3-[4-(메틸술폰닐)벤질]페닐]-1-티오-D-글루시톨;

(1S)-1,5-안히드로-1-[4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐]-1-티오-D-글루시톨;

(1S)-1,5-안히드로-1-[5-(4-에틸벤질)-2-메톡시-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨;

(1S)-1,5-안히드로-1-[4-클로로-3-[4-(프로판-2-일)벤질]페닐]-1-티오-D-글루시톨;

(1S)-1,5-안히드로-1-[2-메톡시-4-메틸-5-[4-(프로판-2-일)벤질]페닐]-1-티오-D-글루시톨; 및

(1S)-1,5-안히드로-1-[4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-메톡시페닐]-1-티오-D-글루시톨

로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

**청구항 5**

제1항 또는 제2항에 있어서, 1-티오-D-글루시톨 화합물이 (1S)-1,5-안히드로-1-[5-(4-에톡시벤질)-2-메톡시-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨인 제약 조성물.

**청구항 6**

제1항 또는 제2항에 있어서, 인슐린 분비촉진제가 글리피지드, 글리벤클라미드 또는 글리메피리드인 제약 조성물.

**청구항 7**

제6항에 있어서, 인슐린 분비촉진제가 글리피지드인 제약 조성물.

**청구항 8**

제1항 또는 제2항에 있어서, 인슐린 감작제가 피오글리타존인 제약 조성물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제가 시타글립틴 또는 빌다글립틴인 제약 조성물.

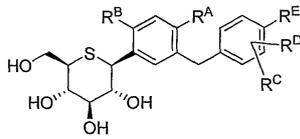
**청구항 10**

제1항에 있어서, α-글루코시다제 저해제가 보글리보스, 미글리톨 또는 아카르보스인 제약 조성물.

**청구항 11**

(A) 하기 화학식 I로 나타내어지는 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물:

[화학식 I]



(식 중,

R<sup>A</sup>는 수소 원자, C<sub>1-6</sub> 알킬기, -OR<sup>F</sup> 또는 할로젠 원자이고;

R<sup>B</sup>는 수소 원자, 히드록실기 또는 -OR<sup>F</sup>이고;

R<sup>C</sup> 및 R<sup>D</sup>는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각은 수소 원자, 할로젠 원자, C<sub>1-8</sub> 알킬기 또는 -OR<sup>F</sup>이고;

R<sup>E</sup>는 (i) 수소 원자, (ii) 할로젠 원자, (iii) 히드록실기, (iv) 할로젠 원자(들)로 임의로 치환되는 C<sub>1-8</sub> 알킬기, (v) -OR<sup>F</sup> 또는 (vi) -SR<sup>F</sup>이고;

R<sup>F</sup>는 할로젠 원자(들)로 임의로 치환되는 C<sub>1-6</sub> 알킬기임); 및

(B) 인슐린 분비촉진제, 인슐린 감작제, 인슐린, 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제, α-글루코시다제 저해제 및 GLP-1 모방체로 이루어진 군 중 하나 이상의 구성원

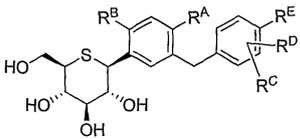
이 동시에 또는 별도로 이를 필요로 하는 환자에게 투여되는 것을 포함하는, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료용 제약 조성물.

**청구항 12**

제11항에 있어서,

(A) 하기 화학식 I로 나타내어지는 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물:

[화학식 I]



(식 중,

R<sup>A</sup>는 수소 원자, C<sub>1-6</sub> 알킬기, -OR<sup>F</sup> 또는 할로젠 원자이고;

$R^B$ 는 수소 원자, 히드록실기 또는  $-OR^F$ 이고;

$R^C$  및  $R^D$ 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각은 수소 원자, 할로겐 원자,  $C_{1-8}$  알킬기 또는  $-OR^F$ 이고;

$R^E$ 는 (i) 수소 원자, (ii) 할로겐 원자, (iii) 히드록실기, (iv) 할로겐 원자(들)로 임의로 치환되는  $C_{1-8}$  알킬기, (v)  $-OR^F$  또는 (vi)  $-SR^F$ 이고;

$R^F$ 는 할로겐 원자(들)로 임의로 치환되는  $C_{1-6}$  알킬기임); 및

(B) 인슐린 분비촉진제 또는 인슐린 감작제

가 동시에 또는 별도로 이를 필요로 하는 환자에게 투여되는 것을 포함하는, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료용 제약 조성물.

### 청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 당뇨병이 제2형 당뇨병인, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료용 제약 조성물.

### 청구항 14

제11항 또는 제12항에 있어서, 당뇨병 합병증이 당뇨병망막병증, 당뇨병신장병증, 당뇨병신경병증, 뇌혈관 장애, 허혈성 심장 질환 또는 말초동맥 질환인, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료용 제약 조성물.

### 청구항 15

제13항에 있어서, 당뇨병 합병증이 당뇨병망막병증, 당뇨병신장병증, 당뇨병신경병증, 뇌혈관 장애, 허혈성 심장 질환 또는 말초동맥 질환인, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료용 제약 조성물.

## 발명의 설명

### 기술분야

[0001]

본 발명은 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 치료에 유용한 제약 조성물에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 SGLT2 저해제, 및 비구아니드, 인슐린 분비촉진제, 인슐린 감작제, 인슐린, 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제,  $\alpha$ -글루코시다제 저해제 및 GLP-1 모방체로 이루어진 군 중 하나 이상의 구성원의 조합을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002]

당뇨병은 주로 불충분한 인슐린의 작용으로 인한 만성적 고혈당을 특징으로 하는 질환의 군이며, 이에는 여러 대사 이상증이 수반된다. 당뇨병의 1차적 치료는 운동 및 식이 요법으로 이루어지며, 만약 이러한 방법으로 적절한 혈당 제어가 불가능하다면, 경구 당뇨병 치료제를 이용한 약물 요법을 수행한다. 그러나, 당뇨병 환자의 상태에 따라, 단일 약물을 이용한 치료로는 종종 우수한 혈당 제어를 달성하는 것이 어려울 때도 있으며, 게다가 부작용의 발생은 약물을 적절한 투약량으로 또는 적절한 기간에 걸쳐 사용할 수 없게 한다. 한 문헌의 보고에 따르면, 제2형 당뇨병 환자에게 비구아니드를 단독으로 사용했을 경우, 당화 혈색소 (HbA1c)의 수치를 7% 이하로 감소시킬 가능성은 단지 약 25%의 확률이었다 (비특허 문헌 1 참고). 술폰닐우레아를 단독으로 사용했을 경우, 저혈당 발생 및 체중 증가와 같은 부작용이 유일한 문제가 아니며, 당뇨병 상태가 진행됨에 따라 베타-세포의 기능상실에 의해 인슐린 분비 능력이 열화된 환자에서는 그의 고혈당을 개선시키는 작용이 부적절해진다는 것이 또한 공지되어 있다. 인슐린 감작제를 단독으로 사용했을 경우, 체중 증가, 부종, 심부전증 및 간장애와 같은 부작용이 때때로 나타나는 문제가 발생한다는 것이 또한 공지되어 있다. 인슐린을 단독으로 사용했을 경우, 저혈당 및 체중 증가의 문제가 발생한다는 것이 또한 공지되어 있다.  $\alpha$ -글루코시다제 저해제를 단독으로 사용했을 경우, 부작용으로서 복증 (abdominal symptom)이 때때로 나타난다는 문제가 발생한다는 것이 또한 공지되어 있다. 부가적으로, GLP-1 모방체를 단독으로 사용했을 경우, 구역 및 구토가 치료적 문제인 것으로 공

지되어 있다. 또한, 제2형 당뇨병 환자가 고혈당 상태에 긴 기간 동안 노출될 경우, 환자의 베타-세포 기능은 열화 될 것이지만, 대부분의 당뇨병 치료제는 혈당 수준이 낮아져도 베타-세포 기능의 열화를 적절하게 억제할 수 없다는 것이 공지되어 있다.

[0003] 단일 약물을 사용한 치료와 연관된 상기 문제들을 해결하는 수단으로서, 상이한 기작으로 작용하는 당뇨병 치료제의 조합을 사용하는 조합 요법이 검토중에 있다. 그러나, 소수의 조합만이 단일 약물을 사용했을 때의 상기 문제를 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 술폰닐우레아의 알려진 부작용인 저혈당 발생의 위험성은, 이를 다른 당뇨병 치료제와 조합으로 사용할 경우 더욱 증가한다는 것이 공지되어 있다. 부가적으로, 술폰닐우레아 및 인슐린 감작제에 의한 것으로 알려진 체중 증가는, 이를 다른 당뇨병 치료제와 조합하여 사용하는 것으로는 통상적으로 제어할 수 없다. 따라서, 우수한 혈당 제어를 달성할 수 있으며 인지가능한 부작용을 야기하지 않는 복수 제약 약물의 신규한 조합이 요구된다.

[0004] 혈중 글루코스는 각각의 신장의 사구체에서 여과된 후, 근위요세관의 시작부에 위치한 나트륨-의존성 글루코스 공수송체 (SGLT)에 의해 매개되어 재흡수된다. 1-티오-D-글루시톨 화합물로 대표되는 SGLT2 저해제 (특히 문헌 1 참고)는, 글루코스 친화성은 낮으나 글루코스 수송 능력은 큰 SGLT2의 활성을 저해하여, 요 (urinary) 글루코스의 배설을 촉진함으로써 여러 동물 모델에서 혈중 글루코스 감소 작용을 나타낸다.

[0005] 인슐린 감작제를 SGLT2 저해제와 조합함으로써 이의 부작용을 감소시킬 수 있다고 최근에 보고되었으나 (특히 문헌 2 참고), 증강된 혈중 글루코스 감소 작용을 제공하기 위하여 SGLT2 저해제와 인슐린 감작제를 조합한 제약 조성물은 보고되지 않고 있다. 또한 SGLT2 저해제 및 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제의 조합 사용을 교시하는 문헌이 있다 (특히 문헌 3 및 4 참고). 그러나, SGLT2 저해제, 및 비구아니드, 인슐린 분비촉진제, 인슐린 감작제, 인슐린, 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제, α-글루코시다제 저해제 및 GLP-1 모방체로 이루어진 군 중 하나 이상의 구성원의 조합을 포함하는, 본 발명에서 고찰하는 유형의 제약 조성물은 보고되지 않고 있다.

[0006] **인용문 리스트**

[0007] **특허 문헌**

[0008] 특허 문헌 1: 국제 공식 공보 제WO 2006/073197 A1호

[0009] 특허 문헌 2: 특허 공식 공보 제EP 1381361 B1호

[0010] 특허 문헌 3: 국제 공식 공보 제WO 2009/022007 A1호

[0011] 특허 문헌 4: 국제 공식 공보 제WO 2009/022010 A1호

[0012] **비특허 문헌**

[0013] 비특허 문헌 1: [Tonyobyougaku (Kiso to Rinshou) [Diabetology (Fundamentals and Clinical Applications)], pp.949-954, 2007, Nishimura Shoten]

**발명의 내용**

[0014] **발명의 개요**

[0015] 본 발명의 목적은 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료에 우수한 효능을 가지면서 인지가능한 부작용을 야기하지 않는, 복수 약물의 조합을 포함하는 신규 제약 조성물을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 제약 조성물을 사용하여 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

[0017] 본 발명의 발명자들은 SGLT2 저해 작용을 갖는 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물을 비구아니드, 인슐린 분비촉진제, 인슐린 감작제, 인슐린, 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제, α-글루코시다제 저해제 및 GLP-1 모방체로 이루어진 군 중 하나 이상의 구성원과 조합으로 투여할 경우, 현저한 혈중 글루코스 감소 작용, 췌장 β-세포의 기능상실 억제 및 부작용의 경감이 야기되었음을 확인 하였으며, 이러한 발견을 기반으로 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

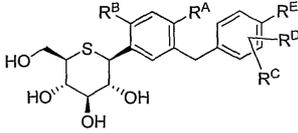
**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0018] 따라서, 본 발명은 다음을 제공한다.

[0019] (1)

[0020] (A) 하기 화학식 I로 나타내어지는 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물:

[0021] [화학식 I]



[0022]

[0023] (식 중,

[0024]  $R^A$ 는 수소 원자,  $C_{1-6}$  알킬기,  $-OR^F$  또는 할로겐 원자이고;

[0025]  $R^B$ 는 수소 원자, 히드록실기 또는  $-OR^F$ 이고;

[0026]  $R^C$  및  $R^D$ 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각은 수소 원자, 할로겐 원자,  $C_{1-8}$  알킬기 또는  $-OR^F$ 이고;

[0027]  $R^E$ 는 (i) 수소 원자, (ii) 할로겐 원자, (iii) 히드록실기, (iv) 할로겐 원자(들)로 임의로 치환되는  $C_{1-8}$  알킬기, (v)  $-OR^F$  또는 (vi)  $-SR^F$ 이고;

[0028]  $R^F$ 는 할로겐 원자(들)로 임의로 치환되는  $C_{1-6}$  알킬기임); 및

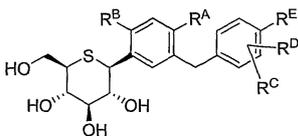
[0029] (B) 비구아니드, 인슐린 분비촉진제, 인슐린 감작제, 인슐린, 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제,  $\alpha$ -글루코시다제 저해제 및 GLP-1 모방체로 이루어진 군 중 하나 이상의 구성원

[0030] 의 조합을 포함하는 제약 조성물.

[0031] (2) 항목 (1)에 있어서,

[0032] (A) 하기 화학식 I로 나타내어지는 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물:

[0033] [화학식 I]



[0034]

[0035] (식 중,

[0036]  $R^A$ 는 수소 원자,  $C_{1-6}$  알킬기,  $-OR^F$  또는 할로겐 원자이고;

[0037]  $R^B$ 는 수소 원자, 히드록실기 또는  $-OR^F$ 이고;

[0038]  $R^C$  및  $R^D$ 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각은 수소 원자, 할로겐 원자,  $C_{1-8}$  알킬기 또는  $-OR^F$ 이고;

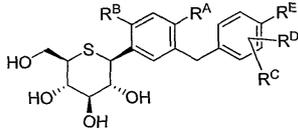
[0039]  $R^E$ 는 (i) 수소 원자, (ii) 할로겐 원자, (iii) 히드록실기, (iv) 할로겐 원자(들)로 임의로 치환되는  $C_{1-8}$  알킬기, (v)  $-OR^F$  또는 (vi)  $-SR^F$ 이고;

[0040]  $R^F$ 는 할로겐 원자(들)로 임의로 치환되는  $C_{1-6}$  알킬기임); 및

[0041] (B) 비구아니드, 인슐린 분비촉진제 또는 인슐린 감작제

- [0042] 의 조합을 포함하는 제약 조성물.
- [0043] (3) 항목 (1) 또는 (2)에 있어서, (A)가 다음과 같은 화학식 I:
- [0044] (식 중,
- [0045]  $R^A$ 는  $C_{1-6}$  알킬기 또는 할로겐 원자이고;
- [0046]  $R^B$ 는 수소 원자, 히드록실기 또는  $C_{1-6}$  알콕시기이고;
- [0047]  $R^C$  및  $R^D$ 는 각각은 수소 원자이고;
- [0048]  $R^E$ 는  $C_{1-6}$  알킬기,  $C_{1-6}$  알콕시기 또는  $C_{1-6}$  알킬티오기임)
- [0049] 로 나타내어지는 1-티오-D-글루시톨 화합물인 제약 조성물.
- [0050] (4) 항목 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 있어서, 1-티오-D-글루시톨 화합물이
- [0051] (1S)-1,5-안히드로-1-[5-(4-에톡시벤질)-2-메톡시-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨;
- [0052] (1S)-1,5-안히드로-1-[4-클로로-3-(4-메틸벤질)페닐]-1-티오-D-글루시톨;
- [0053] (1S)-1,5-안히드로-1-[4-클로로-3-[4-(메틸술폰)벤질]페닐]-1-티오-D-글루시톨;
- [0054] (1S)-1,5-안히드로-1-[4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐]-1-티오-D-글루시톨;
- [0055] (1S)-1,5-안히드로-1-[5-(4-에틸벤질)-2-메톡시-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨;
- [0056] (1S)-1,5-안히드로-1-[4-클로로-3-[4-(프로판-2-일)벤질]페닐]-1-티오-D-글루시톨;
- [0057] (1S)-1,5-안히드로-1-[2-메톡시-4-메틸-5-[4-(프로판-2-일)벤질]페닐]-1-티오-D-글루시톨; 및
- [0058] (1S)-1,5-안히드로-1-[4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-메톡시페닐]-1-티오-D-글루시톨
- [0059] 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.
- [0060] (5) 항목 (1) 내지 (4) 중 어느 하나에 있어서, 1-티오-D-글루시톨 화합물이 (1S)-1,5-안히드로-1-[5-(4-에톡시벤질)-2-메톡시-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨인 제약 조성물.
- [0061] (6) 항목 (1) 내지 (5) 중 어느 하나에 있어서, 비구아니드가 메트포르민 히드로클로라이드인 제약 조성물.
- [0062] (7) 항목 (1) 내지 (5) 중 어느 하나에 있어서, 인슐린 분비촉진제가 글리피지드, 글리벤클라미드 또는 글리메피리드인 제약 조성물.
- [0063] (8) 항목 (7)에 있어서, 인슐린 분비촉진제가 글리피지드인 제약 조성물.
- [0064] (9) 항목 (1) 내지 (5) 중 어느 하나에 있어서, 인슐린 감작제가 피오글리타존인 제약 조성물.
- [0065] (10) 항목 (1) 및 (3) 내지 (5) 중 어느 하나에 있어서, 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제가 시타글립틴 또는 빌다글립틴인 제약 조성물.
- [0066] (11) 항목 (1) 및 (3) 내지 (5) 중 어느 하나에 있어서,  $\alpha$ -글루코시다제 저해제가 보글리보스, 미글리톨 또는 아카르보스인 제약 조성물.
- [0067] (12)
- [0068] (A) 하기 화학식 I로 나타내어지는 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물:

[0069] [화학식 I]



[0070]

[0071] (식 중,

[0072]  $R^A$ 는 수소 원자,  $C_{1-6}$  알킬기,  $-OR^F$  또는 할로겐 원자이고;

[0073]  $R^B$ 는 수소 원자, 히드록실기 또는  $-OR^F$ 이고;

[0074]  $R^C$  및  $R^D$ 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각은 수소 원자, 할로겐 원자,  $C_{1-8}$  알킬기 또는  $-OR^F$ 이고;

[0075]  $R^E$ 는 (i) 수소 원자, (ii) 할로겐 원자, (iii) 히드록실기, (iv) 할로겐 원자(들)로 임의로 치환되는  $C_{1-8}$  알킬기, (v)  $-OR^F$  또는 (vi)  $-SR^F$ 이고;

[0076]  $R^F$ 는 할로겐 원자(들)로 임의로 치환되는  $C_{1-6}$  알킬기임); 및

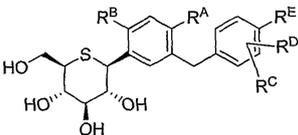
[0077] (B) 비구아니드, 인슐린 분비촉진제, 인슐린 감작제, 인슐린, 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제,  $\alpha$ -글루코시다제 저해제 및 GLP-1 모방체로 이루어진 군 중 하나 이상의 구성원

[0078] 을 동시에 또는 별도로 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료 방법.

[0079] (13) 항목 (12)에 있어서,

[0080] (A) 하기 화학식 I로 나타내어지는 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물:

[0081] [화학식 I]



[0082]

[0083] (식 중,

[0084]  $R^A$ 는 수소 원자,  $C_{1-6}$  알킬기,  $-OR^F$  또는 할로겐 원자이고;

[0085]  $R^B$ 는 수소 원자, 히드록실기 또는  $-OR^F$ 이고;

[0086]  $R^C$  및  $R^D$ 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각은 수소 원자, 할로겐 원자,  $C_{1-8}$  알킬기 또는  $-OR^F$ 이고;

[0087]  $R^E$ 는 (i) 수소 원자, (ii) 할로겐 원자, (iii) 히드록실기, (iv) 할로겐 원자(들)로 임의로 치환되는  $C_{1-8}$  알킬기, (v)  $-OR^F$  또는 (vi)  $-SR^F$ 이고;

[0088]  $R^F$ 는 할로겐 원자(들)로 임의로 치환되는  $C_{1-6}$  알킬기임); 및

[0089] (B) 비구아니드, 인슐린 분비촉진제 또는 인슐린 감작제

[0090] 를 동시에 또는 별도로 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료 방법.

[0091] (14) 항목 (12) 또는 (13)에 있어서, 당뇨병이 제2형 당뇨병인, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료 방법.

[0092] (15) 항목 (12) 내지 (14) 중 어느 하나에 있어서, 당뇨병 합병증이 당뇨망막병증, 당뇨신장병증, 당뇨신경병증, 뇌혈관 장애, 허혈성 심장 질환 또는 말초동맥 질환인, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료 방법.

[0093] **본 발명의 유의한 효과**

[0094] 복수 제약 약물을 포함하는 본 발명의 제약 조성물은 개별 약물에 비해 우수한 당화 혈색소 (GHb) 수치 감소 작용 및 혈장 글루코스 수준 감소 작용을 나타내었다. 부가적으로, 복수 제약 약물을 포함하는 본 발명의 제약 조성물은 당뇨 상태가 진행됨에 따라 나타났을 수 있는 혈장 인슐린 수준의 감소를 억제하였다. 또한, 복수 제약 약물을 포함하는 본 발명의 제약 조성물은 개별 약물의 부작용 (즉, 체중 증가 및 저혈당)을 경감시켰다.

[0095] 실시양태의 설명

[0096] "C<sub>1-6</sub> 알킬기"는 1-6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 지칭하며, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, tert-부틸기, sec-부틸기, n-펜틸기, tert-아밀기, 3-메틸부틸기, 네오펜틸기 및 n-헥실기로 예시될 수 있다.

[0097] "할로겐 원자"는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 및 요오드 원자로 예시될 수 있다.

[0098] "제약상 허용되는 염"은 다음과 같이 예시될 수 있다: 무기산, 예컨대 황산, 염산, 브롬화수소산, 인산 및 질산과의 염; 유기산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 락트산, 타르타르산, 푸마르산, 말레산, 시트르산, 벤젠술폰산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 벤조산, 캄포술폰산, 에탄술폰산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 말산, 말론산, 만델산, 갈락타르산 및 나프탈렌-2-술폰산과의 염; 하나 이상의 금속 이온, 예컨대 리튬 이온, 나트륨 이온, 칼륨 이온, 칼슘 이온, 마그네슘 이온, 아연 이온 및 알루미늄 이온과의 염; 및 아민, 예컨대 암모니아, 아르기닌, 리신, 피페라진, 콜린, 디에틸아민, 4-페닐시클로헥실아민, 2-아미노에탄올, 및 벤자틴과의 염.

[0099] 본 발명의 화합물은 다양한 용매화합물로 존재할 수 있다. 이는 또한 제약 약물로서의 그의 응용가능성의 관점에서 수화물일 수도 있다.

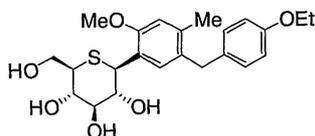
[0100] 본 발명의 화합물은 거울이성질체, 부분입체이성질체, 평형 화합물, 이러한 형태들의 바람직한 비율의 혼합물 및 라세미체를 비롯한 모든 경우를 포함한다.

[0101] 본 발명에 사용되는 화학식 I의 1-티오-D-글루시톨 화합물 및 또한 역시 본 발명에 사용되는 그의 제약상 허용되는 염, 및 화합물 또는 염의 수화물을 제조하는 방법은 국제 공식 공보 제WO 2006/073197 A1호에 개시되어 있다.

[0102] 화학식 I의 1-티오-D-글루시톨 화합물 중에서, 하기의 화합물들이 우수한 SGLT2 저해 활성을 가지므로 바람직하다:

[0103] (1S)-1,5-안히드로-1-[5-(4-에톡시벤질)-2-메톡시-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨 (화학식 IA),

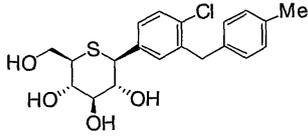
[0104] [화학식 IA]



[0105] (1S)-1,5-안히드로-1-[4-클로로-3-(4-메틸벤질)페닐]-1-티오-D-글루시톨 (화학식 IB),

[0106]

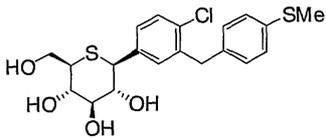
[0107] [화학식 IB]



[0108]

[0109] (1S)-1,5-안히드로-1-[4-클로로-3-[4-(메틸술폰닐)벤질]페닐]-1-티오-D-글루시톨 (화학식 IC),

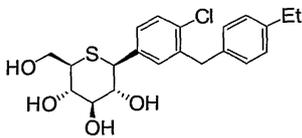
[0110] [화학식 IC]



[0111]

[0112] (1S)-1,5-안히드로-1-[4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐]-1-티오-D-글루시톨 (화학식 ID),

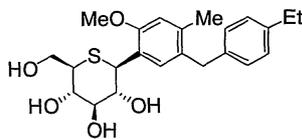
[0113] [화학식 ID]



[0114]

[0115] (1S)-1,5-안히드로-1-[5-(4-에틸벤질)-2-메톡시-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨 (화학식 IE),

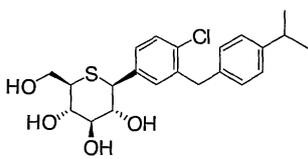
[0116] [화학식 IE]



[0117]

[0118] (1S)-1,5-안히드로-1-[4-클로로-3-[4-(프로판-2-일)벤질]페닐]-1-티오-D-글루시톨 (화학식 IF),

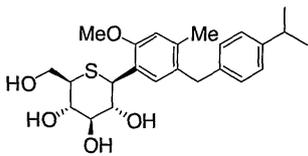
[0119] [화학식 IF]



[0120]

[0121] (1S)-1,5-안히드로-1-[2-메톡시-4-메틸-5-[4-(프로판-2-일)벤질]페닐]-1-티오-D-글루시톨 (화학식 IG),

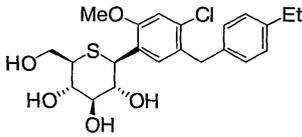
[0122] [화학식 IG]



[0123]

[0124] (1S)-1,5-안히드로-1-[4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-메톡시페닐]-1-티오-D-글루시톨 (화학식 IH).

[0125] [화학식 IH]



[0126]

[0127] 보다 바람직한 화합물은, 바람직하게는 수화물인 (1S)-1,5-안히드로-1-[5-(4-에톡시벤질)-2-메톡시-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨이다.

[0128] 본 발명의 한 양태는 화학식 I의 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물, 및 비구아니드를 포함하는 제약 조성물이다. 이러한 제약 조성물은 바람직하게는 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증에 대한 의약이다.

[0129] 또 다른 양태는 화학식 I의 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물, 및 비구아니드를 동시에 또는 별도로 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료 방법이다.

[0130] 비구아니드는 간 글루코스신합성의 억제, 말초 조직에서의 인슐린 민감성의 증가, 장에서의 글루코스 흡수의 저해 작용을 갖는 약물이다. 예시적 비구아니드는 메트포르민 및 부포르민이다. 메트포르민은 혈중 글루코스 감소 작용, 제한된 부작용 등의 관점에서 바람직하며, 메트포르민 히드로클로라이드가 특히 바람직하다. 이러한 비구아니드는 공지된 물질이고, 특히 메트포르민 및 메트포르민 히드로클로라이드는 문헌 [Emil A. Werner and James Bell, J. Chem. Soc., 121, 1922, 1790-1794]에 개시되어 있으며, 상표 글루코파지 (GLUCOPHAGE)를 갖는 상품을 사용할 수 있다.

[0131] 본 발명의 또 다른 양태는, 화학식 I의 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물, 및 인슐린 분비촉진제를 포함하는 제약 조성물이다. 이러한 제약 조성물은 바람직하게는 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증에 대한 의약이다.

[0132] 또 다른 양태는 화학식 I의 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물, 및 인슐린 분비촉진제를 동시에 또는 별도로 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료 방법이다.

[0133] 인슐린 분비촉진제는 췌장 β-세포로부터의 인슐린 분비를 촉진하는 특성을 갖는 약물이다. 예시적 인슐린 분비촉진제는 술폰닐우레아 (글리피지드, 글리벤클라미드, 글리메피리드, 글리클라지드, 아세트헥사미드, 톨부타미드, 글리클로피라미드, 클로르프로파미드 및 톨라자미드) 및 글리나이드 (나테글리나이드, 미티글리나이드 및 레파글리나이드)이다. 이 중에서, 술폰닐우레아인 글리피지드, 글리벤클라미드 및 글리메피리드가 혈중 글루코스 감소 작용의 관점에서 특히 바람직하다. 이러한 인슐린 분비촉진제는 공지된 물질이며, 통상적으로 상품을 사용할 수 있다.

[0134] 본 발명의 또 다른 양태는 화학식 I의 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물, 및 인슐린 감작제를 포함하는 제약 조성물이다. 이러한 제약 조성물은 바람직하게는 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증에 대한 의약이다.

[0135] 또 다른 양태는 화학식 I의 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물, 및 인슐린 감작제를 동시에 또는 별도로 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료 방법이다.

[0136] 인슐린 감작제는 말초 조직 및 간에서 인슐린 민감성을 개선시키는 약물이다. 예시적 인슐린 감작제는 피오글리타존 및 로지글리타존이다. 피오글리타존은 혈중 글루코스 감소 작용, 제한된 부작용 등의 관점에서 바람직하며, 피오글리타존 히드로클로라이드가 특히 바람직하다. 이러한 인슐린 감작제는 공지된 물질이며, 통상적으로 상품을 사용할 수 있다.

[0137] 본 발명의 또 다른 양태는 화학식 I의 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물, 및 인슐린을 포함하는 제약 조성물이다. 이러한 제약 조성물은 바람직하게는 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증에 대한 의약이다.

[0138] 또 다른 양태는 화학식 I의 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는

염의 수화물, 및 인슐린을 동시에 또는 별도로 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료 방법이다.

- [0139] 바람직한 예시적 인슐린은 인간 인슐린 제제 (예, 용액으로서의 인간 인슐린 주사, 용액으로서의 생합성 인간 중성 인슐린 주사, 수성 현탁액으로서의 인간 이소판 인슐린 주사, 수성 현탁액으로서의 생합성 인간 이소판 인슐린 주사, 수성 현탁액으로서의 생합성 인간 2상 이소판 인슐린 주사 및 수성 현탁액으로서의 인간 인슐린 주사) 및 인슐린 유사체 제제 (인슐린 리스프로, 인슐린 아스파르트, 인슐린 글루리신, 인슐린 글라르긴 및 인슐린 테테미르)이며, 인간 인슐린 제제가 특히 바람직하다. 인슐린에 다양한 유형, 예컨대 급속 작용 유형, 빠른 작용 유형, 2상 유형, 중간속도 유형 및 지속 유형이 포함되지만, 이는 환자의 상태에 따라 선택되고 투여될 수 있다. 이러한 인슐린 제제는 공지된 물질이며, 통상적으로 상품을 사용할 수 있다.
- [0140] 본 발명의 또 다른 양태는, 화학식 I의 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물, 및 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제를 포함하는 제약 조성물이다. 이러한 제약 조성물은 바람직하게는 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증에 대한 의약이다.
- [0141] 또 다른 양태는 화학식 I의 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물, 및 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제를 동시에 또는 별도로 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료 방법이다.
- [0142] 디펩티딜 펩티다제 IV 효소는 인크레틴 호르몬 글루카곤 유사 펩타이드-1 (GLP-1) 및 글루코스-의존성 인슐린자극 폴리펩타이드 (GIP)를 불활성화시킨다. GLP-1 및 GIP는 인슐린 분비 및 글루코스 항상성의 제어에서 중요한 역할을 한다. 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제는 이러한 펩타이드의 불활성화를 방지하고, 췌장 β 세포로부터의 글루코스-의존성 인슐린 분비를 증강시키는 약물이다. 바람직한 예시적 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제는 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 알로글립틴, 리나글립틴, 테넬리글립틴, SK-0403, 카르메글립틴, KRP-104 및 SYR-472이며, 시타글립틴 및 빌다글립틴이 특히 바람직하다. 이러한 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제는 공지된 물질이며, 통상적으로 상품을 사용할 수 있다.
- [0143] 본 발명의 또 다른 양태는 화학식 I의 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물, 및 α-글루코시다제 저해제를 포함하는 제약 조성물이다. 이러한 제약 조성물은 바람직하게는 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증에 대한 의약이다.
- [0144] 또 다른 양태는 화학식 I의 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물, 및 α-글루코시다제 저해제를 동시에 또는 별도로 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료 방법이다.
- [0145] α-글루코시다제 저해제는 소화 효소, 예컨대 아밀라제, 말타제, α-텍스트리나제, 수크라제 등을 저해하여 소장에서의 탄수화물 흡수를 지연시키는 약물이다. 바람직한 예시적 α-글루코시다제 저해제는 보글리보스, 미글리톨 및 아카르보스이다. 이러한 α-글루코시다제 저해제는 공지된 물질이며, 통상적으로 상품을 사용할 수 있다.
- [0146] 본 발명의 또 다른 양태는 화학식 I의 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물, 및 GLP-1 모방체를 포함하는 제약 조성물이다. 이러한 제약 조성물은 바람직하게는 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증에 대한 의약이다.
- [0147] 또 다른 양태는 화학식 I의 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물, 및 GLP-1 모방체를 동시에 또는 별도로 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료 방법이다.
- [0148] GLP-1 모방체는 인간 GLP-1 수용체를 활성화시킴으로써 인슐린자극 작용을 갖는 약물이다. GLP-1 모방체는 펩타이드 및 비-펩타이드 화합물을 비롯한 임의의 화합물로 간주된다. 바람직한 예시적 GLP-1 모방체는 리라글루티드, 익스에나티드, 타스포글루티드 및 알비글루티드이며, 리라글루티드가 특히 바람직하다. 이러한 GLP-1 모방체는 공지된 물질이며, 통상적으로 상품을 사용할 수 있다.
- [0149] 본 발명의 또 다른 양태는 표 A에 기재된 바와 같은 활성 성분 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 성분 또는 염의 수화물, 및 활성 성분 B를 포함하는 제약 조성물이다. 이러한 제약 조성물은 바람직하게는 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증에 대한 의약이다.
- [0150] 또 다른 양태는 표 A에 기재된 바와 같은 활성 성분 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 성분 또는 염의 수

화물, 및 활성 성분 B를 동시에 또는 별도로 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료 방법이다.

[0151]

[표 A]

활성 성분 A	활성 성분 B
화학식 IA의 화합물	메트포르민
화학식 IA의 화합물	부포르민
화학식 IA의 화합물	글리피지드
화학식 IA의 화합물	글리벵클라미드
화학식 IA의 화합물	글리메피리드
화학식 IA의 화합물	글리클라지드
화학식 IA의 화합물	아세트헥사미드
화학식 IA의 화합물	톨부타미드
화학식 IA의 화합물	글리클로피라미드
화학식 IA의 화합물	클로르프로파미드
화학식 IA의 화합물	톨라자미드
화학식 IA의 화합물	나테글리나이드
화학식 IA의 화합물	미티글리나이드
화학식 IA의 화합물	레파글리나이드
화학식 IA의 화합물	피오글리타존
화학식 IA의 화합물	로지글리타존
화학식 IA의 화합물	인간 인슐린 제제
화학식 IA의 화합물	인슐린 유사체 제제
화학식 IA의 화합물	시타글립틴
화학식 IA의 화합물	빌다글립틴
화학식 IA의 화합물	삭사글립틴
화학식 IA의 화합물	알로글립틴
화학식 IA의 화합물	리나글립틴
화학식 IA의 화합물	테벨리글립틴
화학식 IA의 화합물	보글리보스
화학식 IA의 화합물	미글리톨
화학식 IA의 화합물	아카르보스
화학식 IA의 화합물	리라글루티드
화학식 IA의 화합물	익스에나티드
화학식 IA의 화합물	알비글루티드
화학식 IB의 화합물	메트포르민
화학식 IB의 화합물	부포르민
화학식 IB의 화합물	글리피지드
화학식 IB의 화합물	글리벵클라미드
화학식 IB의 화합물	글리메피리드
화학식 IB의 화합물	글리클라지드
화학식 IB의 화합물	아세트헥사미드
화학식 IB의 화합물	톨부타미드
화학식 IB의 화합물	글리클로피라미드
화학식 IB의 화합물	클로르프로파미드

[0152]

화학식 IB의 화합물	톨라자미드
화학식 IB의 화합물	나테글리나이드
화학식 IB의 화합물	미티글리나이드
화학식 IB의 화합물	레파글리나이드
화학식 IB의 화합물	피오글리타존
화학식 IB의 화합물	로지글리타존
화학식 IB의 화합물	인간 인슐린 제제
화학식 IB의 화합물	인슐린 유사체 제제
화학식 IB의 화합물	시타글립틴
화학식 IB의 화합물	빌다글립틴
화학식 IB의 화합물	삭사글립틴
화학식 IB의 화합물	알로글립틴
화학식 IB의 화합물	리나글립틴
화학식 IB의 화합물	테벨리글립틴
화학식 IB의 화합물	보글리보스
화학식 IB의 화합물	미글리톨
화학식 IB의 화합물	아카브로스
화학식 IB의 화합물	리라글루티드
화학식 IB의 화합물	익스에나티드
화학식 IB의 화합물	알비글루티드
화학식 IC의 화합물	메트포르민
화학식 IC의 화합물	부포르민
화학식 IC의 화합물	글리피지드
화학식 IC의 화합물	글리벤텔라미드
화학식 IC의 화합물	글리메피리드
화학식 IC의 화합물	글리클라지드
화학식 IC의 화합물	아세토헥사미드
화학식 IC의 화합물	톨부타미드
화학식 IC의 화합물	글리클로피라미드
화학식 IC의 화합물	클로르프로파미드
화학식 IC의 화합물	톨라자미드
화학식 IC의 화합물	나테글리나이드
화학식 IC의 화합물	미티글리나이드
화학식 IC의 화합물	레파글리나이드
화학식 IC의 화합물	피오글리타존
화학식 IC의 화합물	로지글리타존
화학식 IC의 화합물	인간 인슐린 제제
화학식 IC의 화합물	인슐린 유사체 제제
화학식 IC의 화합물	시타글립틴
화학식 IC의 화합물	빌다글립틴
화학식 IC의 화합물	삭사글립틴
화학식 IC의 화합물	알로글립틴

[0153]

화학식 IC의 화합물	리나글립틴
화학식 IC의 화합물	테넬리글립틴
화학식 IC의 화합물	보글리보스
화학식 IC의 화합물	미글리톨
화학식 IC의 화합물	아카르보스
화학식 IC의 화합물	리라글루티드
화학식 IC의 화합물	익스에나티드
화학식 IC의 화합물	알비글루티드
화학식 ID의 화합물	메트포르민
화학식 ID의 화합물	부포르민
화학식 ID의 화합물	글리피지드
화학식 ID의 화합물	글리벨클라미드
화학식 ID의 화합물	글리메피리드
화학식 ID의 화합물	글리클라지드
화학식 ID의 화합물	아세토헥사미드
화학식 ID의 화합물	톨부타미드
화학식 ID의 화합물	글리클로피라미드
화학식 ID의 화합물	클로르프로파미드
화학식 ID의 화합물	톨라자미드
화학식 ID의 화합물	나테글리나이드
화학식 ID의 화합물	미티글리나이드
화학식 ID의 화합물	레파글리나이드
화학식 ID의 화합물	피오글리타존
화학식 ID의 화합물	로지글리타존
화학식 ID의 화합물	인간 인슐린 제제
화학식 ID의 화합물	인슐린 유사체 제제
화학식 ID의 화합물	시타글립틴
화학식 ID의 화합물	빌다글립틴
화학식 ID의 화합물	삭사글립틴
화학식 ID의 화합물	알로글립틴
화학식 ID의 화합물	리나글립틴
화학식 ID의 화합물	테넬리글립틴
화학식 ID의 화합물	보글리보스
화학식 ID의 화합물	미글리톨
화학식 ID의 화합물	아카르보스
화학식 ID의 화합물	리라글루티드
화학식 ID의 화합물	익스에나티드
화학식 ID의 화합물	알비글루티드
화학식 IE의 화합물	메트포르민
화학식 IE의 화합물	부포르민
화학식 IE의 화합물	글리피지드
화학식 IE의 화합물	글리벨클라미드

[0154]

화학식 IE의 화합물	글리메피리드
화학식 IE의 화합물	글리클라지드
화학식 IE의 화합물	아세토헥사미드
화학식 IE의 화합물	톨부타미드
화학식 IE의 화합물	글리클로피라미드
화학식 IE의 화합물	클로르프로파미드
화학식 IE의 화합물	톨라자미드
화학식 IE의 화합물	나테글리나이드
화학식 IE의 화합물	미티글리나이드
화학식 IE의 화합물	레파글리나이드
화학식 IE의 화합물	피오글리타존
화학식 IE의 화합물	로지글리타존
화학식 IE의 화합물	인간 인슐린 제제
화학식 IE의 화합물	인슐린 유사체 제제
화학식 IE의 화합물	시타글립틴
화학식 IE의 화합물	빌다글립틴
화학식 IE의 화합물	삭사글립틴
화학식 IE의 화합물	알로글립틴
화학식 IE의 화합물	리나글립틴
화학식 IE의 화합물	테넬리글립틴
화학식 IE의 화합물	보글리보스
화학식 IE의 화합물	미글리톨
화학식 IE의 화합물	아카르보스
화학식 IE의 화합물	리라글루티드
화학식 IE의 화합물	익스에나티드
화학식 IE의 화합물	알비글루티드
화학식 IF의 화합물	메트포르민
화학식 IF의 화합물	부포르민
화학식 IF의 화합물	글리피지드
화학식 IF의 화합물	글리벨클라미드
화학식 IF의 화합물	글리메피리드
화학식 IF의 화합물	글리클라지드
화학식 IF의 화합물	아세토헥사미드
화학식 IF의 화합물	톨부타미드
화학식 IF의 화합물	글리클로피라미드
화학식 IF의 화합물	클로르프로파미드
화학식 IF의 화합물	톨라자미드
화학식 IF의 화합물	나테글리나이드
화학식 IF의 화합물	미티글리나이드
화학식 IF의 화합물	레파글리나이드
화학식 IF의 화합물	피오글리타존
화학식 IF의 화합물	로지글리타존

[0155]

화학식 IF의 화합물	인간 인슐린 제제
화학식 IF의 화합물	인슐린 유사체 제제
화학식 IF의 화합물	시타글립틴
화학식 IF의 화합물	빌다글립틴
화학식 IF의 화합물	삭사글립틴
화학식 IF의 화합물	알로글립틴
화학식 IF의 화합물	리나글립틴
화학식 IF의 화합물	테벨리글립틴
화학식 IF의 화합물	보글리보스
화학식 IF의 화합물	미글리톨
화학식 IF의 화합물	아카르보스
화학식 IF의 화합물	리라글루티드
화학식 IF의 화합물	익스에나티드
화학식 IF의 화합물	알비글루티드
화학식 IG의 화합물	메트포르민
화학식 IG의 화합물	부포르민
화학식 IG의 화합물	글리피지드
화학식 IG의 화합물	글리벤텔라미드
화학식 IG의 화합물	글리메피리드
화학식 IG의 화합물	글리클라지드
화학식 IG의 화합물	아세토헥사미드
화학식 IG의 화합물	톨부타미드
화학식 IG의 화합물	글리클로피라미드
화학식 IG의 화합물	클로르프로파미드
화학식 IG의 화합물	톨라자미드
화학식 IG의 화합물	나데글리나이드
화학식 IG의 화합물	미티글리나이드
화학식 IG의 화합물	레파글리나이드
화학식 IG의 화합물	피오글리타존
화학식 IG의 화합물	로지글리타존
화학식 IG의 화합물	인간 인슐린 제제
화학식 IG의 화합물	인슐린 유사체 제제
화학식 IG의 화합물	시타글립틴
화학식 IG의 화합물	빌다글립틴
화학식 IG의 화합물	삭사글립틴
화학식 IG의 화합물	알로글립틴
화학식 IG의 화합물	리나글립틴
화학식 IG의 화합물	테벨리글립틴
화학식 IG의 화합물	보글리보스
화학식 IG의 화합물	미글리톨
화학식 IG의 화합물	아카르보스
화학식 IG의 화합물	리라글루티드

[0156]

화학식 IG의 화합물	익스에나티드
화학식 IG의 화합물	알비글루티드
화학식 IH의 화합물	메트포르민
화학식 IH의 화합물	부포르민
화학식 IH의 화합물	글리피지드
화학식 IH의 화합물	글리벤햄라미드
화학식 IH의 화합물	글리메피리드
화학식 IH의 화합물	글리클라지드
화학식 IH의 화합물	아세토헥사미드
화학식 IH의 화합물	톨부타미드
화학식 IH의 화합물	글리클로피라미드
화학식 IH의 화합물	클로르프로파미드
화학식 IH의 화합물	톨라자미드
화학식 IH의 화합물	나테글리나이드
화학식 IH의 화합물	미티글리나이드
화학식 IH의 화합물	레파글리나이드
화학식 IH의 화합물	피오글리타존
화학식 IH의 화합물	로지글리타존
화학식 IH의 화합물	인간 인슐린 제제
화학식 IH의 화합물	인슐린 유사체 제제
화학식 IH의 화합물	시타글립틴
화학식 IH의 화합물	빌다글립틴
화학식 IH의 화합물	삭사글립틴
화학식 IH의 화합물	알로글립틴
화학식 IH의 화합물	리나글립틴
화학식 IH의 화합물	테넬리글립틴
화학식 IH의 화합물	보글리보스
화학식 IH의 화합물	미글리톨
화학식 IH의 화합물	아카르보스
화학식 IH의 화합물	리라글루티드
화학식 IH의 화합물	익스에나티드
화학식 IH의 화합물	알비글루티드

[0157]

[0158]

"당뇨병"에는 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병 및 특정 원인에 기인한 다른 유형의 당뇨병이 포함된다. 본 발명의 제약 약물의 표적이 되는 질환은 바람직하게는 제1형 당뇨병 및 제2형 당뇨병이다.

[0159]

"당뇨병 관련 질환"에는 비만, 고인슐린혈증, 이상혈당증 (글루코스 대사 장애), 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증 (지질 대사 장애), 고혈압, 울혈 심부전증, 부종, 고노산혈증 및 통풍이 포함된다.

[0160]

"당뇨병 합병증"은 급성 및 만성으로 분류된다.

[0161]

"급성 합병증"에는 고혈당 (예, 케톤산증), 고혈당성 고삼투압 증후군, 락트산 산증, 저혈당 및 감염성 질환 (예, 피부, 연조직, 담즙, 호흡기 및 요도 감염)이 포함된다.

[0162]

"만성적 합병증"에는 미소혈관증 (당뇨망막병증, 당뇨신경병증 및 당뇨신장병증), 및 또한 대혈관장애 (뇌혈관장애, 허혈성 심장 질환 및 말초동맥 질환)가 포함된다.

[0163]

"치료"는 본 발명의 제약 조성물을, 이미 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증과 같은 질환이 발현된 환자에게 투여하는 것을 의미한다. 이러한 치료 행위는 상기 언급된 질환으로부터 유도된 증상을 완화시키는 것을 의도하는 대증 요법을 포함한다. 또한, 질환으로부터 부분적 또는 완전한 회복을 위한 치료, 및 또한 질환의 진행을 중지시키거나 지연시키는 치료도 포함된다.

[0164]

"예방"은 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 또는 당뇨병 합병증과 같은 질환을 발현할 위험이 있는 환자에게 질병 자체가 발현되기 전에 본 발명의 제약 조성물을 투여하는 행위를 의미한다.

[0165]

본 발명의 제약 조성물은, 상기 활성 성분이 단일 제제 (조합 제제)로 제형화되거나, 2개 이상의 제제로 개별적으로 제형화된 것일 수 있다. 이러한 제제는 정제, 과립, 분말, 캡슐, 에멀전, 현탁액 또는 시럽이거나, 또는 대안적으로는 멸균 용액 또는 액체 현탁액 형태로서의 주사일 수 있으며, 모두 통상적으로 적용되는 수단으로 수득된다. 만약 활성 성분이 2개 이상의 제제로서 개별적으로 제형화된다면, 각각의 제제는 동시에 또는 사이에 주어진 시간 간격을 두어 투여할 수 있다. 2개 이상의 제제는 하루에 상이한 빈도로 투여할 수 있다. 본

발명의 제약 조성물은 경구 또는 비경구 경로로 전신적 또는 국소적으로 투여할 수 있다. 만약 활성 성분이 2 개 이상의 제제로서 개별적으로 제형화된다면, 각각의 제제를 상이한 경로로 투여할 수 있다.

[0166] 만약 본 발명의 제약 조성물이 2개의 상이한 제제로 제형화된다면, 이는 동시에 또는 매우 짧은 간격으로 투여할 가능성이 매우 높기 때문에, 상중에 수반되는 문서, 예컨대 포장내 안내문 또는 판매 소책자에 두 제제를 조합으로 투여해야 한다는 취지가 바람직하게는 기재된다. 또 다른 바람직한 실시양태는, 2개의 제제의 키트로써, 하나는 1-티오-D-글루시톨 화합물을 포함하고, 다른 하나는 비구아니드, 인슐린 분비촉진제, 인슐린 감작제, 인슐린, 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제, α-글루코시다제 저해제 및 GLP-1 모방체로 이루어진 군 중 하나 이상의 구성원을 포함하는 것이다.

[0167] 본 발명의 제약 조성물의 투약량은 투여의 목적, 방법 등에 따라 달라진다. 예를 들어 경구 투여의 경우, 당뇨병 환자에게 바람직하게는 다음과 같은 1일 투약량을 투여한다:

[0168] (1) 0.1-50 mg, 바람직하게는 0.5-25 mg의 1-티오-D-글루시톨 화합물;

[0169] (2) 10-3000 mg의 비구아니드;

[0170] (2-1) 100-3000 mg, 바람직하게는 300-3000 mg의 메트포르민;

[0171] (2-2) 10-500 mg, 바람직하게는 30-150 mg의 부포르민;

[0172] (3) 0.5-2000 mg의 인슐린 분비촉진제;

[0173] (3-1) 0.5-100 mg, 바람직하게는 1-10 mg의 글리메피리드;

[0174] (3-2) 0.5-100 mg, 바람직하게는 1-10 mg의 글리벵클라미드;

[0175] (3-3) 10-2000 mg, 바람직하게는 100-1000 mg의 아세트헥사미드;

[0176] (3-4) 100-2000 mg, 바람직하게는 300-2000 mg의 톨부타미드;

[0177] (3-5) 50-2000 mg, 바람직하게는 100-500 mg의 글리클로피라미드;

[0178] (3-6) 10-1000 mg, 바람직하게는 50-500 mg의 클로르프로파미드;

[0179] (3-7) 0.5-2000 mg, 바람직하게는 2-40 mg의 글리피지드;

[0180] (3-8) 10-2000 mg, 바람직하게는 50-500 mg의 톨라자미드;

[0181] (3-9) 10-500 mg, 바람직하게는 30-200 mg의 글리클라지드;

[0182] (4) 1-100 mg의 인슐린 감작제;

[0183] (4-1) 1-100 mg, 바람직하게는 10-50 mg의 피오글리타존;

[0184] (5) 1-3000 단위, 바람직하게는 10-1000 단위의 인슐린;

[0185] (6) 1-300 mg의 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제;

[0186] (6-1) 1-300 mg, 바람직하게는 20-100 mg의 시타글립틴;

[0187] (6-2) 1-300 mg, 바람직하게는 20-100 mg의 빌다글립틴;

[0188] (7) 0.2-1000 mg의 α-글루코시다제 저해제;

[0189] (7-1) 0.2-100 mg, 바람직하게는 0.5-10 mg의 보글리보스;

[0190] (7-2) 10-1000 mg, 바람직하게는 100-500 mg의 미글리톨; 및

[0191] (7-3) 10-1000 mg, 바람직하게는 100-500 mg의 아카르보스;

[0192] 주사의 경우, 당뇨병 환자에게 바람직하게는 다음과 같은 1일 투약량을 투여한다:

[0193] (1) 1-100 단위, 바람직하게는 4-100 단위의 인슐린;

[0194] (2) 0.001-300 mg의 GLP-1 모방체;

[0195] (2-1) 0.1-10 mg, 바람직하게는 0.3-3 mg의 리라글루티드;

- [0196] (2-2) 0.001-0.1 mg, 바람직하게는 0.005-0.05 mg의 익스에나티드; 및
- [0197] (2-3) 0.3-300 mg, 바람직하게는 1-100 mg의 알비글루티드.
- [0198] 비구아니드는 통상적으로 2 또는 3개의 분할된 분량으로 투여된다. 반면, 1-티오-D-글루시톨 화합물은 긴 기간 동안 지속되는 SGLT2 저해 작용을 가지도록 할 수 있다. 따라서, 하루에 1회 투여되는 유형의 조합 제제를 설계하기 위해서는, 본 발명의 1-티오-D-글루시톨 화합물을 바람직하게는 "지속된 방출이 가능하도록 설계된 비구아니드"와 조합으로 사용한다.
- [0199] "지속된 방출이 가능하도록 설계된 비구아니드"는 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다. 예를 들어, 비구아니드는 공보 제WO 96/08243 A1호에 기재된 느린-방출법 또는 공보 제JP 2003-520759 A호에 기재된 방법을 사용함으로써 지속된 방출이 가능하게 할 수 있다.
- [0200] 상기한 제제는 바람직하게는 경구 제제, 예컨대 정제, 과립, 분말, 캡슐, 에멀전, 현탁액 및 시럽이다. 구체적으로, 상기한 활성 성분은 동시에 또는 별도로 부형제, 예컨대 만니톨 및 락토스와 혼합하고, 과립화한 후, 직접 또는 경구 투여를 위한 다른 첨가제, 구체적인 예로서 부형제 (예, 당-기재 또는 당 알콜성 부형제, 예컨대 글루코스, 수크로스, 만니톨, 락토스, 자일리톨, 소르비톨, 말티톨, 및 풀룰란; 셀룰로스성 부형제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스; 전분-기재 부형제, 예컨대 옥수수 전분; 무기 부형제, 예컨대 무수 2염기성 칼슘 포스페이트), 결합제 (예, 셀룰로스성 결합제, 예컨대 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스), 붕해제 (예, 셀룰로스성 붕해제, 예컨대 카르멜로스 칼슘, 저-치환 히드록시프로필 셀룰로스 및 크로스카르멜로스 나트륨 또는 전분-기재 붕해제, 예컨대 부분 젤라틴화 전분 및 카르복시메틸 전분 나트륨), 유통화제 (예, 무기 유통화제, 예컨대 경질 무수 규산) 또는 윤활제 (예, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 탈크 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트)와 혼합한 후 캡슐에 충전시킬 수 있으며, 대안적으로는, 과립상태는 정제로 펠릿화할 수 있다.
- [0201] 본 발명의 1-티오-D-글루시톨 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 화합물 또는 염의 수화물이 비구아니드, 인슐린 분비촉진제, 인슐린 감작제, 인슐린, 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제, α-글루코시다제 저해제 및 GLP-1 모방체로 이루어진 군 중 하나 이상의 구성원과 조합되는 비율은, 투여의 표적, 방법 등에 따라 달라진다. 예를 들어, 본 발명의 제약 조성물을 인간에게 투여하는 경우, 1 질량부의 1-티오-D-글루시톨 화합물을 0.01-1000 질량부의 비구아니드, 인슐린 분비촉진제, 인슐린 감작제, 인슐린, 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제, α-글루코시다제 저해제 및 GLP-1 모방체로 이루어진 군 중 하나 이상의 구성원과 조합한다면, 개별 약물을 투여했을 때 달성되는 것보다 우수한 혈중 글루코스 감소 작용을 획득하는 것이 가능하다. 1 질량부의 1-티오-D-글루시톨 화합물과 0.1-100 질량부의 비구아니드, 인슐린 분비촉진제, 인슐린 감작제, 인슐린, 디펩티딜 펩티다제 IV 저해제, α-글루코시다제 저해제 및 GLP-1 모방체로 이루어진 군 중 하나 이상의 구성원과 조합하는 것이 특히 바람직하다. 이는 각각의 약물들을 개별적으로 투여했을 때보다 적은 양을 사용하여 만족스러운 효능을 획득할 수 있게 한다. 추가적 장점으로, 본 발명의 제약 조성물은 과도한 인슐린 분비로부터 초래될 수 있는 저혈당 또는 체중 증가를 야기하지 않기 때문에, 보다 적은 부작용을 나타낸다.
- [0202] 본 발명의 제약 조성물로 치료할 환자는 계속된 식이조절 및 운동에도 불구하고 양호한 혈당 제어가 불가능하여 약물 요법을 시행할 필요가 있는 환자이며, 바람직한 환자는 단일 경구 당뇨병 치료제를 투여했음에도 불구하고 양호한 혈당 제어가 불가능하고 상이한 기작으로 작용하는 다른 약물을 복용할 필요가 있는 환자이다.
- [0203] 본 발명의 제약 조성물은 하기 포뮬러에 따라 통상적으로 제조할 수 있다.
- [0204] (제제 1) 정제
- [0205] 직경이 13 mm인 정제를 제조하였으며, 각각의 정제는 다음을 함유하였다:
- [0206] (1S)-1,5-안히드로-1-[5-(4-에톡시벤질)-2-메톡시-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨 (이후 화합물 A로 지칭함)  
5 mg
- [0207] 메트포르민 히드로클로라이드 500 mg
- [0208] 미세결정질 셀룰로스 70 mg
- [0209] 히드록시프로필 셀룰로스 25 mg
- [0210] 카르복시메틸 전분 나트륨 30 mg

- [0211]            마그네슘 스테아레이트            3 mg.
- [0212]            (제제 2) 정제
- [0213]            직경이 7 mm인 정제를 제조하였으며, 각각의 정제는 다음을 함유하였다:
- [0214]            화합물 A                                5 mg
- [0215]            피오글리타존 히드로클로라이드    16.53 mg
- [0216]            미세결정질 셀룰로스                48 mg
- [0217]            락토스                                 50 mg
- [0218]            히드록시프로필 셀룰로스            5 mg
- [0219]            저-치환 히드록시프로필 셀룰로스 14 mg
- [0220]            마그네슘 스테아레이트            1 mg.
- [0221]            (제제 3) 정제
- [0222]            직경이 7 mm인 정제를 제조하였으며, 각각의 정제는 다음을 함유하였다:
- [0223]            화합물 A                                5 mg
- [0224]            글리메피리드                         4 mg
- [0225]            미세결정질 셀룰로스                61 mg
- [0226]            락토스                                 50 mg
- [0227]            히드록시프로필 셀룰로스            5 mg
- [0228]            저-치환 히드록시프로필 셀룰로스 14 mg
- [0229]            마그네슘 스테아레이트            1 mg.
- [0230]            (제제 4) 정제
- [0231]            직경이 8 mm인 정제를 제조하였으며, 각각의 정제는 다음을 함유하였다:
- [0232]            화합물 A                                5 mg
- [0233]            시타글립틴                            50 mg
- [0234]            미세결정질 셀룰로스                45 mg
- [0235]            만니톨                                69 mg
- [0236]            히드록시프로필 셀룰로스            10 mg
- [0237]            저-치환 히드록시프로필 셀룰로스 20 mg
- [0238]            마그네슘 스테아레이트            1 mg.
- [0239]            실시예
- [0240]            하기 페이지에는, 본 발명을 실시예를 통해 보다 상세하게 기재하며, 이는 어떠한 경우에도 본 발명의 범주를 제한하지 않는다.
- [0241]            시험 실시예 1
- [0242]            <시험 항목>
- [0243]            당뇨 마우스에서의 화합물 A 및 메트포르민 히드로클로라이드의 장기적 조합 치료의 효과
- [0244]            <시험 방법>
- [0245]            8마리의 수컷 db/db 마우스/군 (11-월령; 클레아 저펜 인크 (CLEA JAPAN, Inc.))에 화합물 A (3 mg/kg, 1일 1

회) 및 비구아니드, 메트포르민 히드로클로라이드 (50 mg/kg 또는 150 mg/kg, 1일 2회; 시그마-알드리치 저팬 케이.케이. (SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.))의 반복된 투약량을 단독 또는 조합으로 27일 동안 경구 투여하였다. 8마리의 db/m 마우스 (11-월령; 클레아 저팬 인크)를 비당뇨 정상 대조군으로 사용하였다.

[0246]

반복 투여의 시작 전 및 시작 27일 후, 각각의 마우스의 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하고 원심분리하여 혈구 분획을 수집하였다. 혈구 분획의 용혈 후, 당화 혈색소 (GHb) 수치를, 자동화 당화 혈색소 분석기 (도소 코포레이션 (TOSOH CORPORATION))를 사용하여 친화성 컬럼 크로마토그래피로 측정하였다. 반복 투여의 27일째부터, 마우스를 16시간 동안 절식시킨 후, 각각의 마우스의 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하고 원심분리하여 혈장을 수집하였다. 혈장 글루코스 수준을 글루코스 어세이 키트 (글루코스 C2 테스트 와코; 와코 퓨어 케미컬 인더스트리스, 리미티드 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.))를 사용하여 무타로타제-GOD 방법으로 측정하였다. 추가로, 반복 투여의 시작 전 및 시작 27일 후, 비-절식 상태하의 각각의 마우스의 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하고 원심분리하여 혈장을 수집하였다. 혈장 인슐린 수준을 인슐린 어세이 키트 (레비스 (Levis): 마우스 인슐린 ELISA 키트 (H-형); 시바야기 컴퍼니 리미티드 (SHIBAYAGI Co., Ltd.))를 사용하여 ELISA로 측정하였다.

[0247]

<결과 1>

[0248]

GHb의 변화율을 표 1에 평균±표준 편차로 기재하였다. 화합물 A (3 mg/kg) 및 메트포르민 히드로클로라이드 (300 mg/kg)의 조합 치료는, 각각의 약물 단독일 때와 비교하여 GHb의 변화율을 현저하게 감소시켰다. 양방향 ANOVA를 통한 시험은 GHb의 변화율에 대한 화합물 A (3 mg/kg) 및 메트포르민 히드로클로라이드 (300 mg/kg)의 유의한 상호작용 효과를 나타내었다.

표 1

군	GHb의 변화율 (%)
정상 대조군	-0.05 ± 0.10
당뇨 대조군	1.20 ± 0.32
메트포르민 히드로클로라이드, 100 mg/kg	2.08 ± 0.33
메트포르민 히드로클로라이드, 300 mg/kg	1.70 ± 0.23
화합물 A, 3 mg/kg	0.14 ± 0.39
화합물 A (3 mg/kg) + 메트포르민 히드로클로라이드 (100 mg/kg)	0.63 ± 0.27
화합물 A (3 mg/kg) + 메트포르민 히드로클로라이드 (300 mg/kg)	-0.54 ± 0.15*

GHb의 변화율 (%) = 반복 투여 이후의 GHb (%) -  
반복 투여 시작 전의 GHb (%)

\*: 화합물 A (3 mg/kg) 및 메트포르민 히드로클로라이드 (300 mg/kg)의  
상호작용 효과에 대한 P<0.05 (양방향 ANOVA에서)

[0249]

[0250]

<결과 2>

[0251]

절식 혈장 글루코스 수준을 표 2에 평균±표준 편차로 기재하였다. 스튜던트 t-시험을 이용하여 두 군 사이의 차이를 검출했다. 화합물 A (3 mg/kg) 및 메트포르민 히드로클로라이드 (300 mg/kg)의 조합 치료는 각각의 약물 단독일 때와 비교하여 절식 혈장 글루코스 수준을 현저하게 감소시켰다.

표 2

군	절식 혈장 글루코스 수준 (mg/dL)
정상 대조군	76.2 ± 2.2
당뇨 대조군	416.2 ± 24.4
메트포르민 히드로클로라이드, 100 mg/kg	378.3 ± 33.4
메트포르민 히드로클로라이드, 300 mg/kg	254.0 ± 24.7
화합물 A, 3 mg/kg	275.0 ± 28.7
화합물 A (3 mg/kg) + 메트포르민 히드로클로라이드 (100 mg/kg)	226.8 ± 18.3 §§
화합물 A (3 mg/kg) + 메트포르민 히드로클로라이드 (300 mg/kg)	171.6 ± 13.5 ††, #

§§: P<0.01 대 메트포르민 히드로클로라이드 (100 mg/kg) 군

††: P<0.01 대 화합물 A (3 mg/kg) 군

#: P<0.05 대 메트포르민 히드로클로라이드 (300 mg/kg) 군.

[0252]

<결과 3>

[0253]

[0254]

비-절식 혈장 인슐린 (IRI) 수준의 변화율은 표 3에 평균±표준 편차로 기재하였다. 스튜던트 t-시험을 이용하여 두 군 사이의 차이를 검출했다. 화합물 A (3 mg/kg) 및 메트포르민 히드로클로라이드 (300 mg/kg)의 조합 치료는 각각의 약물 단독일 때와 비교하여 혈장 IRI 수준 감소를 현저하게 저해시켰다.

표 3

군	혈장 IRI 수준의 변화 (ng/mL)
정상 대조군	-1.23 ± 0.70
당뇨 대조군	-9.15 ± 1.05
메트포르민 히드로클로라이드, 100 mg/kg	-9.81 ± 0.91
메트포르민 히드로클로라이드, 300 mg/kg	-7.36 ± 1.29
화합물 A, 3 mg/kg	-5.01 ± 2.11
화합물 A (3 mg/kg) + 메트포르민 히드로클로라이드 (100 mg/kg)	-5.07 ± 1.50 §
화합물 A (3 mg/kg) + 메트포르민 히드로클로라이드 (300 mg/kg)	1.88 ± 1.87 †, ##

혈장 IRI 수준의 변화 (ng/mL) = 반복 투여 이후의 혈장 IRI 수준 (ng/mL) -  
반복 투여 시작 전의 혈장 IRI 수준 (ng/mL)

§ P<0.05 대 메트포르민 히드로클로라이드 (100 mg/kg) 군

† P<0.05 대 화합물 A (3 mg/kg) 군

##: P<0.01 대 메트포르민 히드로클로라이드 (300 mg/kg) 군.

[0255]

[0256]

시험 실시예 2

[0257] <시험 항목>  
 [0258] 당뇨 마우스에서의 화합물 A 및 글리피지드의 조합 치료의 효과  
 [0259] <시험 방법>

[0260] 3주의 고-지방 식이조절 (리서치 다이어츠, 인크 (Research Diets, Inc.)의 D12492) 급식 후, ICR 마우스 (찰스 리버 래보라토리즈 저팬, 인크 (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.))에 스트렙토조신 (시그마-알드리치 재팬 케이.케이.; 이후 약어 STZ로 기재함)을 복강내 투여하여 당뇨병을 유도하였다. 비-절식 조건하에서, 각각 11-12 마리의 마우스로 구성된 군의 STZ-유도된 당뇨병을 갖는 고-지방 식이조절 급식 마우스 (15-월령)에 화합물 A (1 mg/kg) 및 인슐린 분비촉진제인 글리피지드 (10 mg/kg; 시그마-알드리치 재팬 케이.케이.)의 단일 투약량을 단독 또는 조합으로 경구 투여하였다. 소정의 시간 간격으로 각각의 마우스의 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하고, 혈장 글루코스 수준을 자가-시험 글루코스 측정 기기 (메디세이프 미니 (Medisafe Mini) GR-102; 테루모 코퍼레이션 (TERUMO CORPORATION), 일본)를 사용하여 GOD 비색분석법으로 측정하였다.

[0261] <결과>

[0262] 약물 투여 8시간 후까지의 기간 동안의 혈장 글루코스 수준 곡선 아래의 면적 ( $\Delta$ 혈장 글루코스 AUC)을 표 4에 평균±표준 편차로 기재하였다. 웰치 t-시험을 이용하여 두 군 사이의 차이를 검출했다. 화합물 A 및 글리피지드의 조합 치료는 각각의 약물 단독일 때와 비교하여  $\Delta$ 혈장 글루코스 AUC를 현저하게 감소시켰다.

표 4

군	$\Delta$ 혈장 글루코스 AUC (mg/dL x 시간)
당뇨 대조군	104.7 ± 137.4
화합물 A, 1 mg/kg	-310.3 ± 157.2
글리피지드, 10 mg/kg	-222.3 ± 103.2
화합물 A (1 mg/kg) + 글리피지드 (10 mg/kg)	-989.7 ± 232.8 †, ##

†: P<0.05 대 화합물 A (1 mg/kg) 군

##: P<0.01 대 글리피지드 (10 mg/kg) 군.

[0263]  
 [0264] 시험 실시예 3

[0265] <시험 항목>  
 [0266] 당뇨 마우스 및 정상 마우스에서의 화합물 A 및 글리메피리드의 조합 치료의 효과  
 [0267] <시험 방법>

[0268] 비-절식 조건하에서, 10마리의 암컷 KKAy 마우스/군 (당뇨 마우스; 4-월령; 클레아 재팬 인크) 및 10마리의 암컷 C57BL 마우스/군 (정상 마우스; 4-월령; 클레아 재팬 인크)에 화합물 A (10 mg/kg) 및 인슐린 분비촉진제인 글리메피리드 (0.5 mg/kg; 시그마-알드리치 재팬 케이.케이.)의 단일 투약량을 단독 또는 조합으로 경구 투여하였다. 소정의 시간 간격으로 각각의 마우스의 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하고, 혈장 글루코스 수준을 자가-시험 글루코스 측정 기기 (글루테스트 네오 슈퍼 (Glutest Neo Super); 산와 카가쿠 켄큐쇼 컴퍼니, 리미티드 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.))를 사용하여 GDH 전극 방법으로 측정하였다.

[0269] <결과>

[0270] 약물 투여 3시간 후까지의 기간 동안의 혈장 글루코스 수준 곡선 아래의 면적 ( $\Delta$ 혈장 글루코스 AUC)을 표 5 및 6에 평균±표준 편차로 기재하였다. 양방향 ANOVA를 사용하여 화합물 A 및 글리메피리드의 주요 효과 및 상호 작용 효과를 검출하였다. KKAy 마우스 (당뇨 마우스)에서, 화합물 A 및 글리메피리드의 조합 치료는 각각의 약물 단독일 때와 비교하여  $\Delta$ 혈장 글루코스 AUC를 현저하게 감소시켰다. 반면, 화합물 A 및 글리메피리드의 조합 치료는, 정상혈당 C57BL 마우스 (정상 마우스)에서의 글리메피리드의 치료와 동일하게  $\Delta$ 혈장 글루코스 AUC를 감소시켰다. 글리메피리드와 조합된 화합물 A는, 글리메피리드 단독과 비교했을 때, 더 이상 글루코스 감소

효과를 나타내지 않았다. 이러한 결과는 화합물 A 및 글리메피리드의 조합 치료가 부작용으로서 저혈당의 위험을 감소시킬 것으로 예상됨을 제안한다.

**표 5**

KKAy 마우스에서의 화합물 A 및 글리메피리드의 병용 치료의 효과

군	Δ 혈장 글루코스 AUC (mg/dL x 시간)
당뇨 대조군	0.1 ± 7.3
화합물 A, 10 mg/kg	-83.0 ± 14.6
글리메피리드, 0.5 mg/kg	-118.6 ± 20.2
화합물 A (10 mg/kg) + 글리메피리드 (0.5 mg/kg)	-151.5 ± 11.6

화합물 A (10 mg/kg)의 주요 효과: P<0.001

글리메피리드 (0.5 mg/kg)의 주요 효과: P<0.0001

화합물 A (10 mg/kg) 및 글리메피리드 (0.5 mg/kg)의 상호작용 효과: 유의한 차이 없음 (양방향 ANOVA에서).

[0271]

**표 6**

C57BL 마우스에서의 화합물 A 및 글리메피리드의 병용 치료의 효과

군	Δ 혈장 글루코스 AUC (mg/dL x 시간)
정상 대조군	16.3 ± 10.8
화합물 A, 10 mg/kg	-4.2 ± 8.5
글리메피리드, 0.5 mg/kg	-104.0 ± 9.3
화합물 A (10 mg/kg) + 글리메피리드 (0.5 mg/kg)	-97.1 ± 15.1

화합물 A (10 mg/kg)의 주요 효과: P=0.5516

글리메피리드 (0.5 mg/kg)의 주요 효과: P<0.0001

화합물 A (10 mg/kg) 및 글리메피리드 (0.5 mg/kg)의 상호작용 효과: 유의한 차이 없음 (양방향 ANOVA에서).

[0272]

[0273] 시험 실시예 4

[0274] <시험 항목>

[0275] 당뇨 마우스에서의 화합물 A 및 글리메피리드의 장기적 조합 치료의 효과

[0276] <시험 방법>

[0277] 7 또는 8마리의 암컷 KKAy 마우스/군 (4-월령; 클레아 재팬 인크)에 화합물 A (0.03% 혼합된 식이조절; 자유롭게) 및 인슐린 분비촉진제인 글리메피리드 (0.5 mg/kg, 1일 1회; 시그마-알드리치 재팬 케이.케이.)의 반복 투약량을 단독 또는 조합으로 8주 동안 경구 투여하였다.

[0278] 4주 및 8주 후에, 비-절식 조건하에서 약물 투여 1시간 후에 각각의 마우스의 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하였다. 혈장 글루코스 수준을 자가-시험 글루코스 측정 기기 (글루테스트 네오 수퍼; 산와 카가쿠 켄큐쇼 컴퍼니, 리미티드)를 사용하여 GDH 전극 방법으로 측정하였다. 부가적으로, 체중을 반복 투여 시작 전 및 시작 후 4주차 및 8주차 되는 날 측정하였다.

[0279] <결과>

[0280]

반복 투여의 4주차 및 8주차에서의 혈장 글루코스 수준을 표 7 및 8에 평균±표준 편차로 기재하였다. 양방향 ANOVA를 사용하여 화합물 A 및 글리메피리드의 주요 효과 및 상호작용 효과를 검출하였다. 반복 투여의 4주차 및 8주차 모두에서, 화합물 A 및 글리메피리드의 조합 치료는 각각의 약물 단독일 때와 비교하여 혈장 글루코스 수준을 현저히 감소시켰다.

[0281]

반복 투여 시작 전의 수치로부터의 체중 변화 백분율을 표 9 및 10에 평균±표준 편차로 기재하였다. 던넷 시험을 사용하여 두 군 사이의 차이를 검출했다. 반복 투여의 4주차 및 8주차 모두에서, 글리메피리드-치료한 마우스가 당뇨 대조군 마우스와 비교하여 체중이 증가하는 경향이 있었다. 반면, 화합물 A-치료한 마우스 및 조합-치료한 마우스는 당뇨 대조군 마우스와 비교하여 체중이 유의하게 감소하였다.

[0282]

이러한 결과는 글리메피리드 및 화합물 A의 조합 치료가 혈장 글루코스 수준을 현저하게 감소시키고, 글리메피리드에 의해 유도되는 체중 증가를 억제시킴을 나타내어, 글리메피리드의 부작용의 완화 가능성을 제안한다.

표 7

군	투여 4주차에서의 혈장 글루코스 수준 (mg/dL)
당뇨 대조군	192.1 ± 3.5
화합물 A를 함유하는 혼합된 식이조절, 0.03%	154.8 ± 5.9
글리메피리드, 0.5 mg/kg	137.6 ± 13.3
화합물 A (0.03%)를 함유하는 혼합된 식이조절 + 글리메피리드 (0.5 mg/kg)	115.6 ± 16.1

데이터는 약물 투여 1시간 후에서의 혈장 글루코스 수준을 나타냄.

화합물 A (0.03%)를 함유하는 혼합된 식이조절의 주요 효과: P<0.05

글리메피리드 (0.5 mg/kg)의 주요 효과: P<0.001

화합물 A (0.03%)를 함유하는 혼합된 식이조절 및 글리메피리드 (0.5 mg/kg)의 상호작용  
효과: 유의한 차이 없음 (양방향 ANOVA에서).

[0283]

표 8

군	투여 8주차에서의 혈장 글루코스 수준 (mg/dL)
당뇨 대조군	206.6 ± 9.8
화합물 A를 함유하는 혼합된 식이조절, 0.03%	168.6 ± 2.2
글리메피리드, 0.5 mg/kg	160.4 ± 8.2
화합물 A (0.03%)를 함유하는 혼합된 식이조절 + 글리메피리드 (0.5 mg/kg)	123.6 ± 6.2

데이터는 약물 투여 1시간 후에서의 혈장 글루코스 수준을 나타냄.

화합물 A (0.03%)를 함유하는 혼합된 식이조절의 주요 효과: P<0.0001

글리메피리드 (0.5 mg/kg)의 주요 효과: P<0.0001

화합물 A (0.03%)를 함유하는 혼합된 식이조절 및 글리메피리드 (0.5 mg/kg)의  
상호작용 효과: 유의한 차이 없음 (양방향 ANOVA에서).

[0284]

표 9

군	투여 4주차에서의 체중 변화율(%)
당뇨 대조군	178.1 ± 4.3
화합물 A를 함유하는 혼합된 식이조절, 0.03%	138.0 ± 3.7***
글리메피리드, 0.5 mg/kg	189.9 ± 4.4
화합물 A (0.03%)를 함유하는 혼합된 식이조절 + 글리메피리드 (0.5 mg/kg)	144.1 ± 3.7***

체중 변화율 (%)은 반복 투여 시작 전의 수치로부터의 체중 변화 백분율을 나타냄.

\*\*\*: P<0.001 대 당뇨 대조군

[0285]

표 10

군	투여 8주차에서의 체중 변화율 (%)
당뇨 대조군	218.9 ± 4.7
화합물 A를 함유하는 혼합된 식이조절, 0.03%	166.7 ± 6.0***
글리메피리드, 0.5 mg/kg	232.5 ± 6.3
화합물 A (0.03%)를 함유하는 혼합된 식이조절 + 글리메피리드 (0.5 mg/kg)	166.7 ± 4.4***

체중 변화율 (%)은 반복 투여 시작 전의 수치로부터의

체중 변화 백분율을 나타냄.

\*\*\*: P<0.001 대 당뇨 대조군

[0286]

[0287] 시험 실시예 5

[0288] <시험 항목>

[0289] 당뇨 마우스에서의 화합물 A 및 글리베클라미드의 조합 치료의 효과

[0290] <시험 방법>

[0291] 3주의 고-지방 식이조절 (리서치 다이어츠, 인크의 D12492) 급식 후, ICR 마우스 (찰스 리버 레보라토리즈 재팬, 인크)에 스트렙토조신 (시그마-알드리치 재팬 케이.케이.; 이후 약어 STZ로 기재함)을 복강내 투여하여 당뇨병을 유도하였다. 비-절식 조건하에서, 각각 10-12 마리의 마우스로 구성된 군의 STZ-유도된 당뇨병을 갖는 고-지방 식이조절 급식 마우스 (12-월령)에 화합물 A (1 mg/kg) 및 인슐린 분비촉진제인 글리베클라미드 (10 mg/kg; 시그마-알드리치 재팬 케이.케이.)의 단일 투약량을 단독 또는 조합으로 경구 투여하였다. 소정의 시간 간격으로 각각의 마우스의 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하고, 원심분리하여 혈장을 수집하였다. 혈장 글루코스 수준을 글루코스 측정 키트 (글루코스 C2 테스트 와코; 와코 퓨어 케미컬 인더스트리스, 리미티드)를 사용하여 무타로타제-GOD 방법으로 측정하였다.

[0292] <결과>

[0293] 약물 투여 8시간 후까지의 기간 동안의 혈장 글루코스 수준 곡선 아래의 면적 (Δ혈장 글루코스 AUC)을 표 11에 평균±표준 편차로 기재하였다. 양방향 ANOVA를 사용하여 화합물 A 및 글리베클라미드의 주요 효과 및 상호작용 효과를 검출하였다. 화합물 A 및 글리베클라미드의 조합 치료는 각각의 약물 단독일 때와 비교하여 Δ혈장

글루코스 AUC를 현저히 감소시켰다.

표 11

군	Δ 혈장 글루코스 AUC (mg/dL x 시간)
당뇨 대조군	407.5 ± 67.4
화합물 A, 1 mg/kg	-130.1 ± 164.9
글리벡클라미드, 10 mg/kg	140.3 ± 107.2
화합물 A (1 mg/kg) + 글리벡클라미드 (10 mg/kg)	-550.5 ± 167.4

화합물 A (1 mg/kg)의 주요 효과: P<0.0001

글리벡클라미드 (10 mg/kg)의 주요 효과: P<0.05

화합물 A (1 mg/kg) 및 글리벡클라미드 (10 mg/kg)의 상호작용 효과: 유의한  
차이 없음 (양방향 ANOVA에서).

[0294]

[0295]

시험 실시예 6

[0296]

<시험 항목>

[0297]

당뇨 마우스에서의 화합물 A 및 피오글리타존의 장기적 조합 치료의 효과

[0298]

<시험 방법>

[0299]

8마리의 수컷 db/db 마우스/군 (7-월령; 클레아 재팬 인크)에 화합물 A (3 mg/kg, 1일 1회) 및 인슐린 감작제인 피오글리타존 (10 mg/kg, 1일 1회; 시그마-알드리치 재팬 케이.케이.)의 반복 투약량을 단독 또는 조합으로 27일 동안 경구 투여하였다. 8마리의 db/m 마우스 (7-월령; 클레아 재팬 인크)를 비당뇨 정상 마우스로 사용하였다.

[0300]

반복 투여의 시작 전 및 시작 27일 후, 각각의 마우스의 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하고 원심분리하여 비-절식 조건하의 혈구 분획 및 혈장을 수집하였다. 혈구 분획의 용혈 후, 당화 혈색소 (GHb) 수치를, 자동화 당화 혈색소 분석기 (도소 코포레이션)를 사용하여 친화성 컬럼 크로마토그래피로 측정하였다. 혈장 글루코스 수준을 글루코스 어세이 키트 (글루코스 C2 테스트 와코; 와코 퓨어 케미컬 인터스트리스, 리미티드)를 사용하여 무타로타제-GOD 방법으로 측정하였다. 혈장 인슐린 수준을 인슐린 어세이 키트 (레비스 (Levis): 마우스 인슐린 ELISA 키트 (H-형) 및 마우스 인슐린 ELISA 키트 (T-형); 시바야기 코퍼레이션 리미티드)를 사용하여 ELISA로 측정하였다.

[0301]

<결과 1>

[0302]

GHb의 변화율을 표 12에 평균±표준 편차로 기재하였다. 양방향 ANOVA를 사용하여 화합물 A 및 피오글리타존의 주요 효과 및 상호작용 효과를 검출하였다. 화합물 A 및 피오글리타존의 조합 치료는 각각의 약물 단독일 때와 비교하여 GHb의 변화율을 현저히 감소시켰다.

표 12

군	GHb의 변화율 (%)
당뇨 대조군	4.88 ± 0.22
화합물 A, 3 mg/kg	3.15 ± 0.16
피오글리타존, 10 mg/kg	3.04 ± 0.36
화합물 A (3 mg/kg) + 피오글리타존 (10 mg/kg)	2.01 ± 0.14

GHb의 변화율 (%) = 반복 투여 이후의 GHb (%) -  
반복 투여 이전의 GHb (%)

화합물 A (3 mg/kg)의 주요 효과: P<0.0001

피오글리타존 (10 mg/kg)의 주요 효과: P<0.0001

화합물 A (3 mg/kg) 및 피오글리타존 (10 mg/kg)의 상호작용 효과: 유의한 차이 없음  
(양방향 ANOVA에서).

[0303]

[0304]

<결과 2>

[0305]

비-절식 혈장 글루코스 수준을 표 13에 평균±표준 편차로 기재하였다. 양방향 ANOVA를 사용하여 화합물 A 및 피오글리타존의 주요 효과 및 상호작용 효과를 검출하였다. 화합물 A 및 피오글리타존의 조합 치료는 각각의 약물 단독일 때와 비교하여 비-절식 혈장 글루코스를 현저하게 감소시켰다.

표 13

군	비-절식 혈장 글루코스 수준 (mg/dL)
당뇨 대조군	795.1±12.9
화합물 A, 3 mg/kg	607.9±21.6
피오글리타존, 10 mg/kg	555.2±56.9
화합물 A (3 mg/kg) + 피오글리타존 (10 mg/kg)	424.9±31.1

화합물 A (3 mg/kg)의 주요 효과: P<0.0001

피오글리타존 (10 mg/kg)의 주요 효과: P<0.0001

화합물 A (3 mg/kg) 및 피오글리타존 (10 mg/kg)의 상호작용 효과: 유의한 차이 없음  
(양방향 ANOVA에서).

[0306]

[0307]

<결과 3>

[0308]

비-절식 혈장 인슐린 (IRI) 수준의 변화를 표 14에 평균±표준 편차로 기재하였다. 양방향 ANOVA를 사용하여 화합물 A 및 피오글리타존의 주요 효과 및 상호작용 효과를 검출하였다. 화합물 A 및 피오글리타존의 조합 치료는 비-절식 혈장 IRI 수준의 변화를 현저하게 증가시켰다. 양방향 ANOVA를 통한 시험은 비-절식 혈장 IRI 수준의 변화에 대한 화합물 A 및 피오글리타존의 유의한 상호작용 효과를 나타내었다. 이러한 결과는 피오글리타존과 조합된 화합물 A가, 각각의 약물 단독일 때와 비교하여 우수한 혈당 제어를 개선시킴을 나타내었으며, 이는 아마도 글루코스 독성에 의한 췌장 베타-세포의 기능상실을 상승작용적으로 억제하는 것에 기여할 것이다.

표 14

군	혈장 IRI 수준의 변화 (ng/dL)
당뇨 대조군	-28.98 ± 2.88
화합물 A, 3 mg/kg	-27.81 ± 4.41
피오글리타존, 10 mg/kg	-43.29 ± 3.83
화합물 A (3 mg/kg) + 피오글리타존 (10 mg/kg)	1.83 ± 10.02

화합물 A (3 mg/kg)의 주요 효과: P=0.2101

피오글리타존 (10 mg/kg)의 주요 효과: P<0.001

화합물 A (3 mg/kg) 및 피오글리타존 (10 mg/kg)의 상호작용 효과: P<0.01

(양방향 ANOVA에서).

[0309]

[0310]

시험 실시예 7

[0311]

<시험 항목>

[0312]

당뇨 래트에서의 화합물 A 및 인슐린의 조합 치료의 효과

[0313]

<시험 방법>

[0314]

SD 래트 (7-월령; 찰스 리버 레보라토리즈 재팬, 인크)에 스트렙토조신 (시그마-알드리치 재팬 케이.케이.; 이후 약어 STZ로 기재함)을 복강내 투여하여 당뇨병을 유도하였다. STZ-유도된 당뇨병이 있는 래트 (8-월령)에 서방형 인슐린 (린플랜트 (Linplant)의 한 펠릿; 린신 캐나다, 인크 (LinShin Canada, Inc.))의 피하 이식 또는 모조 실험을 실행하였다. 1주일 후, 상기 래트에 화합물 A (1 mg/kg)의 단일 투약량을 비-절식 조건하에서 경구 투여하였다. 소정의 시간 간격으로 각각의 래트의 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하고, 원심분리하여 혈장을 수집하였다. 혈장 글루코스 수준을 글루코스 어세이 키트 (글루코스 C2 테스트 와코; 와코 퓨어 케미컬 인터스 트리스, 리미티드)를 사용하여 무타로타제-GOD 방법으로 측정하였다.

[0315]

<결과>

[0316]

약물 투여 8시간 후까지의 기간 동안의 혈장 글루코스 수준 곡선 아래의 면적 (혈장 글루코스 AUC)을 표 15에 평균±표준 편차로 기재하였다. 양방향 ANOVA를 사용하여 화합물 A 및 인슐린의 주요 효과 및 상호작용 효과를 검출하였다. 화합물 A 및 인슐린의 조합 치료는 각각의 약물 단독일 때와 비교하여 혈장 글루코스 AUC를 현저히 감소시켰다.

표 15

군	혈장 글루코스 AUC (mg/dL x 시간)
당뇨 대조군	4730.1 ± 127.6
화합물 A, 1 mg/kg	3983.4 ± 194.5
서방형 인슐린	1532.6 ± 334.7
화합물 A (1 mg/kg) + 서방형 인슐린	890.8 ± 86.7

화합물 A (1 mg/kg)의 주요 효과: P<0.01

서방형 인슐린의 주요 효과: P<0.0001

화합물 A (1 mg/kg) 및 서방형 인슐린의 상호작용 효과: 유의한 차이 없음  
(양방향 ANOVA에서).

[0317]

[0318]

시험 실시예 8

[0319]

<시험 항목>

[0320]

당뇨 래트에서의 화합물 A 및 시타글립틴의 조합 치료의 효과

[0321]

<시험 방법>

[0322]

8마리의 수컷 Zucker 패티 (Zucker fatty) 래트/군 (10-월령)을 절식시키고 화합물 A (1 mg/kg) 및 DPP-IV 저해제인 시타글립틴 (0.3 mg/kg)의 단일 투약량을 단독 또는 조합으로 경구 투여하였다. 투여 1시간 후, 래트에 글루코스 용액 (2 g/kg)을 경구 투여하고, 소정의 시간 간격으로 각각의 래트의 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하고, 원심분리하여 혈장을 수집하였다. 혈장 글루코스 수준을 글루코스 어세이 키트 (글루코스 C2 테스트 와코; 와코 퓨어 케미컬 인더스트리스, 리미티드)를 사용하여 무타로타제-GOD 방법으로 측정하였다.

[0323]

<결과>

[0324]

글루코스 투여 120분 후까지의 기간 동안의 혈장 글루코스 수준 곡선 아래의 면적 ( $\Delta$ 혈장 글루코스 AUC)을 표 16에 평균±표준 편차로 기재하였다. 양방향 ANOVA를 사용하여 화합물 A 및 시타글립틴의 주요 효과 및 상호작용 효과를 검출하였다. Zucker 패티 래트는 경구 글루코스 투여 이후 혈장 글루코스 수준의 증가를 보였으며, 이는 손상된 글루코스 내성을 나타내는 것이다. 화합물 A 및 시타글립틴의 조합 치료는 각각의 약물 단독일 때와 비교하여 글루코스 투여 이후 혈장 글루코스 수준의 증가를 현저히 억제시켰다.

표 16

군	Δ 혈장 글루코스 AUC (mg/dL x 분)
당뇨 대조군	17168.4 ± 1716.7
화합물 A, 1 mg/kg	11239.9 ± 617.8
시타글립틴, 0.3 mg/kg	13881.4 ± 1292.9
화합물 A (1 mg/kg) + 시타글립틴 (0.3 mg/kg)	9385.2 ± 854.8

화합물 A (1 mg/kg)의 주요 효과: P<0.001

시타글립틴 (0.3 mg/kg)의 주요 효과: P<0.05

화합물 A (1 mg/kg) 및 시타글립틴 (0.3 mg/kg)의 상호작용 효과: 유의한 차이 없음  
(양방향 ANOVA에서).

[0325]

[0326]

시험 실시예 9

[0327]

<시험 항목>

[0328]

당뇨 래트에서의 화합물 A 및 빌다글립틴의 조합 치료의 효과

[0329]

<시험 방법>

[0330]

8마리의 수컷 Zucker 패티 래트 (15-월령)를 절식시키고 화합물 A (1 mg/kg) 및 DPP-IV 저해제인 빌다글립틴 (3 mg/kg)의 단일 투약량을 단독 또는 조합으로 경구 투여하였다. 투여 1시간 후, 래트에 글루코스 용액 (2 g/kg)을 경구 투여하고, 소정의 시간 간격으로 각각의 래트의 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하고, 원심분리하여 혈장을 수집하였다. 혈장 글루코스 수준을 글루코스 어세이 키트 (글루코스 C2 테스트 와코; 와코 퓨어 케미컬 인더스트리츠, 리미티드)를 사용하여 무타로타제-GOD 방법으로 측정하였다.

[0331]

<결과>

[0332]

글루코스 투여 120분 후까지의 기간 동안의 혈장 글루코스 수준 곡선 아래의 면적 (Δ혈장 글루코스 AUC)을 표 17에 평균±표준 편차로 기재하였다. 양방향 ANOVA를 사용하여 화합물 A 및 빌다글립틴의 주요 효과 및 상호작용 효과를 검출하였다. Zucker 패티 래트는 경구 글루코스 투여 이후 혈장 글루코스 수준의 증가를 보였으며, 이는 손상된 글루코스 내성을 나타내는 것이다. 화합물 A 및 빌다글립틴의 조합 치료는 각각의 약물 단독일 때와 비교하여 글루코스 투여 이후 혈장 글루코스 수준의 증가를 현저히 억제시켰다.

표 17

군	Δ 혈장 글루코스 AUC (mg/dL x 분)
당뇨 대조군	19294.4±1788.0
화합물 A, 1 mg/kg	11690.1±807.9
빌다글립틴, 3 mg/kg	15384.3±1740.7
화합물 A (1 mg/kg) + 빌다글립틴 (3 mg/kg)	8817.2±994.6

화합물 A (1 mg/kg)의 주요 효과: P<0.0001

빌다글립틴 (3 mg/kg)의 주요 효과: P<0.05

화합물 A (1 mg/kg) 및 빌다글립틴 (3 mg/kg)의 상호작용 효과: 유의한 차이 없음  
(양방향 ANOVA에서).

[0333]

[0334]

시험 실시예 10

[0335]

<시험 항목>

[0336]

당뇨 래트에서의 화합물 A 및 보글리보스의 조합 치료의 효과

[0337]

<시험 방법>

[0338]

6마리의 수컷 Zucker 패티 래트 (10-월령)를 절식시키고 화합물 A (1 mg/kg) 및 α-글루코시다제 저해제인 보글리보스 (0.1 mg/kg)의 단일 투약량을 단독 또는 조합으로 경구 투여하였다. 투여 1분 후, 래트에 가용성 전분 용액 (2g/kg)을 경구 투여하고, 소정의 시간 간격으로 각각의 래트의 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하고, 원심분리하여 혈장을 수집하였다. 혈장 글루코스 수준을 글루코스 어세이 키트 (글루코스 C2 테스트 와코; 와코 퓨어 케미컬 인더스트리스, 리미티드)를 사용하여 무타로타제-GOD 방법으로 측정하였다.

[0339]

<결과>

[0340]

글루코스 투여 120분 후까지의 기간 동안의 혈장 글루코스 수준 곡선 아래의 면적 (Δ혈장 글루코스 AUC)을 표 18에 평균±표준 편차로 기재하였다. 양방향 ANOVA를 사용하여 화합물 A 및 보글리보스의 주요 효과 및 상호작용 효과를 검출하였다. Zucker 패티 래트는 경구 글루코스 투여 이후 혈장 글루코스 수준의 증가를 보였으며, 이는 손상된 글루코스 내성을 나타내는 것이다. 화합물 A 및 보글리보스의 조합 치료는 각각의 약물 단독일 때와 비교하여 글루코스 투여 이후 혈장 글루코스 수준의 증가를 현저히 억제시켰다.

표 18

군	Δ 혈장 글루코스 AUC (mg/dL x 분 )
당뇨 대조군	17548.4 ± 1061.7
화합물 A, 1 mg/kg	10940.4 ± 952.7
보글리보스, 0.1 mg/kg	12395.5 ± 543.0
화합물 A (1 mg/kg) + 보글리보스 (0.1 mg/kg)	7889.1 ± 1197.0

화합물 A (1 mg/kg)의 주요 효과: P<0.0001

보글리보스 (0.1 mg/kg)의 주요 효과: P<0.001

화합물 A (1 mg/kg) 및 보글리보스 (0.1 mg/kg)의 상호작용 효과: 유의한 차이 없음  
(양방향 ANOVA에서).

[0341]

[0342]

시험 실시예 11

[0343]

<시험 항목>

[0344]

당뇨 래트에서의 화합물 A 및 미글리톨의 조합 치료의 효과

[0345]

<시험 방법>

[0346]

6마리의 수컷 Zucker 패티 래트 (9-월령)를 절식시키고 화합물 A (0.5 mg/kg) 및 α-글루코시다제 저해제인 미글리톨 (3 mg/kg)의 단일 투약량을 단독 또는 조합으로 경구 투여하였다. 투여 1분 후, 래트에 가용성 전분 용액 (2g/kg)을 경구 투여하고, 소정의 시간 간격으로 각각의 래트의 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하고, 원심분리하여 혈장을 수집하였다. 혈장 글루코스 수준을 글루코스 어세이 키트 (글루코스 C2 테스트 와코; 와코 퓨어 케미컬 인터스트리스, 리미티드)를 사용하여 무타로타제-GOD 방법으로 측정하였다.

[0347]

<결과>

[0348]

글루코스 투여 120분 후까지의 기간 동안의 혈장 글루코스 수준 곡선 아래의 면적 (Δ혈장 글루코스 AUC)을 표 19에 평균±표준 편차로 기재하였다. 양방향 ANOVA를 사용하여 화합물 A 및 미글리톨의 주요 효과 및 상호작용 효과를 검출하였다. Zucker 패티 래트는 경구 글루코스 투여 이후 혈장 글루코스 수준의 증가를 보였으며, 이는 손상된 글루코스 내성을 나타내는 것이다. 화합물 A 및 미글리톨의 조합 치료는 각각의 약물 단독일 때와 비교하여 글루코스 투여 이후 혈장 글루코스 수준의 증가를 현저히 억제시켰다.

표 19

군	Δ혈장 글루코스 AUC (mg/dL x 분)
당뇨 대조군	15763.2±710.4
화합물 A, 0.5 mg/kg	11655.9±1021.8
미글리톨, 3 mg/kg	8909.4±1390.0
화합물 A (0.5 mg/kg) + 미글리톨 (3 mg/kg)	7405.2±818.1

화합물 A (0.5 mg/kg)의 주요 효과: P<0.05

미글리톨 (3 mg/kg)의 주요 효과: P<0.0001

화합물 A (0.5 mg/kg) 및 미글리톨 (3 mg/kg)의 상호작용 효과: 유의한 차이 없음

(양방향 ANOVA에서).

[0349]

[0350]

시험 실시예 12

[0351]

<시험 항목>

[0352]

당뇨 래트에서의 화합물 A 및 아카르보스의 조합 치료의 효과

[0353]

<시험 방법>

[0354]

6마리의 수컷 Zucker 패티 래트 (11-월령)를 절식시키고 화합물 A (1 mg/kg) 및 α-글루코시다제 저해제인 아카르보스 (1 mg/kg)의 단일 투약량을 단독 또는 조합으로 경구 투여하였다. 투여 1분 후, 래트에 가용성 전분 용액 (2g/kg)을 경구 투여하고, 소정의 시간 간격으로 각각의 래트의 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하고, 원심분리하여 혈장을 수집하였다. 혈장 글루코스 수준을 글루코스 어세이 키트 (글루코스 C2 테스트 와코; 와코 퓨어 케미컬 인더스트리스, 리미티드)를 사용하여 무타로타제-GOD 방법으로 측정하였다.

[0355]

<결과>

[0356]

글루코스 투여 120분 후까지의 기간 동안의 혈장 글루코스 수준 곡선 아래의 면적 (Δ혈장 글루코스 AUC)을 표 20에 평균±표준 편차로 기재하였다. 양방향 ANOVA를 사용하여 화합물 A 및 아카르보스의 주요 효과 및 상호작용 효과를 검출하였다. Zucker 패티 래트는 경구 글루코스 투여 이후 혈장 글루코스 수준의 증가를 보였으며, 이는 손상된 글루코스 내성을 나타내는 것이다. 화합물 A 및 아카르보스의 조합 치료는 각각의 약물 단독일 때와 비교하여 글루코스 투여 이후 혈장 글루코스 수준의 증가를 현저히 억제시켰다.

표 20

군	Δ 혈장 글루코스 AUC (mg/dL x 분)
당뇨 대조군	14464.7±1667.9
화합물 A, 1 mg/kg	9861.6±1076.0
아카르보스, 1 mg/kg	10192.8±913.6
화합물 A (1 mg/kg) + 아카르보스 (1 mg/kg)	7510.3±776.6

화합물 A (1 mg/kg) 군의 주요 효과: P<0.01

아카르보스 (1 mg/kg) 군의 주요 효과: P<0.01

화합물 A (1 mg/kg) 및 아카르보스 (1 mg/kg)의 상호작용 효과: 유의한 차이 없음  
(양방향 ANOVA에서).

[0357]

[0358]

산업적 응용가능성

[0359]

본 발명은 많은 당뇨병 환자에서 효과적인 혈중 글루코스 감소 작용을 나타내지만, 보다 적은 부작용을 야기하는, 당뇨병 예방 또는 치료를 위한 우수한 제약 조성물을 제공할 수 있다. 본 발명은 또한 고혈당에 의해 초래되는 다양한 당뇨 합병증, 예컨대 당뇨망막병증, 당뇨신장병증, 당뇨신경병증, 뇌혈관 장애, 허혈성 심장 질환 및 말초동맥 질환을 예방 또는 치료하기 위한 제약 조성물을 제공할 수 있다.