



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년08월24일  
(11) 등록번호 10-1176347  
(24) 등록일자 2012년08월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/22 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61P 21/00 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2007-7000584  
(22) 출원일자(국제) 2005년04월05일  
심사청구일자 2010년02월11일  
(85) 번역문제출일자 2007년01월09일  
(65) 공개번호 10-2007-0042963  
(43) 공개일자 2007년04월24일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/003557  
(87) 국제공개번호 WO 2006/002698  
국제공개일자 2006년01월12일  
(30) 우선권주장  
RM2004A000327 2004년07월01일 이탈리아(IT)  
(56) 선행기술조사문헌  
US04751242 A  
A.QUATRARO et al., Acetyl-L-carnitine for  
symptomatic diabetic neuropathy.  
Dianetologia, vol. 38, No.1, p.123, 1995.  
전체 청구항 수 : 총 2 항

(73) 특허권자  
시그마타우 인두스트리에 파르마슈티케 리우니테  
에스.피.에이.  
이탈리아 로마 00144 비알레 샤케스파아레 47  
(72) 발명자  
칼바니, 메노티  
이탈리아 포메지아 아이-00040 케이엠. 30,400  
비아 폰티나, 시그마-타우 인두스트리에 파르마슈  
티케 리우니테 에스.피.에이  
아마토, 안토니노  
이탈리아 로마 포메지아 아이-00040 케이엠.  
30,400 비아 폰티나, 시그마-타우 인두스트리에  
파르마슈티케 리우니테 에스.피.에이  
(74) 대리인  
백남훈, 한라특허법인

심사관 : 김은희

(54) 발명의 명칭 당뇨병 환자의 신경병 통증 치료용 약제의 제조를 위한아세틸 엘 카르니틴의 용도

(57) 요약

인슐린으로 치료하지 않은 2형 당뇨병 환자의 신경병 통증의 치료를 위한 아세틸 L-카르니틴 또는 그의 약학적  
으로 허용 가능한 염들 중 하나의 용도를 개시한다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

인슐린으로 치료하지 않은 2형 당뇨병 환자의 신경병 통증을 치료하는 활성성분으로, 아세틸 L-카르니틴을 3 g/일의 용량으로 경구 투여하는, 아세틸 L-카르니틴 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 인슐린으로 치료하지 않은 2형 당뇨병 환자의 신경병 통증 치료용 약학적 조성물.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 아세틸 L-카르니틴의 약학적으로 허용 가능한 염이 클로라이드, 브로마이드, 오로테이트, 산 아스파테이트, 산 시트레이트, 마그네슘 시트레이트, 산 포스페이트, 푸마레이트 및 산 푸마레이트, 마그네슘 푸마레이트, 락테이트, 말리에이트 및 산 말리에이트, 류케이트, 산 옥살레이트, 파모에이트, 산 파모에이트, 산 설페이트, 글루코스 포스페이트, 타르트레이트, 산 타르트레이트, 마그네슘 타르트레이트, 2-아미노-에탄 설페이트, 마그네슘 2-아미노-에탄 설페이트, 콜린 타르트레이트 및 트리클로로아세테이트로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 조성물.

### 청구항 3

삭제

### 청구항 4

삭제

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 인슐린 치료 중이 아닌 2형 당뇨병 환자의 신경병 통증 치료용 약제의 제조를 위한 아세틸 L-카르니틴의 용도에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002] 당뇨병성 신경병증은 서구에서 가장 흔한 말초 신경병증이며 상이한 형태의 신경병증을 포함하고, 이 중에서도 당뇨병성 다발신경병증이 가장 흔하다. 당뇨병성 신경병증의 해부-병리학적 상황은 국소 또는 광범위 비특이적 섬유 손실로, 결합 조직 또는 소 혈관의 구조 또는 신경세포 내 이상과 관련된 말미집탈락을 갖는다.

[0003] 당뇨병성 신경병증의 원인은 알려져 있지 않다. "신경속 맥관"의 허혈 및 고혈당증에 부차적인 대사 불균형이 가장 잘 알려진 발병 기전이다.

[0004] 글루코스 대사의 증가 및 마이오 이노시톨의 감소를 포함하여, 다양한 대사 이상 및 생화학적 변경들이 당뇨병의 실험 모델 및 당뇨병 환자 모두에서 보고되었다.

[0005] 당뇨병성 다발신경병증의 특징적인 증상은 민감도, 운동성 및/또는 심부 힘줄 반사의 대칭적인 손상의 임상적 징후에 의해 수반되는 난자통 또는 작열통의 존재이며; 이러한 증상들은 하지의 원위 부분에서 현저하다.

[0006] 지금까지 당뇨병 환자의 신경병 통증을 치료하기 위한 아세틸 L-카르니틴의 용도에 대해 연구자들에 의해 채택된 치료학적 접근법들은 환자를 선택하는데 당뇨병의 유형 및 임상 시험에 참가 시까지 복용한 당뇨병 치료제의 유형을 근거로 고려하지 않았다.

[0007] 실제로, 문헌[the Journal of the American Diabetes Association June 2002, Vol. 51, Suppl.]에는 1형 및 2형 당뇨병이 있는 신경병증 환자에 대한 아세틸 L-카르니틴 치료 효과를 평가하기 위한 다중심 임상 시험이 개시되어 있다.

[0008] 상기 시험에서 획득한 결과들은 모순되는데, 이는 하나의 그룹에서는 개선을 나타내지만 다른 그룹에서는 그렇지 않음을 보인다. 상기 시험의 끝에서, 저자들은 유럽에서 모집한 환자 그룹에서는 통증 증상이 개선되지 않은 반면, 미국과 캐나다 그룹에서는 개선이 나타났음을 보고한다.

[0009] 상기 저자들은 비만증이 있는 2형 당뇨병 환자 그룹에서 더 큰 개선이 획득되었음을 제시하고 있다.

- [0010] 상기 연구에서도 또한, 상기 시험의 끝에서 이해에 실패한 저자들은(이들 중 두 명은 본 특허 출원의 발명자들이다) 모집한 환자들의 다양한 선택이, 다양하고 보다 양호하며 덜 가변적인 결과들을 도출시킬 것이라는 결론을 내렸다.
- [0011] 더욱이, 다양한 환자 선택은 상기 시험에 포함되고 상기 환자에게 소용이 없는, 즉 효과가 없는, 따라서 상기 환자들에게 어떠한 치료 이점의 수용도 없이 부작용의 재발 위험성을 가하는 화합물로 처리되는 비 반응자들을 제외시킬 수 있었다.
- [0012] 이러한 경우에, 사용된 연구 화합물의 널리 공지된 심각한 부작용의 결여 덕분에, 상기 비 반응자들은 상기 약물에 해를 입지 않았으며 상기 연구 화합물이 또 다른 약물이라 하더라도 보다 심각한 부작용과 관련되었다고 할 수 없다.
- [0013] 따라서, 상기 시험에서, 환자들은 그들의 고혈당증을 억제하기 위해 받은 치료 유형에 따라 선택되지 않았으며, 따라서 하나의 그룹에서의 개선의 원인과 다른 그룹에서의 개선의 결여가 무엇에 기인한 것인지는 이해되지 않았다.
- [0014] 문헌["Giornale Italiano di Diabetologia, 1998, Vol. 18, pp. 30-31, abs"]에 공개된 보고서는 감각운동 다발신경병증을 앓고 있는 NIDDM 당뇨병 환자에 대한 아세틸 L-카르니틴 치료 효과를 개시한다.
- [0015] 상기 저자들은 상기 연구에서 획득한 결과들이 증상의 개선을 보임을 보고하고 있다.
- [0016] 상기 연구에서도 또한 상기 환자들은 임상 시험에 참가 시까지 고혈당증을 억제하기 위해 상기 환자들이 받은 치료 유형에 따라 선택되지 않았다. 따라서, 상기 경우에도 또한 다양한 환자 선택이 다양한 실험 결과를 도출시켰는지의 여부를 확립하는 것은 불가능하다.
- [0017] 실제로, 상기 저자들은 오직 보다 긴 지속기간의 추가적인 임상 시험들만이 당뇨병 말초 신경병증에서 아세틸 L-카르니틴의 효능을 입증할 수 있을 것임을 제안한다.
- [0018] 하기에 보다 명백히 설명하는 바와 같이, 상기 저자들은 하기의 점에서 틀렸다: 상기 연구자들이, 상기 연구 화합물이 당뇨병 말초 신경병증의 치료에 활성이 있는지의 여부를 이해할 수 있는 것은 임상 시험에 모집한 환자들의 수를 증가시키므로써가 아니었으며; 이러한 목적은 오직 상기 임상 시험에 포함되는 환자들의 다양한 선택을 통해서만 성취될 수 있을 것이다.
- [0019] 문헌[Drugs in Research and Development 2002, Vol. 3(4), pp. 223-31, 2002]에 공개된 보고서는 대칭적인 원위 다발신경병증 또는 다중신경병증이 있는 I 및 II 형 당뇨병 환자를 모집한 임상 시험을 개시한다.
- [0020] 상기 임상 시험에서 획득한 결과들은 모집된 333 명 중에서 아세틸 L-카르니틴으로 치료한 환자의 39%가 통증 증상의 개선을 나타냄을 보인다.
- [0021] 상기 시험에서도 또한 환자들은 고혈당증을 억제하기 위해 상기 환자들이 받은 치료 유형에 따라 선택되지 않았으며, 따라서, 상기 경우에도 또한 상기 개선의 원인이 무엇인지 또는 상기 화합물이 활성인 특정 환자 하위 그룹이 무엇인지 및 효과가 없는 환자 하위그룹이 무엇인지를 이해하는 것은 불가능하였다.
- [0022] 문헌[Diabetologia 1995, Vol/ISS/p. 38/1(123)]에 공개된 보고서는 인슐린 또는 경구 당뇨병 치료제로 치료한 당뇨병성 말초 신경병증이 있는 당뇨병 환자에 대한 아세틸 L-카르니틴의 치료 효과를 개시한다.
- [0023] 상기 시험에서 획득한 결과들은 증상의 개선을 보인다.
- [0024] 상기 시험에서도 또한 상기 환자들은 당뇨병의 유형 또는 고혈당증을 억제하기 위해 상기 환자들이 받은 치료 유형에 따라 선택되지 않았으며, 따라서, 상기 경우에도 또한 상기 개선의 원인이 무엇인지 또는 상기 화합물이 활성인 특정 환자 하위 그룹이 무엇인지 및 효과가 없는 환자 하위그룹이 무엇인지를 이해하는 것은 불가능하였다.
- [0025] 실제로, 상기 저자들은 오직 보다 긴 지속기간의 추가적인 임상 시험들만이 당뇨병 말초 신경병증에서 아세틸 L-카르니틴의 효능을 입증할 수 있을 것임을 제안한다.
- [0026] 이미 언급한 바와 같이, 상기 저자들은 하기의 점에서 틀렸다: 상기 연구자들이, 상기 연구 화합물이 당뇨병 말초 신경병증의 치료에 활성이 있는지의 여부를 이해할 수 있는 것은 임상 시험에 모집한 환자들의 수를 증가시키므로써가 아니었으며; 이러한 목적은 오직 상기 임상 시험에 포함되는 환자들의 다양한 선택을 통해서만 성취될 수 있을 것이다.

- [0027] 논문["Il giornale dei congressi medici, 5, 14-19, 1993"]에서 저자는 임상 시험에서 120 명의 당뇨병 신경병증 환자가 아세틸 L-카르니틴 치료 후 분명한 증상 개선을 나타내었음을 진술한다.
- [0028] 상기 논문의 저자는 본 특허 출원의 발명자들 중 하나이며, 그 당시 그는 상기 임상 시험에 대해 모집한 환자들의 다양한 선택이 획득된 것보다 더 양호한 결과를 도출시킬 수 있음을 이해하는 주석을 달지 않았거나 이를 모르고 있었다.
- [0029] 실제로, 상기 저자는 상기 환자들이 1형 또는 2형 당뇨병을 앓고 있는지의 여부에 대해 언급하고 있지 않다.
- [0030] 이 경우에도 또한 보다 양호한 환자 선택이 비 반응자를 제외시킬 수 있게 할 것이며, 이는 상기 비 반응자들이, 소용이 없고 효과가 없으며 잠재적으로 손상을 입히는 약물의 복용을 피하게 할 것이다. 이미 언급한 바와 같이, 상기 연구 화합물의 널리 공지된 심각한 부작용의 결여 덕분에, 상기 비 반응자들은 상기 약물의 복용에 의한 해가 없었으며, 상기 연구 화합물이 또 다른 약물이라 하더라도 보다 심각한 부작용과 관련이 있다고 할 수 없다.
- [0031] 따라서, 상기 연구에서도 또한 환자들을 그들이 앓고 있는 당뇨병의 유형에 따라 선택하지 않았으며 따라서 아세틸 L-카르니틴의 치료로부터 개선된 환자들의 하위 그룹이 무엇인지를 이해하는 것은 불가능하였다.
- [0032] 이탈리아 신장생리학 협회의 국립 의회의 초록(the National Congress of the Italian Society of Nephrology, Perugia 1-4, June, 1994, p. 98)에서, 한 보고서는 당뇨병 말초 신경병증을 앓고 있는, 인슐린 또는 경구 당뇨병 치료제로 치료 중인 당뇨병 환자에 대한 아세틸 L-카르니틴의 치료 효과를 개시한다.
- [0033] 상기 연구에서 획득한 결과들은 증상의 개선을 보이며, 상기 저자들은 상기 치료된 그룹에서 통증 성분의 개선을, 상기를 정확하게 "칭량"할 수 없다는 점으로 인해 다른 것들 중에서도 특히 매우 주의하여 고려해야 함을 제안하고, 이들은 복잡한 활성의 가설을 신경 섬유 수준에서 진보시킬 수 있는 한 진보시킨다.
- [0034] 상기 연구에서도 또한 환자들을 그들이 앓고 있는 당뇨병의 유형 및 그들이 고혈당증의 억제를 위해 받은 치료의 유형에 따라 선택하지 않았으며 따라서 이 경우에도 또한 개선된 환자들의 하위 그룹이 무엇인지를 이해하는 것은 불가능하였다.
- [0035] 문헌[Clin. Drug. Invest, Vol. 10(6), pp. 317-22 1995]의 보고서는 56 명의 당뇨병 신경병증 환자(전체 연구 집단의 13.1%)를 포함하여, 상이한 기원의 말초 신경병증 환자 426 명에 대한 아세틸 L-카르니틴 치료 효과를 개시한다. 당뇨병의 유형이나 상기 환자들이 그들의 고혈당증의 억제를 위해 받은 치료 유형에 관한 정보는 제공되지 않았다.
- [0036] 상기 연구에서 획득한 결과들은 통증 증상의 개선을 보이며 저자들은 실험 모델에서 신경병 환자들의 그룹이 충분히 크지 않고 치료 기간이 분석을 수행하기에 충분히 길지 않으므로 상기 환자들의 개별적인 잘 부합되는 하위그룹들에서 추가의 연구를 수행해야 함을 제안한다.
- [0037] 이미 언급한 바와 같이, 상기 연구에서도 또한 상기 저자들은 하기의 점에서 틀렸다: 상기 연구자들이, 상기 연구 화합물이 당뇨병 말초 신경병증의 치료에 활성이 있는지의 여부를 이해할 수 있는 것은 임상 시험에 모집한 환자들의 수를 증가시키므로써가 아니었다.
- [0038] 따라서, 상기 연구에서도 또한 환자들을 그들이 앓고 있는 당뇨병의 유형 및 그들이 고혈당증의 억제를 위해 받은 치료의 유형에 따라 선택하지 않았으며 따라서 이 경우에도 또한 개선의 원인이 무엇인지와 상기 개선이 발생한 환자들의 하위 그룹이 무엇인지를 이해하는 것은 불가능하였다.
- [0039] 문헌[the Journal of the Neurological Sciences, 1997, Supp. to Vol. 150]의 보고서는 다발신경병증 환자에 대한 아세틸 L-카르니틴 치료 효과를 개시한다.
- [0040] 상기 연구에서 환자의 당뇨병의 유형 및 고혈당증을 억제하기 위해 상기 환자가 받은 치료 유형에 대한 정보는 제공되지 않았다.
- [0041] 상기 연구에서 획득한 결과들은 말초 신경병증의 객관적인 징후 및 신경 전달 속도의 개선을 보인다.
- [0042] 따라서, 상기 연구에서도 또한 환자들을 그들이 앓고 있는 당뇨병의 유형 및 그들이 고혈당증의 억제를 위해 받은 치료의 유형에 따라 선택하지 않았으며 따라서 이 경우에도 또한 어떤 특정한 하위 그룹이 반응자 그룹인지를 이해하는 것은 불가능하였다.

- [0043] 이탈리아 임상 약리학 협회의 IX 국립 의회-지중해 임상 약리학 협회의 II 의회의 초록("Therapeutic Advances and New Health Problems", Venice, 8-10/10/1991 ABS)에서, 한 보고서는 다양한 기원의 말초 신경 병증 환자 500 명에 대한 아세틸 L-카르니틴 치료 효과를 개시한다. 당뇨병의 유형 또는 당뇨병 환자가 고혈당증의 억제를 위해 받은 치료 유형에 대한 정보는 제공되지 않는다.
- [0044] 상기 연구에서 획득한 결과들은 증상의 개선을 보인다.
- [0045] 상기 연구에서도 또한 환자들을 그들이 앓고 있는 당뇨병의 유형 및 그들이 고혈당증의 억제를 위해 받은 치료의 유형에 따라 선택하지 않았으며 따라서 이 경우에도 또한 개선의 원인이 무엇인지와 상기 개선이 발생한 환자들의 하위 그룹이 무엇인지를 이해하는 것은 불가능하였다.
- [0046] 상기 저자는 보다 큰 환자 그룹에서 추가의 연구를 수행해야 함을 제안한다.
- [0047] 이미 언급한 바와 같이, 이 경우에도 또한 상기 저자들은 하기의 점에서 틀렸다: 상기 연구가들이, 상기 연구 화합물이 당뇨병 말초 신경병증의 치료에 활성이 있는지의 여부를 이해할 수 있는 것은 임상 시험에 모집한 환자들의 수를 증가시킴으로써가 아니었으며; 이러한 목적은 오직 상기 임상 시험에 포함되는 환자들의 다양한 선택을 통해서만 성취될 수 있을 것이다.
- [0048] 상기 인용된 임상 시험에서 획득한 결과들(이는 때로는 모순되고 때로는 명백한 모순을 나타내지 않는다)은 대조용 그룹에 비해 치료된 그룹에서 다수의 개선을 나타낸다. 상기 연구에서 환자들을 당뇨병의 유형 또는 상기 환자들이 임상 시험에 참가시까지 받은 치료의 유형에 따라 선택하지 않았다.
- [0049] 즉, 상기 연구의 저자들은 다양한 환자 선택이 보다 양호하고 덜 가변적인 결과를 도출시킬 수도 있음을 알지 못했기 때문에 모집한 환자 집단 내에 반응자 그룹 및 비 반응자 그룹이 존재하는 지의 여부에 대한 문제를 제기하지 않았다.
- [0050] 채택된 환자로부터 다양한 포함 기준에 따른 환자 선택이 결여된 결과 상기 저자들은 특정 사례에서 개선이 존재하고 다른 경우에는 존재하지 않는 이유를 이해할 수 없었다. 이러한 이유로 인해, 보다 큰 결정적인 판단력을 갖는 상기 저자들은, 상기 연구 화합물이 활성인지 아닌지를 입증하기 위해서는(어떠한 잔여 의심 없이) 환자의 수 및 연구의 지속 기간을 증가시킴으로써만 가능할 것임을 단언하였다. 본 발명은 아세틸 L-카르니틴이, 모집되고 치료된 환자의 당뇨병 신경병증의 치료에 활성임을 입증하는 것이 동일한 포함 기준을 사용하여, 단지 연구 집단의 크기 또는 치료 기간의 길이를 증가시킴으로써 가능한 것이 아니기 때문에 이들 저자가 틀렸음을 입증한다. 이러한 목적들은 오직 상이한 포함 기준을 채택함으로써만 성취될 수 있을 것이다.
- [0051] 아세틸 L-카르니틴의 선행 용도는 이미 공지되어 있다.
- [0052] 예를 들어, 미국 특허 제 4,751,242 호에는 당뇨병 신경병증을 포함하여, 다양한 기원의 말초 신경병증의 치료를 위한 아세틸 L-카르니틴의 용도가 개시되어 있다.
- [0053] 상기 특허에서, 당뇨병의 유형 또는 고혈당증을 억제하기 위해 환자가 받은 치료 유형에 대한 정보는 제공되지 않았다.
- [0054] 상기 특허에서 다양한 환자 포함 기준이 보다 양호한 치료 결과를 생성시킬 수 있는 효과에 대한 개시나 암시는 없다. 실제로, 다양한 환자 선택은 비 반응자들이 상기 연구에 포함되고 그들에게 소용이 없는, 즉 효과가 없는 화합물로 치료되어 상기 환자를 어떠한 치료 이점도 없이 부작용이 초래될 위험에 노출시키는 것을 회피시킬 것이다.
- [0055] 이미 언급한 바와 같이, 상기의 경우에, 사용된 연구 화합물의 널리 공지된 심각한 부작용의 결여 덕분에, 비 반응자들은 상기 약물에 의해 해를 입지 않고 상기 연구 화합물이 또 다른 약물이라 하더라도 보다 심각한 부작용과 관련된다고 할 수 없다.
- [0056] 따라서, 상기 연구에서도 또한 환자들을 그들이 고혈당증을 억제하기 위해 받은 치료 유형에 따라 선택하지 않았으며, 따라서 개선이 발생한 치료 환자 그룹이 무엇인지를 알 수 없었다.
- [0057] 아세틸 L-카르니틴에 대한 추가의 용도들도 똑같이 널리 공지되어 있다.
- [0058] 미국 특허 제 5192805 호는 혼수상태의 치료에 있어서 아세틸 L-카르니틴의 용도에 관한 것이다.
- [0059] 미국 특허 제 6,037,372/1128 호는 근육위축 가쪽 경화증, 시신경 및 후각 신경 신경병증, 삼차 신경통 및 다



른 병리상태의 치료를 위한, IGF-1 수준 증가용 아세틸 L-카르니틴, 이소발레릴 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴의 용도에 관한 것이다.

- [0060] 미국 특허 제 6037372 호는 글루타메이트에 의해 매개되는 질병, 예를 들어 간질, 정신분열증, 만성 피로 증후군, 근육위축 가쪽 경화증 및 다른 병리상태의 치료를 위한, 아세틸 L-카르니틴을 포함한 알카노일 L-카르니틴의 용도에 관한 것이다.
- [0061] 본 발명에 이르러 아세틸 L-카르니틴이 인슐린으로 치료되지 않은 2형 당뇨병 환자의 신경병 통증의 치료를 위한 유효 작용제로서 적합함을 발견하였다.
- [0062] 이미 언급한 바와 같이, 신경병증의 치료를 위한 아세틸 L-카르니틴의 용도는 이미 공지되어 있다. 본 출원의 출원 현재 여전히 알려지지 않은 것은 아세틸 L-카르니틴이 인슐린 치료 중이 아닌 2형 당뇨병 환자의 당뇨병성 신경병증의 치료에 유용하다는 것이다.
- [0063] 지금까지, 아세틸 L-카르니틴을 당뇨병 환자의 말초 신경병증의 치료에 사용한 임상 시험에서, 다양한 당뇨병의 유형과 상기 당뇨병 환자가 받은 다양한 약리학적 치료 유형 간에 구별이 이루어지지 않았다.
- [0064] 이러한 적합한 환자 선택의 결여는 아세틸 L-카르니틴 치료에 반응하지 않는 환자(하기 실험 부분에서 설명될 것이다)의 치료를 포함하였으며 상기 연구 화합물의 완전한 효능을 보장하지 못하는 매우 가변적인 결과가 얻어졌다.
- [0065] 실제로, 문헌[Drugs 1997 Sept;54(3) 414-421]에는 하기의 것들이 보고되어 있다:
- [0066] 1) 아세틸 L-카르니틴의 효능이 불량하고;
- [0067] 2) 말초 신경병증의 치료에 제안된 약물들과 관련하여 지금까지(1997년 9월) 당뇨병 환자에서 상기 약물들의 사용을 정당화하는 데이터나 임상 시험이 존재하지 않으며;
- [0068] 3) 이탈리아에서 대략 200 명의 당뇨병성 신경병증 환자에서 수행된 최근의 임상 시험은 아세틸 L-카르니틴과 위약 간의 어떠한 현저한 차이도 보이지 못했고(Sigma-Tau Pharmaceuticals, 공개되지 않은 데이터 프로토콜 No. DRN 2003289I/ALC-ST200);
- [0069] 4) 오늘 현재, (a) 지금까지 수행된 대부분의 시험의 불량한 방법상 질; (b) 불충분한 시험 지속 기간; (c) 환자 포함 및 제외 기준과 관련된 방법상 어려움으로 인해 당뇨병성 신경병증의 치료에 유용한 약물이 없으며;
- [0070] 5) 차후의 임상 시험들은 이러한 문제들을 고려해야 할 것이다.
- [0071] 당해 분야의 전문가들은 지금까지 문헌[Drugs 1997 Sept. 54(3)414-421]에 공개된 데이터로부터 환자 포함 기준의 변화가 없었으며 따라서 결과의 해석에서 부딪치는 어려움은 여전히 같은 채로 있음을 알고 있다.
- [0072] 본 발명에 이르러 본 발명 덕분에 임상 시험에 포함되고 따라서 치료할 환자의 다양한 선택 방법이 결과의 해석(하기 실험 부분 참조)에 관한 어떠한 잔여 의심도 없이 연구 화합물의 효능을 입증할 것임을 알게 되었다.

### 발명의 상세한 설명

- [0073] 따라서 본 발명의 주제는 인슐린으로 치료되지 않은 2형 당뇨병 환자의 신경병 통증 치료용 약물의 제조를 위한 아세틸 L-카르니틴, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나의 용도이다.
- [0074] 아세틸 L-카르니틴의 약학적으로 허용 가능한 염이 의미하는 것은 불필요한 독성 또는 부작용을 발생시키지 않는 상기 화합물과 산과의 염의 염이다. 상기 산은 제약 기술 분야의 전문가에게 널리 공지되어 있다.
- [0075] 상기와 같은 염의 예로는 비 제한적으로 클로라이드, 브로마이드, 오로테이트, 산 아스파테이트, 산 시트레이트, 마그네슘 시트레이트, 산 포스페이트, 푸마레이트 및 산 푸마레이트, 마그네슘 푸마레이트, 락테이트, 말리에이트 및 산 말리에이트, 류케이트, 산 옥살레이트, 파모에이트, 산 파모에이트, 산 설페이트, 글루코스 포스페이트, 타르트레이트, 산 타르트레이트, 마그네슘 타르트레이트, 2-아미노-에탄 설포네이트, 마그네슘 2-아미노-에탄 설포네이트, 콜린 타르트레이트 및 트리클로로아세테이트가 있다.
- [0076] 하기의 실시예들은 본 발명을 예시한다.

### 실시예

- [0077] 실시예 1

- [0078] 실험 디자인이 동일한, 2 개의 이중 맹검 위약-조절된 임상 시험을 샌 안토니오, 텍사스 회의(Diabetes 37:1000-1004, 1988)에서 확립된 기준에 따라 선택된 당뇨병 말초 신경병증으로 진단된 환자에서 수행하였다.
- [0079] 아세틸 L-카르니틴을 52 주간 연속해서 1.5 g/일 및 3.0 g/일의 용량으로 경구 투여하였다.
- [0080] 상기 연구의 한 가지 목적은 통증 증상 및 주요 감각운동 임상 매개변수의 주관적인 평가에서 시각척도 (VAS)(Scott J. Huskinson EC. 통증의 그래프 표현, Pain 1976;2:175-184)의 가능한 변경이었다.
- [0081] 2 개의 2형 당뇨병 환자 집단을 치료하였으며, 이중 첫 번째 집단은 인슐린으로 치료되지 않은 환자를 포함하였고; 이 집단은 연구 화합물을 수용하지 않고(위약, 그룹 1) 아세틸 L-카르니틴으로 치료된 환자(인슐린 치료는 받지 않았다)와 동일한 포함 기준에 부합하는 대조용 환자 그룹의 존재를 포함하였다.
- [0082] 두 번째 집단은 인슐린으로 치료한 2형 당뇨병 환자를 포함하였다. 여기에서 또한, 상기 집단은 아세틸 L-카르니틴으로 치료한 환자(인슐린 치료 중이다)와 동일한 포함 기준에 부합하는 위약 그룹(그룹 4)을 포함하였다.
- [0083] 상기 두 연구 환자들에서 획득된 전체 결과를 표 1 및 2에 나타낸다.

**표 1**

[0084]

인슐린 치료되지 않은 2형 당뇨병 환자			
그룹	처리	결과	
		VAS	"P 값" 대 위약
1	위약(n=28명의 환자)	3.4±23.3	-
2	아세틸 L-카르니틴 1.5 g /일(n=39명의 환자)	7.6±34.7	P = N.S.
3	아세틸 L-카르니틴 3.0 g /일(n=40명의 환자)	24.2±32.3	P = 0-006

**표 2**

[0085]

인슐린 치료 중인 2형 당뇨병 환자			
그룹	처리	결과	
		VAS	"P 값" 대 위약
4	위약(n=58명의 환자)	14.2±32.2	-
5	아세틸 L-카르니틴 1.5 g /일(n=41명의 환자)	16.8±30.1	P = N.S.
6	아세틸 L-카르니틴 3.0 g /일(n=57명의 환자)	25.9±31.2	P = N.S.

- [0086] 표 1에 보고된 결과는 인슐린 치료되지 않은 2형 당뇨병 환자의 치료의 끝에서, 아세틸 L-카르니틴은 용량 관련 방식으로, 즉 위약 그룹에 비해 오직 보다 높은 용량(3 g/일)에서만 활성이었음을 보인다.
- [0087] 대조적으로, 표 2에 보고된 결과는 인슐린 치료 중인 2형 당뇨병 환자에서 사용된 동일 화합물이 대조용 그룹에 비해 보다 높은 용량이라 하더라도, 통계학적으로 유의 수준의 활성 차이를 나타내지 않았음을 보인다.
- [0088] 흥미롭게도, 상기 위약 그룹 및 보다 낮은 용량의 아세틸 L-카르니틴(1.5 g/일)으로 치료된 환자 그룹은 치료의 끝에서 표 1의 동등한 그룹보다 더 높은 VAS 점수를 나타냄이 표 2에서 주목되며; 이러한 차이는 인슐린 치료 효과(상기 연구 화합물의 보다 높은 용량에서 더 이상 탐지되지 않는다)의 예 기인할 수 있는 것으로 여겨진다.
- [0089] 상기 연구 화합물이 인슐린 치료 중인 2형 당뇨병 환자에서도 또한 활성이라 하더라도, 위약 그룹(그룹 4) 및 보다 낮은 용량의 아세틸 L-카르니틴 수용 그룹(그룹 5)에 대한 활성 차이는 상기 집단에서 유지되었다.
- [0090] 표 1 및 2에 제공된 결과들은 본 발명에 개략된 원리에 따라 환자 선택을 고려하지 않고서 과거에 수행한 임상 시험들이, 치료되는 전체 집단의 실제 활성을 예견하는 것으로 간주되지 않고 연구자들이 활성의 징후에 대한 실제 이유를 이해함 없이 단순히 일상적인 양의 반응인 활성의 징후를 나타냄을 설명한다. 이러한 반응들은 부분적으로, 다수의 환자에서 실제적인 임상적 개선 및 다른 환자에서 위약 효과에 의해 야기되었다.

- [0091] 아세틸 L-카르니틴은 공지된 화합물이며, 이의 제조 과정은 미국 특허 제 4439438 호 및 4254053 호에 개시되어 있다.
- [0092] 상기 아세틸 L-카르니틴은 인간 환자에서 경구 또는 비 경구 투여에 적합한 임의의 형태일 수 있다.
- [0093] 다양한 인자들, 예를 들어 활성 성분의 농도 또는 환자의 조건을 근거로, 본 발명에 따른 화합물은 식품 보충물 또는 영양 보충물로서, 또는 필수적인 의사의 처방에 의해 또는 상기 없이 판매되는 치료 약품으로서 시판될 수 있다.
- [0094] 투여되는 상기 언급한 활성 성분의 1일 용량은 전문적인 경험을 사용하여 환자의 연령, 체중 및 일반적인 조건에 따라 변하지만, 일반적으로는 단일 용량이든 수회 용량이든 간에, 대략 1.5 내지 5 g/일의 아세틸 L-카르니틴 또는 동 물 량의 그의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나를 투여하는 것이 권장되는 것으로 밝혀졌다. 바람직한 용량은 1.5 g/일을 초과하며, 상기 용량은 상기 활성 성분의 매우 낮은 독성 덕분에 권장되는 최대 용량만큼 많을 수 있다.
- [0095] 본 발명에 따른 약물을 활성 성분(아세틸 L-카르니틴 내염 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나)과 장 투여(특히 경구 투여) 또는 비 경구 투여(특히 근육 내 또는 정맥 내 경로를 통한)용 조성물의 제형에 적합한 부형제와 혼합하여 제조할 수 있다.
- [0096] 제약 기술의 숙련가들은 상기 부형제에 친숙하다.
- [0097] 상기 언급한 활성 성분의 약학적으로 허용 가능한 염은 아세틸 L-카르니틴 내염에의 산의 첨가에 의해 제조되고 불필요한 독성 또는 부작용을 발생시키지 않는 모든 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 산의 첨가에 의한 염의 형성은 제약 기술에 널리 공지되어 있다.