(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0125365
(43) 공개일자 2013년11월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/341 (2006.01) *A61K 38/28* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7011966
(22) 출원일자(국제) 2011년11월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년05월08일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/069532
(87) 국제공개번호 WO 2012/062698
국제공개일자 2012년05월18일
(30) 우선권주장
10190303.7 2010년11월08일
유럽특허청(EPO)(EP)
11151059.0 2011년01월17일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
(72) 발명자
그렘플러 롤프
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하
요한센 오드-에릭
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 12 항

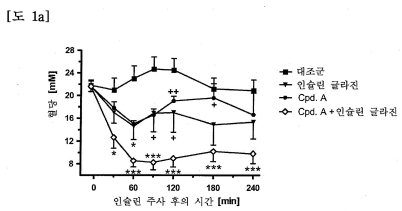
(54) 발명의 명칭 **약제학적 조성물, 치료 방법 및 이의 용도**

(57) 요 약

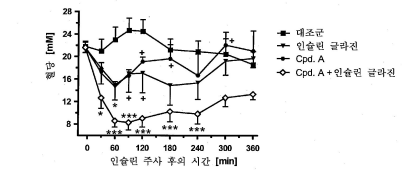
본 발명은 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애 및 고혈당증으로부터 선택된 하나 이상의 상태를 치료하거나 예방하는 데 적합한, SGLT2 억제제 및 인슐린을 포함하는 제1항에 따른 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 대사 장애 및 관련 상태를 예방하거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도

[도 1a]



[도 1b]



(72) 발명자

클라인 토마스

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하

루이폴트 게르트

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하

마르크 미하엘

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하

특허청구의 범위

청구항 1

(a) SGLT2 억제제 및

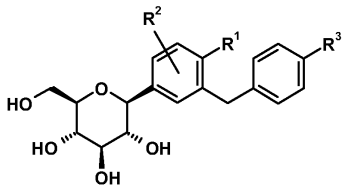
(b) 인슐린

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 SGLT2 억제제가 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 이의 프로드럭으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R^1은 Cl, 메틸 또는 시아노를 나타내고;

R^2는 H, 메틸, 메톡시 또는 하이드록시를 나타내고;

R^3은 에틸, 사이클로프로필, 에티닐, 에톡시, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 인슐린이 하기로 이루어진 그룹으로 선택되는, 약제학적 조성물:

- 초속효성 인슐린(rapid-acting insulin),

- 속효성 인슐린(short-acting insulin),

- 중간형 인슐린(intermediate-acting insulin),

- 지속성 인슐린(long-acting insulin),

및 이들의 혼합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 인슐린이 지속성 인슐린인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 SGLT2 억제제 및 인슐린을 병용하여 또는 동시에 또는 순차적으로 사용하기에 적합함을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 6

진성 당뇨병, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병 및 인슐린을 사용하는 치료를 요하는 질환 또는 상태로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서 진성 당뇨병, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병 및 인슐린을 사용하는 치료를 요하는 질환 또는 상태로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환 또는 상

태를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 SGLT2 억제제 및 인슐린을 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 환자에서 진성 당뇨병, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병 및 인슐린을 사용하는 치료를 요하는 질환 또는 상태로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환 또는 상태를 치료하는 방법.

청구항 7

진성 당뇨병, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병 및 인슐린을 사용하는 치료를 요하는 질환 또는 상태로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서 진성 당뇨병, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병 및 인슐린을 사용하는 치료를 요하는 질환 또는 상태로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환 또는 상태를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 기본 인슐린 요법을 처치하고 추가로 SGLT2 억제제를 투여함을 특징으로 하는, 환자에서 진성 당뇨병, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병 및 인슐린을 사용하는 치료를 요하는 질환 또는 상태로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환 또는 상태를 치료하는 방법.

청구항 8

- 진성 당뇨병의 치료;

- 인슐린을 사용하는 치료가 요구되는 진성 당뇨병의 치료;

- 1형 진성 당뇨병의 치료;

- 저혈당증 위험의 치료, 예방 또는 감소;

- 진성 당뇨병의 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료;

- 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 대사 증후군, 임신성 당뇨병, 낭포성 섬유증과 관련된 당뇨병으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료;

- 혈당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소;

- 내당능 장애, 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전;

- 진성 당뇨병의 합병증, 예를 들어, 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들어, 신증, 망막병증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨병 발, 동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료;

- 체중 및/또는 체지방의 감소, 또는 체중 및/또는 체지방 증가의 예방 또는 약화, 또는 체중 및/또는 체지방 감소의 촉진;

- 췌장 베타 세포의 악화 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 감소의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포의 기능의 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 회복;

- 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료;

- 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방;

- 이식 후 새로 발생한 당뇨병(NODAT) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS)의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료;

- 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함한 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증의 예방, 지연 또는 감소;

- 고요산혈증 및 고요산혈증 관련 상태의 치료;

- 신장 결석의 치료 또는 예방; 또는

- 저나트륨혈증의 치료로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환 또는 상태의 치료를 위한 방법으로서,

상기 치료를 필요로 하는 환자에게 SGLT2 억제제 및 인슐린을 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 환자에

서 질환 또는 상태의 치료를 위한 방법.

청구항 9

제6항, 제7항 또는 제8항에 따르는 방법에 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 제1항 또는 제2항에 따르는 SGLT2 억제제의 용도.

청구항 10

제6항, 제7항 또는 제8항에 따르는 방법에 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 제1항, 제3항 또는 제4항에 따르는 인슐린의 용도.

청구항 11

- 진성 당뇨병의 치료;

- 인슐린을 사용하는 치료가 요구되는 진성 당뇨병의 치료;

- 1형 진성 당뇨병의 치료;

- 저혈당증 위험의 치료, 예방 또는 감소;

- 진성 당뇨병의 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료:

- 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 대사 증후군, 임신성 당뇨병, 낭포성 섬유증과 관련된 당뇨병으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료;

- 혈당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소;

- 내당능 장애, 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전;

- 진성 당뇨병의 합병증, 예를 들어, 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들어, 신증, 망막병증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨병 발, 동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료;

- 체중 및/또는 체지방의 감소, 또는 체중 및/또는 체지방 증가의 예방 또는 약화, 또는 체중 및/또는 체지방 감소의 촉진;

- 췌장 베타 세포의 악화 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 감소의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포의 기능의 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 회복;

- 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료;

- 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방;

- 이식 후 새로 발생한 당뇨병(NODAT) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS)의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료;

- 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함한 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증의 예방, 지연 또는 감소;

- 고요산혈증 및 고요산혈증 관련 상태의 치료;

- 신장 결석의 치료 또는 예방;

- 저나트륨혈증의 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 처치를 위한 약제를 제조하기 위한 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따르는 약제학적 조성물의 용도.

청구항 12

제6항, 제7항 또는 제8항, 또는 제9항, 제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 환자가 과체중, 비만, 내장 비만 및 복부 비만으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태들 중 하나 이상을 진단받은 개체인, 방법 또는 용도.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애 및 고혈당증 등으로부터 선택된 하나 이상의 상태를 치료하거나 예방하는 데 적합한, 후술된 바와 같은 SGLT2-억제제 및 인슐린을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0002] 추가로, 본 발명은, SGLT2 억제제 및 인슐린을 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는,

[0003] - 진성 당뇨병의 치료;

[0004] - 인슐린을 사용하는 치료가 요구되는 진성 당뇨병의 치료;

[0005] - 1형 진성 당뇨병의 치료;

[0006] - 저혈당증 위험의 치료, 예방 또는 감소;

[0007] - 진성 당뇨병의 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료;

[0008] - 대사 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료;

[0009] - 혈당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소;

[0010] - 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전;

[0011] - 체중 및/또는 체지방의 감소, 또는 체중 및/또는 체지방 증가의 예방 또는 약화, 또는 체중 및/또는 체지방 감소의 촉진;

[0012] - 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료;

[0013] - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방;

[0014] - 이식 후 새로 발생한 당뇨병(NODAT) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS)의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료;

[0015] - 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함한 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증의 예방, 지연 또는 감소;

[0016] - 고요산혈증 및 고요산혈증 관련 상태의 치료;

[0017] - 신장 결석의 치료 또는 예방;

[0018] - 저나트륨혈증의 치료;

[0019] - 낭포성 섬유증과 관련된 당뇨병의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 처치를 위한 방법에 관한 것이다.

[0020] 또한, 본 발명은 상술 및 후술된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 SGLT2 억제제의 용도에 관한 것이다.

[0021] 또한, 본 발명은 상술 및 후술된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 인슐린의 용도에 관한 것이다.

[0022] 또한, 본 발명은 상술 및 후술된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 본 발명에 따르는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0023] 또한, 본 발명은 상술 및 후술된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0024] 인슐린 의존성 진성 당뇨병 또는 소아 당뇨병이라고도 불리는 1형 진성 당뇨병(1형 당뇨병)은 췌장의 인슐린-생성 베타 세포의 자가 면역 파괴로부터 발생되는 진성 당뇨병 형태이다. 이후의 인슐린 부족은 증가된 혈당 농도 및 증가된 뇨 당 배설을 초래한다. 전형적인 증상은 다뇨증, 조갈증(polydipsia), 다식증 및 체중 감소이다. 1형 당뇨병은 인슐린으로 치료하지 않는다면 치명적일 수 있다. 합병증은 저혈당증 상태와 고혈당증 상태 둘 다와 관련될 수 있다. 심각한 저혈당증은 응급 치료를 요하는 발작 또는 의식 불명의 사건을 초래할 수 있다. 조절되지 않은 고혈당증 및 불충분한 인슐린은 치명적일 수 있는 심각한 케토산증을 초래할 수 있다. 고혈당증 그 자체는 또한 단기적으로는 피로와 시각 장애(visual disturbances)를 초래할 수 있으며, 또한 장기적으로는 눈, 신장 및 관절과 같은 기관에 손상을 초래할 수 있다. 흡입되는 인슐린 및 경구 제형이 임상 실험에 시험되더라도, 피하 주사가 가장 통상적인 인슐린 투여 방법이다. 주사 부위로부터 보다 쉽게 흡수되고, 따라서 피하 주사된 신속한 사람 인슐린보다 더 신속하게 작용하는 초속효성 인슐린(rapid acting insulin) 유사체가 개발되었으며, 이는 식사 후 필요한 인슐린의 볼러스 수준을 공급하려는 것이다. 다른 인슐린 유사체 - 소위 지속형 인슐린(long-acting insulin)(예: 글라진 인슐린, 디터머 인슐린) - 이 유용한데, 이는, 예를 들어, 8 내지 24시간의 기간에 걸쳐 서서히 방출되며, 이는 하루 동안 기본 수준의 인슐린을 공급하려는 것이다.

[0025] 2형 당뇨병은 높은 빈도의 합병증으로 인해 기대 수명의 감소를 초래하는 점차 만연하고 있는 질환이다. 당뇨병-관련 미세혈관 합병증으로 인해, 2형 당뇨병은 현재 산업화된 세계에서 성인-발병 시력 상실, 신부전 및 절단수술의 가장 빈번한 원인이다. 또한, 2형 당뇨병의 존재는 심혈관 질환의 위험이 2배 내지 5배 증가하는 것과 관련이 있다.

[0026] 질환이 장기간 지속된 후, 대부분의 2형 당뇨병 환자들은 경구 요법에서 결국 실패하게 될 것이며, 매일 주사와 1일 수회의 당 측정이 필요한 인슐린 의존성이 될 것이다.

[0027] UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)는 메트포르민, 설포닐우레아 또는 인슐린을 사용한 집중 치료는 통상적인 치료에 비해 제한된 혈당 조절 개선(HbA1c 차이 ~0.9%)만을 제공한다는 것을 입증했다. 또한, 집중 치료를 받은 환자들에서조차 팔의 혈당 조절은 경시적으로 현저하게 악화되었고, 이로 인해 베타-세포 기능이 저하되었다. 그러나, 중요한 것은, 베타-세포 기능의 이러한 저하에도 불구하고, 혈당 집중 치료는 단기간(6년) 미세혈관 이점 및 장기간(15년) 대혈관 이점과 관련되었다는 것이다. 유사한 현상은 또한, 예를 들어, 당뇨병 조절 및 합병증 실험(DCCT)에서 1형 진성 당뇨병 환자에서 입증되었는데, 여기서 6.5년의 연구 동안 통상적인 요법과 집중 요법 그룹 간의 중앙값 HbA1c 차이(~1.9%)는 미세혈관 합병증의 관련 위험성을 상당히 감소시키는 한편, 대혈관 이점은, 예를 들어, EDIC(Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) 연구에 보고된 바와 같이 DCCT 후 11년이라는 것에 주목하고, 또 다른 환자와 비교하여 한 환자에서의 상대적인 HbA1c의 10% 감소는 심혈관 합병증의 경우 0.80의 위험 비율과 관련되었다. 혈당 관리의 이러한 확실한 장기간 효과에도 불구하고, 다수의 2형 당뇨병 또는 1형 당뇨병 환자들은, 부분적으로는 기존의 항고혈당 요법의 장기간 효능에 있어서의 한계, 내약성 및 투약의 불편함 때문에 여전히 부적절하게 치료받고 있다.

[0028] 요법(예를 들어, 1차 또는 2차, 및/또는 단일 또는 (초기 또는 추가) 병용 요법)에 통상적으로 사용되는 경구 항당뇨병 약물로는, 제한 없이, 메트포르민, 설포닐우레아, 티아졸리딘디온, 글리니드 및 α-글루코시다제 억제제가 포함된다.

[0029] 높은 치료 실패 발생율은 2형 당뇨병 또는 1형 당뇨병 환자에서 높은 비율의 장기간 고혈당증-관련 합병증 또는 만성 손상(예를 들어, 당뇨병성 신증, 망막병증 또는 신경병증과 같은 미세혈관 및 대혈관 합병증, 또는 심혈관 합병증 포함)의 주요 원인이다.

[0030] 따라서, 혈당 조절에 관하여, 질환-완화 특성에 관하여, 그리고 심혈관 발병률 및 사망률 감소에 관하여 양호한 효능을 갖는 동시에 개선된 안전성 프로파일을 나타내는, 방법, 약제 및 약제학적 조성물에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 존재한다.

[0031] SGLT2 억제제는 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 치료하거나 개선하기 위해 개발 중인 새로운 부류의 약제를 나타낸다. 종래 기술, 예를 들어 WO 제01/27128호, WO 제03/099836호, WO 제2005/092877호, WO 제2006/034489호, WO 제2006/064033호, WO 제2006/117359호, WO 제2006/117360호, WO 제2007/025943호, WO 제2007/028814호, WO 제2007/031548호, WO 제2007/093610호, WO 제2007/128749호, WO 제2008/049923호, WO 제

2008/055870호, WO 제2008/055940호에는 SGLT2 억제제로서 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체가 기재되어 있다. 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체는 뇨 당 배설의 유도제로서 그리고 당뇨병 치료시 약제로서 제안된다.

[0032] 당의 신장 여과 및 재흡수는 기타의 기전들 중에서 정상 상태 혈장 당 농도에 기여하며, 따라서 항당뇨병 목표로서 작용할 수 있다. 신장의 상피 세포를 통한 여과된 당의 재흡수는 나트륨 구배를 따르는 세관의 미소 융모막에 위치한 나트륨-의존성 당 공동운반체(SGLT)를 통해 진행된다. 발현 패턴 뿐만 아니라 물리-화학적 특성들이 상이한 3종 이상의 SGLT 이소폼이 있다. SGLT2는 전적으로 신장에서 발현되는 반면, SGLT1은 장, 결장, 골격 및 심근과 같은 기타 조직에서도 추가로 발현된다. SGLT3은 운반 기능을 전혀 갖지 않는, 장의 간질 세포에서 당 감지기인 것으로 밝혀졌다. 잠재적으로는, 관련되지만 아직 확인되지 않은 기타 유전자들도 신장 당 재흡수에 추가로 기여할 수 있다. 정상 혈당에서는 당이 신장에서 SGLT에 의해 완전히 재흡수되지만, 신장의 재흡수 용량은 10mM 보다 높은 당 농도에서 포화되어 당뇨(glucosuria)(이후 "진성 당뇨병" 개념)를 유발한다. 이러한 역치 농도는 SGLT2-억제에 의해 감소될 수 있다. SGLT 억제제인 플로리진을 사용한 실험에서, SGLT-억제는 사구체 여액으로부터 혈액 내로의 당의 재흡수를 부분적으로 억제하여 혈당 농도의 감소 및 당뇨를 유발한다는 것이 입증되었다.

[0033] 본 발명의 목적

[0034] 본 발명의 목적은 대사 장애, 특히 진성 당뇨병 및 진성 당뇨병의 합병증을 예방하거나 진행을 서행시키거나 지연시키거나 치료하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

[0035] 본 발명의 또 다른 목적은 1형 진성 당뇨병 환자를 치료하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

[0036] 본 발명의 추가의 목적은 혈당 조절의 개선을 필요로 하는 환자, 특히 1형 또는 2형 진성 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 개선하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

[0037] 본 발명의 또 다른 목적은 환자에서 혈당 조절을 개선하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

[0038] 본 발명의 또 다른 목적은 환자에게 투여된 인슐린 효능 기간을 연장시키기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

[0039] 본 발명의 또 다른 목적은 환자에게 요구되는 인슐린 용량을 감소시키기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

[0040] 본 발명의 또 다른 목적은 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행을 예방하거나 서행시키거나 지연시키기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

[0041] 본 발명의 또 다른 목적은 진성 당뇨병, 특히 1형 진성 당뇨병 또는 2형 진성 당뇨병의 합병증들로 이루어진 그룹으로부터의 상태 또는 장애를 예방하거나 진행을 서행시키거나 지연시키거나 치료하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

[0042] 본 발명의 추가의 목적은 체중의 감소, 또는 체중 증가의 예방 또는 완화를 필요로 하는 환자에서 체중을 감소시키거나, 체중 증가를 예방 또는 완화시키기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

[0043] 본 발명의 또 다른 목적은 약리학적 및/또는 약동학적 및/또는 물리화학적 특성들이 양호 내지 매우 양호한, 대사 장애, 특히 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG) 및/또는 고혈당증의 치료에 높은 효능을 갖는 신규한 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0044] 본 발명의 추가의 목적들은 상기 및 하기의 기재 내용과 실시예에 의해 당업자에게 명백해진다.

발명의 내용

[0045] 발명의 요약

[0046] 놀랍게도 본 발명에 이르러, 본 발명의 범위 내에서 SGLT2 억제제와 인슐린의 병용물이 인슐린 또는 SGLT2 억제제 단독을 사용한 치료에 비해 더 높은 혈당 저하를 초래함을 밝혀냈다. 따라서, 특정 수준의 혈당 기준치를

성취하기 위해, 인슐린 용량은 SGLT2 억제제와 인슐린의 병용물을 사용하여 감소시킬 수 있다. 추가로, 놀랍게도, 인슐린 투여 후의 기간에 SGLT2 억제제를 투여하는 것은 인슐린 단독 투여와 비교하여 혈당 저하를 연장시킴을 밝혀냈다.

[0047] 따라서, SGLT2 억제제와 인슐린의 병용물은 유리하게는 대사 장애를 예방하거나 진행을 서행시키거나 지연시키거나 치료하기 위해, 특히 환자의 혈당 조절을 개선시키기 위해 사용될 수 있다. 이는, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 진성 당뇨병과 인접 질환 상태의 합병증의 치료 및 예방에서의 새로운 치료 가능성을 열어주었다.

[0048] 따라서, 제1 측면에서 본 발명은 하기를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다:

[0049] (a) SGLT2 억제제 및

[0050] (b) 인슐린.

[0051] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, SGLT2 억제제 및 인슐린을, 진성 당뇨병을 치료하는 환자에게, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 진성 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0052] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, SGLT2 억제제 및 인슐린을, 인슐린을 사용하는 치료가 요구되는 진성 당뇨병을 치료하는 환자에게, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 인슐린을 사용하는 치료가 요구되는 진성 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0053] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, SGLT2 억제제 및 인슐린을, 1형 진성 당뇨병을 치료하는 환자에게, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 1형 진성 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0054] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, SGLT2 억제제 및 인슐린을, 저혈당증 위험을 치료, 예방 또는 감소시키는 환자에게, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 저혈당증 위험을 치료하거나 예방하거나 감소시키는 방법을 제공한다.

[0055] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, SGLT2 억제제 및 인슐린을, 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들어, 신증, 망막병증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨발, 동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 진성 당뇨병의 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에게, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들어, 신증, 망막병증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨발, 동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 당뇨병의 합병증들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애를 예방하거나 진행을 서행시키거나 지연시키거나 치료하는 방법이 제공된다. 특히, 과관류, 단백뇨 및 알부민뇨와 같은 당뇨병성 신증의 하나 이상의 측면이 치료될 수 있거나, 이들의 진행이 서행될 수 있거나, 이들의 발병이 지연 또는 예방될 수 있다. "조직 허혈"이란 용어는 특히 당뇨병성 대혈관증, 당뇨병성 미세혈관증, 상처 치유 장애 및 당뇨병성 궤양을 포함한다. "미세혈관 및 대혈관 질환" 및 "미세혈관 및 대혈관 합병증"이란 용어들은 본 출원에서 상호교환하여 사용된다.

[0056] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, SGLT2 억제제 및 인슐린을, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 대사 증후군, 임신성 당뇨병 및 낭포성 섬유증과 관련된 당뇨병으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에게, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 대사 증후군, 임신성 당뇨병 및 낭포성 섬유증과 관련된 당뇨병으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애를 예방하거나 진행을 서행시키거나 지연시키거나 치료하는 방법을 제공한다.

[0057] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, SGLT2 억제제 및 인슐린을, 혈당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소를 필요로 하는 환자에게, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 혈당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법을 제공한다.

[0058] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 또한, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군에 관련된 질환 또는 상태에 관한 매우 유익한 질환-개선 특성들을 가질 수 있다.

[0059] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, SGLT2 억제제 및 인슐린을, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전을 필요로 하는 환자에게, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행을 예방하거나 서행시키거나 지연시키거나 역전시키는 방법을 제공한다.

[0060] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 사용함으로써, 혈당 조절의 개선을 필요로 하는 환자에서 혈당 조절의 개선이 수득될 수 있고, 또한 증가된 혈당 수준과 관련되거나 이에 의해 유발된 상태 및/또는 질환이 치료될 수 있다.

[0061] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 투여에 의해 그리고 SGLT2 억제제의 활성으로 인해, 과잉 혈당 수준이 지방과 같은 불용성 저장 형태로 전환되지 않고 환자의 뇨를 통해 배설된다. SGLT2 억제제를 사용한 동물 모델에서, 지방 손실은 관찰된 체중 손실의 대부분의 원인이 되지만, 체내의 수분 또는 단백질 함량의 어떠한 현저한 변화도 관찰되지 않는다. 따라서, 체중 증가가 없거나 덜하거나, 심지어 체중 감소가 일어난다.

[0062] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, SGLT2 억제제 및 인슐린을, 체중 및/또는 체지방의 감소, 체중 및/또는 체지방 증가의 예방 또는 약화, 또는 체중 및/또는 체지방 감소의 촉진을 필요로 하는 환자에게, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 체중 및/또는 체지방을 감소시키거나, 체중 및/또는 체지방 증가를 예방 또는 약화시키거나, 체중 및/또는 체지방 감소를 촉진시키는 방법이 제공된다.

[0063] 본 발명에 따르는 병용물 또는 약제학적 조성물의 투여에 의해 이소성 지방, 특히 간의 이소성 지방의 이상 축적이 감소되거나 억제될 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, SGLT2 억제제 및 인슐린을, 이소성 지방, 특히 간의 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에게, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 이소성 지방, 특히 간의 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방하거나 서행시키거나 지연시키거나 치료하는 방법이 제공된다. 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태는 특히, 일반 지방간, 비-알코올성 지방간(NAFL), 비-알코올성 지방간염(NASH), 과영양-유도된 지방간, 당뇨병성 지방간, 알코올-유도된 지방간 또는 독성 지방간으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0064] 이의 결과로서, 본 발명의 또 다른 측면은, SGLT2 억제제 및 인슐린을, 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선시키고/시키거나, 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다.

[0065] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, SGLT2 억제제 및 인슐린을, 이식 후 새로 발생한 당뇨병(NODAT) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS)의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에게,예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 이식 후 새로 발생한 당뇨병(NODAT) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS)을 예방하거나 진행을 서행시키거나 지연시키거나 치료하는 방법이 제공된다.

[0066] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, SGLT2 억제제 및 인슐린을, 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함한 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증의 예방, 지연 또는 감소를 필요로 하는 환자에게, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함한 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증을 예방하거나 지연시키거나 감소시키는 방법이 제공된다.

[0067] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, SGLT2 억제제 및 인슐린을, 낭포성 섬유증과 관련된 당뇨병의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에게, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 낭포성 섬유증과 관련된 당뇨병을 예방하거나 진행을 서행시키거나 지연시키거나 치료하는 방법이 제공된다.

[0068] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 환자에서의 혈청 총 요산염 수준의 감소를 촉진시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, SGLT2 억제제 및 인슐린을, 고요산혈증 및 고요산혈증-관련 상태, 예를 들어, 통풍, 고혈압 및 신부전을 치료하는 방법을 필요로 하는 환자에게, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 고요산혈증 및 고요산혈증-관련 상태, 예를 들어 통풍, 고혈압 및 신부전을 치료하는 방법이 제공된다.

[0069] 약제학적 조성물의 투여는 당의 뇨 배설을 증가시킨다. 삼투적 배설 및 수분 배출의 이러한 증가 및 요산염 수준의 저하는 신장 결석의 치료 또는 예방에 유익하다. 따라서, 본 발명의 추가의 측면에서는 SGLT2 억제제 및 인슐린을, 신장 결석의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 신장 결석을 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다.

[0070] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, SGLT2 억제제 및 인슐린을, 저나트륨혈증, 수분 저류(water retention) 및 수독증 치료를 필요로 하는 환자에게, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 저나트륨혈증, 수분 저류 및 수독증을 치료하는 방법이 제공된다. 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 투여에 의해, 이들 질환 및 장애와 관련된 수분 저류 및 전해질 불균형을 역전시키도록 신장에 작용함으로써 저나트륨혈증, 수분 저류 및 수독증의 영향을 역전시킬 수 있다.

[0071] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, SGLT2 억제제를 인슐린과 함께, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는,

[0072] - 진성 당뇨병의 치료;

[0073] - 인슐린을 사용하는 치료가 요구되는 진성 당뇨병의 치료;

[0074] - 1형 진성 당뇨병의 치료;

[0075] - 저혈당증 위험의 치료, 예방 또는 감소;

[0076] - 진성 당뇨병의 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료:

[0077] - 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 대사 증후군 및 임신성 당뇨병으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료;

[0078] - 혈당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소;

[0079] - 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전;

[0080] - 진성 당뇨병의 합병증, 예를 들어, 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들어, 신증, 망막병증, 신경병증, 조직 허혈, 동맥경화증, 심근 경색증, 뇌졸중 및 말초 동맥 폐쇄성 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료;

[0081] - 체중 및/또는 체지방의 감소, 또는 체중 및/또는 체지방 증가의 예방 또는 약화, 또는 체중 및/또는 체지방 감소의 촉진;

[0082] - 이소성 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료;

[0083] - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방;

[0084] - 이식 후 새로 발생한 당뇨병(NODAT) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS)의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료;

[0085] - 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망을 포함한 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증의 예방, 지연 또는 감소;

[0086] - 낭포성 섬유증과 관련된 당뇨병의 치료;

[0087] - 고요산혈증 및 고요산혈증 관련 상태의 치료;

[0088] - 신장 결석의 치료 또는 예방;

[0089] - 저나트륨혈증의 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 처치를 위한 약제를 제조하기 위한 SGLT2의 용도가 제공된다.

[0090] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 인슐린을 SGLT2 억제제와 함께, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는,

[0091] - 진성 당뇨병의 치료;

[0092] - 인슐린을 사용하는 치료가 요구되는 진성 당뇨병의 치료;

[0093] - 1형 진성 당뇨병의 치료;

[0094] - 저혈당증 위험의 치료, 예방 또는 감소;

[0095] - 진성 당뇨병의 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료:

[0096] - 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료;

[0097] - 혈당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소;

[0098] - 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전;

[0099] - 진성 당뇨병의 합병증, 예를 들어, 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들어, 신증, 망막병증, 신경병증, 조직 허혈, 동맥경화증, 심근 경색증, 뇌졸중 및 말초 동맥 폐쇄성 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료;

[0100] - 체중 및/또는 체지방의 감소, 또는 체중 및/또는 체지방 증가의 예방 또는 약화, 또는 체중 및/또는 체지방 감소의 촉진;

[0101] - 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료; 또는

[0102] - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 상기 처치를 위한 약제를 제조하기 위한 인슐린의 용도가 제공된다.

[0103] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상술 및 후술된 바와 같은 치료 및 예방 방법을 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 용도가 제공된다.

[0104] 정의

[0105] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 "활성 성분"이란 용어는 본 발명에 따른 SGLT2 억제제 및/또는 지속성 인슐린(long acting insulin)을 의미한다.

[0106] 사람 환자의 "체질량 지수" 또는 "BMI"란 용어는 체중(단위: kg)을 키(단위: m)의 제곱으로 나눈 것으로 정의되며, BMI는 kg/m^2의 단위를 갖는다.

[0107] "과체중"이란 용어는 개체의 BMI가 25kg/m^2 이상 및 30kg/m^2 미만인 상태로서 정의된다. "과체중" 및 "비만 전단계"란 용어들은 상호교환하여 사용된다.

[0108] "비만"이란 용어는 개체의 BMI가 30kg/m^2 이상인 상태로서 정의된다. WHO 정의에 따르면, 비만이란 용어는 다음과 같이 분류될 수 있다: "I종 비만"이란 용어는 BMI가 30kg/m^2 이상 35kg/m^2 미만인 상태이고; "II종 비만"이란 용어는 BMI가 35kg/m^2 이상 40kg/m^2 미만인 상태이며; "III종 비만"이란 용어는 BMI가 40kg/m^2 이상인 상태이다.

[0109] "내장 비만"이란 용어는 허리 둘레 대 엉덩이 둘레의 비율이 남성의 경우 1.0 이상이고, 여성의 경우 0.8 이상으로 측정된 상태로서 정의된다. 이는 인슐린 저항성 및 당뇨병 전단계의 진행에 대한 위험을 나타낸다.

[0110] "복부 비만"이란 용어는 일반적으로 허리 둘레가 남성의 경우 > 40인치 또는 102㎝이고, 여성의 경우 > 35인치 또는 94㎝인 상태로서 정의된다. 일본 민족 또는 일본 환자에 대해, 복부 비만은 허리 둘레가 남성의 경우 ≥ 85㎝, 여성의 경우 ≥ 90㎝로서 정의될 수 있다(참조예: 일본 대사 증후군 진단에 대한 연구 위원회).

[0111] "정상 혈당"이란 용어는 피검자의 공복 혈당 농도가 정상 범위 내인 70㎎/㎗(3.89㎜ol/ℓ) 초과 및 100㎎/㎗(5.6㎜ol/ℓ) 미만인 상태로서 정의된다. "공복"이란 용어는 의학적 용어로서 통상의 의미를 갖는다.

[0112] "고혈당증"이란 용어는 피검자의 공복 혈당 농도가 정상 범위를 넘는, 100㎎/㎗(5.6㎜ol/ℓ)를 초과하는 상태로

서 정의된다. "공복"이란 용어는 의학적 용어로서 통상의 의미를 갖는다.

[0113] "저혈당증"이란 용어는 피검자의 혈당 농도가 정상 범위 미만, 특히 70㎎/㏈(3.89㎜ol/ℓ) 미만 또는 심지어 60 ㎎/㏈ 미만인 상태로서 정의된다.

[0114] "식후 고혈당증"이란 용어는 피검자의 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도가 200㎎/㏈(11.1㎜ol/ℓ)를 초과하는 상태로서 정의된다.

[0115] "공복 혈당 장애" 또는 "IFG"란 용어는 피검자의 공복 혈당 농도 또는 공복 혈청 당 농도가 100 내지 125㎎/㏈ (즉, 5.6 내지 6.9㎜ol/ℓ), 특히 110㎎/㏈ 초과 및 126㎎/㏈(7.00㎜ol/ℓ) 미만인 상태로서 정의된다. "정상 공복 당"을 갖는 피검자는 공복 당 농도가 100㎎/㏈ 미만, 즉 5.6㎜ol/ℓ 미만이다.

[0116] "내당능 장애" 또는 "IGT"란 용어는 피검자의 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도가 140㎎/㏈(7.8㎜ol/ℓ) 초과 및 200㎎/㏈(11.11㎜ol/ℓ) 미만인 상태로서 정의된다. 이상 내당능, 즉 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도는, 절식 후 당 75g을 섭취한 지 2시간 후의 혈장 1㏈당 당(㎎)의 혈당 수준으로서 측정될 수 있다. "정상 내당능"을 가진 피검자는 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도가 140㎎/㏈(7.8㎜ol/ℓ) 미만이다.

[0117] "고인슐린혈증"이란 용어는 정상 혈당이거나 정상 혈당이 아닌 인슐린 저항성을 갖는 피검자의 공복 또는 식후 혈청 또는 혈장 인슐린 농도가, 허리 둘레 대 엉덩이 둘레의 비율이 < 1.0(남성의 경우) 또는 < 0.8(여성의 경우)인 인슐린 저항성이 없는 정상의 마른 개체의 것보다 더 높은 상태로서 정의된다.

[0118] "인슐린 감작", "인슐린 저항성 개선" 또는 "인슐린 저항성 감소"란 용어들은 동의어이며, 상호교환하여 사용된다.

[0119] "인슐린 저항성"이란 용어는 정상 혈당 상태를 유지하기 위해 당 부하에 대한 정상 반응을 초과하는 순환 인슐린 수준이 요구되는 상태로서 정의된다[참조: Ford ES, et al. JAMA. (2002) 287:356-9]. 인슐린 저항성의 측정 방법은 정상 혈당-고인슐린혈증 클램프 시험이다. 인슐린 대 당의 비율은 복합 인슐린-당 주입 기술의 영역 내에서 측정된다. 당 흡수가 조사된 배경 모집단의 25 백분위수 미만인 경우 인슐린 저항성인 것으로 나타난다(WHO 정의). 클램프 시험보다 덜 힘든 것으로서, 정맥내 내당 시험 동안, 혈중 인슐린 및 당 농도를 고정된 시간 간격에서 측정하고 이로부터 인슐린 저항성을 산출하는, 이른바 최소 모델이 있다. 이 방법으로, 간의 인슐린 저항성과 말초 인슐린 저항성을 구별하는 것은 가능하지 않다.

[0120] 추가로, 인슐린 저항성, 인슐린 저항성을 갖는 환자의 요법에 대한 반응, 인슐린 감수성 및 고인슐린혈증은 인슐린 저항성의 신뢰성 있는 지표인 "인슐린 저항성에 대한 항상성 모델 검정(HOMA-IR)" 스코어를 검정하여 정량할 수 있다(참조: Katsuki A, et al. Diabetes Care 2001; 24: 362-5). 인슐린 감수성에 대한 HOMA-지수 측정 방법(참조: Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19), 비손상 프로인슐린 대 인슐린의 비율 측정 방법[참조: Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459] 및 정상 혈당 클램프 연구를 추가로 참조한다. 또한, 혈장 아디포넥틴 수준이 인슐린 감수성의 잠재적 대체물로서 모니터링될 수 있다. 항상성 검정 모델(HOMA)-IR 스코어에 의한 인슐린 저항성의 평가는 다음의 식으로 산출된다(참조: Galvin P, et al. Diabet Med 1992;9:921-8):

[0121] HOMA-IR = [공복 혈청 인슐린(μU/㎖)] × [공복 혈장 당(㎜ol/ℓ)/22.5]

[0122] 일반적으로, 인슐린 저항성을 평가하는 매일의 임상 실습에서는 기타의 파라미터들이 사용된다. 바람직하게는, 예를 들어, 환자의 트리글리세라이드 농도가 사용되는데, 증가된 트리글리세라이드 수준이 인슐린 저항성의 존재와 상당히 연관되어 있기 때문이다.

[0123] IGT 또는 IFG 또는 2형 당뇨병의 진행 소인이 있는 환자는 고인슐린혈증이 있는 정상 혈당의 환자이며, 정의에 의하자면, 인슐린 저항성이다. 인슐린 저항성을 갖는 전형적 환자는 일반적으로 과체중 또는 비만이지만, 이는 반드시 그런 것은 아니다. 인슐린 저항성이 검측될 수 있는 경우, 이는 특히 당뇨병 전단계의 존재에 대한 강력한 지표이다. 따라서, 당 항상성을 유지하기 위해, 건강한 사람보다 2 내지 3배 더 높은 내인성 인슐린을 생성할 수 있으며, 이는 어떠한 임상적 증상도 나타내지 않는다.

[0124] 췌장 베타 세포의 기능을 검사하는 방법들은 인슐린 감수성, 고인슐린혈증 또는 인슐린 저항성에 관한 상기 방법들과 유사하다: 베타 세포 기능의 개선은, 예를 들어, 베타 세포 기능에 대한 HOMA-지수(참조: Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19), 비손상 프로인슐린 대 인슐린 비(참조: Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459), 경구 내당 시험 또는 식사 내성 시험 후의 인슐린/C-펩타이드 분비를 측정하거나, 빈번하게 샘플링된 정맥내 내당 시험 후 고혈당 클램프 연구 및/또는 최소 모델링을 사용하여 측정할 수 있다(참조:

Stumvoll et al., Eur J Clin Invest 2001, 31: 380-81).

[0125] "당뇨병 전단계"란 용어는 개체가 2형 당뇨병의 진행을 일으키기 쉬운 상태이다. 당뇨병 전단계는 내당능 장애의 정의를 상한의 정상 범위 100㎎/㎗ 이상의 공복 혈당(참조: J. B. Meigs, et al. Diabetes 2003; 52:1475-1484) 및 공복 고인슐린혈증(상승된 혈장 인슐린 농도)을 갖는 개체를 포함하는 것으로 확장시킨다. 당뇨병 전단계를 심각한 건강 위협으로서 확인하기 위한 과학적이고 의학적인 기준은 미국 당뇨병 협회와 국립 당뇨병 및 소화계 및 신장 질환 기구가 공동으로 발행한 "2형 당뇨병의 예방 또는 지연"이라는 제목의 의견 진술서에 정리되어 있다(참조: Diabetes Care 2002; 25:742-749).

[0126] 인슐린 저항성을 갖기 쉬운 개체는 다음 특성들 중 2개 이상을 갖는 개체들이다: 1) 과체중 또는 비만, 2) 고혈압, 3) 고지혈증, 4) IGT 또는 IFG 또는 2형 당뇨병을 진단받은 1인 이상의 1차 친족. 인슐린 저항성은 HOMA-IR 스코어를 계산하여 이들 개체에서 확인할 수 있다. 본 발명의 목적상, 인슐린 저항성은 개체의 HOMA-IR 스코어가 > 4.0이거나 HOMA-IR 스코어가 당 및 인슐린 분석의 실험실 수행에 대해 정의된 바와 같은 정상 범위의 상한치를 초과하는 임상적 상태로서 정의된다.

[0127] "1형 당뇨병"이란 용어는, 췌장 베타 세포 또는 인슐린에 대한 자가 면역의 존재하에, 피검자의 공복 혈당 또는 혈청 당 농도가 125㎎/㎗(6.94㎜ol/ℓ)를 초과하는 상태로서 정의된다. 내당 시험을 수행하는 경우, 췌장 베타 세포 또는 인슐린에 대한 자가 면역의 존재하에, 당뇨병의 혈당 수준은 비어 있는 위에 당 75g을 섭취한 지 2시간 후 혈장 1㎗당 당 200㎎(11.1㎜ol/ℓ)을 초과할 것이다. 내당 시험에서 절식한 지 10 내지 12시간 후 환자에게 당 75g을 경구 투여하고, 당을 섭취하기 직전 및 이를 섭취한 지 1시간 및 2시간 후에 혈당 수준을 기록한다. 췌장 베타 세포에 대한 자가 면역의 존재는, 췌장 생검 또는 영상을 통해 발견된 바와 같이 순환하는 섬 세포(islet cell) 자가항체["1A형 진성 당뇨병"], 즉 GAD65 [글루탐산 디카복실라제-65], ICA [섬-세포 세포질], IA-2 [티로신 포스파타아제 형 단백질 IA-2의 세포질 내의 영역], ZnT8 [아연-운반체-8] 또는 항인슐린; 또는 통상적인 순환 자가항체 부재하의 자가면역의 다른 징후 [1B형 당뇨병] 중 적어도 하나의 발견에 의해 관찰될 수 있다. 통상적으로, 유전적 소인이 존재(예: HLA, INS VNTR 및 PTPN22)하지만, 이는 반드시 그런 것은 아니다.

[0128] "2형 당뇨병"이란 용어는 피검자의 공복 혈당 또는 혈청 당 농도가 125㎎/㎗(6.94㎜ol/ℓ)를 초과하는 상태로서 정의된다. 혈당 수치의 측정은 관례적인 의학적 분석의 표준 과정이다. 내당 시험을 수행하는 경우, 당뇨병의 혈당 수준은 비어 있는 위에 당 75g을 섭취한 지 2시간 후 혈장 1㎗당 당 200㎎(11.1㎜ol/ℓ)을 초과할 것이다. 내당 시험에서는 절식한 지 10 내지 12시간 후 환자에게 당 75g을 경구 투여하고, 당을 섭취하기 직전 및 이를 섭취한 지 1시간 및 2시간 후에 혈당 수준을 기록한다. 건강한 피검자에서, 당을 섭취하기 전의 혈당 수준은 혈장 1㎗당 60㎎ 내지 110㎎이고, 당을 섭취한 지 1시간 후에는 1㎗당 200㎎ 미만이며, 2시간 후에는 1㎗당 140㎎ 미만이다. 2시간 후의 값이 140 내지 200㎎인 경우, 이는 이상 내당능으로 간주된다.

[0129] "후기 단계 2형 진성 당뇨병"이란 용어는 2차 약물 부전, 인슐린 요법에 대한 징후 및 미세혈관 및 대혈관 합병증, 예를 들어, 당뇨병성 신증, 또는 관동맥 심장 질환(CHD)으로 진행을 갖는 환자들을 포함한다.

[0130] "HbA1c"란 용어는 헤모글로빈 B 쇄의 비-효소적 당화(glycation) 생성물을 나타낸다. 이의 측정은 당업자에게 익히 공지되어 있다. 진성 당뇨병 치료의 모니터링시, HbA1c 값은 매우 중요하다. 이의 생성은 혈당 수준 및 적혈구 수명에 본질적으로 의존하기 때문에, "혈당 기억(blood sugar memory)"의 감각에서 HbA1c는 4 내지 6주 전의 평균 혈당 수준을 반영한다. HbA1c 값이 집중적인 당뇨병 치료에 의해 일관되게 잘 조절(즉, 시료에서 총 헤모글로빈의 < 6.5%)된 당뇨병 환자는 당뇨병성 미세혈관병증으로부터 훨씬 잘 보호된다. 예를 들어, 메트포르민 자체는 당뇨병 환자에서 1.0 내지 1.5% 정도의 HbA1c 값의 평균 개선을 달성한다. 이러한 HbA1C 값의 감소는 HbA1c의 원하는 목표 범위 < 6.5%, 바람직하게는 < 6%를 달성하기 위한 모든 당뇨병 환자에게 충분하지 않다.

[0131] 본 발명의 범위 내에서 "불충분한 혈당 조절" 또는 "부적절한 혈당 조절"이란 용어는 환자의 HbA1c 값이 6.5% 초과, 특히 7.0% 초과, 더욱 구체적으로는 7.5% 초과, 특히 8% 초과인 상태를 의미한다.

[0132] "X 증후군"(대사 장애의 문맥에서 사용된 경우)이라고도 불리우고 "이상대사 증후군"이라고도 불리우는 "대사 증후군"은 인슐린 저항성인 기본 특성을 갖는 증후군 복합체이다(참조: Laaksonen DE, et al. Am J Epidemiol 2002;156:1070-7). ATP III/NCEP 가이드라인[참조: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA: Journal of the American Medical

Association (2001) 285:2486-2497]에 따르면, 대사 증후군의 진단은 다음 위험 인자들 중의 3개 이상이 나타날 경우에 판단된다:

[0133] 1. 허리 둘레가 남성의 경우 > 40인치 또는 102㎝이고, 여성의 경우 > 35인치 또는 94㎝로서 정의되는 복부 비만; 또는 일본 민족 또는 일본 환자에 대해 허리 둘레가 남성의 경우 ≥ 85㎝이고, 여성의 경우 ≥ 90㎝로서 정의되는 복부 비만;

[0134] 2. 트리글리세라이드: ≥ 150㎎/㎗

[0135] 3. HDL-콜레스테롤 < 40㎎/㎗(남성)

[0136] 4. 혈압 ≥ 130/85㎜Hg(SBP ≥ 130 또는 DBP ≥ 85)

[0137] 5. 공복 혈당 ≥ 100㎎/㎗

[0138] NCEP 정의는 승인되었다[참조: Laaksonen DE, et al. Am J Epidemiol. (2002) 156:1070-7]. 혈중 트리글리세라이드 및 HDL 콜레스테롤은 또한 의학 분석의 표준 방법에 의해 측정될 수 있으며, 이는, 예를 들어, 문헌[참조: Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000]에 기술되어 있다.

[0139] 통상적으로 사용되는 정의에 따르면, 고혈압은 수축기 혈압(SBP)이 140㎜Hg 값을 초과하고 확장기 혈압(DBP)이 90㎜Hg 값을 초과하는 경우에 진단된다. 환자가 현증 당뇨병을 앓고 있는 경우, 수축기 혈압을 130㎜Hg 이하의 수준으로 감소시키고 확장기 혈압을 80㎜Hg 이하로 감소시키는 것이 현재 권장된다.

[0140] NODAT(이식 후 새로 발생한 당뇨병) 및 PTMS(이식 후 대사 증후군)의 정의는 2형 당뇨병에 대한 미국 당뇨병 협회 진단 기준의 정의와, 대사 증후군에 대한 국제 당뇨병 연맹(IDF) 및 미국 심장 협회/국립 심장, 폐 및 혈액 연구소의 정의에 긴밀하게 따른다. NODAT 및/또는 PTMS는 미세혈관 및 대혈관 질환 및 사건, 이식 거부, 감염 및 사망의 위험 증가와 관련된다. 이식시 고령의 나이, 남성, 이식전 체질량 지수, 이식전 당뇨병 및 면역억제를 포함한 다수의 예측 변수들이 NODAT 및/또는 PTMS에 관련된 잠재적 위험 인자들로서 확인되었다.

[0141] "임신성 당뇨병"(임신중 당뇨병)이란 용어는 임신 동안 진행되고 일반적으로 출산 직후 다시 중단되는 당뇨병 형태를 나타낸다. 임신성 당뇨병은 임신 24주 내지 28주째에 수행되는 스크리닝 시험에 의해 진단된다. 이는 일반적으로 당 용액 50g을 투여한 지 1시간 후에 혈당 수준을 측정하는 간단한 시험이다. 이 1시간째의 수준이 140㎎/㎗ 초과인 경우, 임신성 당뇨병이 의심된다. 최종 확진은, 예를 들어, 당 75g을 사용한 표준 내당 시험에 의해 수득할 수 있다.

[0142] "고요산혈증"이란 용어는 혈청 총 요산염 수준이 높은 상태를 나타낸다. 미국 의학 협회에 의하면, 사람의 혈액에서, 3.6㎎/㎗(약 214㎛㏖/ℓ) 내지 8.3㎎/㎗(약 494㎛㏖/ℓ)의 요산 농도가 정상으로 간주된다. 높은 혈청 총 요산염 수준 또는 고요산혈증은 다수의 병폐와 종종 관련된다. 예를 들어, 높은 혈청 총 요산염 수준은 통풍으로 공지된 일종의 관절염을 유발할 수 있다. 통풍은 혈류 중의 총 요산염 수준의 상승된 농도로 인해 관절, 힘줄 및 주변 조직의 관절 연골 상에 요산일나트륨 또는 요산 결정이 축적됨으로써 발생하는 상태이다. 이들 조직들 상에 요산염 또는 요산이 축적되면 이들 조직들의 염증 반응이 유발된다. 뇨에서의 요산 포화 수준은 신장에서 요산 또는 요산염이 결정화될 때 신장 결석 형성을 초래할 수 있다. 또한, 높은 혈청 총 요산염 수준은 심혈관 질환 및 고혈압을 포함한 소위 대사 증후군과 종종 관련된다.

[0143] "저나트륨혈증"이란 용어는 혈장 나트륨이 135㎜ℓ/ℓ 수준 이하로 떨어졌을 때 인식되는, 나트륨 결핍을 갖거나 갖지 않는 수분의 양성 균형 상태를 나타낸다. 저나트륨혈증은 물을 과다섭취한 개체에서 독자적으로 발생할 수 있는 상태이지만, 더욱 흔한 저나트륨혈증은 수분 배설의 감소를 초래하는 약물치료 또는 기타 근원적인 의학적 상태의 합병증이다. 저나트륨혈증은 세포외 유체의 정상 장력이 과도한 물의 보유로 인해 안전 한계 미만으로 떨어질 때 일어나는 수독증을 유발할 수 있다. 수독증은 잠재적으로 뇌 기능에서의 치명적 교란이다. 수독증의 전형적 증상으로는 메스꺼움, 구토, 두통 및 불쾌감이 포함된다.

[0144] 본 발명의 범위 내에서 "SGLT2 억제제"란 용어는 나트륨-당 운반체 2(SGLT2), 특히 사람 SGLT2에 대해 억제 효과를 나타내는 화합물, 특히 글루코피라노실-유도체, 즉 글루코피라노실-잔기를 갖는 화합물에 관한 것이다. IC50으로 측정된 hSGLT2에 대한 억제 효과는 바람직하게는 1,000nM 이하, 더욱 바람직하게는 100nM 이하, 가장 바람직하게는 50nM 이하이다. SGLT2 억제제의 IC50 값은 일반적으로 0.01nM 초과, 또는 심지어 0.1nM 이상이다. HSGLT2에 대한 억제 효과는 문헌에 공지된 방법들에 의해, 특히 출원 WO 제2005/092877호 또는 WO 제2007/093610호(23/24페이지)에 기술된 바와 같이 측정될 수 있으며, 이의 전문은 본원에 참조로 인용된다.

"SGLT2 억제제"란 용어는 또한 각각의 결정 형태들을 포함하는, 임의의 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 수화물 및 용매화물을 포함한다.

[0145] 본 발명의 범위 내에서 "인슐린"이라는 용어는, 특히 사람의 요법에 사용된 바와 같이 환자, 특히 사람의 요법에 사용되는 인슐린 및 인슐린 유사체에 관한 것으로, 이에는 변형된 방출 프로파일을 갖는 이의 제형을 포함한 정상 인슐린, 사람 인슐린, 인슐린 유도체, 아연 인슐린 및 인슐린 유사체가 포함된다. 본 발명의 범위 내에서 "인슐린"이라는 용어는 다음 종류의 인슐린을 포함한다:

[0146] - 초속효성 인슐린,

[0147] - 속효성 인슐린(short-acting insulin),

[0148] - 중간형 인슐린(intermediate-acting insulin),

[0149] - 지속성 인슐린,

[0150] 및 이들의 혼합물, 예를 들어, 지속성 인슐린을 사용한 속효성 또는 초속효성 인슐린의 혼합물.

[0151] 본 발명의 범위 내에서 "인슐린"이라는 용어는 주사를 통해, 펌프를 포함한 주입을 통해, 흡입을 통해, 경구를 통해, 경피를 통해 또는 다른 투여 경로를 통해 환자에게 투여되는 인슐린을 포함한다.

[0152] "치료" 및 "치료하는"이란 용어들은 이미 상기 상태로 진행된, 특히 현증 형태(manifest form)로 진행된 환자의 치료학적 처치를 포함한다. 치료학적 처치는 특정 징후의 증상을 경감시키기 위한 증상적 치료, 또는 징후의 상태를 역전시키거나 부분적으로 역전시키기 위한 또는 질환의 진행을 중단시키거나 서행시키기 위한 임시 치료일 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물 및 방법은, 예를 들어, 일정 기간에 걸친 치료학적 처치로서 뿐만 아니라 만성적 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0153] "예방적 치료", "방지 치료" 및 "예방"이란 용어들은 상호교환하여 사용되며, 상기 언급된 상태로 진행될 위험이 있는 환자를 치료하여 상기 위험을 감소시키는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0154] 도 1은 SGLT2 억제제, 인슐린 글라진 및 이들의 병용물의 투여 후의 래트에서의 혈당 라인을 도시한다.

도 2는 낮은 용량의 인슐린 글라진, 높은 용량의 인슐린 글라진 및 SGLT2 억제제와 낮은 용량의 인슐린 글라진의 병용물 투여 후의 래트에서의 혈당 라인을 도시한다.

도 3은 인슐린 글라진의 투여 120분 후의, 그리고 SGLT2 억제제의 동시 투여 120분 후의 래트에서의 혈당 라인을 도시한다.

도 4는 인슐린-방출 스틱 이식 후, 그리고 SGLT2 억제제 단독 투여 후에 이식체에 더하여 체지방 부분에 미치는 영향을 도시한다.

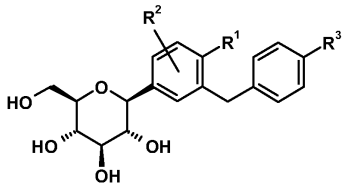
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0155] 상세한 설명

[0156] 본 발명에 따른 측면들, 특히 약제학적 조성물, 방법 및 용도는 SGLT2 억제제 및 인슐린에 관한 것이다. 본 발명에 따른 방법 및 용도에서, 제3의 항당뇨병 제제는 임의로 투여될 수 있는데, 즉 SGLT2 억제제 및 인슐린은, 제3의 항당뇨병 제제 없이 또는 제3의 항당뇨병 제제와 함께 병용 투여된다.

[0157] 바람직하게는, SGLT2 억제제는 다파글리플로진, 카나글리플로진, 아티글리플로진, 이프라글리플로진, 토포글리플로진, 레모글리플로진, 세르글리플로진 및 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 상기 언급된 SGLT2 억제제들 중 하나의 프로드럭으로 이루어진 G1 그룹으로부터 선택된다.

[0158] 화학식 I

[0159] 

[0160] 상기 화학식 I에서,

[0161] R^1은 Cl, 메틸 또는 시아노를 나타내고;

[0162] R^2는 H, 메틸, 메톡시 또는 하이드록시를 나타내고;

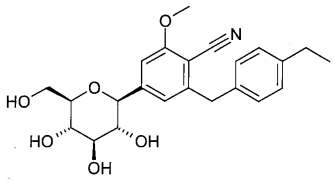
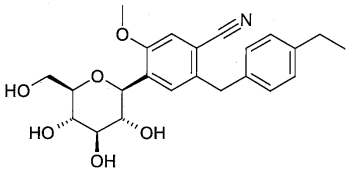
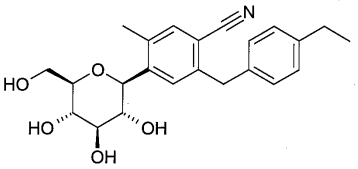
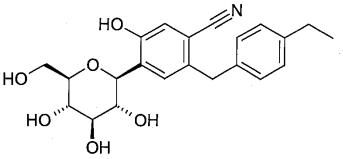
[0163] R^3은 에틸, 사이클로프로필, 에티닐, 에톡시, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.

[0164] 화학식 I의 화합물 및 이들의 합성 방법은, 예를 들어, 다음의 특허 출원들에 기술되어 있다: WO 제2005/092877호, WO 제2006/117360호, WO 제2006/117359호, WO 제2006/120208호, WO 제2006/064033호, WO 제2007/031548호, WO 제2007/093610호, WO 제2008/020011호, WO 제2008/055870호.

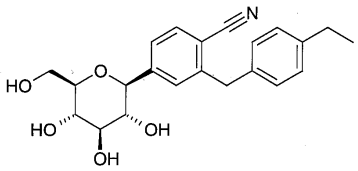
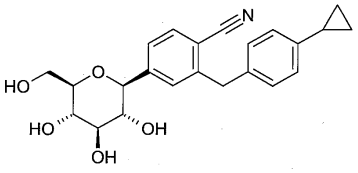
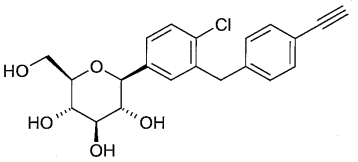
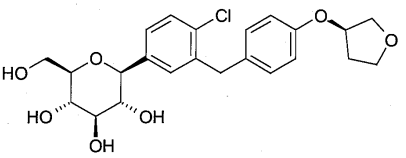
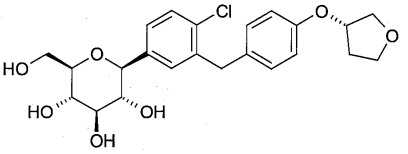
[0165] 상기 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체에서, 다음의 치환체 정의가 바람직하다.

[0166] 바람직하게는, R^1은 클로로 또는 시아노, 특히 클로로를 나타낸다. 바람직하게는, R^2는 H를 나타낸다. 바람직하게는, R^3은 에틸, 사이클로프로필, 에티닐, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다. 더욱 바람직하게는, R^3은 사이클로프로필, 에티닐, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다. 가장 바람직하게는, R^3은 에티닐, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.

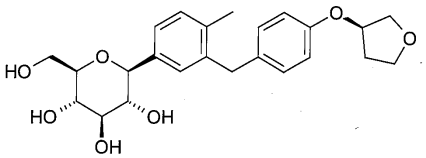
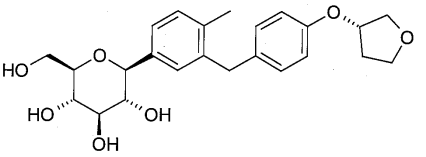
[0167] 화학식 I의 바람직한 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체는 화합물(I.1) 내지 (I.11)의 그룹으로부터 선택된다:

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

[0168]

	2-(4-에틸벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-5-하이드록시-벤조니트릴,
(I.5)	 2-(4-에틸-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤조니트릴,
(I.6)	 2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β -D-글루코피라노스-1-일)-벤조니트릴,
(I.7)	 1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-(4-에티닐-벤질)-벤젠,
(I.8)	 1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-[4-((*R*)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠,
(I.9)	

[0169]

	1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-[4-((*S*)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠,
(I.10)	 1-메틸-2-[4-((*R*)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠,
(I.11)	 1-메틸-2-[4-((*S*)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠.

[0170]

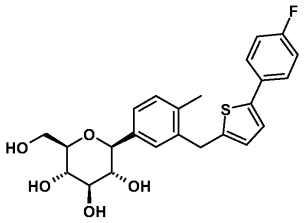
[0171] 본 발명의 양태에 따르면, SGLT2 억제제는 상기 언급한 화학식 I의 화합물로 이루어진 G1a 그룹으로부터 선택된다. 보다 더욱 바람직하게는, G1a 그룹은 화합물(I.6), (I.7), (I.8), (I.9) 및 (I.11)로부터 선택되는 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체로 이루어진다. G1a 그룹에 따르는 SGLT2 억제제의 바람직한 예는 화합물(I.9)이다.

[0172] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, SGLT2 억제제는 다파글리플로진, 카나글리플로진, 아티글리플로진, 이프라글리플로진 및 토포글리플로진으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0173] 본 발명에 따르면, 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체를 포함하는 상기 열거된 SGLT2 억제제의 정의는 이들의 수화물, 용매화물 및 다형체 형태 및 이들의 프로드럭도 포함하는 것으로 이해된다. 바람직한 화합물(I.7)에 관하여, 유리한 결정 형태는 국제 특허 출원 WO 제2007/028814호에 기술되어 있으며, 이의 전문은 본원에 참조로 인용된다. 바람직한 화합물(I.8)에 관하여, 유리한 결정 형태는 국제 특허 출원 WO 제2006/117360호에 기술되어 있으며, 이의 전문은 본원에 참조로 인용된다. 바람직한 화합물(I.9)에 관하여, 유리한 결정 형태는 국제 특허 출원 WO 제2006/117359호에 기술되어 있으며, 이의 전문은 본원에 참조로 인용된다. 바람직한 화합물(I.11)에 관하여, 유리한 결정 형태는 국제 특허 출원 WO 제2008/049923호에 기술되어 있으며, 이의 전문은 본원에 참조로 인용된다. 이들 결정 형태들은 SGLT2 억제제의 양호한 생체이용률을 가능케 하는 양호한 용해도 특성들을 갖는다. 추가로, 상기 결정 형태들은 물리화학적으로 안정하며, 따라서 약제학적 조성물의 양호한 저장 수명 안정성을 제공한다.

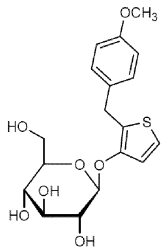
[0174] 본원에서 사용된 "다파글리플로진"이라는 용어는 이의 수화물 및 용매화물 및 이의 결정 형태를 포함하는 다파글리플로진을 나타낸다. 상기 화합물 및 이의 합성 방법은, 예를 들어, WO 제03/099836호에 기술되어 있다. 바람직한 수화물, 용매화물 및 결정 형태는, 예를 들어, 특허 출원 WO 제2008/116179호 및 WO 제2008/002824호에 기술되어 있다.

[0175] 본원에서 사용된 "카나글리플로진"이라는 용어는 이의 수화물 및 용매화물 및 이의 결정 형태를 포함하는 카나글리플로진을 나타내며, 다음 구조를 갖는다:

[0176] 

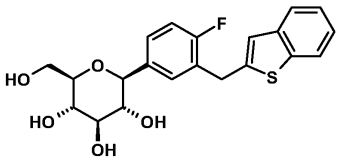
[0177] 상기 화합물 및 이의 합성 방법은, 예를 들어, WO 제2005/012326호 및 WO 제2009/035969호에 기술되어 있다. 바람직한 수화물, 용매화물 및 결정 형태는, 예를 들어, 특허 출원 WO 제2008/069327호에 기술되어 있다.

[0178] 본원에서 사용된 "아티글리플로진"이라는 용어는 이의 수화물 및 용매화물 및 이의 결정 형태를 포함하는 아티글리플로진을 나타내며, 다음 구조를 갖는다:

[0179] 

[0180] 상기 화합물 및 이의 합성 방법은, 예를 들어, WO 제2004/007517호에 기술되어 있다.

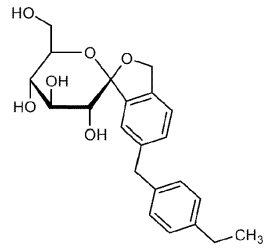
[0181] 본원에 사용된 "이프라글리플라진"라는 용어는 이의 수화물 및 용매화물, 및 이의 결정 형태를 포함하는 이프라글리플라진을 나타내며, 다음 구조를 갖는다:



[0182]

[0183] 상기 화합물과 이의 합성 방법은, 예를 들어, WO 제2004/080990호, WO 제2005/012326호 및 WO 제2007/114475호에 기재되어 있다.

[0184] 본원에 사용된 "토포글리플로진"이라는 용어는 이의 수화물 및 용매화물, 및 이의 결정 형태를 포함하는 토포글리플로진을 나타내며, 다음 구조를 갖는다:



[0185]

[0186] 상기 화합물과 이의 합성 방법은, 예를 들어, WO 제2007/140191호 및 WO 제2008/013280호에 기재되어 있다.

[0187] 본원에서 사용된 "레모글리플로진"이라는 용어는 이의 수화물 및 용매화물, 및 이의 결정 형태를 포함하는 레모글리플로진 및 레모글리플로진의 프로드럭, 특히 레모글리플로진 에타보네이트를 나타낸다. 이의 합성 방법은, 예를 들어, 특허 출원 EP 제1213296호 및 EP 제1354888호에 기술되어 있다.

[0188] 본원에서 사용된 "세르글리플로진"이라는 용어는 이의 수화물 및 용매화물, 및 이의 결정 형태를 포함하는 세르글리플로진 및 세르글리플로진의 프로드럭, 특히 세르글리플로진 에타보네이트를 나타낸다. 이의 제조방법은, 예를 들어, 특허 출원 EP 제1344780호 및 EP 제1489089호에 기술되어 있다.

[0189] 모든 의심의 소지를 없애기 위해, 명시된 SGLT2 억제제에 관해 앞서 인용된 상기 문헌들 각각의 기재 내용은 구체적으로 이의 전문이 본원에 참조로서 인용된다.

[0190] 본 발명에 따른 측면, 특히 약제학적 조성물, 방법 및 용도는 특히 사람의 요법에 사용된 바와 같이, 변형된 방출 프로파일을 갖는 이의 제형을 포함하여 정상 인슐린, 사람 인슐린, 인슐린 유도체, 아연 인슐린 및 인슐린 유사체를 포함하는 인슐인을 나타낸다. 인슐린에는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다:

[0191] - 초속효성 인슐린,

[0192] - 속효성 인슐린,

[0193] - 중간형 인슐린,

[0194] - 지속성 인슐린,

[0195] 및 이들의 혼합물.

[0196] 인슐린의 혼합물은 속효성 또는 초속효성 인슐린과 지속성 인슐린과의 혼합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 이러한 혼합물은 Actraphane/Mixtard 또는 Novomix로서 시판중이다.

[0197] 본 발명의 범위 내에서 "인슐린"이라는 용어는 주사, 바람직하게는 피하 주사를 통해, 펌프를 포함한 주입을 통해, 흡입을 통해 또는 다른 투여 경로를 통해 환자에게 투여되는, 상술 및 후술된 바와 같은 인슐린을 포함한다. 흡입을 통해 투여될 인슐린은, 예를 들어, Exubera(Pfizer), AIR(Lilly) 및 AER(Novo Nordisk)이다.

[0198] 초속효성 인슐린은 일반적으로 약 5 내지 15분 내에 혈당을 저하시키면서 개시되고 약 3 내지 4시간 동안 유효하다. 초속효성 인슐린의 예는 인슐린 아스파르트(aspart), 인슐린 리스프로(lispro) 및 인슐린 글루리신(glulisine)이다. 인슐린 리스프로는 상표명 Humalog 및 Liprolog로 시판중이다. 인슐린 아스파르트는 상표명 NovoLog 및 NovoRapid로 시판중이다. 인슐린 글루리신은 상표명 Apidra로 시판중이다.

[0199] 속효성 인슐린은 일반적으로 약 30분 내에 혈당을 저하시키면서 개시되고 약 5 내지 8시간 동안 유효하다. 예

로는 레귤러 인슐린 또는 사람 인슐린이 있다.

[0200] 중간형 인슐린은 일반적으로 약 1 내지 3시간 내에 혈당을 저하시키면서 개시되고 약 16 내지 24시간 동안 유효하다. 예로는 NPH 인슐린이 있으며, Humulin N, Novolin N, Novolin NPH 및 이소판(isophane) 인슐린으로도 공지되어 있다. 또 다른 예에는 렌테(lente) 인슐린, 예를 들어, Semilente 또는 Monotard가 있다.

[0201] 지속성 인슐린은 일반적으로 1 내지 6시간 내에 혈당을 저하시키면서 개시되고 약 24시간까지 또는 심지어 32시간까지 또는 그 이상 동안 유효하다. 지속성 인슐린은 일반적으로 연속 수준의 인슐린 활성(24 내지 36시간까지 동안)을 제공하고 일반적으로 약 8 내지 12시간 후에, 종종 그 이상에서 최대 강도(편평한 작용 프로파일(flat action profile)을 가짐)로 작용한다. 지속성 인슐린은 일반적으로 오전에 또는 취침 전에 투여된다. 지속성 인슐린의 예에는 인슐린 유사체인 인슐린 글라진, 인슐린 디터머 또는 인슐린 디글루덱, 및 느린 흡수를 위해 제형화된 레귤러(regular) 사람 인슐린인 울트라렌테(ultralente) 인슐린을 포함하지만 이로 제한되지 않을 수 있다. 지속성 인슐린은 식사와 대조적으로 기본 인슐린 요건(예를 들어, 고혈당증 조절을 위해)을 제공하기에 적합하다. 지속성 인슐린은 통상적으로 주 3회에서 주 1회까지에 걸쳐 1일 2회 또는 1회 범위로 투여될 수 있다(초지속성 인슐린(ultra long-acting insulin)). 인슐린 글라진은, 예를 들어, 상표명 Lantus로 시판중이다. 인슐린 디터머는, 예를 들어, 상표명 Levemir로 시판중이다.

[0202] 한 양태에서, 본 발명의 지속성 인슐린은 기본 인슐린 요법(basal insulin therapy)에 사용되고 기본 방출 프로파일을 갖는 당해 기술분야에 공지된 임의의 인슐린을 나타낸다. 기본 방출 프로파일은 제형으로부터의 환자의 전신 순환 내로의 인슐린 방출의 키네틱, 양 및 속도를 나타낸다. 경시적인 환자의 평균 혈장 인슐린 수준의 그래프에서, 기본 방출 프로파일은 통상적으로 최소 피크 (종종 "피크가 없는(peakless) 프로파일" 또는 "편평한 프로파일"이라고도 함)를 가지며, 연장된 기간 동안 인슐린을 서서히 그리고 지속적으로 방출시킨다.

[0203] 추가의 양태에서, 지속성 인슐린은 사람 인슐린의 아실화된 유도체이다. 친유성 그룹이 위치 B29 내의 리신 잔기에 결합한 것과 같이, 아실화된 인슐린 유도체도 그럴 것이다. 시판품은 Lys^{B29}(N^{ε}-테트라데카노일) 데스(B30) 사람 인슐린 (인슐린 디터머)를 포함하는 Levemir®이다. 또 다른 예는 $N^{\varepsilon B29}$-(N^{α}-(ω-카복시펜타데카노일)-L-γ-글루타밀) 데스(B30) 사람 인슐린(인슐린 디글루덱)이다.

[0204] 추가의 양태에서, 지속성 인슐린은 B-쇄의 C-말단 단부에 결합된 Arg와 같은 양으로 하전된 아미노산을 포함한다. 시판품은 Gly^{A21}, Arg^{B31}, Arg^{B32} 사람 인슐린을 포함하는 Lantus®(인슐린 글라진)이다.

[0205] 본 발명의 한 양태에 따르면, 인슐린은 지속형 인슐린으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0206] 또 다른 양태에 따르면, 인슐린은 이하에 기재되는 지속형 인슐린 (L1) 내지 (L7)로 이루어진 G2 그룹으로부터 선택된다:

[0207] (L1): 인슐린 글라진

[0208] 인슐린 글라진(Sanofi-Aventis사에서 LANTUS®로 시판됨)은 1일 1회 피하 투여용으로 승인되고 시판중이다. 인슐린 글라진은 24시간에 걸쳐 상대적으로 일정한 당 저하 활성을 제공하고, 매일 같은 시간에 투여된다면 하루 중 언제라도 투여할 수 있다.

[0209] (L2): 인슐린 디터머

[0210] 인슐린 디터머(Novo Nordisk사에서 LEVEMIR®로 시판됨)는 바람직하게는 저녁 식사와 함께 또는 취침 시간에 1일 2회 또는 1일 1회 피하 투여용으로 승인되고 시판중이다.

[0211] (L3): 인슐린 디글루덱

[0212] 인슐린 디글루덱(NN1250)은 24시간 이상의 작용 기간을 갖는 중성의 가용성 초-지속성 인슐린이다. 디글루덱은 매우 편평하고 예상가능하며 완화된 작용 프로파일을 갖는다. 1일 1회 또는 그 미만(예: 1주에 3회)의 피하 투여용이다.

[0213] (L4): 페길화된 인슐린 리스프로

[0214] 특히 WO 제2009/152128호(내용이 본원에 인용되어 있음)에 기재된 바와 같은 고분자량 폴리(에틸렌 글리콜) 유도체를 갖는 페길화된 인슐린 리스프로, 예를 들어, 화학식 P-[(A)-(B)](여기서, A는 인슐린 리스프로의 A-쇄이고, B는 인슐린 리스프로의 B-쇄이며, P는 약 17,5kDa 내지 약 40kDa 범위의 분자량을 갖는 PEG이고, A 및 B는

아마 가교결합되어 있으며, P는 우레탄 공유 결합을 통해 B의 28위치에서 리신의 엡실론-아미노 그룹에 결합된다)의 페길화된 인슐린 리스프로 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

[0215] (L5): 아미드화된 인슐린 글라진

[0216] WO 제2008/006496호 또는 WO 제2008/006496호(내용이 본원에 인용되어 있음)에 기재된 바와 같이, 특히 Gly^{A21}, Arg^{B31}, Arg^{B32}-NH_2 사람 인슐린 형태의 아미드화된 인슐린 글라진(인슐린 글라진 아미드, 즉 인슐린 글라진의 B-쇄의 C-말단이 아미드화된다).

[0217] (L6):

[0218] Lys^{B29}(N^{ε}-리토콜릴-ν-글루) 데스(B30) 사람 인슐린 또는 $N^{\varepsilon B29}$-ω-카복시펜타데카노일-ν-아미노-부타노일 데스(B30) 사람 인슐린.

[0219] (L7):

[0220] WO 제2009/087082호(내용이 본원에 인용되어 있음)에 기재된 아미드화된 인슐린 유사체, 특히 제14항으로부터 선택된 하나, 또는 WO 제2009/087081호(내용이 본원에 인용되어 있음)에 기재된 아미드화된 인슐린 유사체, 특히 제16항으로부터 선택된 하나.

[0221] G2 그룹의 바람직한 구성원은 L1, L2 및 L3, 특히 인슐린 글라진이다.

[0222] 지속성 인슐린 유사체는 통상적으로 음식물 흡수가 발생하지 않은 경우 혈당 조절을 위해 1형 당뇨병, 2형 당뇨병 또는 성인 발병 잠재성 자가면역 당뇨병(LADA) 환자에 대한 기본 항당뇨 요법으로서 제공된다. 위에 언급한 바와 같이, 이러한 타입의 인슐린은 36시간까지 지속적인 수준의 인슐린 활성을 제공한다. 지속성 인슐린은 약 8 내지 12시간 후에 최대 강도로 작용한다. 이들의 이점 때문에, 이들 인슐린 유사체를 사용한 치료는 유익한 효과를 초래할 수 있는데, 예를 들어, 저혈당증이 덜 발생되도록 하거나, 체중 증가를 줄이거나 또는 더 나은 대사 조절로 인해 눈, 신장 또는 발과 관련된 문제점 및 심근 경색증, 뇌졸중 또는 사망과 같은 말기 당뇨병 합병증이 덜 발생되도록 할 수 있을 것으로 여겨진다.

[0223] 본 발명에 따르면, SGLT2 억제제 및 인슐린을, 예를 들어, 병용 또는 교대로 환자에게 투여됨을 특징으로 하여, 상술 및 후술된 바와 같은 질환 및 상태와 관련된 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 질환 및 상태는 특히 진성 당뇨병, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 인슐린을 사용하는 치료를 요하는 질환, 인슐린을 사용하는 치료를 요하는 상태를 포함한다. 본 발명의 한 양태에 따르면, 인슐린은 기본 인슐린 요법의 일부이다.

[0224] 기본 인슐린 요법이란 용어는 경시적인 환자의 평균 혈장 인슐린 수준의 그래프에서, 기본 방출 프로파일은 통상적으로 최소 피크(종종 "피크가 없는 프로파일" 또는 "편평한 프로파일"이라고도 함)를 가지며 연장된 기간 동안 인슐린을 서서히 그리고 지속적으로 방출되도록 하나 이상의 인슐린이 환자에게 투여되는 요법에 관한 것이다. 하나의 양태에 따르면, 기본 인슐린 요법은 지속성 인슐린을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에 따르면, 기본 인슐린 요법은 연장된 기간, 예를 들어, 12 또는 24시간 또는 그 이상 동안 목적하는 환자의 평균 혈장 인슐린 수준을 성취하기 위해 인슐린, 특히 사람 인슐린을 포함하는 초속효성 또는 속효성 인슐린을, 주입을 통해, 예를 들어, 펌프를 통해 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0225] 따라서, 본 발명의 한 양태에 따르면, 환자가 기본 인슐린 요법을 처치 받으며 또한 SGLT2 억제제가 환자에게 투여됨을 특징으로 하는, 환자에서 진성 당뇨병, 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 환자에서 인슐린을 사용하는 치료를 요하는 질환 또는 상태로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 제공된다.

[0226] 이러한 양태의 한 측면에 따르면, 환자가 기본 인슐린 요법을 처치 받으며, 여기서 지속성 인슐린이 환자에게 투여된다. 예를 들어, 지속성 인슐린은 주사, 예를 들어, 피하 주사를 통해 투여된다. 바람직하게는, SGLT2 억제제는 경구 투여된다. 이러한 측면에 따르면, 지속성 인슐린 및 SGLT2 억제제는 병용 또는 교대로, 즉 동시에 또는 다른 시간에 투여된다. 예를 들어, 지속성 인슐린은 환자에게 1일 1회 또는 2회, 바람직하게는 1일 1회 투여된다. 예를 들어, SGLT2 억제제는 환자에게 1일 1회 또는 2회, 바람직하게는 1일 1회 투여된다.

[0227] 이러한 양태의 또 다른 측면에 따르면, 당해 특허는 기본 인슐린 요법을 처치 받으며, 여기서 인슐린은 환자에게 주입을 통해, 예를 들어, 펌프를 통해 투여된다. 이러한 측면에 따르면, 인슐린은 초속효성 또는 속효성 인슐린, 예를 들어, 사람 인슐린일 수 있다. 바람직하게는 SGLT2 억제제는 경구 투여된다. 이러한 측면에 따르

면, 인슐린 및 SGLT2 억제제는 병용 또는 교대로, 즉 동시에 또는 다른 시간에 투여된다. 예를 들어, 인슐린은 환자에게 펌프 주입을 통해 1일 수회 투여되고, 여기서 특정 범위의 혈장 인슐린 수준을 성취하기 위해 시간과 용량을 선택한다. 예를 들어, SGLT2 억제제는 환자에게 1일 1회 또는 2회, 바람직하게는 1일 1회 투여된다.

[0228] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물, 방법 및 용도는 추가의 항당뇨병 제제를 추가로 포함한다.

[0229] 추가의 항당뇨병 제제는 상기 언급한 제제의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 비구아니드, 티아졸리딘디온, 설포닐우레아, 글리니드, 알파-글루코시다제 억제제, GLP-1 유사체, DPP-4 억제제 및 아밀린 유사체로 이루어진 G3 그룹으로부터 선택된다. 이하에는 제3의 항당뇨병 제제에 관한 바람직한 양태가 기술된다.

[0230] G3 그룹은 비구아니드를 포함한다. 비구아니드의 예는 메트포르민, 펜포르민 및 부포르민이 있다. 바람직한 비구아니드는 메트포르민이다.

[0231] 본원에서 사용된 "메트포르민"이라는 용어는 메트포르민 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 예를 들어, 하이드로클로라이드 염, 메트포르민(2:1) 푸마레이트 염 및 메트포르민(2:1) 석시네이트 염, 하이드로브로마이드 염, p-클로로페녹시 아세테이트 또는 엠보네이트 및 1염기성 및 2염기성 카복실산의 기타 공지된 메트포르민 염을 나타낸다. 본원에서 사용된 메트포르민이 메트포르민 하이드로클로라이드 염인 것이 바람직하다.

[0232] G3 그룹은 티아졸리딘디온을 포함한다. 티아졸리딘디온(TZD)의 예로는 피오글리타존 및 로시글리타존이 있다.

[0233] 본원에서 사용된 "피오글리타존"이라는 용어는 이의 에난티오머, 이의 혼합물 및 이의 라세미체를 포함하는 피오글리타존 또는 하이드로클로라이드 염과 같은 약제학적으로 허용되는 이의 염을 나타낸다.

[0234] 본원에서 사용된 "로시글리타존"이라는 용어는 이의 에난티오머, 이의 혼합물 및 이의 라세미체를 포함하는 로시글리타존 또는 말레에이트 염과 같은 약제학적으로 허용되는 이의 염을 나타낸다.

[0235] G3 그룹은 설포닐우레아를 포함한다. 설포닐우레아의 예로는 글리벤클라미드, 톨부타미드, 글리메피리드, 글리피지드, 글리퀴돈, 글리보르누리드, 글리부리드, 글리속세피드 및 글리클라지드가 있다. 바람직한 설포닐우레아는 톨부타미드, 글리퀴돈, 글리벤클라미드, 글리피지드 및 글리메피리드, 특히 글리벤클라미드, 글리피지드 및 글리메피리드이다.

[0236] 본원에서 사용된 "글리벤클라미드", "글리메피리드", "글리퀴돈", "글리보르누리드", "글리클라지드", "글리속세피드", "톨부타미드" 및 "글리피지드"라는 용어 각각은 각각의 활성 약물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 나타낸다.

[0237] G3 그룹은 글리니드를 포함한다. 글리니드의 예로는 나테글리니드, 레파글리니드 및 미티글리니드가 있다.

[0238] 본원에서 사용된 "나테글리니드"라는 용어는 이의 에난티오머, 이의 혼합물 및 이의 라세미체를 포함하는 나테글리니드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 에스테르를 나타낸다.

[0239] 본원에서 사용된 "레파글리니드"라는 용어는 이의 에난티오머, 이의 혼합물 및 이의 라세미체를 포함하는 레파글리니드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 에스테르를 나타낸다.

[0240] G3 그룹은 알파-글루코시다제 억제제를 포함한다. 알파-글루코시다제 억제제의 예로는 아카르보스, 보글리보스 및 미글리톨이 있다.

[0241] 본원에서 사용된 그룹 "아카르보스", "보글리보스" 및 "미글리톨"이라는 용어 각각은 각각의 활성 약물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 나타낸다.

[0242] G3 그룹은 GLP-1 유사체의 억제제를 포함한다. GLP-1 유사체의 예로는 엑세나티드 및 리라글루티드가 있다.

[0243] 본원에서 사용된 그룹 "엑세나티드" 및 "리라글루티드"라는 용어 각각은 각각의 활성 약물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 나타낸다.

[0244] G3 그룹은 DPP-4 억제제를 포함한다. DPP-4 억제제의 예에는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 수화물 및 용해물을 포함하는 리나글립틴, 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 데나글립틴, 알로글립틴, 카르메글립틴, 멜로글립틴, 두토글립틴이 있다.

[0245] G3 그룹은 아밀린 유사체를 포함한다. 아밀린 유사체의 예에는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 수화물

및 용매화물을 포함하는 프라밀린타이드가 있다. 예를 들어, 프라밀린타이드 아세테이트는 상표명 Symlin으로 시판중이다.

[0246] 양태에 따르면, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물, 방법 및 용도는 SGLT2 억제제와 인슐린의 병용물에 관한 것으로, 바람직하게는 표 1의 도입부에 따르는 하위 양태 E1 내지 E36의 그룹으로부터 선택된다.

표 1

[0247]

양태	SGLT2 억제제	인슐린
E1	G1 그룹으로부터 선택됨	인슐린
E2	G1 그룹으로부터 선택됨	초속효성 또는 속효성 인슐린
E3	G1 그룹으로부터 선택됨	사람 인슐린
E4	G1 그룹으로부터 선택됨	중간형 또는 지속성 인슐린
E5	G1 그룹으로부터 선택됨	지속성 인슐린
E6	G1 그룹으로부터 선택됨	G2 그룹으로부터 선택됨
E7	G1 그룹으로부터 선택됨	L1
E8	G1 그룹으로부터 선택됨	L2
E9	G1 그룹으로부터 선택됨	L3
E10	G1 그룹으로부터 선택됨	L4
E11	G1 그룹으로부터 선택됨	L5
E12	G1 그룹으로부터 선택됨	L6
E13	G1 그룹으로부터 선택됨	L7
E14	G1a 그룹으로부터 선택됨	인슐린
E15	G1a 그룹으로부터 선택됨	초속효성 또는 속효성 인슐린
E16	G1a 그룹으로부터 선택됨	사람 인슐린
E17	G1a 그룹으로부터 선택됨	중간형 또는 지속성 인슐린
E18	G1a 그룹으로부터 선택됨	지속성 인슐린
E19	G1a 그룹으로부터 선택됨	G2 그룹으로부터 선택됨
E20	G1a 그룹으로부터 선택됨	L1
E21	G1a 그룹으로부터 선택됨	L2
E22	G1a 그룹으로부터 선택됨	L3
E23	G1a 그룹으로부터 선택됨	L4
E24	G1a 그룹으로부터 선택됨	L5
E25	G1a 그룹으로부터 선택됨	L6
E26	G1a 그룹으로부터 선택됨	L7
E27	화합물 (I.9)	인슐린
E28	화합물 (I.9)	초속효성 또는 속효성 인슐린
E29	화합물 (I.9)	사람 인슐린
E30	화합물 (I.9)	중간형 또는 지속성 인슐린
E31	화합물 (I.9)	지속성 인슐린
E32	화합물 (I.9)	G2 그룹으로부터 선택됨
E33	화합물 (I.9)	L1
E34	화합물 (I.9)	L2
E35	화합물 (I.9)	L3
E36	화합물 (I.9)	L4
E37	화합물 (I.9)	L5
E38	화합물 (I.9)	L6
E39	화합물 (I.9)	L7

[0248]

[0249] 표 1에 열거된 본 발명에 따르는 병용물들 중에서, 항목 E27 내지 E39에 따르는 병용물이 더욱 더 바람직하다.

[0250] 추가의 양태에 따르면 본 발명에 따르는 약제학적 조성물, 방법 및 용도는 추가의 항당뇨병 제제를 추가로 포함하는, SGLT2 억제제와 인슐린의 병용물에 관한 것이다. 바람직한 하위 양태는 표 2의 항목 F1 내지 F72로부터 선택된다.

표 2

[0251]

양태	SGLT2 억제제	인슐린	추가의 당뇨병 치료제
F1	G1 그룹으로부터 선택됨	인슐린	메트포르민
F2	G1 그룹으로부터 선택됨	초속효성 또는 속효성 인슐린	메트포르민
F3	G1 그룹으로부터 선택됨	사람 인슐린	메트포르민
F4	G1 그룹으로부터 선택됨	중간형 또는 지속성 인슐린	메트포르민
F5	G1 그룹으로부터 선택됨	G2 그룹으로부터 선택됨	메트포르민
F6	G1a 그룹으로부터 선택됨	인슐린	메트포르민
F7	G1a 그룹으로부터 선택됨	초속효성 또는 속효성 인슐린	메트포르민
F8	G1a 그룹으로부터 선택됨	사람 인슐린	메트포르민
F9	G1a 그룹으로부터 선택됨	중간형 또는 지속성 인슐린	메트포르민
F10	G1a 그룹으로부터 선택됨	지속성 인슐린	메트포르민
F11	G1a 그룹으로부터 선택됨	G2 그룹으로부터 선택됨	메트포르민
F12	화합물 (I.9)	인슐린	메트포르민
F13	화합물 (I.9)	초속효성 또는 속효성 인슐린	메트포르민
F14	화합물 (I.9)	사람 인슐린	메트포르민
F15	화합물 (I.9)	중간형 또는 지속성 인슐린	메트포르민
F16	화합물 (I.9)	지속성 인슐린	메트포르민
F17	화합물 (I.9)	G2 그룹으로부터 선택됨	메트포르민
F18	화합물 (I.9)	L1	메트포르민
F19	화합물 (I.9)	L2	메트포르민
F20	화합물 (I.9)	L3	메트포르민
F21	화합물 (I.9)	L4	메트포르민
F22	화합물 (I.9)	L5	메트포르민
F23	화합물 (I.9)	L6	메트포르민
F24	화합물 (I.9)	L7	메트포르민
F25	G1 그룹으로부터 선택됨	인슐린	피오글리타존
F26	G1 그룹으로부터 선택됨	초속효성 또는 속효성 인슐린	피오글리타존
F27	G1 그룹으로부터 선택됨	사람 인슐린	피오글리타존
F28	G1 그룹으로부터 선택됨	중간형 또는 지속성 인슐린	피오글리타존
F29	G1 그룹으로부터 선택됨	G2 그룹으로부터 선택됨	피오글리타존
F30	G1a 그룹으로부터 선택됨	인슐린	피오글리타존
F31	G1a 그룹으로부터 선택됨	초속효성 또는 속효성 인슐린	피오글리타존

[0252]

[0253]

F32	G1a 그룹으로부터 선택됨	사람 인슐린	피오글리타존
F33	G1a 그룹으로부터 선택됨	중간형 또는 지속성 인슐린	피오글리타존
F34	G1a 그룹으로부터 선택됨	지속성 인슐린	피오글리타존
F35	G1a 그룹으로부터 선택됨	G2 그룹으로부터 선택됨	피오글리타존
F36	화합물 (I.9)	인슐린	피오글리타존
F37	화합물 (I.9)	초속효성 또는 속효성 인슐린	피오글리타존
F38	화합물 (I.9)	사람 인슐린	피오글리타존
F39	화합물 (I.9)	중간형 또는 지속성 인슐린	피오글리타존
F40	화합물 (I.9)	지속성 인슐린	피오글리타존
F41	화합물 (I.9)	G2 그룹으로부터 선택됨	피오글리타존
F42	화합물 (I.9)	L1	피오글리타존
F43	화합물 (I.9)	L2	피오글리타존
F44	화합물 (I.9)	L3	피오글리타존
F45	화합물 (I.9)	L4	피오글리타존
F46	화합물 (I.9)	L5	피오글리타존
F47	화합물 (I.9)	L6	피오글리타존
F48	화합물 (I.9)	L7	피오글리타존
F49	G1 그룹으로부터 선택됨	인슐린	리나글립틴
F50	G1 그룹으로부터 선택됨	초속효성 또는 속효성 인슐린	리나글립틴
F51	G1 그룹으로부터 선택됨	사람 인슐린	리나글립틴
F52	G1 그룹으로부터 선택됨	중간형 또는 지속성 인슐린	리나글립틴
F53	G1 그룹으로부터 선택됨	G2 그룹으로부터 선택됨	리나글립틴
F54	G1a 그룹으로부터 선택됨	인슐린	리나글립틴
F55	G1a 그룹으로부터 선택됨	초속효성 또는 속효성 인슐린	리나글립틴
F56	G1a 그룹으로부터 선택됨	사람 인슐린	리나글립틴
F57	G1a 그룹으로부터 선택됨	중간형 또는 지속성 인슐린	리나글립틴

F58	G1a 그룹으로부터 선택됨	지속성 인슐린	리나글립틴
F59	G1a 그룹으로부터 선택됨	G2 그룹으로부터 선택됨	리나글립틴
F60	화합물 (I.9)	인슐린	리나글립틴
F61	화합물 (I.9)	초속효성 또는 속효성 인슐린	리나글립틴
F62	화합물 (I.9)	사람 인슐린	리나글립틴
F63	화합물 (I.9)	중간형 또는 지속성 인슐린	리나글립틴
F64	화합물 (I.9)	지속성 인슐린	리나글립틴
F65	화합물 (I.9)	G2 그룹으로부터 선택됨	리나글립틴
F66	화합물 (I.9)	L1	리나글립틴
F67	화합물 (I.9)	L2	리나글립틴
F68	화합물 (I.9)	L3	리나글립틴
F69	화합물 (I.9)	L4	리나글립틴
F70	화합물 (I.9)	L5	리나글립틴
F71	화합물 (I.9)	L6	리나글립틴
F72	화합물 (I.9)	L7	리나글립틴

[0254]

[0255] 본 발명에 따르는 SGLT2 억제제와 인슐린의 병용물은, SGLT2 억제제 또는 인슐린 단독을 사용하는 단일 요법에 비해, 예를 들어, 지속성 인슐린, 예를 들어, 인슐린 글라진의 단일 요법에 비해 특히 이하에 기재된 환자의 혈당 조절을 상당히 개선시킨다. 추가로, 본 발명에 따르는 SGLT2 억제제와 인슐린의 병용물은 상기 인슐린의 단일 요법에 비해, 예를 들어, 지속성 인슐린, 예를 들어, 인슐린 글라진의 단일 요법에 비해, 인슐린의 용량 감소를 가능하게 한다. 인슐린 용량이 감소함에 따라, 상기 인슐린을 사용하는 요법과 관련된 어떠한 부작용도 예방되거나 약화될 수 있다. 용량 감소는 특히 인슐린에 의해 유발된 부작용에 관해서는, 그렇지 않으면 잠재적으로 더 높은 용량의 하나 이상의 활성 성분을 사용하는 요법에서 부작용을 겪는 환자의 경우 유익하다. 따라서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 및 방법은 부작용을 덜 나타내며, 이에 따라 요법이 더 용인가능하도록 하며 환자의 치료 순응도를 개선시킨다. 또한, 펌프를 사용한 주입을 통해, 예를 들어, 사람 인슐린을 포함하여 지속성 인슐린을 사용하거나, 또는 속효성 또는 초속효성 인슐린을 사용하는 기본 인슐린 요법에서, 인슐린 효능은 SGLT-2 억제제와의 병용 치료에 의해 연장될 수 있다. 따라서, 인슐린의 두 가지 적용, 예를 들어, 피하 주사 또는 펌프를 통한 주입 간의 시간 간격은 연장될 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따르는 지속성 인슐린 및 SGLT2 억제제를 사용하는 병용 요법에서, 지속성 인슐린의 용량, SGLT2 억제제의 용량, 지속성 인슐린의 2번의 투여 간의 시간 간격 및 지속성 인슐린과 SGLT2 억제제의 투여 간의 시간 간격은 우수한 혈당 조절이 소정의 시간 간격, 특히 24시간 동안 환자에게 제공되도록 선택된다.

[0256] 본 발명이 치료 또는 예방을 요하는 환자를 나타내는 경우, 이는 주로 사람에서의 치료 및 예방에 관한 것이나, 약제학적 조성물은 포유 동물에서의 수의학에도 상응하게 사용될 수 있다. 본 발명의 범위 내에서, "환자"라는 용어는 성인(18세 이상의 연령), 청소년(10 내지 17세의 연령) 및 아동(6 내지 9세의 연령)을 포함한다.

[0257] 추가로, 본 발명에 따른 방법 및/또는 용도는 유리하게는 다음 조건들 중의 하나, 둘 또는 그 이상을 나타내는 환자들에 적용가능하다:

[0258] (a) 1형 진성 당뇨병;

[0259] (b) 인슐린을 사용하는 치료를 요함;

[0260] (c) 성인 발병 잠재성 자가면역 당뇨병(LADA).

[0261] 추가로, 본 발명에 따른 방법 및/또는 용도는 유리하게는 인슐린, 예를 들어, 인슐린 글라진 또는 디터머 인슐린을 사용하여 치료되거나 치료될 환자들, 특히 1형 진성 당뇨병으로 진단받은 환자들에 적용가능하며, 이러한 상태를 진행시킬 위험을 포함하여 다음 상태들 중의 하나, 둘 또는 그 이상을 나타내는 환자들에 적용가능하다:

[0262] (d) 야간(nocturnal) 및/또는 이른 아침(early morning) 저혈당증;

[0263] (e) 저혈당증 에피소드;

[0264] (f) 고혈당증 에피소드;

[0265] (g) 심장 또는 뇌 합병증;

[0266] (h) 망막변증, 특히 증식성 망막변증;

[0267] (i) 주사 부위 반응, 예를 들어, 피부 또는 피하 조직 장애.

[0268] 상술된 바와 같이, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 투여에 의해 그리고 특히 본원의 SGLT2 억제제의 높은 SGLT2 억제 활성의 관점에서, 과잉 혈당은 환자의 뇨를 통해 배설되어 체중 증가가 적거나 어떠한 체중 증가도 일어나지 않고, 심지어 체중 감소가 발생할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 유리하게는, 과체중 및 비만, 특히 I종 비만, II종 비만, III종 비만, 내장 비만 및 복부 비만으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 상태를 진단받은, 상기 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자들에 적합하다. 또한, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 유리하게는, 체중 증가가 금기되어 있는 환자들에 적합하다. 예를 들어, 제3의 항당뇨병 제제의 투여로 인한 요법에 있어서의 임의의 체중 증가 효과는 약화되거나 이에 의해 심지어 방지될 수 있다.

[0269] 따라서, 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제 및 인슐린을, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성, 대사 증후군 및/또는 1형 진성 당뇨병 또는 2형 진성 당뇨병을 진단받은 혈당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소를 필요로 하는 환자에게, 예를 들어, 병용 또는 교대 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 혈당 조절을 개선시키고/시키거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키기 위한 방법이 제공된다.

[0270] 본 발명의 또 다른 바람직한 양태에 따르면, 식이요법 및 운동에 부가적으로 1형 또는 2형 진성 당뇨병 환자, 특히 성인 환자의 혈당 조절을 개선시키기 위한 방법이 제공된다.

[0271] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 사용함으로써, 혈당 조절의 개선이, 특히 인슐린을 사용한 치료임에도 불구하고, 예를 들어, 인슐린을 사용한 단일 요법의 최대 권장 용량 또는 허용 용량에도 불구하고 불충분한 혈당 조절을 갖는 이들 환자에서도 성취될 수 있음을 밝혀낼 수 있다.

[0272] 추가로, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물, 방법 및 용도는 다음 조건들 중 하나 이상을 진단받은 환자들을 치료하는 데 특히 적합하다:

[0273] (a) 비만(I종, II종 및/또는 III종 비만 포함), 내장 비만 및/또는 복부 비만,

[0274] (b) 트리글리세라이드 혈중 수준 ≥ 150㎎/㎗,

[0275] (c) HDL-콜레스테롤 혈중 수준: 여성 환자의 경우 < 40㎎/㎗, 남성 환자의 경우 < 50㎎/㎗,

[0276] (d) 수축기 혈압 ≥ 130㎜Hg 및 확장기 혈압 ≥ 85㎜Hg,

[0277] (e) 공복 혈당 수준 ≥ 100㎎/㎗.

[0278] 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군을 진단받은 환자들은 심혈관 질환, 예를 들어, 심근 경색증, 관동맥 심장 질환, 심부전, 혈전색전증 진행의 위험이 증가하는 것으로 사료된다. 본 발명에 따른 혈당 조절은 심혈관 위험을 감소시킬 수 있다.

[0279] 추가로, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물, 방법 및 용도는 장기 이식 후의 환자, 특히 다음 상태들 중 하나 이상을 진단받은 환자들을 치료하는 데 특히 적합하다:

[0280] (a) 고령, 특히 50세 이상의 나이,

[0281] (b) 남성,

[0282] (c) 과체중, 비만(I종, II종 및/또는 III종 비만 포함), 내장 비만 및/또는 복부 비만,

[0283] (d) 이식전 당뇨병,

[0284] (e) 면역억제 요법.

[0285] 추가로, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물, 방법 및 용도는 다음 상태들 중 하나 이상을 진단받은 환자들을 치료하는 데 특히 적합하다:

[0286] (a) 저나트륨혈증, 특히 만성 저나트륨혈증;

[0287] (b) 수독증;

[0288] (c) 수분 저류;

[0289] (d) 135mmol/ℓ 이하의 혈장 나트륨 농도.

[0290] 추가로, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물, 방법 및 용도는 다음 상태들 중 하나 이상을 진단받은 환자들을 치료하는 데 특히 적합하다:

[0291] (a) 높은 혈청 요산 수준, 특히 6.0mg/dℓ(357㎛ol/ℓ) 초과의 높은 혈청 요산 수준;

[0292] (b) 통풍성 관절염, 특히 재발성 통풍성 관절염 이력;

[0293] (c) 신장 결석, 특히 재발성 신장 결석;

[0294] (d) 신장 결석 형성이 높은 성향.

[0295] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 특히 SGLT2 억제제로 인해 우수한 안정성 프로파일을 나타낸다. 따라서, 본 발명에 따른 치료는 인슐린 용량 감소가 권장되는 환자들에게 유리하다.

[0296] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 상술 및 후술된 바와 같은 질환 및/또는 상태의 장기간의 치료 또는 예방, 특히 1형 진성 당뇨병 또는 2형 진성 당뇨병 환자의 장기간의 혈당 조절에 특히 적합하다.

[0297] 상기 및 하기 사용된 "장기간"이라는 용어는 12주 초과, 바람직하게는 25주 초과, 더욱 바람직하게 1년 초과의 기간 내에서 환자의 치료 또는 투여를 나타낸다.

[0298] 따라서, 본 발명의 특히 바람직한 양태는 1형 진성 당뇨병 환자에서 혈당 조절의 개선, 특히 장기간 개선을 위한 요법, 바람직하게는 경구 요법을 위한 방법을 제공한다.

[0299] 따라서, 본 발명의 특히 바람직한 양태는 2형 진성 당뇨병 환자, 특히 말기 단계 2형 진성 당뇨병 환자, 특히 과체중, 비만(I종, II종 및/또는 III종 비만 포함), 내장 비만 및/또는 복부 비만을 추가로 진단받은 환자에서의 혈당 조절 개선, 특히 장기간의 혈당 조절 개선을 위한 요법, 바람직하게는 경구 요법을 위한 방법을 제공한다.

[0300] 달리 언급이 없으면, 본 발명에 따른 병용 요법은 1차 요법, 2차 요법 또는 3차 요법, 또는 초기 또는 추가 병용 요법 또는 대체 요법을 나타낼 수 있다.

[0301] 하나의 양태에 따르면, SGLT2 억제제 및 인슐린 및 임의의 추가의 항당뇨병 제제를 병용하여, 즉, 예를 들어, 하나의 단일 제형으로 또는 2개의 개별 제형 또는 용량형으로 동시에 투여되거나, 교대로, 예를 들어, 2개 또는 3개의 개별 제형 또는 용량형으로 연속적으로 투여된다. 따라서, 하나의 병용물 파트너, 즉 SGLT2 억제제 또는 인슐린의 투여는 기타 병용물 파트너의 투여 전, 투여와 동시 또는 투여 이후일 수 있다.

[0302] 하나의 양태에서, 본 발명에 따른 병용 요법의 경우, SGLT2 억제제 및 인슐린은 상이한 제형들 또는 상이한 용량형들로 투여된다. 또 다른 양태에서, 본 발명에 따른 병용 요법의 경우, SGLT2 억제제 및 인슐린은 동일 제형으로 또는 동일한 용량형으로 투여된다.

[0303] 따라서, 본 발명에 따르면, 약제학적 조성물 또는 하기를 포함하는, 일정 용량의 병용물이 제공된다:

[0304] a) 본원에 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제,

[0305] b) 본원에 정의된 바와 같은 인슐린, 및

[0306] 임의의 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 희석제.

[0307] 본 발명의 범위 내에서, SGLT2 억제제는 바람직하게는 경구 투여되거나 주사에 의해 투여되고, 바람직하게는 경구 투여된다. 인슐린은 바람직하게는 주사에 의해, 바람직하게는 피하 또는 예를 들어, 펌프를 사용한 주입에 의해 투여된다. 다른 형태의 투여가 가능하며 이하에 기재되어 있다. 바람직하게는, 임의로 투여된 기타 항당뇨병 제제는 경구 투여된다. 이러한 경우, SGLT2 억제제 및 기타 항당뇨병 제제는 하나의 용량형 또는 개별적

인 용량형으로 함께 포함될 수 있다.

[0308] 따라서, 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 하기를 포함하는, 전신 사용을 위한, 특히 주사 또는 주입, 예를 들어, 피하 주사 또는 펌프를 통한 주입에 의한 투여를 위한 약제학적 조성물, 운반 시스템 또는 장치를 제공한다:

[0309] a) 본원에 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제, 및

[0310] 임의의, b) 본원에 정의된 바와 같은 인슐린, 및

[0311] 임의의 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 희석제.

[0312] 환자에게 투여되고 본 발명에 따른 치료 또는 예방에 사용하기 위해 필요한 본 발명에 따른 SGLT2 억제제 및 인슐린 및 임의로 추가의 항당뇨병 제제의 양은 투여 경로, 치료 또는 예방을 요하는 상태의 성질 및 중증도, 환자의 연령, 체중 및 상태, 및 동시 사용되는 약제에 따라 달라지며, 궁극적으로는 주치의의 재량에 따르는 것으로 인식된다. 그러나, 일반적으로 본 발명에 따른 SGLT2 억제제, 인슐린 및 임의의 추가의 항당뇨병 제제는 이들의 병용 및/또는 교대 투여에 의해 치료 환자의 혈당 조절이 개선되기에 충분한 양으로 약제학적 조성물 또는 용량형에 포함된다.

[0313] 고요산혈증 또는 고요산혈증 관련 상태의 치료를 위해, 본 발명에 따른 SGLT2 억제제는, 환자의 혈장 당 항상성의 교란 없이, 특히 저혈당증의 유도 없이, 고요산혈증을 치료하기에 충분한 양으로 약제학적 조성물 또는 용량형에 포함된다.

[0314] 신장 결석의 치료 또는 예방을 위해, 본 발명에 따른 SGLT2 억제제는, 환자의 혈장 당 항상성의 교란 없이, 특히 저혈당증의 유도 없이, 신장 결석을 치료하거나 예방하기에 충분한 양으로 약제학적 조성물 또는 용량형에 포함된다.

[0315] 저나트륨혈증 및 관련 상태의 치료를 위해, 본 발명에 따른 SGLT2 억제제는, 환자의 혈장 당 항상성의 교란 없이, 특히 저혈당증의 유도 없이, 저나트륨혈증 및 관련 상태를 치료하기에 충분한 양으로 약제학적 조성물 또는 용량형에 포함된다.

[0316] 이하에는, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 및 방법 및 용도에 사용되는 SGLT2 억제제, 인슐린 및 임의의 추가의 항당뇨병 제제의 양의 바람직한 범위가 기술되어 있다. 상기 범위는 성인 환자, 특히 사람, 예를 들어, 체중 약 70kg의 사람에 대해 1일 투여되는 양을 나타내며, 1일 1회 또는 2회의 투여에 대해 그리고 기타 투여 경로에 대해 그리고 환자의 연령에 대해 상응하게 조정될 수 있다. 용량 및 함량 범위는 개개의 활성 성분에 대해 산출된다. 유리하게는, 본 발명에 따른 병용 요법은 단일 요법 또는 통상의 치료법에서 사용되는 개별적인 SGLT2 억제제, 개별적인 인슐린 및/또는 임의의 개별적인 추가의 항당뇨병 제제의 용량보다 더 낮은 용량을 사용함으로써, 이들 제제들이 단일 요법으로서 사용되는 경우에 초래되는 가능한 부작용을 방지한다.

[0317] 일반적으로, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물, 방법 및 용도에서 SGLT2 억제제의 양은 바람직하게는 상기 SGLT2 억제제를 사용하는 단일 요법에서 통상적으로 권장되는 양의 1/5 내지 1/1의 범위이다.

[0318] SGLT2 억제제의 바람직한 용량 범위는 1일당 0.5㎎ 내지 200㎎, 더욱 바람직하게는 1 내지 100㎎, 가장 바람직하게는 1 내지 50㎎ 범위이다. 경구 투여가 바람직하다. 따라서, 약제학적 조성물은 상기 언급된 양, 특히 1 내지 50㎎ 또는 1 내지 25㎎을 포함할 수 있다. 특정 용량 강도(예를 들어, 정제 또는 캡슐 1개당)는, 예를 들어, 화학식 I의 화합물, 특히 화합물(I.9) 또는 다파글리플로진 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 20, 25 또는 50㎎이다. 활성 성분의 투여는 1일 1회, 2회 또는 3회, 바람직하게는 1일 1회 수행될 수 있다.

[0319] 일반적으로, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물, 방법 및 용도에서 인슐린의 양은 바람직하게는 상기 지속성 인슐린을 사용하는 단일 요법에서 통상적으로 권장되는 양의 1/5 내지 1/1의 범위이다.

[0320] 인슐린은 통상적으로 피하 주사로, 예를 들어, 1일 2회, 1일 1회로부터 1주일에 1회 주사로 투여된다. 인슐린의 적합한 용량 및 용량형은 당업자에 의해 결정될 수 있다. 혈당 모니터링은 인슐린 요법을 받는 모든 환자에서 필수적이다. 지속성 인슐린의 용량은 치료에 대한 반응 및 혈당 조절의 획득에 따라 개별화될 것이다. 용량은 통상적으로 10 내지 70 유닛/일의 범위이다. WHO에 따르면, 인슐린의 정해진 1일 용량은 40 유닛이다. 일반적으로, 지속성 인슐린은 1일 1회로, 오전이나 오후에 제공된다. SGLT-2 억제제는 이들 시점 어느 때나 투여될 수 있다. 1형 당뇨병 환자는 기본 인슐린, 예를 들어, 지속성 인슐린, 및 속효성 인슐린을 포함하는 1일 다회 주사 계획으로 치료할 수 있다. 1형 당뇨병에서의 통상적인 1일 인슐린 요건은 베타-세포 기능, 연령, 체

중, 신체 활동 정도, 식이 및 음주에 따라 40 내지 60 유닛이다. 통상적으로 총 1일 인슐린 요건의 대략 40 내지 60%는 기본 인슐린으로서, 예를 들어, 지속성 인슐린을 사용하여 제공될 것이다.

[0321] 예를 들어, 인슐린 글라진(Lantus)은 1일 1회 피하 투여된다. Lantus는 매일 같은 시간에 투여된다면 하루 중 언제라도 투여할 수 있다. Lantus의 용량은 임상 반응을 기본으로 하여 개별화한다. 인슐린으로 현재 치료받지 않는 2형 당뇨병 환자에서의 Lantus의 통상적인 개시 용량은 1일 1회 10 유닛 또는 선택적으로 0.2 U/kg으로, 이는 이후에 환자의 요구에 맞게 조절되어야 한다. 1형 당뇨병 환자는 일반적으로 기본 인슐린 및 속효성 인슐린을 포함하는 1일 다회 주사 계획으로 치료될 수 있다. 1형 당뇨병에서의 통상적인 1일 인슐린 요건은 베타-세포 기능, 연령, 체중, 신체 활동 정도, 식이 및 음주에 따라 40 내지 60 유닛이다. 통상적으로 총 1일 인슐린 요건의 대략 40 내지 60%는 기본 인슐린으로서 제공될 것이고; Lantus가 사용되는 경우, 동일한 투약 원리가 2형 당뇨병에서와 같이 1형 당뇨병에서도 적용된다. 여기서 또한, 인슐린 용량의 적정은 임상 반응을 근거로 해야 한다.

[0322] 인슐린 디터머(Levemir)은 1일 1회 또는 2회 피하 투여된다. Levemir로 1일 1회 치료한 환자의 경우, 용량은 바람직하게는 저녁 식사와 함께 또는 취침 시간에 투여된다. 1일 2회 투약이 필요한 환자의 경우, 저녁 용량은 취침 시간에 저녁 식사와 함께 또는 오전 용량 후에 12시간에 투여될 수 있다. Levemir의 용량은 임상 반응에 근거하여 개별화된다. 경구 항당뇨병 약물에 불충분하게 조절되는 2형 당뇨병을 앓는 인슐린 경험이 없는 환자의 경우, Levemir는 저녁에 1일 1회 0.1 내지 0.2 유닛/kg의 용량 또는 1일 1회 또는 2회 10 유닛으로 개시되어야 하고, 상기 용량은 목표 혈당을 달성하도록 조절되었다. 1형 당뇨병에서, 환자는 일반적으로 기본 인슐린 및 초속효성 인슐린을 포함하는 1일 다회 주사 계획으로 치료될 수 있다. 1형 당뇨병에서의 통상적인 1일 인슐린 요건은 베타-세포 기능, 연령, 체중, 신체 활동 정도, 식이 및 음주에 따라 40 내지 60 유닛이다. 통상적으로 총 1일 인슐린 요건의 대략 40 내지 60%는 기본 인슐린으로서 제공될 것이고; Levemir가 사용되는 경우, 동일한 투약 원리가 2형 당뇨병에서와 같이 1형 당뇨병에서도 적용된다. 여기서 또한, 인슐린 용량의 적정은 임상 반응을 근거로 해야 한다.

[0323] 추가로, 인슐린 디글루덱 및 기본 인슐린 리스프로와 같은 지속성 인슐린 유사체는 U-100의 최종 제형을 사용하여 개발될 것이고, 투약은 1형 당뇨병과 2형 당뇨병 둘 다에서 이들 인슐린을 위해 개별적으로 조정할 것이다.

[0324] SGLT-2 억제제 및 인슐린이 추가의 항당뇨병 제제와 병용될 경우, 추가의 항당뇨병 제제의 용량은 바람직하게는 상기 추가의 항당뇨병 제제를 사용하는 단일 요법에 일반적으로 권장되는 용량의 1/5 내지 1/1의 범위이다. 단일 요법에 비해 개별적인 추가의 항당뇨병 제제의 더 낮은 용량을 사용하면 이들 약제가 단일 요법으로서 사용되는 경우 초래된 부작용 및 가능한 독성을 피하거나 최소화할 수 있다.

[0325] 바람직한 추가의 항당뇨병 제제로서의 메트포르민에 대해, 메트포르민은 일반적으로 약 100mg 내지 500mg 또는 200mg 내지 850mg(1일 1 내지 3회) 또는 약 300mg 내지 1000mg 1일 1회, 2회 또는 3회, 또는 약 100mg 내지 1000mg 또는 바람직하게는 500mg 내지 1000mg 1일 1회 또는 2회, 또는 약 500mg 내지 2000mg 1일 1회 용량의 지연 방출성 메트포르민의 다양한 투약 계획을 사용하여, 1일 약 500mg으로부터 2000mg 내지 3000mg 이하의 용량으로 제공된다. 특정 용량 강도는 메트포르민 하이드로클로라이드 250mg, 500mg, 625mg, 750mg, 850mg 및 1000mg일 수 있다.

[0326] 10세 내지 16세 연령의 아동의 경우, 메트포르민의 권장 개시 용량은 1일 1회 500mg이다. 이 용량이 적절한 결과를 제공하지 못하면, 용량을 500mg 1일 2회로 늘릴 수 있다. 추가로, 매주 500mg씩의 증분으로 최대 1일 용량 2000mg까지 늘려 분할 용량(예를 들어, 2회 또는 3회 분할 용량)으로 제공할 수 있다. 메트포르민은 메스꺼움을 줄이기 위해 음식과 함께 투여될 수 있다.

[0327] 바람직한 추가의 항당뇨병 제제로서 피오글리타존에 대해, 피오글리타존의 용량은 일반적으로 약 1 내지 10mg, 15mg, 30mg 또는 45mg 1일 1회이다.

[0328] 바람직한 추가의 항당뇨병 제제로서 리나글립틴에 대해, 리나글립틴의 용량은 일반적으로 약 1 내지 10mg, 예를 들어, 1, 2.5, 5 또는 10mg 1일 1회이다.

[0329] 본 발명에 따라는 방법 및 용도에서, SGLT2 억제제 및 인슐린은 병용 또는 교대 투여된다. "병용 투여"란 용어는 활성 성분들이 동시에 투여됨을 의미하는 것으로, 즉 동시에 또는 본질적으로 같은 시간에 투여됨을 의미한다. "교대 투여"란 용어는 먼저 두 개의 활성 성분들, 즉 SGLT2 억제제 또는 인슐린 중 하나가 투여되고, 일정 시간 후에 다른 활성 성분, 즉 인슐린 또는 SGLT2 억제제가 투여되는, 즉 두 활성 성분이 순차적으로 투여됨을 의미한다. 제1 활성 성분과 제2 활성 성분의 투여 사이의 시간 간격은 1분 내지 12시간의 범위일 수 있다. 병

용 또는 교대 투여는 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회일 수 있다.

[0330] 개별 또는 다중 용량형으로서, 바람직하게는 부품의 키트(kit of parts)로서 존재하는 약제학적 조성물은 환자 개개의 치료학적 요구에 유연하게 부합하는 병용 요법에 유용하다.

[0331] 제1 양태에 따르면, 바람직한 부품의 키트는 하기를 포함한다:

[0332] (a) SGLT2 억제제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 용량형을 함유하는 제1 용기 및

[0333] (b) 인슐린 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 용량형을 함유하는 제2 용기.

[0334] 제2 양태에 따르면, 바람직한 부품의 키트는 하기를 포함한다:

[0335] (a) SGLT2 억제제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 용량형을 함유하는 제1 용기,

[0336] (b) 인슐린 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 용량형을 함유하는 제2 용기 및

[0337] (b) 추가의 항당뇨병 제제(예: 메트포르민, 피오글리타존 또는 리나글립틴) 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 용량형을 함유하는 제3 용기.

[0338] 제3 양태에 따르면, 바람직한 부품의 키트는 하기를 포함한다:

[0339] (a) SGLT2 억제제 및 추가의 항당뇨병 제제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 용량형을 함유하는 제1 용기 및

[0340] (b) 인슐린 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 용량형을 함유하는 제2 용기.

[0341] 본 발명의 추가의 측면은, 본 발명에 따르는 개별 용량형으로서 존재하는 약제학적 조성물 및 상기 개별 용량형이 병용 또는 교대 투여되는 것에 대한 지침서를 포함하는 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함하는 제조품(manufacture)이다.

[0342] 제1 양태에 따르면, 제조품은 (a) 본 발명에 따르는 SGLT2 억제제를 포함하는 약제학적 조성물 및 (b) 본 발명에 따르는 인슐린을 포함하는 약제 또는 인슐린과 본 발명에 따르는 추가의 항당뇨병 제제 둘 다를 포함하는 약제가, 예를 들어, 병용 또는 교대로 투여될 수 있거나 투여되는 것에 대한 지침서를 포함하는 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함한다.

[0343] 제2 양태에 따르면, 제조품은 (a) 본 발명에 따르는 인슐린을 포함하는 약제학적 조성물 및 (b) 본 발명에 따르는 SGLT2 억제제를 포함하는 약제 또는 SGLT2 억제제 및 본 발명에 따르는 추가의 항당뇨병 제제 둘 다를 포함하는 약제가, 예를 들어, 병용 또는 교대로 투여될 수 있거나 투여되는 것에 대한 지침서를 포함하는 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함한다.

[0344] 제3 양태에 따르면, 제조품은 (a) SGLT2 억제제 및 본 발명에 따르는 추가의 항당뇨병 제제를 포함하는 약제학적 조성물 및 (b) 본 발명에 따른 인슐린을 포함하는 약제가, 예를 들어, 병용 또는 교대로 투여될 수 있거나 투여되는 것에 대한 지침서를 포함하는 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함한다.

[0345] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 목적하는 용량은 편리하게는 1일 1회 제공될 수 있거나, 예를 들어, 1일 2회, 3회 또는 그 이상의 용량으로서 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량으로 제공될 수 있다.

[0346] 약제학적 조성물은 액체 또는 고체 형태로 경구, 비경구(피하를 포함) 또는 다른 경로의 투여용으로 제형화될 수 있다. SGLT2 억제제의 경구 투여가 바람직하다. 제형은, 적절한 경우, 편리하게는 구별된 용량 단위로 제공될 수 있고, 약제 기술 분야에 익히 공지된 방법들 중의 어느 하나로 제조될 수 있다. 모든 방법들은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 둘 다와 같은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 회합하고, 이어서, 필요한 경우, 생성물을 목적하는 제형으로 성형하는 단계를 포함한다. SGLT2 억제제 화합물(I.9)을 포함하는 약제학적 조성물의 예는 WO 제2010/092126호에 기재되어 있다. SGLT2 억제제 화합물(I.9) 및 리나글립틴을 포함하는 약제학저 조성물의 예는 WO 제2010/092124호에 기재되어 있다.

[0347] 약제학적 조성물은 용제, 현탁제, 유제, 정제, 과립제, 미세 과립제, 산제, 캡슐제, 캐플릿제, 연질 캡슐제, 환제, 경구 용제, 시럽제, 건조 시럽제, 저작성 정제, 트로키제, 발포성(effervescent) 정제, 점적제, 속붕해성 정제, 경구용 속분산성 정제 등의 형태로 제형화될 수 있다. 바람직하게는, SGLT2 억제제의 약제학적 조성물은 정제 형태이다.

[0348] 약제학적 조성물 및 용량형은 바람직하게는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 바람직한 담

체는 제형의 기타 성분들과 상용성이고 이의 수용자에 유해하지 않다는 의미에서 "허용가능"해야 한다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예는 당업자에게 공지되어 있다.

[0349] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 또한 (예를 들어, 주사, 예를 들어, 볼러스 주사 또는 연속 주입에 의한) 비경구 투여용으로 제형화될 수 있고, 앰풀, 예비충전식 시린지, 소용적 주입의 단위 용량형으로 또는 방부제가 첨가된 다중 용량 용기에 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중에서 현탁제, 용제 또는 유제로서 이의 형태를 취할 수 있으며, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전 적합한 비히클, 예를 들어, 멸균 발열원 비함유 물(pyrogen-free water)과 함께 구성하기 위한, 멸균 고체의 무균 단리에 의해 또는 용액으로부터의 동결건조에 의해 수득되는 분말 형태로 존재할 수 있다.

[0350] 본 발명의 인슐린 및/또는 SGLT2 억제제의 주사용 제형(특히 피하용)은 공지된 제형 기술에 따라, 예를 들어, 주사용 용제 또는 현탁제를 수득하기 위해 일반적으로 멸균수 및 임의로, 예를 들어, 방부제, pH 조절제, 완충제, 등장성제, 용해도 조제 및/또는 테너사이드(tenside) 등과 같은 추가의 첨가제를 포함하는 적합한 액체 담체를 사용하여 제조될 수 있다. 또한, 주사용 제형은 약물(들)을 지속 방출시키는 추가의 첨가제, 예를 들어, 염, 용해도 개질제 또는 침전제를 포함할 수 있다. 추가 첨가시, 주사용 인슐린 제형은 아연 화합물과 같은 인슐린 안정화제를 포함할 수 있다. 본 발명에 따르는 병용물의 인슐린 성분은 바람직하게는 주사(바람직하게는 피하) 또는 주입(예를 들어, 펌프 또는 필적할만한 전달 시스템을 사용하여)에 의해 투여된다.

[0351] 본 발명의 SGLT2 억제제 및/또는 본 발명의 인슐린의 용량형, 제형 및 투여에 대한 추가 상술을 위해, 과학 문헌 및/또는 공개된 특허 문헌, 특히 본원에 인용된 것들을 참고한다.

[0352] 약제학적 조성물(또는 제형)은 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 유통을 위한 제품은 적합한 형태의 하나 이상의 약제학적 조성물을 함유하는 하나 이상의 용기를 포함한다. 정제는 통상적으로 용이한 취급, 유통 및 저장을 위한 그리고 저장 동안 환경과의 오랜 접촉시 조성물의 적절한 안정성을 보장하기 위한 적합한 1차 패키지에 포장된다. 정제를 위한 1차 용기는 병 또는 블리스터 팩(blister pack)일 수 있다.

[0353] 주사용 용액은 통상적으로 적합한 제시 형태, 예를 들어, 바이알, 카트리지 또는 예비충전된(일회용) 펜으로 이용가능하고, 이는 추가로 포장될 수 있다.

[0354] 제품은, 라벨 또는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있는데, 이는 치료 생성물의 시판 패키지에 통상적으로 포함되는 지침서를 나타내는 것으로, 징후, 용도, 용량, 투여, 상기 치료 생성물의 사용과 관련한 금기 사항 및/또는 주의 사항에 대한 정보를 포함할 수 있다. 하나의 양태에서, 상기 라벨 또는 패키지 삽입물은, 상술 또는 후술된 목적 중 어느 것을 위해서라도 상기 조성물이 사용될 수 있음을 나타낸다.

[0355] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 및 방법은 상술된 바와 같은 이러한 질환 및 상태의 치료 및 예방에 있어서 두 가지 활성 성분 중 하나만을 포함하는 약제학적 조성물 및 방법에 비해 유리한 효과를 나타낸다. 추가의 유리한 효과는, 예를 들어, 효능, 용량 강도, 용량 빈도수, 약력학적 특성, 약동학적 특성, 적은 부작용, 편리성 및 순응도 등에 대하여 나타날 수 있다.

[0356] 본 발명에 따른 SGLT2 억제제 및 이의 프로드럭의 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 유리하게는, 본 발명에 따른 화합물은 앞서 인용된 바와 같은 특허 출원들을 포함한 문헌에 기술된 바와 같은 합성 방법들을 사용하여 제조될 수 있다. 바람직한 제조방법은 WO 제2006/120208호 및 WO 제2007/031548호에 기술되어 있다. 바람직한 화합물(I.9)에 관하여, 유리한 결정 형태는 국제특허 출원 WO 제2006/117359호에 기술되어 있으며, 이의 전문은 본원에 참조로 인용된다.

[0357] 인슐린에 대해, 합성 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 과학 문헌 및/또는 특허 공보들, 특히 앞서 인용된 것들에 기술되어 있다.

[0358] 활성 성분, 특히 인슐린 및/또는 추가의 항당뇨병 제제는 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다. 활성 성분 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 수화물 또는 알코올 부가물과 같은 용매화물 형태로 존재할 수 있다.

[0359] 본 발명의 범위 내에서 상기 언급된 모든 병용물 및 방법은 당업계에 공지된 동물 모델에 의해 시험될 수 있다. 이하, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 및 방법의 약리학적으로 관련된 특성들을 평가하는 데 적합한 생체내 실험들을 설명한다.

[0360] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 및 방법은 db/db 마우스, ob/ob 마우스, 주커(Zucker) 비만(fa/fa) 래트 또

는 주커 당뇨병 비만(ZDF) 래트와 같은 유전학적 과인슐린 또는 당뇨병 동물에서 시험될 수 있다. 또한, 이들은 스트렙토조토신으로 예비치료된 한위스타(HanWistar) 또는 스프라그 돌리 래트(Sprague Dawley rat)와 같은 실험적으로 유도된 당뇨병을 가진 동물에서 시험될 수 있다.

[0361] 본 발명에 따르는 병용물이 혈당 조절에 미치는 영향은 상술된 동물 모델에서의 경구 내당 시험에서 SGLT2 억제제 및 인슐린을 단독으로 그리고 병용하여 단일 투여한 후 시험될 수 있다. 밤새 절식한 동물의 경구 당 부하 후 혈당의 시간 경로를 추적한다. 본 발명에 따르는 병용물은, 최대 당 농도의 감소 또는 당 AUC의 감소에 의해 측정된 바와 같이, 각각의 단일 요법에 비해 당 상승을 현저하게 개선시킨다. 또한, 상술된 동물 모델에서 SGLT2 억제제 및 인슐린을 단독으로 그리고 병용하여 다중 투여한 후, 혈당 조절에 대한 효과를 혈중 HbA1c 값의 측정에 의해 결정할 수 있다. 본 발명에 따르는 병용물은 각각의 단일 요법에 비해 HbA1c를 현저히 감소시킨다.

[0362] SGLT2 억제제 및 인슐린 중 하나 또는 이들 둘 다의 가능한 용량 감소는 상술된 동물 모델에서 더 낮은 용량의 병용물 및 단일 요법이 혈당 조절에 미치는 영향에 의해 시험될 수 있다. 본 발명에 따르는 병용물은 위약 치료에 비해 더 낮은 용량에서 혈당 조절을 현저하게 개선시키는 반면, 단일 요법은 더 낮은 용량에서 그렇지 않다.

[0363] 본 발명에 따른 SGLT2 억제제와 인슐린의 병용물이 베타 세포 재생 및 신생에 미치는 우수한 효과는, 상술된 동물 모델에서 다중 투여 후, 췌장 인슐린 함량의 증가를 측정함으로써, 또는 췌장 영역의 면역조직화학적 염색 후 형태계측학적 분석에 의해 베타 세포 질량의 증가를 측정함으로써, 또는 단리된 췌장 섬세포 내의 당-자극된 인슐린 분비의 증가를 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0364] 약리학적 실시예

[0365] 하기 실시예들은 본 발명에 따르는 병용물이 혈당 조절에 유리한 영향을 미침을 나타낸다.

[0366] 실시예 1a:

[0367] 하기의 실시예는, 각각의 단일 요법과 비교하여 SGLT2 억제제(화합물(1.9))와 인슐린(인슐린 글라진)의 병용물이 혈당 조절에 유리한 영향을 미침을 나타낸다. 실험 동물의 사용에 관한 모든 실험적 프로토콜은 연방 윤리 위원회에 의해 검토되었고 정부 기관에 의해 승인되었다. 연구 개시 2주 전에, 래트는 단일 용량 60mg/kg(복강내)의 스트렙토조토신으로 전처리하여 1형 당뇨병 상태와 유사한 실험적 당뇨병을 유도하였다. 연구 동안에 혈당은 연구 개시 시점에서 8 내지 9주령 수컷인 3시간 공복의 스프라그-돌리 래트(Crl:CD)에서 4시간 동안 측정하였다. 예비 용량의 혈액 샘플은 무작위화를 위해 꼬리 채혈로 수득하였고 혈당은 인슐린 및/또는 SGLT2 억제제의 투여 30분, 60분, 90분 및 2, 3, 4시간 후 당측정기로 측정하였다. 시점 0분에서, 동물(n= 그룹당 4 내지 6)에게 피하내로 인슐린 글라진 또는 등장성 NaCl을 주사하였다. 동시에 모든 동물에게 단독의 비히클(0.5%의 수성 하이드록시에틸셀룰로스) 또는 SGLT2 억제제를 함유하는 이러한 비히클을 경구 투여하였다. 상기 데이타는 평균 ± S.E.M으로서 나타낸다. 통계학적 비교는 반복적인 2-방식 ANOVA(변수의 분석) 측정에 이어서, 그룹별 비교를 위한 본페로니 포스트 시험(Bonferroni post test)으로 수행하였다. p값 <0.05는 통계학적으로 유의적인 차이를 보여주는 것으로 간주되었다. 상기 결과는 도 1a에 나타낸다. 용어 "Cpd. A"는 10mg/kg의 용량에서 SGLT2 억제제 화합물(I.9)을 나타낸다. 인슐린 글라진은 1.5IU/동물의 용량으로 투여하였다. 용어 "Cpd. A + 인슐린 글라진"은 동일한 용량에서 SGLT2 억제제 화합물(I.9)과 인슐린 글라진의 병용물을 나타낸다. 대조군에 대한 p값은 별표로 나타내고, 병용물에 대한 단일 요법의 p값은 크로스(하나의 심볼, p< 0.05; 2개의 심볼, p<0.01; 3개의 심볼, p<0.001)로 나타낸다. 투여 4시간 후, SGLT2 억제제는 대조군에 비해 19%까지 혈당을 감소시키고, 인슐린 글라진은 27%까지 감소시켰다. 2개의 치료는 대조군에 비해 통계학적으로 유의적인 차이를 나타내지 않았다. 상기 병용물은 대조군에 비해 혈당을 53%까지 상당히 감소시켰다. 병용물 그룹에서 상기 감소된 혈당은 SGLT2 억제제 단일 요법과는 상당히 상이하였다.

[0368] 실시예 1b:

[0369] 하기의 실시예는 각각의 단일 요법과 비교하여 SGLT2 억제제(화합물(1.9))와 인슐린(인슐린 글라진)의 병용물이 혈당 조절에 유리한 영향을 미침을 나타낸다. 실험 동물의 사용에 관한 모든 실험적 프로토콜은 연방 윤리 위원회에 의해 검토되었고 정부 기관에 의해 승인되었다. 연구 개시 2주 전에, 래트는 단일 용량

60mg/kg(복강내)의 스트렙토조토신으로 전처리하여 1형 당뇨병 상태와 유사한 실험적 당뇨병을 유도하였다. 연구 동안에 혈당은 연구 개시 시점에서 8 내지 9주령 수컷인 3시간 공복의 스프라그-돌리 래트(Crl:CD)에서 6시간 동안 측정하였다. 예비 용량의 혈액 샘플은 무작위화를 위해 꼬리 채혈로 수득하였고 혈당은 인슐린 및/또는 SGLT2 억제제의 투여 30분, 60분, 90분 및 2, 3, 4, 5, 6시간 후 당측정기로 측정하였다. 시점 0분에서, 동물(n= 그룹당 4 내지 6)에게 피하내로 인슐린 글라진 또는 등장성 NaCl을 주사하였다. 동시에 모든 동물에게 단독의 비히클(0.5%의 수성 하이드록시에틸셀룰로스) 또는 SGLT2 억제제를 함유하는 이러한 비히클을 경구 투여하였다. 상기 데이타는 평균 ± S.E.M으로서 나타낸다. 통계학적 비교는 반복적인 2-방식 ANOVA 측정에 이어서, 그룹별 비교를 위한 본페로니 포스트 시험으로 수행하였다. p값 < 0.05는 통계학적으로 유의적인 차이를 보여주는 것으로 간주되었다. 상기 결과는 도 1b에 나타낸다. 용어 "Cpd. A"는 10mg/kg의 용량에서 SGLT2 억제제 화합물(I.9)을 나타낸다. 인슐린 글라진은 1.5IU/동물의 용량으로 투여하였다. 용어 "Cpd. A + 인슐린 글라진"은 동일한 용량에서 SGLT2 억제제 화합물(I.9)과 인슐린 글라진의 병용물을 나타낸다. 대조군에 대한 p값은 별표로 나타내고, 병용물에 대한 단일 요법의 p값은 크로스(하나의 심볼, p< 0.05; 2개의 심볼, p<0.01; 3개의 심볼, p<0.001)로 나타낸다. 투여 6시간 후, SGLT2 억제제는 대조군에 비해 13%까지 혈당을 감소시키고, 인슐린 글라진은 22%까지 감소시켰다. 2개의 치료는 대조군에 비해 통계학적으로 유의적인 차이를 나타내지 않았다. 상기 병용물은 대조군에 비해 혈당을 49%까지 상당히 감소시켰다. 병용물 그룹에서 상기 감소된 혈당은 SGLT2 단일 요법과는 상당히 상이하였다.

[0370] 실시예 2a:

[0371] 하기의 실시예는 고용량의 인슐린(인슐린 글라진)과 비교하여 SGLT2 억제제(화합물(1.9))와 저용량의 인슐린(인슐린 글라진)의 병용물이 혈당 조절에 유리한 영향을 미침을 나타낸다. 실험 동물의 사용에 관한 모든 실험적 프로토콜은 연방 윤리 위원회에 의해 검토되었고 정부 기관에 의해 승인되었다. 연구 개시 2주 전에, 래트는 단일 용량 60mg/kg(복강내)의 스트렙토조토신으로 전처리하여 1형 당뇨병 상태와 유사한 실험적 당뇨병을 유도하였다. 연구 동안에 혈당은 연구 개시 시점에서 8 내지 9주령 수컷인 3시간 공복의 스프라그-돌리 래트(Crl:CD)에서 4시간 동안 측정하였다. 예비 용량의 혈액 샘플은 무작위화를 위해 꼬리 채혈로 수득하였고 혈당은 단독의 인슐린 또는 SGLT2 억제제와 함께 투여 30분, 60분, 90분 및 2, 3, 4시간 후 당측정기로 측정하였다. 시점 0분에서, 동물(n= 그룹당 4 내지 6)에게 피하내로 인슐린 글라진 또는 등장성 NaCl을 주사하였다. 동시에 모든 동물에게 단독의 비히클(0.5%의 수성 하이드록시에틸셀룰로스) 또는 SGLT2 억제제를 함유하는 이러한 비히클을 경구 투여하였다. 상기 데이타는 평균 ± S.E.M으로서 나타낸다. 통계학적 비교는 반복적인 2-방식 ANOVA 측정에 이어서, 그룹별 비교를 위한 본페로니 포스트 시험으로 수행하였다. p값 < 0.05는 통계학적으로 유의적인 차이를 보여주는 것으로 간주되었다. 상기 결과는 도 2a에 나타낸다. 인슐린 글라진은 1.5IU/동물(저용량) 또는 6IU/동물(고용량)의 용량으로 투여하였다. 용어 "Cpd. A + 저용량 인슐린 글라진"은 10mg/kg의 용량에서 SGLT2 억제제와 1.5IU/동물의 용량에서 인슐린 글라진의 병용물을 나타낸다. 대조군에 대한 p값은 별표로 나타내고 병용물 또는 고용량 인슐린 글라진에 대한 저용량 인슐린 글라진의 p값은 크로스(하나의 심볼, p< 0.05; 2개의 심볼, p<0.01; 3개의 심볼, p<0.001)로 나타낸다. 투여 4시간 후, 저용량의 인슐린 글라진은 대조군에 비해 통계학적으로 유의적인 차이를 나타내지 않으면서 27%까지 혈당을 감소시켰다. 상기 병용물은 53%까지 혈당을 상당히 감소시켰고, 이는 고용량의 인슐린 글라진의 범위에서 47% 감소하였다. 2개의 치료는 대조군과는 상당히 상이하였다.

[0372] 실시예 2b:

[0373] 하기의 실시예는 고용량의 인슐린(인슐린 글라진)과 비교하여 SGLT2 억제제(화합물(1.9))와 저용량의 인슐린(인슐린 글라진)의 병용물이 혈당 조절에 유리한 영향을 미침을 나타낸다. 실험 동물의 사용에 관한 모든 실험적 프로토콜은 연방 윤리 위원회에 의해 검토되었고 정부 기관에 의해 승인되었다. 연구 개시 2주 전에, 래트는 단일 용량 60mg/kg(복강내)의 스트렙토조토신으로 전처리하여 1형 당뇨병 상태와 유사한 실험적 당뇨병을 유도하였다. 연구 동안에 혈당은 연구 개시 시점에서 8 내지 9주령 수컷인 3시간 공복의 스프라그-돌리 래트(Crl:CD)에서 6시간 동안 측정하였다. 예비 용량의 혈액 샘플은 무작위화를 위해 꼬리 채혈로 수득하였고 혈당은 단독의 인슐린 또는 SGLT2 억제제와 함께 투여 30분, 60분, 90분 및 2, 3, 4, 5, 6시간 후 당측정기로 측정하였다. 시점 0분에서, 동물(n= 그룹당 4 내지 6)에게 피하내로 인슐린 글라진 또는 등장성 NaCl을 주사하였다. 동시에 모든 동물에게 단독의 비히클(0.5%의 수성 하이드록시에틸셀룰로스) 또는 SGLT2 억제제를

함유하는 이러한 비히클을 경구 투여하였다. 상기 데이타는 평균 ± S.E.M으로서 나타낸다. 통계학적 비교는 반복적인 2-방식 ANOVA 측정에 이어서, 그룹별 비교를 위한 본페로니 포스트 시험으로 수행하였다. p값 < 0.05는 통계학적으로 유의적인 차이를 보여주는 것으로 간주되었다. 상기 결과는 도 2b에 나타낸다. 인슐린 글라진은 1.5IU/동물(저용량) 또는 6IU/동물(고용량)의 용량으로 투여하였다. 용어 "Cpd. A + 저용량 인슐린 글라진"은 10mg/kg의 용량에서 SGLT2 억제제와 1.5IU/동물의 용량에서 인슐린 글라진의 병용물을 나타낸다. 대조군에 대한 p값은 별표로 나타내고 병용물 또는 고용량 인슐린 글라진에 대한 저용량 인슐린 글라진의 p값은 크로스(하나의 심볼, p< 0.05; 2개의 심볼, p<0.01; 3개의 심볼, p<0.001)로 나타낸다. 투여 6시간 후, 저용량의 인슐린 글라진은 대조군에 비해 통계학적으로 유의적인 차이를 나타내지 않으면서 22%까지 혈당을 감소시켰다. 상기 병용물은 49%까지 혈당을 감소시켰고, 이는 고용량의 인슐린 글라진의 범위에서 44% 감소하였다. 2개의 치료는 대조군과는 상당히 상이하였다. 상기 병용물 그룹에서 감소된 혈당은 고용량 인슐린 글라진 그룹에 비해 통계학적으로 유의적인 차이를 보여주지 않았다.

[0374] 실시예 3:

[0375] 하기의 실시예는 단독의 인슐린과 비교하여 SGLT2 억제제(화합물(1.9))가 후속적으로 첨가된 인슐린(인슐린 글라진)이 혈당 조절에 유리한 영향을 미침을 나타낸다. 실험 동물의 사용에 관한 모든 실험적 프로토콜은 연방 윤리 위원회에 의해 검토되었고 정부 기관에 의해 승인되었다. 연구 개시 2주 전에, 래트는 단일 용량 60mg/kg(복강내)의 스트렙토조토신으로 전처리하여 1형 당뇨병 상태와 유사한 실험적 당뇨병을 유도하였다. 연구 동안에 혈당은 연구 개시 시점에서 8 내지 9주령 수컷인 비-공복의 스프라그-돌리 래트(Crl:CD)에서 8시간 동안 측정하였다. 예비 용량의 혈액 샘플은 꼬리 채혈로 수득하였고 혈당은 인슐린 투여 30분, 60분, 90분 및 2, 3, 4, 5, 6, 8시간 후 당측정기로 측정하였다. 시점 0분에서, 동물에게 피하내로 인슐린 글라진(n=10) 또는 등장성 NaCl(n=5)을 주사하였다. 시점 120분에서, 인슐린 글라진-처리된 마우스를 혈당에 따라 무작위하고 2개의 그룹(n= 그룹당 5)으로 나누었다. 동물에게 단독의 비히클(0.5%의 수성 하이드록시에틸셀룰로스) 또는 SGLT2 억제제를 함유하는 이러한 비히클을 경구 투여하였다. 상기 데이타는 평균 ± S.E.M으로서 나타낸다. 통계학적 비교는 반복적인 2-방식 ANOVA 측정에 이어서, 그룹별 비교를 위한 본페로니 포스트 시험으로 수행하였다. p값 < 0.05는 통계학적으로 유의적인 차이를 보여주는 것으로 간주되었다. 상기 결과는 도 3에 나타낸다. 인슐린 글라진은 1.5IU/동물의 용량으로 투여하였다. 용어 "인슐린 글라진/Cpd. A"는 10mg/kg의 용량에서 SGLT2 억제제와 1.5IU/동물의 용량에서 인슐린 글라진의 병용물을 나타낸다. 대조군에 대한 p값은 별표로 나타내고 SGLT2 억제제로 치료한 동물에 대한 비히클-치료된 그룹의 p값은 크로스(하나의 심볼, p< 0.05; 2개의 심볼, p<0.01; 3개의 심볼, p<0.001)로 나타낸다. 비히클-처리된 마우스와 비교할 때 2 내지 8시간 사이에 50%까지 혈당을 상당히 감소시켰다.

[0376] 실시예 4:

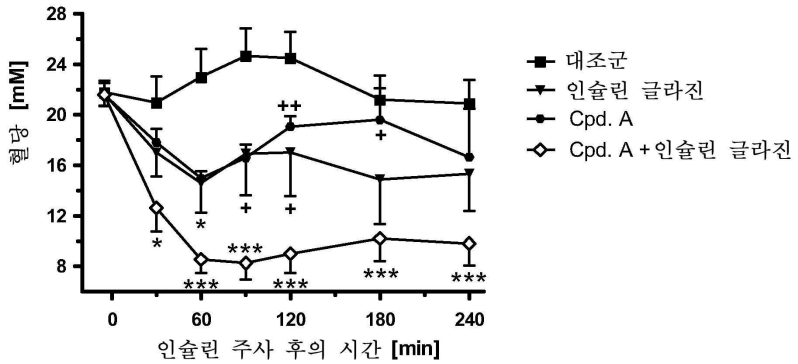
[0377] 하기의 실시예는 인슐린(인슐린-방출 이식체로서) 단독과 비교하여 인슐린(인슐린-방출 이식체로서)과 병용된 SGLT2 억제제(화합물(1.9))가 체지방 부분에 유리한 영향을 미침을 나타낸다. 실험 동물의 사용에 관한 모든 실험적 프로토콜은 연방 윤리 위원회에 의해 검토되었고 정부 기관에 의해 승인되었다. 연구 개시 2주 전에, 스프라그-돌리 래트(Crl:CD)는 단일 용량 60mg/kg(복강내)의 스트렙토조토신으로 전처리하여 1형 당뇨병 상태와 유사한 실험적 당뇨병을 유도하였다. 동물에게 단독의 비히클(0.5%의 수성 하이드록시에틸셀룰로스) 또는 SGLT2 억제제를 함유하는 이러한 비히클(10mg/kg)을 1일 2회 경구 투여하였다. 추가의 그룹에서, 1개 또는 2개의 인슐린-방출 스틱을 래트의 목에 피하 이식하였다. 1개의 인슐린 이식체를 사용하지 않거나 사용한 동물에게 SGLT2 억제제를 투여하였다. 27일째에, 체지방은 NMR 기술을 사용하여 측정하였다. 상기 데이타는 평균 ± S.E.M으로서 나타낸다. 통계학적 비교는 1-방식 ANOVA에 이어서, 그룹별 비교를 위한 본페로니 포스트 시험/쌍을 이루지 않은 t-시험(unpaired t-test)으로 수행하였다. p값 < 0.05는 통계학적으로 유의적인 차이를 보여주는 것으로 간주되었다. 상기 결과는 도 4에 나타낸다. 용어 "Cpd. A"는 10mg/kg의 용량에서 SGLT2 억제제를 나타낸다. 대조군에 대한 p값은 별표로 나타내고 1개의 이식편과 SGLT2 억제제의 병용물에 대한 1개의 이식체를 이식받은 동물의 p값은 크로스(하나의 심볼, p< 0.05; 2개의 심볼, p<0.01; 3개의 심볼, p<0.001)로 나타낸다. 대조군과 비교할 때 인슐린-방출 이식체는 체지방 부분을 상당히 증가시켰다(1개의 이식체: +83%; 2개의 이식체: +72%). 1개의 이식체와 SGLT2 억제제의 병용물("Cpd. A + 1개의 이식체"로 나타냄)은 1개의 이식체 단독을 이식받은 래트와 비교할 때 상당히 낮은 체지방을 나타내었다.

[0378] 실시예 5:

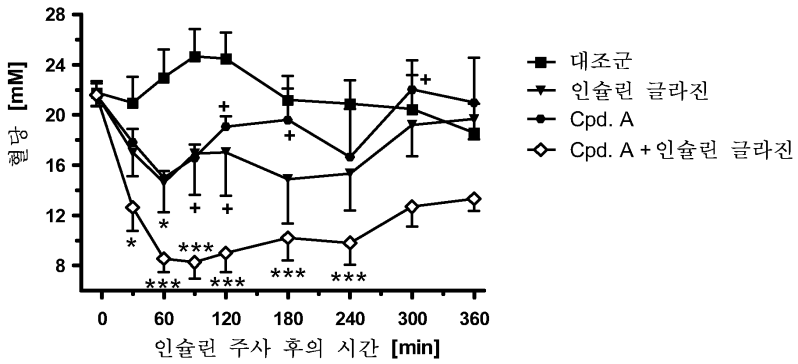
[0379] 당 대사성 상황에서 급격한 개선을 나타내는 것 이외에, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 사용한 1형 당뇨병 환자의 치료는 장기간 잘 지속가능한 대사 상황에 기여할 수 있다. 이는 본 발명에 따르는 약제학적 조성물로 더 긴 기간, 예를 들어, 3개월 내지 1년 또는 심지어 1 내지 6년 동안 치료받은 환자에서 관찰될 수 있고 단독의 인슐린으로 치료받은 환자와 비교될 수 있다. 공복 당 및/또는 HbA1c 값에서의 증가가 관찰되지 않지만 저혈당증 발병률, 당 배출 또는 인슐린 요건의 감소가 관찰되는 경우, 단독의 인슐린으로 치료한 환자와 비교하여 치료 성공의 증거이다. 추가로, 치료 성공의 증거는, 최적의 단독의 인슐린으로 치료된 환자와 비교하여 본 발명에 따르는 약제학적 조성물로 치료된 환자의 상당히 더 적은 비율이 당 대사성 위치(예를 들어, HbA1c 값에서의 > 6.5% 또는 > 7% 증가)에서 악화되는 경우 획득된다. 예를 들어, 1형 당뇨병 환자 30명에 대한 임상 연구(예를 들어, 인슐린 펌프를 사용하거나 지속성 인슐린을 포함하는 요법을 받음)는 안정성 및 효능에 대한 인슐린에 대한 부가물로서 SGLT2 억제제(특히 화합물(I.9), 예를 들어, 10 또는 25mg 1일 1회)의 효과를 분석할 수 있다.

도면

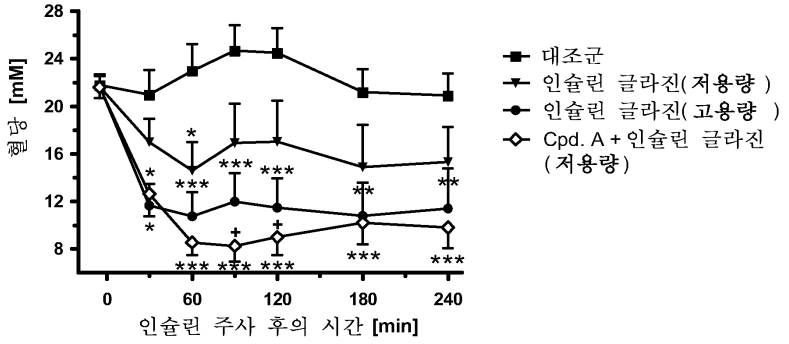
도면1a



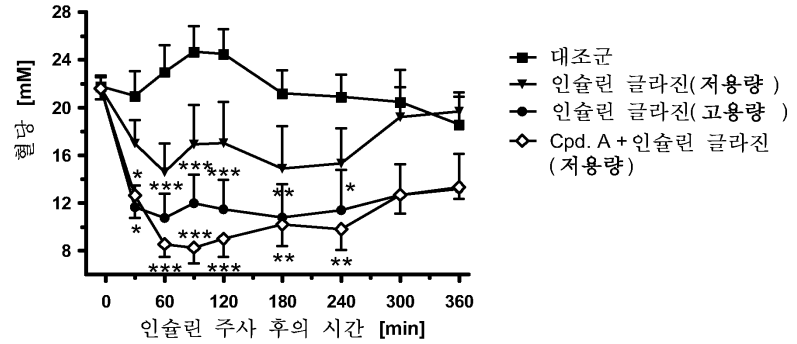
도면1b



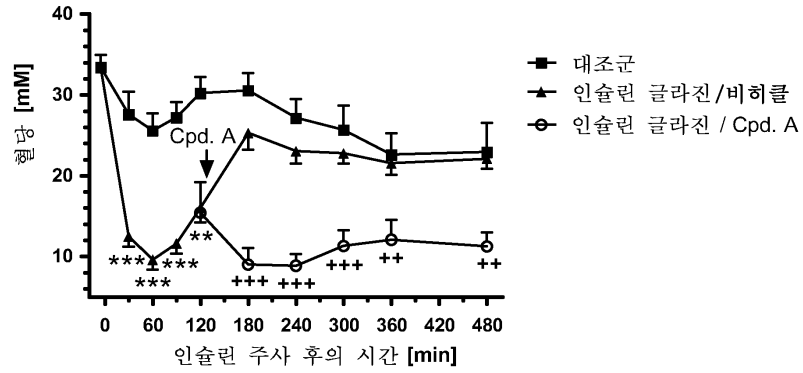
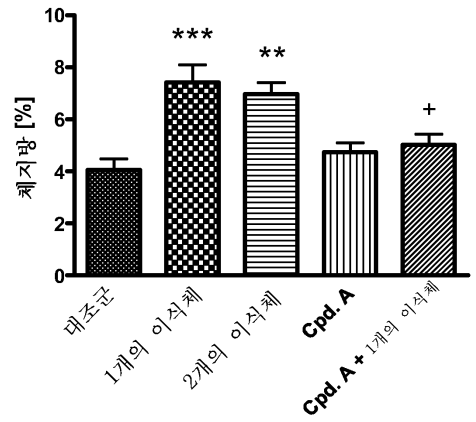
도면2a



도면2b



도면3



도면4