

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
A61K 38/16
A61K 38/19
A61K 31/436

(11) 공개번호 10-2005-0048542
(43) 공개일자 2005년05월24일

(21) 출원번호 10-2004-7019788
(22) 출원일자 2004년12월04일
번역문 제출일자 2004년12월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/018377
국제출원출원일자 2003년06월09일

(87) 국제공개번호 WO 2003/103701
국제공개일자 2003년12월18일

(30) 우선권주장 60/387,032 2002년06월07일 미국(US)
60/430,590 2002년12월03일 미국(US)

(71) 출원인 와라타 파마수티컬즈, 인크.
캐나다 엠5비 2이7 온타리오 토론토 온지 스트리트 415 슈트1103
(72) 발명자 브랜드,스테판제이.
미국 매사추세츠 01733, 린컬른, 베드포드 로드 161
크루즈안토니오
캐나다 온타리오 엠5피 2티7, 토론토, 던로우 로드 89

(74) 대리인 백남훈

심사청구 : 없음

(54) 당뇨병의 치료를 위한 조성물 및 방법

명세서

기술분야

본 발명은 섬 신생 요법(I.N.T.TM)과 면역 억제제, 및 가스트린/CCK 리간드 수용체와 면역억제제에 의해 당뇨병 대상자를 치료하는 방법 및 조성물에 관한 것이다.

배경기술

미국 인구 중 약 800,000 명이 인슐린 결핍성 당뇨병(또한 소아 또는 I 형 당뇨병으로도 알려짐)을 앓고 있으며 매년 약 30,000 건의 새로운 사례들이 발생한다. 게다가, 대단히 많고 빠르게 증가하는 수의 환자들이, 상기 집단에서 췌장 고갈 및 인슐린 부족을 일으키는 전염병 비율 수준의 II 형 당뇨병(또한 성인 발병 또는 인슐린 내성 당뇨병으로도 알려짐) 형태를 갖는다.

당뇨병의 특징인 비정상적으로 높은 혈중 글루코스(고혈당증)는 치료되지 않고 방치되는 경우 다양한 병리 상태들, 예를 들어 비-치유성 말초 혈관 폐양, 실명에 이르게 하는 망막 손상 및 신부전을 발생시킨다. 상기 I 형 및 II 형 당뇨병 모두, 모든 II 형 당뇨병 환자가 인슐린 요법이 필요한 상태로 진행되는 것은 아니지만, 환자의 글루코스 자기-모니터링에 의해 측정된 혈중 글루코스 수준에 응하여 인슐린 주사로 치료된다. 전형적으로는, 하루에 수 회 용량의 인슐린이 환자에 의해 전달된다. 당뇨병의 심각한 병적인 결과들은 혈중 글루코스 수준의 덜 엄격한 조절과 상관이 있다.

발명의 요약

하나의 태양에서, 본 발명의 실시태양은 당뇨병 대상자에게 섬 신생 요법용 조성물과 면역 반응 억제제를 투여함을 포함하는, 상기 당뇨병 대상자의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조 방법이다. 상기 방법은 또한 EGF 수용체 리간드를 포함하는 섬 신생 요법용 조성물을 사용한다. 상기 방법은 또한 2 개 이상의 면역 반응 억제제를 포함하는 섬 신생 요법용 조성물을 사용한다. 상기 방법의 섬 신생 요법용 조성물은 가스트린/콜레시스테인(CCK) 수용체 리간드를 포함한다. 상기 EGF 수용체 리간드는 재조합 인간 EGF이다. 예를 들어 상기 EGF 수용체 리간드는 EGF51N이다. 가스트린/CCK 수용체 리간드는 인간 가스트린17이다. 관련 실시태양에서, 면역 반응 억제제는 약물이며, 예를 들어 면역 반응 억제제는 라파마이신;

코르티코스테로이드; 아자티오프린; 마이코페놀레이트 모페틸; 사이클로스포린; 사이클로포스파미드; 메토트렉세이트; 6-머캅토피린; FK506(타크로리무스); 15-데옥시스페르구알린; FTY 720; 미토잔트론; 2-아미노-1,3-프로판디올; 2-아미노-2[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올 하이드로클로라이드; 6-(3-디메틸-아미노프로피오닐)포르스콜린; 및 데메트임류노마이신으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상이다. 상기 라파마이신은 에베로리무스(Everolimus) 또는 시로리무스(Sirolimus)이다. 코르티코스테로이드는 덱사메타손이다. 면역 반응 억제제는 단백질이며, 예를 들어 상기 단백질은 항체의 아미노산 서열을 포함한다. 전형적인 면역 반응 억제제용 항체는 hul 124; BTI-322; 알로트랩-HLA-B270; OKT4A; 엔리모맵; ABX-CBL; OKT3; ATGAM; 바실릭시맵; 다클리주맵; 안티티모사이트 면역글로불린; ISAtx247; Medi-500; Medi-507; 알레파셉트; 에팔리주맵; 인플릭시맵으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상일 수 있으며; 또 다른 실시태양에서, 상기 단백질은 사이토킨 또는 성장 인자, 예를 들어 GFAP, S100 β 또는 인터페론이다.

상기 방법에 따라, 섬 신생 요법 조성물 및 면역 반응 억제제를 연속적인 투여를 위해 제형화한다. 하나의 예는 상기 섬 신생 요법 조성물과 면역 반응 억제제를 연속적인 투여를 위해 제형화하고, 상기 억제제의 투여와 상기 조성물의 투여간에 하루 이상의 기간을 허용함을 포함한다. 한편으로, 상기 기간은 상기 억제제의 투여와 상기 조성물의 투여 사이의 1 주일 이상, 또는 6 주일 이상이다.

상기 실시태양에서, 상기 섬 신생 요법 조성물과 면역 반응 억제제 중 하나 이상을 전신 투여를 위해 제형화한다. 한편으로, 상기 섬 신생 요법 조성물과 면역 반응 억제제 중 하나 이상을 일시 주사(bolus) 투여를 위해 제형화한다. 예를 들어, 상기 섬 신생 요법 조성물과 면역 반응 억제제 중 하나 이상을 정맥 내, 피하, 복강 내 및 근육 내로 이루어진 그룹 중에서 선택된 경로에 의해 투여하기 위해 제형화한다. 특정 실시태양에서, 상기 면역 반응 억제제를 경구 투여를 위해 제형화한다. 특정 실시태양에서, 상기 면역 반응 억제제는 시로리무스, 타크로리무스(Tacrolimus), 에베로리무스, ISAtx247 및 다클리주맵의 그룹 중에서 선택된 하나 이상이다.

대부분의 경우, 상기 사용이 처방되는 대상자는 당뇨병 포유동물이며, 예를 들어 상기 대상자는 인간이다. 한편으로, 상기 대상자는 실험 동물, 예를 들어 NOD 마우스일 수 있다.

또 다른 태양에서, 본 발명의 실시태양은 EGF 수용체 리간드 및 가스트린/CCK 수용체 리간드 중 하나 이상으로 이루어진 섬 신생 요법용 조성물을 당뇨병 대상자를 위해 제형화하고, 하나 이상의 면역 억제제를 투여함을 포함하는, 상기 당뇨병 대상자의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조 방법이다. 관련 실시태양에서, 상기 방법은 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 하나 이상의 면역 억제제를 EGF 수용체 리간드의 부재 하에서 제형화함을 또한 포함한다. 상기 방법의 하나의 실시태양에서, 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 하나 이상의 면역 억제제를 EGF 수용체 리간드의 부재 하에서 추가로 투여하기 전에, 상기 방법은 상기 억제제와 조성물 중 어느 것도 투여하지 않는 기간을 또한 포함한다. 상기 당뇨병 대상자는 예를 들어 최근 발병한 당뇨병을 갖는다. 또한, 상기 비 투여 기간에 이어서, 상기 조성물 및 억제제를 연속 투여를 위해 제형화한다. 몇몇 실시태양에서, EGF 수용체 리간드, 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 면역 억제제 각각을 유효 용량으로 제형화한다. 상기 조성물 또는 억제제는 또한 일부 실시태양에서 약학적으로 허용 가능한 완충제와 함께 제형화된다.

본 발명의 더욱 또 다른 특징은 당뇨병 대상자에게 EGF51N 및 가스트린17 중 하나 이상으로 이루어진 섬 신생 요법용 조성물을 투여하고 하나 이상의 면역 억제제를 투여함을 포함하는, 상기 당뇨병 대상자의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조 방법이다. 상기 하나 이상의 억제제를 각각 유효 용량의 타크로리무스 및 시로리무스로 제형화한다. 한편으로, 상기 방법은 유효 용량의 EGF51N 및 가스트린17 중 하나 이상을 제형화하고 유효 용량의 타크로리무스, 에베로리무스, 다클리주맵, ISAtx247 및 시로리무스 중 하나 이상을 처방함을 또한 포함한다. 한편으로, 상기 방법은 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 면역 반응 억제제를 대상자에게 사용하기 위해 제형화함을 포함한다. 예를 들어 상기 가스트린/CCK 수용체 리간드는 가스트린17이다. 상기 면역 반응 억제제는 약학이다. 예를 들어 상기 면역 억제제는 라파마이신; 코르티코스테로이드; 아자티오프린; 마이코페놀레이트 모페틸; 사이클로스포린; 사이클로포스파미드; 메토트렉세이트; 6-머캅토피린; FK506; ISAtx247; 15-데옥시스페르구알린; FTY 720; 미토잔트론; 2-아미노-1,3-프로판디올; 2-아미노-2[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올 하이드로클로라이드; 6-(3-디메틸-아미노프로피오닐)포르스콜린; 및 데메트임류노마이신으로 이루어진 그룹 중 하나 이상으로부터 선택된다. 예를 들어, 상기 라파마이신은 시로리무스 또는 에베로리무스이다. 예를 들어 상기 코르티코스테로이드는 덱사메타손이다.

한편으로 상기 방법의 실시태양에서, 면역 반응 억제제는 단백질이며, 예를 들어 상기 단백질은 항체의 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 상기 면역 반응 억제제는 hul 124; BTI-322; 알로트랩-HLA-B270; OKT4A; 엔리모맵; ABX-CBL; OKT3; ATGAM; 바실릭시맵; 다클리주맵; 안티티모사이트 면역글로불린; ISAtx247; Medi-500; Medi-507; 알레파셉트; 에팔리주맵; 및 인플릭시맵으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상이다. 상기 방법은 연속적으로 투여되는 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 면역 반응 억제제를 제형화함을 포함한다. 또한, 상기 가스트린/CCK 수용체 리간드를 일시 주사로서 투여한다. 예를 들어, 상기 수용체 리간드의 투여는 정맥 내, 피하, 복강 내 및 근육 내로 이루어진 그룹 중에서 선택된 경로를 또한 사용한다. 상기 면역 반응 억제제의 투여는 경구, 전신, 정맥 내, 피하, 복강 내 및 근육 내 전달 경로로 이루어진 그룹 중에서 선택된 경로를 사용한다. 상기 방법의 하나의 실시태양에서, 상기 면역 반응 억제제는 시로리무스, 타크로리무스, 에베로리무스, ISAtx247 및 다클리주맵 중 하나 이상으로부터 선택된다.

본 발명 방법의 임의의 실시태양에서, 본 발명은 대상자에서 생리학적 변수를 측정함, 예를 들어 금식 혈중 글루코스; 췌장 인슐린 함량; 췌장 β 세포 함량; 및 혈장 인슐린 C 펩티드의 수준을 측정함을 또한 포함한다. 상기 대상자는 포유동물이며, 예를 들어 상기 대상자는 당뇨병 포유동물이고, 예를 들어 상기 대상자는 최근 당뇨병이 발병한 당뇨병 포유동물이며, 예를 들어 상기 대상자는 인간이다.

본 발명은 또한 당뇨병 대상자에게 유효 용량의 가스트린17 및 유효 용량의 하나 이상의 면역 억제제를 포함하는 조성물을 투여함을 포함하는, 상기 당뇨병 대상자의 치료 방법을 특징으로 한다. 상기 면역 억제제 중 하나 이상은 타크로리무스 또는 시로리무스이다. 상기 방법은 또한 대상자에게 유효 용량의 ISAtx247 또는 다클리주맵을 투여함을 포함할 수 있다. 상기 투여되는 조성물은 또한 약학적으로 허용 가능한 완충제를 포함한다.

면역 반응 억제제, 및 EGF 수용체 리간드 및 가스트린/CCK 수용체 리간드 중 하나 이상을 포함하는 약학 조성물을 또한 특징으로 한다. 상기 가스트린/CCK 수용체 리간드는 가스트린이다. 예를 들어, 상기 가스트린/CCK 수용체 리간드는 가스트린17이고, 상기 가스트린17은 가스트린17Met15 또는 가스트린17Leu15이다.

또한, 상기 EGF 수용체 리간드는 EGF이고, 예를 들어 상기 EGF는 재조합 인간 EGF51N이다. 또한, 상기 면역 반응 억제제는 약물이다. 예를 들어 상기 면역 반응 억제제는 라파마이신; 코르티코스테로이드; 아자티오프린; 마이코페놀레이트 모페틸; 사이클로스포린; 사이클로포스파미드; 메토트렉세이트; 6-머캅토피린; FK506(타크로리무스); 15-데옥시스페르구알린; FTY 720; 미토잔트론; 2-아미노-1,3-프로판디올; 2-아미노-2[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올 하이드로클로라이드; 6-(3-디메틸-아미노프로피오닐)포르스콜린; 및 데메트임뮤노마이신으로 이루어진 그룹 중 하나 이상으로부터 선택된다. 한편으로, 상기 면역 반응 억제제는 단백질이며, 예를 들어 상기 억제제는 항체의 일부이고, 예를 들어 상기 억제제는 hul 124; BTI-322; 알로트랩-HLA-B270; OKT4A; 엔리모맵; ABX-CBL; OKT3; ATGAM; 바실릭시맵; 다클리주맵; 안티티모사이트 면역글로블린; ISAtx247; Medi-500; Medi-507; 알레파셉트; 에팔리주맵; 인플릭시맵; 및 인터페론으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상이다.

또 다른 태양은 섬 신생 요법용 조성물, 면역 억제제 및 용기를 포함하는, 당뇨병 대상자 치료용 키트이다. 상기 키트는 본 발명의 조성물들 중 하나 이상의 하나 이상의 용량을 포함한다. 상기 키트는 사용 설명서를 또한 포함할 수 있다.

유효 용량의 가스트린17 및 유효 용량의 하나 이상의 면역 억제제를 포함하는 조성물의 제조를 포함하는, 당뇨병 대상자의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조 방법을 또한 특징으로 한다. 예를 들어, 상기 당뇨병 대상자의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조 방법에서 상기 약제는 유효 용량의 가스트린17 및 유효 용량의 각각의 타크로리무스 또는 시로리무스를 갖는다. 또한 당뇨병 대상자 치료용 약제의 제조에서 유효 용량의 가스트린17 및 하나 이상의 면역 억제제 각각의 용도를 특징으로 한다. 또한 당뇨병 대상자 치료용 약제의 제조에서 유효 용량의 가스트린17 및 유효 용량의 각각의 타크로리무스 및 시로리무스의 용도를 특징으로 한다. 당뇨병 대상자 치료용 약제의 제조를 위한 면역 억제제 및 EGF 수용체 리간드 및 가스트린/CCK 수용체 리간드 중 하나 이상의 용도를 또한 특징으로 한다.

글루코스 모니터링 및 인슐린 주사에 대한 당뇨병 대체 요법은 인슐린 및 인슐린을 생산하는 β -세포에 대한 면역 거부에 의해 이전에 제한되었다. 면역 억제제를 섬 신생 요법용 조성물과 함께 투여하는 것(I.N.T.TM; 미국 특허 제 5,885,956 호 및 6,288,301 호)은 당뇨병의 치료에 대단히 유리할 것이다.

본 발명의 특징은 당뇨병 대상자에게 섬 신생 요법용 조성물(I.N.T.TM) 및 면역 반응 억제제를 투여함으로써 상기 대상자를 치료하는 방법이다. 상기 억제제는 단백질, 예를 들어 항체의 일부 또는 전부일 수 있다. 한편으로, 상기 억제제는 약물일 수 있으며, 상기 약물은 본 발명에서 약 5,000 달톤 미만, 약 2,000 달톤 미만, 또는 약 1,000 달톤 미만의 분자량을 갖는 저 분자량 화합물을 의미하는 것으로 사용된다. 상기 섬 신생 요법용 조성물은 EGF 수용체 리간드를 포함하며, 예를 들어 상기 EGF 수용체 리간드는 재조합 인간 EGF이다. 예를 들어 상기 EGF 수용체 리간드는 EGF51N이다. 또한, 상기 섬 신생 요법용 조성물은 가스트린/쿨레시스테키닌(CCK) 수용체 리간드를 포함한다. 예를 들어, 상기 가스트린/CCK 수용체 리간드는 15 번 위치에 leu를 갖는 인간 가스트린17이다.

면역 반응 억제제는 라파마이신; 코르티코스테로이드; 아자티오프린; 마이코페놀레이트 모페틸; 사이클로스포린(사이클로스포린); 사이클로포스파미드; 메토트렉세이트; 6-머캅토피린; FK506; 15-데옥시스페르구알린; FTY 720; 미토잔트론; 2-아미노-1,3-프로판디올; 2-아미노-2[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올 하이드로클로라이드; 6-(3-디메틸-아미노프로피오닐)포르스콜린; 및 데메트임뮤노마이신 중 하나 이상일 수 있다. "라파마이신"이란 용어는 라파마이신 약물 중심을 실질적으로 공유하고 면역억제 활성을 공유하는 임의의 관련된 화학적 존재 또는 유도체를 의미한다. "코르티코스테로이드"란 용어는 면역억제 활성을 실질적으로 공유하는 임의의 관련된 화학적 존재를 의미한다. 예를 들어 라파마이신이란 용어는 시로리무스(라파마이신이다) 및 SDZ-RAD(또한 에베로리무스로도 알려짐)를 포함한다. 코르티코스테로이드의 예는 벡사메타손이다.

한편으로, 단백질인 면역 반응 억제제는 항체의 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 상기 약제는 hul 124; BTI-322; 알로트랩-HLA-B270; OKT4A; 엔리모맵; ABX-CBL; OKT3; ATGAM; 바실릭시맵; 다클리주맵; 안티티모사이트 면역글로블린; ISAtx247; Medi-500; Medi-507; 알레파셉트; 에팔리주맵; 인플릭시맵 중 하나 이상이다. 더욱 또 다른 한편으로, 상기 면역 반응 억제제는 항체가 아닌 단백질이다. 예를 들어 상기 것은 섬유성 아교세포 산성 단백질(GFAP)이거나 또는 또 다른 아교세포 단백질, S100 β (Selinfreund, R. et al. J Cell Biol. 1990, 111:2021-2028)이거나 또는 인터페론이다. 더욱 또 다른 실시태양에서, 상기 면역 반응 억제제는 아미노산 잔기의 서브셋을 랜덤한 아미노 서열로 갖는 공중합체 분자들의 집단을 포함한다. 예를 들어, 상기 공중합체는 글라티라머 아세테이트(또한 코팍손TM으로도 알려짐)이다.

일부 실시태양에서, 상기 섬 신생 요법 조성물 및 면역 반응 억제제를 동시에 투여한다. 한편으로, 상기 섬 신생 요법 조성물 및 면역 반응 억제제를 순차적으로 투여한다. 동시 투여는 상기 조성물과 약제를 함께, 또는 약 15 분, 약 30 분 또는 약 1 시간 내에, 또는 심지어 서로 약 하루 이내에 별도로 투여할 수 있다. 순차 투여는 상기 섬 신생 요법 조성물과 면역 억제제 투여 사이에 약 하루 이상이 경과함, 예를 들어 I.N.T.TM 조성물과 면역 억제제 투여 사이에 약 1 주일, 약 2 주일 또는 약 6 주일이 경과함을 의미한다.

당뇨병 환자의 치료에 가능한 실시태양에서, 면역 억제제를 약 수일 또는 약 1 주일의 기간에 걸쳐 투여하며, I.N.T.TM 조성물을 나중에, 예를 들어 상기 억제제도 조성물도 투여하지 않은 기간 후에 투여한다. 상기 조성물도 억제제도 투여하지 않은 기간을, 환자에서 면역 억제 변화가 관찰될 수 있는 지의 여부를 측정하기 위해 상기 환자를 모니터링하는데 사용할 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 상기 I.N.T.TM 조성물을 약 수일 또는 약 1 주일 또는 약 수 주일의 기간에 걸쳐 투여하며, 상기 면역 억제제를 나중에, 예를 들어 상기 억제제도 조성물도 투여하지 않은 기간 후에 투여한다. 더욱 또 다른 실시태양에서, 상기 I.N.T.TM 조성물과 면역 억제제를 모두 투여할 수 있으며, 이어서 면역 억제는 지속시키면서 I.N.T.TM 조성물을 중단시킨다. 더욱 또 다른 실시태양에서는, 상기 I.N.T.TM 조성물과 면역 억제제를 함께 투여한 다음, 가스트린/CCK 리간드와 면역 억제제로 함께 치료한다. 본 발명에 사용된 "하나"라는 용어는 또한 "하나 이상"을 의미할 수 있으며, 따라서 예를 들어 하나의 면역 억제제는 면역 반응의 성공적인 억제를 수행하기 위해 투여되는 2 개 이상의 면역 억제제일 수 있다.

섬 신생 요법 조성물을 전신적으로, 예를 들어 일시 주사로서 정맥내, 피하(sc), 복강 내(ip), 및 근육 내(im)로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경로에 의해 투여한다. 정맥 내 투여는 주입액(점적제) 또는 일시 주사로서 투여될 수 있다. 상기 면

역 반응 억제제를, 예를 들어 상기 억제제가 경구 이용 가능한 약물인 경우 경구로 투여할 수 있다. 한편으로, 상기 면역 반응 억제제를 전신적으로, 예를 들어 정맥 내, 피하, 복강 내 및 근육 내로 이루어진 그룹 중에서 선택된 경로에 의해 투여한다. 상기 면역 반응 억제제는 예를 들어 타크로리무스, 시로리무스 및 다클리주맵 중 하나 이상일 수 있다.

상기 방법은 대상자에서 음식 혈중 글루코스; 췌장 인슐린 함량; 췌장 β 세포 함량; 및 혈장 섬 함량의 수준과 같은 생리학 적 변수를 측정함을 또한 포함할 수 있다. 상기 대상자는 당뇨병 비 인간 포유동물이며, 예를 들어 상기 대상자는 비-비만 성 당뇨병(NOD) 마우스이다. 후자의 대상자에서, 상기 방법은 인슐린 투여 부재 하의 생존 정도를 평가함을 또한 포함할 수 있다. 한편으로, 상기 대상자는 인간이며, 예를 들어 상기 대상자는 인간 환자, 예를 들어 인간 당뇨병 환자, 예를 들어 당뇨병 형태를 갖고 있으며 치료가 필요한 인간이다.

제공된 또 다른 실시태양은 당뇨병 대상자에게 유효 용량의 EGF51N 및 가스트린17 중 하나 이상으로 이루어진 섬 신생 요법용 조성물을 투여하고 유효 용량의 하나 이상의 면역 억제제를 투여함을 포함하는, 상기 당뇨병 대상자의 치료 방법이다. 제공된 더욱 또 다른 실시태양은 당뇨병 대상자에게 유효 용량의 EGF51N 및 가스트린17 중 하나 이상으로 이루어진 섬 신생 요법용 조성물을 투여하고 유효 용량의 각각의 트크로리무스 및 시로리무스를 투여함을 포함하는, 상기 당뇨병 대상자의 치료 방법이다. 제공된 더욱 또 다른 실시태양은 당뇨병 대상자에게 유효 용량의 EGF51N 및 가스트린17 중 하나 이상으로 이루어진 섬 신생 요법용 조성물을 투여하고 유효 용량의 타크로리무스, 다클리주맵 및 시로리무스 중 하나 이상을 투여함을 포함하는, 상기 대상자의 치료 방법이다. 상기 조성물 또는 억제제는 약학적으로 허용 가능한 완충제를 또한 포함할 수 있다.

본 발명에서는 면역 억제제, I.N.T.TM 조성물 및 용기를 포함하는, 당뇨병 대상자 치료용 키트를 또한 제공한다. 상기 키트는 사용 설명서를 또한 포함할 수 있다.

가스트린/콜레시스토키닌(CCK) 수용체 리간드 및 면역 반응 억제제를 포함하는 당뇨병 치료용 약학 조성물을 제공한다. 상기 가스트린/CCK 수용체 리간드는 하나의 실시태양에서, 가스트린, 예를 들어 가스트린17Met15 또는 가스트린 17Leu15이다.

상기 약학 조성물을 예를 들어 비 경구 투여를 위해 제형화한다. 한편으로, 상기 약학 조성물을 경구 투여, 비경구 투여, 또는 피하, 복강 내(i.p.), 정맥 내(i.v.) 및 근육 내 주입으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 투여 경로를 위해 제형화한다. 상기 조성물을 전신 투여를 위해 제형화한다. 상기 조성물을 경피 및 점막 전달로 이루어진 그룹 중에서 선택된 투여 경로를 위해 제형화한다.

본 발명의 특징은 당뇨병 대상자에게 가스트린/CCK 리간드 수용체 및 면역 반응 억제제를 포함하는 조성물을 투여함으로써 상기 대상자를 치료하는 방법이다. 상기 약제는 단백질, 예를 들어 항체의 일부 또는 전부일 수 있다. 한편으로, 상기 약제는 약물일 수 있으며, 상기 약물은 본 발명에서 약 5,000 달톤 미만, 약 2,000 달톤 미만, 또는 약 1,000 달톤 미만의 분자량을 갖는 저 분자량 화합물을 의미하는 것으로 사용된다.

또한, 상기 가스트린/CCK 수용체는 가스트린17을 포함하며, 예를 들어 상기 가스트린/CCK 수용체 리간드는 15 번 위치에 leu를 갖거나 15 번 위치에 met를 갖는 인간 가스트린17이다.

상기 면역 반응 억제제는 라파마이신; 코르티코스테로이드; 아자티오프린; 마이코페놀레이트 모페틸; 사이클로스포린; 사이클로포스파미드; 메토크세이트; 6-머캅토피린; FK506; ISAtx247; 15-데옥시스페르구알린; FTY 720; 미토잔트론; 2-아미노-1,3-프로판디올; 2-아미노-2[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올 하이드로클로라이드; 6-(3-디메틸-아미노프로피오닐)포르스콜린; 및 데메트임퓨노마이신 중 하나 이상일 수 있다. 예를 들어 라파마이신은 SDZ-RAD이다. 예를 들어 코르티코스테로이드는 텍사메타손이다. 면역 반응을 억제시킬 수 있는 다른 억제제들이 가스트린/CCK 수용체 리간드와 함께 상기 조성물의 범위 내에서 고려된다. 한편으로, 상기 억제제는 항체의 아미노산 서열을 포함하는 단백질이다. 예를 들어, 상기 억제제는 hul 124; BTI-322; 알로트랩-HLA-B270; OKT4A; 엔리모맵; ABX-CBL; OKT3; ATGM; 바실릭시맵; 다클리주맵; 안티티모사이트 면역글로불린; ISAtx247; Medi-500; Medi-507; 알레파셉트; 에팔리주맵; 인플릭시맵 중 하나 이상이다. 다른 실시태양에서, 상기 면역 반응 억제제는 천연 사이토킨 또는 케모킨, 예를 들어 인터페론, 또는 GFAP 또는 S100 β 와 같은 아교세포 단백질일 수 있다. 더욱 또 다른 실시태양에서, 상기 면역 반응 억제제는 아미노산 잔기의 서브셋을 랜덤한 아미노 서열로 갖는 공중합체 분자들의 집단을 포함한다. 예를 들어, 상기 공중합체는 글라타타머 아세테이트, 또는 아미노산을 포함하는 또 다른 공중합체이다(예를 들어 Fridkis-Hareli et al., 2002, J. Clin. Inves. 109:1635-1643 참조).

일부 실시태양에서, 상기 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 면역 반응 억제제를 동시에 투여한다. 한편으로, 상기 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 면역 반응 억제제를 순차적으로 투여한다. 동시 투여는 상기 가스트린/CCK 수용체 리간드와 억제제를 함께, 또는 약 15 분, 약 30 분 또는 수시간, 예를 들어 약 1 시간, 4 시간 내에, 또는 심지어 서로 약 하루 이내에 별도로 투여할 수 있다. 순차 투여는 상기 가스트린/CCK 수용체 리간드와 면역 억제제 투여 사이에 하루 이상이 경과함을 의미한다. 당뇨병 환자의 치료 실시태양에서, 면역 억제제를 수일 또는 약 1 주일의 기간에 걸쳐 투여하며, 가스트린/CCK 수용체 리간드를 나중에, 예를 들어 상기 억제제도 조성물도 투여하지 않은 기간 후에 투여한다.

상기 조성물도 억제제도 투여하지 않은 기간을 환자에서 면역 억제 변화가 관찰될 수 있는 지의 여부를 측정하기 위해 상기 환자를 모니터링하는 데 사용할 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 상기 가스트린/CCK 수용체 리간드와 면역 반응을 억제하는 약제를 먼저 모두 함께 투여하고 이어서 상기 가스트린/CCK 수용체 리간드의 투여를 중단하고 면역 반응을 억제하는 약제를 계속 투여할 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시태양은 I.N.T.TM 조성물을 일정 기간 동안 투여함을 포함하는 당뇨병 환자의 치료 방법이다. 상기 기간은 하루 이상, 예를 들어 수일, 예를 들어 1 주일 이상, 예를 들어 수주일, 예를 들어 6 주일 이상일 수 있으며, 하나 이상의 면역 억제제의 투여를 후속 수행한다.

가스트린/CCK 수용체 리간드를 전신적으로, 예를 들어 일시 주사로서 정맥내, 피하, 복강 내, 및 근육 내로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경로에 의해 투여한다. 정맥 내 투여는 주입액(점적제) 또는 일시 주사로서 투여될 수 있다. 상기 면역

반응 억제제를, 예를 들어 상기 억제제가 경구 이용 가능한 약물인 경우 경구로 투여할 수 있다. 한편으로, 상기 면역 반응 억제제를 전신적으로, 예를 들어 정맥 내, 피하, 복강 내 및 근육 내로 이루어진 그룹 중에서 선택된 경로에 의해 투여한다. 상기 면역 반응 억제제는 예를 들어 타크로리무스, 시로리무스, ISAtx247 및 다클리주맵 중 하나 이상일 수 있다.

상기 방법은 대상자에서 금식 혈중 글루코스; 췌장 인슐린 함량; 췌장 β 세포 함량; 및 혈장 섬 함량의 수준과 같은 생리학 적 변수를 측정함을 또한 포함할 수 있다. 상기 대상자는 당뇨병 비 인간 포유동물이며, 예를 들어 상기 대상자는 비-비만 성 당뇨병(NOD) 마우스이다. 후자의 대상자에서, 상기 방법은 인슐린 투여 부재 하의 생존 정도를 평가함을 또한 포함할 수 있다. 한편으로, 상기 대상자는 예를 들어 당뇨병 형태의 징후가 있고 치료를 필요로 하는 인간 환자이다.

본 발명에 제공된 또 다른 실시태양은 당뇨병 대상자에게 유효 용량의 가스트린17로 이루어진 가스트린/CCK 수용체 리간드를 투여하고 유효 용량의 하나 이상의 면역 억제제를 투여함을 포함하는, 상기 당뇨병 대상자의 치료 방법이다. 제공된 더욱 또 다른 실시태양은 당뇨병 대상자에게 유효 용량의 가스트린17 중 하나 이상을 포함하는 가스트린/CCK 수용체 리간드 조성물을 투여하고 유효 용량의 각각의 타크로리무스 및 시로리무스를 투여함을 포함하는, 상기 당뇨병 대상자의 치료 방법이다. 제공된 더욱 또 다른 실시태양은 당뇨병 대상자에게 유효 용량의 가스트린17로 이루어진 가스트린/CCK 수용체 리간드를 투여하고 유효 용량의 타크로리무스, 다클리주맵, ISAtx247 및 시로리무스 중 하나 이상을 투여함을 포함하는, 상기 대상자의 치료 방법이다. 본 발명의 상기 조성물 또는 억제제는 약학적으로 허용 가능한 완충제를 또한 포함할 수 있다.

본 발명에서는 면역 억제제, 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 용기를 포함하는, 당뇨병 대상자 치료용 키트를 또한 제공한다. 상기 키트는 사용 설명서를 또한 포함할 수 있다. 본 발명의 어떠한 부분도 단위 용량, 즉 유효 용량의 상기 본 발명의 조성물과 하나 이상의 약제 중 어느 하나 또는 이들 모두를 추가로 포함할 수 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 하나의 태양에서 섬 신생 요법(I.N.T.TM)용 조성물 및 방법, 예를 들어 생체 내에서 새로운 β 세포의 성장을 자극하고, 섬 질량을 증가시켜 당뇨병 대상자, 예를 들어 당뇨병 인간 및 동물에서 글루코스 내성을 개선시키기 위한, 면역 억제제와 병용되는 가스트린 및 EGF를 특징으로 한다.

가스트린/CCK 수용체 리간드 및 EGF 수용체 리간드를 단일 복합 용량으로 투여하거나, 또는 임의의 순서로 별도로 투여할 수 있다. 상기 조성물의 "유효 복합 용량"은 인슐린 분비 세포 수의 증가 또는 혈중 인슐린 수준의 증가 또는 β -세포 질량의 증가를 일으키는 용량이다. 상기 가스트린/CCK 수용체 리간드는 하나의 실시태양에서 17 아미노산 잔기 길이의 인간 가스트린이고, 이때 상기 잔기는 15번 위치에 류신(1-17Leu15, 본 발명에서 가스트린17leu15라고도 칭함)이 있으며; 또한 상기 EGF 수용체 리간드는 인간 EGF51N이다. 상기 유효 용량은 1 이상의 가스트린/CCK 수용체 리간드 대 EGF 수용체 리간드의 비를 함유할 수 있다. 예를 들어 상기 유효 용량은 10 이상의 가스트린/CCK 수용체 리간드 대 EGF 수용체 리간드의 비를 함유한다. 상기 용량의 편리한 투여 경로는 전신 주사, 예를 들어 피하 일시 주사에 의한 경로이다.

추가 실시태양에서, 수용 대상자에게 면역 체계를 억제시키는 억제제를 투여한다. 예를 들어, 상기 억제제는 저 분자량 유기 화합물, 예를 들어 타크로리무스, 시로리무스, 사이클로스포린 및 코르티손, 및 표 1에 나타낸 다른 약물들 중 하나 이상이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 억제제는 항체이며, 예를 들어 상기 항체는 항-CD11a이고 다른 항체들을 또한 표 1에 나타낸다. 더욱 또 달리, 상기 면역 억제제는 면역 스케줄에 따라 상기 대상자에 의해 동화되는 항체, 예를 들어 GFAP 또는 S100 β 에 대한 항체일 수 있다. 상기 대상자는 당뇨병일 수 있으며, 예를 들어 상기 대상자는 비-비만성 당뇨병 마우스(NOD 마우스) 또는 스트렙토조티신-처리된 마우스이다. 상기 대상자는 인간, 예를 들어 I형 또는 II형 당뇨병이 있거나, 임신성 당뇨병이 있거나, 또는 과거에 당뇨병이 있었던, 예를 들어 과거 임신 기간 중에 임신성 당뇨병이 있었던 당뇨병 환자일 수 있다.

또한, 새롭게 나타난 β 인슐린 분비 세포 또는 섬의 크기 및 기능을 평가하는 것은 섬 β 세포 질량, 섬 β 세포 수, 섬 β 세포 퍼센트, 혈중 글루코스, 혈청 글루코스, 혈액 글리코실화된 헤모글로빈, 췌장 β 세포 질량, 췌장 β 세포 수, 금식 혈장 C 펩티드 함량, 혈청 인슐린 및 췌장 인슐린 함량의 그룹 중에서 선택된 변수를 측정하는 것이다.

당뇨병은 몇몇 경우에 자가면역 질환이므로, I.N.T.TM의 실시태양은 치료 유효량의, 예를 들어 EGF 및 가스트린/CCK 각각의 수용체들의 리간드, 예를 들어 가스트린과 EGF의 조합을, 면역 체계를 억제하는 하나 이상의 억제제, 즉 면역 억제제로 또한 처리하는 대상자나 환자에게 전신 투여하는 것이다. 상기 가스트린과 EGF 조합을 췌장 내에 새로 형성된 섬들의 신생을 자극시키는 것이 목적인 당뇨병 환자의 치료에 대해 개시된 바와 같이 전신 투여할 것이다(미국 특허 제 5,885,956 호 및 6,288,301 호를 참조하시오).

다수의 상이한 최종점들을 사용하여 가스트린 및 EGF 처리, 또는 가스트린 및 EGF와 면역 억제제와의 조합에 의한 처리가 섬 이식조직에서 β 세포의 작용성 질량을 증가시키는 지를 결정할 수 있다. 이는 β 세포 자극제, 예를 들어 글루코스 또는 아르기닌을 마우스에게 주입한 후의 순환하는 인간 C 펩티드 및 인간 인슐린의 향상된 혈장 수준; 섬 이식조직으로부터 추출된 mRNA 수준 또는 증가된 인간 인슐린 면역 반응성에 의해 나타나는 가스트린/EGF 처리에 대한 반응; 및 처리된 동물에서 섬의 형태계측에 의해 측정된, 증가된 β 세포 수의 측정을 포함한다. 인간 섬의 향상된 β 세포 기능은 또한 스트렙토조티신 유발되거나 유전적으로(NOD) 당뇨병이 있는 수용 마우스에서 고혈당증의 반전에 의해 또한 입증될 수 있다. 본 발명의 실시예에서, 가스트린, EGF 및 하나 이상의 면역 억제제로 당뇨병 수용 대상자를 치료한 후에 향상된 β 세포 기능은 인슐린 회수 시 개선된 생존율, 및 금식 혈중 글루코스 수준이 가라키는 바와 같은 고혈당증의 보정에 의해 입증되었다. 더욱이, 췌장 인슐린과 혈장 C-펩티드 모두의 증가가 관찰되었다.

표 1.

| |
|-----------------------|
| 전형적인 면역 억제제, 및 상업적 출처 |
|-----------------------|

| 명칭 | 회사 | 특징 |
|--|--|--|
| 2-아미노-1,3-프로판디올 유도체 | 노바티스(Novartis) | 기관 또는 조직 동종- 또는 이종-이식편을 받은 환자에서 만성 거부를 예방 또는 치료 하는데 사용됨 |
| 2-아미노-2[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올 하이드로클로라이드 | 요시토미 파마슈티칼 인더스트리즈, 리미티드(Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd) | 가속된 림프구 귀소로부터의 면역 억제 |
| 40-0-(2-하이드록시에틸)-라파마이신, SDZ-RAD, 에베로리우스 (Certican(등록상표)) | 노바티스 파마슈티칼스 | 급성 신장 거부에 사용되는 시로리우스(라파마이신) 유도체; 세포 증식을 억제시킴으로써 심장 이식에 따른 거부 및 이식편 혈관 병증을 감소시킴 |
| 6-(3-디메틸-아미노프로피오닐)포르스콜린 | 마츠모리 아키아 니폰 카야주 캄파니 리미티드(Matsumori Akia Nippon Kayaju Co Ltd) | 자가면역 질환의 치료에 또한 유용한 면역 억제 작용 |
| 6-머캅토포린(Pur inethol (등록상표), 6-MP) | 글락소 스미스클라인 | 크론 병, 염증성 장 질환의 치료 및 기관 이식 요법에 사용됨 |
| ABX-CBL(CBL-1) | 아브제닉스(Abgenix) | 인간 T-세포, B 세포, NK 세포 및 단핵구에 대해 표적화된 마우스 단클론 AB, 스테로이드-내성 이식편 대 숙주 병의 치료, 염증 및 자가면역 질환의 치료에 잠재적인 용도 |
| 알레파셉트(인간 LFA-3 IgG1 융합 단백질, AMEVIVE(등록상표)) | 유타 대학 피부과/BIOGEN | 원인적 기억 T-림프구를 녹아웃 시킴; 건선, T-세포 매개된 염증 질환의 치료에 사용됨 |
| HLA-B2702 펩티드 (Allotrap(등록상표)) | 상스태트 메디칼(SangStat Medical) | 인간 펩티드, NK 세포 및 T-세포 매개된 독성의 작용을 차단함, 1 차 신장 동종이식편 거부의 예방에 사용됨 |
| 안티센스 ICAM-1 억제제 (ISIS 2302), 엔리모맵, BIRR1, 알리카포르센 | ISIS-베링거 잉겔하임 | 마우스 단클론 AB는 T-세포표면분자(ICAM-1r)에 대한 백혈구 세포 유착을 차단한다; 신장 이식편 거부의 치료 |
| 아자티오프린 (Imuran(등록상표), 아자산(등록상표)) | 제네릭(Generic), 글락소 스미스클라인, 프로메테우스 레보라토리즈 (Prometheus Laboratories), aaiPharma | 류마티스양 관절염의 치료 및 신장 이식편 거부 및 다른 자가면역 또는 염증 질환, 예를 들어 염증성 장 질환의 예방 |

| | | |
|--|---|---|
| BT1-322 | 메드임뮤넌(MedImmune) | CD2 수용체에 표적화된 마우스 유도된 단클론 AB; 1 차 신장 거부의 예방 및 내성 거부의 치료에 사용됨 |
| 클라드리빈(Leustatin(등록상표)) | 베링거 잉겔하임 | 림프구에 대해 비교적 선택적인 대사억제물질 및 면역억제제; 림프암, 예를 들어 털모양 세포 백혈병의 치료에 사용됨 |
| 사이클로포스파미드(CTX, Neosar(등록상표), Cytoxan(등록상표), Procytox(등록상표)) | 제네릭 | 관절염 및 다른 자가면역 질환 및 암의 치료를 위한 면역 억제제 |
| 사이클로스포린(사이클로스포린 A, 사이클로스포린)(Sandimmune(등록상표), Neoral(등록상표), SangCya(등록상표)) | 노바티스 | 11 아미노산 환상 펩티드; 헬퍼 T 세포를 차단함, 기관 이식 요법 및 다른 면역 질환에 사용되는 면역 억제제 |
| 데메트임유노마이신(L-683,742; 또한 31-데스메톡시-31-하이드록시-L-683,590으로서 개시됨) | 머크 앤드 캄파니 (Merck & Co) | 자가면역 질환, 감염성 질환의 치료 및/또는 기관 이식 거부의 예방 |
| 덱사메타손(Decadron, Dexone, Dexasone) | 제네릭 | 안드레노코르티코이드, 다양한 질환에 유효한 면역 억제제 |
| 도코사헥사에노산(DHA) | 적절한 회사 없음 | CD4 또는 CD8을 발현하는 T 세포의 비율을 낮추고, 항원 인식 과정을 차단함에 의한 면역 억제제 (Taku et al., Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2000;48(4):1047) |
| FTY720(경구 미리오신 유도체) | 노바티스 파마슈티칼스 | 이식된 조직 내로의 림프구 침투를 변경시킴; 신장 이식편에서 기관 거부의 예방에 사용됨 |
| 글라티라머 아세테이트(공중합체-1, Copaxone(등록상표)) | 테바(Teva) 파마슈티칼스 | 합성 펩티드 공중합체; 마이엘린의 구조를 모방하여 유인함, 따라서 면역 세포가 마이엘린 대신 코팍손에 결합함; 다발성 경화증에 사용됨 |
| 섬유성 아교세포 산성 단백질(GFAP) | 칼바이오크 (CalBiochem); 싱크스 파마(Synx Pharma) | 당뇨병 동물 모델에서 면역 억제 활성을 가짐; Winer et al., Nature Medicine 9:198(2003) |
| 구스페리우스, (15-데옥시스페르구알린)(Spanidin(등록상표)) | 브리스틀 마이어스-스콧 | 정맥 내 면역 억제제; 세포독성 T-세포, 호중구 및 대식세포의 생산을 억제함 |

| | | |
|------------------|------------------------|---|
| | (Bristol Myers-Squibb) | |
| hu1 124(항-CD11a) | XOMA | 인간화된 단클론 항체; 이식된 기관의 면역 체계 거부를 선택적으로 억제하는 T 세포 표면상의 CD11a 수용체를 표적화함 |

| | | |
|--|---------------------------------|---|
| 인플릭시맵(Remicade(등록상표)) | 센토코어(Centocor)(존슨 앤드 존슨의 계열 회사) | 단클론 AB, 인간 TNF-알파와 결합하여 불활성화시킴; 크론병 및 류마티스양 관절염의 치료에 사용됨 |
| 인터페론 | 세로노, 바이오젠 등을 비롯한 다양한 회사들 | 면역조절 성질 |
| ISAtx247 | 이소테크니카(Isotechnika) | 류마티스양 관절염 및 건선과 같은 자가면역 질환의 치료에 사용됨 |
| 이소트레티노인 | | 면역 억제제, 면역 접종에 반응하여 증식하는 T 세포의 능력을 감소시킴, Vergelli et al., Immunopharmacology, 1997, 31:191. |
| Medi-500(T10B9) | 메드임윤 | 인간 T-세포를 표적화하는 정맥 내 단클론 AB; 급성 신장 거부 및 이식편 대 숙주 병을 치료함 |
| Medi-507 | 메드임윤/바이오-트랜스플란트 | CD2 T-세포에 대해 지시된 정맥 내 인간화된 AB; 코르티코스테로이드-내성 이식편 대 숙주병의 치료 및 신장 거부의 예방에 사용됨 |
| 메토트렉세이트(Rheumatrex(등록상표), Amethopterin, Trexall(등록상표)) | 와이에트 레덜(Wyeth Lederle), 제네릭 | 크론 병, 심한 건선 및 성인 류마티스양 관절염의 치료에 사용되는 대사억제 물질(또한 항암 약물로서 사용됨) |
| 미토잔트론(Novantone(등록상표)) | 임유넥스(Immunex) | T-세포, B-세포 및 대식세포를 포함한 세포 면역 체계에 대한 증식 억제 효과; 호르몬-난치성 전립선 암, 급성 골수 백혈병 및 다발성 경화증의 치료에 사용됨 |
| 마이코페놀레이트 모페틸(CellCept(등록상표)) | 로슈 | 퓨린 뉴클레오티드 합성 차단에 의한 T 및 B 림프구의 증식; 기관 이식 요법 및 염증성 장 질환에 사용됨 |
| OKT4A | 알 더블유 존슨 파마슈티칼 리서치 인스티튜트 | 인간 CD4 세포에 대해 표적화된 마우스 단클론 AB; 다른 면역 억제 약물과 함께 사용 시 신장 이식 거부의 예방에 사용됨 |
| 유로모넵-CD3(Orthoclone OKT3(등록상표))0 | 알 더블유 존슨 파마슈티칼 리서치 인스티튜트 | T-세포 상의 수용체 부위에 결합하는 단클론 AB, 이식된 조직에 의한 활성화를 방지함 |
| 프레드니솔론(Deltasone(등록상표), Oraone(등록상표)) | | 코르티코스테로이드, 이식편 거부와 관련된 염증을 억제함 |
| 바실릭시맵(Simulect(등록상표)) | 노바티스 파마슈티칼스 | T-세포 상의 수용체 부위에 결합하는 단클론 AB, 이식된 조직(신장 이식편)에 의한 활성화를 방지함 |
| S100β | 신경아교 단백질 | 당뇨병 동물 모델에서 면역 억제 활성을 가짐 |

| | | |
|---|--|---|
| 시로리무스, 라파마이신(라파윤(등록상표)) | 와이에트-에이어스트(Ayerst) 레보라토리즈 | 면역 억제제 및 사이토킨(예: IL-2)-의존성 T-세포 증식(신장 이식편)의 효능있는 억제제 |
| 타크로리무스(Prograf; FK-506) | 후지사와(Fujisawa) | IL-2 TCR 연동을 방해함 |
| 항가슴생세포 면역글로불린(ATGAM, Thymoglobulin(등록상표)) | 상스태트 메디칼 코퍼레이션(SangStat Medical Corporation), 파마시아 앤드 업존(Pharmacia and Upjohn) | 항-인간 가슴생세포 면역 글로블린; 급성 신장 이식 거부의 역전에 사용되며 이식 유도 요법을 위한 오프-라벨을 사용할 수 있음 |
| 에팔리주맵(Xanelim(등록상표)) | XOMA | 내피 세포 표면상의 유착 분자와의 상호작용을 통한 T-세포의 표적화, T-세포의 피부 내로의 이동 표적화, 및 T-세포의 활성화를 표적화하는 T-세포 조절인자; 건선의 치료에 사용됨 |
| 다클리주맵(Zenapax(등록상표)), HAT(인간화된 항-Tac), SMART 항-Tac, 항-CD25 및 인간화된 항-IL2-수용체 | 프로테인 디자인 레보라토리즈/로슈 | 단클론 AB는 IL-2 수용체의 결합에 의해 IL-2가 IL-2 수용체에 결합하는 것을 억제시킴; 동종이식편(신장 이식편)에 대한 T-세포 활성을 억제함 |

본 발명의 방법 및 조성물은 가스트린 및 EGF, 및 면역 억제제에 의한 임상적인 치료 시도가 I 형 및 II 형 당뇨병 환자의 췌장 내에서 내생적인 β 세포 성장의 자극을 보일 것이라는 확신을 증가시킨다.

본 발명에 사용된 "가스트린/CCK 수용체 리간드"란 용어는 동일하거나 인접한 조직 또는 동일한 개인에서 EGF 수용체가 또한 자극되는 경우 인슐린 생산 체장 섬 세포의 신생이 유도되도록 상기 가스트린/CCK 수용체를 자극하는 화합물을 포함한다. 상기와 같은 가스트린/CCK 수용체 리간드의 예들은 미국 특허 제 6,288,301 호에 제공되어 있으며, 다양한 형태의 가스트린, 예를 들어 가스트린 34(큰 가스트린), 가스트린 17(작은 가스트린) 및 가스트린 8(소형 가스트린); 다양한 형태의 콜레시스토키닌, 예를 들어 CCK58, CCK33, CCK22, CCK12 및 CCK8; 및 EGF 수용체 리간드와 동일한 상승 활성을 나타내고, EGF 수용체 리간드와 상승적으로 작용 시 성숙한 체장에서 세포의 분화를 유도하여 인슐린 분비 섬 세포를 형성시킬 수 있는 다른 가스트린/CCK 수용체 리간드를 포함한다. 또한 활성 동족체, 단편 및 이들의 다른 변형, 예를 들어 가스트린/CCK 수용체의 펩티드 및 비 펩티드 작용물질 또는 부분 작용물질, 예를 들어 단독으로 또는 EGF 수용체 리간드와 함께 성숙한 체장에서 세포의 분화를 유도하여 인슐린 분비 섬 세포를 형성시키는 A71378(Lin et al, Am. J. Physiol. 258(4 Pt 1):G648, 1990)이 고려된다.

작은 형태의 가스트린, 예를 들어 가스트린 17은 펩티드 합성에 의해 경제적으로 제조되며, 상기 합성 펩티드는 상업적으로 입수할 수 있다. 합성 인간 가스트린 17, 및 본 발명의 실시예에 사용된 바와 같은 15 번 위치에 메티오닌 대신에 류신을 갖는 인간 가스트린 17과 같은 유도체를 또한 바켄 에이지(Bachem AG, Bubendorf, Switzerland) 및 리써치플러스(Researchplus, Nanasquan, New York)로부터 입수할 수 있다.

가스트린/CCK 수용체 리간드는 또한 상기 리간드들의 활성 동족체, 단편 및 다른 변형물들을 포함한다. 상기와 같은 리간드는 또한 조직 저장 부위로부터 내생 가스트린, 콜레시스토키닌 또는 유사하게 활성인 펩티드들의 분비를 증가시키는 화합물을 포함한다. 이들의 예로는 위산 방출 펩티드, 위산 분비를 억제하는 오메프라졸, 및 CCK 자극을 증가시키는 대두 트립신 억제제가 있다.

본 발명에 사용된 "EGF 수용체 리간드"란 용어는 동일하거나 인접한 조직 또는 동일한 개인에서 가스트린/CCK 수용체가 또한 자극될 때, 인슐린 생산 체장 섬 세포의 신생이 유도되도록 EGF 수용체를 자극하는 화합물을 포함한다. 상기와 같은 EGF 수용체 리간드의 예로는 EGF1-53인 완전한 길이의 EGF를 포함하며, 또한 EGF1-48, EGF1-52, EGF1-49 및 그의 단편 및 활성 동족체를 포함한다. EGF 수용체 리간드의 다른 예로는 1-48, 1-47, 1-51, 및 암피레굴린 및 폭스 바이러스 성장 인자뿐만 아니라 가스트린/CCK 수용체 리간드와 동일한 상승 활성을 나타내는 임의의 EGF 수용체 리간드를 포함하는 TGF α 형태들이 있다. 이들은 상기의 활성 동족체, 단편 및 변형을 포함한다. 또한, 문헌[Carpenter and Wahl, Chapter 4 in Peptide Growth Factors(Eds. Sporn and Roberts), Springer Verlag, (1990)]을 참조하시오.

EGF 수용체 리간드인 화합물들의 그룹은 표준형 또는 야생형 EGF의 변체인 "변경된 EGF"를 또한 포함한다. 변경은 하나 이상의 생물 활성, 예를 들어 EGF의 제거 속도에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 상기 용어는 인간 EGF의 서열과 실질적으로 유사한 아미노산 서열, 예를 들어 다양한 잔기 위치에 하나 또는 몇 개의 아미노산 치환이 있는 서열을 갖는 펩티드를 포함한다.

재조합 EGF 형태들을 유전 공학에 의해 구조 및 활성을 변경시켰으며, 예를 들어 21 번 위치의 메티오닌이 류신 잔기에 의해 치환된 EGF가 개시되었다(미국 특허 제 4,760,023 호). 51 개의 잔기를 갖는 재조합 인간 EGF(hEGF), 즉 hEGF의 52 번 및 53 번 위치에 2 개의 C-말단 잔기가 결여되어 있고 51 번 위치에 중성 아미노산 치환이 있는 상기 재조합 인간 EGF는 EGF 활성을 유지하며 미생물 생산 과정 동안 및 대상자에게 투여한 다음 프로테아제 분해에 보다 내성이다. EGF 및 TGF α 와 현저한 유사성을 갖는 단백질 군을 암호화하는 일련의 핵산 분자들이 개시되어 있다(WO 00/29438). 16 번 위치의 히스티딘이 중성 또는 산성 아미노산으로 치환된 EGF 류테인(변이된 EGF)이 개시되어 있으며(WO 93/03757), 상기와 같은 형태는 낮은 pH 값에서 활성을 유지한다. EGF 및 TGF α 의 화학적 동족체 및 단편은 EGF 수용체 군의 다양한 일원들에 결합하는 능력을 유지한다(미국 특허 제 4,686,283 호). EGF 또는 TGF α 의 다양한 변형들은 재조합 단백질 생산, 생체 외 및 생체 내 안정성, 및 생체 내 활성 중 하나 이상에 영향을 미치는 유리한 성질을 부여한다. 본 발명의 실시예에 사용된 바람직한 재조합 변경된 EGF 수용체 리간드는 51 번 위치에 아스파라긴이 있는, 길이 51 개 아미노산의 인간 EGF의 C-말단 결실된 형태(본 발명에서 EGF51N이라 칭함)이며, 상기 EGF 단백질은 실질적으로 완전한 I.N.T.TM 활성을 보유하고 대략 적어도 표준형 또는 야생형 hEGF 만큼 또는 그 이상인 생체 내 및/또는 생체 외 안정성을 갖는다(미국 특허 출원 제 10/000,840 호, S. Magil et al., 2003년 5월 12 일자로 PCT/US02/33907로서 공개되었고, 내용 전체가 본 발명에 참고로 인용되어 있다).

본 발명에 사용된 "면역 억제제"란 용어는 면역 반응을 억제하는 임의의 작용제를 의미한다. 전형적인 면역 억제제들이 표 1에 나타나 있으며, 상기 억제제 또는 작용성 증가물질 중 임의의 유도체들이 본 발명 및 청구의 범위에 개시된 본 발명의 실시태양들에 적합한 것으로 간주된다.

본 발명에 사용된 투여 스케줄은 I.N.T.TM 조성물 및 하나 이상의 면역 억제제를 각각 유효 용량으로 함께 또는 별도로 투여하기 위한 프로토콜을 지칭하며, 하루에 전달되는 상기 조성물의 양, 및 각 조성물이 투여되는 기간 또는 지속 기간을 포함한다.

대부분의 인슐린 의존성 당뇨병 환자들은 적어도 매일 인슐린 주사를 필요로 한다. 하루에 수 회 용량의 인슐린이 당뇨병 관리를 위한 식이요법 또는 특정한 질병 상황 하에서 요구되며, 인슐린 투여는, 상기 질환의 최적 관리를 위해 당뇨병 환자에게 요구되는 또 다른 활동인 빈번한 글루코스 모니터링의 결과에 의해 지시되고, 상기 모니터링은 예를 들어 매일 5 회 정도로 자주 수행된다.

면역 억제제와 함께 성공적인 섬 신생 요법에 기인한 당뇨병의 경감은, 감소된 금식 혈중 글루코스 수준 및 당 소비의 식이요법 시험에 반응하여 상승된 혈중 글루코스의 감소된 수준 및 지속에 의해 나타난다. 성공적인 섬 신생의 달성 시, 인슐린 투여가 혈중 글루코스 수준의 모니터링으로부터 취득된 데이터가 가리키는 바와 같이, 예를 들어 하루에 5 회 주사에서 2 회 주사로; 하루에 2 회 주사에서 1 회 주사로; 및 1 회에서 비 투여로 감소된다. 당뇨병학 분야의 통상적인 숙련가는 당뇨병 환자의 치료 시 금식 후 및 다른 생리학적 조건 하에서 인슐린 용량을 혈중 글루코스 수준으로 조절하는 것에 친숙하다.

대상자에게 투여되는 I.N.T.TM 조성물의 용량을, 예를 들어 각각의 영양류 및 설치류 종들의 경우, 흡수, 분배, 순환, 대사 분비에서의 반감기 동력학, 및 본 발명의 실시태양들의 수용체 리간드의 독물학에 대한 기준을 포함한 표준 데이터에서 종들에 따라 공지된 기준으로 조절한다. 일반적으로, 용량을 영양류 중에 비해 설치류 중에 약 6 배 내지 약 100 배 이상이 투여되도록 조절한다.

표 1의 면역 억제제 또는 다른 동등한 억제제를 약물학 분야의 숙련가에 의해 공지된 바와 같이 대상자의 체중에 대해 표준화하여 제조자가 공급한 대로 투여한다. 예를 들어, 타크로리무스를 일반적으로 주사 또는 경구에 의해 투여하고, 시로리무스는 일반적으로 경구 투여한다.

상기 수용체 리간드 조성물 및 면역 억제제의 투여 방식으로는 비 제한적으로 피하, 경피, 근육 내, 복강 내, 정맥 내, 비 내 및 경구 경로가 있다. 상기 화합물들을 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들어 주입 또는 일시 주사에 의해, 펌프에 의해, 상피 또는 점막 피부 내층(예를 들어 경구 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여할 수 있다. 본 발명의 수용체 리간드를 하나 또는 다수 개의 다른 생물 활성 약제와 함께 투여할 수도 있다. 예를 들어 본 발명의 조성물 및 방법의 수용자에게, 세균 감염이 있다면 하나 이상의 항생제를, 또는 두통이 있다면 아스피린을 투여할 수 있다. 본 발명의 수용체 리간드의 투여는 바람직하게는 전신 경로에 의한다.

본 발명은 또한 약학 조성물을 제공한다. 상기와 같은 조성물은 치료 유효량의 치료제, 및 약학적으로 허용 가능한 멸균 담체 또는 부형제를 포함한다. 상기와 같은 담체로는 비 제한적으로 염수, 완충된 염수, 텍스트로즈, 물, 글리세롤, 에탄올 및 이들의 조합이 있다. 상기 제형은 투여 방식에 적합해야 한다.

경우에 따라 상기 조성물은 소량의 습윤 또는 유화제, 예를 들어 트윈, 또는 pH 완충제를 또한 함유할 수 있다. 상기 조성물은 액체 용액, 현탁액, 유화액, 정제, 환제, 캡슐, 서방성 제형 또는 분말일 수 있다. 상기 조성물을 전통적인 결합제 및 담체, 예를 들어 트리글리세라이드를 사용하여 좌약으로서 제형화할 수 있다. 경구 제형은 표준 담체, 예를 들어 약제 등급의 만니톨, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 셀룰로즈, 탄산 마그네슘 등을 포함할 수 있다.

하나의 실시태양에서, 상기 조성물을 통상적인 절차에 따라 인간에게 정맥 내 투여하기에 적합한 약학 조성물로서 제형화한다. 전형적으로는, 전신 투여용 조성물은 멸균 등장성 수성 완충액 중의 용액이다. 경우에 따라, 상기 조성물은 추가적인 성분들, 예를 들어 가용화제를 또한 포함할 수 있다. 일반적으로, 상기 성분들을 단위 투여형으로 별도로 또는 미리 혼합하여 공급한다. 용액 형태 이외에, 상기 조성물을 예를 들어 유효 약제의 양을 나타내는 향낭 또는 앰플과 같은 밀폐 용기 중의 비 수성 농축액 또는 건조한 동결건조된 분말로써 공급할 수 있다. 상기 조성물을 주입에 의해 투여하는 경우, 이를 멸균 약제 등급 수 또는 염수를 함유하는 주입 병을 사용하여 분배할 수 있다. 상기 조성물을 주사에 의해 투여하는 경우, 상기 성분들을 투여에 앞서 혼합할 수 있도록 멸균 주입용 수 또는 염수의 앰플을 제공할 수 있다.

본 발명 조성물의 치료제 실시태양을 중성 또는 염 형태로 제형화할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염으로는 유리 아미노 그룹과 함께 형성된 것들, 예를 들어 염산, 인산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산 등으로부터 유도된 것들, 및 유리 카복실 그룹과 함께 형성된 것들, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 수산화 제 2 철, 이소프로필아민, 트리에틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등으로부터 유도된 것들이 있다.

특정 질환 또는 증상의 치료에 유효한 본 발명 조성물의 각각의 치료제의 양 및 서로에 대한 상기 치료제들의 상대적인 양은 상기 질환 또는 증상의 성질에 따라 다를 것이며 표준 임상 기법에 의해 측정될 수 있다. 상기 제형에 사용되는 정확한 용량이 또한 투여 경로, 및 소정의 환자에서의 상기 질병 또는 질환의 중증도에 따라 변할 것이며, 의사의 판단 및 각 환자의 상황에 따라 결정되어야 한다. 그러나, 비 경구 투여에 적합한 용량 범위는 일반적으로 EGF 수용체 리간드의 경우 체중 kg 당 유효 화합물 약 0.01 μg 또는 1 μg 내지 약 100, 약 200 또는 약 500 μg 이다. 바람직하게는 상기 EGF 수용체 리간드의 용량 범위는 체중 kg 당 0.01 내지 100 μg 이다. 또한, 비 경구 투여에 적합한 용량 범위는 일반적으로 가스트린 수용체 리간드의 경우 체중 kg 당 약 0.1 μg 또는 약 0.2 또는 약 0.5 μg 내지 약 2 mg, 또는 약 3 mg 또는 약 5 mg이다. 바람직하게는 상기 가스트린 수용체 리간드의 용량 범위는 체중 kg 당 약 0.1 μg 내지 약 2 mg이다.

유효 용량을 생체 외 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유도된 용량-반응 곡선으로부터 외삽법에 의해 추정할 수 있다. 1 일 용량을 단일 용량으로서, 또는 하루 중 수 회 투여되는 다수의 보다 적은 단편 용량으로 분할하여 투여한다.

좌약은 일반적으로 약 0.5 내지 약 10 중량% 범위의 유효 성분을 함유하고; 경구 제형은 바람직하게는 약 10 내지 약 95 중량%의 유효 성분을 함유한다.

본 발명의 실시태양은 본 발명의 약학 조성물의 하나 이상의 성분들로 충전된 하나 이상의 용기, 예를 들어 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 EGF 수용체 리간드, 및 하나 이상의 면역 억제제 각각 또는 이들 모두의 단위 용량을 갖는 용기를 포함하는 약제 팩 또는 키트를 제공한다. 상기와 같은 용기(들)와 관련하여 약제 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 당국에 의해 규정된 형태의 고시가 있을 수 있으며, 상기 고시는 인체 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매에 대한 상기 당국에 의한 승인을 반영한다. 상기 팩 또는 키트는 특정 실시태양에서 하나 이상의 용기를 포함할 수 있으며, 예를 들어 상기 용기는, 예를 들어 섬 신생의 유도 및 당뇨병 경감 전에 투여 스케줄 동안 투여되는 인슐린을 갖는다.

임의의 특정한 모델 또는 기전에 의해 제한됨 없이, 당뇨병의 초기 발병은 상이한 단계의 섬 파괴를 특징으로 한다. 예를 들어 말기 단계 당뇨병과 상이한 체장 세포 집단을 가짐이 예상된다. 예를 들어 상기 초기 발병 당뇨병 또는 당뇨병 전기 환자는 작용성 β 세포 질량 및 보다 높은 수준의 섬 세포 전구 세포를 가지는 듯 하며, 상기 세포 집단은 말기 단계의 I 형 당뇨병에서 더 낮거나, 결핍 또는 결여되는 듯 하다. 이러한 이유로, 본 발명은 또 다른 일반적인 실시태양에서 당뇨병 발병의 예방 또는 당뇨병, 예를 들어 초기 발병 당뇨병의 치료가 필요한 포유동물에게 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 면역 반응 억제제를 포함하는 조성물을 투여함을 포함하는, 상기 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 또한, 상기와 같은 치료를 장기간에 걸쳐, 당뇨병 환자의 연장된 유지를 위해 사용할 수 있을 것이라 예상된다.

본 발명은 하나의 태양에서 대상자 섬 내의 기존의 작용성 β 세포 질량을 확장시키거나, 또는 정제된 섬 이식편을 수용한 당뇨병 포유동물 수용자의 췌장 섬 이식편 내의 작용성 β 세포 질량을 확장시키는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 유효 용량의 각각의 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 면역 반응을 억제하는 억제제를 포함하는 조성물을 투여함을 포함한다.

가스트린은 손상과 함께 새로운 β 세포의 성장(증식)을 자극하여 섬 질량을 증가시킬 수 있다(Rooman, I., et al., 2002, Diabetes 51(3), 686-690). 가스트린은 췌장 섬 전구 세포를 성숙한 인슐린 생산 세포로 분화시켜, 섬 신생을 촉진시키고 당뇨병 증상을 역전시키거나 또는 당뇨병의 진행을 억제시킬 수 있다.

상기 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 면역 억제제를 단일의 결합 용량으로 투여하거나 또는 임의의 순서로 별도로 투여할 수 있다. 상기 조성물의 "유효 복합 용량"은 인슐린 분비 세포 수를 증가시키거나, 혈중 인슐린 수준 또는 β -세포 질량을 증가시키는 용량이다. 상기 가스트린/CCK 수용체 리간드는 하나의 실시태양에서, 17 개 아미노산 잔기 길이의 인간 가스트린이며, 상기 잔기는 15 번 위치에 류신(가스트린17Leu15); 또는 메티오닌(가스트린17Met15)이 있다. 상기 용량의 편리한 투여 경로는 전신 주사, 예를 들어 피하 일시 주사에 의한 것이다.

상기 대상자에게 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 면역 체계를 억제하는 억제제를 투여한다. 하나의 실시태양에서, 상기 억제제는 저 분자량 유기 화합물질, 예를 들어 타크로리무스, 시로리무스, ISAtx247, 사이클로스포린 및 코르티손, 및 표 1에 나타낸 다른 약물들 중 하나 이상이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 억제제는 항체이며, 예를 들어 상기 항체는 항-CD11a에 다른 항체들을 또한 표 1에 나타낸다. 상기 대상자는 당뇨병 포유동물, 예를 들어 비-비만성 당뇨병 마우스(NOD 마우스)일 수 있다. 상기 대상자는 인간 당뇨병 환자, 예를 들어 I형 또는 II형 당뇨병이 있거나, 임신성 당뇨병이 있거나, 또는 과거에 임신성 당뇨병이 있었던 당뇨병 환자일 수 있다. 또한, 새롭게 나타난 β 인슐린 분비 세포 또는 섬의 크기 및 기능을 평가하는 것은 섬 β 세포 질량, 섬 β 세포 수, 섬 β 세포 퍼센트, 혈중 글루코스, 혈청 글루코스, 혈액 글리코실화된 헤모글로빈, 췌장 β 세포 질량, 췌장 β 세포 수, 금식 혈장 C 펩티드 함량, 혈청 인슐린 및 췌장 인슐린 함량의 그룹 중에서 선택된 변수를 측정하는 것이다.

당뇨병은 몇몇 경우에 자가면역 질환이므로, 하나의 실시태양은 치료 유효량의, 예를 들어 가스트린/CCK 수용체의 리간드를, 면역 반응을 억제하는 하나 이상의 억제제로 또한 처리하는 대상자나 환자에게 전신 투여하는 것이다(표 1).

다수의 상이한 최종점들을 사용하여 가스트린 및 면역 반응을 억제하는 억제제에 의한 처리가 섬 이식조직에서 β 세포의 작용성 질량을 증가시키는 지를 결정할 수 있다. 이는 β 세포 자극제, 예를 들어 글루코스 또는 아르기닌을 마우스에게 주입한 후의 순환하는 인간 C 펩티드 및 인간 인슐린의 향상된 혈장 수준; 섬 이식조직으로부터 추출된 mRNA 수준 또는 증가된 인간 인슐린 면역 반응성에 의해 나타나는 가스트린 및 면역 억제제 처리에 대한 반응; 및 처리된 동물에서 섬의 형태 측정에 의해 측정된, 증가된 β 세포 수의 측정을 포함한다. 인간 섬의 향상된 β 세포 기능은 또한 스트렙토조토신 유발되거나 유전적으로(NOD) 당뇨병이 있는 수용 마우스에서 고혈당증의 반전에 의해 또한 입증될 수 있다.

본 발명의 방법 및 조성물은 가스트린 및 면역 억제제에 의한 임상적인 치료 시도가 I형 및 II형 당뇨병 환자의 췌장 내에서 내생적인 β 섬 세포 성장의 자극을 보일 것이라는 확신을 증가시킨다.

본 발명의 방법은 또한 다양한 조성물, 예를 들어 생체 내에서 인간 섬의 새로운 성장을 자극하는 투여된 가스트린/CCK 수용체 리간드의 혈장 수준, 또는 투여된 가스트린/CCK 수용체 리간드에 의해 유도된 또 다른 내생 인자를 측정하는데 귀중하다. I 단계 약동학적 데이터와 함께, 상기 방법들을 사용하여 수득한 데이터는 유효한 인간 용량 범위를 측정하기 위한 인간 대상자에서의 용량 탐구 연구를 줄임으로써, 임상 연구 디자인을 개선시킬 수 있다.

면역 체계를 억제시키는 억제제 또는 가스트린/CCK 수용체 리간드를 연장된 기간 동안 췌장 섬 전구 세포의 인슐린 분비 섬 세포로의 분화를 함께 유도하기에 충분한 양으로 제공한다.

일반적으로, 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 면역 억제제에 의한 처리에 대해서 본 발명의 임의의 실시태양들에 관한 한, 상기 대상자는 포유동물, 예를 들어 인간일 수 있다. 또한, 상기 포유동물은 설치류, 예를 들어 마우스 또는 래트, 또는 개, 고양이, 양, 염소, 소, 말, 또는 원숭이, 예를 들어 고릴라 또는 침팬지일 수 있다.

또 다른 태양에서, 본 발명은 포유동물에게 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 면역 체계를 억제시키는 억제제를 포함하는 조성물을 각각 섬 전구 세포의 세포 분화를 증가시키고 췌장에서 섬 파괴를 억제시킴으로써 췌장 섬 신생을 증가시키기에 충분한 양으로 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 췌장 섬 신생을 유도하는 방법을 제공한다.

상기 조성물은 섬 전구 세포의 성숙한 인슐린 분비 세포로의 분화를 유도하기에 유효한 용량으로 존재한다. 상기 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체, 약학적으로 허용 가능한 완충액, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 중에 있을 수 있다.

또 다른 태양에서, 본 발명은 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 면역 체계를 억제하는 억제제를 포함하는 조성물, 용기 및 사용 설명서를 함유하는 당뇨병 치료 또는 예방용 키트를 제공한다. 상기 키트의 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 또한 포함할 수 있다. 상기 키트의 조성물은 하나 이상의 단위 용량으로 존재할 수 있다. 상기 키트는 인슐린을 하나 이상의 단위 용량으로 포함할 수 있다.

본 발명에 사용된 바와 같이, 투여 스케줄은 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 하나 이상의 면역 억제제를 각각 유효 용량으로 함께 또는 별도로 투여하기 위한 프로토콜을 지칭하며, 하루에 전달되는 상기 조성물의 양, 및 각 조성물이 투여되는 기간 또는 지속 기간을 포함한다.

달리 정의하지 않는 한, 본 발명의 모든 기술 및 과학 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 발명에 개시된 방법 및 물질과 유사하거나 동등한 방법 및 물질을 본 발명

의 실시예에 사용할 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 하기에 개시한다. 본 발명에 언급된 모든 공보, 특허 및 특허 출원들은 내용 전체가 본 발명에 참고로 인용되어 있다. 본 발명의 실시예 및 청구의 범위는 예시를 목적으로 하며 추가로 제한하고자 하는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

도 1은 가로 좌표 상의 시간(일수)의 함수로서, 실시예 1에 개시된 4 개 그룹 각각의 NOD 마우스의 생존 퍼센트를 세로 좌표 상에 나타내는 선 그래프이다. 4 주 째에 시작하여, 그룹 1 동물들(색칠된 원)에게 I.N.T.TM 조성물(가스트린 및 EGF)과 면역 억제 약물(시로리무스 및 타크로리무스)을 동시에 투여하였고; 그룹 2 동물들(색칠된 사각형)에게는 I.N.T.TM 조성물만을 투여하였으며; 그룹 3 동물들(빈 사각형)에게는 면역 억제 약물만을; 그룹 4 동물들(빈 원)에게는 비히클만을 투여하였다.

도 2는 실시예 1에 개시된 생존 그룹 1 동물들의 7 주 및 9 주째 금식 혈중 글루코스(FBG)의 감소를 나타내는 선 그래프이다. 각각의 선은 개별적인 생존 마우스로부터의 데이터를 나타낸다.

도 3은 실시예 1로부터의 생존 마우스(색칠된 사각형)의 혈중 글루코스 농도(mM)의 함수로서 플롯팅된, 췌장 인슐린 (ng/체중 g)의 수준을 나타내는 그래프이다. 대조용 데이터 점들은 인슐린 처리된 비-당뇨병 NOD 마우스로부터의 4 주 점, 12 내지 15 주 급성 당뇨병 전기 NOD 마우스, 및 만성 당뇨병 마우스로부터의 15 주 점(색칠된 삼각형들)을 포함한다. 상기 데이터는 단위 체중 당 I.N.T.TM/면역 억제된 마우스의 혈중 글루코스 수준이 만성 당뇨병 마우스의 수준보다 낮음을 나타낸다.

도 4는 처리 0 일 및 28 일 째의 마우스로부터 취한 샘플에서, 실시예 3에 개시된 각각의 4 개의 처리 그룹에서 최근 당뇨병이 발병한 NOD 마우스에서의 각각의 혈장 C-펩티드 및 췌장 인슐린 수준을 나타내는 2 개의 막대 차트 세트이다. 그룹 1 동물들에게 I.N.T.TM 조성물(가스트린 및 EGF)과 면역 억제 약물(시로리무스 및 타크로리무스)을 동시에 투여하였고; 그룹 2 동물들에게는 I.N.T.TM 조성물만을 투여하였으며; 그룹 3 동물들에게는 면역 억제 약물만을; 그룹 4 동물들에게는 비히클만을 투여하였다.

실시예

실시예 1: 섬 신생 조성물 및 면역 억제 조성물로 처리한 동물의 생존율

만성 당뇨병에 대한 본 발명의 마우스 모델인 NOD 마우스를 사용하여, 대상자를 EGF51N 및 가스트린17leu15인 I.N.T.TM 조성물과 함께 면역 억제제의 효과에 대해 시험하였다. 실험 디자인은 표 2에 나타내었다. 대상자가 약 25 주령 되었을 때 처리를 개시하였다. 대상자를 4 개의 처리 그룹, 즉 I.N.T.TM 조성물(그룹 2), 면역 억제제(그룹 3), 상기 둘의 조합(그룹 1) 또는 단지 비히클 완충제로만 처리한 대조용 그룹(그룹 4)으로 놓았다. 혈중 글루코스 수준이 30 mM 이상인 (또한 케톤증) 심각한 당뇨병 대상자에게 인슐린 처리를 제공하고, 정규(R) 돼지고기 인슐린과 NPH(N) 쇠고기 인슐린의 1:1 혼합물(전체 인슐린 0.4U)을 3 내지 4 주의 전처리 및 6 주의 처리 기간 동안 매일 1 회 피하 주사로 투여하였다. 인슐린 전처리에 이은 이들 약제의 투여 프로토콜을 표 2에 나타낸다.

표 2.

| I.N.T. TM 조성물과 함께 시로리무스 및 타크로리무스 면역 억제제의 동시 투여 |
|---|
| 그룹 1(n=16): 1 내지 6 주: 0.4 U R&A 쇠고기/돼지고기 인슐린을 매일 피하 처리함 1 내지 9 주: 가스트린 30 µg/kg/EGF 15 µg/kg, 매일 2 회 복강내 투여 1 내지 9 주: 시로리무스 0.1 mg/kg, 타크로리무스 0.1 mg/kg, 매일 경구 투여 그룹 2(n = 12): 1 내지 6 주: 0.4 U R&A 쇠고기/돼지고기 인슐린을 매일 피하 처리함 1 내지 9 주: 가스트린 30 µg/kg/EGF 15 µg/kg, 매일 2 회 복강내 투여 1 내지 9 주: 비히클 매일 경구 투여 그룹 3(n = 8): 1 내지 6 주: 0.4 U R&A 쇠고기/돼지고기 인슐린을 매일 피하 처리함 1 내지 9 주: 비히클, 매일 경구 투여 1 내지 9 주: 시로리무스 0.1 mg/kg, 타크로리무스 0.1 mg/kg, 매일 경구 투여 그룹 4(n = 9): 1 내지 6 주: 0.4 U R&A 쇠고기/돼지고기 인슐린을 매일 피하 처리함 1 내지 9 주: 비히클, 매일 경구 투여 1 내지 9 주: 비히클, 매일 경구 투여 |

인슐린 요법으로 미리 처리한 마우스의 연장된 생존율(도 1; 그룹 2, 막힌 사각형). 인슐린만으로 처리한 대상자(그룹 4, 열린 원)의 11%에 비해, 인슐린 및 I.N.T.TM(그룹 2)의 6 주 과정으로 이들 대상자의 반이 생존하였다. I.N.T.TM은 인슐

린으로 처리하고 시로리무스 및 타크로리무스로 면역 억제시킨 바와 대략 동일한 생존율을 발생시켰다(그룹 3, 열린 사각형). 인슐린 투여에 이어서 I.N.T.TM 및 면역 억제제 모두에 의한 그룹 1 마우스의 처리는 전체 6 주의 처리 기간 동안 상기 집단의 완전한 생존율(100%)을 발생시켰다.

인슐린 투여 회수 후 1 주 후에, 인슐린-처리된 비히클 대조군의 11%에 비해, I.N.T.TM 및 동시적인 면역억제 그룹에서 56%가 생존하였다. 1 주 후에 면역 억제제만 투여하거나 I.N.T.TM 만을 투여한 경우 생존자는 없었다. 인슐린 처리 회수 후 3 주 후에, I.N.T.TM과 동시에 면역 억제제를 제공받은 그룹 1 동물의 31%가 생존하였으며, 비히클 대조군을 제공받은 그룹 4 동물 중에서 생존자는 없었다.

I.N.T.TM과 면역 억제제 그룹에서 생존한 그룹 1 마우스의 금식 혈중 글루코스 수준은 인슐린 처리 회수에 이은 3 주의 기간에 걸쳐 현저한 감소를 보였다(도 2 데이터).

표 3.

| 7 및 9 주 때의 인슐린 처리 부재 하의 생존율. 가스트린/EGF와 시로리무스/타크로리무스의 동시적인 투여 | | | | |
|---|---------|------------------|---------|------------------|
| | 7 주 | | 9 주 | |
| | 생존율#(%) | FBG mM 평균 ±SE | 생존율#(%) | FBG mM 평균 ±SE |
| 그룹 1: I.N.T. TM 및 IS(n=16) | 9(56) | 18.7 ± 1.9 | 5(31) | 12.3 ± 2 |
| 그룹 2: I.N.T. TM (n=12) | 0(0) | - | - | - |
| 그룹 3: IS(n=8) | 0(0) | - | - | - |
| 그룹 4: 비히클(n=9) | 1(11) | 24.2 | 0 | 0 |

인슐린 대체 요법을 제공받은 만성 중증 당뇨병이 있는 NOD 마우스에 의해 수득된 상기 데이터로부터 단독적인 I.N.T.TM 조성물의 투여는 생존율을 연장시켰으며 면역 억제제만을 투여한 경우보다 더 유효하였다. 인슐린 대체 요법의 6 주기간 동안 완전한 생존이 I.N.T.TM 처리 및 면역 억제제를 동시에 제공받은 그룹에서 나타났다. 인슐린 요법 회수 후 3 주 후에, 오직 7 주 동안 I.N.T.TM 와 동시에 면역 억제제를 투여한 그룹 1 동물에서만 현저한 생존율이 입증되었다(31%; 표 3). 더욱이, 생존된 마우스는 3 주에 걸쳐 혈중 글루코스 수준의 현저한 감소를 보였다.

실시예 2: I.N.T.TM 조성물 및 면역 억제제에 의한 처리 후 만성 당뇨병 마우스의 췌장 인슐린 함량

표 4는 암컷 NOD 마우스 대상자의 증가하는 나이의 함수로서, 상기 계통의 마우스로부터 수득한 샘플 중의 금식 혈중 글루코스(FBG) 및 췌장 인슐린 함량의 시간에 따른 변화 과정을 나타내는 표준 데이터를 함유한다. 이들 변수들간의 관계가 관찰된다.

이들 데이터는 NOD 마우스에서 혈중 글루코스의 현저한 상승이 관찰되기에 앞서, 췌장 인슐린 함량의 급격한 하락에 의해 나타나는 바와 같이, 현저한 β 세포 손실이 발생하였음을 보인다. 10 내지 12 주령까지는, 췌장 인슐린 함량이 37%까지 감소하였지만, FBG는 4.6 mM에서 정상으로 유지되었다. 또한, 95% 이상까지 감소된 췌장 인슐린 함량과 관련된 심한 β 세포 파괴에도 불구하고, 12 내지 15 주령 사이에 NOD 마우스에서는 단지 별로 심하지 않은 고혈당증(FBG 7.4 mM)이 관찰되었다. 또한, 혈중 글루코스가 30 mM 이상까지 상승한 경우, 관찰된 췌장 인슐린 함량은 정상적인 췌장 인슐린 함량의 0.1% 미만이었다.

상기 데이터는 단지 많지 않은 양의 β 세포 재생의 결과로서 혈중 글루코스의 매우 현저한 감소가 얻어질 수도 있으며, 따라서 자가면역 파괴로 인한 β 세포 손실이 또한 정지될 수 있다면 재생은 췌장 인슐린 함량을 3% 이하까지 증가시킬 것임을 가리킨다.

표 4.

| 나이의 함수로서 암컷 NOD 마우스에서 금식 혈중 글루코스 농도 및 췌장 인슐린 함량에 대한 표준 데이터 | | |
|--|------------------|------------------------|
| | FBG, mM | 췌장 인슐린 함량 |
| | (정상: 3.0-6.6 mM) | ng/g(%) |
| 4 주령 | 4.8 ± 0.3 | 106,000 ± 8,140 (100%) |
| 10 내지 12 주령 | 4.6 ± 0.4 | 67,200 ± 3,200 (63%) |
| 12 내지 15 주령 | 7.4 ± 0.2 | 2,895 ± 240 (3%) |
| 12 내지 15 주령 | 31 ± 1.3 | 44 ± 14 (<0.1%) |

표 5는 인슐린 요법 회수 후 실시예 1로부터의 마우스의 췌장 인슐린 함량을 나타낸다. 생존한 마우스를 3 주 후에(그룹 1 생존자 수, n=5), 또는 고혈당성 당뇨병성 케톤산증(그룹 1 생존자 없음, 그룹 2 및 3으로부터 모든 마우스)에 기인하여 다 죽어가는 경우에는 보다 일찍 죽었다.

표 5의 데이터는 그룹 1 및 그룹 2 및 3의 비 생존자들의 췌장 인슐린 함량이 처리되지 않은 동물(12 내지 15 주령의 당뇨병 NOD 동물의 FBG 수준, FBG>30 mM)의 경우 44 ng/g의 출발 값으로부터 증가하지 않았음을 보인다. 그러나, I.N.T.TM을 면역 억제제와 동시에 투여한 그룹(그룹 1)의 생존 마우스에서 췌장 인슐린 함량은 현저하게(약 30 배) 증가하였다.

표 5.

| 실시에 1로부터: 상이한 처리 그룹들에 대한 췌장 인슐린 함량 | | | |
|------------------------------------|----------------------|-------------|-----|
| | | 췌장 인슐린 ng/g | |
| 그룹 1: I.N.T. TM IS | (생존자 없음) | 43 ± 16 | n=9 |
| | (생존자, FBG12.3 ± 3.2) | 1,342 ± 603 | n=5 |
| 그룹 2: I.N.T. TM | | 10 ± 3 | n=8 |
| 그룹 3: IS | | 11 ± 3 | n=3 |
| 그룹 4: 비히클 | | 8 ± 1 | n=7 |

생존한 마우스들 중에서, 관찰된 췌장 인슐린 함량의 증가는 관찰된 혈중 글루코스 수준의 감소와 상관이 있다(도 3). 최고의 췌장 인슐린 수준(>1000 ng/g)을 갖는 2 마리의 개별적인 대상 마우스는 각각 비 당뇨병 범위(3 내지 6.6 mM)의 금식 혈중 글루코스 수준을 달성하였다.

실시에 3: 섬 신생 조성물 및 면역 억제 조성물에 의한 처리 후 최근 당뇨병이 발병한 마우스의 췌장 인슐린 함량 및 혈장 C-펩티드 수준

따라서 비만하지 않은 당뇨병 마우스를 매일 아침 시험함을 포함하는 방법에 의해 당뇨병의 초기 출현에 대해 모니터링하여 당뇨병의 증거를 얻었다. 모니터링은 10 주령에 시작하였으며, 당뇨병의 증상을 케토-다이아스틱스(Keto-Diastix, Bayer)를 사용하여 평가하였다. 또한, 당뇨병의 개시 시에, 대상자들을 금식 혈중 글루코스(FBG) 수준을 측정함으로써 당뇨병의 발병에 대해 추가로 모니터링하였다. 상기 분석을 사용하여, 2 일 연속해서 대상자에 대해 6.6 밀리몰/ℓ 이상의 FBG 수준에 달성한 것을 상기 대상자에서 당뇨병의 발병을 규정하는 것으로 선택하였다.

800 내지 1000 마리의 암컷 NOD 마우스 중에서 당뇨병에 대한 매일의 모니터링에 의한 상기 접근법을 사용하여, 당뇨병 발병 후 2 내지 5 일 이내의 NOD 마우스를 수거하였다. 16 내지 22 주령이고 FBG 수준이 15 내지 17 밀리몰/ℓ(평균 15 밀리몰/ℓ)인 이들 마우스를 4 개의 처리 그룹으로 랜덤하게 분배하였다. 이어서 이들 그룹을 하기와 같이 처리하였다:

- 그룹 1: 비히클(비 처리 대조용, n=9)
- 그룹 2: IS(면역 억제 약물 시로리무스 및 타크로리무스, n=12)
- 그룹 3: I.N.T.(EGF 및 가스트린, n=8)
- 그룹 4: I.N.T. 및 IS(EGF 및 가스트린; 및 시로리무스 및 타크로리무스, n=7)

시로리무스(0.1 mg/kg/일) 및 타크로리무스(0.1 mg/kg/일)를 MCT 오일(중간 체 트리글리세라이드 오일, 보충식품으로서 섭취할 수 있다) 중의 위관 영양에 의해 하루에 한번 아침에 투여하였다. 처리 프로토콜을 당뇨병의 발병 시에 시작하여 14 일 후에 종료하였다. 0.1% BSA를 함유하는 멸균 PBS 중의 EGF(EGF51N, 3 µg/kg/일) 및 가스트린(가스트린17leu15, 10 µg/kg/일) 각각을 1/2씩 2 개 용량(각각 1.5 및 5 µg/kg/일)으로 14 일간 복강 내(ip) 경로를 통해 제공하였다. 처리를 14 일 동안 질병 개시일로부터 투여하고 이어서 중단하였다. 본 연구 중에 인슐린 요법은 투여하지 않았다.

각각의 혈장 C-펩티드 수준 및 췌장 인슐린 함량의 측정을 각 처리 그룹의 대상자들에 대해 수행하였다. 상기 데이터의 분석은 EGF 및 가스트린에 의한 처리가 혈장 C-펩티드 및 췌장 인슐린 수준을 모두 비히클 처리된 그룹 또는 시로리무스/타크로리무스 처리된 그룹의 상기 수준보다 현저하게 더 크게 증가시켰지만, EGF 및 가스트린과 시로리무스 및 타크로리무스로 병행 치료한 것이 당뇨병 발병 후의 상기 NOD 마우스에서 혈장 C-펩티드 수준 및 췌장 인슐린 함량 모두를 증가시키는 데 가장 효과적이었음을 나타낸다. 도 4를 참조하시오.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

섬 신생 요법용 조성물 및 면역 반응 억제제를 포함하는, 당뇨병 대상자의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조 방법.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 섬 신생 요법용 조성물이 EGF 수용체 리간드를 포함하는 방법.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 2 개 이상의 면역 반응 억제제를 또한 포함하는 방법.

청구항 4.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 섬 신생 요법용 조성물이 가스트린/콜레시스테키닌(CCK) 수용체 리간드를 포함하는 방법.

청구항 5.

제 2 항에 있어서, EGF 수용체 리간드가 재조합 인간 EGF인 방법.

청구항 6.

제 2 항에 있어서, EGF 수용체 리간드가 EGF51N인 방법.

청구항 7.

제 4 항에 있어서, 가스트린/CCK 수용체 리간드가 인간 가스트린17인 방법.

청구항 8.

제 1 항에 있어서, 면역 반응 억제제가 약물인 방법.

청구항 9.

제 1 항에 있어서, 면역 반응 억제제가 라파마이신; 코르티코스테로이드; 아자티오프린; 마이코페놀레이트 모페틸; 사이클로스포린; 사이클로포스파미드; 메토트렉세이트; 6-머캅토피린; FK506(타크로리무스); 15-데옥시스페르구알린; FTY 720; 미토잔트론; 2-아미노-1,3-프로판디올; 2-아미노-2[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올 하이드로클로라이드; 6-(3-디메틸-아미노프로피오닐)포르스폴린; 및 데메트임뷰노마이신으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상인 방법.

청구항 10.

제 9 항에 있어서, 라파마이신이 에베로리무스(Everolimus) 또는 시로리무스(Sirolimus)인 방법.

청구항 11.

제 9 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 텍사메타손인 방법.

청구항 12.

제 1 항에 있어서, 면역 반응 억제제가 단백질인 방법.

청구항 13.

제 12 항에 있어서, 단백질이 항체의 아미노산 서열을 포함하는 방법.

청구항 14.

제 1 항에 있어서, 면역 반응 억제제가 hul 124; BTI-322; 알로트랩-HLA-B270; OKT4A; 엔리모맵; ABX-CBL; OKT3; ATGAM; 바실릭시맵; 다클리주맵; 안티티모사이트 면역글로블린; ISAtx247; Medi-500; Medi-507; 알레파셉트; 에팔리주맵; 인플릭시맵; 및 인터페론으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상인 방법.

청구항 15.

제 1 항에 있어서, 약제의 제조에서, 섬 신생 요법 조성물 및 면역 반응 억제제를 연속 투여를 위해 제형화하는 방법.

청구항 16.

제 15 항에 있어서, 약제의 제조에서, 조성물 및 억제제를 상기 조성물의 투여와 상기 억제제의 투여 사이의 하루 이상의 기간 동안 보관을 위해 제형화하는 방법.

청구항 17.

제 15 항에 있어서, 약제의 제조에서, 조성물 및 억제제를 상기 조성물의 투여와 상기 억제제의 투여 사이의 1 주일 이상의 기간 동안 보관을 위해 제형화하는 방법.

청구항 18.

제 15 항에 있어서, 약제의 제조에서, 조성물 및 억제제를 상기 조성물의 투여와 상기 억제제의 투여 사이의 6 주 이상의 기간 동안 보관을 위해 제형화하는 방법.

청구항 19.

제 1 항에 있어서, 약제의 제조에서, 섬 신생 요법 조성물 및 면역 반응 억제제 중 하나 이상을 전신 투여를 위해 제형화하는 방법.

청구항 20.

제 19 항에 있어서, 약제의 제조에서, 섬 신생 요법 조성물 및 면역 반응 억제제 중 하나 이상을 일시 주사(bolus) 투여를 위해 제형화하는 방법.

청구항 21.

제 1 항에 있어서, 약제의 제조에서, 섬 신생 요법 조성물 및 면역 반응 억제제 중 하나 이상을 정맥 내, 피하, 복강 내 및 근육 내로 이루어진 그룹 중에서 선택된 경로에 의해 투여하기 위해 제형화하는 방법.

청구항 22.

제 1 항에 있어서, 약제의 제조에서, 섬 신생 요법 조성물 및 면역 반응 억제제 중 하나 이상을 경구 투여를 위해 제형화하는 방법.

청구항 23.

제 1 항에 있어서, 약제의 제조에서, 면역 반응 억제제를 시로리무스, 타크로리무스(Tacrolimus), 에베로리무스, ISAtx247 및 다클리주맙의 그룹 중에서 선택된 하나 이상을 함유하도록 제형화하는 방법.

청구항 24.

제 1 항에 있어서, 약제의 제조에서, 면역 반응 억제제를 당뇨병 포유동물에게 투여하기 위해 제형화하는 방법.

청구항 25.

제 1 항에 있어서, 약제의 제조에서, 면역 반응 억제제를 인간에게 투여하기 위해 제형화하는 방법.

청구항 26.

EGF 수용체 리간드 및 가스트린/CCK 수용체 리간드 중 하나 이상으로 이루어진 섬 신생 요법용 조성물 및 하나 이상의 면역 억제제를 포함하는, 당뇨병 대상자의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조 방법.

청구항 27.

제 26 항에 있어서, 약제를 EGF 수용체 리간드의 부재 하에서 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 하나 이상의 면역 억제제를 포함하도록 제형화하는 방법.

청구항 28.

제 27 항에 있어서, 약제를 EGF 수용체 리간드의 부재 하에서 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 하나 이상의 면역 억제제를 투여하기 위해 제형화하고, 상기 억제제 및 조성물 중 어느 것도 투여하지 않는 기간을 또한 포함하는 방법.

청구항 29.

제 26 항에 있어서, 약제를 최근 당뇨병이 발병한 당뇨병 대상자를 위해 제형화하는 방법.

청구항 30.

제 28 항에 있어서, 약제를 조성물 및 억제제의 연속 투여를 위해 제형화하는 방법.

청구항 31.

제 26 항에 있어서, 약제를, 각각의 EGF 수용체 리간드, 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 면역 억제제가 유효 용량이라도 제형화하는 방법.

청구항 32.

제 1 항 또는 제 26 항에 있어서, 조성물 또는 억제제를 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하도록 또한 제형화하는 방법.

청구항 33.

EGF51N 및 가스트린17 중 하나 이상으로 이루어진 섬 신생 요법용 조성물 및 하나 이상의 면역 억제제를 포함하는, 당뇨병 대상자의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조 방법.

청구항 34.

제 33 항에 있어서, 약제를 면역 억제제가 유효 용량의 각각의 타크로리무스 및 시로리무스이도록 제형화하는 방법.

청구항 35.

제 33 항에 있어서, 약제를, 유효 용량의 EGF51N 및 가스트린17 중 하나 이상, 및 유효 용량의 타크로리무스, 에베로리무스, 다클리주맵, ISAtx247 및 시로리무스 중 하나 이상을 포함하도록 제형화하는 방법.

청구항 36.

가스트린/CCK 수용체 리간드 및 면역 반응 억제제를 포함하는, 당뇨병 대상자의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조 방법.

청구항 37.

제 36 항에 있어서, 가스트린/CCK 수용체 리간드가 가스트린17인 방법.

청구항 38.

제 36 항에 있어서, 면역 반응 억제제가 약물인 방법.

청구항 39.

제 36 항에 있어서, 면역 반응 억제제가 라파마이신; 코르티코스테로이드; 아자티오프린; 마이코페놀레이트 모페틸; 사이클로스포린; 사이클로포스파미드; 메토틱세이트; 6-머캅토피린; FK506; ISAtx247; 15-데옥시스페르구알린; FTY 720; 미토잔트론; 2-아미노-1,3-프로판디올; 2-아미노-2[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올 하이드로클로라이드; 6-(3-디메틸-아미노프로피오닐)포르스콜린; 및 데메트임퓨노마이신으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상으로부터 선택되는 방법.

청구항 40.

제 39 항에 있어서, 라파마이신이 에베로리무스 또는 시로리무스인 방법.

청구항 41.

제 39 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 텍사메타손인 방법.

청구항 42.

제 36 항에 있어서, 면역 반응 억제제가 단백질인 방법.

청구항 43.

제 42 항에 있어서, 단백질이 항체의 아미노산 서열을 포함하는 방법.

청구항 44.

제 43 항에 있어서, 면역 반응 억제제가 hul 124; BTI-322; 알로트랩-HLA-B270; OKT4A; 엔리모맵; ABX-CBL; OKT3; ATGAM; 바실릭시맵; 다클리주맵; 안티티모사이트 면역글로불린; ISAtx247; Medi-500; Medi-507; 알레파셉트; 에팔리주맵; 및 인플릭시맵으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상인 방법.

청구항 45.

제 36 항에 있어서, 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 면역 반응 억제제를 연속적으로 투여하는 방법.

청구항 46.

제 36 항에 있어서, 가스트린/CCK 수용체 리간드를 일시 주사 투여를 위해 제형화하는 방법.

청구항 47.

제 36 항에 있어서, 수용체 리간드를 정맥 내, 피하, 복강 내 및 근육 내로 이루어진 그룹 중에서 선택된 경로에 의해 투여하기 위해 제형화하는 방법.

청구항 48.

제 36 항에 있어서, 면역 반응 억제제를 경구, 전신, 정맥 내, 피하, 복강 내, 및 근육 내 전달 경로로 이루어진 그룹 중에서 선택된 경로에 의해 투여하기 위해 제형화하는 방법.

청구항 49.

제 36 항에 있어서, 면역 반응 억제제가 타크로리무스, ISAtx247, 에베로리무스, 시로리무스 및 다클리주맵 중 하나 이상으로부터 선택되는 방법.

청구항 50.

제 1 항, 제 26 항, 제 33 항 및 제 36 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 금식 혈중 글루코스; 췌장 인슐린 함량; 췌장 β 세포 함량; 및 혈장 인슐린 C 펩티드 수준의 측정으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 생리학적 변수를 대상자에서 측정함을 또한 포함하는 방법.

청구항 51.

제 36 항에 있어서, 약제를 포유동물인 대상자를 위해서 제형화하는 방법.

청구항 52.

제 36 항에 있어서, 약제를 당뇨병 포유동물인 대상자를 위해서 제형화하는 방법.

청구항 53.

제 36 항에 있어서, 약제를 당뇨병이 최근에 발병한 당뇨병 포유동물인 대상자를 위해 제형화하는 방법.

청구항 54.

제 36 항에 있어서, 약제를 인간인 대상자를 위해서 제형화하는 방법.

청구항 55.

유효 용량의 가스트린17 및 유효 용량의 하나 이상의 면역 억제제를 포함하는 조성물을 갖는, 당뇨병 대상자의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조 방법.

청구항 56.

제 55 항에 있어서, 하나 이상의 면역 억제제가 타크로리무스 또는 시로리무스인 방법.

청구항 57.

제 56 항에 있어서, 약제가 유효 용량의 ISAtx247 또는 다클리주맵을 또한 포함하는 방법.

청구항 58.

제 55 항 내지 제 57 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 약제가 약학적으로 허용 가능한 완충제를 또한 포함하는 방법.

청구항 59.

면역 반응 억제제, 및 EGF 수용체 리간드 및 가스트린/CCK 수용체 리간드 중 하나 이상을 포함하는 약학 조성물.

청구항 60.

제 59 항에 있어서, 가스트린/CCK 수용체 리간드가 가스트린인 조성물.

청구항 61.

제 59 항에 있어서, 가스트린/CCK 수용체 리간드가 가스트린17인 조성물.

청구항 62.

제 61 항에 있어서, 가스트린17이 가스트린17Met15 또는 가스트린17Leu15인 조성물.

청구항 63.

제 59 항에 있어서, EGF 수용체 리간드가 EGF인 조성물.

청구항 64.

제 59 항에 있어서, EGF가 재조합 인간 EGF51N인 조성물.

청구항 65.

제 59 항에 있어서, 면역 반응 억제제가 약물인 조성물.

청구항 66.

제 59 항에 있어서, 면역 반응 억제제가 라파마이신; 코르티코스테로이드; 아자티오프린; 마이코페놀레이트 모페틸; 사이클로스포린; 사이클로포스파미드; 메토트렉세이트; 6-머캅토피린; FK506(타크로리무스); 15-데옥시스페르구알린; FTY 720; 미토잔트론; 2-아미노-1,3-프로판디올; 2-아미노-2[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올 하이드로클로라이드; 6-(3-디메틸-아미노프로피오닐)포르스콜린; 및 데메트임뮤노마이신으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상인 조성물.

청구항 67.

제 59 항에 있어서, 면역 반응 억제제가 단백질인 조성물.

청구항 68.

제 59 항에 있어서, 면역 반응 억제제가 항체의 일부인 조성물.

청구항 69.

제 59 항에 있어서, 면역 반응 억제제가 hul 124; BTI-322; 알로트랩-HLA-B270; OKT4A; 엔리모맵; ABX-CBL; OKT3; ATGAM; 바실릭시맵; 다클리주맵; 안티티모사이트 면역글로불린; ISAtx247; Medi-500; Medi-507; 알레파셉트; 에팔리주맵; 인플릭시맵; 및 인터페론으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상인 조성물.

청구항 70.

섬 신생 요법용 조성물, 면역 억제제 및 용기를 포함하는, 당뇨병 대상자의 치료를 위한 키트.

청구항 71.

제 59 항 내지 제 69 항 중 어느 하나의 항에 따른 조성물의 하나 이상의 용량을 포함하는 키트.

청구항 72.

제 70 항 내지 제 72 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 사용 설명서를 또한 포함하는 키트.

청구항 73.

유효 용량의 가스트린17 및 유효 용량의 하나 이상의 면역 억제제를 포함하는 조성물의 제조를 포함하는, 당뇨병 대상자의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조 방법.

청구항 74.

유효 용량의 가스트린17 및 유효 용량의 각각의 타크로리무스 및 시로리무스를 포함하는 약제의 제조를 포함하는, 당뇨병 대상자의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조 방법.

청구항 75.

당뇨병 대상자의 치료를 위한 조성물의 제조에서 유효 용량의 각각의 가스트린17 및 하나 이상의 면역 억제제의 용도.

청구항 76.

당뇨병 대상자의 치료를 위한 약제의 제조에서 유효 용량의 가스트린17 및 유효 용량의 각각의 타크로리무스 및 시로리무스의 용도.

청구항 77.

당뇨병 대상자의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 면역 억제제 및 EGF 수용체 리간드 및 가스트린/CCK 수용체 리간드 중 하나 이상의 용도.

요약

면역 억제와 함께 EGF 및 가스트린을 포함하는 섬 신생 요법, 및 가스트린/CCK 수용체 리간드 및 면역 억제제에 의한 초기 단계 당뇨병의 치료 또는 예방을 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

대표도

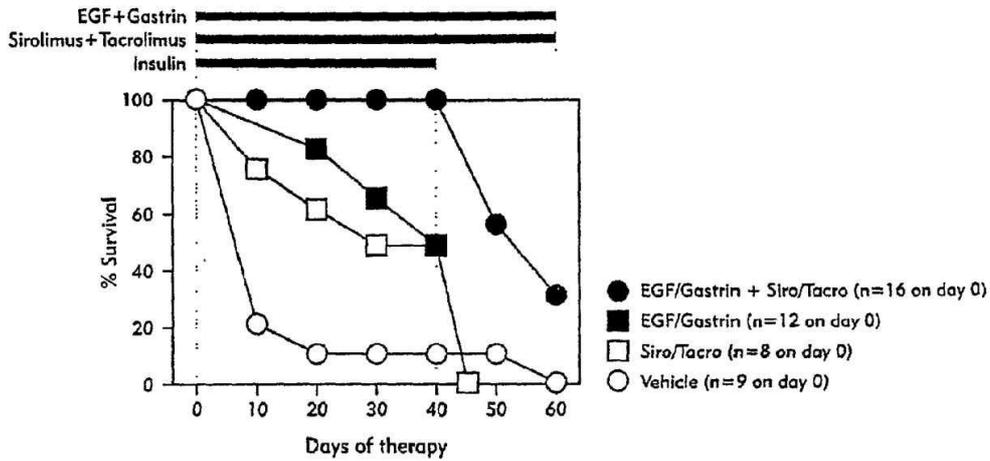
도 1

색인어

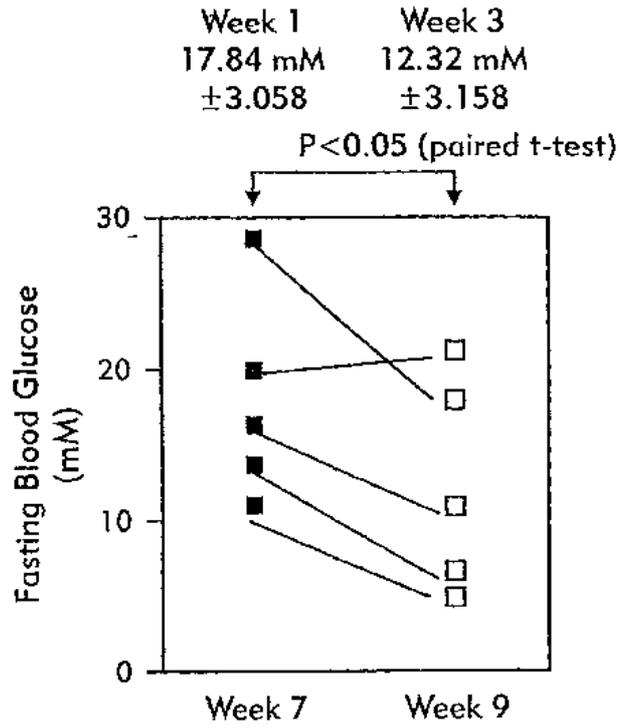
면역 억제, EGF, 가스트린, 섬 신생 요법, 당뇨병

도면

도면1

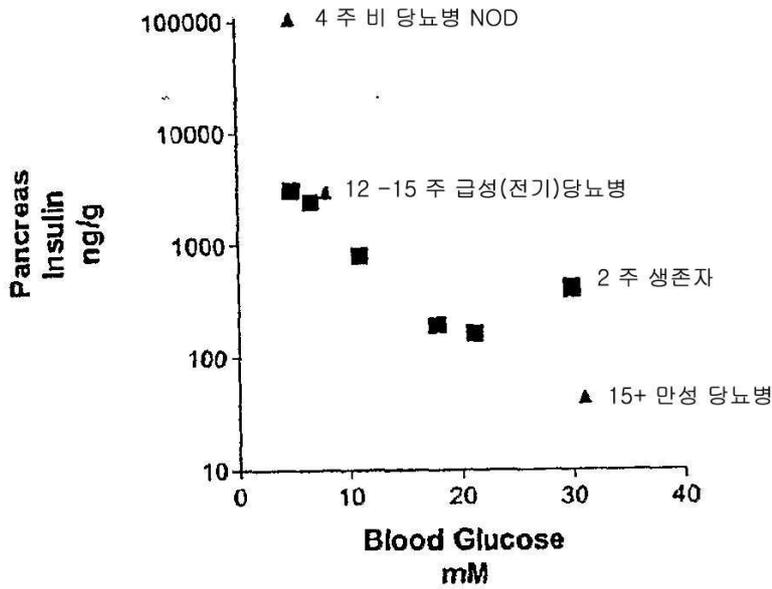


도면2



도면3

생존한 당뇨병 NOD 마우스에서 췌장 인슐린 함량/혈중 글루코스



결론

만성 당뇨병 > 4 주 FBG 30 mM & 케톤증
INT & 면역 억제 모두에 의해 31%(5/16) 장기 생존

도면4

