

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶ (11) 공개번호 특2001-0021952
A61K 31/64 (43) 공개일자 2001년03월 15일

(21) 출원번호 10-2000-7000517
(22) 출원일자 2000년01월 17일
 번역문제출일자 2000년01월 17일
(86) 국제출원번호 PCT/GB 98/02112 (87) 국제공개번호 W0 99/03478
(86) 국제출원출원일자 1998년07월 16일 (87) 국제공개일자 1999년01월 28일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나
 감비아 짐바브웨
EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄
 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄
EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스
 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈
 스웨덴 핀란드 사이프러스
OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르
 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비소
 국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔
 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다
 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국
 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기스 북한
 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토
 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고
 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄
 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국
 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴
 싱가포르 크로아티아 인도네시아 가나 감비아 짐바브웨 유고슬라비아
 시에라리온 기네비소

(30) 우선권주장 9715298.7 1997년07월 18일 영국(GB)
(71) 출원인 스미스클라인비차μφ이엘시이 피터 기딩스
(72) 발명자 영국 티더블유8 9이피 미들섹스 브렌트워드 뉴호라이즌스 코오트
버킹엄, 로빈, 에드윈
영국씨엠 195에이더블류에섹스주하로우씨드애비뉴뉴프론티어스사이언스파크
사우쓰스미스클라인비차μφ아슈티칼스
스미스, 스티븐, 알리스테어
영국씨엠 195에이더블류에섹스주하로우씨드애비뉴뉴프론티어스사이언스파크
사우쓰스미스클라인비차μφ아슈티칼스
(74) 대리인 주성민, 김영

심사청구 : 없음

(54) 티아졸리딘디온, 인슐린 분비촉진제 및 알파 글루코시다제억제제를 사용한 당뇨병의 치료

요약

당뇨병 및 당뇨병과 관련된 질환의 치료를 요하는 포유동물에게 제약학적으로 허용되는 무독성 유효량의 인슐린 증감제(sensitiser), 인슐린 분비촉진제 (secretagogue) 및 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 당뇨병 및 당뇨병과 관련된 질환의 치료 방법; 및 이러한 방법에 사용하기 위한 조성물을 제공한다.

색인어

당뇨병, 인슐린 증감제, 티아졸리딘디온, 인슐린 분비촉진제, 술폰일우레아, 알파 글루코시다제 억제제

명세서

기술분야

본 발명은 치료 방법, 구체적으로 당뇨병, 특히, 인슐린 비의존성 당뇨병 (NIDDM) 또는 2형 당뇨병 및 당뇨병과 관련된 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

인슐린 분비촉진제(secretagogue)는 췌장 베타 세포에 의한 인슐린 분비 증가를 촉진시키는 화합물이다. 술폰닐우레아는 인슐린 분비촉진제의 잘 알려진 예이다. 술폰닐우레아는 항과혈당제로서 작용하고 2형 당뇨병의 치료에 사용된다. 술폰닐우레아의 예로는 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리클라지드, 글리메피리드, 톨라자미드 또는 톨부타미드를 포함한다.

아카르보스, 에미글리테이트 및 미글리톨과 같은 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제는 1형 당뇨병의 치료에 통상적으로 사용된다.

유럽 특허 출원 공개 제0,306,228호는 항과혈당 및 저지혈 활성을 갖는 것으로 개시된 특정 티아졸리딘디온 유도체에 관한 것이다. 상기 EP 제0306228호에 개시된 하나의 특정한 티아졸리딘디온은 5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 (이하, '화합물 (1)'로 부름)이다. 국제 특허 출원 공개 제W094/05659호에서는 말레산염을 포함한 화합물 (1)의 특정 염들을 개시하였다.

화합물 (1)은 '인슐린 증감제(sensitiser)'로 알려진 항과혈당제 종류의 예이다. 특히, 화합물 (1)은 티아졸리딘디온 인슐린 증감제이다.

유럽 특허 출원 공개 제0008203호, 동 제1139421호, 동 제0032128호, 동 제0428312호, 동 제0489663호, 동 제0155845호, 동 제0257781호, 동 제0208420호, 동 제0177353호, 동 제0319189호, 동 제0332331호, 동 제0332332호, 동 제0528734호, 동 제0508740호; 국제 특허 출원 공개 제92/18501호, 동 제93/02079호, 동 제93/22445호 및 미국 특허 제5104888호 및 동 제5478852호에서도 또한 특정 티아졸리딘디온 인슐린 증감제를 개시하였다.

인슐린 증감제 활성을 갖는 것으로 일반적으로 인정되는 다른 계열의 화합물은 국제 특허 출원 공개 제W093/21166호 및 동 제W094/01420호에 개시된 화합물들로 대표되는 것들이다. 이들 화합물은 여기에서 '비환식 인슐린 증감제'로 불린다. 비환식 인슐린 증감제의 다른 예는 미국 특허 제5232945호 및 국제 특허 출원 공개 제W092/03425호 및 동 제W091/19702호에 개시된 것들이다.

다른 인슐린 증감제의 예는 유럽 특허 출원 공개 제0533933호, 일본 특허 출원 공개 제05271204호 및 미국 특허 제5264451호에 개시된 것들이다.

상기 언급한 특허 문헌들은 본원에 참고로 인용한다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 이르러 놀랍게도 화합물 (1)은 인슐린 분비촉진제 및 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제와 복합으로 혈당 조절에 특히 유익한 효과를 제공하며, 따라서, 이러한 복합물은 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 및 당뇨병과 관련된 질환의 치료에 특히 유용한 것으로 나타났다. 이러한 치료 방법은 또한 최소의 부작용을 갖는 것으로 나타났다.

따라서, 본 발명은 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 및 당뇨병과 관련된 질환의 치료를 요하는 사람과 같은 포유동물에게 제약학적으로 허용되는 무독성 유효량의 인슐린 증감제, 인슐린 분비촉진제 및 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 및 당뇨병과 관련된 질환의 치료 방법을 제공한다.

본 발명의 방법은 인슐린 증감제, 인슐린 분비촉진제 및 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제의 동시투여 또는 이들의 순차적인 투여를 포함한다.

동시투여는 인슐린 증감제, 인슐린 분비촉진제 및 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제를 함유하는 제형의 투여 또는 각각의 약제의 별개의 제형들을 본질적으로 동시에 투여하는 것을 포함한다.

본 발명의 다른 측면에서 화합물 (1)과 같은 인슐린 증감제, 인슐린 분비촉진제 및 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제의 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 및 당뇨병과 관련된 질환 치료용 조성물의 제조에 있어서의 용도를 제공한다.

적합한 인슐린 증감제는 티아졸리딘디온 인슐린 증감제이다.

적합한 티아졸리딘디온 인슐린 증감제는 화합물 (1)이다.

다른 적합한 티아졸리딘디온 인슐린 증감제는 (+)-5-[4-[(3,4-디히드로-6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸-2H-1-벤조피란-2-일)메톡시]페닐]메틸]-2,4-티아졸리딘디온 (또는 트로글리타존), 5-[4-[(1-메틸시클로헥실)메톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 (또는 시글리타존), 5-[4-[2-(5-에틸피리딘-2-일)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 (또는 피오글리타존) 또는 5-[(2-벤질-2,3-디히드로벤조피란)-5-일메틸]티아졸리딘-2,4-디온 (또는 엔글리타존)을 포함한다.

적합한 인슐린 분비촉진제는 술폰닐우레아를 포함한다.

적합한 술폰닐우레아는 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리클라지드, 글리메피리드, 톨라자미드 또는 톨부타미드를 포함한다.

다른 술폴닐우레아는 아세토헥사미드, 카르부타미드, 클로르프로파미드, 글리보르누리드, 글리퀴돈, 글리센티드, 글리솔라미드, 글리속세피드, 글리클로피아미드 및 글리시라미드를 포함한다.

다른 적합한 인슐린 분비촉진제는 레파글리니드를 포함한다.

적합한 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제는 아카르보스이다.

다른 적합한 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제는 에미글리테이트 및 미글리톨이다.

한 특정한 측면에서, 본 발명의 방법은 특히 1일당 투여하는 경우 2 내지 12 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함한다.

특히, 본 발명의 방법은 1일 2 내지 4 mg, 4 내지 8 mg 또는 8 내지 12 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함한다.

특히, 본 발명의 방법은 특히 1일당 투여하는 경우 2 내지 4 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함한다.

특히, 본 발명의 방법은 특히 1일당 투여하는 경우 4 내지 8 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함한다.

특히, 본 발명의 방법은 특히 1일당 투여하는 경우 8 내지 12 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함한다.

바람직하게는, 본 발명의 방법은 특히 1일당 투여하는 경우 2 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함한다.

바람직하게는, 본 발명의 방법은 특히 1일당 투여하는 경우 4 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함한다.

바람직하게는, 본 발명의 방법은 특히 1일당 투여하는 경우 8 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함한다.

화합물 (1)과 같은 인슐린 증강제, 인슐린 분비촉진제 및 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제는 각각 적절하게 제약학적으로 허용되는 그의 염, 에스테르 및 용매화물과 같은 제약학적으로 허용되는 유도체를 포함하는 제약학적으로 허용되는 형태로 투여되는 것이 이해될 것이다. 몇몇 경우, 본원에서 관련 인슐린 분비촉진제 및 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제에 대해 사용되는 명칭은 관련 활성제의 특정한 제약학적 형태와 관련될 수 있다: 즉, 활성제의 모든 제약학적으로 허용되는 형태 자체가 본 발명에 포함되는 것이 이해될 것이다.

화합물 (1)과 같은 인슐린 증강제의 적합한 제약학적으로 허용되는 염화물 형태는 제EP 0306228호와 제W094/05659호와 같은 상기 언급한 특허 및 특허 출원에서 화합물 (1)에 대해 기재된 것들을 포함한다. 화합물 (1)에 대해 바람직한 제약학적으로 허용되는 염은 말레산염이다.

화합물 (1)과 같은 인슐린 증강제의 적합한 제약학적으로 허용되는 용매화물 형태는 제EP 0306228호와 제W094/05659호와 같은 상기 언급한 특허 및 특허 출원에서 화합물 (1)에 대해 기재된 것, 특히 수화물을 포함한다.

인슐린 분비촉진제 및 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제의 적합한 제약학적으로 허용되는 형태는 사용되는 특정 화합물에 의존하지만, 선택된 특정 화합물의 공지되어 있는 제약학적으로 허용되는 형태를 포함한다. 그러한 유도체는 영국 약전과 미국 약전, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.)], 문헌[Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press)](예를 들면, 31판 341페이지와 여기에 언급된 페이지 참조)과 같은 표준 참조 문헌에서 발견되거나 언급되어 있다.

화합물 (1)과 같은 인슐린 증강제 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 제약학적으로 허용되는 그의 용매화물은 공지된 방법, 예를 들면, 제EP 0306228호와 제W094/05659호와 같은 상기 언급한 특허 및 특허 출원에서 화합물 (1)에 대해 개시된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 제EP 0306228호와 제W094/05659호와 같은 상기 언급한 특허 및 특허 출원의 개시 내용은 본원에 참고로 인용한다.

화합물 (1)은 몇가지 토도머(tautomeric) 형태 중 하나로 존재할 수 있으며, 이들은 모두 개개의 토도머 형태로서 또는 이들의 혼합물로서 용어 화합물 (1)에 포함된다. 화합물 (1)은 키랄 탄소 원자를 포함하므로, 2개 이하의 입체이성질체 형태로 존재할 수 있고, 용어 화합물 (1)은 개개의 이성질체로서 또는 라세미체를 포함한 이성질체들의 혼합물로서 이들 이성질체 형태를 모두 포함한다.

선택된 인슐린 분비촉진제 및 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제는 공지된 방법에 따라 제조하며, 이러한 방법은 영국 약전과 미국 약전, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.)], 문헌[Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press)](예를 들면, 31판 341페이지와 여기에 언급된 페이지 참조)과 같은 표준 참조 문헌에서 발견되거나 언급되어 있다.

본원에서 사용할 때 용어 '당뇨병과 관련된 질환'은 당뇨병 자체와 관련된 질환 및 당뇨병과 관련된 합병증을 포함한다. '당뇨병과 관련된 질환'에는 당뇨병 전 상태와 관련된 질환도 또한 포함된다.

본원에서 사용될 때 용어 '당뇨병 전 상태와 관련된 질환'은 인슐린 내성 (유전성 인슐린 내성 포함), 손상 당내성 및 과인슐린혈증과 같은 질환을 포함한다.

'당뇨병 자체와 관련된 질환'은 과혈당증 및 인슐린 내성 (후천성 인슐린 내성 포함)을 포함한다. 당뇨병 자체와 관련된 또다른 질환은 고혈압 및 심혈관 질환, 특히 아테롬성동맥경화증 및 인슐린 내성과 관련된 질환을 포함한다. 인슐린 내성과 관련된 질환은 다낭성 난소 증후군 및 스테로이드 유도된 인슐린

내성과 임신성 당뇨병을 포함한다.

'당뇨병과 관련된 합병증'은 신장 질환, 특히 2형 당뇨병과 관련된 신장 질환, 신경병증 및 망막병증을 포함한다.

2형 당뇨병과 관련된 신장 질환은 신장병증, 사구체신염, 사구체 경화증, 고혈압성 신경화증 및 말기 단계 신장 질환을 포함한다. 2형 당뇨병과 관련된 다른 신장 질환은 신증후군을 포함한다.

확실하게 하기 위해, 본원에서 제약학적으로 허용되는 형태의 화합물 (1)의 스칼라 양 (mg양을 포함)을 언급할 때, 언급된 스칼라 양은 화합물 (1) 자체에 대한 것이다: 즉, 예를 들면, 말레산염 형태의 화합물 (1) 2 mg은 2 mg의 화합물 (1)을 함유하는 말레산염의 양이다.

당뇨병은 바람직하게는 2형 당뇨병이다.

본 발명의 치료 방법에 의해 제공되는 혈당 조절에 대한 특히 유익한 효과는 개별적인 활성제의 효과의 합에 대해 기대되는 조절에 비해 상승적 효과인 것으로 나타난다.

혈당 조절은 통상의 방법, 예를 들면, 공복시 혈당 또는 글리코실화 헤모글로빈(HbA1c)과 같은 전형적으로 이용되는 혈당 조절 지수를 측정하여 특성화할 수 있다. 이러한 지수는 표준 방법, 예를 들면, 문헌[Tuescher A.), 리히테리히(Richterich, P.), Schweiz. med. Wschr.101(1971), 345 및 390] 및 문헌[프랭크(Frank P.), 'Monitoring the Diabetic Patient with Glycosolated Hemoglobin Measurements', Clinical Products 1988]에 기재된 방법을 이용하여 측정한다.

바람직한 측면에서, 본 발명의 치료 방법에 따라 사용할 때 각각의 활성제의 투여량 수준은 혈당 조절시 순수한 상가 효과에 필요한 것보다 더 적을 것이다.

적합하게는, 인슐린 증감제는 제1 투여제이다.

적합하게는, 인슐린 분비촉진제는 제2 투여제이다.

적합하게는, 알파 글루코시다제 억제제는 제3 투여제이다.

본 발명의 치료 방법이 개별적인 약제에 비해, 증진된 글리코실화 최종 산물(AGEs), 렙틴 및 혈청 지질 (총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 포함)의 수준을 개선시킬 것이며 (이들의 비율에서의 개선을 포함함), 특히, 비율에 있어서의 개선을 포함하여 혈청 지질 (총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 포함)을 개선시킬 것이라는 것이 또한 나타났다.

본원에서 사용할 때 용어 '제약학적으로 허용되는'은 사람과 수의학 용도를 모두 포함하며; 예를 들면, 용어 '제약학적으로 허용되는'은 수의학적으로 허용되는 화합물을 포괄한다.

본 발명의 방법에서, 활성 약제들은 바람직하게는 제약 조성물 형태로 투여한다. 상기한 바와 같이, 이러한 조성물은 모든 의약을 포함하거나 의약들 중 하나만을 포함할 수 있다.

따라서, 한 측면에서 본 발명은 또한 화합물 (1)과 같은 인슐린 증감제, 특히 2 내지 12 mg, 인슐린 분비촉진제 및 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제와 제약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 제약 조성물을 제공한다.

이러한 조성물은 화합물 (1)과 같은 인슐린 증감제, 특히 2 내지 12 mg, 인슐린 분비촉진제 및 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제와 제약학적으로 허용되는 담체를 혼합함으로써 제조할 수 있다.

일반적으로, 조성물은 경구 투여에 적합하다. 그러나, 다른 투여 방식, 예를 들면, 비경구 투여, 설하 투여 또는 경피 투여에 적합할 수도 있다.

조성물은 정제, 캡슐제, 분말제, 과립제, 로젠지제, 좌제, 재구성가능한 분말제 또는 액상 제제, 예를 들면, 경구 또는 멸균 비경구 용액제 또는 현탁액제 형태일 수 있다.

투여의 일관성을 이루기 위해, 본 발명의 조성물은 단위 투여형인 것이 바람직하다.

경구 투여용 단위 투여형 제형 형태는 정제 및 캡슐제일 수 있으며, 결합제, 예를 들면, 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸트 또는 폴리비닐피롤리돈; 충전제, 예를 들면, 락토오스, 당, 옥수수 전분, 인산칼슘, 소르비톨 또는 글리신; 타정 윤활제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘; 붕해제, 예를 들면, 전분, 폴리비닐피롤리돈, 글리콜산나트륨 전분 또는 미세결정질 셀룰로오스; 또는 제약학적으로 허용되는 습윤제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 술페이트와 같은 통상의 부형제를 함유할 수 있다.

조성물은 바람직하게는 관련 1일 투여에 적절한 양의 단위 투여형이다.

인슐린 증감제에 대한 적합한 투여형은 상기 언급한 특허 및 특허 출원에 개시된 것을 포함한다.

화합물 (1)의 적합한 투여형 (단위 투여형 포함)은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12 mg의 화합물 (1)을 포함한다.

치료시에, 의약을 1일 1 내지 6회, 가장 바람직하게는 1일 1 또는 2회 투여할 수 있다.

화합물 (1)의 특정 투여량은 2 mg/일, 4 mg/일 (1일 2회 2 mg 포함) 및 8 mg/일 (1일 2회 4 mg 포함)이다.

술포닐우레아와 같은 인슐린 분비촉진제 또는 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제의 적합한 투여형 (단위 투여형 포함)은 영국 약전과 미국 약전, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.)], 문헌[Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press)](예를 들면, 31판 341페이지와 여기에 언급된 페이지 참조)과 같은 참조 문헌에 기재되거나 언급되어 있는 바

와 같이 이들 화합물에 대한 단위 투여량을 포함한 공지된 투여형을 포함한다.

따라서, 숄포닐우레아에 대해, 글리벤클라미드의 전형적인 1일 투여량은 2.5 내지 20 mg 범위, 예를 들면, 1일 2회 10 mg 또는 1일 1회 20mg이고; 글리피지드의 전형적인 1일 투여량은 2.5 내지 40 mg 범위이며; 글리클라지드의 전형적인 1일 투여량은 40 내지 320 mg 범위이며; 톨라자미드의 전형적인 1일 투여량은 100 내지 1000 mg 범위이며; 톨부타미드의 전형적인 1일 투여량은 1000 내지 3000 mg 범위이며; 클로르프로파미드의 전형적인 1일 투여량은 100 내지 500 mg 범위이며; 글리퀴돈의 전형적인 1일 투여량은 15 내지 180 mg 범위이다.

레파글리니드는 일반적으로 0.5 mg 내지 4 mg 범위의 양으로, 일반적으로 음식과 함께 1일 16 mg의 전형적인 최대 일일 투여량까지 투여할 수 있다.

알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제에 관하여, 아카르보스의 전형적인 1일 투여량은 1일 50 내지 600 mg 범위, 예를 들면 100 mg 또는 200 mg이다.

고상 경구 조성물은 통상의 블렌딩, 충전 또는 타정 방법으로 제조할 수 있다. 블렌딩 작업을 반복하여 다량의 충전제를 사용하는 조성물 전체에 활성제를 분포시킬 수 있다. 이러한 작업은 물론 당업계에서 통상적이다. 정제는 표준 제약 실무에 잘 알려진 방법에 따라, 특히 장용성 코팅으로 피복할 수 있다.

경구 액상 조성물은 유액제, 시럽제 또는 엘릭시르제 형태일 수 있거나, 사용전에 물 또는 다른 적합한 비히클로 재구성시키기 위한 건조 제품으로 제공될 수 있다. 이러한 액상 제제는 현탁화제, 예를 들면, 소르비톨, 시럽, 메틸 셀룰로오스, 젤라틴, 히드록시에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 스테아르산알루미늄 겔, 경화 식용 지방; 유화제, 예를 들면, 레시틴, 소르비탄 모노올레에이트 또는 아카시아; 비수성 비히클 (식용 오일을 포함할 수 있음), 예를 들면, 아몬드 오일, 분획시킨 코코넛 오일, 오일상 에스테르 (예를 들면 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 에틸 알코올의 에스테르); 방부제, 예를 들면, 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르빈산; 및 필요한 경우 통상의 향미제 또는 착색제와 같은 통상의 첨가제를 함유할 수 있다.

비경구 투여를 위해, 화합물 및 멸균 비히클을 이용하여 유체 단위 투여형을 제조하며, 사용되는 농도에 따라 비히클에 현탁시키거나 용해시킬 수 있다. 용액제의 제조에 있어서, 화합물을 주사용수에 용해시키고 멸균 여과한 후 적합한 바이알 또는 앰플에 충전시키고 밀봉시킬 수 있다. 유리하게는, 국소 마취제, 방부제 및 완충제와 같은 보조제를 비히클에 용해시킬 수 있다. 안정성을 증진시키기 위해, 조성물을 바이알에 충전하고 진공 하에 물을 제거한 후 동결시킬 수 있다. 비경구 현탁액제는 화합물 (1)을 비히클에 용해시키는 대신 현탁시키고, 여과에 의해 멸균시킬 수 없다는 것을 제외하고는 실질적으로 동일한 방식으로 제조한다. 화합물을 에틸렌 옥사이드에 노출시켜 멸균시킨 후 멸균 비히클에 현탁시킬 수 있다. 유리하게는, 화합물의 균일한 분포를 용이하게 하기 위해, 계면활성제 또는 습윤제를 조성물에 포함시킨다.

조성물은 투여 방법에 따라 0.1 내지 99 중량%, 바람직하게는 10 내지 60 중량%의 활성 물질을 함유할 수 있다.

원하는 경우, 조성물은 기록 또는 인쇄된 사용 지시서를 동봉한 팩 형태일 수 있다.

조성물은 표준 참고 문헌, 예를 들면, 영국 약전과 미국 약전, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.)], 문헌[Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press; 예를 들면, 31판 341페이지와 여기에 언급된 페이지 참조)] 및 문헌[Harry's Cosmeticology (Leonard Hill Books)]에 기재된 것과 같은 통상의 방법에 따라 제조하고 제형화한다.

본 발명은 또한 화합물 (1)과 같은 인슐린 증감제 특히, 2 내지 12 mg, 인슐린 분비촉진제 및 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제와 제약학적으로 허용되는 담체를 함유하는, 활성 치료제로 사용하기 위한 제약 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 화합물 (1)과 같은 인슐린 증감제 특히 2 내지 12 mg, 인슐린 분비촉진제 및 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제의 당뇨병 및 당뇨병과 관련된 질환 치료용 의약의 제조에 있어서의 용도를 제공한다.

특히, 본 발명은 화합물 (1)과 같은 인슐린 증감제 특히, 2 내지 12 mg, 인슐린 분비촉진제 및 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제와 제약학적으로 허용되는 담체를 함유하는, 당뇨병 및 당뇨병과 관련된 질환 치료용 제약 조성물을 제공한다.

2 내지 4 mg의 범위는 2.1 내지 4, 2.2 내지 4, 2.3 내지 4, 2.4 내지 4, 2.5 내지 4, 2.6 내지 4, 2.7 내지 4, 2.8 내지 4, 2.9 내지 4, 또는 3 내지 4 mg의 범위를 포함한다.

4 내지 8 mg의 범위는 4.1 내지 8, 4.2 내지 8, 4.3 내지 8, 4.4 내지 8, 4.5 내지 8, 4.6 내지 8, 4.7 내지 8, 4.8 내지 8, 4.9 내지 8, 5 내지 8, 6 내지 8, 또는 7 내지 8 mg의 범위를 포함한다.

8 내지 12 mg의 범위는 8.1 내지 12, 8.2 내지 12, 8.3 내지 12, 8.4 내지 12, 8.5 내지 12, 8.6 내지 12, 8.7 내지 12, 8.8 내지 12, 8.9 내지 12, 9 내지 12, 10 내지 12, 또는 11 내지 12 mg의 범위를 포함한다.

본 발명의 조성물 또는 본 발명의 방법에 대해 상기 언급한 투여량 범위에서 독성학적 부작용이 나타나지 않는다.

실시에

화합물 (1)의 조성물

농축물의 제조: 타정 농축물을 다음 재료들을 사용하여 제조하였다.

성분	양 (%)
제분한 말레산염으로서 화합물 (1)	13.25 (순수 말레산염)
글리콜산나트륨 전분	5.00
히드록시프로필 메틸셀룰로오스 2910	5.00
미세결정질 셀룰로오스 (Avicel PH102)	20.0
락토오스 일수화물, 규칙 등급	100 까지
정제수	*
* 가공 중에 제거됨	

이어서, 농축물을 다음을 이용하여 정제로 제형화시켰다:

	양 (mg/정제)			
	1.0 mg	2.0 mg	4.0 mg	8.0 mg
정제 농도	1.0 mg	2.0 mg	4.0 mg	8.0 mg
활성 성분:				
화합물 (1) 말레산염 농축물 과립	10.00	20.00	40.00	80.00
기타 성분:				
글리콜산나트륨 전분	6.96	6.46	5.46	10.92
미세결정질 셀룰로오스 (Avicel PH102)	27.85	25.85	21.85	43.70
락토오스 일수화물 (Pharmatose DCL 15)	104.44	96.94	81.94	163.88
스테아르산마그네슘	0.75	0.75	0.75	1.50
정제 코어의 총 중량	150.0	150.0	150.0	300.0
Opadry	4.5	4.5	4.5	9.0
필름 피복시킨 정제의 총 중량	154.5	154.5	154.5	309.0

다른 활성제에 대한 조성물은 상기 언급한 문헌들에 기술된 바와 같다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

당뇨병 및 당뇨병과 관련된 질환의 치료를 요하는 포유동물에게 제약학적으로 허용되는 무독성 유효량의 인슐린 증감제 (sensitiser), 인슐린 분비촉진제 (secretagogue) 및 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제를 투여하는 것을 포함하는(comprise), 상기 포유동물의 당뇨병 및 당뇨병과 관련된 질환의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 인슐린 분비촉진제가 글리벳클라미드, 글리피지드, 글리클라지드, 글리메피리드, 톨라자미드, 톨부타미드, 아세토헥사미드, 카르부타미드, 클로르프로파미드, 글리보르누리드, 글리퀴돈, 글리센티드, 글리솔라미드, 글리속세피드, 글리클로피아미드, 글리시라미드 또는 레파글리니드인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제가 아카르보스, 에미글리테이트 및 미글리톨인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인슐린 증감제가 5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 (화합물 1)인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 2 내지 12 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 2 내지 4 mg, 4 내지 8 mg 또는 8 내지 12 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 2 내지 4 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 4 내지 8 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 8 내지 12 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 2 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 4 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 8 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 인슐린 증감제가 (+)-5-[[4-[(3,4-디히드로-6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸-2H-1-벤조피란-2-일)메톡시]페닐]메틸]-2,4-티아졸리딘디온 (또는 트로글리타존), 5-[4-[(1-메틸시클로헥실)메톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 (또는 시글리타존), 5-[4-[2-(5-에틸피리딘-2-일)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 (또는 피오글리타존) 또는 5-[(2-벤질-2,3-디히드로벤조피란)-5-일메틸]티아졸리딘-2,4-디온 (또는 엔글리타존); 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 형태인 방법.

청구항 14

인슐린 증감제, 인슐린 분비촉진제, 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는(comprising) 제약 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 인슐린 분비촉진제가 술폰닐우레아인 조성물.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 인슐린 분비촉진제가 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리클라지드, 글리메피리드, 톨라자미드 또는 톨부타미드, 아세토핵사미드, 카르부타미드, 클로르프로파미드, 글리보르누리드, 글리퀴돈, 글리센티드, 글리솔라미드, 글리속세피드, 글리클로피아미드, 글리시라미드 또는 레파글리니드인 조성물.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제가 아카르보스, 에미글리테이트 및 미글리틀인 조성물.

청구항 18

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인슐린 증감제가 화합물 (1)인 조성물.

청구항 19

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 2 내지 12 mg의 화합물 (1)을 포함하는 조성물.

청구항 20

인슐린 증감제, 인슐린 분비촉진제 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 활성 치료제로서 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 21

인슐린 증감제, 인슐린 분비촉진제, 알파 글루코시다제 억제제 항과혈당제 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 당뇨병 및 당뇨병과 관련된 질환 치료용 제약 조성물.

청구항 22

제14항, 제20항 또는 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인슐린 증감제가 (+)-5-[[4-[(3,4-디히드로-6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸-2H-1-벤조피란-2-일)메톡시]페닐]메틸]-2,4-티아졸리딘디온 (또는 트로글리타존), 5-[4-[(1-메틸시클로헥실)메톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 (또는 시글리타존), 5-[4-[2-(5-에틸피리딘-2-일)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온 (또는 피오글리타존) 또는 5-[(2-벤질-2,3-디히드로벤조피란)-5-일메틸]티아졸리딘-2,4-디온 (또는 엔글리타존); 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 형태인 조성물.