



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년10월23일

(11) 등록번호 10-2035879

(24) 등록일자 2019년10월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/155 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7021875

(22) 출원일자(국제) 2012년07월11일

심사청구일자 2017년07월10일

(85) 번역문제출일자 2014년08월05일

(65) 공개번호 10-2014-0108595

(43) 공개일자 2014년09월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/046335

(87) 국제공개번호 WO 2013/103384

국제공개일자 2013년07월11일

(30) 우선권주장

13/345,135 2012년01월06일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

KR100620935 B1

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 20 항

(73) 특허권자

엘셀릭스 테라퓨틱스 인코포레이티드

미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 엘 카미노 리
얼 11975 스위트 305

(72) 발명자

배런 엘레인 디

미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 베이윈드 포인
트 12863

파인텐 마크 에스

미국 92131 캘리포니아주 샌디에고 오크포트 플레
이스 12444

빌리 나이젤 알 에이

미국 92075 캘리포니아주 솔라나 비치 로마 코트
드라이브 227

(74) 대리인

특허법인코리아나

심사관 : 박제현

(54) 발명의 명칭 바이구아나이드 조성물 및 대사 장애를 치료하는 방법

(57) 요약

바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물, 예를 들면, 메트포르민을 포함하는 조성물을 투여하여 당뇨병, 비만, 및 다른 대사 질환, 장애 또는 병태를 포함하는 어떤 병태를 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물, 및 그의 제조 방법이 또한 본원에서 제공된다. 메트포르민 및 그의 염을 포함하는 조성물 및 사용 방법이 또한 본원에서 제공된다.

(56) 선행기술조사문헌

KR1020060108692 A*

KR1020070045940 A*

US20030113366 A1*

US20030220301 A1*

US20040109891 A1

US20060222709 A1*

US20110257432 A1*

W02011112229 A2

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(30) 우선권주장

61/649,171 2012년05월18일 미국(US)

PCT/US2012/020548 2012년01월06일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

비만, 인슐린 저항성, 글루코오스 내성, 당뇨병, 고혈압 및 이상지질혈증으로 이루어진 군에서 선택되는 글루코오스 대사 장애 치료용의 바이구아나이드 화합물을 포함하는 조성물로서, 바이구아나이드 화합물이 메트포르민 또는 그의 염이고,

여기서, 조성물은 바이구아나이드 화합물을 십이지장 말단에 방출하고 동일한 양의 바이구아나이드 화합물을 갖는 즉시 방출 조성물과 비교하여 바이구아나이드 화합물의 평균 전신 생체이용률을 적어도 20%로 감소시키기 위해 적용되는, 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

청구항 1에 있어서, 조성물이 하기로부터 선택되는 제재를 추가로 포함하는 조성물:

티아졸리딘디온, 설펜닐우레아, 메글리티나이드, 알파-글루코시다제 억제제, DPP-IV 억제제, 인크레틴 모방체 또는 SGLT 억제제.

청구항 5

청구항 1에 있어서, DPP-IV 억제제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 항-비만제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 항-비만제가 펜테르민, 펜플루라민, 시부트라민, 리모나반트, 토피라메이트, 조니사마이드, 부프로피온, 날트렉손, 로르카세린, 오를리스타트 또는 이들의 조합인 조성물.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 글루코오스 대사 장애는 당뇨병인 조성물.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 글루코오스 대사 장애는 제2형 당뇨병인 조성물.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 바이구아나이드 화합물의 투여량은 50 mg 내지 2000 mg 인 조성물.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 바이구아나이드 화합물이 장용 코팅된 조성물.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 조성물이 바이구아나이드 화합물의 순환 혈장 농도를 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 미만으로 최소화하기 위해 적용되는 조성물.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 조성물이 바이구아나이드 화합물의 순환 혈장 농도를 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 미만으로 최소화하기 위해 적용되는 조성물.

청구항 14

청구항 12에 있어서, 조성물이 바이구아나이드 화합물의 순환 혈장 농도를 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 미만으로 최소화하기 위해 적용되는 조성물.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 조성물은 동일한 양의 바이구아나이드 화합물을 갖는 즉시 방출 조성물과 비교하여 바이구아나이드 화합물의 20% 미만의 상대 생체이용률을 제공하도록 적용되는 조성물.

청구항 16

청구항 1에 있어서, 조성물은 동일한 양의 바이구아나이드 화합물을 갖는 즉시 방출 조성물과 비교하여 바이구아나이드 화합물의 30% 미만의 상대 생체이용률을 제공하도록 적용되는 조성물.

청구항 17

청구항 1에 있어서, 조성물은 동일한 양의 바이구아나이드 화합물을 갖는 즉시 방출 조성물과 비교하여 바이구아나이드 화합물의 40% 미만의 상대 생체이용률을 제공하도록 적용되는 조성물.

청구항 18

청구항 1에 있어서, 조성물은 동일한 양의 바이구아나이드 화합물을 갖는 즉시 방출 조성물과 비교하여 바이구아나이드 화합물의 50% 미만의 상대 생체이용률을 제공하도록 적용되는 조성물.

청구항 19

청구항 1에 있어서, 상기 바이구아나이드 화합물의 방출의 개시를 pH 6.0 에서 갖는 조성물.

청구항 20

청구항 1에 있어서, 상기 바이구아나이드 화합물의 방출의 개시를 pH 6.5 에서 갖는 조성물.

청구항 21

청구항 1에 있어서, 상기 바이구아나이드 화합물의 방출의 개시를 pH 7.0 에서 갖는 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

청구항 1에 있어서, 메트포르민이 메트포르민 하이드로클로라이드인 조성물.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 교차 참조

[0002] 본원은 미국 출원 제13/345,135호의 일부계속출원 및 PCT 출원 제PCT/US2012/020548호이며, 이들 모두는 2012년 1월 6일에 출원되었다. 본원은 또한 미국 제61/649,171호(2012년 5월 18일 출원)에 대해 우선권을 주장한다. 상기 확인된 출원 각각은 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 일반적으로, 예컨대 대사 장애를 치료하는 방법에서, 대상체에게 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로 사이클릭 화합물의 표적 투여를 위한 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 발명의 배경

[0006] 당뇨병, 대사 증후군, 비만, 과체중 및 관련된 대사 질환의 효과적인 치료법을 개발하기 위한 장기간의 상당한 노력에도 불구하고, 전세계적으로 이들로부터 고통받는 사람들의 수가 급격하게 증가하고 있다. 이들 질환은 수많은 의학적 합병증, 삶의 질 저하, 수명 단축, 작업 생산성 손실, 의료 시스템에 대한 압박, 및 모두에 대한 비용 증가로 이어지는 의료 보험 제공기관에 부담을 야기한다. 또한, 건강한 체중 및 건강한 혈당 수준을 포함하는 건강의 유지가 바람직하다.

[0007] 사용 중이거나 개발 중인 제2형 당뇨병 치료법은 혈당 수준을 낮추도록 고안된다. 이들은 인슐린, 글루코오스 및 배고픔을 조절하는 핵심 역할을 하는 호르몬인 GLP-1 (글루카곤-유사 펩타이드-1)의 모방체를 포함한다. 모방체의 예는 GLP-1 수용체 작용제, 엑세나타이드 (Byetta®) 및 GLP-1 유사체 리라글루타이드이다. 다른 약물은 내인성 GLP-1을 빠르게 분해시키는 효소인 DPP-IV이다. 엑세나타이드는 GLP-1 수용체 작용제로서 DPP-IV에 의해 더 느리게 분해된다. GLP-1 유사체인 리라글루타이드는 지방산 분자에 부착되어 알부민에 부착하며 GLP-1 방출 및 그 분해 속도를 늦춘다. (예를 들면, Nicolucci, 등, 2008, "Incretin-based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes," Acta Biomedica 79(3):184-91 및 미국 특허 제5,424,286호 "Exendin-3 and exendin-4 polypeptides, and pharmaceutical compositions comprising same." 참조)

[0008] 바이구아나이드인 메트포르민은 기저 및 식사후 혈장 글루코오스 모두를 낮춤으로써 제2형 당뇨병 환자에서 글루코오스 내성을 개선하는 항고혈당제이다. 바이구아나이드의 약리학적 작용 기전은 다른 계열의 경구 항고혈당제와 상이하다. 메트포르민은 간 글루코오스 생산을 감소시키고, 글루코오스의 장내 흡수를 감소시키며, 말초 글루코오스 흡수 및 이용을 증가시켜 인슐린 민감성을 개선한다. 그러나, 메트포르민은 실질적으로 신장에 의해 분비되는 것으로 보고되어 있고, 메트포르민 축적 및 락트산증의 위험성은 신장 기능의 손상 정도가 증가함에 따라 증가한다. 예를 들면, 고령의 환자와 같이 공지되거나 의심되는 손상된 신장 기능을 갖는 환자에서, 메트포르민 투여는 잠재적으로 치명적인 대사 합병증인 락트산증을 예방하기 위해 면밀한 용량 관찰 및 걱정이 요구된다. 수반되는 심혈관 또는 간 질환, 패혈증, 및 저산소증을 갖는 환자들은 락트산증의 위험성을 또한 증가시

켜왔다. 따라서, 메트포르민은 그 부작용으로 인해 어떤 환자 그룹에 대해 이용될 수 없고/거나 위험한 치료법으로 남아있다.

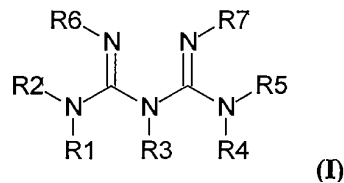
[0009] 아주 최근까지, 비만 치료는 2가지 FDA-승인된 약물을 포함한다. 오를리스타트 (Xenical®)는 췌장 리파제를 억제함으로써 장내 지방 흡수를 감소시킨다. 유럽과 미국의 시장에서 판매가 중단된 시부트라민 (Meridia®)은 신경전달물질 노르에피네프린, 세로토닌, 및 도파민의 비활성화를 억제함으로써 식욕을 줄인다. 혈압에 미치는 영향을 포함하는, 바람직하지 않은 부작용들이 이들 약물에서 보고되어 왔다. (예를 들면, "Prescription Medications for the Treatment of Obesity," NIH Publication No. 07-4191, December 2007 참고). 위 우회수술 및 위 밴드술을 포함하는 수술 치료는 단지 극단적인 경우에만 이용될 수 있다. 이들 절차들은 위험할 수 있고, 나아가 좀 더 적당한 체중 감소 목표를 갖는 환자에게는 적절한 선택이 아닐 수 있다.

[0010] 본 발명의 요약

[0011] 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 메트포르민을 포함하는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 갖는 조성물, 및 상기 조성물을 사용하는 치료 방법이 본원에서 제공된다.

[0012] 일부 구현예에서, 본 조성물은 화합물의 전신 생체이용률을 최소화하고, 예를 들면, 즉시 방출용으로 제형된 동등량의 화합물을 갖는 조성물과 비교하여 바이구아나이드의 평균 전신 생체이용률을 감소시키기 위해 채택된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 조성물은 상부 창자 또는 작은 창자, 하부 창자 또는 큰 창자, 또는 둘 모두에 방출하기 위해 적용될 수 있다. 조성물의 창자에의 투여는 경구를 포함하는 임의의 공지된 방법을 통해서이다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 조성물은 위 위에서 치료적 효과량의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 방출하기 위해 적용된 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 포함한다.

[0013] 어떤 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 구조 식 I의 화합물로부터 선택된다:



[0014] 여기서:

[0015] R1, R2, R3, R4, R5, R6, 및 R7은 하기:

[0016] H, OH,

[0017] O-Rx (여기서 Rx는 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아실, 에스테르, 티오에스테르임);

[0018] 임의로 치환된 알킬; 사이클로알킬; 알킬사이클로알킬; 헤테로사이클로알킬; 알킬헤테로사이클로알킬; 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 알키닐;

[0019] 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 알킬아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 임의로 치환된 알킬헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0020] 또는 R6 및 R7은 함께 연결되어 결합을 형성하고, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 고리를 함께 형성하고;

[0021] 또는 R1 및 R2는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 3 내지 8 원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

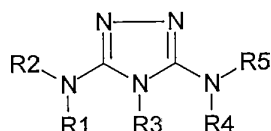
[0022] 또는 R4 및 R5는 함께, 그것들이 부착된 질소를 포함하는 그룹 아지리딘, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 및 피페리디닐로부터 선택된 고리를 형성할 수 있다.

[0023] 일부 구현예에서,

[0024] O-Rx는 O-C1 내지 C8 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬; O-C3 내지 C7 사이클로알킬; O-C4 내지 C8 알킬사이클로알킬; O-아실; O-에스테르; 및 O-티오에스테르로부터 선택된다.

[0025] 다른 구현예에서,

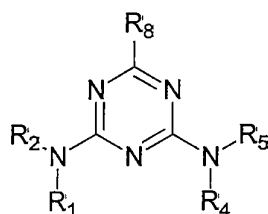
- [0027] R2, R3, R4, R5, R6 및 R7은 H, 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필로부터 독립적으로 선택되고;
- [0028] R1은 하기:
- [0029] H,
- [0030] 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH2, NH-알킬로 임의로 치환된 C1 내지 C12 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬,
- [0031] 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH2, NH-알킬로 임의로 치환된 C1 내지 C12 직쇄 또는 분지된 사슬 알케닐,
- [0032] 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH2, NH-알킬로 임의로 치환된 C1 내지 C12 직쇄 또는 분지된 사슬 알키닐,
- [0033] C3 내지 C7 사이클로알킬, C2 내지 C6 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클은 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자,
- [0034] C4 내지 C12 알킬사이클로알킬,
- [0035] C3 내지 C11 알킬헤테로사이클로알킬 (여기서 상기 헤테로사이클은 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하고 여기서 N은 헤테로사이클릭 고리에 존재하고, 상기 질소 원자는 아마이드, 카바메이트 또는 우레아의 형태일 수 있음),
- [0036] 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸,
- [0037] 알킬페닐, 알킬치환된 페닐, 알킬나프틸, 알킬치환된 나프틸,
- [0038] 피리딜, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 (이들 모두는 임의로 치환됨)로부터 선택된다.
- [0039] 어떤 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 구조 식 IA의 화합물로부터 선택된다,



(IA)

- [0040]
- [0041] 여기서:
- [0042] R1, R2, R3, R4, 및 R5는 하기:
- [0043] H, OH,
- [0044] O-Rx (여기서 Rx는 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아실, 에스테르, 티오에스테르임);
- [0045] 임의로 치환된 알킬; 사이클로알킬; 알킬사이클로알킬; 헤테로사이클로알킬; 알킬헤테로사이클로알킬; 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 알키닐;
- [0046] 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 알킬아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 임의로 치환된 알킬헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0047] 또는 R1 및 R2는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 3 내지 8 원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;
- [0048] 또는 R4 및 R5는 함께, 그것들이 부착된 질소를 포함하는 그룹 아지리딘, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 및 피페리디닐로부터 선택된 고리를 형성할 수 있다.
- [0049] 일부 구현예에서,
- [0050] O-Rx는 하기: O-C1 내지 C8 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬; O-C3 내지 C7 사이클로알킬; O-C4 내지 C8 알킬사이클로알킬; O-아실; O-에스테르; 및 O-티오에스테르로부터 선택된다.

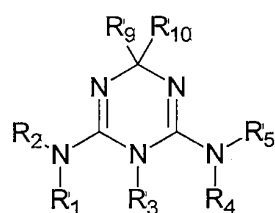
- [0051] 다른 구현예에서,
- [0052] R2, R3, R4 및 R5는 H, 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필로부터 독립적으로 선택되고;
- [0053] R1은 하기:
- [0054] H,
- [0055] 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH2, NH-알킬로 임의로 치환된 C1 내지 C12 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬,
- [0056] 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH2, NH-알킬로 임의로 치환된 C1 내지 C12 직쇄 또는 분지된 사슬 알케닐,
- [0057] 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH2, NH-알킬로 임의로 치환된 C1 내지 C12 직쇄 또는 분지된 사슬 알키닐,
- [0058] C3 내지 C7 사이클로알킬, C2 내지 C6 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클은 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자,
- [0059] C4 내지 C12 알킬사이클로알킬,
- [0060] C3 내지 C11 알킬헤테로사이클로알킬 (여기서 상기 헤테로사이클은 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하고 여기서 N은 헤테로사이클릭 고리에 존재하고, 상기 질소 원자는 아마이드, 카바메이트 또는 우레아의 형태일 수 있음),
- [0061] 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸,
- [0062] 알킬페닐, 알킬치환된 페닐, 알킬나프틸, 알킬치환된 나프틸,
- [0063] 피리딜, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 (이들 모두는 임의로 치환됨)로부터 선택된다.
- [0064] 다른 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 구조 식 II의 화합물로부터 선택된다:



II

- [0065]
- [0066] 여기서:
- [0067] R1, R2, R4, 및 R5는 하기:
- [0068] H, OH,
- [0069] O-Rx (여기서 Rx는 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아실, 에스테르, 티오에스테르임);
- [0070] 임의로 치환된 알킬; 사이클로알킬; 알킬사이클로알킬; 헤테로사이클로알킬; 알킬헤테로사이클로알킬; 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 알키닐;
- [0071] 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 알킬아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 임의로 치환된 알킬헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0072] 또는 R1 및 R2는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 3 내지 8 원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;
- [0073] 또는 R4 및 R5는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 그룹 아지리딘, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 및 피페리딜로부터 선택된 고리를 형성할 수 있고;

- [0074] R8은 하기:
- [0075] H; 임의로 치환된 알킬닐; 사이클로알킬; 알킬사이클로알킬; 헤테로사이클로알킬; 알킬헤테로사이클로알킬; 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 알킬아릴 (예를 들면, 알킬페닐, 알킬치환된 페닐, 알킬나프틸, 알킬치환된 나프틸); 임의로 치환된 헤테로아릴; 임의로 치환된 알킬헤테로아릴; 및 -NRaRb로부터 선택되고
- [0076] 여기서 Ra 및 Rb는 하기로부터 독립적으로 선택된다:
- [0077] H; 임의로 치환된 알킬; 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 알키닐; 사이클로알킬; 알킬사이클로알킬; 헤테로사이클로알킬; 알킬헤테로사이클로알킬; 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 알킬아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 알킬헤테로아릴.
- [0078] 일부 구현예에서,
- [0079] O-Rx는 O-C1 내지 C8 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬; O-C3 내지 C7 사이클로알킬; O-C4 내지 C8 알킬사이클로알킬; O-아실; O-에스테르; 및 O-티오에스테르로부터 선택된다.
- [0080] 다른 구현예에서,
- [0081] R2, R3, 및 R4는 H, 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필로부터 독립적으로 선택되고;
- [0082] R5는 H, CH3, 저급 알킬, NH2, NHCH3, N(CH3)2, NH-알킬, N(알킬)2로부터 선택되고;
- [0083] R1은 하기:
- [0084] H,
- [0085] 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH2, NH-알킬로 임의로 치환된 C1 내지 C12 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬,
- [0086] 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH2, NH-알킬로 임의로 치환된 C1 내지 C12 직쇄 또는 분지된 사슬 알케닐,
- [0087] 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH2, NH-알킬로 임의로 치환된 C1 내지 C12 직쇄 또는 분지된 사슬 알키닐,
- [0088] C3 내지 C7 사이클로알킬, C2 내지 C6 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클은 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자,
- [0089] C4 내지 C12 알킬사이클로알킬,
- [0090] C3 내지 C11 알킬헤테로사이클로알킬 (여기서 상기 헤테로사이클은 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하고 여기서 N은 헤테로사이클릭 고리에 존재하고, 상기 질소 원자는 아마이드, 카바메이트 또는 우레아의 형태일 수 있음),
- [0091] 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸,
- [0092] 알킬페닐, 알킬치환된 페닐, 알킬나프틸, 알킬치환된 나프틸,
- [0093] 피리딜, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 (이들 모두는 임의로 치환됨)로부터 선택된다.
- [0094] 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 구조 식 III의 화합물로부터 선택된다:

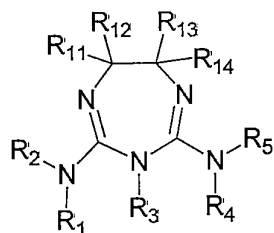


(III)

[0095]

- [0096] 여기서:
- [0097] R1, R2, R3, R4, R5, R9, 및 R10은 하기:
- [0098] H, OH,
- [0099] O-Rx (여기서 Rx는 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아실, 에스테르, 티오에스테르임);
- [0100] 임의로 치환된 알킬; 사이클로알킬; 알킬사이클로알킬; 헤테로사이클로알킬; 알킬헤테로사이클로알킬; 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 알키닐;
- [0101] 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 알킬아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 임의로 치환된 알킬헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0102] 또는 R1 및 R2는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 3 내지 8 원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;
- [0103] 또는 R4 및 R5는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 그룹 아지리딘, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 및 피페리딜로부터 선택된 고리를 형성할 수 있다.
- [0104] 일부 구현예에서,
- [0105] O-Rx는 O-C1 내지 C8 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬; O-C3 내지 C7 사이클로알킬; O-C4 내지 C8 알킬사이클로알킬; O-아실; O-에스테르; 및 O-티오에스테르로부터 선택된다.
- [0106] 일부 구현예에서,
- [0107] R2, R3, R4, R5, R6 및 R7은 H, 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필로부터 독립적으로 선택되고; R1은 하기:
- [0108] H,
- [0109] 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C1 내지 C12 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬,
- [0110] 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C1 내지 C12 직쇄 또는 분지된 사슬 알케닐,
- [0111] 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C1 내지 C12 직쇄 또는 분지된 사슬 알키닐,
- [0112] C3 내지 C7 사이클로알킬, C2 내지 C6 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클은 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자,
- [0113] C4 내지 C12 알킬사이클로알킬,
- [0114] C3 내지 C11 알킬헤테로사이클로알킬 (여기서 상기 헤테로사이클은 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하고 여기서 N은 헤테로사이클릭 고리에 존재하고, 상기 질소 원자는 아마이드, 카바메이트 또는 우레아의 형태일 수 있음),
- [0115] 아릴, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸,
- [0116] 알킬아릴, 알킬페닐, 알킬치환된 페닐, 알킬나프틸, 알킬치환된 나프틸,
- [0117] 헤테로아릴, 피리딜, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 (이들 모두는 임의로 치환됨),
- [0118] 알킬헤테로아릴, 피리딜, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 (이들 모두는 임의로 치환됨)로부터 선택된다.

[0119] 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 구조 식 IV의 화합물로부터 선택된다:



IV

[0120]

[0121] 여기서:

[0122] 여기서 R3, R4, R5, R6, R7, R8 및 R9는 H, 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필로부터 독립적으로 선택되고;

[0123] 여기서 R1 및 R2는 하기:

[0124] H; 임의로 치환된 알킬; 사이클로알킬; 알킬사이클로알킬; 헤테로사이클로알킬; 알킬헤테로사이클로알킬; 임의로 치환된 알케닐; 임의로 치환된 알키닐;

[0125] 임의로 치환된 아릴; 임의로 치환된 알킬아릴; 임의로 치환된 헤테로아릴; 임의로 치환된 알킬헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0126] 또는 R1 및 R2는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 3 내지 8 원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0127] 일 구현예에서,

[0128] O-Rx는 O-C1 내지 C8 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬; O-C3 내지 C7 사이클로알킬; O-C4 내지 C8 알킬사이클로알킬; O-아실; O-에스테르; 및 O-티오에스테르로부터 선택된다.

[0129] 또 하나의 구현예에서,

[0130] R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 및 R9는 H 또는 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

[0131] R1은 하기:

[0132] H,

[0133] 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH2, NH-알킬로 임의로 치환된 C1 내지 C12 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬,

[0134] 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH2, NH-알킬로 임의로 치환된 C1 내지 C12 직쇄 또는 분지된 사슬 알케닐,

[0135] 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH2, NH-알킬로 임의로 치환된 C1 내지 C12 직쇄 또는 분지된 사슬 알키닐,

[0136] C3 내지 C7 사이클로알킬, C2 내지 C6 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클은 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자,

[0137] C4 내지 C12 알킬사이클로알킬,

[0138] C3 내지 C11 알킬헤테로사이클로알킬 (여기서 상기 헤테로사이클은 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하고 여기서 N은 헤테로사이클릭 고리에 존재하고, 상기 질소 원자는 아마이드, 카바메이트 또는 우레아의 형태일 수 있음),

[0139] 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸,

[0140] 알킬페닐, 알킬치환된 페닐, 알킬나프틸, 알킬치환된 나프틸,

[0141] 피리딜, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 (이들 모두는 임의로 치환됨)로부터 선택된다.

- [0142] 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 메트포르민 또는 그의 염이다. 또 하나의 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 메트포르민 하이드로클로라이드이다.
- [0143] 본원에서 개시된 조성물 및 방법에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 비대칭 중심 또는 중심을 포함할 수 있고 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물, 단일 거울상이성질체, 거울상이성질체 부분입체이성질체, 메조 화합물, 순수한 에피머, 또는 그의 에피머의 혼합물 등의 조성물을 형성한다. 다른 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 포함하고, 여기서 상기 화합물은 그의 시스/트랜스, E/Z 혼합물 또는 E 또는 Z 기하 이성질체이다. 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 설페이트, 수소 설페이트, 설파이트, 카보네이트, 수소 카보네이트, 포스페이트, 포스페이트, 옥살레이트, 헤미-옥살레이트, 말로네이트, 헤미-말로네이트, 푸마레이트, 헤미-푸마레이트, 말레레이트, 헤미-말레레이트, 시트레이트, 헤미-시트레이트, 타르트레이트, 헤미-타르트레이트, 아스파르테이트 및 글루타메이트로부터 선택된 염일 수 있다.
- [0144] 본원에서 개시된 방법에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 성분 A, B, 및 C를 포함하는 조성물로서 제형될 수 있고, 여기서:
- [0145] A는 천연 또는 비천연 아미노산의 양성자첨가된 형태이고;
- [0146] B는 산의 2가 음이온이고;
- [0147] C는 임의의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물의 양성자첨가된 형태이다.
- [0148] 일부 구현예에서,
- [0149] A는 알라닌, 아스파르트산, 아스파라긴, 아르기닌, 글리신, 글루타민, 글루탐산 라이신, 페닐알라닌, 티로신, 세린, 트레오닌, 트립토판, 류신, 이소류신, 히스티딘, 메티오닌, 프롤린, 시스테인, 및 시스틴으로부터 선택된 천연 아미노산의 양성자첨가된 형태이고;
- [0150] B는 옥살산, 말론산, 시트르산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 아스파르트산, 및 글루탐산로부터 선택된 산의 2가 음이온이고,
- [0151] C는 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물의 양성자첨가된 형태이다.
- [0152] 다른 구현예에서, 치료적으로 유효한 양의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물, 예를 들면, 메트포르민 또는 그의 염은 약 1 mg 내지 약 2000 mg이다. 또 다른 구현예에서, 치료적으로 유효한 양의 메트포르민 또는 그의 염은 약 10 mg 내지 약 1500 mg이다. 추가 구현예에서, 치료적으로 유효한 양의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물, 예를 들면, 메트포르민 또는 그의 염은 약 50 mg 내지 약 1000 mg이다. 또 추가의 구현예에서, 치료적으로 유효한 양의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물, 예를 들면, 메트포르민 또는 그의 염은 약 100 mg 내지 약 500 mg이다.
- [0153] 바람직한 구현예에서, 본원에서 기재된 조성물은, 예를 들면, 동등량의 화합물을 갖는 즉시 방출 조성물과 비교할 때 화합물의 전신 생체이용률을 감소 또는 최소화시키기 위해, 예를 들면, 환자에서 바이구아나이드 화합물의 순환 혈장 농도를 최소화시키고/거나 화합물의 평균 전신 생체이용률을 감소시키기 위해 적용된다. 일부 구현예에서, 최소화된 순환 혈장 농도는 정상 또는 손상된 신장 기능을 갖는 대상체에서 약 5 µg/mL, 4 µg/mL, 3 µg/mL, 2 µg/mL, 1 µg/mL, 0.5 µg/mL 또는 0.24 µg/mL 미만이다. 다른 구현예에서, 적용된 화합물 조성물은 동일한 양의 화합물을 갖는 즉시 방출 조성물과 비교하여 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% 또는 10%의 상대 생체이용률을 갖는다.
- [0154] 일부 구현예에서, 본 조성물은 치료적으로 효과적인 양의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 장자의 하나 이상의 영역에 방출하기 위해 적용된다.
- [0155] 일부 구현예에서, 본 조성물은 십이지장, 공장, 회장, 맹장, 결장 및/또는 직장에서 방출하기 위해 적용된다. 다른 구현예에서, 본 조성물은 공장, 회장, 맹장, 결장 및/또는 직장에서 방출하기 위해 적용된다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 대장에서의 방출을 위해 제형된다. 추가 구현예에서, 본 조성물은 소장에서의 방출을 위해 제형된다. 또 추가의 구현예에서, 본 조성물은 소장 및 대장에서의 방출을 위해 제형된다.
- [0156] 일 구현예에서, 조성물은 대상체에게 경구 투여 다음에 약 75 분, 약 105 내지 약 135 분, 약 165 내지 약 195 분 또는 약 225 내지 약 255 분, 또는 그의 시간의 조합의 개시에서 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클

릭 화합물을 방출한다.

- [0157] 다른 구현예에서, 조성물은 대상체에게 경구 투여 다음에 약 pH 5.0, 약 pH 5.5, 약 pH 6.0, 약 pH 6.5, 약 pH 7.0, 또는 이들의 조합의 개시에서 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 방출한다.
- [0158] 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 조성물이 또한 본원에서 제공되고 단맛 수용체 리간드, 감칠맛 수용체 리간드, 지방 수용체 리간드, 담즙산 수용체 리간드, 쓴맛 수용체 리간드, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 화학감각 수용체 리간드를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 추가로, 단맛 수용체 리간드를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 조성물은 추가로, 감칠맛 수용체 리간드를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 조성물은 추가로, 단맛 수용체 리간드 및 감칠맛 수용체 리간드를 포함한다.
- [0159] 단맛 수용체 리간드는 글루코오스, 수크랄로스, 아스파르탐, 스테비오사이드, 레바우디오사이드, 네오탐, 아세실팜-K, 및 사카린을 포함한다. 감칠맛 수용체 리간드는 글루타메이트 염, 글루타민, 아세틸 글리신, 또는 아스파르탐을 포함한다. 지방 수용체 리간드는 리놀레산, 올레산, 팔미테이트, 올레오일에탄올아마이드, 혼합된 지방산 에멀전, 오메가-3 지방산 및 N-아실포스파티딜에탄올아민 (NAPE)을 포함한다. 신맛 수용체 리간드는 시트르산 및 하이드록시시트르산을 포함한다. 담즙산은 데옥시콜산, 타우로콜산 및 케노데옥시콜산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 화학감각 수용체 리간드는 비대사작용된다. 어떤 구현예에서, 화학감각 수용체 리간드는 작용제이다. 어떤 구현예에서, 화학감각 수용체 리간드는 인헨서이다.
- [0160] 따라서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 조성물을 포함하는 조성물이 본원에서 제공되고, 추가로, 단맛 수용체 인헨서, 쓴맛 수용체 인헨서, 감칠맛 수용체 인헨서, 지방 수용체 인헨서, 신맛 수용체 인헨서 및 담즙산 수용체 인헨서로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학감각 수용체 인헨서를 포함한다. 어떤 구현예에서, 화학감각 수용체 인헨서는 창자에서 감칠맛 수용체에 대한 음식의 효과를 향상시키는 감칠맛 수용체 인헨서이다.
- [0161] 본원에서 기재된 조성물은 장용 코팅으로 제형될 수 있다. 또 하나의 측면에서, 본원에서 기재된 조성물은 변형 방출 시스템으로 제형될 수 있다. 또 하나의 측면에서, 본원에서 기재된 조성물은 적기 방출 시스템으로 제형될 수 있다. 추가 측면에서, 본원에서 기재된 조성물은 변형 방출 및 장용 코팅으로 제형될 수 있다. 또 추가의 측면에서, 본원에서 기재된 조성물은 적기 방출 및 장용 코팅으로 제형될 수 있다.
- [0162] 대상체에서 어떤 병태를 치료하는 방법이 본원에서 제공되고, 상기 방법은 본원에서 기재된 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0163] 일 측면에서, 본 방법은 본원에서 기재된 임의의 화합물로부터 선택된 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하고 여기서 상기 조성물은 화합물의 전신 생체이용률을 최소화하고/거나 치료적 효과량의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 창자의 하나 이상의 영역에 방출하기 위해 적용된다.
- [0164] 바람직한 구현예에서, 상기 투여로, 예를 들면, 동등량의 화합물을 갖는 즉시 방출 조성물과 비교할 때 화합물의 감소된 또는 최소화된 전신 생체이용률, 예를 들면, 환자의 바이구아나이드 화합물의 최소화된 순환 혈장 농도 및/또는 화합물의 감소된 평균 전신 생체이용률로 된다. 일부 구현예에서, 최소화된 순환 혈장 농도는 정상 또는 손상된 신장 기능을 갖는 대상체에서 약 5 µg/mL, 4 µg/mL, 3 µg/mL, 2 µg/mL, 1 µg/mL, 0.5 µg/mL 또는 0.25 µg/mL 미만이다. 다른 구현예에서, 본 화합물은 동일한 양의 화합물을 갖는 즉시 방출 조성물과 비교하여 60%, 50%, 40%, 30%, 또는 20% 미만의 상대 생체이용률을 갖는다.
- [0165] 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 갖는 조성물을 대상체의 대장에 투여하여 어떤 병태를 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 또 하나의 구현예에서, 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 조성물은 대상체의 소장 투여된다. 또 하나의 구현예에서, 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 조성물은 대상체의 소장 및 대장에 투여된다. 어떤 예에서, 소장 및 대장에서의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 동일한 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물이다. 어떤 예에서, 소장 및 대장에서의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 상이하다.
- [0166] 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 갖는 조성물을 십이지장, 공장, 회장, 맹장, 결장 및/또는 직장에 투여하여 어떤 병태를 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 다른 구현예에서, 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 조성물은 대상체의 십이지장에 투여된다. 또 하나의 구현예에서, 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 포함하

는 조성물은 대상체의 공장에 투여된다. 또 하나의 구현예에서, 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 조성물은 대상체의 회장에 투여된다. 또 하나의 구현예에서, 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 조성물은 대상체의 맹장에 투여된다. 또 하나의 구현예에서, 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 조성물은 대상체의 결장에 투여된다. 또 하나의 구현예에서, 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 조성물은 대상체의 직장에 투여된다. 또 하나의 구현예에서, 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 조성물은 대상체의 십이지장, 공장, 회장, 맹장, 결장 및/또는 직장에 투여된다.

[0167] 대상체에게 경구 투여 다음에 개시 약 75 분, 105 내지 약 135 분, 약 165 내지 약 195 분, 약 225 내지 약 255 분 또는 그의 시간의 조합에서 방출하는 하나 이상의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물을 투여하여 어떤 병태를 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0168] 대상체에게 경구 투여 다음에 약 120 분, 약 180 분, 약 240 분 또는 그의 시간의 조합의 개시를 갖는 하나 이상의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물을 투여하여 어떤 병태를 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 일 구현예에서, 본 조성물은 대상체에게 투여 다음에 약 120 분의 개시에서 방출한다. 일 구현예에서, 본 조성물은 대상체에게 투여 다음에 약 180 분의 개시에서 방출한다. 일 구현예에서, 본 조성물은 대상체에게 투여 다음에 약 240 분의 개시에서 방출한다. 일 구현예에서, 본 조성물은 대상체에게 경구 투여 다음에 약 120 분, 약 180 분 및 약 240 분의 개시에서 방출한다.

[0169] 어떤 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물(들)은 약 pH 5.5, 약 pH 6.0, 약 pH 6.5, 및/또는 약 pH 7.0에서 방출의 개시를 갖는다.

[0170] 어떤 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물은 2 개의 상이한 pH 범위의 개시에서 방출하고, 여기서 상기 2개의 pH 범위는 약 pH 5.0 내지 약 pH 6.0, 약 pH 6.0 내지 약 pH 7.0 및 약 pH 7.0 내지 약 pH 8.0로부터 선택된다.

[0171] 본원에서 기재된 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하여 하나 이상의 호르몬의 순환 농도를 조절하는 방법이 본원에서 제공되고, 상기 호르몬은 비제한적으로 GLP-1, GLP-2, GIP, 옥신토모둘린, PYY, CCK, 글리세틴, 인슐린, 글루카곤, 그렐린, 아밀린, 인슐린, C-펩타이드 및 유로구아닐린을 포함한다. 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 갖는 조성물을 대상체의 대장에 투여하여 대장의 호르몬 프로파일을 조절하는 방법이 본원에서 제공된다. 일 구현예에서, 호르몬 프로파일은 GLP-1, 옥신토모둘린, 및 PYY의 것이다.

[0172] 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 갖는 조성물을 대상체의 소장 투여하여 소장의 호르몬 프로파일을 조절하는 방법이 본원에서 제공된다. 일 구현예에서, 호르몬 프로파일은 GLP-1, GLP-2, 옥신토모둘린, PYY, GIP, C-펩타이드, 글루카곤, 인슐린, CCK, 또는 이들의 임의 조합의 것이다.

[0173] 소장에서의 쓴맛 수용체를 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물로 자극하여 대장 화학감각 수용체를 감각화하는 방법이 본원에서 추가로 제공된다.

[0174] 어떤 병태를 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 본원에서 기재된 조성물로 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 이들 병태는 대사 증후군, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 비만, 폭식, 원하지 않는 음식 갈망, 음식 중독, 음식 섭취를 줄이거나 체중 감량하거나 체중 감소를 유지하려는 욕구, 건강한 체중을 유지하려는 욕구, 정상 혈당 대사를 유지하려는 욕구, 식욕부진, 준당뇨병, 포도당 과민증, 임신성 진성 당뇨병 (GDM), 손상된 절식 혈당증 (IFG), 식사후 고혈당증, 가속화된 위배출, 덤핑증후군, 지연된 위배출, 이상지질혈증, 식사후 이상지질혈증, 고지혈증, 초고트리글리세라이드혈증, 후(post) 초고트리글리세라이드혈증, 인슐린 저항성, 골손실 장애, 골감소증, 골다공증, 근육 소모 질환, 근육 퇴화 장애, 다낭성 난소 증후군 (PCOS), 비-알코올성 지방간 질환 (NAFL), 비-알코올성 지방간염 (NASH), 소화관의 면역 장애, (예를 들면, 소아지방변증), 창자 불규칙, 과민성 장 증후군 (IBS), 예를 들면, 궤양성 대장염, 크론병을 포함하는 염증성 장질환 (IBD), 단장 증후군 및 말초 신경병증, 예를 들면, 당뇨병성 신경병증을 포함한다. 일부 구현예에서, 병태는 비만이다. 어떤 구현예에서, 병태는 당뇨병이다. 추가 구현예에서, 대상체는 비만대사 수술을 겪었다. 또 다른 구현예에서, 본원에서 제공된 방법은 추가로, 당뇨병 또는 비만용 약물을 투여하는 것을 포함한다.

[0175] 어떤 구현예에서, 이들 병태는 슬픔, 스트레스, 비통, 불안, 불안 장애 (예를 들면, 범불안 장애, 강박 장애, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애 또는 사회적 불안 장애 또는 기분 장애 (예를 들면, 우울증, 양극성 장애, 기

분부전 장애 및 순환성 장애)를 포함한다. 어떤 구현예에서, 본원에서 기재된 조성물은 행복감, 웰빙 또는 만족을 유도하기 위해 사용될 수 있다.

- [0176] 추가로, 본원에서 기재된 조성물은 상기에서 열거된 병태의 식이 관리를 위해 사용될 수 있다.
- [0177] 대상체에서 에너지 항상성의 질환, 장애 또는 결함을 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공되고, 상기 방법은 본원에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에서, 본 조성물은 치료적 효과량의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 창자의 하나 이상의 영역에 방출하기 위해 적용된다.
- [0178] 대상체의 과체중을 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공되고, 상기 방법은 본원에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에서, 본 조성물은 치료적 효과량의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 창자의 하나 이상의 영역에 방출하기 위해 적용된다.
- [0179] 대상체의 비만을 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공되고, 상기 방법은 본원에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에서, 본 조성물은 치료적 효과량의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 창자의 하나 이상의 영역에 방출하기 위해 적용된다.
- [0180] 대상체의 음식 섭취를 줄이는 방법이 또한 본원에서 제공되고, 상기 방법은 본원에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에서, 본 조성물은 치료적 효과량의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 창자의 하나 이상의 영역에 방출하기 위해 적용된다.
- [0181] 대상체의 제2형 당뇨병을 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공하고, 상기 방법은 본원에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에서, 본 조성물은 치료적 효과량의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 창자의 하나 이상의 영역에 방출하기 위해 적용된다.
- [0182] 대상체의 건강한 체중을 유지하는 방법이 또한 본원에서 제공되고, 상기 방법은 본원에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에서, 본 조성물은 치료적 효과량의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 창자의 하나 이상의 영역에 방출하기 위해 적용된다.
- [0183] 대상체의 준당뇨병을 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공되고, 상기 방법은 본원에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에서, 본 조성물은 치료적 효과량의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 창자의 하나 이상의 영역에 방출하기 위해 적용된다.
- [0184] 대상체에서 GLP-1 농도를 증가시키는 방법이 또한 본원에서 제공되고, 상기 방법은 상기 방법은 본원에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에서, 본 조성물은 치료적 효과량의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 창자의 하나 이상의 영역에 방출하기 위해 적용된다.
- [0185] 대상체에서 PYY 농도를 증가시키는 방법이 또한 본원에서 제공되고, 상기 방법은 본원에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에서, 본 조성물은 치료적 효과량의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 창자의 하나 이상의 영역에 방출하기 위해 적용된다.
- [0186] 본원에서 제공된 방법의 일부 구현예에서, 조성물의 투여 전에, 대상체는 투여용 조성물의 양을 조정하는데 사용하기 위해 내인성 화학감각 수용체 수준 및 유형에 대해 미리 스크리밍된다.
- [0187] 본원에서 개시된 방법은 또한 추가로, DPP-IV 억제제의 투여, 화학감각 수용체 리간드 (예를 들면, 단맛 수용체 리간드, 쓴맛 수용체 리간드, 감칠맛 수용체 리간드, 신맛 수용체 리간드, 지방 수용체 리간드 또는 담즙산 수용체 리간드, 또는 이들의 조합, 화학감각 수용체 길항제 (예를 들면, 락티솔), 화학감각 수용체 인헨서), 항-비만 또는 항-당뇨제를 포함한다.
- [0188] (a) 메트포르민 하이드로클로라이드 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 pH 6.5 장용으로 코팅된 즉시 방출 성분; 및 (b) 메트포르민 하이드로클로라이드 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 pH 6.5 장용으로 코팅된 서방출 성분을 포함하는 약제학적 복용 형태가 또한 본원에서 제공되고; 여기서 상기 둘 성분으로부터의 메트포르민의 조합된 양은 400 mg 미만이고 여기서 상기 메트포르민은 치료이하 혈장 AUC 및 치료이하 혈장 C_{max}를 갖는다.
- [0189] 일부 구현예에서, 즉시 방출 성분 중 메트포르민 하이드로클로라이드 대 지연 방출 성분 중 메트포르민 하이드로클로라이드의 비율은 약 20/80, 30/70, 35/65, 40/60, 45/55 또는 50/50이다. 다른 구현예에서, 복용 형태는 경구 투여 75 분 후 메트포르민 하이드로클로라이드의 80-100% 양의 용해 방출 프로파일을 나타낸다.

- [0190] 일부 구현예에서, 복용 형태의 투여로부터 얻은 혈장 AUC 및 혈장 C_{max}는 GLUMETZA 500 mg의 단일 용량의 투여로부터 얻은 혈장 AUC 및 C_{max}보다 50% 이하이다.
- [0191] 일부 구현예에서, 복용 형태는 추가로, (a), (b) 또는 둘 모두에서 DPP-IV 억제제를 포함한다. 다른 구현예에서, 복용 형태는 추가로, 항당뇨제 또는 항비만제를 포함한다.
- [0192] 일부 구현예에서, 복용 형태는 추가로, (c) 메트포르민 하이드로클로라이드를 포함하는 즉시 방출 성분을 포함한다. 일부 예에서, (c) 즉시 방출 성분은 pH 5.0 장용 코팅물을 갖는다. 일부 예에서, 성분 (a)-(c)로부터의 메트포르민의 조합된 양은 600 mg 미만이다.
- [0193] 일부 구현예에서, 서방출 성분 중 부형제는 에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 크산탄 검, 나트륨 알기네이트, 폴리소르베이트-80 및 그의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0194] 일부 구현예에서, 메트포르민 하이드로클로라이드의 조합된 양은 약 250 mg이다.
- [0195] 일부 구현예에서, 복용 형태는 이중층 정제이다. 다른 구현예에서, 복용 형태는 캡슐화된 미니-정제로서 2 종의 성분을 갖는 캡슐이다.
- [0196] (a) 메트포르민 하이드로클로라이드 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 pH 6.5 장용으로 코팅된 즉시 방출 성분; 및 (b) 메트포르민 하이드로클로라이드 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 pH 6.5 장용으로 코팅된 서방출 성분을 포함하는 약제학적 복용 형태가 또한 본원에서 제공되고; 여기서 상기 메트포르민 하이드로클로라이드는 감소된 평균 전신 생체이용률을 갖는다.
- [0197] 일부 구현예에서, 평균 전신 생체이용률은 동등량의 메트포르민을 갖는 즉시 방출 메트포르민 제형의 평균 전신 생체이용률 미만이다. 다른 구현예에서, 평균 전신 생체이용률은 15% 미만이다.
- [0198] 일부 구현예에서, 메트포르민 하이드로클로라이드의 조합된 양은 400 mg 미만이다.
- [0199] **참조에 의한 통합**
- [0200] 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허, 및 특허 출원들은 각각의 개별적인 공보, 특허, 또는 특허 출원이 명시적으로 그리고 개별적으로 참조로 통합된 것으로 표시되는 것과 같이 동일한 정도로 참조로 본원에 통합되어 있다.

도면의 간단한 설명

- [0201] 도 1은 실시예 5에 기재된 연구의 설계를 보여준다.
- 도 2는 실시예 5에 기재된 연구의 치료 기간 동안의 사건을 보여준다.
- 도 3은 t = -240 분에서의 섭취 후와 t = 0 분에서의 식사 후에 시간 (y-축; 분)의 함수로서 메트포르민 (●) 및 Re-메트포르민 (■) (X-축; ng/mL)의 혈장 농도를 보여준다.
- 도 4a는 기준선 (□,○)에서 또는 메트포르민 (●) 또는 Re-메트포르민 (■)의 섭취 후 및 t = 0 분에서 식사 후 대상에서 시간의 함수 (Y-축; 분)로서 PYY의 혈장 농도 (X-축; pg/mL)를 보여준다. 도4b는 기준선 (□,○)에서 또는 메트포르민 (●) 또는 Re-메트포르민 (■)의 섭취 후 및 t = 0 분에서 식사 후 대상에서 시간의 함수 (Y-축; 분)로서 활성 GLP-1의 혈장 농도 (X-축; GLP-1A pmol/L)를 보여준다. 도4c는 기준선 (□,○)에서 또는 메트포르민 (●) 또는 Re-메트포르민 (■)의 섭취 후 및 t = 0 분에서 식사 후 대상에서 시간의 함수 (Y-축; 분)로서 총 GLP-1의 혈장 농도 (X-축; GLP-1T pmol/L)를 보여준다. 도 4a-4c의 경우, Abs AUC에서의 퍼센트 증가가 기준선 값과 비교된다.
- 도 5a는 기준선 (□,○)에서 또는 메트포르민 (●) 또는 Re-메트포르민 (■)의 섭취 후 및 t = 0 분에서 식사 후 대상에서 시간의 함수 (Y-축; 분)로서 글루코오스의 혈장 농도 (X-축; mg/dL)를 보여준다. 도 5b는 기준선 (□,○)에서 또는 메트포르민 (●) 또는 Re-메트포르민 (■)의 섭취 후 및 t = 0 분에서 식사 후 대상에서 시간의 함수 (Y-축; 분)로서 인슐린의 혈장 농도 (X-축; pmol/L)를 보여준다. 도 5a-5b의 경우, Abs AUC에서의 퍼센트 증가가 기준선 값과 비교된다.
- 도 6은 메트포르민 (●) 및 Re-메트포르민 (■)의 섭취 후 메트포르민 (ng/mL*분)의 곡선하 면적의 함수로서 PYY (X-축; 로그 변환됨)의 곡선하 면적을 보여주는 그래프이다.

도 7a는 $t = -240$ 분에서 섭취 후 및 $t = 0$ 분에서 식사 후 시간의 함수 (Y-축; 분)로서 메트포르민 (●) 및 Re-메트포르민 (■) (X-축; ng/mL)의 혈장 농도를 보여준다. 도 7b는 기준선 (□, ○)에서 또는 메트포르민 (●) 또는 Re-메트포르민 (■)의 섭취 후 및 $t = 0$ 분에서 식사 후 대상에서 시간의 함수 (Y-축; 분)로서 PYY의 혈장 농도 (X-축; pg/mL)를 보여준다.

도 8은 제2형 진성 당뇨병을 갖는 대상에서 Re-메트포르민의 1일 2회 투여의 안전성 및 효능을 결정하기 위한 12주, 무작위, 이중맹검, 위약 대조된, 평행-그룹, 다중중심 연구의 흐름 선도이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 또는 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물의 조합을 이용하여, 어떤 질환, 예를 들면, 비만 및 당뇨병을 포함하는 대사 질환을 치료하기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물(들)은 호르몬, 예를 들면, GLP-1, GLP-2, 옥신토모둘린, PYY, GIP, 인슐린, C-펩타이드, 글리센틴, 글루카곤, 아밀린, 그렐린, 유로구아닐린 및/또는 에너지 및 글루코오스 대사와 같은 대사 과정의 핵심 조절물질인 CCK의 합성, 분비 및/또는 저장을 조절한다.

본원에 기술된 본 구현예들은 소화관 도처에 특정 부위로의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물의 표적화된 투여를 추가로 고려한다. 화학감각 자극에 반응하여 상이한 세트의 대사 호르몬을 각각 분비하는, 장내분비 세포, 예컨대, L 세포, K 세포, 및 I 세포는 장 도처에 존재한다. 이들 장내분비 세포 유형의 농도 및 비율은 다양한 장 분절에서 상이하며, 상기 언급된 바와 같이, 각각의 세포 유형은 상이한 대사 호르몬 발현 프로파일을 갖는다. 예를 들면, 장의 하나 이상의 원하는 분절 내에서 방출되도록 고안된 제형의 사용을 통하여, 특정 장 분절로의 본 발명의 화합물의 표적화된 투여는, 예컨대 대사와 연관된 호르몬의 조절에 있어서, 그러한 조성물의 효과에 대한 부가적인 수준의 통제를 제공한다.

따라서, 본원에 기술된 본 구현예는, 예를 들면 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 이용하여 장내분비 화학감각 수용체 활성화를 통해 대사 호르몬의 분비를 조절함으로써 어떤 질환을 치료하는 신규 접근법을 포함한다. 구현예는 다양한 호르몬 프로파일을 갖는 개인의 특정 요구에 맞춰진 병용 요법을 선택하는 능력을 추가로 포함한다.

바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 개인에서 호르몬 프로파일을 조절하는 하나 이상의 화학감각 수용체 리간드와 병용하여 사용될 수 있다. 예시적인 화학감각 수용체 리간드 및 호르몬 프로파일을 조절하는데 있어서의 이들의 사용이, 예를 들면, 미국 출원 공보 제20100267643호, 제20110065660호, 및 제20120094942호; 및 PCT 출원 공보 제 W02010123930호, 제W02011133180호, 제W02012054523호, 제W02012054526호, 제W02012054527호, 제W02012054528호, 및 제W02012054530호에 기술되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 참조로 본원에 통합되어 있다.

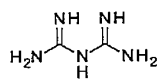
본원에서 기재된 구현예들은 비제한적으로, GLP-1, GLP-2, GIP, 옥신토모둘린, PYY, CCK, 글리센틴, 인슐린, 글루카곤, C-펩타이드, 그렐린, 아밀린, 유로구아닐린 등을 포함하는 순환하는 장내분비 세포 호르몬의 농도를 조절하기 위한 조성물 및 방법을 포함하며, 상기 조성물 및 방법은 어떤 질환을 치료하기 위해 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 호르몬 조절은 쓴맛 수용체에 작용하는 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 조성물을 투여함으로써 달성될 수 있다.

특정 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물과 단맛, 감칠맛, 쓴맛, 유리 지방산, 및 담즙산 수용체의 하나 이상의 작용제와의 조합은 장내분비 세포로부터의 중요한 호르몬 및 신경 신호의 동시 방출을 자극하여, 식사 영양소의 동화작용 및 처분을 용이하게 할 것이다. 추가 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물과 단맛, 감칠맛, 쓴맛, 유리 지방산, 및 담즙산 수용체의 하나 이상의 작용제와의 조합은 그렐린 합성, 활성 또는 작용, 또는 그의 번역후 수식 (그렐린 옥토노일 아실 전이효소 활성 또는 GOAT) 및/또는 그렐린 분비 또는 방출을 억제한다.

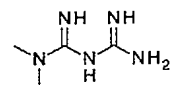
바이구아나이드 및 관련된 헤테로사이클릭 화합물

본원에 개시된 조성물 및 방법은 바이구아나이드 및 관련된 헤테로사이클릭 화합물에 관한 것이다. 배경으로서, 메트포르민은 바이구아나이드로서 알려진 화합물들의 계열의 가장 간단한 구조의 변이체 중 하나이다. 구조적 관점으로부터, 메트포르민은 더 큰 생물학적 활성인 화학적 구조의 약물분자구조 또는 단편과 유사하다. 모 바

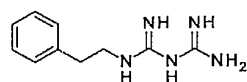
이구아나이드 구조 뿐만 아니라 메트포르민, 펜포르민, 부포르민, 프로구아닐, 이메글리민 및 그의 거울상이성질체의 구조가 하기에 나타나 있다.



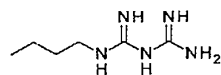
바이구아나이드 (모 구조)



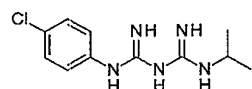
메트포르민



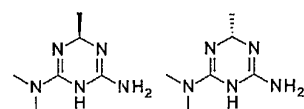
펜포르민 (시장에서 철수됨)



부포르민 (시장에서 철수됨)

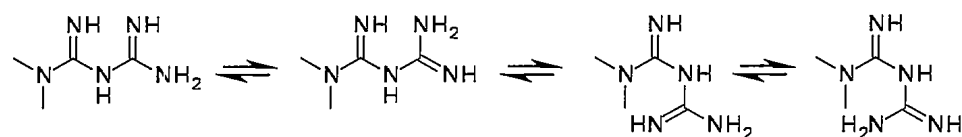


프로구아닐 (항-말라리아제)

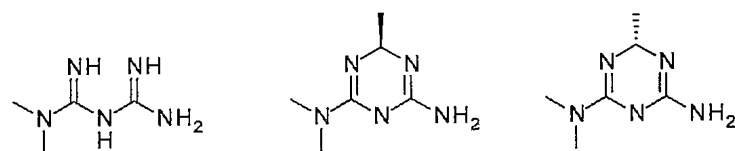


이메글리민 (6R)[오른쪽] 및 거울상이성질체 (6S)[왼쪽]

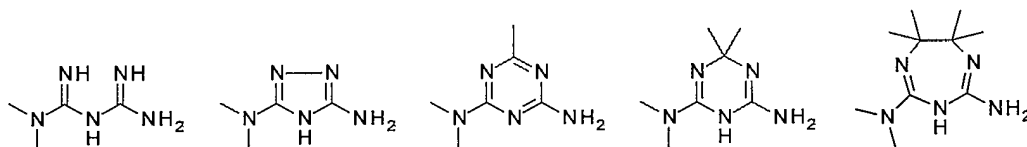
이론에 제한되고자 하는 의도 없이, 그의 생물학적 표적과의 상호작용의 문맥에서 메트포르민 및 관련된 개방 사슬 바이구아나이드의 기하학이 잘 이해되지 않고 있음에도 불구하고, 상기 기하학적 구조는 하기 나타낸 시소이드(cisoid) 및 트랜소이드(transoid) 형태에 제한될 것으로 예상된다.



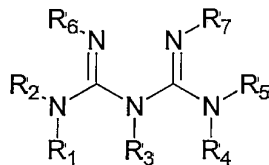
또한, 이론에 제한되고자 하는 의도 없이, 이들 두 가지 형태는 시소이드 형태가 트랜소이드 형태와 상호전환되는 것을 허용하는 핵심 결합 회전에 대한 고유의 에너지 장벽을 갖는 구조의 낮은 에너지 형태를 대표한다. 메트포르민 디니트레이트의 X-선 결정 연구는 "시소이드" 구조가 고체상에서 선호되는 이형태체(conformer)임을 보여준다. **Fridrichová M., Čisářová I, Němec I.** 1,1-Dimethyl-biguanidinium(2+) dinitrate. Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online. 2012 Jan 1;68(Pt 1):o18-9. Epub 2011 Dec 3. 이메글리민으로서 공지된 화합물에 의해 예시된 구조들의 관련된 세트인 디하이드로트리아진 (현재 폭셀(Poxel) 제약사에 의해 마지막 단계 임상 평가 중임)은 하기에 나타낸 바와 같이 이들의 구조 내에 고정된 "시소이드" 형태를 갖는다:



개시내용의 일 측면에서, 바이구아나이드 및 관련된 헤테로사이클릭 화합물이 제공되며, 이는 각각의 예시적인 구조 유형의 메트포르민 변이체와 함께 하기에 도시된 바와 같이, "시소이드" 바이구아나이드 형태를 견고하게 하거나 고정하는 요소를 포함하는 것을 포함한다. 더욱 상세하게는, 메트포르민 시리즈 [본원에서 식 (I)로 표시됨], 트리아졸 시리즈 [본원에서 식 (IA)로 표시됨], 트리아진 시리즈 [본원에서 식 (II)로 표시됨], 디하이드로트리아진 시리즈 [본원에서 식 (III)으로 표시됨], 및 7-고리 시리즈 [본원에서 식 (IV)로 표시됨] 사이의 관계가 도시된다.



일 구현예에서, 식 I의 화합물은 본 개시내용의 조성물 및 방법과 관련하여 사용될 수 있다.



I

여기서:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, 및 R₇은 하기:

H, OH,

O-R_x (여기서 R_x는 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아실, 에스테르, 티오에스테르임);

임의로 치환된 알킬 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C₁ 내지 C₁₂ 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬); 사이클로알킬 (예를 들면, C₃ 내지 C₇ 사이클로알킬); 알킬사이클로알킬 (예를 들면, C₄ 내지 C₁₂ 알킬사이클로알킬); 헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클은 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C₂ 내지 C₆ 헤테로사이클로알킬을 포함함); 알킬헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클이 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C₃ 내지 C₁₁ 알킬헤테로사이클로알킬을 포함하고, 여기서 N이 헤테로사이클릭 고리에서 존재할 때, 상기 질소 원자는 아마이드, 카바메이트 또는 우레아의 형태일 수 있음); 임의로 치환된 알케닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C₁ 내지 C₁₂ 직쇄 또는 분지된 사슬 알케닐); 임의로 치환된 알키닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C₁ 내지 C₁₂ 직쇄 또는 분지된 사슬 알키닐);

임의로 치환된 아릴 (예를 들면, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸); 임의로 치환된 알킬아릴 (예를 들면, 알킬페닐, 알킬치환된 페닐, 알킬나프틸, 알킬치환된 나프틸); 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들면, 모두가 임의로 치환된 피리딜, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 옥사졸릴, 이소자졸릴, 티아졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴); 임의로 치환된 알킬헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R₆ 및 R₇은 함께 연결되어 결합을 형성하고, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 고리를 함께 형성하고;

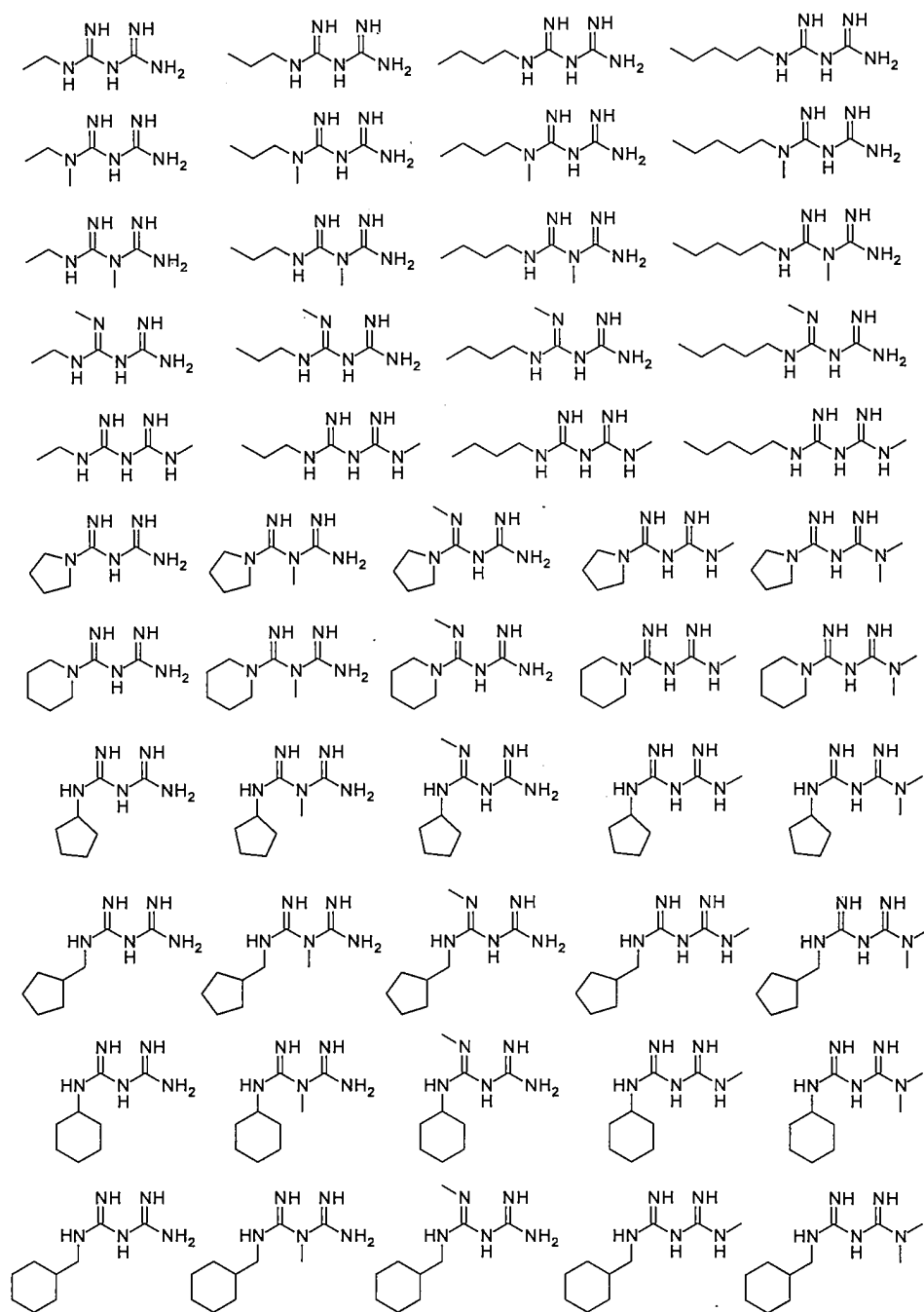
또는 R₁ 및 R₂는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 3 내지 8 원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

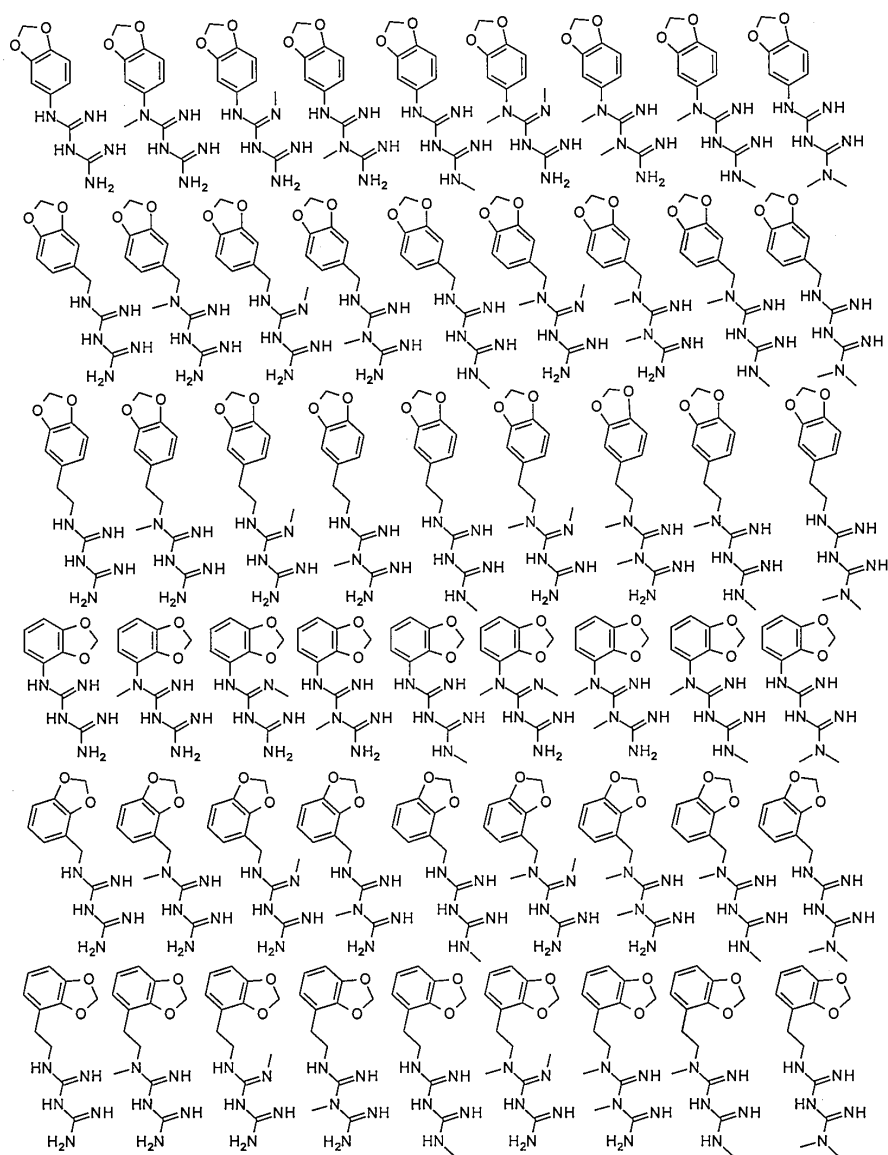
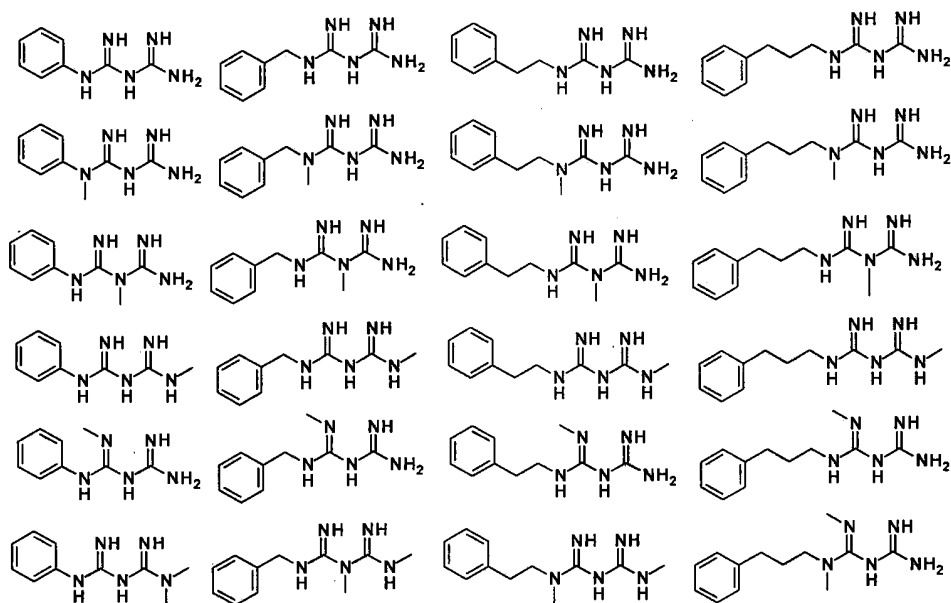
또는 R₄ 및 R₅는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 그룹 아지리딘, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 및 피페리디로부터 선택된 고리를 형성할 수 있다.

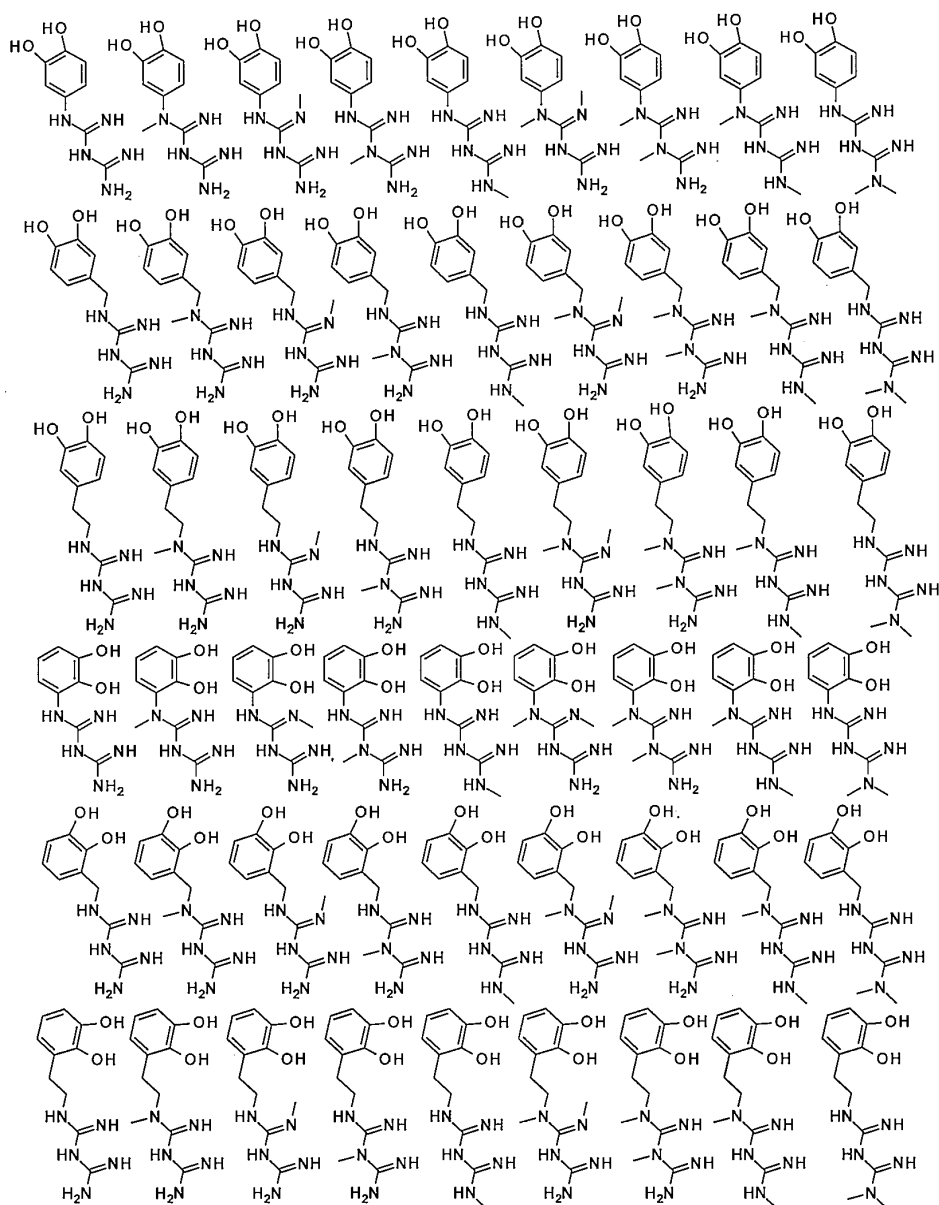
어떤 구현예에서, O-R_x는 하기로부터 선택될 수 있다: O-C₁ 내지 C₈ 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬; O-C₃ 내지 C₇ 사이클로알킬; O-C₄ 내지 C₈ 알킬사이클로알킬; O-아실; O-에스테르; 및 O-티오에스테르.

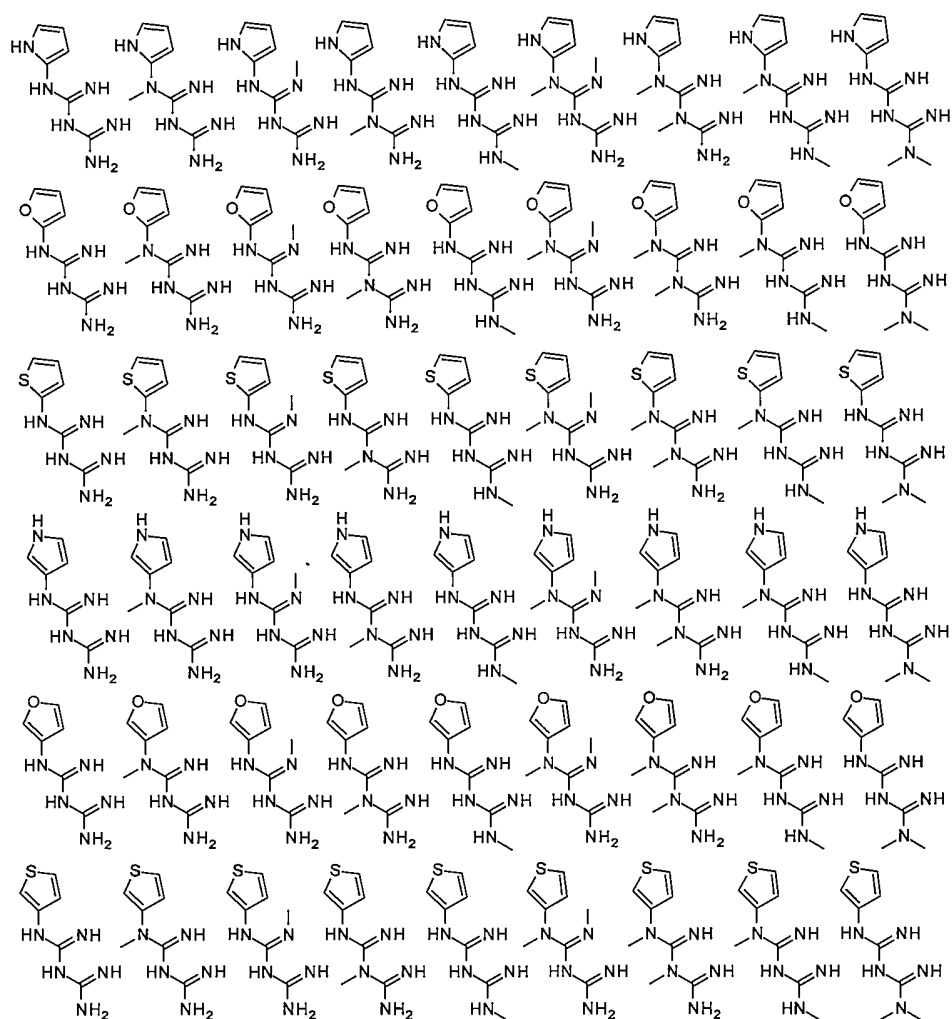
다른 구현예에서, 임의의 치환은 예를 들면, OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬을 포함할 수 있다. 게다가, 알킬, 알케닐, 알키닐, 등은 산소, 실리콘, 황, 등으로 치환되어 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 등을 형성할 수 있다.

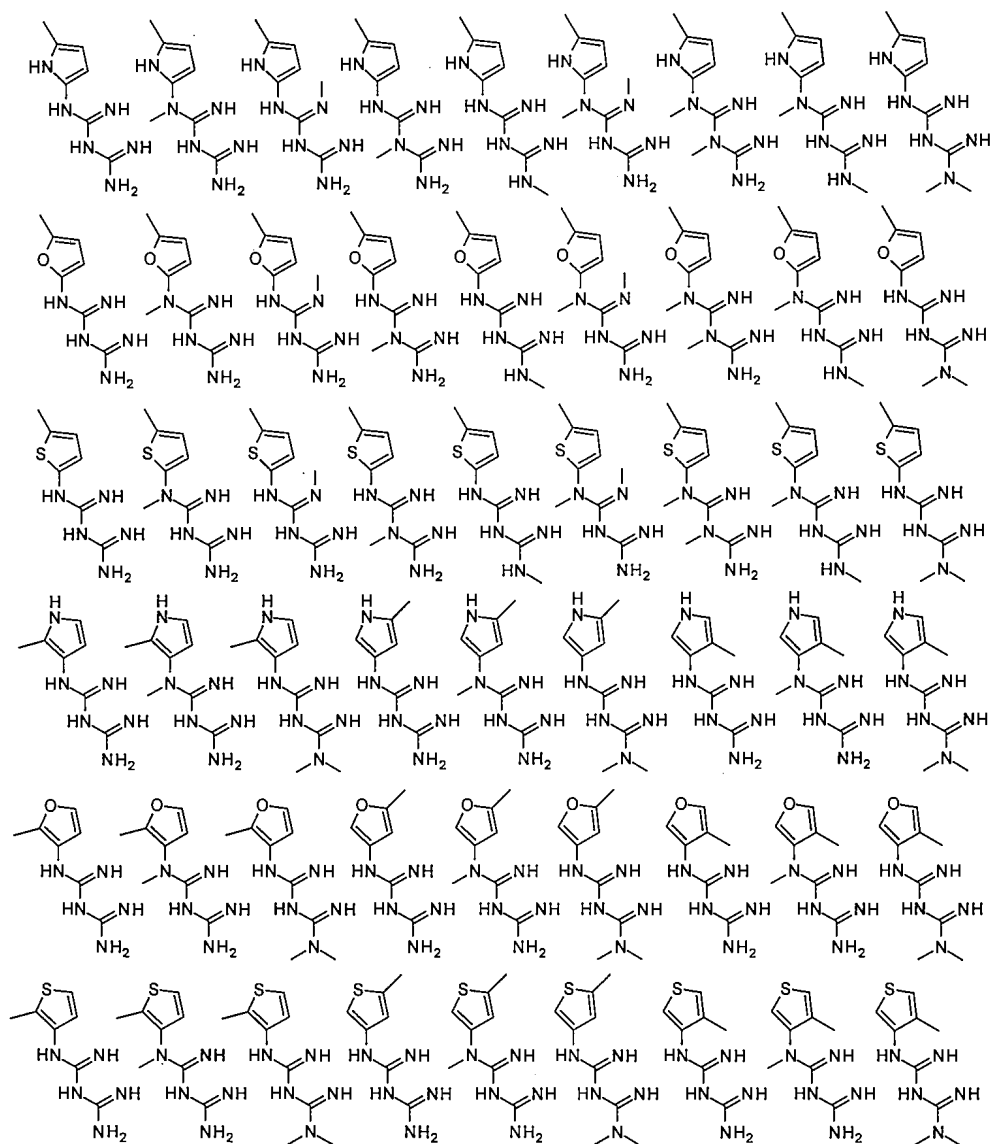
어떤 구현예에서, 각각의 R₃, R₆, 및 R₇, 또는 R₃, R₄, R₅, 및 R₇, 또는 R₃, R₄, R₅, 및 R₇, 또는 R₃, R₄, R₅,

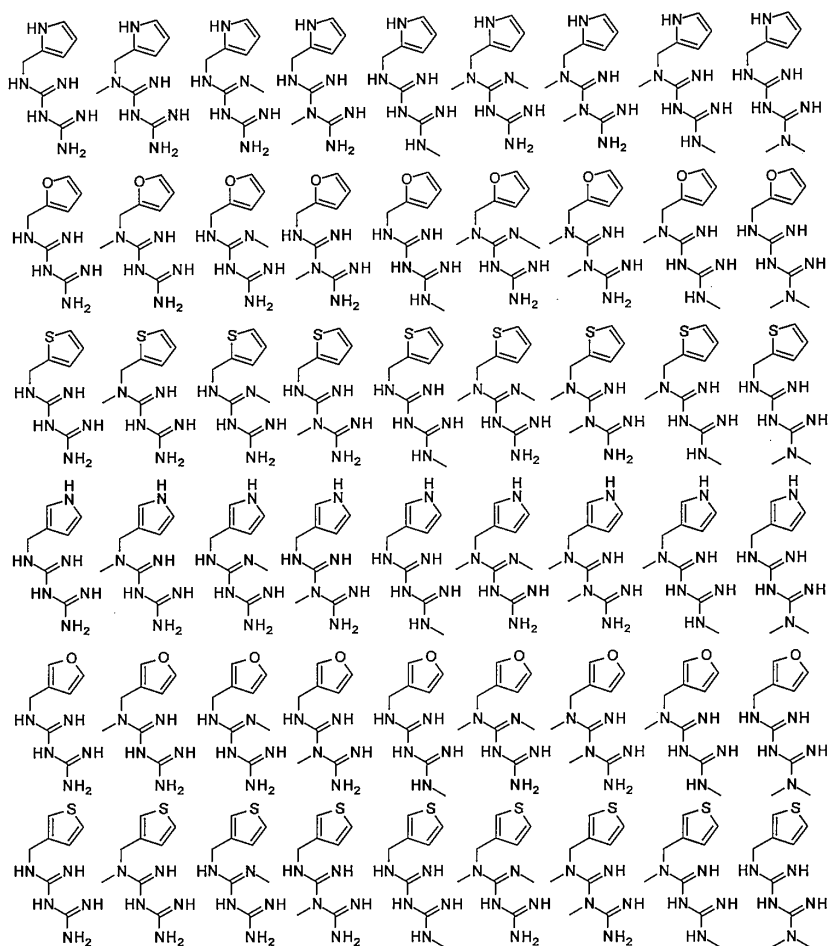


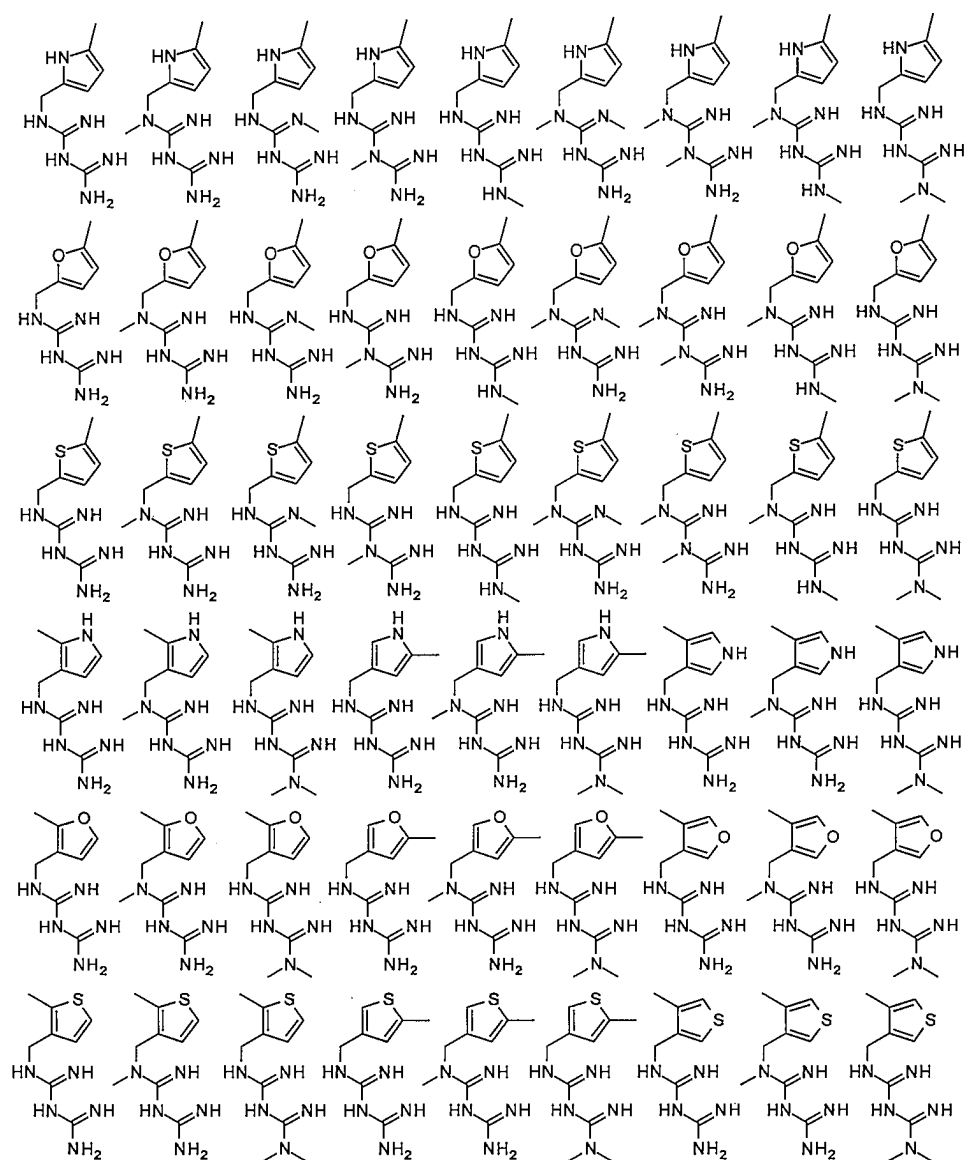


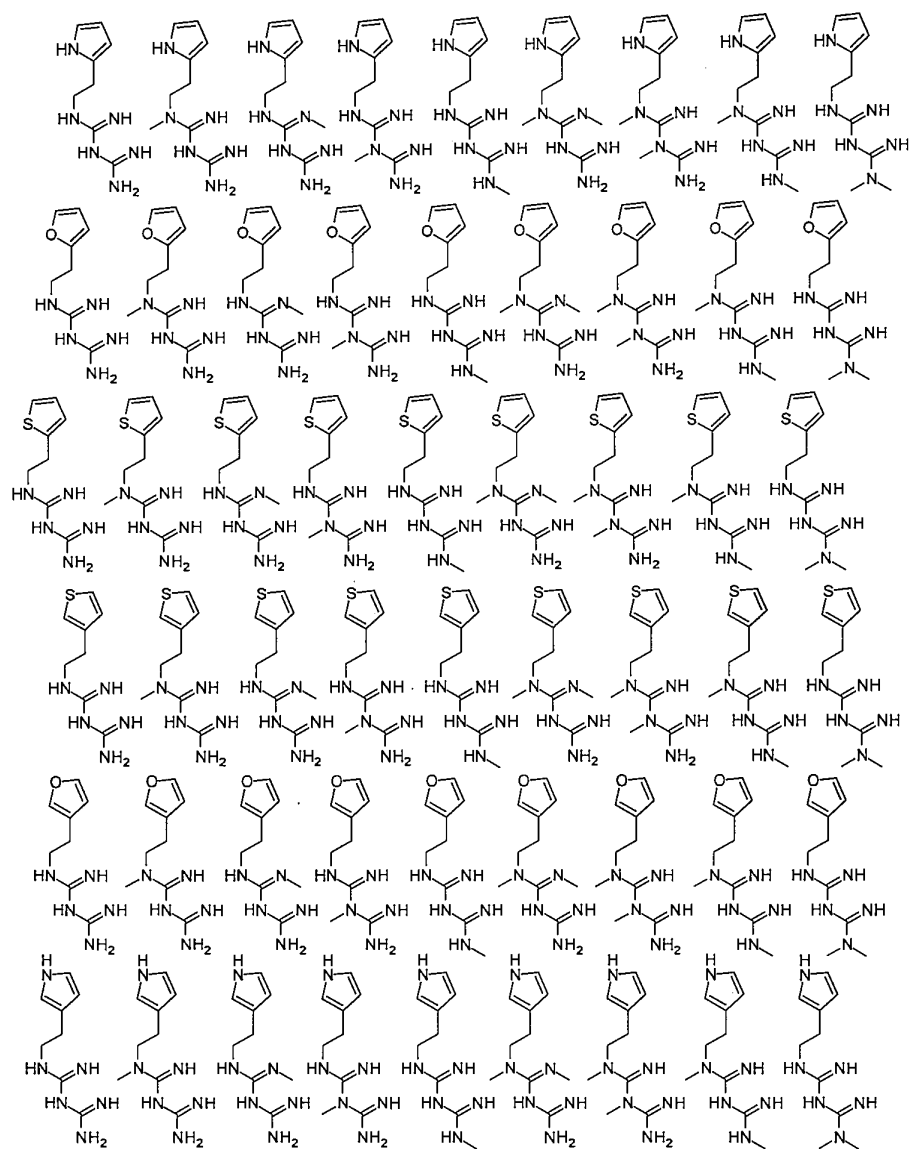


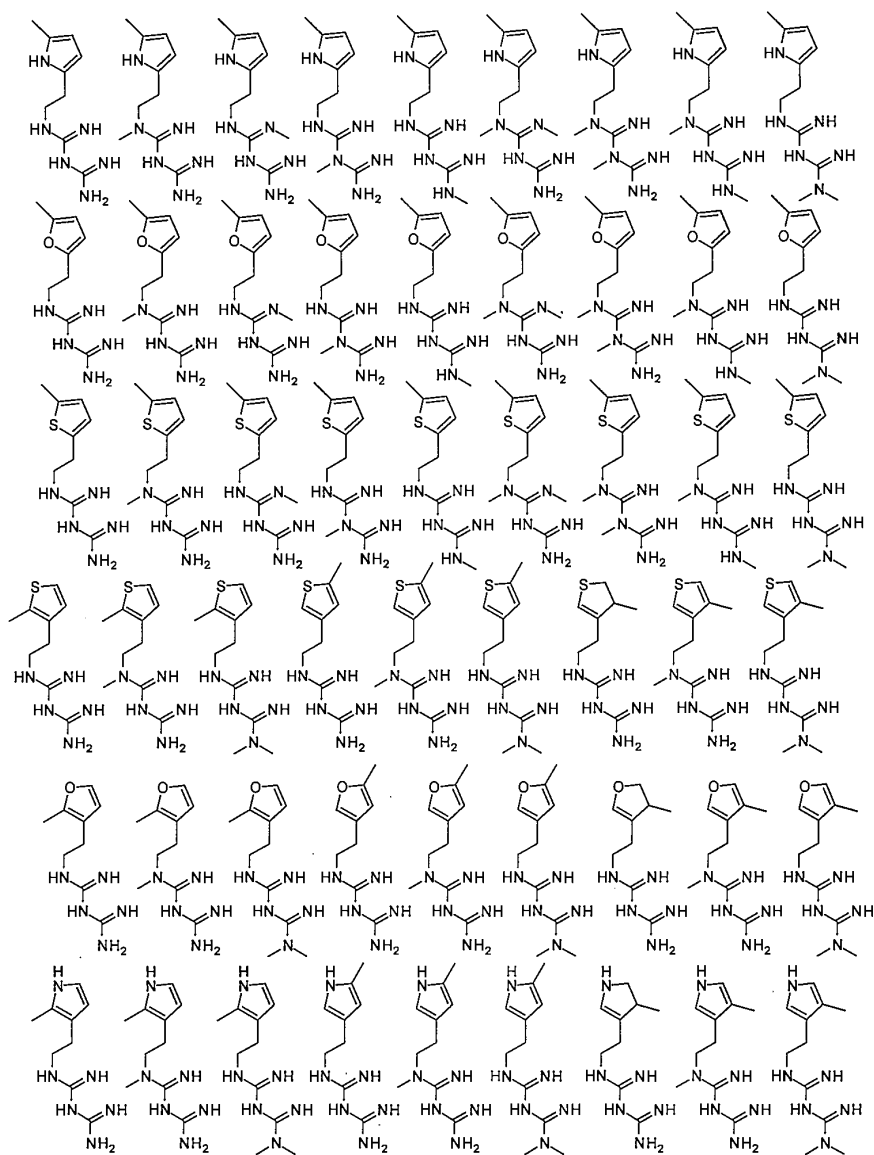


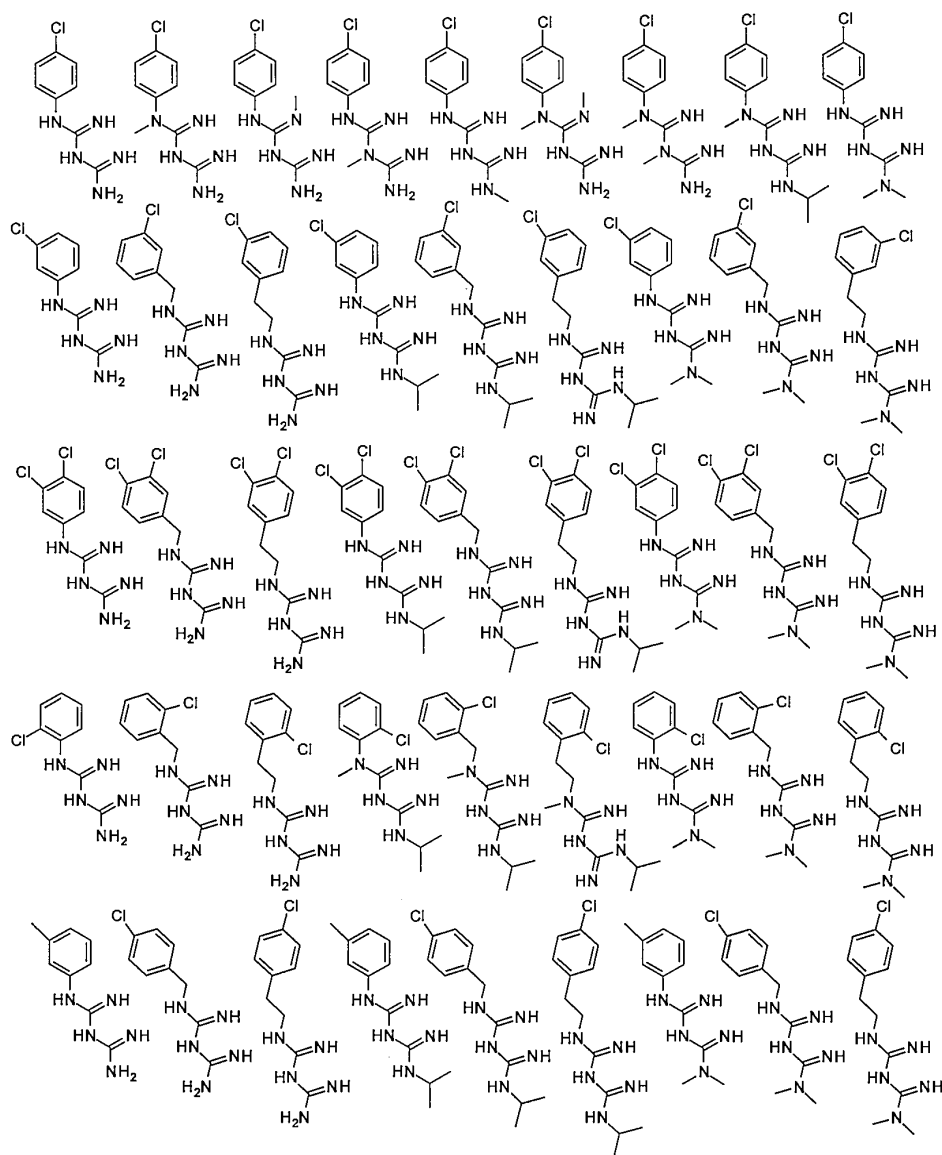




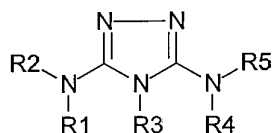








식 I의 화합물의 다른 구현예에서, R₆ 및 R₇은 연결되어 결합을 형성하고, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 고리를 함께 형성하고, 그렇게 함으로써 식 IA의 트리아졸 화합물을 제공하고, 이 화합물은 본 개시내용의 조성물 및 방법과 관련하여 사용될 수 있다. 치환체 정의는, 달리 지적되지 않으면, 식 I과 관련하여 제공된 것과 동일하다.



IA

여기서:

R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 하기:

H, OH,

O-Rx (여기서 Rx는 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아실, 에스테르, 티오에스테르임);

임의로 치환된 알킬 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C₁ 내지 C₁₂ 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬); 사이클로알킬 (예를 들면, C₃ 내지 C₇ 사이클로알

킬); 알킬사이클로알킬 (예를 들면, C_4 내지 C_{12} 알킬사이클로알킬); 헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클은 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C_2 내지 C_6 헤테로사이클로알킬을 포함함); 알킬헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클이 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C_3 내지 C_{11} 알킬헤테로사이클로알킬을 포함하고, 여기서 N이 헤테로 사이클릭 고리에서 존재할 때, 상기 질소 원자는 아마이드, 카바메이트 또는 우레아의 형태일 수 있음); 임의로 치환된 알케닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬로 임의로 치환된 C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 분지된 사슬 알케닐); 임의로 치환된 알키닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬로 임의로 치환된 C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 분지된 사슬 알키닐);

임의로 치환된 아릴 (예를 들면, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸); 임의로 치환된 알킬아릴 (예를 들면, 알킬페닐, 알킬치환된 페닐, 알킬나프틸, 알킬치환된 나프틸); 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들면, 모두가 임의로 치환된 피리딜, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴); 임의로 치환된 알킬헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R_1 및 R_2 는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 3 내지 8 원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

또는 R_4 및 R_5 는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 그룹 아지리딘, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 및 피페리디닐로부터 선택된 고리를 형성할 수 있다.

어떤 구현예에서, O-Rx는 하기로부터 선택될 수 있다: O- C_1 내지 C_8 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬; O- C_3 내지 C_7 사이클로알킬; O- C_4 내지 C_8 알킬사이클로알킬; O-아실; O-에스테르; 및 O-티오에스테르.

다른 구현예에서, 임의의 치환은 예를 들면, OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬을 포함할 수 있다. 게다가, 알킬, 알케닐, 알키닐, 등은 산소, 실리콘, 황, 등으로 치환되어 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 등을 형성할 수 있다.

어떤 구현예에서, 각각의 R_3 , 또는 R_3 , 및 R_4 , 또는 R_3 , R_4 , 및 R_5 , 또는 R_2 , R_3 , R_4 , 및 R_5 는 하기:

H, 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필;

및 각각의 나머지 치환체 그룹: R_1 , R_2 , R_4 , 및 R_5 , 또는 R_1 , R_2 , 및 R_5 , 또는 R_1 및 R_2 , 또는 R_1 및 R_2 , 또는 R_1 각각은 하기로부터 독립적으로 선택된다:

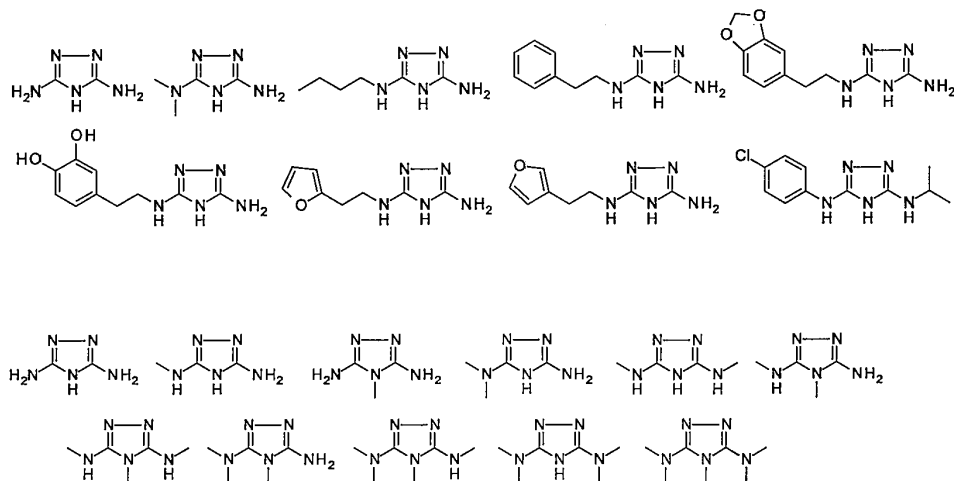
H; 임의로 치환된 알킬 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 헤테로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬로 임의로 치환된 C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬); 임의로 치환된 알케닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 헤테로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬로 임의로 치환된 C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 분지된 사슬 알케닐); 임의로 치환된 알키닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 헤테로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬로 임의로 치환된 C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 분지된 사슬 알키닐); 사이클로알킬 (예를 들면, C_3 내지 C_7 사이클로알킬); 알킬사이클로알킬 (예를 들면, C_4 내지 C_{12} 알킬사이클로알킬); 헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클이 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C_2 내지 C_6 헤테로사이클로알킬을 포함함); 알킬헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클이 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C_3 내지 C_{11} 알킬헤테로사이클로알킬을 포함하고, 여기서 N이 헤테로사이클릭 고리에서 존재할 때, 상기 질소 원자는 아마이드, 카바메이트 또는 우레아의 형태일 수 있음); 아릴 (예를 들면, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸); 알킬아릴 (예를 들면, 알킬페닐, 알킬치환된 페닐, 알킬나프틸, 알킬치환된 나프틸); 헤테로아릴 (예를 들면, 모두가 임의로 치환된 피리딜, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴); 알킬헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

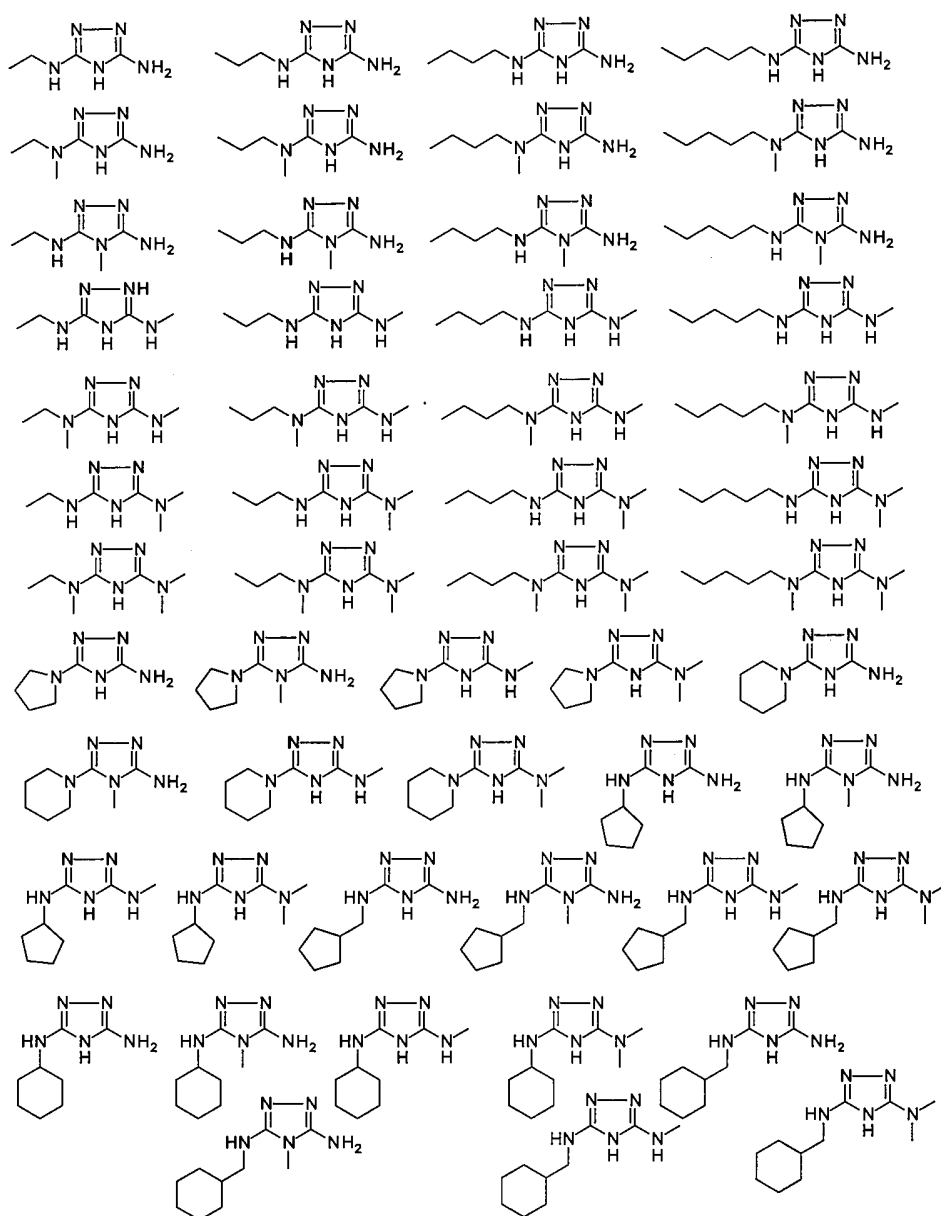
또는 R_1 및 R_2 는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 3 내지 8 원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있

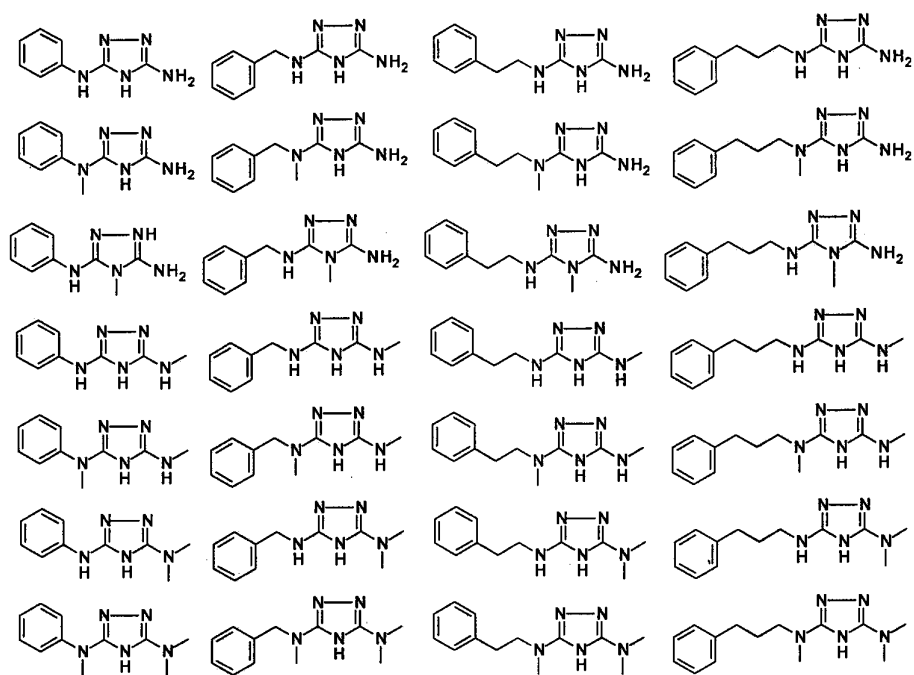
고;

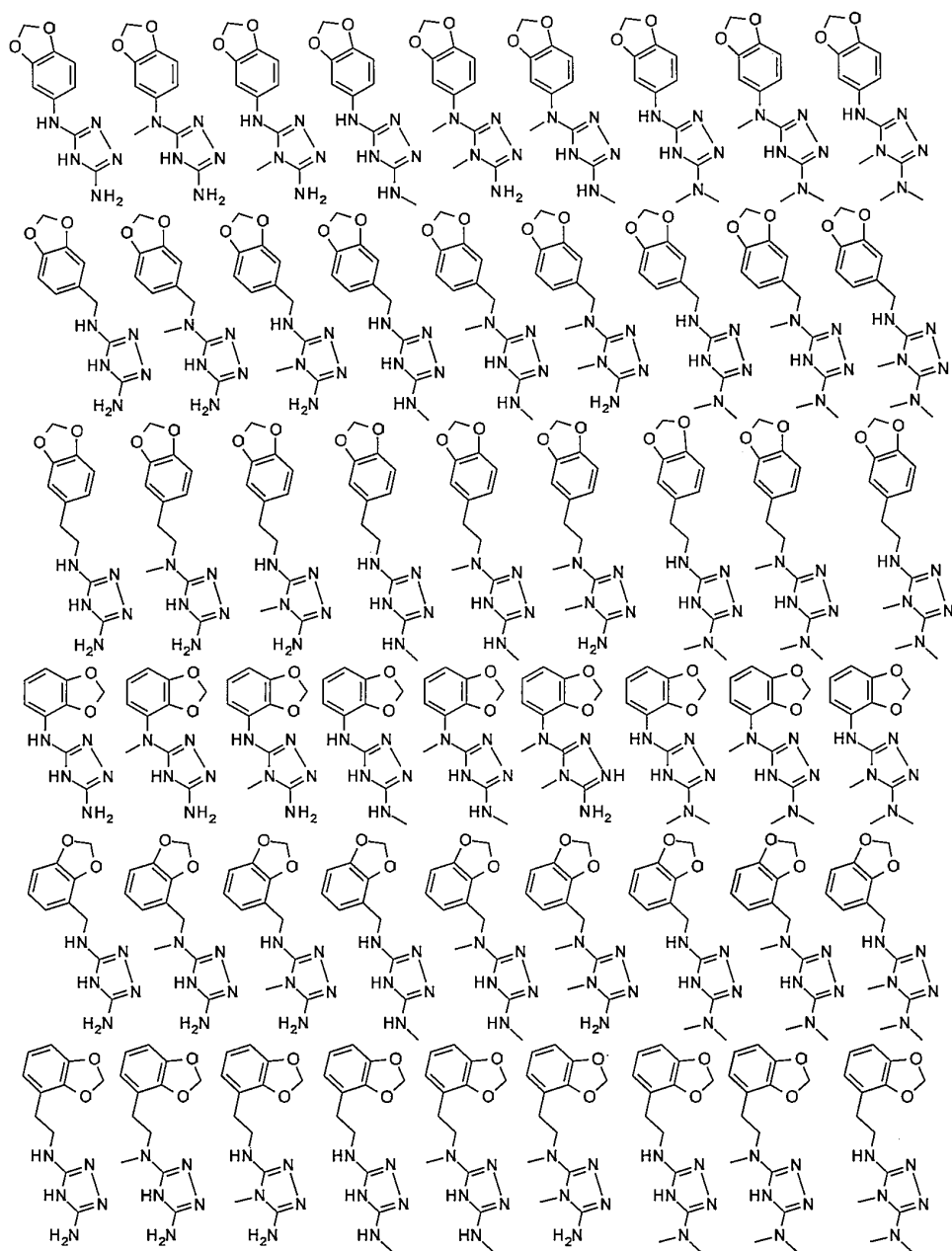
또는 R₄ 및 R₅는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 그룹 아지리딘, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 및 피페리딜로부터 선택된 고리를 형성할 수 있다.

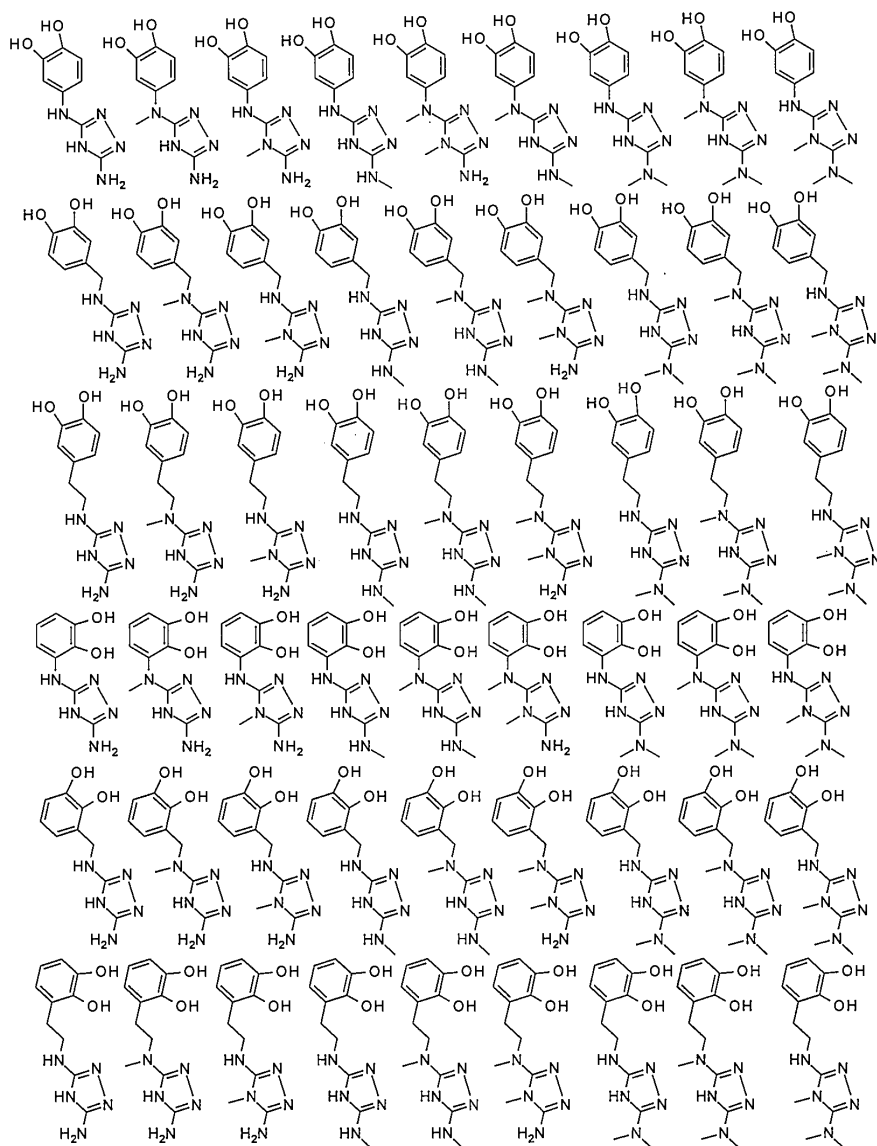
식 IA의 R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅의 예시적인 화합물 및 치환체는 이하에서 보여진다. 그러나, R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅의 치환체의 선택의 추가 조합이 구상된다.

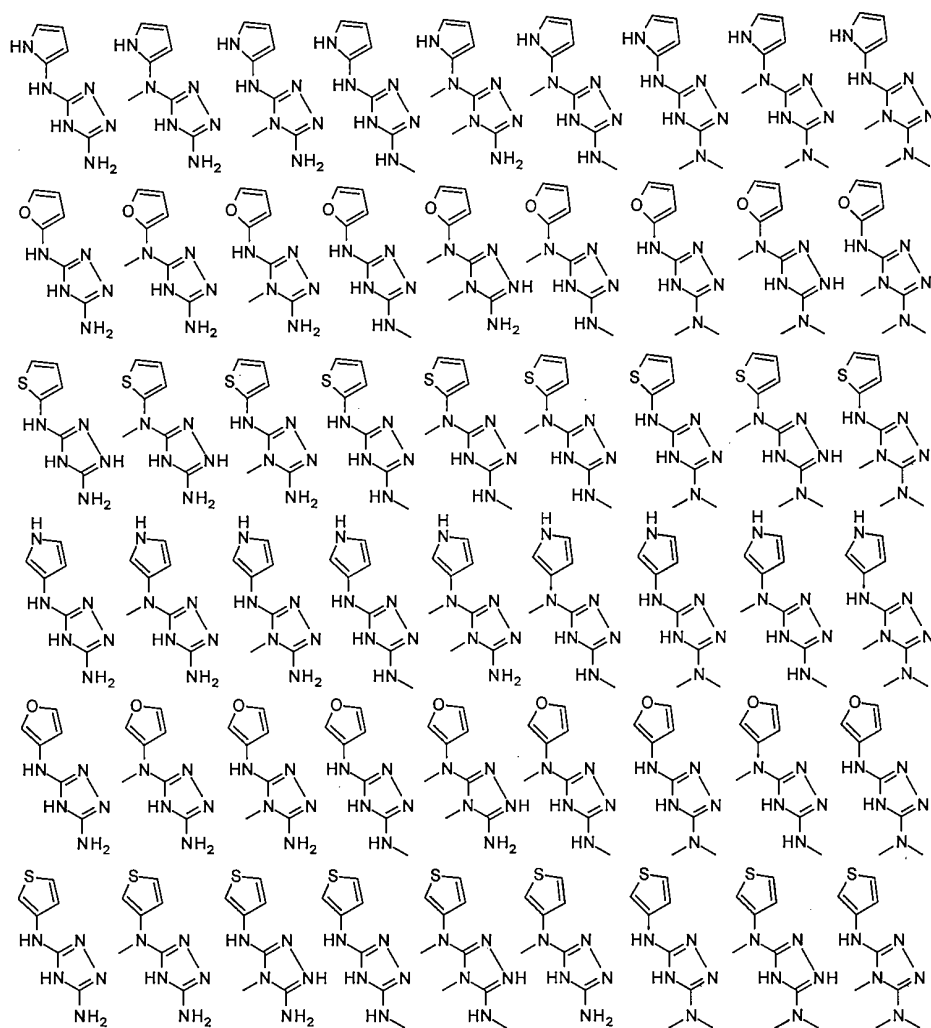


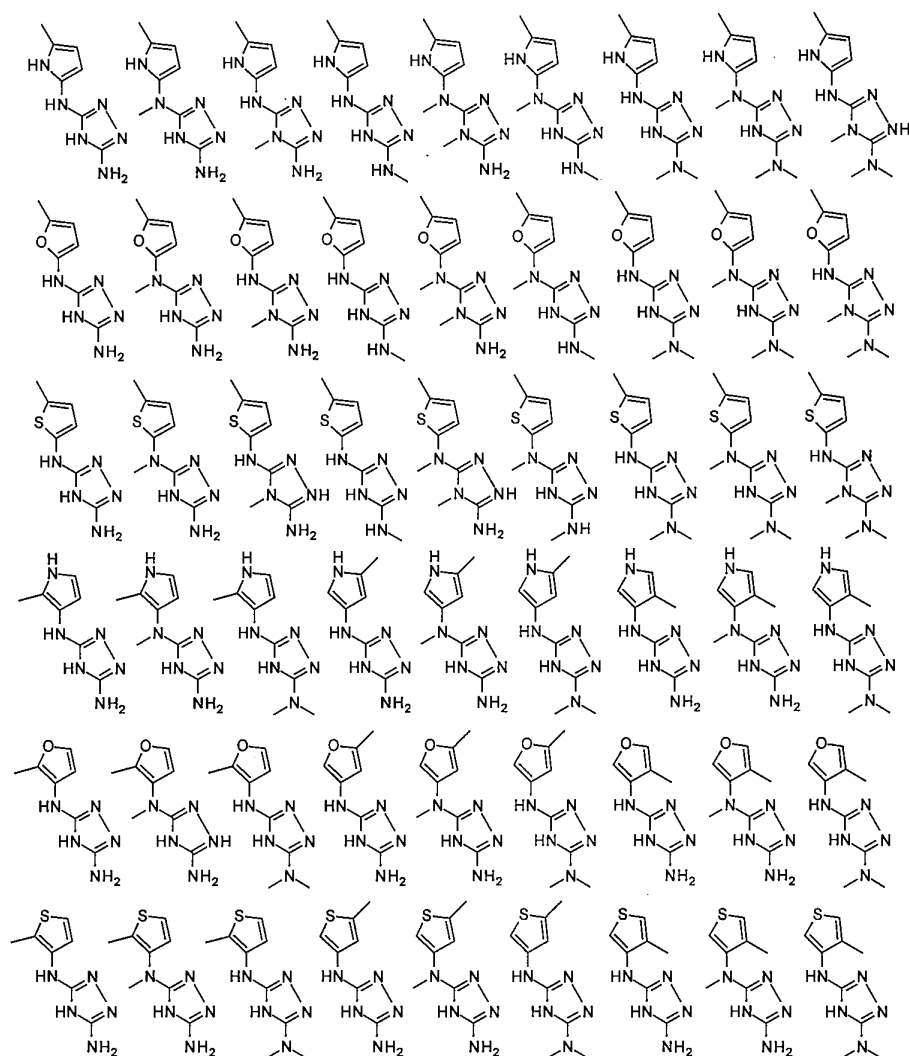


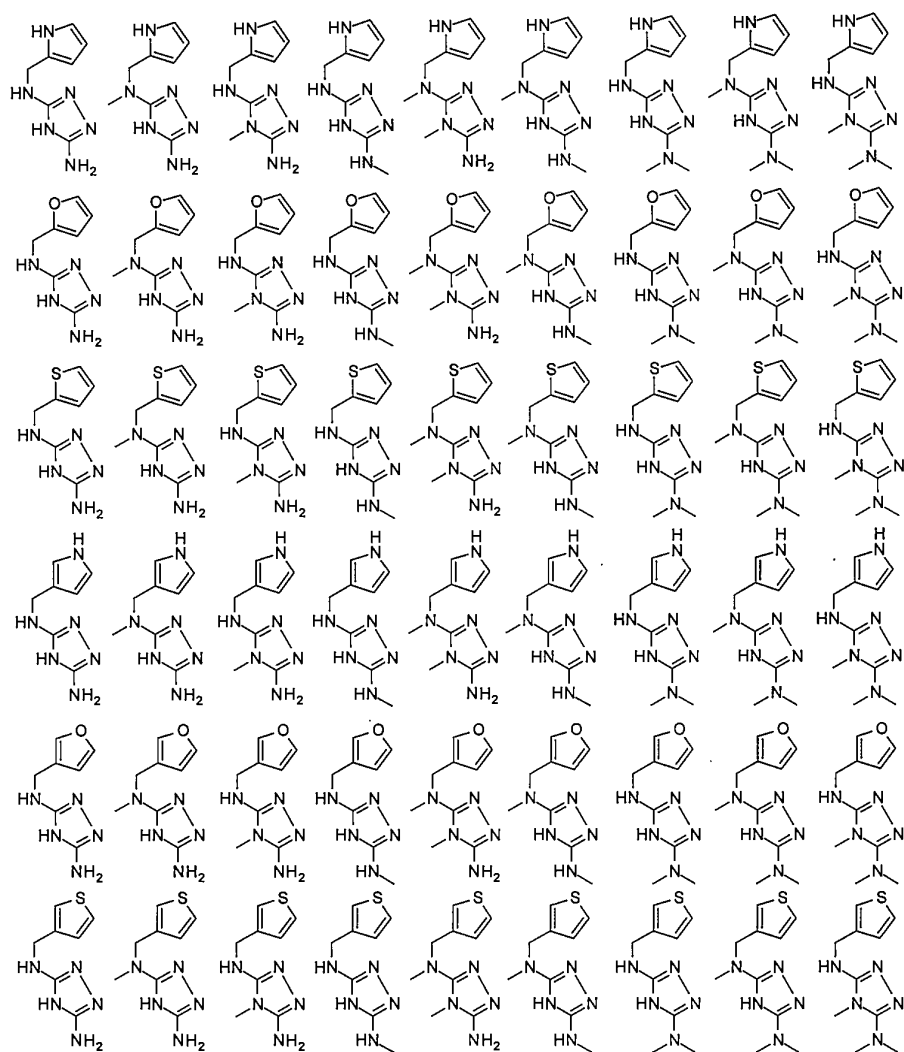


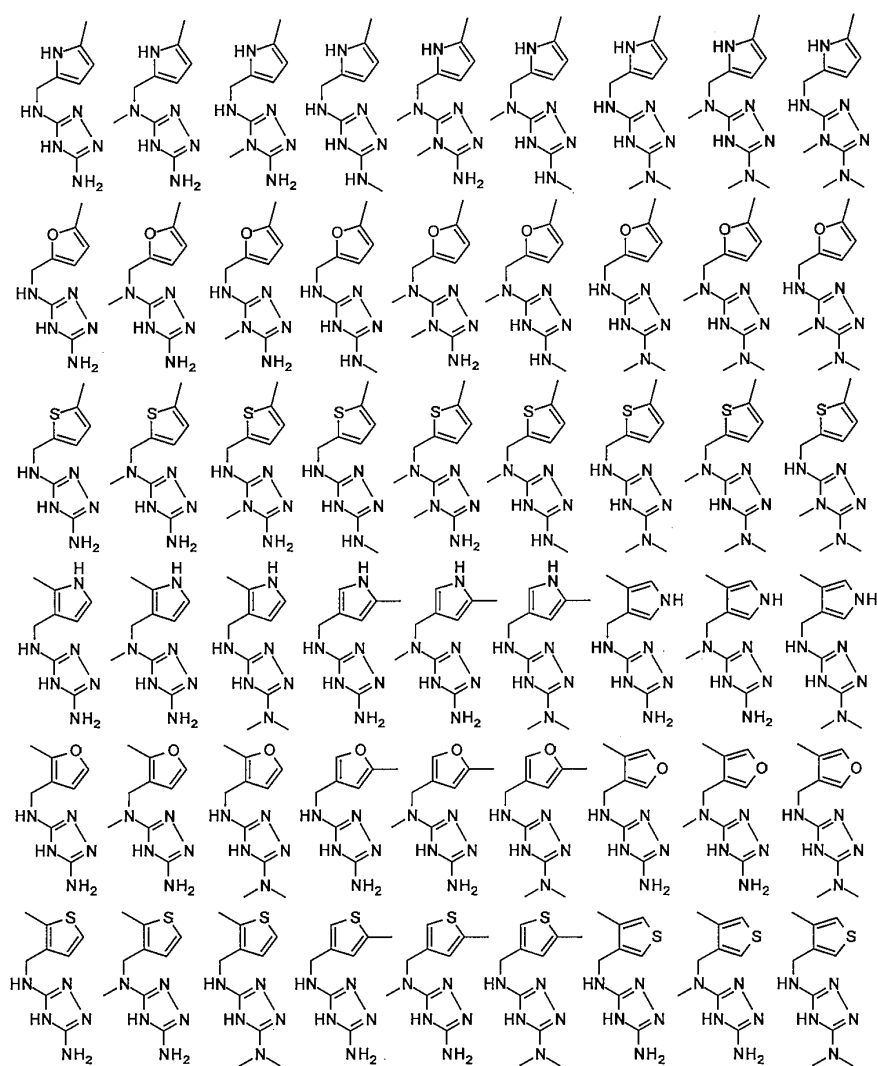


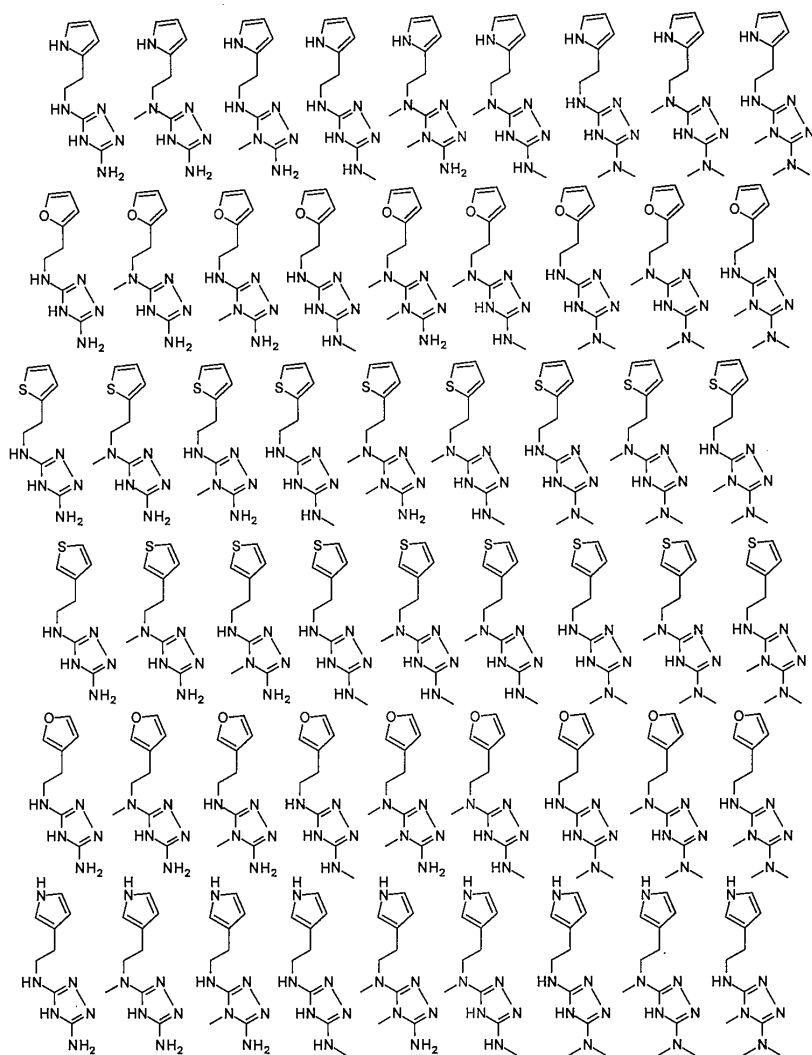


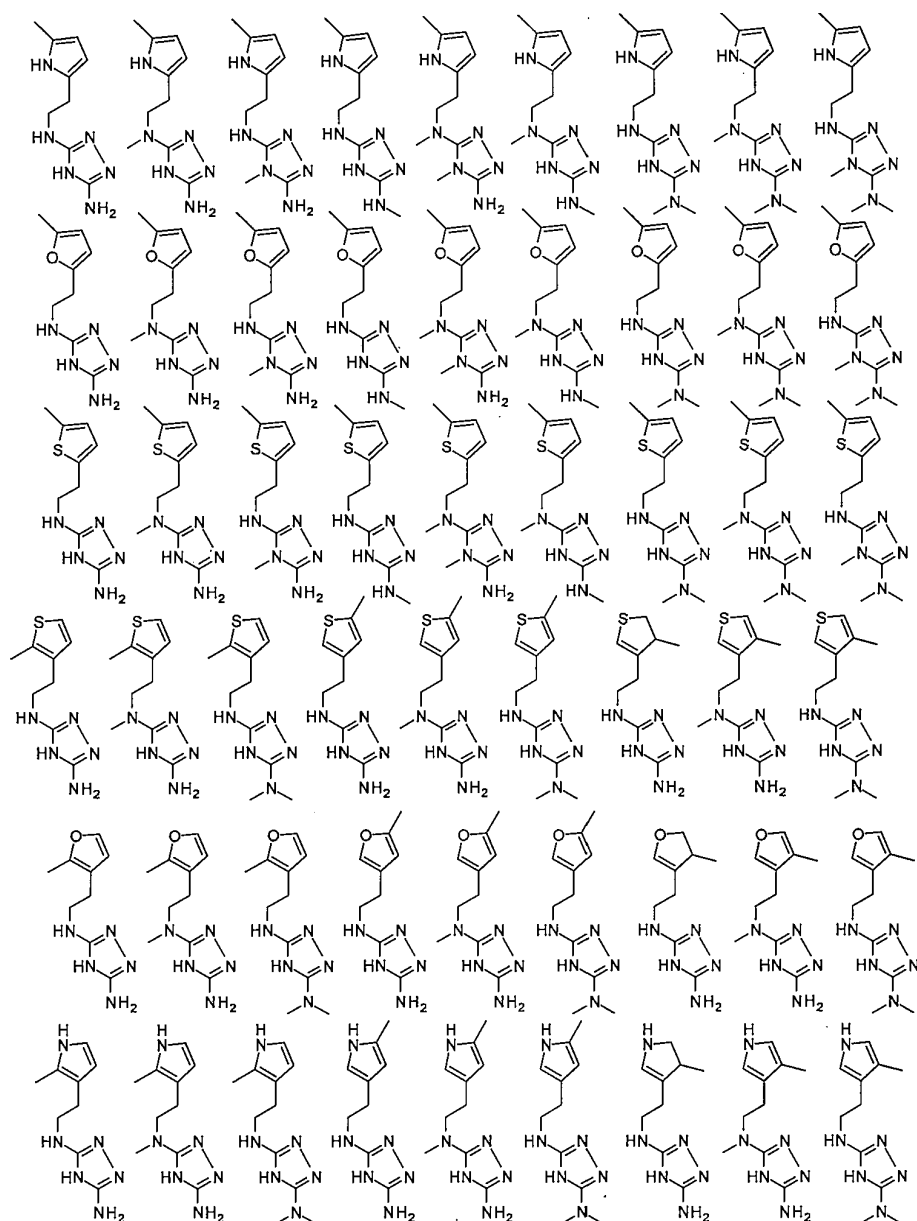


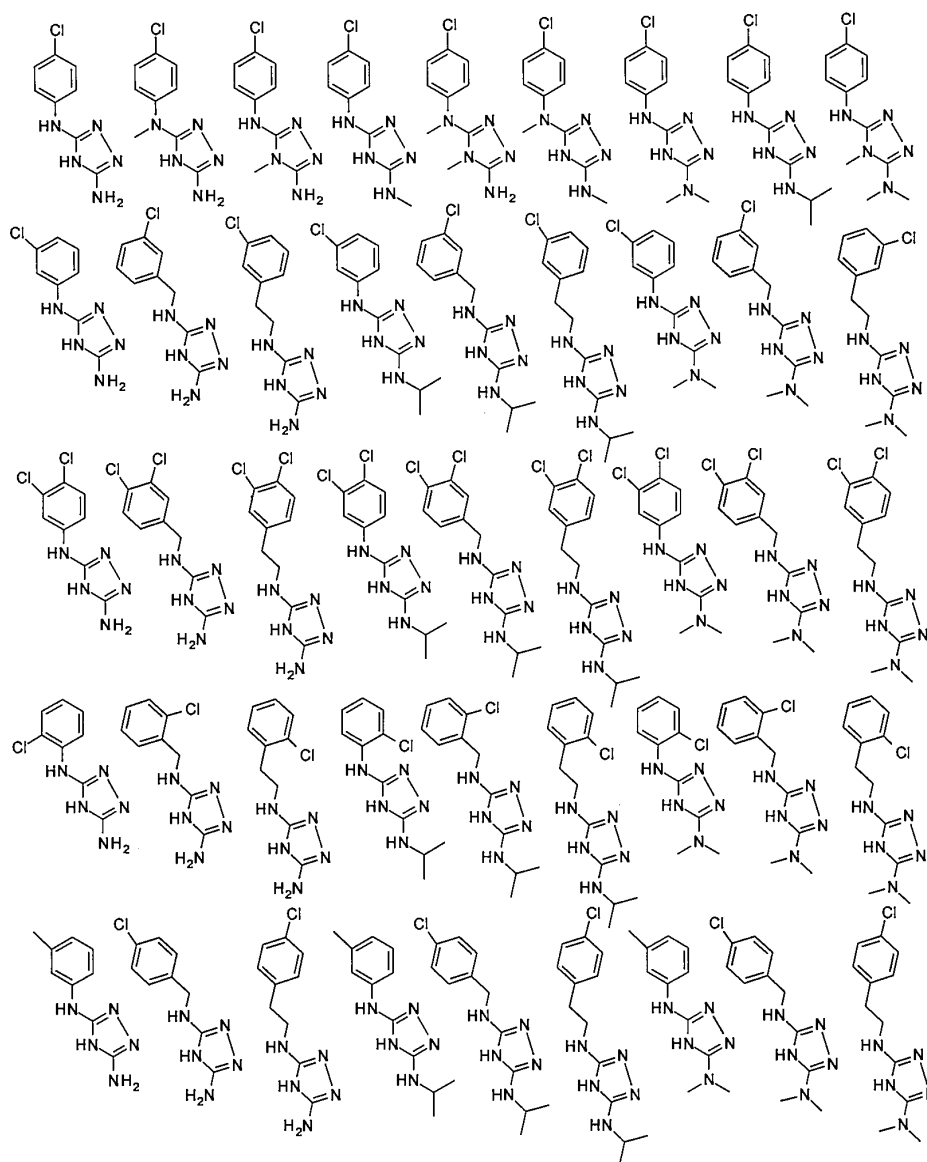




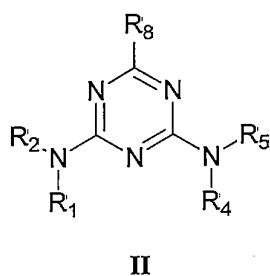








다른 구현예에서, 식 II의 트리아진 화합물은 본 개시내용의 조성물 및 방법과 관련하여 사용될 수 있다. 치환체 정의는, 달리 지적되지 않으면, 식 I과 관련하여 제공된 것과 동일하다.



여기서:

R_1, R_2, R_4 , 및 R_5 는 하기:

 $\text{H}, \text{OH},$

0-Rx (여기서 Rx는 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아실, 에스테르, 티오에스테르임);

임의로 치환된 알킬 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C₁ 내지 C₁₂ 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬); 사이클로알킬 (예를 들면, C₃ 내지 C₇ 사이클로알

킬); 알킬사이클로알킬 (예를 들면, C_4 내지 C_{12} 알킬사이클로알킬); 헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클은 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C_2 내지 C_6 헤테로사이클로알킬을 포함함); 알킬헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클이 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C_3 내지 C_{11} 알킬헤테로사이클로알킬을 포함하고, 여기서 N이 헤테로 사이클릭 고리에서 존재할 때, 상기 질소 원자는 아마이드, 카바메이트 또는 우레아의 형태일 수 있음); 임의로 치환된 알케닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬로 임의로 치환된 C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 분지된 사슬 알케닐); 임의로 치환된 알키닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬로 임의로 치환된 C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 분지된 사슬 알키닐);

임의로 치환된 아릴 (예를 들면, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸); 임의로 치환된 알킬아릴 (예를 들면, 알킬페닐, 알킬치환된 페닐, 알킬나프틸, 알킬치환된 나프틸); 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들면, 모두가 임의로 치환된 피리딜, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴); 임의로 치환된 알킬헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R_1 및 R_2 는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 3 내지 8 원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

또는 R_4 및 R_5 는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 그룹 아지리딘, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 및 피페리디닐로부터 선택된 고리를 형성할 수 있고;

R_8 은 하기로부터 선택된다:

H; 임의로 치환된 알키닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 헤테로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬로 임의로 치환된 C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 분지된 사슬 알키닐); 사이클로알킬 (예를 들면, C_3 내지 C_7 사이클로알킬); 알킬사이클로알킬 (예를 들면, C_4 내지 C_{12} 알킬사이클로알킬); 헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클이 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C_2 내지 C_6 헤테로사이클로알킬을 포함함); 알킬헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클이 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C_3 내지 C_{11} 알킬헤테로사이클로알킬을 포함하고 여기서 N이 헤테로사이클릭 고리에서 존재할 때, 상기 질소 원자는 아마이드, 카바메이트 또는 우레아의 형태일 수 있음); 임의로 치환된 아릴 (예를 들면, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸); 임의로 치환된 알킬아릴 (예를 들면, 알킬페닐, 알킬치환된 페닐, 알킬나프틸, 알킬치환된 나프틸); 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들면, 모두가 임의로 치환된 피리딜, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴); 임의로 치환된 알킬헤테로아릴; 및 $-NR_aR_b$

여기서 R_a 및 R_b 는 하기로부터 독립적으로 선택된다:

H; 임의로 치환된 알킬 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬로 임의로 치환된 C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬); 임의로 치환된 알케닐 (산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬로 임의로 치환된 C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 분지된 사슬 알케닐); 임의로 치환된 알키닐 (산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬로 임의로 치환된 C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 분지된 사슬 알키닐); 사이클로알킬 (예를 들면, C_3 내지 C_7 사이클로알킬); 알킬사이클로알킬 (예를 들면, C_4 내지 C_{12} 알킬사이클로알킬); 헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클이 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C_2 내지 C_6 헤테로사이클로알킬을 포함함); 알킬헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클이 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C_3 내지 C_{11} 알킬헤테로사이클로알킬을 포함하고, 여기서 N이 헤테로사이클릭 고리에서 존재할 때, 상기 질소 원자는 아마이드, 카바메이트 또는 우레아의 형태일 수 있음); 임의로 치환된 아릴 (예를 들면, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸), 임의로 치환된 알킬아릴 (예를 들면, 알킬페닐, 알킬치환된 페닐, 알킬나프틸, 알킬치환된 나프틸), 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들

면, 모두가 임의로 치환된 피리딜, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴), 및 임의로 치환된 알킬헤테로아릴.

어떤 구현예에서, O-Rx는 하기로부터 선택될 수 있다: O-C₁ 내지 C₈ 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬; O-C₃ 내지 C₇ 사이클로알킬; O-C₄ 내지 C₈ 알킬사이클로알킬; O-아실; O-에스테르; 및 O-티오에스테르.

다른 구현예에서, 임의의 치환은 예를 들면, OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬을 포함할 수 있다. 게다가, 알킬, 알케닐, 알키닐, 등은 산소, 실리콘, 황, 등으로 치환되어 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 등을 형성할 수 있다.

어떤 구현예에서, R₈는 H; CH₃을 포함하는 저급 알킬; NH₂; NHCH₃, N(CH₃)₂을 포함하는 NH-알킬, N(알킬)₂로부터 선택될 수 있다. 어떤 측면에서, 원한다면 R₈의 이들 특정한 선택과 결합하여, 각각의 R₁, R₂, R₄, 및 R₅, 또는 R₂, R₄ 및 R₅, 또는 R₄ 및 R₅, 또는 R₅는 하기:

H, 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필;

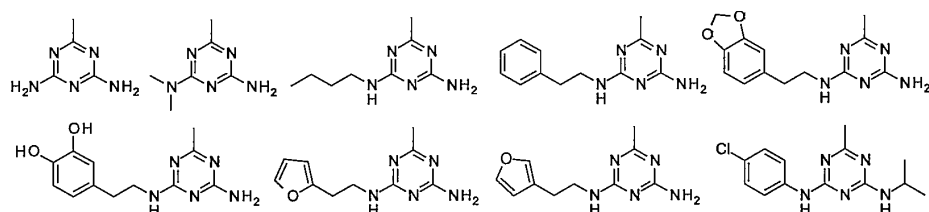
및 각각의 나머지 치환체 그룹: R₁ 또는 R₁ 및 R₂, 또는 R₁, R₂, 및 R₅, 각각은 하기로부터 독립적으로 선택된다:

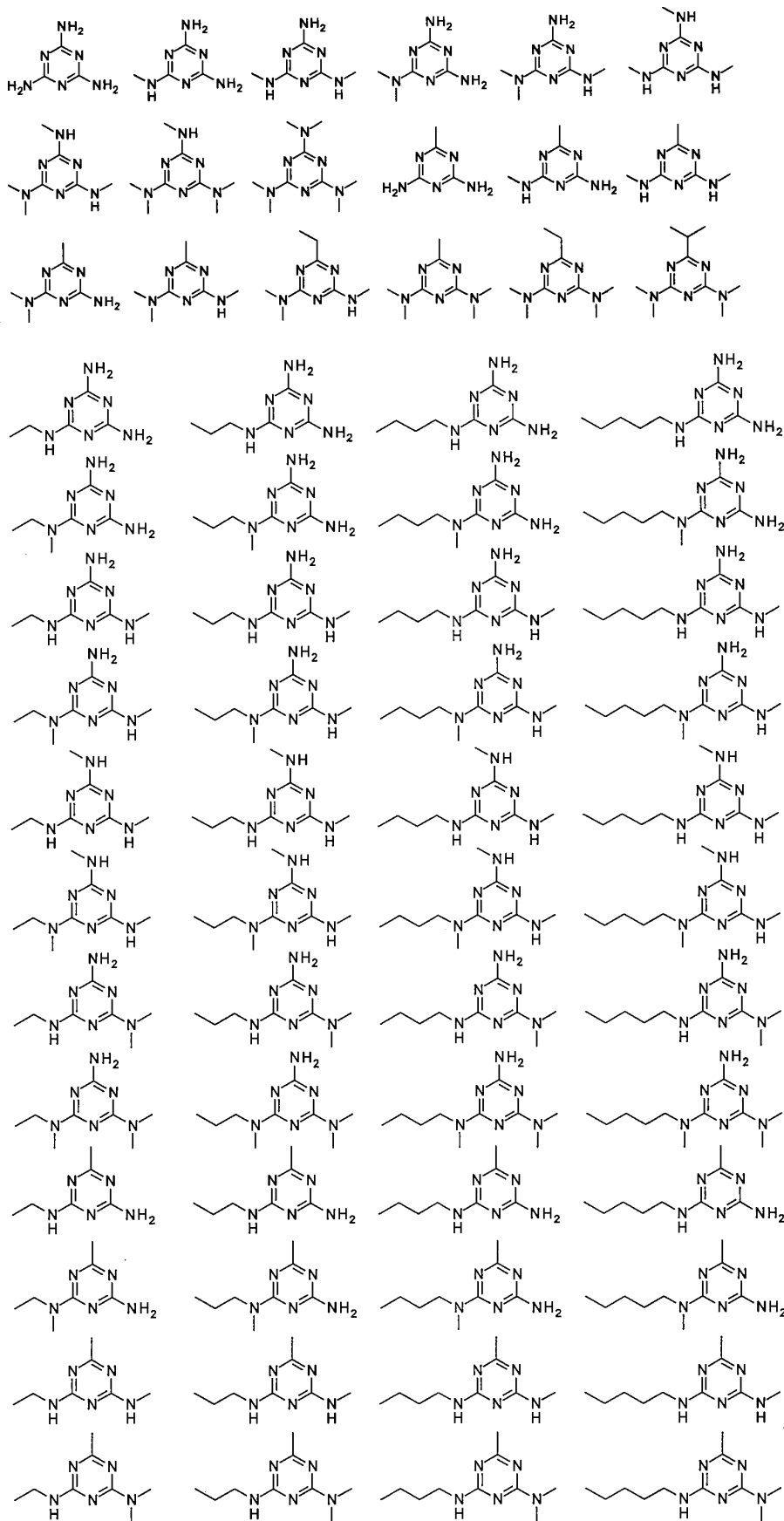
H; 임의로 치환된 알킬 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 헤테로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C₁ 내지 C₁₂ 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬); 임의로 치환된 알케닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 헤테로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C₁ 내지 C₁₂ 직쇄 또는 분지된 사슬 알케닐); 임의로 치환된 알키닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 헤테로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C₁ 내지 C₁₂ 직쇄 또는 분지된 사슬 알키닐); 사이클로알킬 (예를 들면, C₃ 내지 C₇ 사이클로알킬); 알킬사이클로알킬 (예를 들면, C₄ 내지 C₁₂ 알킬사이클로알킬); 헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클이 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C₂ 내지 C₆ 헤테로사이클로알킬을 포함함); 알킬헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클이 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C₃ 내지 C₁₁ 알킬헤테로사이클로알킬을 포함하고, 여기서 N이 헤테로사이클릭 고리에서 존재할 때, 상기 질소 원자는 아마이드, 카바메이트 또는 우레아의 형태일 수 있음); 아릴 (예를 들면, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸); 알킬아릴 (예를 들면, 알킬페닐, 알킬치환된 페닐, 알킬나프틸, 알킬치환된 나프틸); 헤테로아릴 (예를 들면, 모두가 임의로 치환된 피리딜, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴); 알킬헤테로아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고;

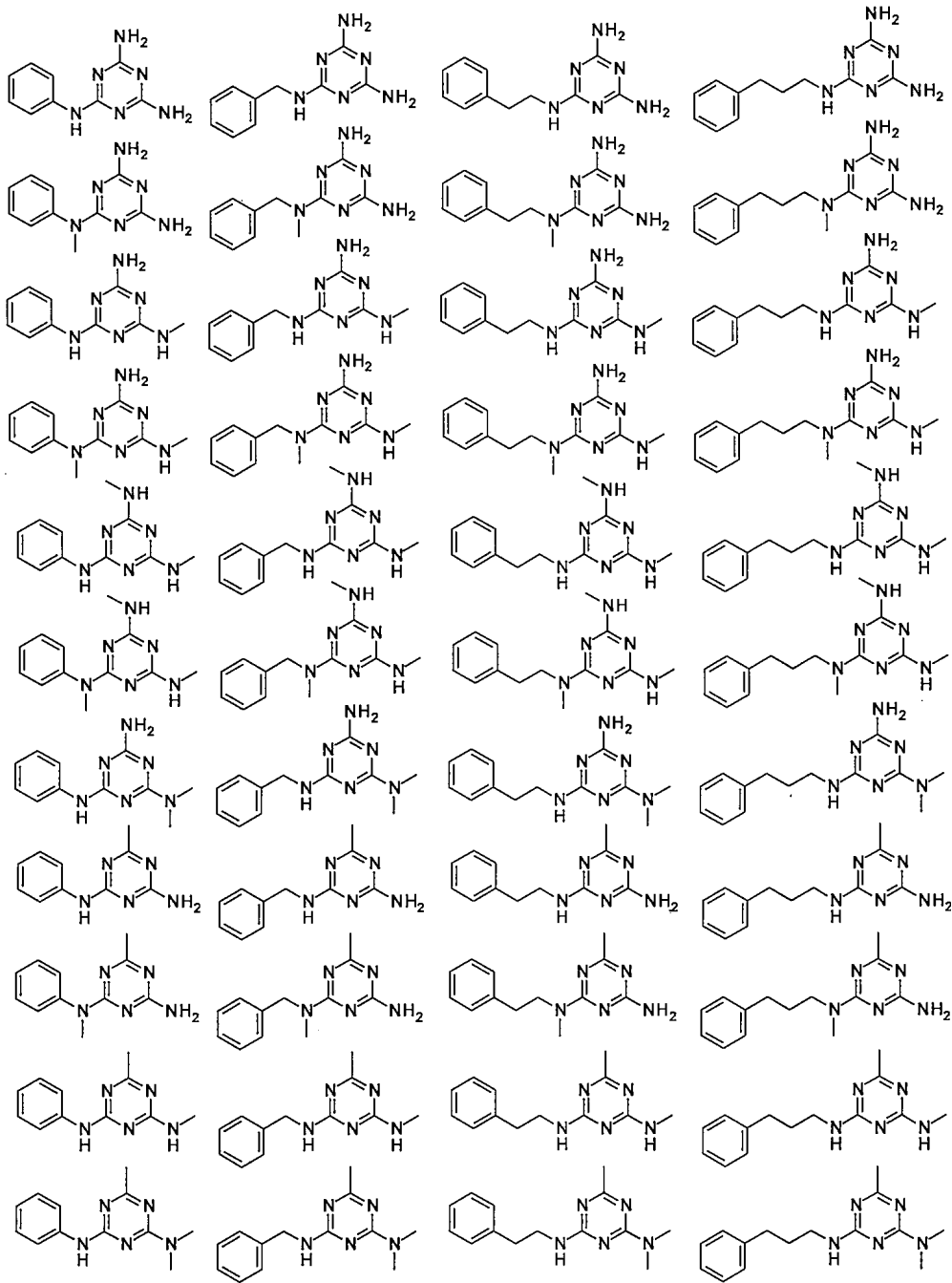
또는 R₁ 및 R₂는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 3 내지 8 원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

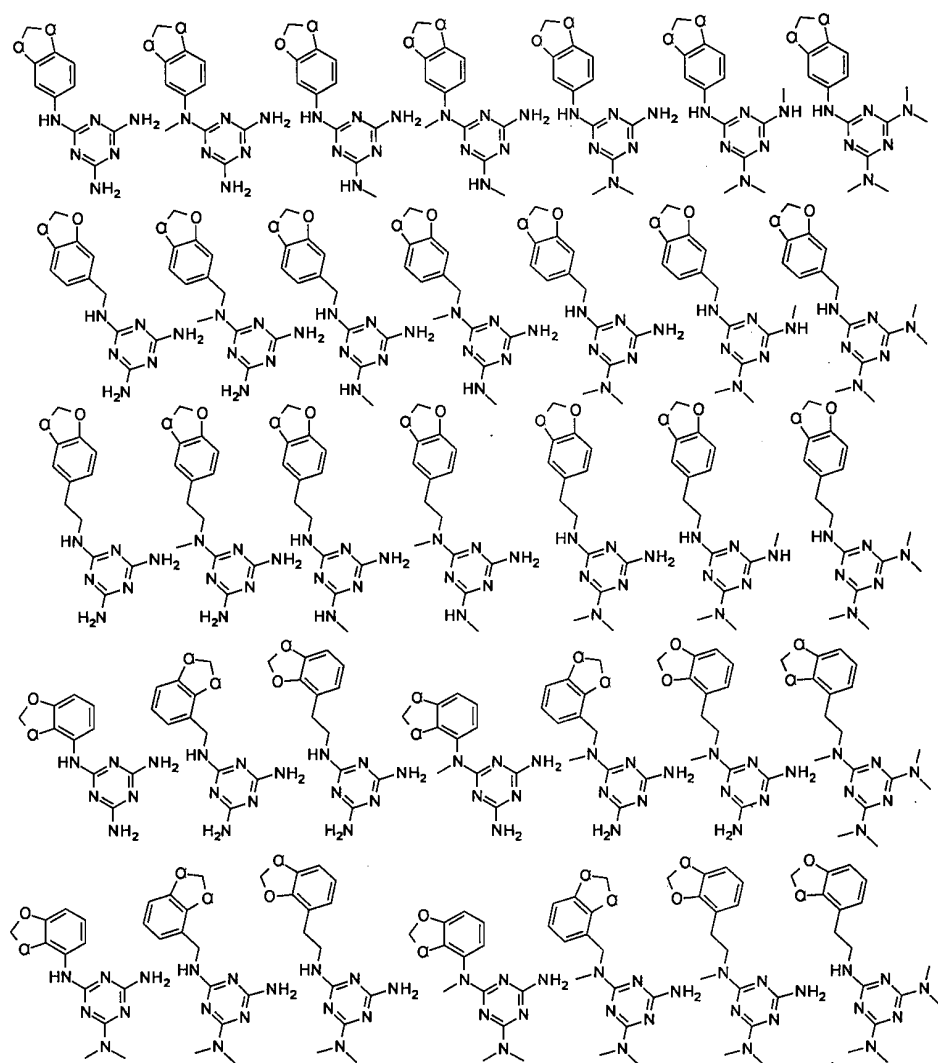
또는 R₄ 및 R₅는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 그룹 아지리딘, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 및 피페리딜로부터 선택된 고리를 형성할 수 있다.

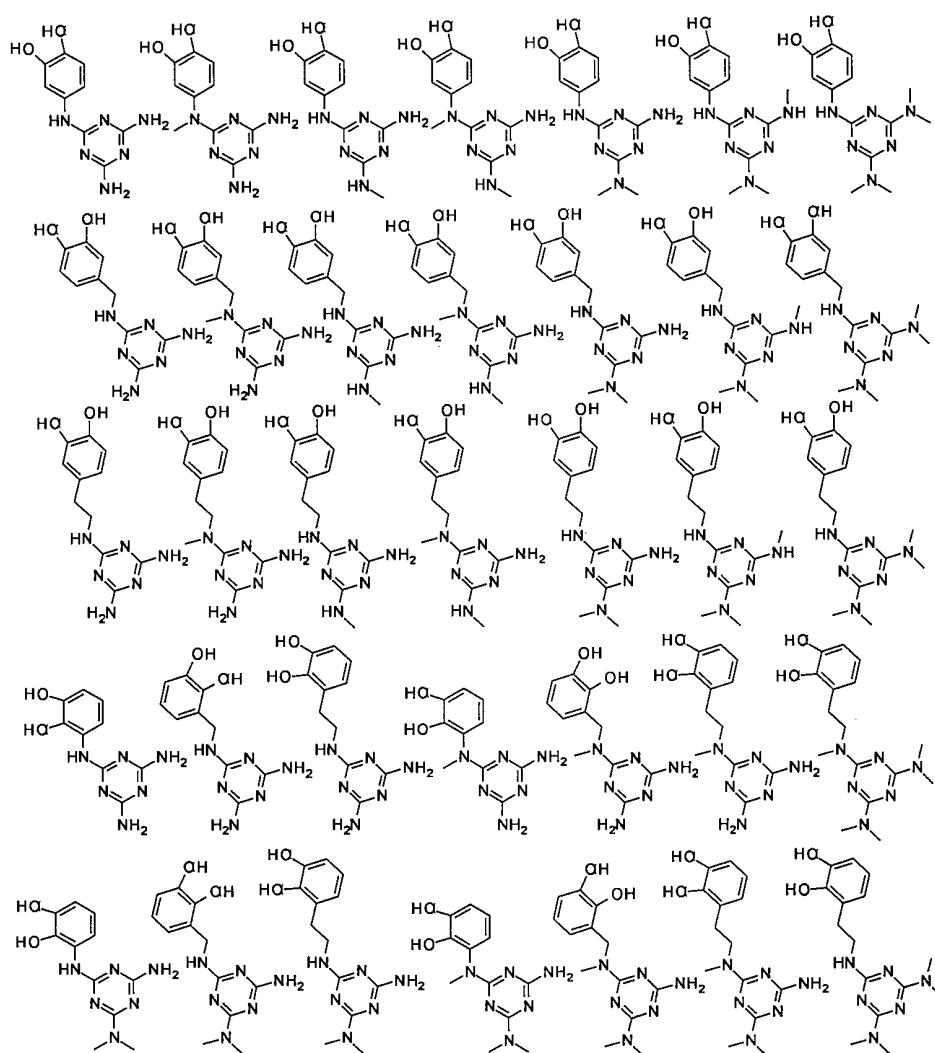
식 II의 R₁, R₂, R₄, R₅, 및 R₈의 예시적인 화합물 및 치환체는 이하에서 보여진다. 그러나, R₁, R₂, R₄, R₅, 및 R₈의 치환체의 선택의 추가 조합이 구상된다.

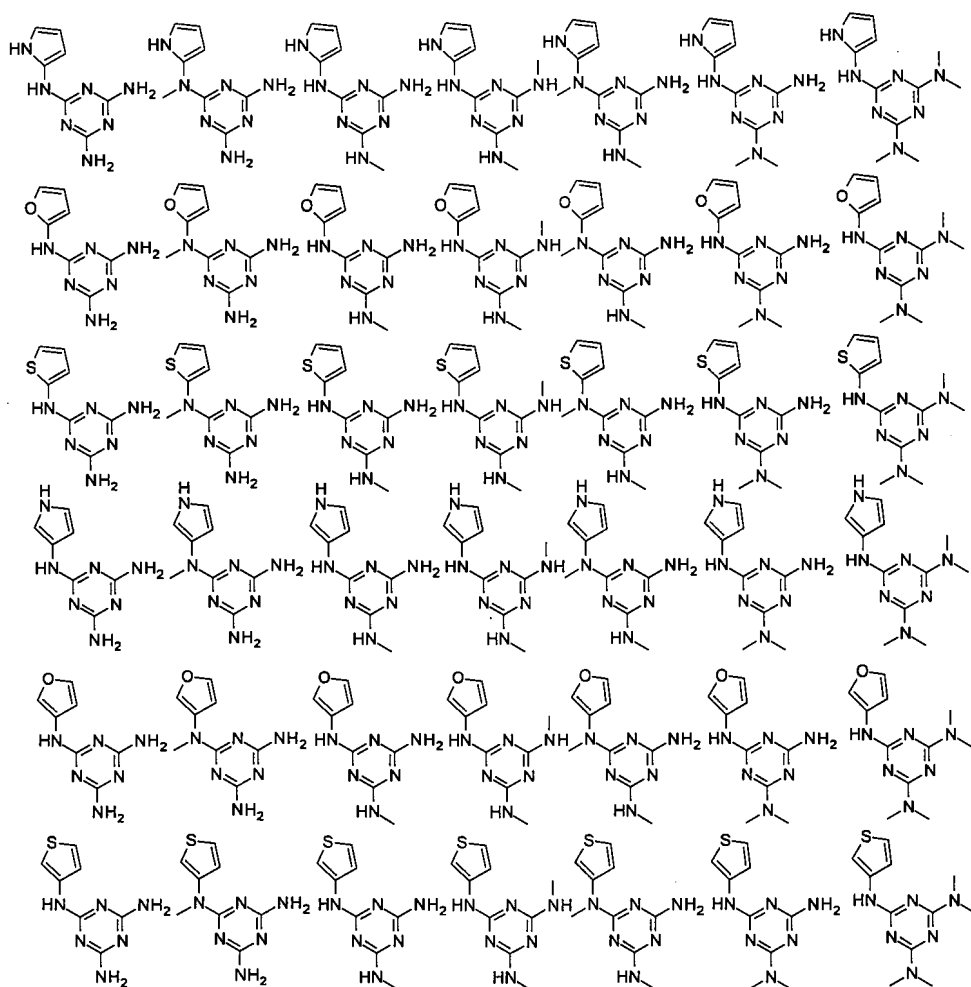


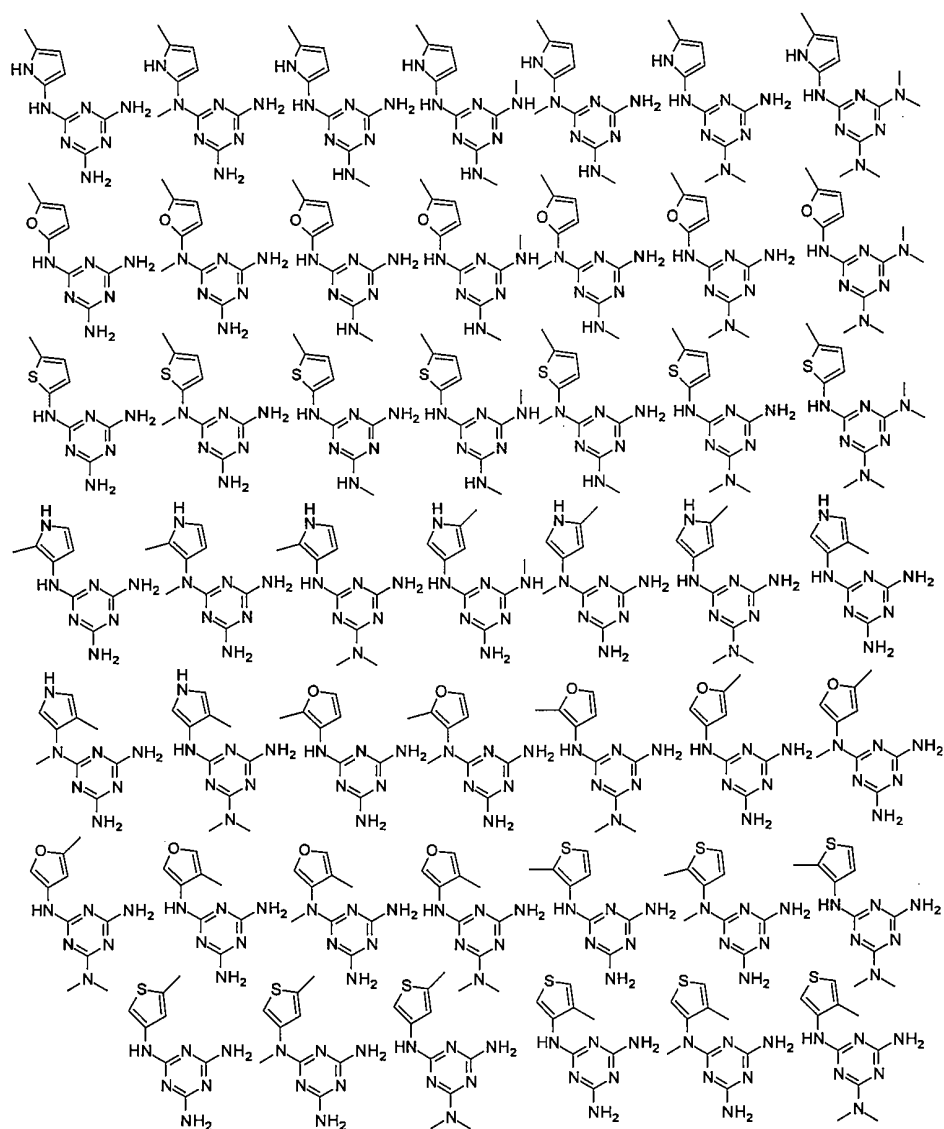


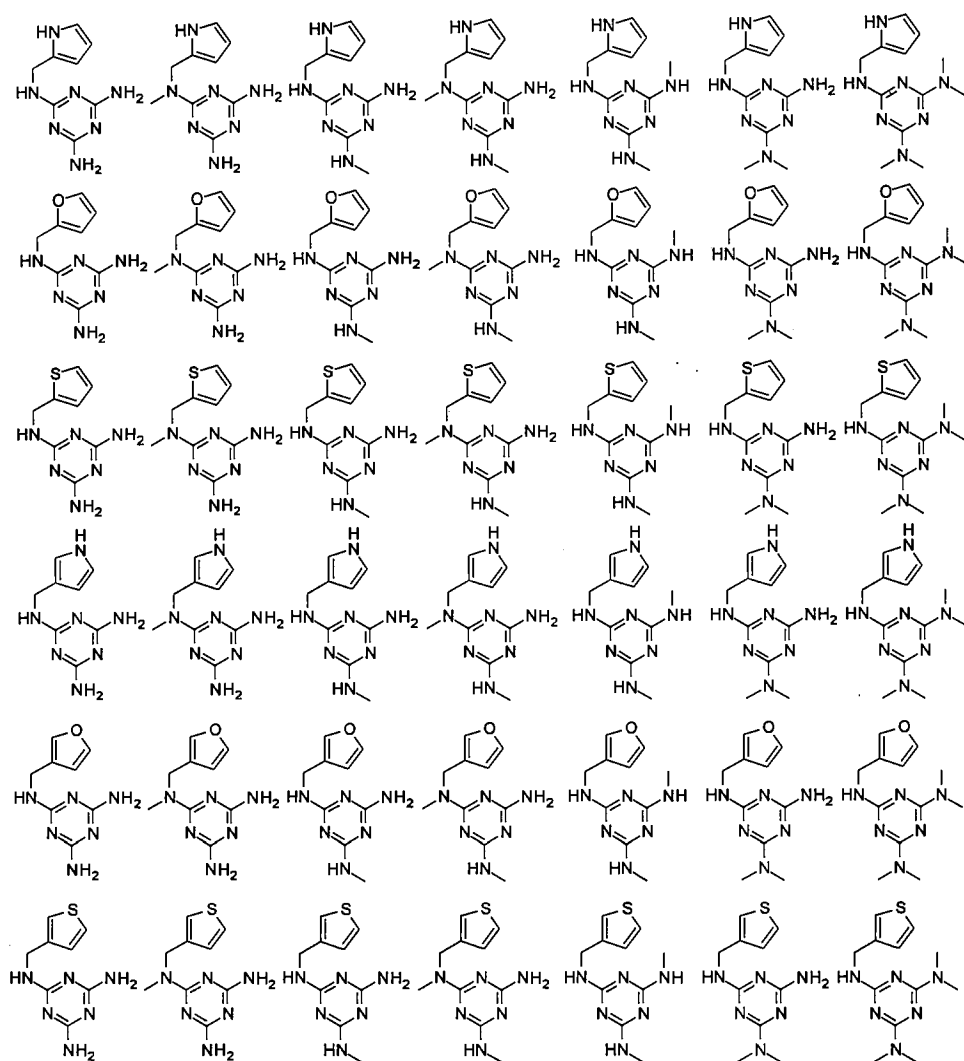


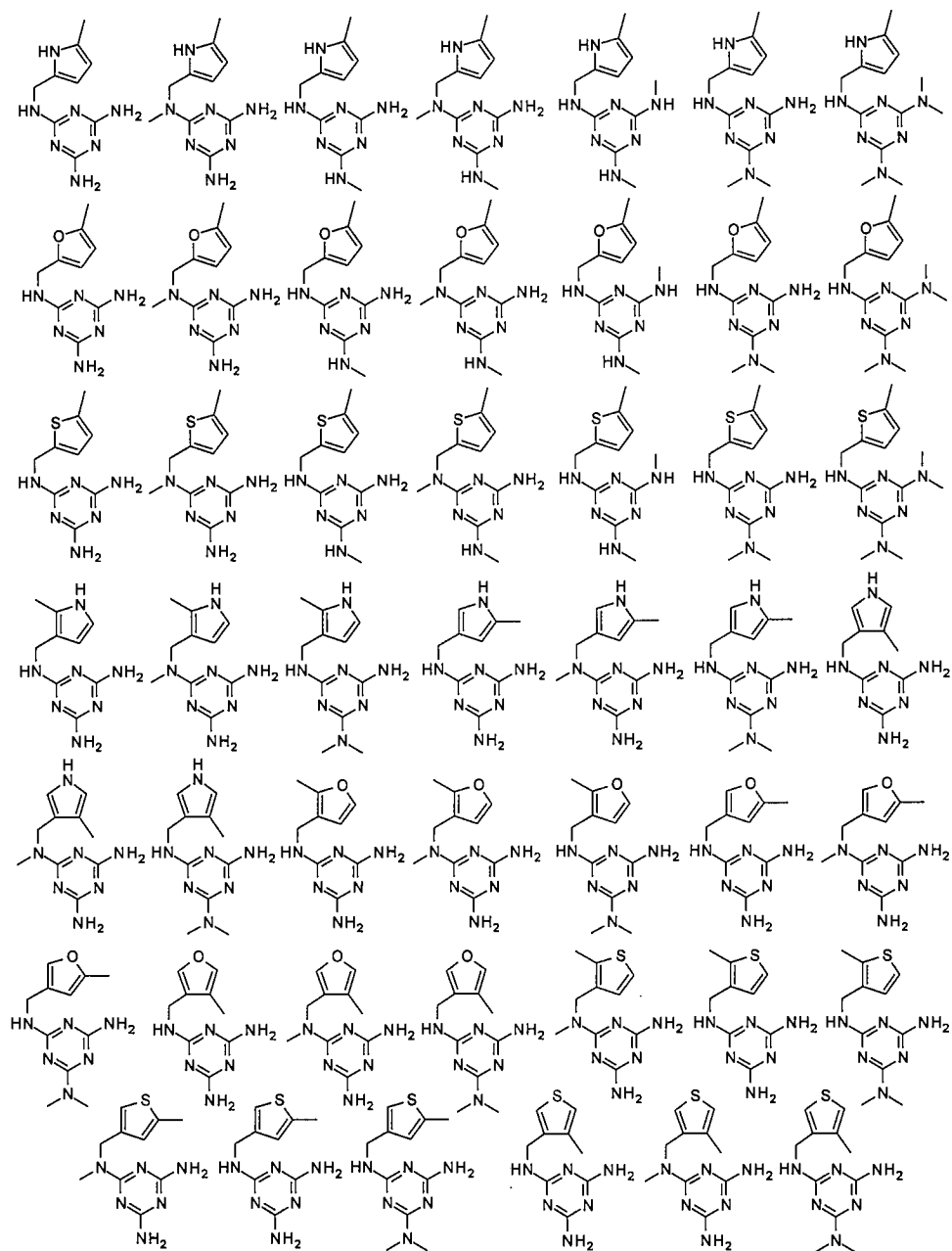


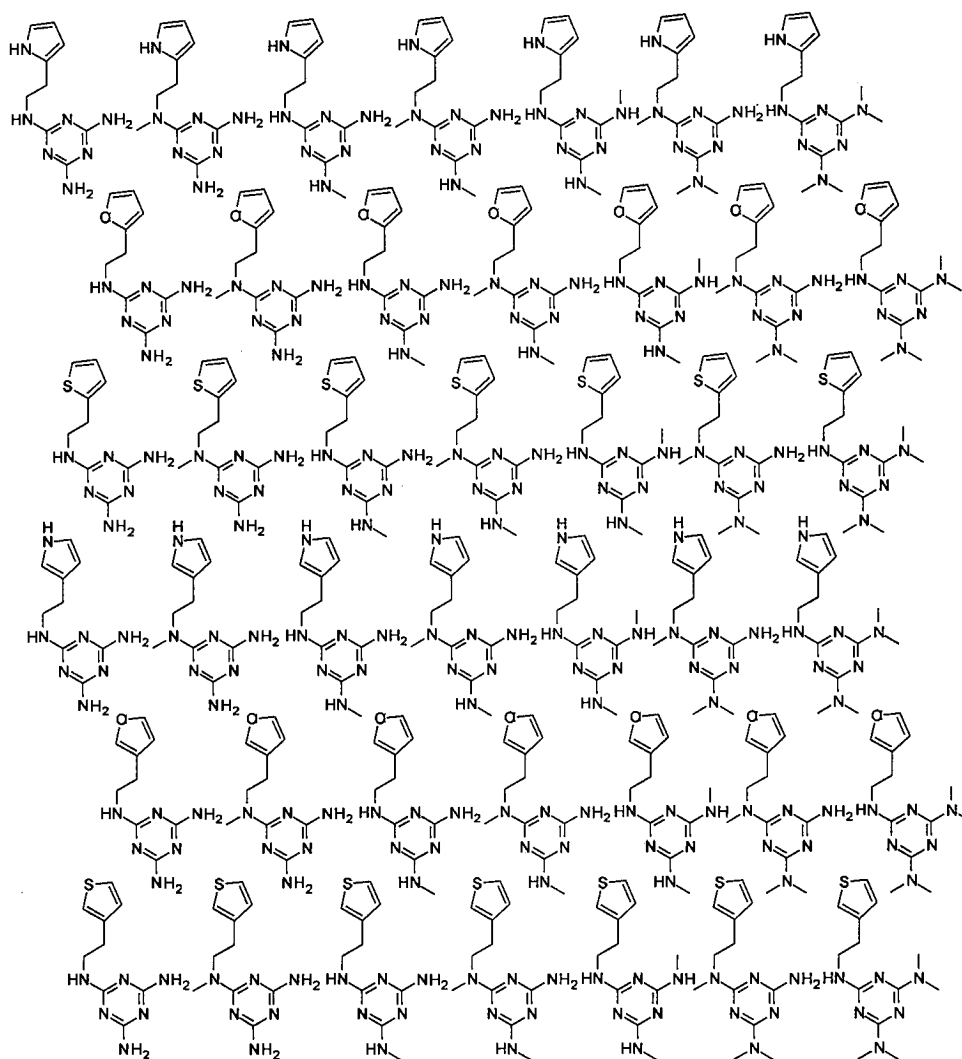


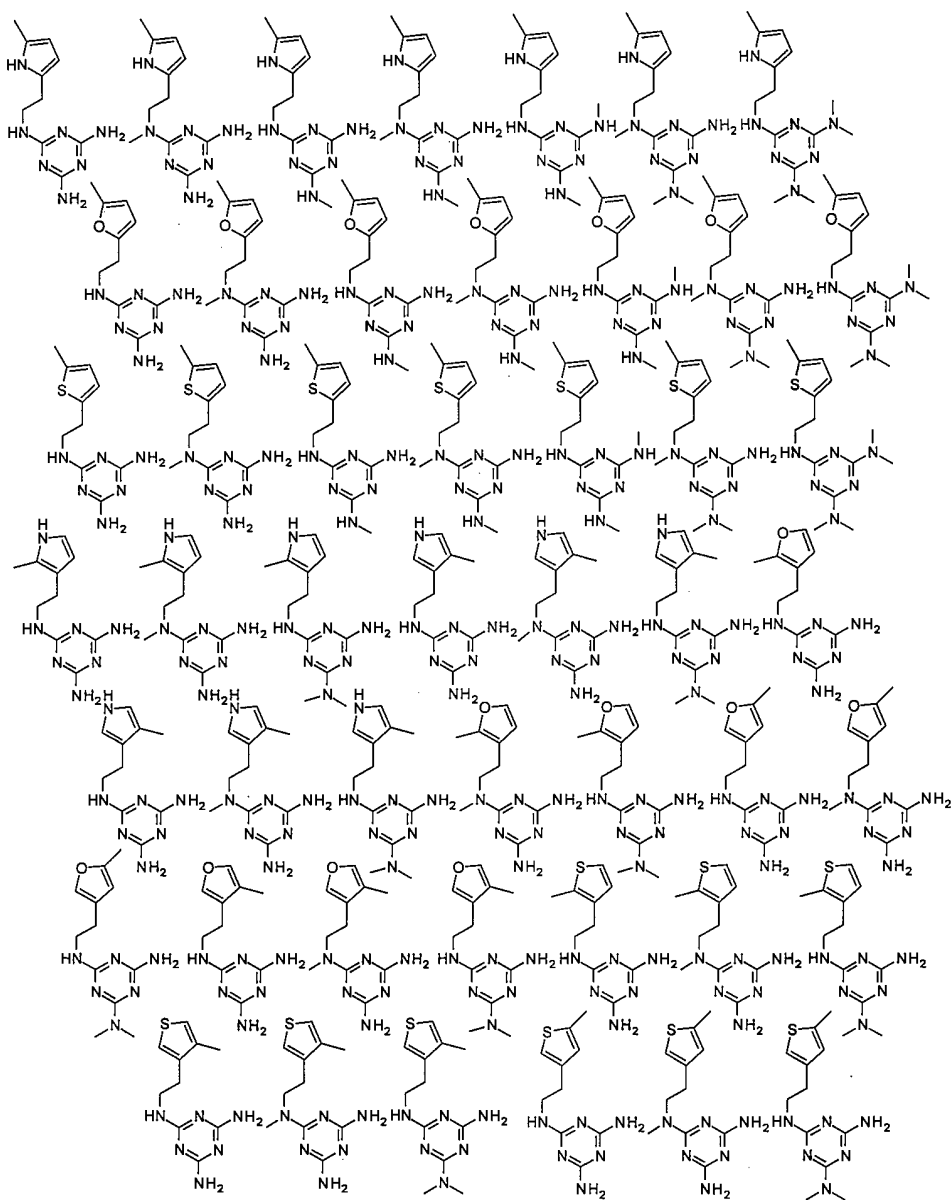


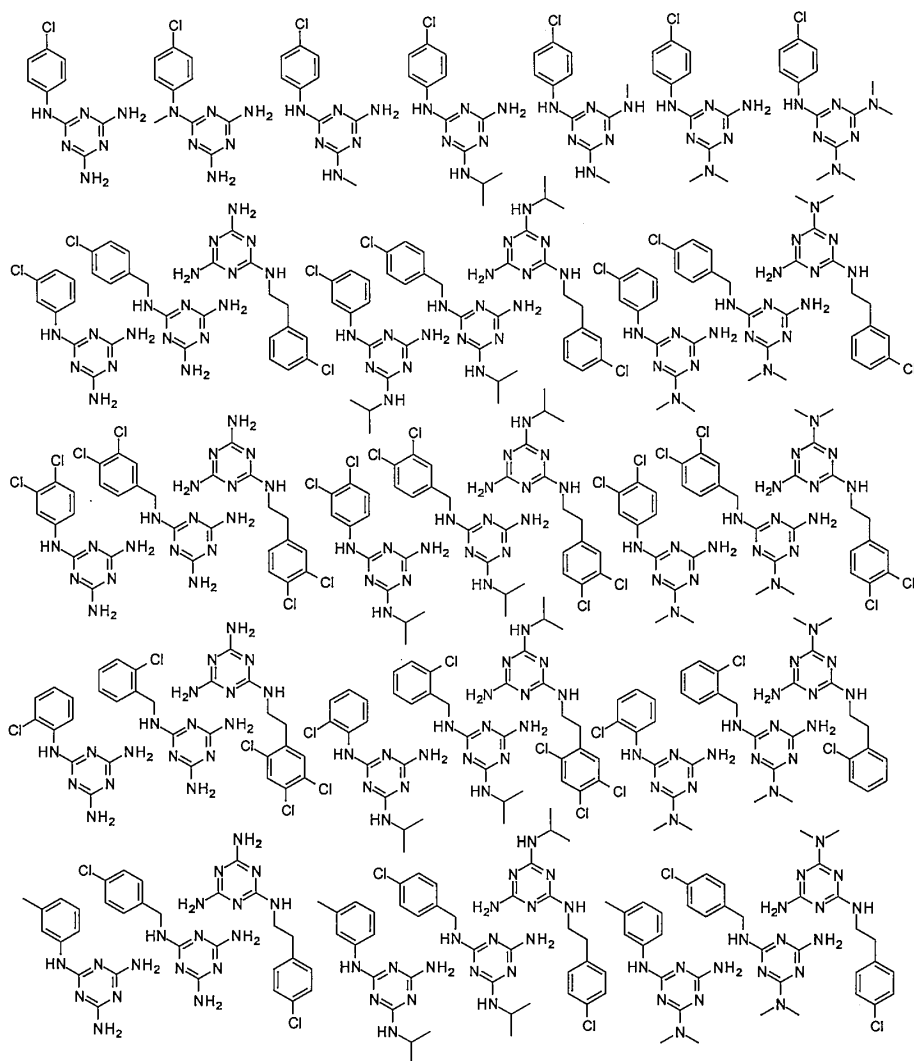




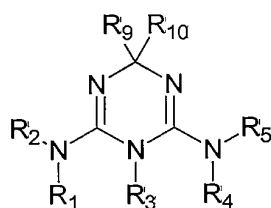








다른 구현예에서, 식 III의 디하이드로트리아진 화합물은 본 개시내용의 조성물 및 방법과 관련하여 사용될 수 있다. 치환체 정의는, 달리 지적되지 않으면, 식 I과 관련하여 제공된 것과 동일하다.



III

여기서:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₉, 및 R₁₀는 하기:

H, OH,

O-R_x (여기서 R_x는 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아실, 에스테르, 티오에스테르임);

임의로 치환된 알킬 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C₁ 내지 C₁₂ 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬); 사이클로알킬 (예를 들면, C₃ 내지 C₇ 사이클로알킬); 알킬사이클로알킬 (예를 들면, C₄ 내지 C₁₂ 알킬사이클로알킬); 헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클은 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C₂ 내지 C₆ 헤테로사이클

로알킬을 포함함); 알킬헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클이 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C₃ 내지 C₁₁ 알킬헤테로사이클로알킬을 포함하고, 여기서 N이 헤테로 사이클릭 고리에서 존재할 때, 상기 질소 원자는 아마이드, 카바메이트 또는 우레아의 형태일 수 있음); 임의로 치환된 알케닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C₁ 내지 C₁₂ 직쇄 또는 분지된 사슬 알케닐); 임의로 치환된 알키닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C₁ 내지 C₁₂ 직쇄 또는 분지된 사슬 알키닐);

임의로 치환된 아릴 (예를 들면, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸); 임의로 치환된 알킬아릴 (예를 들면, 알킬페닐, 알킬치환된 페닐, 알킬나프틸, 알킬치환된 나프틸); 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들면, 모두가 임의로 치환된 피리딜, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴); 임의로 치환된 알킬헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R₁ 및 R₂는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 3 내지 8 원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

또는 R₄ 및 R₅는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 그룹 아지리딘, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 및 피페리디닐로부터 선택된 고리를 형성할 수 있다.

어떤 구현예에서, O-Rx는 하기로부터 선택될 수 있다: O-C₁ 내지 C₈ 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬; O-C₃ 내지 C₇ 사이클로알킬; O-C₄ 내지 C₈ 알킬사이클로알킬; O-아실; O-에스테르; 및 O-티오에스테르.

다른 구현예에서, 임의의 치환은 예를 들면, OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬을 포함할 수 있다. 게다가, 알킬, 알케닐, 알키닐, 등은 산소, 실리콘, 황, 등으로 치환되어 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 등을 형성할 수 있다.

어떤 측면에서, 각각의 R₃ 또는 R₃, R₄, R₅, 및 R₁₀, 또는 R₃, R₄, R₅, R₉ 및 R₁₀, 또는 R₂, R₃, R₄, R₅, R₉ 및 R₁₀는 하기:

H, 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필로부터 독립적으로 선택될 수 있고;

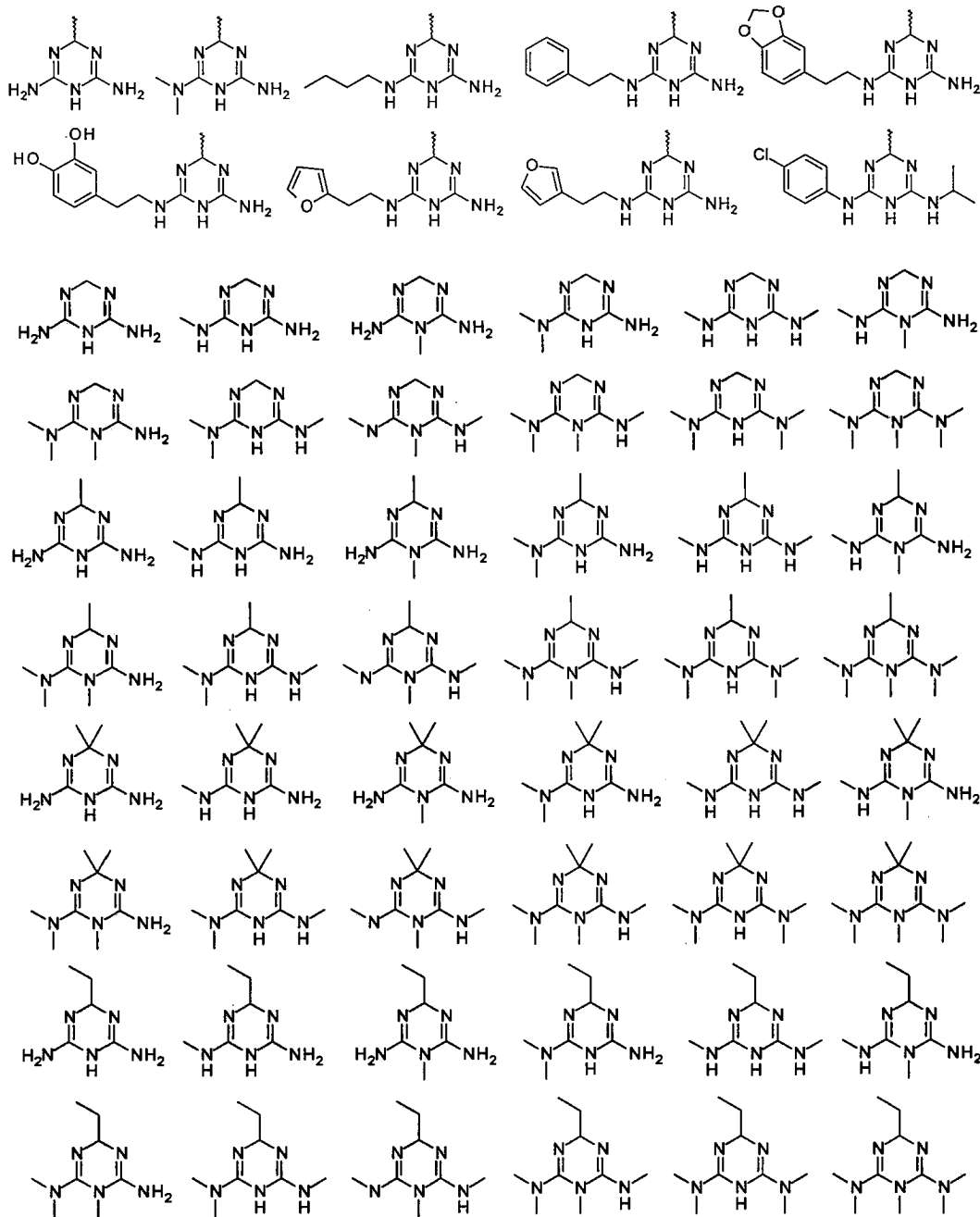
각각의 나머지 치환체 그룹: R₁, R₂, R₄, R₅, R₉, 및 R₁₀, 또는 R₁, R₂, 및 R₉, 또는 R₁ 및 R₂, 또는 R₁, 각각은 하기:

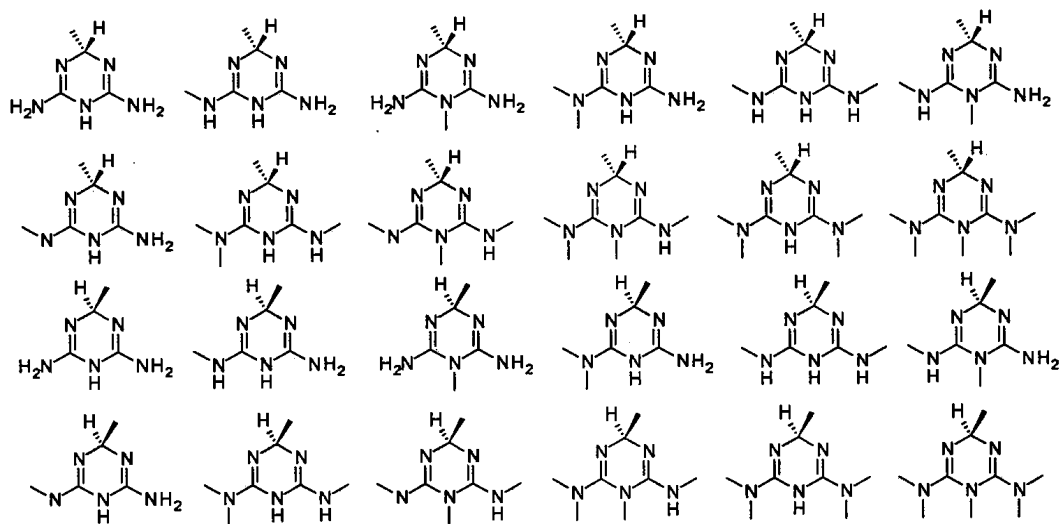
H; 임의로 치환된 알킬 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 헤테로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C₁ 내지 C₁₂ 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬); 임의로 치환된 알케닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 헤테로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C₁ 내지 C₁₂ 직쇄 또는 분지된 사슬 알케닐); 임의로 치환된 알키닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 헤테로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C₁ 내지 C₁₂ 직쇄 또는 분지된 사슬 알키닐); 사이클로알킬 (예를 들면, C₃ 내지 C₇ 사이클로알킬); 알킬사이클로알킬 (예를 들면, C₄ 내지 C₁₂ 알킬사이클로알킬); 헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클이 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C₂ 내지 C₆ 헤테로사이클로알킬을 포함함); 알킬헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클이 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C₃ 내지 C₁₁ 알킬헤테로사이클로알킬을 포함하고, 여기서 N이 헤테로사이클릭 고리에서 존재할 때, 상기 질소 원자는 아마이드, 카바메이트 또는 우레아의 형태일 수 있음); 아릴 (예를 들면, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸); 알킬아릴 (예를 들면, 알킬페닐, 알킬치환된 페닐, 알킬나프틸, 알킬치환된 나프틸); 헤테로아릴 (예를 들면, 모두가 임의로 치환된 피리딜, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴); 알킬헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

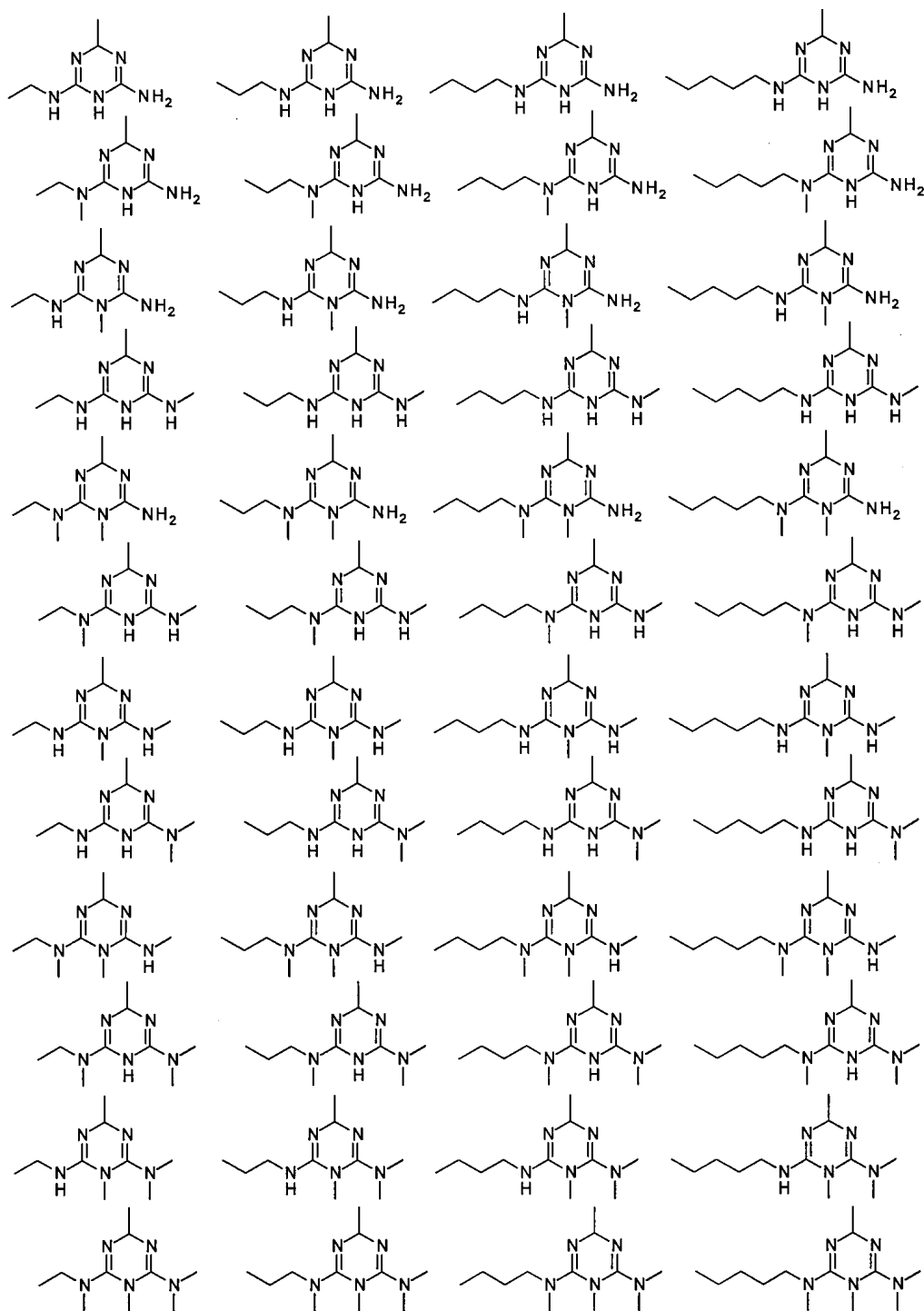
또는 R₁ 및 R₂는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 3 내지 8 원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

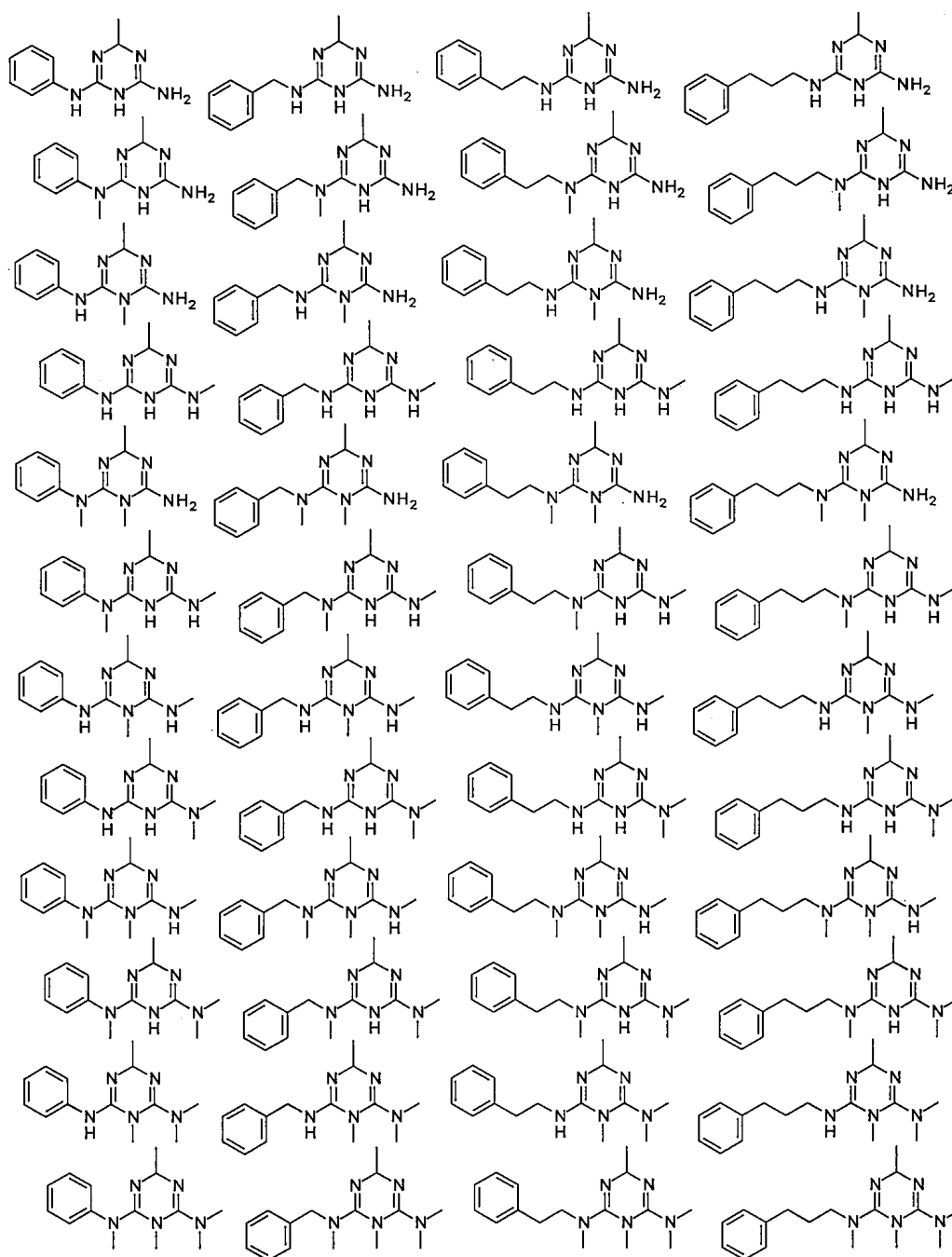
또는 R₄ 및 R₅는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 그룹 아지리딘, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 및 피페리딜로부터 선택된 고리를 형성할 수 있다.

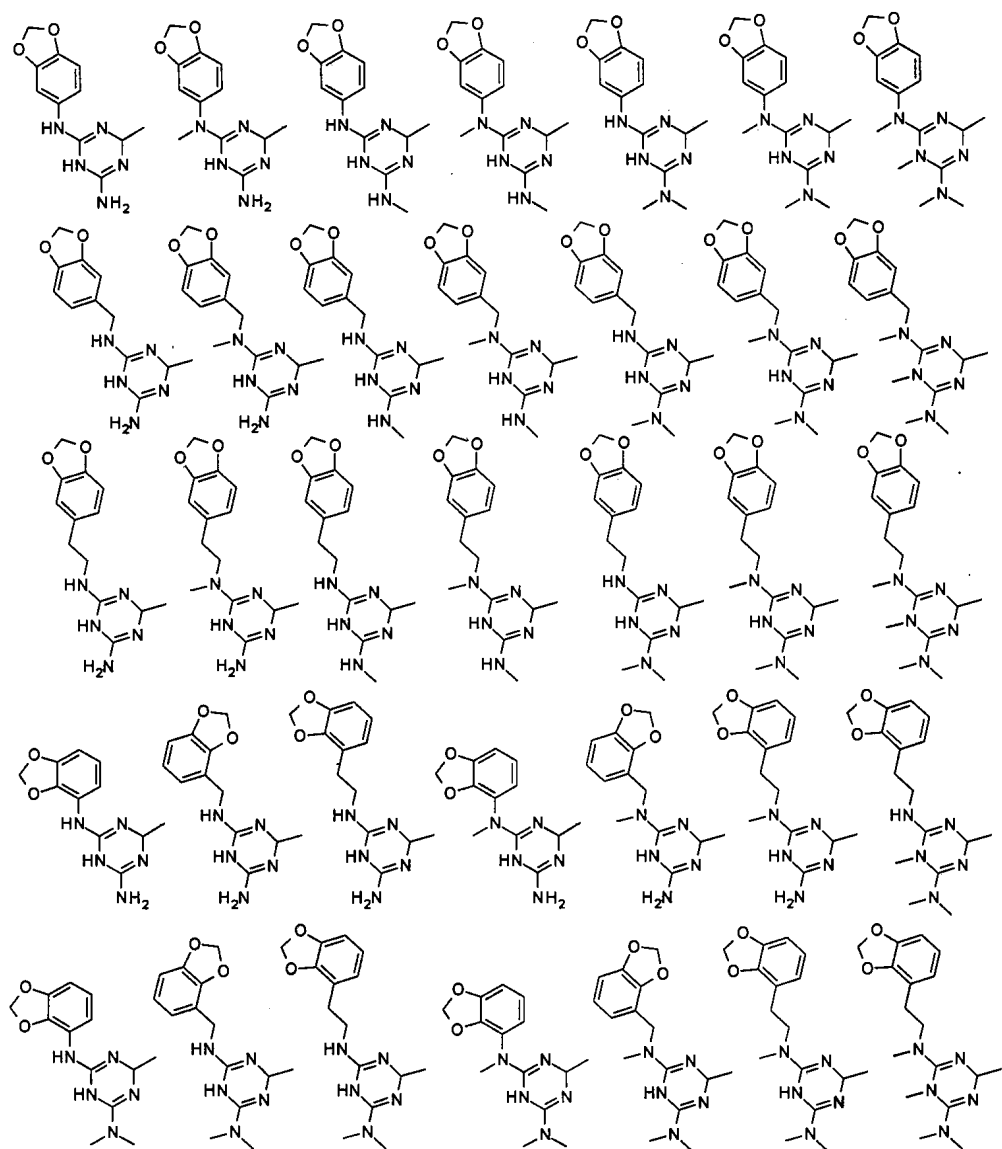
식 III의 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₉, 및 R₁₀의 예시적인 화합물 및 치환체는 이하에서 보여진다. 그러나, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₉, 및 R₁₀의 치환체의 선택의 추가 조합이 구상된다.

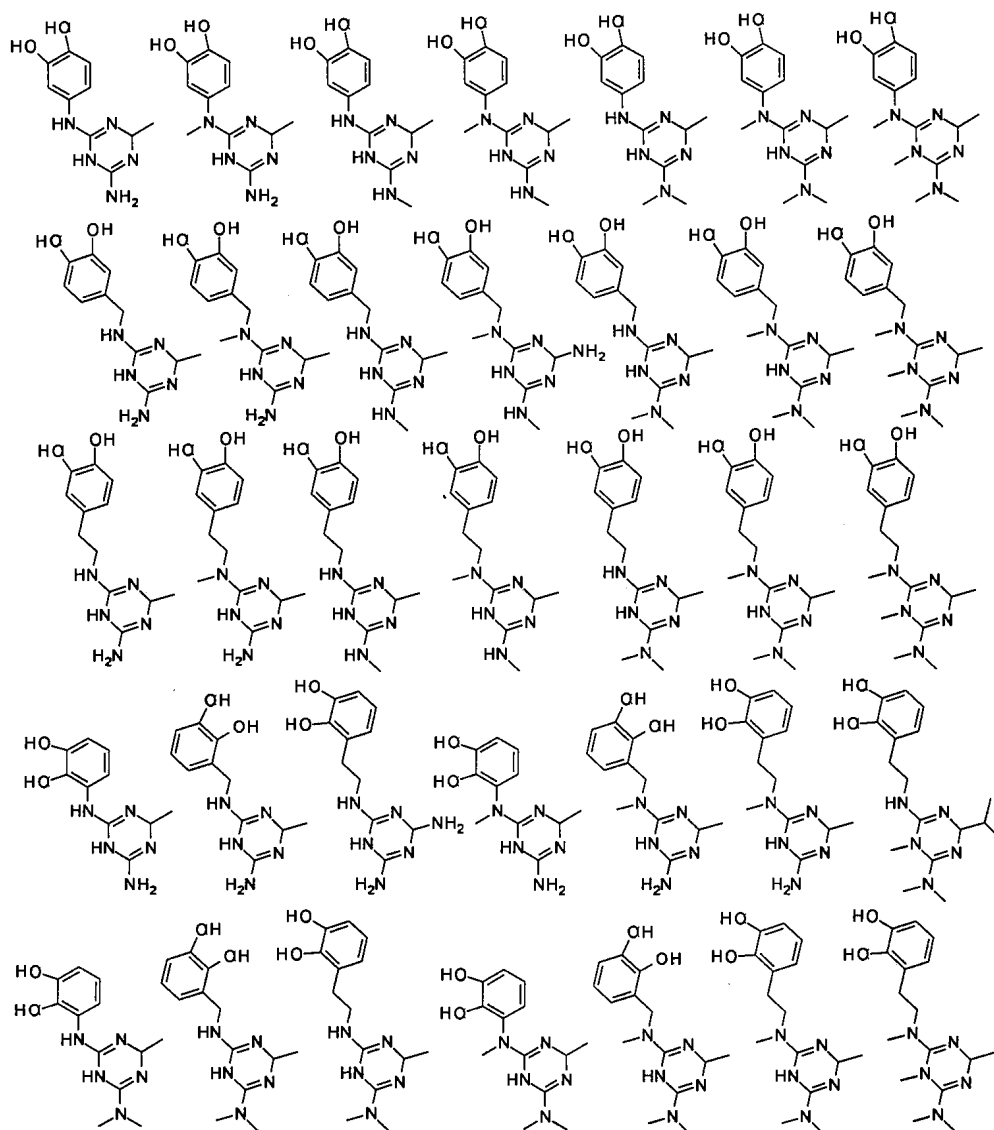


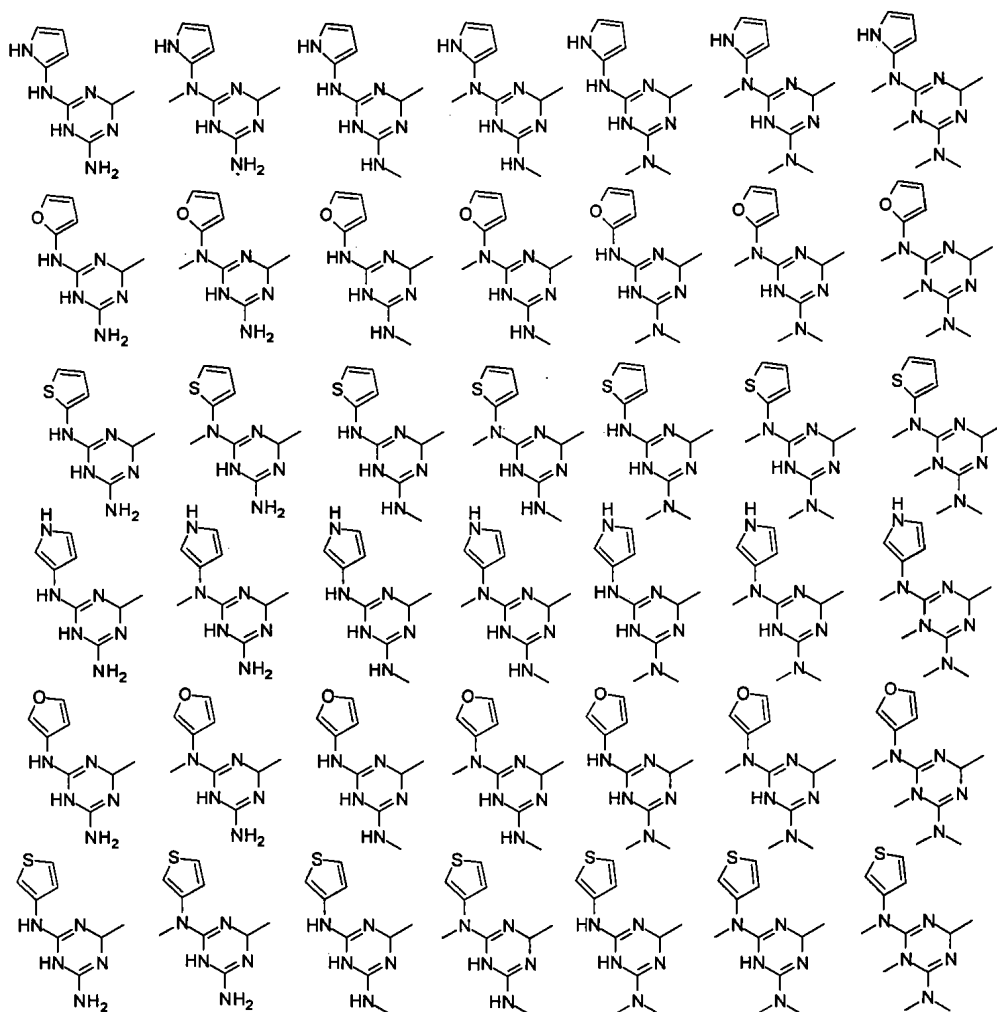


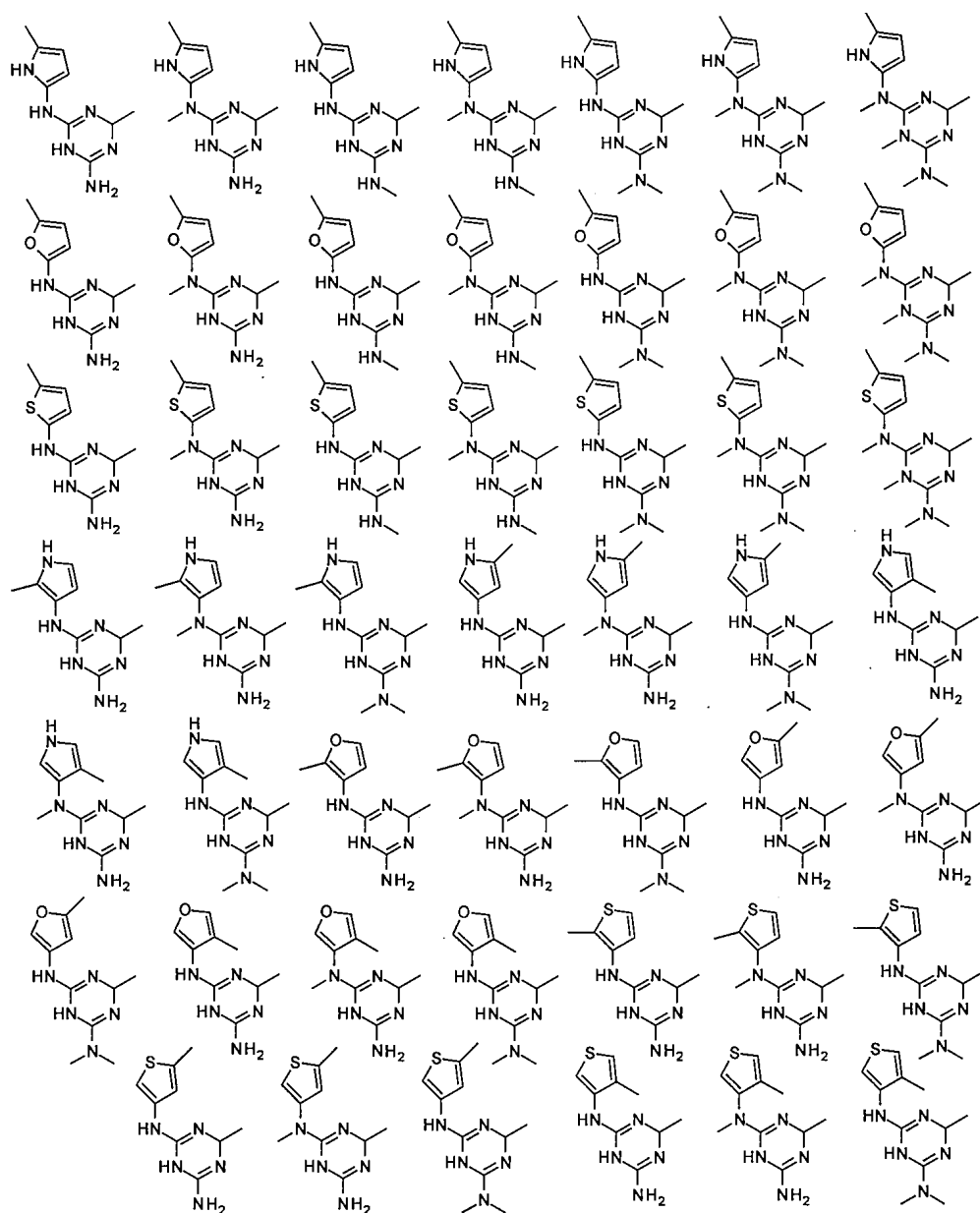


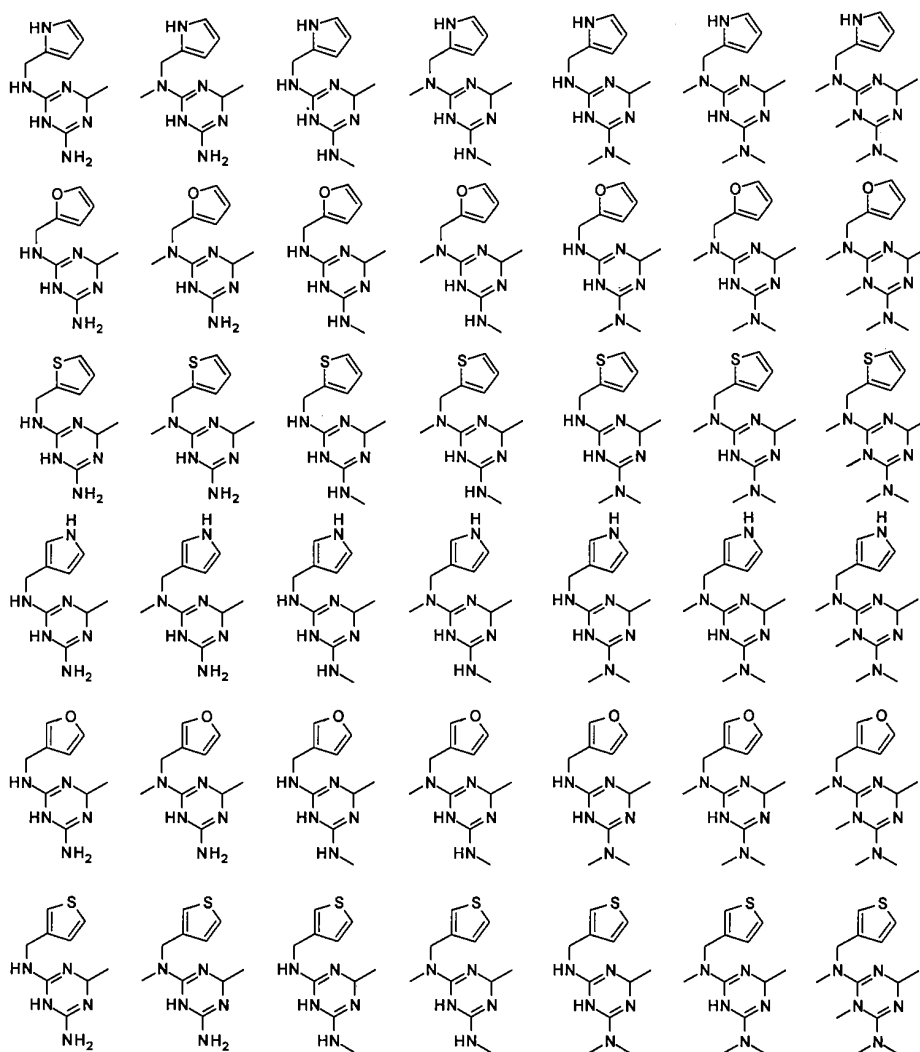


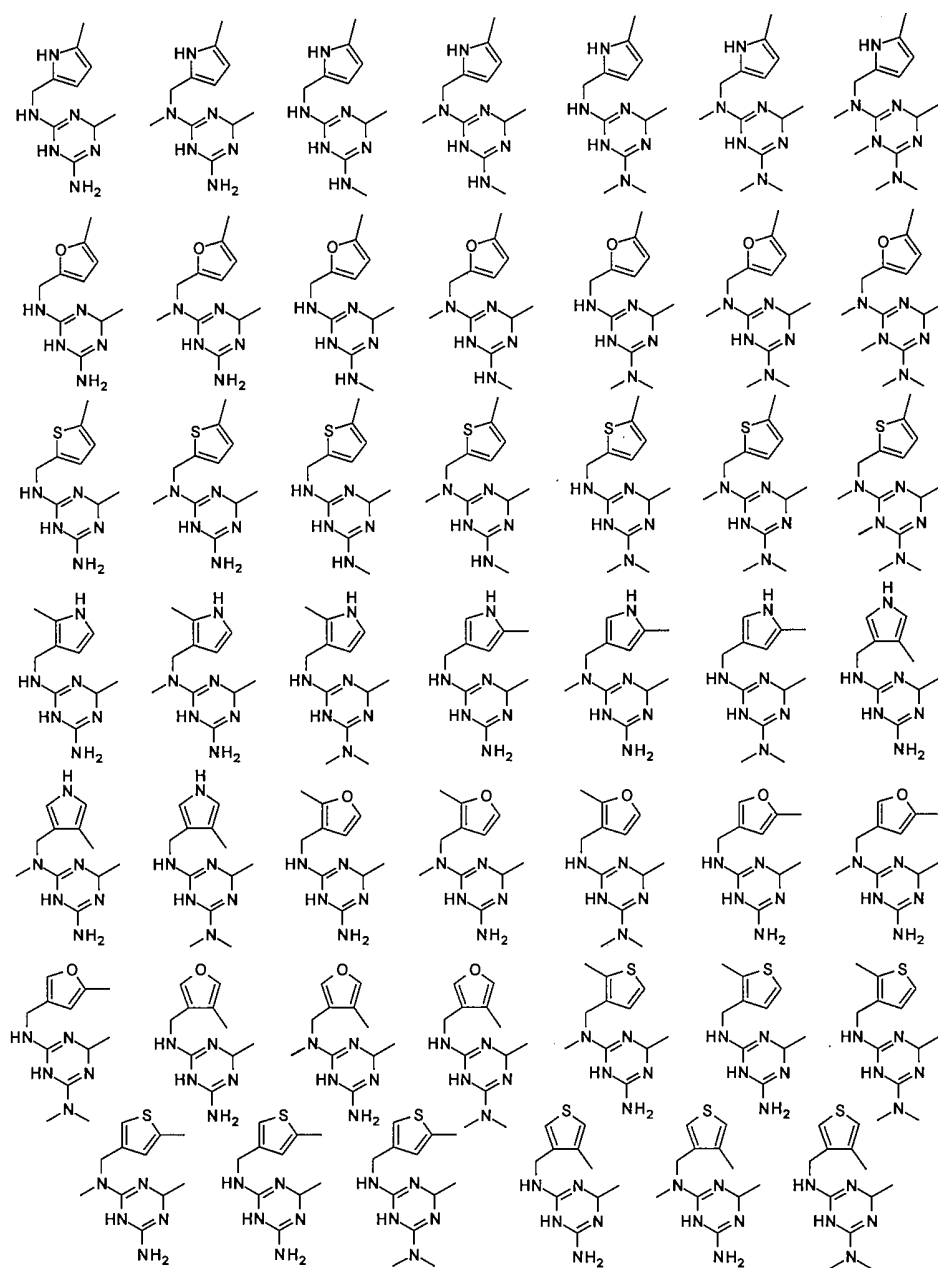


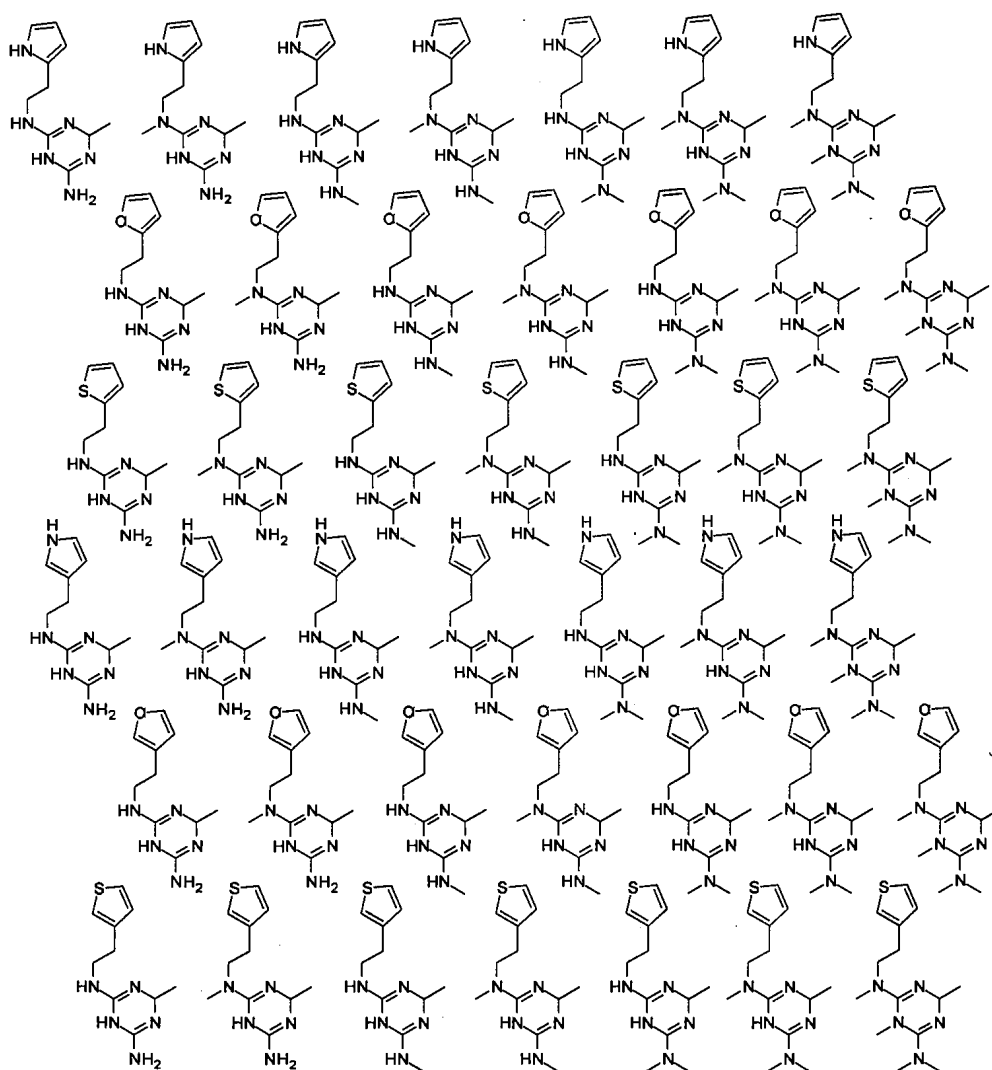


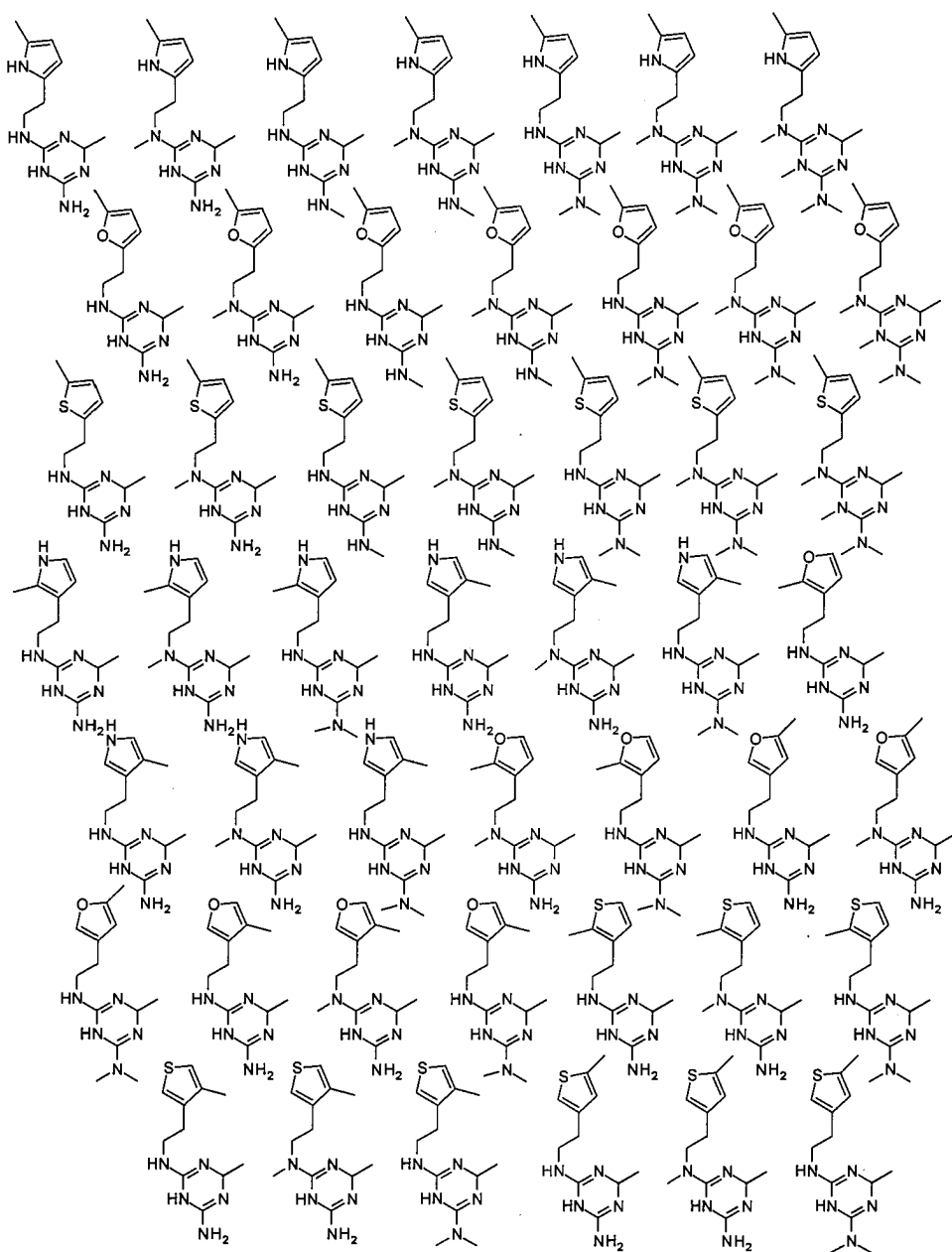


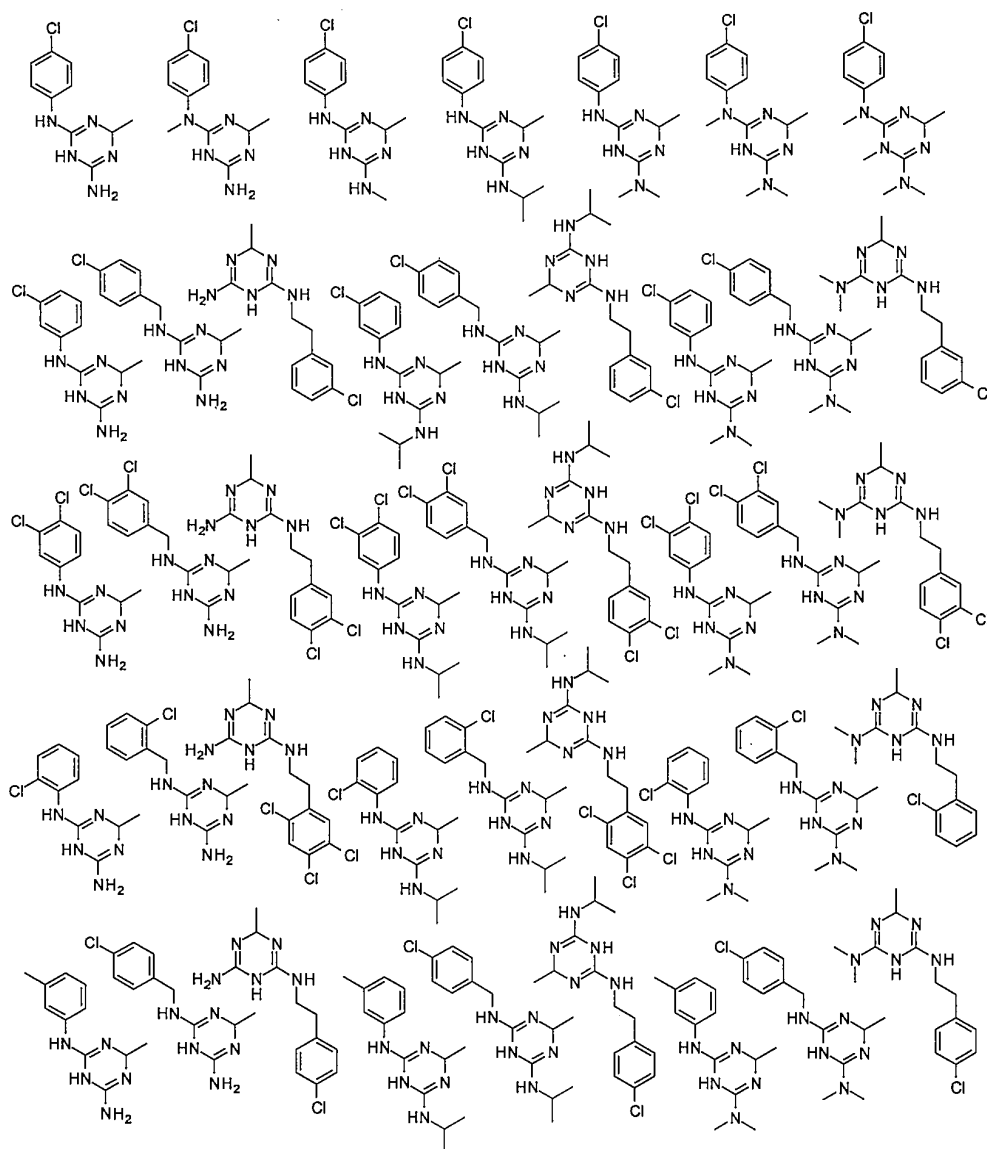




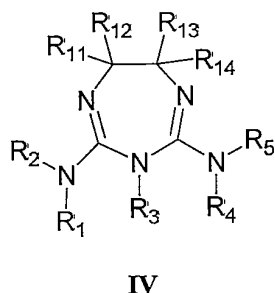








다른 구현예에서, 식 IV의 7-고리 시리즈 화합물은 본 개시내용의 조성물 및 방법과 관련하여 사용될 수 있다. 치환체 정의는, 달리 지적되지 않으면, 식 I과 관련하여 제공된 것과 동일하다.



여기서:

여기서 R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 H, 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 R₁ 및 R₂는 하기:

H; 임의로 치환된 알킬 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH₂, NH-알킬로 임의로 치환된 C₁ 내지 C₁₂ 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬); 사이클로알킬 (예를 들면, C₃ 내지 C₇ 사이

클로알킬); 알킬사이클로알킬 (예를 들면, C_4 내지 C_{12} 알킬사이클로알킬); 헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클은 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C_2 내지 C_6 헤테로사이클로알킬을 포함함); 알킬헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클이 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C_3 내지 C_{11} 알킬헤테로사이클로알킬을 포함하고, 여기서 N이 헤테로사이클릭 고리에서 존재할 때, 상기 질소 원자는 아마이드, 카바메이트 또는 우레아의 형태일 수 있음); 임의로 치환된 알케닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬로 임의로 치환된 C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 분지된 사슬 알케닐); 임의로 치환된 알키닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬로 임의로 치환된 C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 분지된 사슬 알키닐);

임의로 치환된 아릴 (예를 들면, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸); 임의로 치환된 알킬아릴 (예를 들면, 알킬페닐, 알킬치환된 페닐, 알킬나프틸, 알킬치환된 나프틸); 임의로 치환된 헤테로아릴 (예를 들면, 모두가 임의로 치환된 피리딜, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴); 임의로 치환된 알킬헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

또는 R_1 및 R_2 는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 3 내지 8 원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

다른 구현예에서, 임의의 치환은 예를 들면, OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬을 포함할 수 있다. 게다가, 알킬, 알케닐, 알키닐, 등은 산소, 실리콘, 황, 등으로 치환되어 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 등을 형성할 수 있다.

어떤 측면에서, 각각의 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{11} , R_{12} , R_{13} 및 R_{14} 는 하기:

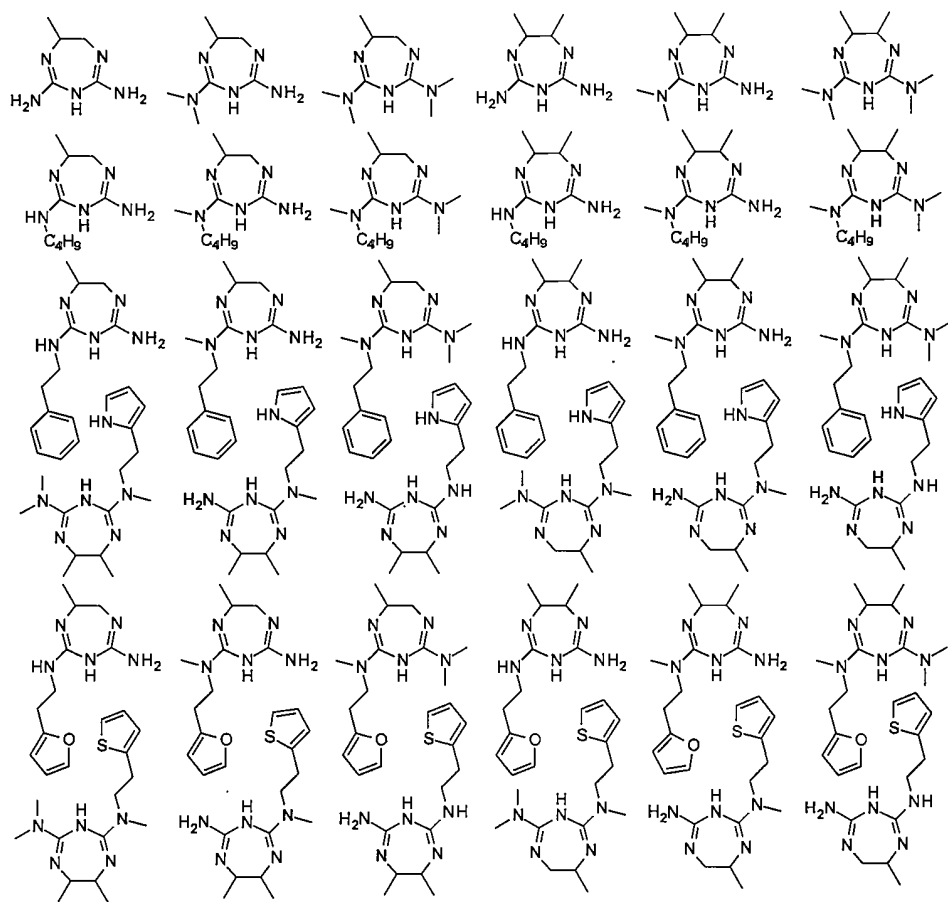
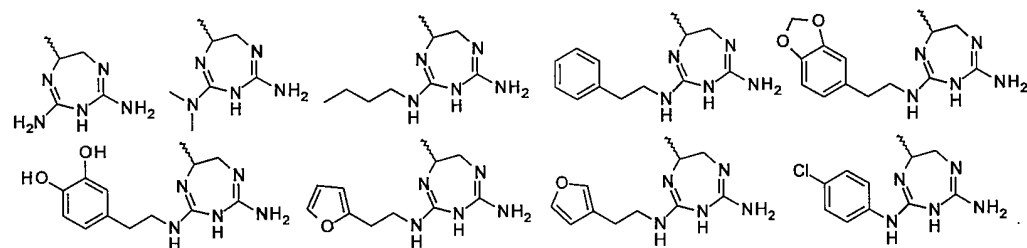
H, 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필부터 독립적으로 선택되고;

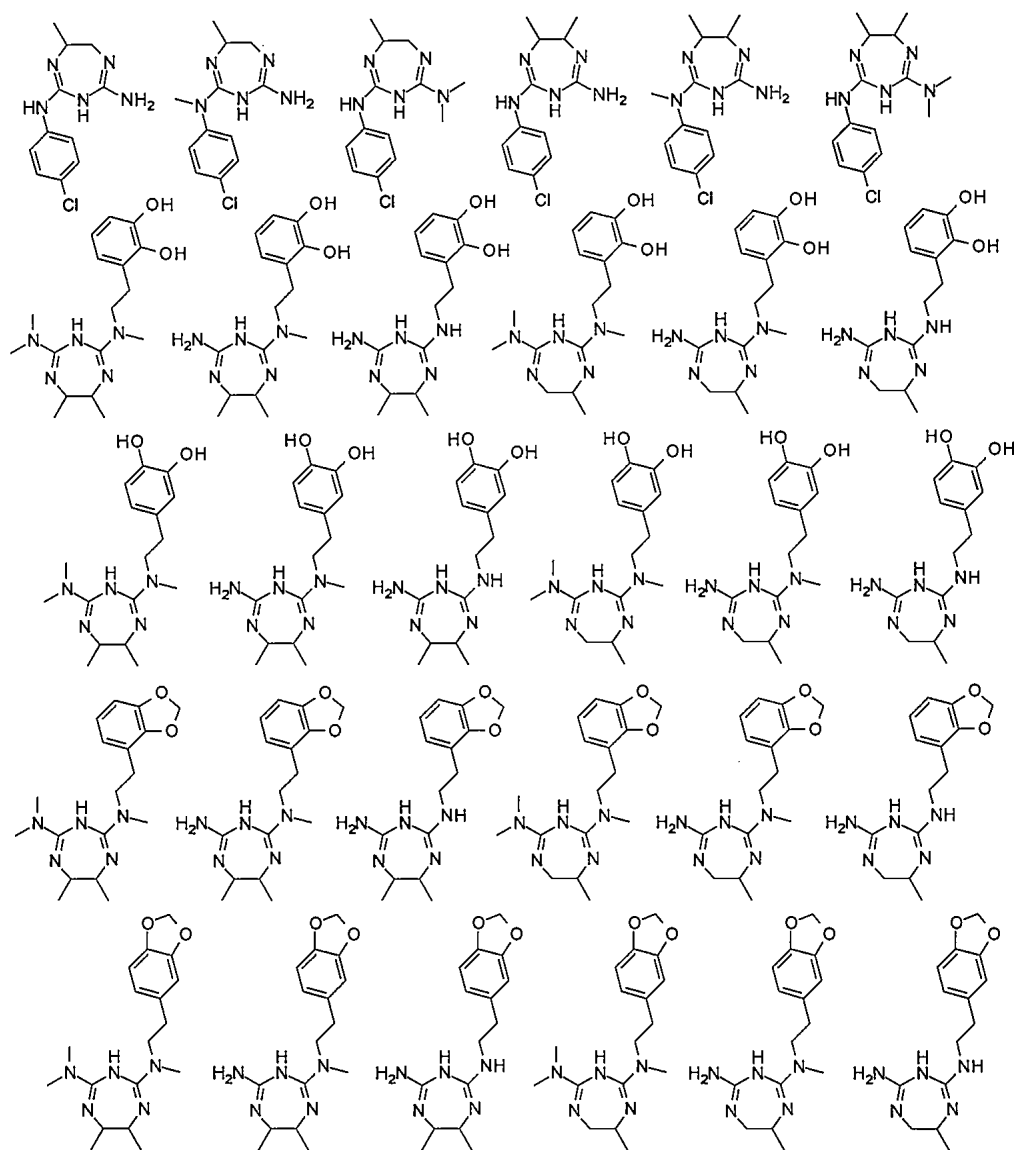
R_1 은 하기:

H; 임의로 치환된 알킬 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 헤테로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬로 임의로 치환된 C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬); 임의로 치환된 알케닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 헤테로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬로 임의로 치환된 C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 분지된 사슬 알케닐); 임의로 치환된 알키닐 (예를 들면, 산소, 실리콘, 황으로 임의로 헤테로 치환되거나 OH, O-알킬, SH, S-알킬, NH_2 , NH-알킬로 임의로 치환된 C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 분지된 사슬 알키닐); 사이클로알킬 (예를 들면, C_3 내지 C_7 사이클로알킬); 알킬사이클로알킬 (예를 들면, C_4 내지 C_{12} 알킬사이클로알킬); 헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클이 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C_2 내지 C_6 헤테로사이클로알킬을 포함함); 알킬헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 상기 헤테로사이클이 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 포함하는 경우, C_3 내지 C_{11} 알킬헤테로사이클로알킬을 포함하고, 여기서 N이 헤테로사이클릭 고리에서 존재할 때, 상기 질소 원자는 아마이드, 카바메이트 또는 우레아의 형태일 수 있음); 아릴 (예를 들면, 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸); 알킬아릴 (예를 들면, 알킬페닐, 알킬치환된 페닐, 알킬나프틸, 알킬치환된 나프틸); 헤테로아릴 (예를 들면, 모두가 임의로 치환된 피리딜, 퓨라닐, 티오펜, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴); 알킬헤테로아릴로부터 선택되고;

또는 R_1 및 R_2 는 함께, 그것들이 부착된 질소 원자를 포함하는 3 내지 8 원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

식 IV의 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{11} , R_{12} , R_{13} 및 R_{14} 의 예시적인 화합물 및 치환체는 이하에서 보여진다. 그러나, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{11} , R_{12} , R_{13} 및 R_{14} 의 치환체의 선택의 추가 조합이 구상된다.





어떤 구현예에서, 식 I, IA, II, III 또는 IV의 화합물은 비대칭 중심 또는 중심들을 포함할 수 있고, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물, 단일 거울상이성질체, 거울상이성질체 부분입체이성질체, 메조 화합물, 순수한 에피머, 또는 그의 에피머의 혼합물 등의 조성물의 형태일 수 있다. 게다가, 식 I, IA, II, III 또는 IV의 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고, 그의 시스/트랜스, E/Z 혼합물 또는 E 또는 Z 기하 이성질체의 형태일 수 있다.

식 I, IA, II, III, 및 IV의 화합물은 염 형태, 예를 들면, 약제학적으로 허용가능한 염으로서 제조될 수 있고, 이 염은 적당한 산 형태, 예를 들면, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 설페이트, 수소 설페이트, 설파이트, 카보네이트, 수소 카보네이트, 포스페이트, 포스피네이트, 옥살레이트, 헤미-옥살레이트, 말로네이트, 헤미-말로네이트, 푸마레이트, 헤미-푸마레이트, 말레에이트, 헤미-말레에이트, 시트레이트, 헤미-시트레이트, 타르트레이트, 헤미-타르트레이트, 아스파르테이트, 글루타메이트, 등 으로부터 선택된 염 형태를 포함한다.

일 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 성분 A, B, 및 C를 포함하는 3 종의 성분 염 형태로서 제조될 수 있고 여기서:

A는 천연 또는 비천연 아미노산의 양성자첨가된 형태이고;

B는 산의 2가 음이온이고;

C는 식 I, IA, II, III 또는 IV의 화합물의 양성자첨가된 형태이다.

어떤 측면에서, 화학양론 양의 A, B, 및 C가 포함될 수 있고 여기서:

A는 알라닌, 아스파르트산, 아스파라긴, 아르기닌, 글리신, 글루타민, 글루탐산 라이신, 페닐알라닌, 티로신, 세린, 트레오닌, 트립토판, 류신, 이소류신, 히스티딘, 메티오닌, 프롤린, 시스테인, 또는 시스틴으로부터 선택된 천연 아미노산의 양성자첨가된 형태이고;

B는 옥살산, 말론산, 시트르산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 아스파르트산, 글루탐산 등으로부터 선택된 산의 2가 음이온이고;

C는 식 I, IA, II, III 또는 IV의 화합물의 양성자첨가된 형태이다.

화합물의 합성

본원에서 기재된 화합물은 본원에서 기재된 방법과 함께 당해분야의 숙련가에게 공지된 표준 합성 기술을 사용하거나 당해분야에서 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 또한, 본원에서 제공된 용매, 온도 및 다른 반응 조건은 당해분야의 숙련가의 실시 및 지식에 따라 변할 수 있다.

본원에서 기재된 화합물의 합성을 위해 사용된 개시 물질은 상업적 공급원, 예컨대 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.)로부터 취득될 수 있거나, 상기 개시 물질은 합성될 수 있다. 본원에서 기재된 화합물, 및 상이한 치환체를 갖는 다른 관련된 화합물은 예를 들면 하기에서 기재된 것과 같은, 당해분야의 숙련가에게 공지된 기술 및 물질을 사용하여 합성될 수 있다: March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992); Carey 및 Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A 및 B (Plenum 2000, 2001), 및 Green 및 Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999) (이들 모두는 그 전체가 참조로 포함되어 있다). 본원에서 개시된 바와 같은 화합물을 제조하기 위한 일반적인 방법은 당해분야에서 공지된 반응으로부터 유도될 수 있고, 상기 반응은, 본원에서 제공된 바와 같은 식에서 발견된 다양한 모이어티의 도입을 위해, 숙련가에 의해 인식되는 바와 같이 적절한 시약 및 조건의 사용에 의해 변형될 수 있다.

추가 바이구아나이드 및 관련된 헤테로사이클릭 화합물 및 본원에서 기재된 화합물에 대한 합성 방법 및 도식은 하기에서 발견될 수 있다: 미국 출원 시리즈 번호 12/593,479 (미국 2010/0130498로서 공개됨); 미국 출원 시리즈 번호 12/593,398 (미국 2010/0184796로서 공개됨); 미국 특허 번호 7,829,299; 미국 출원 시리즈 번호 11/578,013 (미국 2010/0056621로서 공개됨); 미국 특허 번호 7,416,867; 미국 출원 시리즈 번호 11/455,693 (미국 2007/0037212로서 공개됨); 미국 출원 시리즈 번호 13/059,730 (미국 2011/0143376), 미국 출원 시리즈 번호 12/996,670 (미국 2011/0311991로서 공개됨), 미국 특허 번호 7,811,788; 미국 출원 시리즈 번호 11/182,942 (미국 2006/0019346로서 공개됨); 미국 출원 시리즈 번호 12/993,542 (미국 2011/0086138로서 공개됨), 미국 출원 시리즈 번호 12/373,235 (미국 2010/0055209로서 공개됨); 국제 출원 시리즈 번호 PCT/IL2007/000454 (공개 WO 2007/116404); 미국 출원 시리즈 번호 10/472,056 (미국 2004/0138189로서 공개됨); 미국 특허 번호 5,891,919; 미국 특허 번호 6,376,657; 미국 출원 시리즈 번호 11/554,982 (미국 2007/0104805로서 공개됨); 미국 출원 시리즈 번호 11/926,745 (미국 2008/0108604로서 공개됨); 국제 출원 시리즈 번호 PCT/CA2009/001688 (공개 WO 2010/060198); 미국 출원 시리즈 번호 12/735,557 (미국 2010/0330205로서 공개됨); 국제 출원 시리즈 번호 PCT/CA2007/001066 (공개 WO 2008/000063); 미국 출원 시리즈 번호 11/438,204 (미국 2006/0269617로서 공개됨); 미국 출원 시리즈 번호 10/563,713 (미국 2006/0172020로서 공개됨); 미국 출원 시리즈 번호 10/902,352 (미국 2006/0024335로서 공개됨); 미국 출원 시리즈 번호 10/538,038 (미국 2006/0275765로서 공개됨), 미국 출원 시리즈 번호 11/555,617 (미국 2008/0187936로서 공개됨); 미국 출원 시리즈 번호 12/739,264 (미국 2010/0316736로서 공개됨); 미국 출원 시리즈 번호 12/215,609 (미국 2009/0042813로서 공개됨); 미국 출원 시리즈 번호 11/893,088 (미국 2008/0050499로서 공개됨); 미국 특허 번호 7,807,204; 미국 출원 시리즈 번호 11/811,166 (미국 2008/0003268로서 공개됨); 미국 특허 번호 6,376,657; 국제 출원 시리즈 번호 PCT/US2011/041183 (공개 WO 2011/163183); 국제 출원 시리즈 번호 PCT/EP2011/059814 (공개 WO 2011/157692); 미국 출원 시리즈 번호 12/790,292 (미국 2011/0293753로서 공개됨); 국제 출원 시리즈 번호 PCT/JP2009/071700 (공개 WO 2010/076879); 미국 출원 시리즈 번호 13/032,530 (미국 2011/0217394로서 공개됨); 국제 출원 시리즈 번호 PCT/EP2011/000110 (공개 WO 2011/085979); 국제 출원 시리즈 번호 PCT/US2010/058467 (공개 WO 2011/068814); 미국 출원 시리즈 번호 13/060,996 (미국 2011/0152361로서 공개됨); 미국 출원 시리즈 번호 12/09,253 (미국 2011/0124609로서 공개됨); 미국 출원 시리즈 번호 12/687,962 (미국 2011/0119499로서 공개됨); 및 국제 출원 시리즈 번호

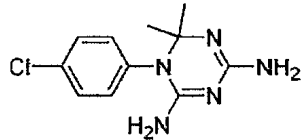
PCT/EP2010/004623 (공개 WO 2011/012298); 이들 각각은 그 전체가 참조로 포함되어 있다.

다른 공지된 바이구아나이드 및 관련된 화합물은 하기를 포함한다:

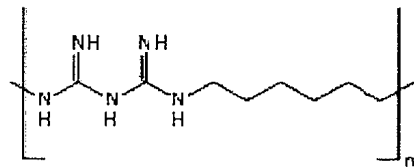
방부 특성을 갖는 화합물인 클로르헥시딘:



항-말라리아 특성을 갖는 화합물인 사이클로구아닐:



방부 특성을 갖는 화합물인 폴리헥사메틸렌 바이구아나이드:



톡소플라즈마 곤디이 억제제로서 공지된 JPC-2067-B로 지정된 화합물:



이들 및 다른 바이구아나이드 및 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 본 개시내용의 범위 내에서 구상된다. 추가 구현예에서, 바이구아나이드 및 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 메트포르민 또는 그의 염이다.

메트포르민

메트포르민은 많은 다른 경구로 투여된 약물과 비교하여 순환 혈액 농도의 면에서 낮은 생체이용률을 갖는다. 예를 들면, 메트포르민은 30% 내지 60%의 평균 전신 생체이용률을 갖는 것으로 보고되어 있고, 한편 많은 비교 가능한 소분자는 60% 초과 생체이용률을 갖는다. 참고, 예를 들면, Tucker 등, "Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus" Br. J. Clin. Pharmacol. 1981, 12(2) 235-246. 메트포르민의 투여는 소화관에 위치한 L 세포로부터 GLP-1의 방출을 증가시키는 것으로 보고되었다. 그러나, L 세포로부터의 GLP-1 방출 (및 장내분비 세포의 활성화)은 소화관의 상피 측면 상의 내강 신호에 의해 유발된다. 그의 호르몬 함량을 방출시키기 위해 장내분비 세포를 활성화할 수 있는 혈액 매개 또는 순환 신호의 공지된 예는 없다. 따라서, 메트포르민은 혈장 순환 자체에서 그것의 존재를 통해 작용하지 않는 것이 고려된다. 메트포르민은 L 세포의 내강 또는 상피 측면과의 상호작용을 통해 L 세포로부터의 GLP-1 방출을 포함하는 (예를 들면, L 세포 또는 다른 장내분비 세포 상의 쓴맛 수용체에 결합하여) 장내분비 세포의 활성화를 야기할 수 있다.

전신 노출의 최소화

어떤 구현예에서, 예를 들면, 소화관의 전달에 의해 화합물의 전신 생체이용률을 최소화하기 위해 적용된 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물, 예를 들면, 메트포르민 또는 그의 염의 조성물이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 장내분비 세포의 전달을 위해 적용된, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물, 예를 들면, 메트포르민 또는 그의 염의 조성물은 대상체에서 메트포르민 혈장 흡수를 최소화한다. 다른 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물, 예를 들면, 메트포르민 또는 그의 염의 조성물은 혈장 Cmax 및/또는 AUC 수준을 최소화한다. 다른 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물, 예를 들면, 메트포르민 또는 그의 염의 조성물은 무시해도 좋은 메트포르민 혈

장 흡수, Cmax 및/또는 AUC 수준을 갖는다. 다른 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물, 예를 들면, 메트포르민 또는 그의 염의 Cmax, 및/또는 AUC 수준은, 화합물의 공지된 제형의 보고된 Cmax 및/또는 AUC 수준과 비교하여 기재된 조성물에 대해 이전에 고려된 치료이하인 것이다.

바람직한 구현예에서, 본원에서 기재된 조성물은, 예를 들면, 동등량의 화합물을 갖는 즉시 방출 조성물과 비교할 때 화합물의 전신 생체이용률을 감소 또는 최소화시키기 위해, 예를 들면, 환자에서 바이구아나이드 화합물의 순환 혈장 농도를 최소화시키고/거나 화합물의 평균 전신 생체이용률을 감소시키기 위해 적용된다. 일부 구현예에서, 최소화된 순환 혈장 농도는 정상 또는 손상된 신장 기능을 갖는 대상체에서 약 5 µg/mL, 4 µg/mL, 3 µg/mL, 2 µg/mL, 1 µg/mL, 0.5 µg/mL 또는 0.25 µg/mL 미만이다. 다른 구현예에서, 적용된 화합물 조성물은 동일한 양의 화합물을 갖는 즉시 방출 조성물과 비교하여 화합물의 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 또는 20% 미만의 상대 생체이용률을 제공한다.

무시해도 좋은 또는 치료이하 메트포르민 혈장 Cmax 및/또는 AUC 수준은 공지된 메트포르민 제형 (예를 들면, GLUMETZA, GLUCOPHAGE, GLUCOPHAGE XR, RIOMET, FORTAMET, OBIMET, GLUFORMIN, DIANBEN, DIABEX, DIAFORMIN, 메트포르민 IR, 메트포르민 SR, 등)의 보고된 Cmax 및/또는 AUC 수준의 50 %, 40 %, 30 %, 20 % 및 10 %를 포함한다. 예를 들면, 공지된 서방출 메트포르민 제형인 GLUMETZA는, 500, 1000, 500, 및 2500 mg 각각의 단일 용량에 대해 473 ± 145, 868 ± 223, 1171 ± 297, 및 1630 ± 399 ng/mL인 평균 Cmax 값을 갖는다. AUC에 대해, GLUMETZA의 평균 값은 500, 1000, 1500, 및 2500 mg 각각의 단일 용량에 대해 3501 ± 796, 6705 ± 1918, 9299 ± 2833, 및 14161 ± 4432 ng · hr/mL이다 (GLUMETZA 제품 라벨).

추가 구현예에서, 메트포르민 또는 그의 염의 조성물은 감소된 평균 전신 생체이용률을 갖는다. 감소된 평균 전신 생체이용률은, 일부 구현예에서, 동등량의 메트포르민을 갖는 즉시 방출 메트포르민 제형 (상대 생체이용률)과 비교하여 더 낮은 평균 전신 생체이용률이다. 다른 구현예에서, 감소된 평균 전신 생체이용률은, 평균 전신 생체이용률, 예를 들면, 상대 생체이용률이 40% 미만, 30%, 25% 미만, 15% 미만, 10% 미만 및 5% 미만일 때이다. 어떤 예에서, 평균 전신 생체이용률은 15% 미만이다.

이들 효과를 달성하기 위해, 메트포르민의 전달은, 예를 들면, 위-장관에서 유지되고/거나, 혈장 흡수를 최소화하는 양으로 메트포르민 복용량을 방출하는 변형 방출을 위해 설계된다. 메트포르민의 창자의 하나 이상의 영역에의 전달은, 예를 들면, 경구, 직장, 경비위관, 비경구로 주사 예컨대 관강내 창자 주사를 포함하는 임의의 공지된 방법을 통해서이다. 일부 예에서, 전달은 경구이다. 메트포르민 조성물의 경구 전달은 변형 방출 제형 섹션에서 기재되어 있고 적기 방출 시스템, 장용 코팅 및 pH 의존적 시스템, 위장체류 시스템, 부유 시스템, 생부착성 시스템, 팽윤 시스템 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 메트포르민 조성물은 다중성분 시스템을 이용하고 여기서 메트포르민은 투여 다음에 위장관 예컨대 십이지장, 공장, 회장, 대장 또는 이들의 조합에서의 몇 개의 위치에 전달된다. 예를 들면, 메트포르민 조성물은 즉시 방출 및 적기 또는 지연된 (장용) 방출 성분의 사용에 의해 소장에 전달될 수 있다. 메트포르민 조성물의 다중성분 시스템은 통합 복용량 형태 예컨대 바이- 또는 트리- 또는 다중-층 정제 또는 다중-미립 형태 예컨대 캡슐화된 마이크로-정제 내에 또는 함께 반복 간격으로 취해진 별개의 복용 형태, 예를 들면, 별개의 정제로서 있을 수 있다.

일부 구현예에서, 창자의 하나 이상의 영역에 전달하기 위해 적용된 메트포르민 또는 그의 염의 조성물은 메트포르민을 전달하기 위해 2 종의 성분을 포함하고 여기서 상기 제1 성분은 즉시 방출이고 제2 성분은 장용 코팅으로 피복된 즉시 방출 또는 적기 방출이다. 제2 성분은 장용 코팅으로 인해 개시 원하는 pH 후에 방출된다. 고려된 pH는 약 pH 5.0, 약 pH 5.5, 약 pH 6.0, 약 pH 6.5 및 약 pH 7.0를 포함한다. 원하는 pH의 개시 후, 제2 성분이 방출을 시작한다. 메트포르민을 포함하는 제2 성분은 원하는 pH의 개시 후 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분 또는 약 30 분 내에 즉시 방출을 포함하고, 한편 제2 성분은 더 긴 기간 예컨대 약 1 시간, 약 2 시간, 약 3 시간, 약 4 시간, 약 5 시간, 약 6 시간, 약 7 시간 또는 약 8 시간의 기간에 걸쳐 적기, 확장된 또는 느린 방출을 포함한다. 예시적인 2 종의 성분 메트포르민 전달 시스템은, 일부 구현예에서, 이중층 정제일 수 있다. 3 개, 4 개 및 추가의 성분은 본 구현예 내에서 고려된다. 예를 들면, 제3 또는 제4 성분은 메트포르민을 특이적으로 대장에 전달 및 방출하는 위장체류 성분 또는 것을 포함할 수 있다.

메트포르민 또는 그의 염을 포함하는 조성물에 대해, 메트포르민의 복용량은 약 1 mg 내지 약 2000 mg, 약 10 mg 내지 약 1500 mg, 약 50 mg 내지 약 1000 또는 약 100 mg 또는 약 500 mg/1일의 범위일 수 있다. 일부 예에서, 메트포르민 또는 그의 염의 복용량은 약 2000 mg, 약 1500, 약 1000 mg, 약 800 mg, 약 600 mg, 약 500 mg, 약 400 mg, 약 300 mg, 약 250 mg, 약 200 mg, 약 150 mg, 약 100 mg, 약 75 mg, 약 50 mg, 약 25 mg, 약 10 mg 또는 약 1 mg/1일이다. 일부 구현예에서, 메트포르민 또는 그의 염의 복용량은 400 mg 미만이다. 일부 구

현예에서, 메트포르민 또는 그의 염의 복용량은 250 mg이다.

메트포르민의 염은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 하이드로클로라이드, 포스페이트, 설페이트, 하이드로브로마이드, 살리실레이트, 말레이트, 벤조에이트, 석시네이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 글리콜레이트, 파모네이트, 오라테이트, 아세테이트, 이소부티레이트, 아세틸살리실레이트, 니코틴산, 아다만토에이트, 아연-클로로필린, 카복실산, 벤조산, 디클로로아세트산, 테오필린-7-아세테이트, 클로파이브레이트, 타르트레이트, 옥살레이트, 탄네이트 및 하이드록실산 염. 어떤 예에서, 메트포르민 염은 메트포르민 하이드로클로라이드이다.

창자의 하나 이상의 영역에 전달하기 위해 적용된 메트포르민 또는 그의 염의 조성물은, 일부 구현예에서, 투여되거나 추가 제제, 예컨대 본원에서 기재된 항-비만제 및/또는 항-당뇨제와 조합된다. 본원에서 기재된 메트포르민 조성물과 조합하기 위한 주목할 만한 제제는 하기를 포함한다: DPP-IV 억제제 (예를 들면, 시타글립틴, 삭사글립틴, 베르베린, 빌다글립틴, 리나글립틴, 알로글립틴, 등), 티아졸리딘디온 (예를 들면, 피오글리타존, 리보글리타존, 로시글리타존, 트로글리타존, 등), 설포닐우레아 (예를 들면, 글리피자이드, 글리벤크라마이드 (글리부라이드), 글리퀴돈, 글리클로파이라마이드, 글리메피라이드, 글리클라자이드, 아세트헥사마이드, 카르부타마이드, 클로르프로파마이드, 톨부타마이드, 톨라자마이드, 등), 및 이중 PPAR 작용제 (알레글리타자르, 무라글리타자르, 테사글리타자르, 등).

추가 구현예에서, 화학감각 수용체 조절물질은 화합물을 향하여 수용체의 활성을 변동 또는 변화시키기 위해 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물과 함께 투여된다. 또 추가의 구현예에서 화학감각 수용체 인헨서는 화합물의 효과를 향상시키고, 강력하게 하거나 배가시키기 위해 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물과 함께 투여된다. 어떤 예에서, 조절물질 및/또는 인헨서는 화합물의 효과를 향상시키고, 강력하게 하거나 배가시키기 위해 화합물의 투여 전에 투여된다. 다른 예에서, 조절물질 및/또는 인헨서는 화합물의 효과를 향상시키고, 강력하게 하거나 배가시키기 위해 화합물과 함께 투여된다.

조절물질 및 인헨서는 화학수용체 유형 및/또는 다중 화학수용체 유형에 대해 특이적일 수 있다. 구체적인 화학수용체 조절인자 및 인헨서는, 비제한적으로, 감칠맛 수용체 조절물질 및 인헨서, 단맛 수용체 조절물질 및 인헨서, 쓴맛 수용체 조절물질 및 인헨서, 지방 수용체 조절물질 및 인헨서, 담즙산 수용체 조절물질 및 인헨서, 신맛 수용체 조절물질 및 인헨서, 등을 포함할 수 있다.

일부 구현예에서, 쓴맛 수용체 인헨서는 본원에서 기재되거나 당해기술에서 공지된 인헨서 화합물로부터 선택된다. 쓴맛 수용체 인헨서는, 비제한적으로, 단맛 수용체 리간드를 아-쓴맛 양, 즉, 쓴맛 반응을 유도하지 않는 양으로 포함한다. 일부 구현예에서, 쓴맛 수용체 인헨서는 은 염이다. 은 염은 은 아세테이트 및 은 락테이트를 포함한다.

조합

바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 단독으로 또는 서로 조합하여 투여될 수 있다. 각 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물에 대한 복용량은 당해분야에서 공지된 방법을 통해 결정될 수 있다. 최대 반응 용량 및 최대 내성 용량 본원에 기재된 바와 같이 동물 및 인간 실험 프로토콜을 통해 결정될 수 있다. 최대 반응 또는 최대 내성 용량의 퍼센트로서 나타낸 추가 상대 복용량은 프로토콜을 통해 쉽게 획득된다.

예시적인 용량-반응 실험에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 각각의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물의 최적의 용량을 결정하기 위해 동물 모형 (예를 들면 당뇨병 또는 비만인 랫트 모형)에서 개별적으로 투여된다. 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 양 (mg/kg/분)을 증가시킬 때 개별적으로 투여되고, 여기서 각각의 대상체는 설정된 mg/kg/분 용량으로 투여되고 투여량은 이러한 설정된 수준에서 규정된 기간 동안 유지된다. 혈액 샘플은 기간에 걸쳐 빈번한 간격 (예를 들면, 매 1, 2, 또는 5 분)으로 수집되고 호르몬 농도에 대해 검정된다. 검정된 호르몬은 CCK, GIP, GLP-1, 옥신토모돌린, PYY, 인슐린, C-펩타이드, 및 GLP-2를 포함한다. 최대 반응 용량의 50% 및 최대 내성 용량의 50%는 각각의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물에 대해 결정된다.

일부 구현예에서, 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 최대 반응 용량의 50%인 농도로 투여된다. 다른 구현예에서, 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 최대 내성 용량의 50%인 농도로 투여된다. 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 본원의 모든 정수를 포함하여 최대 반응 또는 최대 내성 용량의 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%로서 투여될 수 있다.

바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물의 조합은 단일 조성물에서 또는 다중 조성물에서 투여될 수 있다. 다중 조성물은 동시에 또는 상이한 시간에 투여될 수 있다. 본 조성물은 상이한 전달 형태 (즉, 정제, 분말, 캡슐, 겔, 액체, 영양 보충물, 식용 식품 제제 (예를 들면, 의약품 식품, 바, 겔, 스프링클스, 김, 로젠지, 캔디, 액체, 등)로 및 그와 같은 형태에 임의의 조합으로 투여될 수 있다.

하나의 비-제한적인 예에서, 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 함유하는 정제는 원하는 복용량을 제공하기 위해 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 함유하는 또 하나의 정제와 함께 동시에 투여된다. 추가 예에서, 2 개의 정제는 상이한 시간에 투여된다. 또 하나의 비제한적인 예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물(들)의 원하는 조합을 함유하는 정제는 완전한 복용량을 제공하기 위해 투여된다. 전달 형태, 조성물, 및 전달 시간의 임의의 조합이 본원에서 고려된다.

본 발명에 의해 제공된 조성물의 성분은 개별적인 성분 및 성분의 상대적인 비 모두에 대해 변할 수 있다. 구현 예에서, 성분의 상대적인 비는 약물 조합으로부터 원하는 상승작용 활성을 제공하기 위해 최적화된다. 예를 들면, 2 개의 성분, 예를 들면, 2 개의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물, 또는 또 하나의 비제한적인 예로서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 및 화학감각 수용체 리간드를 포함하는 조성물 또는 그것을 투여하는 것을 포함하는 방법에서, 성분은 약, 예를 들면, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:200, 1:300, 1:400, 1:500, 1:1000 등의 비로 존재할 수 있다. 3 종의 성분, 예를 들면 2 개의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물, 및 대사작용된 화학감각 수용체 리간드를 포함하는 조성물, 또는 그것을 투여하는 것을 포함하는 방법에서, 성분은 약, 예를 들면, 1:1:1, 2:1:1, 2:2:1, 3:1:1, 3:3:1, 3:2:2, 3:3:2, 3:2:1, 4:1:1, 4:4:1, 4:2:2, 4:4:2, 4:2:3, 4:3:3, 4:4:3, 4:2:1, 5:1:1, 5:5:1, 5:2:1, 5:3:1, 5:3:2, 5:3:4, 5:5:2, 5:5:3, 5:5:4, 10:1:1, 10:10:1 등의 비로 존재할 수 있다.

하나 초과 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 적어도 하나의 다른 화학감각 수용체 리간드 또는 화합물과 조합하여 사용될 때, 병용 치료 레지멘은, 하나의 화합물의 투여가 조합한 제2 또는 추가 제제에 의한 치료 전, 동안에 또는 그 후에 개시되고, 조합한 임의의 다른 제제에 의한 치료 동안에 또는 임의의 다른 제제에 의한 치료의 종료 후 임의의 시간까지 계속되는 치료 계획을 포함하는 것으로 이해된다. 치료 계획은 또한, 조합하여 사용되는 제제 가 동시에 또는 상이한 시간에 및/또는 치료 기간 동안에 감소 또는 증가 간격으로 투여되는 것을 포함한다. 병용 치료는 환자의 임상적 관리를 돕기 위해 다양한 시간에서 개시 및 중단하는 주기적 치료를 포함한다.

징후

본원의 구현예의 조성물 및 방법을 사용하여 치료하는데 고려되는 병태 중에서 대사 증후군, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 비만, 폭식, 원하지 않는 음식 갈망, 음식 중독, 음식 섭취를 줄이거나 체중 감량하거나 체중 감소를 유지하려는 욕구, 건강한 체중을 유지하려는 욕구, 정상 혈당 대사를 유지하려는 욕구, 식욕부진, 준당뇨병, 포도당 과민증, 임신성 진성 당뇨병 (GDM), 손상된 절식 혈당증, (IFG), 식사후 고혈당증, 가속화된 위배출 (덱펩증후군), 지연된 위배출, 이상지질혈증, 식사후 이상지질혈증, 고지혈증, 초고트리글리세라이드혈증, 후(post) 초고트리글리세라이드혈증, 인슐린 저항성, 골손실 장애, 골감소증, 골다공증, 근육 소모 질환, 근육 퇴화 장애, 난양성 난소 증후군 (PCOS), 비-알코올성 지방간 질환 (NAFL), 비-알코올성 지방간염 (NASH), 소화관의 면역 장애 (예를 들면, 소아지방변증), 창자 불규칙, 과민성 장 증후군 (IBS), 또는 예를 들면, 궤양성 대장염, 크론병을 포함하는 염증성 장질환 (IBD), 및 단장 증후군, 말초 신경병증 (예를 들면, 당뇨병성 신경병증)이 있다. 어떤 구현예에서, 본 방법은 본원에서 제공된 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 조성물을 투여하여 슬픔, 스트레스, 비통, 불안, 불안 장애 (예를 들면, 범불안 장애, 강박 장애, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애 또는 사회적 불안 장애 또는 기분 장애 (예를 들면, 우울증, 양극성 장애, 기분부전 장애 및 순환성 장애)을 갖는 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 방법은 본원에서 제공된 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 조성물을 투여하여 대상체에서 행복감, 웰빙 또는 만족감을 유도하는 방법을 포함한다.

추가로, 본원에서 기재된 조성물 및 방법은 상기에서 열거된 병태의 식이 관리를 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법은 대사 장애, 질환 또는 결함의 치료, 예방 및 또는 유지를 위해 명시된다. 대사 장애, 질환 또는 결함은 에너지 항상성에서 장애, 질환 또는 결함 및 연료 항상성에서 장애, 질환 또는 결함을 포함할 수 있다.

어떤 구현예에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법은 에너지 항상성과 연관된 장애, 질환 및 결합의 치료, 예방 및 또는 유지를 위해 명시된다. 에너지 항상성은 일반적으로 음식 섭취 및 에너지 소모와 연관된 신호에 의한 경로, 분자 및 호르몬에 관한 것이다. 에너지 항상성과 연관된 장애, 질환 및 결합은 비제한적으로 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 전당뇨병, 손상된 절식 혈당증 (IFG), 손상된 식사후 글루코오스, 및 임신성 당뇨병을 포함한다. 일부 예에서 본원에서 제공된 조성물 및 방법은 제1형 또는 제2형 당뇨병의 치료, 예방 및 또는 유지를 위해 명시된다.

어떤 구현예에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법은 연료 항상성과 연관된 장애, 질환 및 결합의 치료, 예방 및 또는 유지를 위해 명시된다. 연료 항상성과 연관된 장애, 질환 및 결합은 비제한적으로 비-알코올성 지방간 질환 (NAFL), 비-알코올성 지방간염 (NASH), 고지혈증, 후(post) 초고트리글리세라이드혈증, 초고트리글리세라이드혈증, 인슐린 저항성 및 다낭성 난소 증후군 (PCOS)을 포함한다.

본 구현예는 또한, 장내분비 세포 호르몬 (예를 들면, GLP-1 또는 GIP)의 조절로부터 유래되는 인슐린 분비의 증가 또는 글루코오스 농도의 조절이 유익한 병태를 치료하는데 유용한 조성물 및 방법을 제공한다. 이들 병태는, 비제한적으로, 대사 증후군, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 임신성 당뇨병, 포도당 과민증, 및 환자가 포도당 과민증을 앓고 있는 것을 포함하는 관련된 병태를 포함한다.

본 구현예는 또한, 내장 화학감각 자극에 반응하여 소화관으로부터 발산되는 신경 및 호르몬 신호의 방출을 통해 인슐린 생산 및 분비 세포 (베타 세포)의 세포사 (세포자멸사)의 성장 (증식), 및/또는 발생 (신생), 및/또는 예방을 조절하는 조성물 및 방법을 제공한다. 장관 호르몬 예컨대 GLP-1, PYY, GLP-2 및 가스트린 모두는 베타 세포 보존 또는 베타 세포 덩어리 팽창의 과정과 연루되었다. 일 측면에서, 화학감각 자극은 신경 신호와 커플링된 호르몬 신호를 제공한다. 호르몬 신호는 신경 신호 전에, 그 후에 또는 그것과 유사한 기간에서 생길 수 있다.

본 구현예는 또한, 예를 들면, PYY, 옥신토모둘린, 및/또는 CCK의 조절로부터 유래된 식욕 억제제가 유익한 병태를 치료하는 조성물 및 방법을 제공한다. 이들 병태는, 비제한적으로, 비만, 폭식, 원하지 않는 음식 갈망, 음식 섭취를 줄이거나 체중 감량하거나 체중 감소를 유지하려는 욕구, 및 관련된 병태를 포함한다.

예를 들면, GLP-2의 조절로부터 유래된 장관 세포의 증식이 유익한 병태를 치료하는 조성물 및 방법이 추가로 제공되고, 그 병태의 예는 단장 증후군, 크론병, 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 및 골다공증을 포함하는 창자 손상이 생기는 다른 병태이다.

치료 방법

글루코오스 대사의 장애

본원에서 기재된 구현예는 글루코오스 대사의 장애 및 그의 연관된 병태를 치료 및 예방하는 조성물 및 방법을 제공한다.

예를 들면, 원발 본태성 당뇨병 예컨대 제1형 당뇨병 또는 제2형 당뇨병 (NIDDM) 및 2차 비본질적인 당뇨병을 포함하는 당뇨병이 있는 포유동물 대상체를 치료하는 방법이 본원에서 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 본원에서 기재된 바와 같은 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 방법에 따르면 당뇨병의 증상 또는 당뇨병의 증상, 예컨대 즉상동맥경화증, 비만, 고혈압, 고지혈증, 지방간 질환, 신병증, 신경병증, 망막병증, 발 궤양화 및 백내장을 발달시키는 기회는 감소될 수 있고, 상기 각각의 그와 같은 증상은 당뇨병과 연관되어 있다.

본 발명에 의해 제공된 방법 및 조성물은 고혈당증 및 인슐린 저항성 또는 낮은 인슐린 농도와 연관된 질환 및 증상을 예방 또는 개선하는데 유용하다. 연관된 징후 및 증상의 무리가 개별 환자에서 함께 존재할 수 있지만, 많은 사례에서 단지 하나의 증상은 인슐린 저항성에 의해 침범된 많은 생리 시스템의 취약성에서 개별적인 차이로 인해 두드러질 수 있다. 그럼에도 불구하고, 고혈당증 및 인슐린 저항성은 많은 질환 상태에 대한 주요 원인 제공자이기 때문에, 이들 세포성 및 분자 결합을 다루는 제제는 고혈당증 및 인슐린 저항성에 기인하거나 그것에 의해 악화될 수 있는 임의의 기관계에서 사실상 임의의 증상의 예방 또는 개선에 유용하다.

대사 증후군은 복부 비만, 인슐린 저항성, 포도당 과민증, 당뇨병, 고혈압 및 이상지질혈증을 포함하는 대사 이상의 무리이다. 이들 이상은 혈관 질환의 증가된 위험과 연관되는 것으로 공지되어 있다.

상기에서 명시된 인슐린 저항성과 관련된 대사 장애에 추가하여, 고혈당증의 부차적인 질환 증상은 또한 NIDDM가 있는 환자에서 생긴다. 이들은 신병증, 말초 신경병증, 망막병증, 미세혈관 질환, 사지의 궤양화, 및 단백질

의 비효소 당화의 결과, 예를 들면 콜라겐 및 다른 결합 조직에 대한 손상을 포함한다. 고혈당증의 약화는 당뇨병의 이들 결과의 발병률 및 중증도를 감소시킨다. 본 발명의 조성물 및 방법은 당뇨병에서 고혈당증을 감소시키는 데 도움이 되기 때문에, 만성 고혈당증의 합병증의 예방 및 개선에 유용하다.

혈액 중 상승된 트리글리세라이드 및 유리 지방산 농도는 모집단의 실질적인 분획에 영향을 미치고 죽상동맥경화증 및 심근경색증에 대한 중요한 위험 인자이다. 고지혈증 환자에서 순환 트리글리세라이드 및 유리 지방산을 감소시키는 데 유용한 조성물 및 방법이 본원에서 제공된다. 고지혈증 환자는 상승된 혈액 콜레스테롤 농도를 또한 종종 가지는데, 이것은 심혈관 질환의 위험을 또한 증가시킨다. 콜레스테롤-저하 약물 예컨대 HMG-CoA 환원 효소 억제제 ("스타틴")는 동일한 약제학적 조성물에 임의로 통합된 본 발명의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물에 부가하여 고지혈증 환자에게 투여될 수 있다.

모집단의 실질적인 분획은 비알코올성 지방간염 (NASH)로도 공지된 지방간 질환에 의해 침범되고; NASH는 비만 및 당뇨병과 종종 연관된다. 간세포에 의한 트리글리세라이드의 소적의 존재인 간성 지방증은, 간에 섬유증 및 경변증으로 될 수 있는 (염증성 백혈구의 침윤으로서 생검 샘플에서 검출된) 만성 염증이 생기게 한다. 지방간 질환은 간세포 부상의 지수로서 쓰이는 간-특이적 효소 예컨대 트랜스아미나제 ALT 및 AST의 상승된 혈청 농도의 관찰에 의해 뿐만 아니라 간의 영역에서 피로 및 통증을 포함하는 증상의 제시에 의해 일반적으로 검출되지만, 최종적인 진단은 생검을 필요로 한다. 기대 이익은 간 염증 및 지방 함량의 감소이고, 이로써, 섬유증 및 경변증을 향하는 NASH의 진행이 약화, 정지 또는 반전된다.

저인슐린혈증은, 정상적인 것보다 더 낮은 양의 인슐린이 신체 전체에 순환하고 비만은 일반적으로 연루되지 않는 병태이다. 이러한 병태는 제1형 당뇨병을 포함한다.

제2형 당뇨병 또는 비정상 글루코오스 대사는 다양한 인자에 의해 야기될 수 있고 이질적인 증상을 나타낼 수 있다. 이전에, 제2형 당뇨병은 상대적으로 뚜렷한 질환 독립체로서 간주되었지만, 현재의 이해는, 제2형 당뇨병 (및 그의 연관된 고혈당증 또는 이상혈당증)이 훨씬 더 넓은 기저 장애의 징후이고, 상기 장애는 상기에서 언급 바와 같은 대사 증후군을 포함한다는 것을 밝혔다. 이러한 증후군은 때때로 증후군 X로서 불리고, 포도당 과민증에 추가하여, 고인슐린혈증, 이상지혈증, 고혈압, 내장 비만, 과다응고, 미세알부민뇨를 포함하는 심혈관 질환 위험 일자의 무리이다.

비만을 치료하기 위한 조성물 및 방법이 또한 본원에서 제공되고, 상기 방법은, 상기 대상체에게 본원에서 기재된 바와 같은 적어도 하나의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 병태를 치료하는데 효과적으로 양으로 투여하는 것을 포함한다. 제제는 경구로 투여될 수 있고, 대안적으로, 본 발명에 따라 사용될 수 있는 다른 투여 경로는 직장으로, 및 비경구로, 주사로 (예를 들면, 관강내 창자 주사로)를 포함한다.

인간 및 비-인간 포유동물 대상체 둘 모두는 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있다. 구현예에서, 본 발명은 광범위한 대상체 포유동물, 특히, 당뇨병을 가지고 있고, 가졌고, 갖는 것으로 의심되고 발달시킬 성형이 있는 인간 환자에서 당뇨병을 예방 또는 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 진성 당뇨병은 인슐린-의존적 진성 당뇨병 (IDDM 또는 제1형 당뇨병) 및 비-인슐린-의존적 진성 당뇨병 (NIDDM, 또는 제2형 당뇨병)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 진성 당뇨병과 관련된 장애의 예는 기재되었고 비제한적으로 하기를 포함한다: 당내인성 장애 (IGT); 청소년의 성숙기 당뇨병 (MODY); 요정증 (인슐린 수용체 돌연변이), 열대성 당뇨병, 췌장 질환 또는 수술에 부수적인 당뇨병; 유전적 증후군 (예를 들면, 프라다-윌리 증후군)과 연관된 당뇨병; 췌장염; 내분비병에 부수적인 당뇨병; 지방증; 및 대사 증후군 (증후군 X).

본 발명에 의해 제공된 조성물 및 방법을 사용하여 치료하는데 적절한 당뇨병 대상체는 의사에 의해 쉽게 인식될 수 있고, 예를 들면, 절식 고혈당증, 당내인성 장애, 당화된 헤모글로빈, 및, 일부 예에서, 외상 또는 병과 연관된 케토산증을 특징으로 한다. 고혈당증 또는 고혈당은, 과도한 양의 글루코오스가 혈당에서 순환하는 병태이다. 이것은 일반적으로 10+ mmol/L의 혈당 수준이지만, 증상 및 효과는 후반부 수 예컨대 15-20+ mmol/L까지 주목받기 시작할 수 없다. NIDDM 환자는 절식 및 식사 다음의 글루코오스의 지연된 세포성 흡수 때 또는 당부하 검사로서 공지된 진단 시험 후에 비보통은 고혈당 농도를 갖는다. NIDDM은 인식된 기준으로 진단된다 (American Diabetes Association, Physician's Guide to Insulin-Dependent (Type I) Diabetes, 1988; American Diabetes Association, Physician's Guide to Non-Insulin-Dependent (Type II) Diabetes, 1988). 특정한 대상체에 대한 특정한 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 최적의 용량은 숙련된 임상 의에 의해 임상 현장에서 결정될 수 있다.

만성 신장 질환, 당뇨병성 신장증, 시력 감퇴 및 당뇨병-연관된 병태

본원에서 제공된 조성물 및 방법은 신장 질환을 예방 또는 치료하기 위해 사용될 수 있다. 당뇨병은 신규 사례의 거의 44 퍼센트를 차지하는 만성 신장 질환 및 신부전의 가장 공통의 원인이다. 당뇨병이 조절될 때에도, 상기 질환으로 만성 신장 질환 및 신부전이 생길 수 있다. 당뇨병이 있는 대부분의 사람은 신부전을 진행할 만큼 충분히 심각한 만성 신장 질환을 발달시키지 않는다. 미국의 거의 2천 4백 만명은 당뇨병을 가지고 있고, 거의 180,000 명은 사람은 당뇨병의 결과로서 신부전과 함께 살아 간다. 높은 혈압, 즉 고혈압은 당뇨병이 있는 사람의 신장 문제의 발달에서 주요 인자이다.

사구체경화증으로 되는 사구체 혈관사이 세포외 매트릭스 (ECM)의 축적은 당뇨병성 신장증 및 다른 만성 신장 질환에서 공통의 발견이다. 몇 개의 유전의 증거는, 그와 같은 만성 신장 질환의 ECM 축적이 ECM 성분의 증가된 합성 및 감소된 분해 모두로부터 생긴다는 것을 나타내고, 사구체 및 사구체 세포의 ECM 분해는 플라스미노겐 활성화제-플라스민-매트릭스 메탈로프로테이나제-2 (MMP)-2 캐스케이드에 의해 매개되는 것으로 널리 인정된다. 또한, 다양한 연구는 혈관사이 매트릭스가 축적되는 것으로 공지된 실험적으로 유도된 사구체 손상이 있는 동물로부터 수득된 사구체에서, 감소된 플라스미노겐 활성화제 (PA) 활성, 감소된 플라스민 활성, 또는 증가된 농도의 PA 억제제 1 (PAI-1; 주요 PA 억제제)를 보고했다 (Baricos, 등, "Extracellular Matrix Degradation by Cultured Mesangial Cells: Mediators and Modulators" (2003) Exp. Biol. Med. 228:1018-1022).

시력 감퇴 (AMD)는 고-시력에 책임있는, 황반으로 불리는 중심 망막의 부분에서 광수용체의 손실이다. 황반의 퇴화는 망막 색소 상피와 혈관 맥락막 사이의 막에서 세포외 매트릭스 성분 및 다른 잔해의 비정상 침적과 연관된다. 이러한 잔해-유사 물질을 결정강이라 한다. 결정강은 안저 검사로 관찰된다. 정상적인 눈은 결정강이 없는 황반을 가질 수 있지만, 결정강은 망막 주변에서 풍부할 수 있다. 황반 중 연성 결정강의 존재는, 황반 시력의 임의의 손실의 부재에서, AMD의 초기 단계인 것으로 간주된다.

맥락막 신생혈관형성 (CNV)은 통상적으로 다른 안구 장애 외에 시력 감퇴에서 일어나고 맥락막 내피 세포의 증식, 세포외 매트릭스의 과잉생산, 및 섬유맥관 망막하 막의 형성과 연관된다. 혈관형성 인자의 망막 색소 상피 세포 증식 및 생산은 맥락막 신생혈관형성에 영향을 끼치는 것으로 보인다.

당뇨 망막병증 (DR)은 모세혈관 기저막의 두꺼워짐으로 인해 당뇨병에서 발달되고 모세혈관의 혈관주위세포 및 내피 세포의 접촉이 결여된 안구 장애이다. 혈관주위세포의 손실은 모세혈관의 누출을 증가시키고 혈액-망막 장벽이 파손된다.

증식성 초자체망막병증은 유리체 막 내에 그리고 망막의 표면 상에 세포성 및 섬유증 막의 세포성 증식과 연관된다. 망막 색소 상피 세포 증식 및 이동은 이러한 안구 장애에 공통적이다. 증식성 초자체망막병증과 연관된 막은 세포외 매트릭스 성분 예컨대 콜라겐 유형 I, II, 및 IV 및 파이버넥틴을 함유하고, 점진적으로 섬유증으로 된다.

본원에서 기재된 구현예의 조성물은, 필요에 따라, 당해기술에서 공지된 하나 이상의 표준 치료적 처리와 조합하여 투여될 수 있다. 예를 들면, 당뇨병성 신장증의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은, 예를 들면, ACE 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 (ARBs) 또는 임의의 다른 종래의 치료 예컨대, 예를 들면, 글루코오스 관리와 조합하여 투여될 수 있다.

비만 및 섭식 장애

체중 감소를 위해서나 비만을 예방 치료하기 위해 사용될 수 있는 조성물 및 방법이 본원에서 추가로 제공된다. 그것의 높은 허리 대 엉덩이 비를 특징으로 하는 중심부 비만은 대사 증후군의 중요한 위험이다. 대사 증후군은, 상기에서 기재된 바와 같이, 진성 당뇨병 제2형, 고혈압, 고혈액 콜레스테롤, 및 트리글리세라이드 농도를 종종 포함하는 의학적 장애의 조합이다 (Grundy SM (2004), J. Clin. Endocrinol. Metab. 89(6): 2595-600). 비만 및 다른 섭식 장애는 예를 들면 하기에서 기재되어 있다: 미국 특허 출원 공보 번호 2009/0062193, "Compositions and Methods for the Control, Prevention and Treatment of Obesity and Eating Disorders."

"과체중" 및 "비만" 둘 모두는 주어진 높이에 대해 건강한 것으로 일반적으로 간주된 것보다 더 높은 체중의 범위에 대한 표지이다. 용어들은 또한 어떤 질환 및 다른 건강 문제의 가능성을 증가시키는 것으로 보여진 체중의 범위를 확인한다. 25 내지 25.9의 BMI를 갖는 성인은 일반적으로 과체중인 것으로 간주된다. 30 이상의 BMI를 갖는 성인은 일반적으로 비만인 것으로 간주된다. 그러나, 체중을 줄이거나 체중 증가를 예방하는 것을 필요로 하거나 바라는 어떤 사람이라도 과체중 또는 비만인 것으로 간주될 수 있다. 병적 비만은 전형적으로, BMI가 40 이상인 상태를 의미한다. 본원에서 기재된 방법의 구현예에서, 대상체는 약 40 미만의 BMI를 가질 수 있다. 본원에서 기재된 방법의 구현예에서, 대상체는 약 35 미만의 BMI를 가질 수 있다. 본원에서 기재된 방법의 구현예

에서, 대상체는 약 35 미만이지만 약 30 초과 BMI를 가질 수 있다. 다른 구현예에서, 대상체는 약 30 미만이지만 약 27 초과 BMI를 가질 수 있다. 다른 구현예에서, 대상체는 약 27 미만이지만 약 25 초과 BMI를 가질 수 있다. 구현예에서, 대상체는 섭식과 연관된 병태 예컨대 폭식 또는 음식 갈망을 겪고 있거나 그것에 민감할 수 있다.

정신 건강과 관련된 병태, 장애 또는 질환, 예컨대 슬픔, 스트레스, 비통, 불안, 불안 장애 (예를 들면, 범불안 장애, 강박 장애, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애 또는 사회적 불안 장애 또는 기분 장애 (예를 들면, 우울증, 양극성 장애, 기분부전 장애 및 순환성 장애)은 정신 건강 전문가에 의해 진단될 수 있다. 유사하게, 행복감, 웰빙 또는 만족감의 측정은 정신 건강 전문가에 의해 행해질 수 있다.

"대상체"는 인간을 포함하는 임의의 포유동물을 포함할 수 있다. "대상체"는 또한 애완동물 또는 가축 (예를 들면, 개, 고양이, 말, 소, 양, 돼지, 염소)로서 갖는 다른 포유동물을 포함할 수 있다. 본원에서 제공된 방법으로부터 유익할 수 있는 대상체는 과체중 또는 비만일 수 있고; 그러나, 또한 야윌 수 있다. 본원에서 제공된 방법으로부터 유익할 수 있는 대상체는 체중 감소를 원할 수 있거나 섭식 장애, 예컨대 폭식, 또는 섭식 병태, 예컨대 음식 갈망을 가질 수 있다. 본원에서 제공된 방법으로부터 유익할 수 있는 대상체는 식품 선호를 수정하는 것을 원할 수 있다. 상기 대상체는 이들 병태에 부가하여 대사 장애 또는 병태를 가질 수 있다. 예시적인 대사 장애는 당뇨병, 대사 증후군, 인슐린-내성, 및 이상지질혈증을 포함한다. 대상체는 임의의 연령일 수 있다. 따라서, 이들 장애는 청소년 및 성인 (예를 들면, 65세 이하) 뿐만 아니라 영아, 소아, 청소년, 및 노인 (예를 들면, 65세 초과)에서 발견될 수 있다.

"대사율"이란, 시간 단위 당 해방된/소모된 에너지의 양을 의미한다. 단위 시간당 대사는 음식 소비, 열로서 방출된 에너지, 또는 대사 과정에서 사용된 산소에 의해 추정될 수 있다. 체중을 줄이기를 원할 때 더 높은 대사율을 갖는 것이 일반적으로 바람직하다. 예를 들면, 높은 대사율을 갖는 사람은 활성에 대해 낮은 대사율을 갖는 사람보다 활성을 수행하기 위해 더 많은 에너지 소모하고 (더 많은 칼로리를 태울 수 있다).

본원에서 사용된 바와 같이, "체지방 체중" 또는 "체지방량"은 근육 및 골을 의미한다. 체지방량이 반드시 체지방 체중을 나타내는 것은 아니다. 체지방량은 중추신경계 (뇌 및 척수), 골수, 및 내부 기관 내에서 작은 백분율의 지방 (대략 3%)을 함유한다. 체지방량은 밀도의 면에서 측정된다. 지방량 및 체지방 체중을 측정하는 방법은, 비제한적으로, 수중체중 측정법, 공기 치환 체적변동기록계, x-선, 이중-에너지 x-선 흡광분석법 (DEXA) 스캔, MRIs 및 CT 스캔을 포함한다. 일 구현예에서, 지방량 및 체지방 체중은 수중체중 측정법을 사용하여 측정된다.

"지방 분포"란 신체의 지방 축적의 위치를 의미한다. 지방 축적의 그와 같은 위치는 피하, 내장 및 이소성 지방 저장을 포함한다.

"피하 지방"이란, 피부 표면 바로 아래의 지질의 퇴적을 의미한다. 대상체의 피부 지방의 양은 피하 지방의 측정에 이용가능한 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 피하 지방을 측정하는 방법은 당해기술, 예를 들면, 미국 특허 번호 6,530,886에서 기재된 것에 공지되어 있다.

"내장 지방"은 복부내 지방 조직으로서 비장의 퇴적을 의미한다. 내장 지방은 생명유지에 필요한 기관을 둘러싸고 혈액 콜레스테롤을 생산하기 위해 간에 의해 대사작용될 수 있다. 내장 지방은 병태 예컨대 다낭성 난소 증후군, 대사 증후군 및 심혈관 질환의 증가된 위험과 연관되었다.

"이소성 지방 저장"이란, 체지방량 (예를 들면, 골격 근육, 심장, 간, 췌장, 신장, 혈관)를 구성하는 조직 및 기관 내의 그리고 그 주위의 지질 퇴적이다. 일반적으로, 이소성 지방 저장은 신체 내의 고전적 지방 조직 저장소 외부의 지질의 축적이다.

지방량은 총 체질량의 백분율로서 표현될 수 있다. 일부 측면에서, 지방량은 치료 과정에 걸쳐 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25%까지 감소된다. 일 측면에서, 대상체의 체지방 체중은 치료 과정에 걸쳐 감소되지 않는다.

또 하나의 측면에서, 대상체의 체지방 체중은 치료 과정에 걸쳐 유지 또는 증가된다. 또 하나의 측면에서, 대상체는 감소된 열량식 또는 제한된 다이어트 중이다. "감소된 열량식"이란, 대상체가 동일한 대상체의 정상 다이어트와 비교한 것보다 더 적은 칼로리/ 1일을 섭취하고 있다는 것을 의미한다. 일 예에서, 대상체는 적어도 50 미만 칼로리 / 1일을 소비하고 있다. 다른 예에서, 대상체는 적어도 100, 150 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 미만 칼로리 / 1일을 소비하고 있다. 일부 구현예에서, 본 방법은 피하 지방에 대해서보다 더 큰 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 또는 50%의 비율로 내장 지방 또는 이소성 지방 또는 둘

모두의 대사를 수반한다. 일 측면에서, 상기 방법으로 호의적인 지방 분포로 된다. 일 구현예에서, 호의적인 지방 분포는 피하 지방 대 내장 지방, 이소성 지방, 또는 둘 모두의 증가된 비이다. 일 측면에서, 본 방법은 체지방량의 증가를 수반하고, 예를 들면, 결과적으로 근육 세포 덩어리가 증가된다. 일 구현예에서, 피하 지방의 양은 적어도 약 5%까지 대상체에서 감소된다. 어떤 구현예에서, 피하 지방의 양은 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여 전의 상기 대상체와 비교하여 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 또는 50%까지 감소된다.

본원에서 기재된 방법은 대상체의 내장 지방의 양을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 일 예에서, 내장 지방은 적어도 약 5%까지 대상체에서 감소된다. 다른 예에서, 내장 지방은 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여 전의 상기 대상체와 비교하여 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 또는 50%까지 대상체에서 감소된다. 내장 지방은 대상체의 내장 지방의 양을 측정하는데 이용가능한 임의의 수단을 통해 측정될 수 있다. 그와 같은 방법은, 예를 들면, CT 스캐닝 및 MRI에 의한 복부 단층촬영을 포함한다. 내장 지방을 측정하는 다른 방법은 예를 들면, 하기에 기재되어 있다: 미국 특허 번호 6,864,415, 6,850,797, 및 6,487,445.

일 구현예에서, 대상체에서 이소성 지방의 축적을 방지하거나 이소성 지방의 양을 감소시키는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은, 그것을 필요로 하는 대상체에게, 대상체에서 이소성 지방의 축적을 방지하거나 이소성 지방의 양을 감소시키는데 효과적인 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 치료는 대상체에게 일정 기간에 걸쳐 제공된 일련의 개별적인 용량, 또는 치료 계획일 수 있는 것으로 이해된다. 일 예에서, 이소성 지방의 양은 미처리된 대상체와 비교하여 적어도 약 5%까지 대상체에서 감소된다. 다른 예에서, 이소성 지방의 양은 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 또는 50%까지 감소된다. 대안적으로, 이소성 지방의 양은 비례하여, 대상체의 피하 지방과 비교하여 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 감소된다. 이소성 지방은 이소성 지방을 측정하기 위해 이용가능한 임의의 방법을 사용하여 대상체에서 측정될 수 있다.

또 하나의 구현예에서, 인체측정 파라미터, 예를 들면, 허리 둘레, 엉덩이 둘레, 및 허리 대 엉덩이 비를 변경하는 방법이 제공된다. 허리 둘레는 복부 비만의 측정이다. 일 구현예에서, 대상체의 허리 둘레를 감소시키는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물을 대상체의 허리 둘레를 감소시키는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 대상체의 허리 둘레는 적어도 약 1%까지 감소된다. 어떤 구현예에서, 대상체의 허리 둘레는 본원에서 제공된 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여 전의 대상체와 비교하여 적어도 약 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% 또는 10%까지 감소된다. 일 구현예에서, 대상체의 허리 둘레는 적어도 약 1 cm까지 감소된다. 다른 구현예에서, 대상체의 허리 둘레는 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여 전의 상기 대상체와 비교하여 적어도 약 2 cm, 3 cm, 4 cm, 5 cm, 또는 6 cm까지 감소된다.

또 하나의 구현예에서, 대상체의 엉덩이 둘레를 감소시키는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게, 본원에서 제공된 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물을 대상체의 엉덩이 둘레를 감소시키는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 대상체의 엉덩이 둘레는 적어도 약 1%까지 감소된다. 어떤 구현예에서, 대상체의 허리 둘레는 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여 전의 상기 대상체와 비교하여 적어도 약 2%, 3%, 4%, 5%, 또는 6%까지 감소된다. 일 구현예에서, 대상체의 허리 둘레는 적어도 약 1 cm까지 감소된다. 어떤 구현예에서, 대상체의 허리 둘레는 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여 전의 상기 대상체와 비교하여 적어도 약 2 cm, 3 cm, 4 cm, 5 cm, 또는 6 cm까지 감소된다.

먼저 대상체의 체중을 병적으로 비만인 체중 미만의 수준으로 감소시키고, 그 다음 대상체의 체중을 추가로 감소시키기 위해 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 효과적인 양을 투여하여 병적으로 비만인 대상체에서 체중을 감소시키는 방법이 또한 제공된다. 대상체의 체중을 병적 비만의 체중 미만으로 감소시키는 방법은 칼로리 섭취를 감소시키고, 물리적 활성, 약물 치료, 비만대사 수술, 예컨대 위 우회 수술, 또는 이전의 방법의 임의의 조합을 증가시키는 것을 포함한다. 일 측면에서, 치료의 투여로 칼로리 섭취가 감소되고, 이것은 대상체의 체중을 추가로 감소시킨다. 또 하나의 구현예에서, 본 방법은 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물을 대상체의 체중을 추가로 감소시키는데 효과적인 양 및 레지넨으로 투여하여, 40 이하의 BMI를 갖는 대상체에서 체질량 지수 (BMI)를 감소시키기 위해 제공된다. 또 하나의 구현예에서, 본 방법은 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물을 대상체의 체중을 추가로 감소시키는데 효과적인 양 및 레지넨으로 투여하여, 35 이하의 BMI를 갖는 대상체에서 체질량 지수 (BMI)를 감소시키기 위해 제공된다.

다.

구현예에서, 대사 장애를 발달시킬 위험을 감소시키는 방법이 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물을 대상체의 체중을 감소시키거나 그 혈당을 조절하는데 효과적으로 양으로 투여하는 것을 포함한다. 건강한 또는 정상 체중 및/또는 글루코오스 농도를 유지하는 방법이 본원에서 또한 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물을 건강한 또는 정상 체중 및/또는 글루코오스 농도를 유지하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다.

또 하나의 구현예에서, 섭식 행동을 조절 또는 수정하는 방법인 제공되고, 상기 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게, 대상체의 섭식 행동을 제어 또는 수정하는데 효과적인 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 폭식을 제어하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물을, 대상체의 폭식을 제어 또는 억제하는데 효과적으로 양으로 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물은 대상체가 폭식하는 날에 투여된다. 일 측면에서, 폭식은 하기를 특징으로 한다: 1) 별개의 기간에 (예를 들면, 임의의 2-시간 기간 내에), 대부분의 사람이 유사한 기간 동안에 및 유사한 상황 하에서 먹는 것보다 확실하게 더 많은 식품의 양을 먹는 것 및 2) 에피소드 동안에 먹는 것을 제어할 수 없는 감각 (예를 들면, 먹는 것을 멈출 수 없거나 먹는 대상 또는 양을 제어할 수 없는 없는 느낌). 폭식의 감소는 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 부재에서의 그와 같은 빈도, 지속시간, 양 및 내성과 비교하여 폭식 에피소드의 빈도, 폭식 에피소드의 지속시간, 폭식 에피소드 동안에 소비된 총량, 폭식 에피소드의 개시에 대한 저항의 어려움, 및 이들의 임의 조합의 감소를 포함한다. 예를 들면, 일 구현예에서, 본 방법은 폭식 에피소드의 빈도의 감소를 포함할 수 있다. 또 하나의 구현예에서, 본 방법은 폭식 에피소드의 지속시간의 감소를 포함할 수 있다. 또 하나의 구현예에서, 본 방법은 폭식 에피소드 동안에 소비된 총량의 감소를 포함할 수 있다. 또 하나의 구현예에서, 본 방법은 폭식 에피소드의 개시에 저장하는 어려움의 감소를 포함할 수 있다.

폭식의 일부 징후는 신체적으로 배고프지 않을 때의 다량의 식품의 섭식, 빨리 먹기, 다른 사람이 얼마나 많이 먹고 있는지에 관해 당황스럽게 느끼기 때문에 식품을 숨기기, 불편하도록 배부를 때까지 먹기, 또는 이들의 임의 조합을 포함한다. 많은 폭식자는 정서적 섭식자이고, 즉 그의 폭식은 그의 감정 상태에 의해 유발된다 (예를 들면, 일부 폭식자는 슬플 때 먹고, 일부는 행복할 때 먹고, 일부는 스트레스 받을 때 먹는다). 다수의 폭식자는 불안 장애, 예컨대 강박 장애; 충동 조절 문제; 또는 인격 장애, 예컨대 경계선 인격 장애 또는 우울증을 겪고 있다. 일 구현예에서, 폭식은 스트레스 상태에 대한 반응이다. 다른 폭식자는 약물 남용자, 예컨대 약물 남용자 또는 알코올 남용자이다. 폭식 장애가 있는 모든 사람이 과체중은 아니고, 그 예는 게걸증으로 진단된 폭식자이다.

폭식하는 대상체는 종종 특정한 날에 먹고, 따라서 치료는 대상체가 아마도 폭식할 때에 따라 조정되어야 한다. 예를 들면, 대상체가 밤 7시 후에 주로 폭식하면, 대상체에게 오전 7시에 또는 그 직전에 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물이 투여되어야 한다. 일 구현예에서, 대상체에게, 폭식에 민감한 시간에 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물이 투여된다. 어떤 구현예에서, 대상체에게, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물이, 폭식에 민감한 적어도 약 5 분, 적어도 약 15 분, 적어도 약 30 분, 적어도 약 45 분, 적어도 약 1 시간, 적어도 약 1 시간 및 30 분, 또는 적어도 약 2 시간 전에 투여된다. 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 효과적인 양은 이 구현예에서 폭식하고자 하는 대상체의 욕구를 억제 또는 제어하는데 효과적인 양이다. 따라서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 유효한 양은 대상체 및 폭식하고자 하는 그의 욕구 수준에 따라 변할 것이다. 더욱이, 폭식하고자 하는 대상체의 욕구가 다른 시점에서보다 하나의 시점에서 더 적으면, 따라서 복용량은, 대상체가 더 낮은 폭식 욕구를 갖는 날에는 더 낮은 용량을 제공하고 대상체가 더 높은 폭식 욕구를 갖는 날에는 더 높은 용량을 제공하도록 조정된다. 일 구현예에서, 대상체에게, 폭식 욕구가 높은 날에는 피크 복용량의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물이 투여된다. 어떤 구현예에서, 대상체에게, 높은 폭식 욕구를 갖기 적어도 약 5 분, 적어도 약 15 분, 적어도 약 30 분, 적어도 약 45 분, 적어도 약 1 시간, 적어도 약 1 시간 및 30 분, 또는 적어도 약 2 시간 전에 피크 복용량의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물이 투여된다.

또 하나의 구현예에서, 대상체에서 식품 선호를 변경하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물을 대상체의 식품 선호를 수정하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다. 조성물에 표적화된 화학감각 수용체는 상응하는 식품을 먹고자 하

는 대상체의 욕구에 영향을 줄 수 있다.

식품 선호의 변형은 치료의 부재에서 그와 같은 빈도, 지속시간, 세기, 또는 내성과 비교하여 그와 같은 식품에 대한 선호의 감소, 그와 같은 식품의 섭취량의 감소, 또 하나의 식품 유형 중 하나의 식품 유형의 선호의 증대, 그와 같은 식품에 대한 갈망 빈도의 변화, 그와 같은 식품에 대한 갈망의 지속시간, 그와 같은 식품에 대한 갈망의 세기, 그와 같은 식품의 갈망에 대한 저항의 어려움, 그와 같은 식품에 대한 갈망에 반응하는 먹는 빈도, 및 이들의 임의 조합을 포함할 수 있다. 또 하나의 구현예에서, 본 방법은 단 식품, 풍미 식품, 고지방 식품, 짠 식품, 신 식품, 및 이들의 임의 조합에 대한 대상체의 선호를 감소시키는 것을 포함할 수 있다.

일 구현예에서, 본 방법은 단 식품, 풍미 식품, 고지방 식품, 짠 식품, 신 식품, 및 이들의 임의 조합의 갈망이 대상체의 빈도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 하나의 구현예에서, 본 방법은 단 식품 풍미 식품, 고지방 식품, 짠 식품, 신 식품, 및 이들의 임의 조합, 등에 대한 갈망의 대상체의 지속 시간을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 하나의 구현예에서, 본 방법은 단 식품, 풍미 식품, 고지방 식품, 짠 식품, 신 식품, 및 이들의 임의 조합에 대한 대상체의 갈망의 세기를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 하나의 구현예에서, 본 방법은 단 식품, 풍미 식품, 고지방 식품, 짠 식품, 신 식품, 및 이들의 임의 조합의 갈망에 저항할 때 대상체의 어려움을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 하나의 구현예에서, 본 방법은 단 식품, 풍미 식품, 고지방 식품, 짠 식품, 신 식품, 및 이들의 임의 조합에 대한 갈망에 반응하여 대상체의 먹는 빈도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 하나의 구현예에서, 본 방법은 단 식품, 풍미 식품, 고지방 식품, 짠 식품, 신 식품, 및 이들의 임의 조합에 대한 대상체의 섭취를 감소시키는 것을 포함할 수 있다.

창자 손상의 치료

본원에서 제공된 조성물 및 방법은 단장 증후군 및 절충된 창자 기능 (예를 들면, 작은 창자 절제, 대장염, 장염, 염증성 창자 증후군, 허혈성 창자, 및 창자에 대한 화학치료 부상)의 치료를 위해 사용될 수 있다. 단장 증후군은 장 절제에 의해 야기된 증상의 수집을 의미한다. 그것의 증상은 난치성 설사, 탈수, 다량영양소의 흡수 불량, 체중 감소, 비타민 및 미량 원소의 흡수불량 및 영양실조를 포함한다. GLP-2는 위배출을 느리게 하고, 창자 통과 시간을 증가시키고 헛급식-유도된 위산 분비를 억제하는 것으로 공지되어 있다. 공장조루술을 받은 환자는 종종 손상된 음식물 자극 GLP-2 반응, 및 따라서 손상된 흡수를 갖는다. 공장조루술을 받은 환자에서 GLP-2의 투여는 에너지의 창자 흡수 및 창자 습증량 흡수를 개선할 뿐만 아니라 고형물 및 액체의 위배출을 연장하는 것으로 보여졌다. 참고 Jeppesen, P.B., 2003, "Clinical significance of GLP-2 in short-bowel syndrome," *Journal of Nutrition* 133 (11): 3721-4. GLP-2는 위 분비 및 위 운동성을 억제하는 것에 부가하여 창자 성장을 자극하는 것으로 또한 보고된다. Burrin 등, 2001, "Glucagon-like peptide 2: a nutrient-responsive gut growth factor," *Journal of Nutrition* 131 (3): 709. 본원에서 기재된 조성물의 투여를 통한 GLP-2 분비의 조절은 작은 창자 절제, 대장염, 장염, 염증성 창자 증후군, 허혈성 창자, 및 창자에 대한 화학치료 부상을 비제한적으로 포함하는 단장 증후군 및 절충된 창자 기능의 치료를 제공할 수 있다.

구체적인 창자 위치에서의 전달

L-세포의 밀도 십이지장의 수준에서 최저 밀도 및 직장에서 최고 밀도와 함께 창자의 길이를 따라 증가한다. 펩타이드 YY 함량에 의해 평가된 바와 같이 십이지장에서부터 직장으로 L-세포 밀도가 대략 80배 증가된다. 참고 Adrian 등, *Gastroenterology* 1985; 89:1070-77. 영양소 또는 담즙산염이 직장보다 훨씬 적게 결장에 도달하는 것으로 기대되지 않으면, 대사의 조절에서 이들 L-세포의 기전은 완전히 명확한 것은 아니다. 추측한 근거하지만, 결장 세균에 의해 생산된 생성물은 L-세포 센서를 통해 소화관에 미생물 질량 및 조성물을 알릴 수 있는 것이 가능하고 결국 이러한 정보는 소장보다 아주 상이하게 자극된 결장 및 직장 영역으로부터 발산된 호르몬 및 신경 신호를 통해 CNS로 전달될 수 있다. 결장 및 직장에서 신경내분비 세포의 역할과는 무관하게, 본 발명의 기초는 대사 장애를 치료하기 위해 맛 및/또는 영양소 수용체 및 다른 흥분제의 하나 이상의 자극의 제시를 통해 어디에서나(예를 들면, 당뇨병이 있는 상이한 개체, 및 환자는 이들 세포의 상이한 분포 및 수를 갖는 것으로 기대된다) 이들 세포를 자극하는 것이다.

소장은 대장보다 상이한 EEC를 갖는다. 예를 들면, CCK 및 GIP는 상부 소화관에 주로 위치하는 I- 및 K-세포에 작용하는 소장 및 비전형적으로 대장으로부터 방출된다. 반대로, L-세포는 대장에 주로 위치한다. 호르몬 방출 패턴은 창자에서 화학감각 수용체 리간드- 및 조합-특이적인 뿐만 아니라 부위-특이적이다.

구현예에서, 소장 중 영양소의 감지 및/또는 대사가 대장으로부터 어떤 반응을 증폭하는 것으로 고려된다. 게다가, 소장에 위치한 L-세포는 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 표적으로 하기 위해 또 하나

의 수준을 제공하는 하부 영역에서의 것보다 상이하게 행동할 수 있다. 예를 들면, 구현예에서, 소장에 전달된 어떤 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조합 또는 바이구아나이드 및 화학감각 수용체 리간드 조합은 하나의 장애, 예를 들면, 당뇨병의 치료에 대한 호르몬 방출 패턴에 대해 더 호의적일 수 있고, 반면에 대장에 전달된 동일한 조합은 상이한 장애, 예를 들면, 비만에 대해 더 적절할 수 있다. 동일한 조합은, 소장 및 대장 모두에 제공될 때, 더 호의적인 호르몬 프로파일을 생성할 수 있는 것으로 또한 고려된다.

따라서, 본원에서 기재된 구현예는, 예를 들면, 달성된 호르몬 패턴을 최적화하기 위해 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물의 어떤 것을 창자의 하나 이상의 위치에 전달하도록 조작된 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물의 조합을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

본원에서 제공된 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 창자의 하나 이상의 영역에 전달된다. 본원에서 제공된 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 위의 하나 이상의 영역 다운스트림 또는 원위에 전달된다. 어떤 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 소장의 하나 이상의 영역에 전달된다. 어떤 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 십이지장, 공장, 회장, 또는 이들의 조합에 전달된다. 어떤 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 대장의 하나 이상의 영역에 전달된다. 어떤 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 맹장, 결장, 직장, 또는 이들의 조합에 전달된다. 또 다른 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 십이지장의 다운스트림 또는 원위에 전달된다. 추가 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 공장, 다운스트림 또는 원위에 전달된다.

또 다른 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 소장의 하나 이상의 영역 및 대장의 하나 이상의 영역에 전달될 수 있다. 예를 들면, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 십이지장 및 결장에 전달될 수 있다. 또 하나의 비제한적인 예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 십이지장, 공장, 회장 및 결장에 전달될 수 있다. 더 많은 구현예는 제형 하에서 기재된다.

바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물의 창자의 어떤 영역 또는 위치에의 투여는 임의의 공지된 방법에 의해 달성된다. 어떤 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물의 장 투여는 예를 들면, 설치류 또는 인간에서 수행된다. 삼관/캐놀라삼입은 실라스트릭 튜우빙이 있는 가깝게 마취된 환자에서 수행된다. 튜우빙은 후-날문부 및 직장에 놓여지고 가능한 한 깊게 진전된다. 이들 위치는, 소장에서 감지된 식품이 신호를 대장에 제공할 수 있고 그 반대인 것처럼 별도로 및 함께 탐사된다. 어떤 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 창자의 표적화된 영역 또는 위치에 전달하는 경구 전달을 위해 변형 방출 조성물에서 제형된다. 또 다른 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 장관, 예를 들면, 직장 또는 결장의 표적화된 영역 또는 위치에 전달하기 위해 좌약, 질 세척, 세정, 등으로서 직장 전달을 위해 제형된다.

바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물이 위장관의 2 이상의 영역에 전달될 때, 전달된 화합물은 임의의 비 및 방식일 수 있다. 일부 구현예에서, 어떤 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 표적화되고 특정 영역에 전달되고, 예를 들면, 하나의 화합물은 회장에 그리고 또 하나의 화합물은 결장에, 또는 또 하나의 예에서, 화합물(들)은 위에, 상이한 화합물(들)은 십이지장에 및 다른 화합물(들)은 결장에 전달된다. 어떤 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 소화관의 각 영역에서 어떤 비율로 전달된다.

투여

병용 요법

본원에서 기재된 구현예의 조성물은 본원에서 기재된 임의의 병태의 치료를 위해 공지된 요법과 함께 공-투여될 수 있다. 공-투여는 또한 부가 또는 상승 효과를 위해 제공될 수 있고, 이로써 더 낮은 복용량의 공지된 요법, 본원에서 기재된 조성물, 또는 둘 모두가 필요하다. 공-투여의 추가 이점은 임의의 공지된 요법과 연관된 독성의 감소를 포함한다.

공-투여는 별개의 조성물에서 동시 투여, 별개의 조성물에서 상이한 시간에서 투여, 또는 제제 둘 모두가 존재하는 조성물에서 투여를 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원 및 공지된 요법에서 기재된 조성물은 단일 치료로 투여된다. 일부 구현예에서, 본원 및 공지된 요법에서 기재된 조성물은 수득한 조성물에서 혼합된다. 일부 구현예에서, 본원 및 공지된 요법에서 기재된 조성물은 별개의 조성물 또는 투여로 투여된다.

본원에서 기재된 조성물 및 본원에서 기재된 공지된 요법의 투여는 임의의 적당한 수단에 의해서 일 수 있다.

본원에서 기재된 조성물 및 제2 화합물 (예를 들면, 당뇨병 약물 또는 비만 약물)의 투여는 임의의 적당한 수단에 의해서일 수 있다. 본원에서 기재된 조성물 및 제2 화합물은 별개의 조성물로서 투여된다면, 동일한 경로 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 본원에서 기재된 조성물 및 제2 화합물이 단일 조성물로 투여된다면, 임의의 적당한 경로 예컨대, 예를 들면, 경구 투여에 의해 투여될 수 있다. 어떤 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 및 제2 화합물의 조성물은 위장관의 동일한 영역 또는 상이한 영역에 투여될 수 있다. 예를 들면, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 십이지장, 공장, 회장, 또는 결장에 전달될 항-당뇨병 약물과 함께 투여될 수 있다.

당뇨병, 대사 증후군 (포도당 과민증, 인슐린 저항성, 및 이상지질혈증 포함), 및/또는 그것과 연관된 질환 또는 병태의 치료에 유용한 치료, 약물, 및 화합물은 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물과 함께 투여될 수 있다. 당뇨병 치료 약물 및 화합물은 트리글리세라이드 농도를 감소시키고, 글루코오스 농도를 감소시키고/거나, 인슐린을 조절하고 (예를 들면 인슐린 생산을 자극하고, 인슐린을 모방하고, 글루코오스-의존적 인슐린 분비를 향상시키고, 글루카곤 분비 또는 작용을 억제하고, 인슐린 작용 또는 인슐린 감광제를 개선하거나, 외인성 형태의 인슐린인) 것을 비제한적으로 포함한다.

트리글리세라이드 수준을 감소시키는 약물은 비제한적으로 하기를 포함한다: 아스코르브산, 아스파라기나제, 클로파이브레이트, 콜레스티폴, 페노파이브레이트 메바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴, 플루바스타틴, 또는 오메가-3 지방산. LDL 콜레스테롤 수준을 감소시키는 약물은 비제한적으로 하기를 포함한다: 클로파이브레이트, 젬피브로질, 및 페노파이브레이트, 니코틴산, 메비놀린, 메바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 콜레스티린, 콜레스티폴 또는 프로부콜.

또 하나의 측면에서, 본원에서 기재된 구현예의 조성물은 글루코오스-저하 화합물과 조합하여 투여될 수 있다.

티아졸리딘디온 (또한 소위 글리타존), 설폰닐우레아, 메글리티나이드, 바이구아나이드, 알파-글루코시다제 억제제, DPP-IV 억제제, 및 인크레틴 모방체의 약물치료 클래스는 고혈당증 및 진성 당뇨병 (제2형) 및 관련된 질환용 부속 치료로서 사용되었다.

글루코오스 수준을 감소시키는 약물은 비제한적으로 하기를 포함한다: 글리피자이드, 글리부라이드, 엑세나타이드 (Byetta®), 인크레틴, 시타글립틴 (Januvia®), 피오글리티존, 글리메피라이드, 로시글리타존, 메트포르민, 빌다글립틴, 삭사글립틴 (Onglyza™), 설폰닐우레아, 메글리티나이드 (예를 들면, Prandin®) 글루코시다제 억제제, 바이구아나이드 (예를 들면, Glucophage®), 레파글리나이드, 아카르보스, 트로글리타존, 나테글리나이드, 천연, 합성 또는 재조합 인슐린 및 그의 유도체, 및 아밀린 및 아밀린 유도체.

순차적으로 투여될 때, 조합은 2 이상의 투여로 투여될 수 있다. 대안적인 구현예에서, 하나 이상의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 및 하나 이상의 추가 활성 성분을 상이한 경로로 투여할 수 있다. 숙련가는 또한, 다양한 활성 성분이 비만 또는 섭식 장애 또는 병태의 제어, 예방, 개선, 악화, 또는 치료를 증가시키거나 상증작용으로 향상시킬 수 있는 하나 이상의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물과 조합하여 투여될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

본원에서 제공된 방법에 따르면, 적어도 하나의 다른 비만 감소 (또는 항-비만) 또는 체중 감소 약물과 공-투여될 때, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물(들)은 하기일 수 있다: (1) 조합된 제형에서 공-제형 및 투여 또는 전달된다; (2) 별도의 제형으로 대안으로 또는 동시에 전달된다; 또는 (3) 당해기술에서 공지된 임의의 다른 병용 요법 레지멘에 의해, 대체 요법으로 전달될 때, 제공된 방법은 활성 성분을 순차적으로, 예를 들면, 별도의 용액, 에멀전, 서스펜션, 정제, 알약 또는 캡슐에서, 또는 별도의 주사기에서 상이한 주사로 투여 또는 전달하는 것을 포함할 수 있다. 일반적으로, 대체 요법 동안에, 각 활성 성분의 효과적인 복용량은 순차적으로, 즉, 연속으로 투여되고, 반면에 동시 치료에서, 효과적인 복용량의 2 이상의 활성 성분은 함께 투여된다. 다양한 순서의 간헐적 병용 요법이 또한 사용될 수 있다.

어떤 구현예에서, 본원에서 제공된 조성물은 하기와 함께 사용될 수 있다: 다른 상업적으로 이용가능한 다이어트 보조제 또는 다른 항-항비만제, 예컨대, PYY 및 PYY 작용제, GLP-1 및 GLP-1 작용제, DPP-IV 억제제, CCK 및 CCK 작용제, 엑센딘 및 엑센딘 작용제, GIP 및 GIP 작용제, 아밀린 및 아밀린 작용제, 그렐린 조절물질 (예를 들면, 억제제 예컨대 비제한적으로 코르티스타틴-8, AEZ-123 (JMV2959) (AETerna Zentaris Inc. 개발), [D-Arg(1),D-Phe(5),D-Trp(7,9),Leu(11)]-서브스틴스 p, D-Lys3-GHRP-6, YIL-781 및 YIL870 (Bayer 개발) (참고, 예를 들면, Esler 등 (2007) *Endocrinology* 148:5175-85), 및 EX-1350 (Elixer Pharmaceuticals 개발)) 및 렙틴 및 렙틴 작용제. 어떤 예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물이 본원에서 제공

되고, 상기 조성물은 아밀린, 아밀린 작용제 또는 모방체와 조합하여 사용된다. 예시적인 아밀린 작용제 또는 모방체는 프람린타이드 및 관련된 화합물을 포함한다. 어떤 예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물이 본원에서 제공되고, 상기 조성물은 랩틴, 랩틴 작용제 또는 모방체와 조합하여 사용된다. 추가 랩틴 작용제 또는 모방체는 본원에 참고로 포함되어 있는 미국 특허 번호 7,247,427에 의해 기재된 방법을 사용하여 확인될 수 있다. 추가 예에서, 본원에서 제공된 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물은 랩틴 민감도를 증가시키고 랩틴, 랩틴 작용제 또는 모방체의 유효성을 증가시킨다.

현재 개발 중인 제공된 방법에 사용하기 위한 추가 항-항비만제는 또한 본 발명의 방법에서 관심을 끈다. 다른 항-항비만제는 펜테르민, 펜플루라민, 시부트라민, 리모나반트, 토피라메이트, 조니사마이드 부프로피온, 날트렉손, 로르카세린, 및 올리스타트 단독으로 또는 그것의 임의의 조합을 포함한다. 체중 감소, 폭식, 음식 중독 및 갈망의 치료에 유용한 치료, 약물 및 화합물은 본원에서 기재된 조성물과 함께 투여될 수 있다. 예를 들면, 대상체는 추가로, 배고픔을 억제하거나 식욕을 제어하는 것으로 공지된 적어도 하나의 다른 약물이 투여될 수 있다. 그와 같은 치료 약물 및 화합물은 비제한적으로 펜테라민 예컨대 Meridia® 및 Xenical®를 포함한다. 추가 치료, 약물 및 화합물은 당해기술에 공지되어 있고 본원에서 고려된다.

이와 같이, 일 측면에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 비만 또는 섭식 장애 또는 병태의 제어, 예방 또는 치료를 위한 병용 요법의 일부로서 사용될 수 있다. 비만을 치료하거나 체중을 감소시키기 위해 병용 요법의 일부로서 사용된 화합물은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 신경전달물질 또는 신경 이온 통로에 영향을 주는 중추신경계 제제, 이 제제는 항우울제 (부프로피온), 노르아드레날린 재흡수 억제제 (GW320659), 선택적 세로토닌 2c 수용체 작용제, 선택적 5HT 2c 수용체 작용제, 항발작제 (토피라메이트, 조니사마이드), 일부 도파민 길항제, 및 칸나비노이드-1 수용체 길항제 (CB-1 수용체 길항제) (리모나반트)을 포함함; 랩틴/인슐린/중추신경계 경로 제제, 이 제제는 랩틴 유사체, 랩틴 수송 및/또는 랩틴 수용체 프로모터, 섬모 신경친화성 인자 (악소진), 뉴로펩타이드 Y 및 아구티-관련된 펩타이드 길항제, 프로-오피오멜라노코르틴 및 코카인 및 암페타민 조절된 전사체 프로모터, 알파-멜라닌세포-자극 호르몬 유사체, 멜라노코르틴-4 수용체 작용제를 포함함, 및 인슐린 대사/활성에 영향을 주는 제제, 이 제제는 단백질-티로신 포스파타제-1B 억제제, 페록시솜 증식체 활성화된 수용체-감마, 수용체 길항제, 단기작용 브로모크립틴 (에르고세트), 소마토스타틴 작용제 (옥트레오타이드), 및 아디포넥틴/Acrp30 (파목신 또는 지방산 대사 산화 유발제)를 포함함; 위장-신경 경로 제제, 이 제제는 콜레시스토키닌 활성화 (CCK), PYY 활성화, NPY 활성화, 및 PP 활성을 증가시키는 것들, 글루카곤-유사 펩타이드-1 활성을 증가시키는 것들 (엑센딘 4, 리라글루타이드, 디펩티딜 펩티다아제 IV 억제제), 및 그렐린 활성을 감소시키는 것들, 뿐만 아니라 아밀린 유사체 (프람린타이드)를 포함함; 휴지 대사를 증가시킬 수 있는 제제 (선택적 β -3 자극인자/작용제, 짝폴립 단백질 동족체, 및 갑상선 수용체 작용제); 다른 더 많은 다양한 제제, 이 제제는 멜라닌 농축 호르몬 길항제, 파이토스타놀 유사체, 기능적 오일, P57, 아밀라아제 억제제, 성장 호르몬 단편, 데하이드로에피안드로스테론 설페이트의 합성 유사체, 지방세포 11B-하이드록시스테로이드 탈수소효소 유형 1 활성화의 길항제, 코르티코트로핀-방출 호르몬 작용제, 지방산 합성의 억제제 (세룰레닌 및 C75), 카복시펩티다아제 억제제, 인다논/인다놀, 아미노스테롤 (트로두스쿠에민/트로돌라민), 및 다른 위장관 리파제 억제제 (ATL962)를 포함함; 암페타민, 예컨대 텍스트로암페타민; 펜테르민, 벤즈페타민, 펜디메트라진, 마진돌, 및 디에틸프로피온을 포함하는 다른 교감신경작용 아드레날린제.

다른 화합물은 하기를 포함한다: 에코피팜; 옥신토모둘린 (OM); 글루코오스-의존적 인슐리노트로픽 폴리펩타이드 (GIP)의 억제제; 가스트린 방출 펩타이드; 뉴로메딘 B; 엔테로스타틴; 암페부타몬, SR-58611; CP-045598; AOD-0604; QC-BT16; rGLP-1; 1426 (HMR-1426); N-5984; ISIS-113715; 솔라베그론; SR-147778; Org-34517; 멜라노탄-II; 세틸리스타트; c-2735; c-5093; c-2624; APD-356; 라다팍신; 플루아스테론; GP-389255; 856464; S-2367; AVE-1625; T-71; 올레오일-에스트론; 펩타이드 YY [3-36] 비강내; 안드로겐 수용체 작용제; PYY 3-36; DOV-102677; 타가토스; SLV-319; 1954 (Aventis Pharma AG); 옥신토모둘린, 티아키스; 브로모크립틴, PLIVA; 당뇨병/고지혈증 치료, 이슥; CKD-502; 갑상선 수용체 베타 작용제; 베타-3 아드레노셉터 작용제; CDK-A 작용제; 갈라닌 길항제; 도파민 D1/D2 작용제; 멜라노코르틴 조절물질; 베론가민; 뉴로펩타이드 Y 길항제; 멜라닌-농축 호르몬 수용체 길항제; 이중 PPAR 알파/감마 작용제; CGEN-P-4; 키나아제 억제제; 인간 MCH 수용체 길항제; GHS-R 길항제; 그렐린 수용체 작용제; DG70 억제제; 코티닌; CRF-BP 억제제; 우로코르틴 작용제; UCL-2000; 임펜타민; 베타-3 아드레날린 수용체; 펜타펩타이드 MC4 작용제; 트로두스쿠에민; GT-2016; C-75; CPOP; MCH-1 수용체 길항제; RED-103004; 아미노스테롤; 오렉신-1 길항제; 뉴로펩타이드 Y5 수용체 길항제; DRF-4158; PT-15; PTPase 억제제; A37215; SA-0204; 당지질 대사물; MC-4 작용제; 프로테레스탄; PTP-1B 억제제; GT-2394; 뉴로펩타이드 Y5 길항제; 멜라노코르틴 수용체 조절물질; MLN-4760; PPAR 감마/델타 이중 작용제; NPY5RA-972; 5-HT2C 수용체 작용제; 뉴로펩타이드 Y5 수용체 길항제 (페닐 우레아 유사체); AGRP/MC4 길항제;

뉴로펩타이드 Y5 길항제 (벤즈이미다졸); 글루코코르티코이드 길항제; MCHR1 길항제; 아세틸-CoA 카복실라제 억제제; R-1496; HOB1 조절물질; NOX-B11; 펩타이드 YY 3-36 (엘리겐); 5-HT 1 조절물질; 췌장 리파제 억제제; GRC-1087; CB-1 길항제; MCH-1 길항제; LY-448100; 봄베신 BRS3 작용제; 그렐린 길항제; MC4 길항제; 스테아로일-CoA 데사투라제 조절물질; H3 히스타민 길항제; PPARpan 작용제; EP-01492; 호르몬-민감성 리파제 억제제; 지방산-결합 단백질 4 억제제; 티오락톤 유도제; 단백질 티로신 포스파타제 1B 억제제; MCH-1 길항제; P-64; PPAR 감마 리간드; 멜라닌 농축 호르몬 길항제; 티아졸 위장관운동 촉진제; PA-452; T-226296; A-331440; 면역 약물 백신; 당뇨병/비만 치료제 (Bioagency, Biofrontera Discovery GmbH); P-7 (Genfit); DT-011 M; PTP1B 억제제; 항-당뇨병 펩타이드 콘주게이트; KATP 작용제; 비만 치료제 (Lexicon); 5-HT2 작용제; MCH-1 수용체 길항제; GMAD-1/GMAD-2; STG-a-MD; 뉴로펩타이드 Y 길항제; 신생혈관형성 억제제; G 단백질-커플링된 수용체 작용제; 니코틴 치료제 (ChemGenex); 항-항비만제 (Abbott); 뉴로펩타이드 Y 조절물질; 멜라닌 농축 호르몬; GW-594884A; MC-4R 작용제; 히스타민 H3 길항제; 고아 gpcr 조절물질; MITO-3108; NLC-002; HE-2300; IGF/IGF-2-13; 5-HT2C 작용제; ML-22952; 뉴로펩타이드 Y 수용체 길항제; AZ-40140; 항-비만 요법 (Nisshin Flour); GNTI; 멜라노코르틴 수용체 조절물질; 알파-아밀라아제 억제제; 뉴로펩타이드 Y1 길항제; 베타-3 아드레노셉터 작용제; ob 유전자 생성물 (Eli Lilly & Co.); SWR-0342-SA; 베타-3 아드레노셉터 작용제; SWR-0335; SP-18904; 경구 인슐린 모방제; 베타 3 아드레노셉터 작용제; NPY-1 길항제; 베타-3 작용제; 비만 치료제 (7TM Pharma); 11베타-하이드록시스테로이드 탈수소효소 (HSD)1 억제제; QRX-431; E-6776; RI-450; 멜라노코르틴-4 길항제; 멜라노코르틴 4 수용체 작용제; 비만 치료제 (CuraGen); 랩틴 모방제; A-74498; 제2 세대 랩틴; NBI-103; CL-314698; CP-114271; 베타-3 아드레노셉터 작용제; NMI-8739; UCL-1283; BMS-192548; CP-94253; PD-160170; 니코틴 작용제; LG-100754; SB-226552; LY-355124; CKD-711; L-751250; PPAR 억제제; G-단백질 치료제; 비만 요법 (Amylin Pharmaceuticals Inc.); BW-1229; 모노클로날 항체 (ObeSys/CAT); L-742791; (S)-시부트라민; MBU-23; YM-268; BTS-78050; 통 모양 단백질 유전자; 유전체학 (섭식 장애; Allelix/Lilly); MS-706; GI-264879A; GW-409890; FR-79620 유사체; 비만 요법 (Hybrigenics SA); ICI-198157; ESP-A; 5-HT2C 작용제; PD-170292; AIT-202; LG-100641; GI-181771; 항-비만 치료제 (G효소); 랩틴 조절물질; GHRH 모방제; 비만 요법 (Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.); SB-251023; CP-331684; BIBO-3304; 콜레스테롤-3-온; LY-362884; BRL-48962; NPY-1 길항제; A-71378; .RTM.-디메틸시부트라민; 아마이드 유도제; 비만 치료제 (Bristol-Myers Squibb Co.); 비만 치료제 (Ligand Pharmaceuticals Inc.); LY-226936; NPY 길항제; CCK-A 작용제; FPL-14294; PD-145942; ZA-7114; CL-316243; SR-58878; R-1065; BIBP-3226; HP-228; 탈리베그론; FR-165914; AZM-008; AZM-016; AZM-120; AZM-090; 보메로페린; BMS-187257; D-3800; AZM-131; 유전자 발견 (Axyx/Glaxo); BRL-26830A; SX-013; ERR 조절물질; 아딘신; AC-253; A-71623; A-68552; BMS-210285; TAK-677; MPV-1743; 비만 치료제 (Modex); GI-248573; AZM-134; AZM-127; AZM-083; AZM-132; AZM-115; 엑소피팜; SSR-125180; 비만 치료제 (Melacure Therapeutics AB); BRL-35135; SR-146131; P-57; AZM-140; CGP-71583A; RF-1051; BMS-196085; 마니팍신; 베타-3 작용제; DMNJ (한국생명공학연구원); BVT-5182; LY-255582; SNX-024; 갈라닌 길항제; 뉴로키닌-3 길항제; 텍스펜플루라민; 마진돌; 디에틸프로피온; 펜디메트라진; 벤즈페타민; 암페부트론; 세르트알린; 메트포르민; AOD-9604; ATL-062; BVT-933; GT389-255; SLV319; HE-2500; PEG-약소킨; L-796568; 및 ABT-239.

일부 구현예에서, 본원에서 제공된 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물과 조합하여 사용하기 위한 화합물은 리모나반트, 시부트라민, 올리스타트, PYY 또는 그의 유사체, CB-1 길항제, 랩틴, 펜테르민, 및 엑센딘 유사체를 포함한다. 예시적인 복용 범위는 펜테르민 수지 (30 mg 아침에), 펜플루라민 하이드로클로라이드 (20 mg 3 회/1일), 및 펜테르민 수지 (15 mg 아침에) 및 펜플루라민 하이드로클로라이드 (30 mg 저녁 식사 전), 및 시부트라민 (10-20 mg)의 조합을 포함한다. Weintraub 등. (1984) Arch. Intern. Med. 144:1143-1148.

추가 구현예에서, 본원에서 제공된 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물과 조합하여 사용하기 위한 화합물은 하기를 포함한다: GPR119 작용제 (예를 들면, 아난다마이드; AR-231, 453; MBX-2982; 올레오일에탄올아마이드; PSN-365,963; PSN-632,408; 팔미토일에탄올아마이드), GPR120 작용제 (예를 들면, α-리놀렌산, 도코사펜타에노산, 도코사헥사에노산, 에이코사트리에노산, 에이코사테트라에노산, 에이코사펜타에노산, 헥사테카트리에노산, 스테아리돈산, 테트라코사헥사에노산 및 테트라코사펜타에노산을 비제한적으로 포함하는 오메가-3 지방산), 및 GPR 40 작용제 (예를 들면, 단-, 중간-, 및 장쇄 포화 및 불포화 지방산을 포함하는 유리 지방산).

일부 구현예에서, 본원에서 제공된 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물은 비만대사 수술 과정에 대한 부속 치료로서 사용된다. 비만대사 수술은 체중 감소의 절차이고 위장관에 의한 변형에 관한 것이

고 위 밴드술, 위소매절제술, GI 우회 절차 (예를 들면, 루 엔 Y, 담낭 십이지장 우회, 루프 위 우회), 위내 풍선, 수직 밴드, 위 형성술, 내강내 슬리브, 담도췌장 우회술, 등과 같은 절차를 포함한다. 어떤 예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물은 위 밴드술에 대해 부속적이다. 어떤 예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물은 GI 우회 절차에 대해 부속적이다. 또 다른 예에서 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물은 위소매절제술에 대해 부속적이다. 어떤 구현예에서, 비만대사 수술에 대한 부속 치료로서 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물은 비만대사 절차 전에 투여된다. 어떤 구현예에서, 비만대사 수술에 대한 부속 치료로서 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물은 비만대사 절차 후에 투여된다. 어떤 예에서, 부속 치료로서 사용될 때, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 복용량 및 양은 비만대사 절차에 대해 필요에 따라 조정될 수 있다. 예를 들면, 비만대사 절차에 대한 부속 요법으로서 투여된 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물은 의료 전문가에 의해 안내되는 바와 같이 정상 복용량의 2분의 1까지 감소될 수 있다.

병용 요법은 예를 들면, 대사 증후군을 조절하거나 (대사 증후군 및 그의 관련된 증상, 합병증 및 장애를 치료할 때) 착취될 수 있고, 여기서 본원에서 제공된 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물은 당뇨병, 비만, 고지혈증, 죽상동맥경화증, 및/또는 그의 각 관련된 증상, 합병증 및 장애를 조절, 예방 또는 치료하기 위한 상기에서 논의된 활성제와 함께 효과적으로 사용될 수 있다.

제형

본원에서 제공된 조성물용 제형은 경구 또는 직장 투여에 적당한 것을 포함하지만, 가장 적당한 경로는 예를 들면 수형체의 병태 및 장애에 의존할 수 있다. 제형은 단위 복용 형태로 편리하게 제공될 수 있고 조제실의 분야에서 잘 알려진 방법으로 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분을, 하나 이상의 부속 성분을 구성하는 캐리어와 회합시키는 단계를 포함한다.

경구 투여에 적당한 제형은 별개의 단위 예컨대 각각이 예정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카세 또는 정제; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 서스펜션으로서; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제공될 수 있다.

경구로 사용될 수 있는 조성물 제제는 정제, 젤라틴으로 만들어진 밀어 맞춘 캡슐, 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제로 만들어진 연질, 밀봉 캡슐, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨을 포함한다. 정제는 하나 이상의 부속 성분으로 임의로 압축 또는 몰딩하여 만들어 질 수 있다. 압축 정제는 적당한 기계에서 자유 흐름 형태 예컨대 분말 또는 과립의 활성 성분을 압축하여 제조될 수 있고, 상기 활성 성분은 결합제 (예를 들면, 포비돈, 젤라틴, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스), 불활성 희석제, 보존제, 붕해제 (예를 들면, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교결합된 포비돈, 가교결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스) 또는 율활제, 표면 활성제 또는 분산제와 임의로 혼합된다. 주형 정제는 불활성 액체 희석제로 수분 공급된 분말화된 화합물의 혼합물을 적당한 기계에서 성형하여 만들어 질 수 있다. 정제는 임의로 코팅될 수 있거나 새김이 있을 수 있고 그것 내의 활성 성분의 느린 또는 조절된 방출을 제공하도록 제형될 수 있다. 정제는 위 이외의 다른 소화관의 부분적 방출을 제공하기 위해, 장용 코팅이 임의로 제공될 수 있다. 경구 투여용 모든 제형은 그와 같은 투여에 적당한 복용량이어야 한다. 밀어 맞춘 캡슐은 충전제 예컨대 락토오스, 결합제 예컨대 전분, 및/또는 율활유 예컨대 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트, 및 임의로, 안정제와의 혼합물 중 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적당한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에서 용해 또는 현탁될 수 있다. 또한, 안정제가 부가될 수 있다. 당의정 코어에는 적당한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위해, 농축된 당 용액이 사용될 수 있고, 그 용액은 아라비아검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 티타늄 디옥사이드, 래커 용액, 및 적당한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 함유할 수 있다. 염료 또는 색소는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 확인하거나 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅정에 부가될 수 있다.

구강 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 종래의 방식으로 제형된 정제, 로젠지, 사탕형 알약, 또는 겔의 형태를 취할 수 있다. 그와 같은 조성물은 풍미 기재 예컨대 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸쓰에서 활성 성분을 포함할 수 있다. 그와 같은 조성물은 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 위장관계의 원하는 영역에 전달하도록 제형될 수 있다.

상기에서 특히 언급된 성분에 부가하여, 본원에서 기재된 화합물 및 조성물은 문제의 제형의 유형에 대한 관심을 갖는 당해분야의 종래의 다른 제제를 포함할 수 있고, 예를 들면 경구 투여에 적당한 것은 풍미제를 포함할 수 있는 것으로 이해해야 한다.

본원에서 기재된 조성물은 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 경구용에 적당한 형태로, 예를 들면, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일성 서스펜션, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르로서 또한 함유할 수 있다. 경구용으로 의도된 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위해 당해기술에서 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 그와 같은 조성물은 약제학적으로 고상한 및 맛 있는 제제를 제공하기 위해 비-제한적인 예로서, 감미제, 풍미제, 착색제 및 보존제로부터 선택된 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다.

정제는 정제의 제조에 적당한 약제학적으로 허용가능한 부형제와의 혼합물 중 활성 성분을 함유한다. 이들 부형제는 예를 들면 하기일 수 있다: 불활성 희석제, 예컨대 칼슘 카보네이트, 나트륨 카보네이트, 락토오스, 칼슘 포스페이트 또는 나트륨 포스페이트; 과립화 및 봉해제, 예컨대 미세결정성 셀룰로오스, 나트륨 크로스카라멜로스, 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들면 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크. 정제는 약물의 맛을 차단하거나 위장관에서 봉해 및 흡수를 지연하기 위한 공지된 기술에 의해 비-코팅 또는 코팅될 수 있고 그렇게 함으로써 기관간에 걸쳐 지속 작용을 제공한다. 예를 들면, 수용성 맛 차폐 물질 예컨대 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스 또는 하이드록시프로필셀룰로오스, 또는 시간 지연 물질 예컨대 에틸 셀룰로오스, 또는 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트는 적절한 것으로 이용된다. 경구용 제형은 경질 젤라틴 캡슐로서 또한 제공될 수 있고, 상기 활성 성분은 불활성 고형 희석제, 예를 들면, 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카올린과 혼합되거나, 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있고 상기 활성 성분은 수용성 캐리어 예컨대 폴리에틸렌글리콜 또는 오일 미디엄, 예를 들면 땅콩 오일, 액체 파라핀, 또는 올리브 오일과 혼합된다.

다양한 구현예에서, 액체 형태인, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물이 본원에서 제공된다. 액체 형태는 비-제한적인 예로서, 순수한 액체, 용액, 서스펜션, 분산물, 콜로이드, 포뮬 등을 포함한다. 어떤 예에서, 액체 형태는 또한 영양 성분 또는 기재 (예를 들면, 밀크, 요거트, 셰이크, 또는 주스로부터 유도됨)를 함유한다. 일부 측면에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 액체 형태로 나노입자로서 미분화된다. 어떤 예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 미각자극물질 특성을 감추기 위해 코팅된다. 다른 예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 창자 및 결장의 전달을 변경하기 위해 코팅된다.

수용액 또는 서스펜션은 수성 서스펜션의 제조에 적당한 부형제와의 혼합물 중 활성 성분(들)을 함유한다. 그와 같은 부형제는 현탁화제, 예를 들면 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸쓰검 및 아카시아검이고; 분산제 또는 습윤제는 자연 발생 포스파타이드, 예를 들면 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산과의 축합 생성물, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올과의 축합 생성물, 예를 들면 헵타데카에틸렌-옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예를 들면 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 수용액 또는 서스펜션은 하나 이상의 보존제, 예를 들면 에틸, 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 풍미제, 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로오스, 사카린 또는 아스파르탐을 또한 함유할 수 있다. 어떤 예에서, 풍미제는 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물이다.

오일성 서스펜션은 식물성 오일, 예를 들면 낙화생 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일에서, 또는 미네랄 오일 예컨대 액체 파라핀에서 활성 성분(들)을 현탁시켜서 제형될 수 있다. 오일성 서스펜션은 증점제, 예를 들면 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 감미제 예컨대 상기에서 제시된 것들, 및 풍미제는 맛있는 경구 제제를 제공하도록 부가될 수 있다. 이들 조성물은 항산화제 예컨대 부틸화된 하이드록시아니솔 또는 알파-토코페롤의 부가에 의해 보존될 수 있다.

물의 부가에 의해 수용액 또는 서스펜션의 제조에 적당한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁화제 및 하나 이상의 보존제와의 혼합물 중 활성 성분을 제공한다. 적당한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기에서 이미 언급된 것들에 의해 예시된다. 추가 부형제, 예를 들면 감미제, 풍미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다. 이들 조성물은 항산화제 예컨대 아스코르브산의 부가에 의해 보존될 수 있다.

조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 오일상은 식물성 오일, 예를 들면 올리브 오일 또는 낙화생 오일, 또는 미네랄 오일, 예를 들면 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적당한 유화제는 자연 발생 포스파타이드, 예를 들면 대두 레시틴, 및 에스테르 또는 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르, 예

를 들면 소르비탄 모노올레에이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드과의 축합 생성물, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 에멀전은 감미제, 풍미제, 보존제 및 향산화제를 또한 함유할 수 있다.

시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들면 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로오스로 제형될 수 있다. 그와 같은 제형은 진통제, 보존제, 풍미제 및 착색제 및 향산화제를 또한 함유할 수 있다.

조성물은 직장 조성물 예컨대 종래의 좌액 기재 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 다른 글리세라이드를 예로써 함유하는 좌약 또는 체류 관장제에서 또한 제형될 수 있다. 이들 조성물은 억제제를, 상온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이고 따라서 약물을 방출하기 위해 직장에서 녹는 인 적당한 무-자극 부형제와 혼합하여 제조될 수 있다. 그와 같은 물질은 코코아 버터, 글리세린화된 젤라틴, 수소첨가된 식물성 오일, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물 및 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르를 포함한다.

본 조성물은 예를 들면, 정제, 캡슐, 카세, 알약, 로젠지, 분말 또는 과립, 지속적인 방출 제형, 용액, 액체, 또는 서스펜션으로서 경구 투여에 적당한 형태일 수 있다. 약제학적 조성물은 정확한 복용량의 단일 투여에 적당한 단위 복용 형태일 수 있다. 약제학적 조성물은 종래의 약제학적 캐리어 또는 부형제 및 활성 성분으로서 본 발명에 따른 화합물을 포함할 것이다. 또한, 상기 조성물은 다른 약효 또는 약제학적 제제, 캐리어, 아쥘반트, 등을 포함할 수 있다.

적당한 캐리어는 불활성 희석제 또는 충전제, 물 및 다양한 유기 용매를 포함한다. 본 조성물은, 원한다면, 추가 성분 예컨대 풍미제, 결합제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 따라서 경구 투여에 대해, 다양한 부형제, 예컨대 시트르산을 함유하는 정제는 다양한 봉해제 예컨대 전분 또는 다른 셀룰로오스 물질, 알긴산 및 어떤 복합 실리케이트와 함께 그리고 결합제 예컨대 수크로오스, 젤라틴 및 아카시아와 함께 이용될 수 있다. 추가로, 윤활제 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 탈크는 정제화 목적에 종종 유용하다. 다른 시약 예컨대 억제제, 계면활성제 또는 가용화제, 가소제, 안정제, 점도 증가제, 또는 막 형성이 또한 부가될 수 있다. 유사한 유형의 고형 조성물은 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서 또한 이용될 수 있다. 물질은 락토오스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 수성 서스펜션 또는 엘릭시르가 경구 투여를 원할 때 본 활성 화합물은 희석제 예컨대 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 또는 이들의 조합과 함께 다양한 감미제 또는 풍미제, 착색 물질 또는 염료, 및 원한다면, 유화제 또는 현탁화제와 조합될 수 있다.

의료 식품 조성물을 포함하는 식품 조성물 및 본원에서 기재된 본 발명의 조성물을 함유하는 제형, 뿐만 아니라 본 발명의 조성물을 포함하는 영양 또는식이 보충물은 또한 본 발명 내에서 고려된다. 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물을 혼입한 식품, 예컨대 의료용 식품은 식용 형태 예컨대 바, 캔디, 분말, 젤, 스낵, 수프, 및 액체를 포함한다. 씹는 검은 식품 조성물의 범위 내에서 또한 고려된다. 의료용 식품 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물은 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물(들)의 양 및 유형 뿐만 아니라 다른 식용 첨가물 및 성분(예를 들면, 탄수화물, 단백질, 지방, 충전제, 부형제)의 함량을 조절하기 위해 제형될 수 있다. 예시적인 의료 식품 조성물은 규정된 및/또는 제한된 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 갖는 바(bar)를 비제한적으로 포함한다. 식품 조성물은 제공할 준비가 되어 있는 또는 소비할 준비가 되어 있는 채로 포장될 수 있고, 여기서 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물의 설정된 양은 사전규정된 복용량으로 존재한다. 그 예들은 냉동된 식품, 요거트, 셰이크 등을 포함한다. 또 하나의 측면에서, 식품 조성물은 "반-마무리"될 수 있고, 여기서 개인은 다양한 성분 예컨대 풍미제, 소스, 추출물, 등을 마무리된 소비성 생성물, 예를 들면, 수프 베이스, 전-포장된 면류, 디저트 젤라틴에 모이게 한다. 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 식품 제조 동안에 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물(들)에서 혼합하거나 마무리된, 제조된 식품 상에 그 화합물들을 뿌리기 위해 적용된 세미-마무리된 식품 조성물의 하나 이상의 성분에서 존재할 수 있다.

변형 방출 제형

다양한 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물로 지향된 방법 및 조성물은 "변형 방출" 제형으로서 총괄적으로 공지된 조절된, 지속된, 또는 서방출 제형의 형태로 제공된다. 조성물은 당해분야의 숙련자에게 잘 알려진 변형 방출 수단에 의해 또는 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 그 예들은 하기에서 기재된 것들을 비제한적으로 포함한다: 미국 특허 번호 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 및 5,733,566. 그와 같은 복용 형태는 가변 비율로 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위해 예를 들면, 하이드로프로필메틸 셀룰로오스, 다른 폴리머 매트릭스, 젤, 투과막, 삼투 시스템, 다층 코팅정, 마이크로입자, 리포솜, 마이크로구형

체, 또는 이들의 조합을 사용하는 하나 이상의 활성 성분의 변형 방출을 제공하도록 사용될 수 있다. 본원에서 기재된 것들을 포함하는 당해분야의 숙련자에게 공지된 적당한 변형 방출 제형은 본 발명의 활성 성분과 함께 사용하기 위해 쉽게 선택될 수 있다. 따라서 본 발명은 경구 투여에 적당한 단일 단위 복용 형태 예컨대, 비제한적으로, 조절된- 또는 지속된-방출을 위해 적용된 정제, 캡슐, 젤라틴캡슐, 및 타원형 당의정을 포함한다.

많은 전략은, 방출 속도가, 있다면, 화합물의 대사율보다 더 크고/거나 방출의 위치가 조절된을 변형 방출을 얻기 위해 추구될 수 있다. 예를 들면, 변형 방출은 제형 파라미터 및 성분 (예를 들면, 적절한 조절된 방출 조성물 및 코팅물)의 적절한 선택에 의해 획득될 수 있다. 그 예들은 단일 또는 다중 단위 정제 또는 캡슐 조성물, 오일 용액, 서스펜션, 에멀전, 마이크로캡슐, 마이크로구형체, 나노입자, 패치, 및 리포솜을 포함한다. 방출 기전은 조절될 수 있고 이로써 본 화합물은 기간 간격으로 방출되고, 방출은 동시일 수 있고, 조합의 제제 중 하나의 지연 방출이 침범될 수 있고, 이때 하나의 특정한 제제의 초기 방출은 다른 것에 대해 바람직하거나, 방출의 위치가 조절된다. 본원에서 기재된 상이한 전달 시스템은 다중 기간 간격 (예를 들면, 경구 투여 후 약 30 분, 약 120 분, 약 180 분 및 약 240 분)의 개시에서 또는 상이한 위치 (예를 들면, 하부 위장관, 상부 위장관, 십이지장, 공장, 회장, 맹장, 결장, 및/또는 직장에서의 방출)에서 또는 이들의 조합에서 방출하기 위해 또한 조합될 수 있다. 예를 들면, pH 의존적 시스템은 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위해 본원에서 기재된 적기 방출 시스템 또는 임의의 다른 시스템과 조합될 있다.

일부 구현예에서, 변형 방출 시스템은 방출의 개시 다음 약 75 분, 약 80 분, 약 90 분, 약 100 분, 약 110 분, 약 120 분, 약 130 분, 약 140 분, 약 150 분, 약 160 분, 약 170 분, 약 180 분, 약 190 분, 약 200 분, 약 210 분, 약 220 분, 약 230 분, 약 240 분, 약 250 분, 약 260 분, 약 270 분, 약 280 분, 약 290 분, 약 300 분, 약 310 분, 약 320 분, 약 330 분, 약 340 분, 약 350 분, 약 360 분, 약 370 분, 약 380 분, 약 390 분, 약 400, 약 400, 약 410, 또는 약 420 분의 지속 시간에서 화합물을 방출하기 위해 제형된다. 다중 방출을 갖는 구현예에서, 변형 방출 시스템은 상이한 시점에서 하나 초과와 지속시간에서 방출하기 위해 제형된다.

다양한 구현예에서, 화합물 조성물(들)은 통합 복용량 형태 중 즉시 방출 형태와 커플링된 변형 방출 제형의 형태로 제공된다. 즉시 방출 성분은 임의의 공지된 방법 예컨대 변형 방출 성분 등을 감싼 층에 의해 제형될 수 있다. 활성제의 즉시 방출 ("IR") 대 활성제의 변형 방출 ("MR")의 예시적인 비는 약 10% IR 내지 약 90% MR, 약 15% IR 내지 약 85% MR, 약 20% IR 내지 약 80% MR, 약 25% IR 내지 약 75% MR, 약 30% IR 내지 약 70% MR, 약 35% IR 내지 약 65% MR, 약 40% IR 내지 약 60% MR, 약 45% IR 내지 약 55% MR, 또는 약 50% IR 내지 약 50% MR이다. 어떤 구현예에서, 활성제의 즉시 방출 대 활성제의 변형 방출은 약 25% IR 내지 약 75% MR이다. 어떤 구현예에서, 활성제의 즉시 방출 대 활성제의 변형 방출은 약 20% IR 내지 약 80% MR이다. IR 및 MR 성분을 갖는 통합 복용량 형태는 이중층 정제, 코팅된 펠렛, 등을 포함하는 임의의 공지된 제형을 포함한다

적기 방출 시스템

일 구현예에서, 방출 기전은 활성제, 예를 들면 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물(들)을 투여 다음의 어떤 시점에서 방출하는 "적기" 또는 일시 방출 ("TR") 시스템이다. 적기 방출 시스템은 당해기술에서 잘 알려져 있고 적당한 적기 방출 시스템은 임의의 공지된 부형제 및/또는 코팅정을 포함할 수 있다. 예를 들면, 매트릭스, 층 또는 코팅 중 부형제는 활성제를 환경에 느리게 확산시켜 활성제의 방출을 느리게 할 수 있다. 적당한 적기 방출 부형제는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 아카시아 (아라비아검), 한천, 알루미늄 마그네슘 실리케이트, 알기네이트 (나트륨 알기네이트), 나트륨 스테아레이트, 블래더랙, 벤토나이트, 카보머, 카라기난, 카보폴, 셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 세라토니아, 콘드루스, 덱스트로오스, 푸르셀라란, 젤라틴, 가티 검, 구아르 검, 갈락토만난, 핵토라이트, 락토오스, 수크로오스, 말토덱스트린, 만니톨, 소르비톨, 꿀, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 스테르굴리아 검, 크산탄 검, 글리세릴 베헤네이트 (예를 들면, Compritol 888 ato), 글리세릴 디스테아레이트 (예를 들면 Precirol ato 5), 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들면, PEG 200-4500), 폴리에틸렌 옥사이드, 아디프산, 트라가칸검, 에틸 셀룰로오스 (예를 들면, 에틸 셀룰로오스 100), 에틸하이드록시에틸 셀룰로오스, 에틸메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로오스 (예를 들면, K100LV, K4M, K15M), 하이드록시프로필 셀룰로오스, 폴리(하이드록시에틸 메타크릴레이트), 셀룰로오스 아세테이트 (예를 들면 셀룰로오스 아세테이트 CA-398-10 NF), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 석시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 부티레이트, 셀룰로오스 니트레이트, 폴리옥시젤라틴, 펙틴, 폴리펩린, 포비돈, 프로필렌 카보네이트, 폴리안드라이드, 메틸 비닐 에테르/말레산 무수물 공중합체 (PVM/MA), 폴리(메톡시에틸 메타크릴레이트), 폴리(메톡시에톡시에틸 메타크릴레이트), 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 나트륨 카

복시메틸-셀룰로오스 (CMC), 실리콘 디옥사이드, 비닐 폴리머, 예를 들면 폴리비닐 피롤리돈(PVP: 포비돈), 폴리비닐 아세테이트, 또는 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 및 혼합물, Kollidon SR, 아크릴 유도체 (예를 들면 폴리아크릴레이트, 예를 들면 가교결합된 폴리아크릴레이트, 메타크릴산 공중합체), Splenda® (텍스트로오스, 말토덱스트린 및 수크랄로스) 또는 이들의 조합. 적기 방출 부형제는 활성제를 갖는 매트릭스에서, 제형의 또 하나의 구획 또는 층에서, 코팅의 일부로서, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 가변량의 하나 이상의 적기 방출 부형제는 지정된 방출 시간을 달성하기 위해 사용될 수 있다.

일부 구현예에서, 적기 방출 시스템은 투여 다음에 약 75 분, 약 80 분, 약 90 분, 약 100 분, 약 110 분, 약 120 분, 약 130 분, 약 140 분, 약 150 분, 약 160 분, 약 170 분, 약 180 분, 약 190 분, 약 200 분, 약 210 분, 약 220 분, 약 230 분, 약 240 분, 약 250 분, 약 260 분, 약 270 분, 약 280 분, 약 290 분, 약 300 분, 약 310 분, 약 320 분, 약 330 분, 약 340 분, 약 350 분, 약 360 분, 약 370 분, 약 380 분, 약 390 분, 약 400, 약 400, 약 410, 또는 약 420 분의 개시에서 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물(들)을 방출하기 위해 제형된다. 다중 방출을 갖는 구현예에서, 적기 방출 시스템은 하나 초과 시점에서 방출하기 위해 제형된다. 어떤 구현예에서, 적기 방출 시스템은 투여 후 약 120 분, 약 180 분 및 약 240 분의 개시에서 방출하기 위해 제형된다. 어떤 구현예에서 적기 방출 시스템은 대상체에서의 투여 다음에 약 5 내지 약 45 분, 약 105 내지 약 135 분, 약 165 내지 약 195 분, 약 225 내지 약 255 분 또는 그의 시간의 조합의 개시에서 방출하기 위해 제형된다.

다양한 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물(들)으로 안내된 방법 및 조성물은 통합 복용량 형태에서 즉시 방출 성분과 커플링된 적기 방출 제형의 형태로 제공된다. 즉시 방출 성분은 임의의 공지된 방법 예컨대 적기 방출 성분 등을 감싸는 층에 의해 제형될 수 있다. 적기 방출 성분은 이전에 기재된 예시적인 시간에서 방출하기 위해 제형될 수 있다. 활성제의 즉시 방출 ("IR") 대 활성제의 적기 방출 ("TR")의 예시적인 비는 약 10% IR 내지 약 90% TR, 약 15% IR 내지 약 85% TR, 약 20% IR 내지 약 80% TR, 약 25% IR 내지 약 75% TR, 약 30% IR 내지 약 70% TR, 약 35% IR 내지 약 65% TR, 약 40% IR 내지 약 60% TR, 약 45% IR 내지 약 55% TR, 또는 약 50% IR 내지 약 50% TR이다. 어떤 구현예에서, 활성제의 즉시 방출 대 활성제의 적기 방출은 약 25% IR 내지 약 75% TR이다. 어떤 구현예에서, 활성제의 즉시 방출 대 활성제의 적기 방출은 약 20% IR 내지 약 80% TR이다.

장용 코팅 및 pH 의존적 시스템

제형은 장용 코팅으로 또한 코팅될 수 있고, 이 코팅은 활성제, 예를 들면 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물(들)을, 산성 환경, 예컨대 위에서의 분해로부터 보호하고, 흡수를 위해 표적제 부분, 예를 들면 십이지장으로의 지연 방출을 허용한다.

장용 코팅물은 비제한적인 예로서 하기될 수 있다: 왁스 또는 왁스 유사 물질, 예컨대 카르나우바 왁스, 지방 알코올, 수소첨가된 식물성 오일, 제인, 셀락, 수크로오스, 아라비아 검, 젤라틴, 텍스트린, 질경이 껍질 분말, 폴리메타크릴레이트, 음이온성 폴리메타크릴레이트, 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트), 폴리머 또는 아크릴 및/또는 메타크릴산 에스테르로부터 유도된 공중합체의 혼합물, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트 (HPMCP), 셀룰로오스 프로피오네이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 말레이테이트, 폴리비닐 알코올 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트 (HPMCAS), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 헥사하이드로프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 폴리(메타크릴산, 에틸 아크릴레이트)의 혼합물, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 프로필셀룰로오스, 키토산 석시네이트, 키토산 석시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP), 폴리비닐 아세테이트 폴리머 카복시메틸에틸 셀룰로오스 및 그의 양립가능한 혼합물. 또한, 불활성 중간 막은 활성제와 장용 코팅과의 상호작용을 방지하기 위해 활성제, 예를 들면, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물(들), 및 장용 코팅 사이에 제공될 수 있다.

장용 코팅물은 장용성 폴리머의 조합을 사용하는 원하는 pH에서 활성제, 예를 들면, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물(들)을 방출하기 위해 제형될 수 있다. 위장관계의 상이한 위치가 특정 pH 를 갖는 것은 공지되어 있다. 예를 들면, 십이지장은 pH 5.5 환경에 해당할 수 있고 공장 pH 6.0 환경에 해당할 수 있다. 일부 구현예에서, 장용 코팅제는 약 pH 5, 약 pH 5.5, 약 pH 6, 약 pH 6.5, 또는 약 pH 7을 포함하는 pH의 개시에서 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물(들)을 방출하기 위해 제형된다. 다중 방출을 갖는 구현예에서, 장용 코팅제는 2 이상의 pH 값의 개시에서 방출하기 위해 제형된다. 어떤 구현예에서, 장용 코팅제는 pH 5.5, 6.0, 6.5 및 7.0의 개시에서 방출하기 위해 제형된다. 어떤 구현예에서, 장용 코팅제는 pH 5.5, 6.0

및 6.5의 개시에서 방출하기 위해 제형된다. 어떤 구현예에서, 장용 코팅제는 십이지장, 공장, 회장, 및 대장에서 방출하기 위해 제형된다. 또 다른 구현예에서, 장용 코팅제는 다른 방출 시스템 예컨대 적기 방출 시스템과 조합하여 사용된다.

또 다른 구현예에서, 장용 코팅제는 즉시 방출/변형 방출 통합 복용량 형태와 조합하여 사용된다. 예를 들면, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물(들)의 20% IR/80% MR 성분을 갖는 통합 복용량 형태, 예컨대 이중층 정제는 pH 6.5에서 방출하는 장용 코팅으로 코팅될 수 있고 이로써 방출은, 복용 형태가 6.5의 pH에 도달할 때까지 지연되고, 그렇게 함으로써 그것의 MR 방출 특성에 따라 IR 성분 즉시 및 MR 성분을 방출한다. 어떤 예에서, 장용 코팅제는 즉시 방출/적기 방출 통합 복용량 형태와 조합하여 사용된다.

마이크로캡슐 위장체류 시스템

미국 특허 번호 6,022,562, 5,846,566 및 5,603,957에서 기재된 마이크로캡슐 위장체류 시스템은 본원에서 기재된 지속적인 방출 전달 방법에서 사용될 수 있다. 활성제 또는 약물의 마이크로입자는 막-형성 폴리머 유도체, 소수성 가소제, 기능제 및 질소-함유 폴리머의 혼합물로 이루어진 물질과 함께 분무에 의해 코팅된다. 수득한 마이크로캡슐은 그 크기가 1000 마이크로 (gm) 이하이고, 어떤 경우에 그와 같은 마이크로캡슐은 100 내지 500 마이크로이다. 이들 마이크로캡슐은 적어도 5 시간 동안 소장에서 머무른다.

그와 같은 마이크로캡슐에서 사용된 막-형성 폴리머 유도체는 비제한적으로 하기를 포함한다: 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 및 비-수용성 셀룰로오스 유도체. 질소-함유 폴리머는 비제한적으로 하기를 포함한다: 폴리아크릴아미드, 폴리-N-비닐아마이드, 폴리-N-비닐-락탐 및 폴리비닐피롤리돈. 그와 같은 마이크로캡슐에서 사용된 가소제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 글리세롤 에스테르, 프탈레이트, 시트레이트, 세바케이트, 세틸알코올 에스테르, 피마자유 및 큐틴. 그와 같은 마이크로캡슐에서 사용된 표면-활성제 및/또는 윤활제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 음이온성 계면활성제, 예컨대 예로써 지방산, 스테아르산 및/또는 올레산의 알칼리 금속 또는 알칼리성-토금속 염, 비이온성 계면활성제, 예컨대 예로써, 소르비탄의 폴리옥시에틸렌화된 에스테르 및/또는 소르비탄의 폴리옥시에틸렌화된 에스테르 및/또는 피마자유 폴리옥시에틸렌화된 유도체; 및/또는 윤활유 예컨대 스테아레이트, 예컨대 예로써, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 스테아릴푸마레이트, 나트륨 스테아릴푸마레이트, 및 글리세릴 베헤네이트.

다른 변형 방출/위장체류 시스템

하기 예시적인 변형 방출 및 위장체류 시스템은 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물에 대해 유용하다. 하나의 비-제한적인 예에서, 키토산 및 키토산과 카복시메틸셀룰로오스 나트륨 (CMC-Na)와의 혼합물은, 하기에 의해 기재된 바와 같이 활성 성분의 지속적인 방출을 위해 비히클로서 사용되었다: Inouye 등, Drug Design and Delivery 1: 297-305, 1987. 본 발명의 이들 화합물 및 제제들의 혼합물은, 200 kg/cm² 하에서 압축될 때, 활성제가 환자에서 투여시 서서히 방출되는 정제를 형성한다. 방출 프로파일은 키토산, CMC-Na, 및 활성제(들)의 비를 다양하게 하여 변경될 수 있다. 정제는 락토오스, CaHPO₄ 디히드레이트, 수크로오스, 겔 정성 셀룰로오스, 또는 크로스카르멜로오스 나트륨을 포함하는 다른 첨가물을 또한 함유할 수 있다.

또 하나의 비제한적인 예에서, Baichwal (미국 특허 번호 6,245,356)은, 비결정성 형태의 치료적 활성 약제의 덩어리가 된 입자, 겔화제, 이온화가능 겔 강도 향상제 및 불활성 희석제를 포함하는 지속적인 방출 경구, 고체 복용 형태를 기재한다. 겔화제는 크산탄 검, 및 검이 환경적인 유체에 노출될 때 크산탄 검과 가교결합할 수 있는 로커스트 빈 검의 혼합물일 수 있다. 바람직하게는, 이온화가능 겔 향상제는 크산탄 검과 로커스트 빈 검 사이의 가교결합의 강도를 향상시키기 위해 작용하고 그렇게 함으로써 제형의 약제 성분의 방출을 연장시킨다. 크산탄 검 및 로커스트 빈 검에 추가하여, 또한 사용될 수 있는 허용가능한 겔화제는 당해기술에서 잘 알려진 겔화제를 포함한다. 그 예들은 하기를 포함한다: 자연 발생 또는 변형된 자연 발생 검 예컨대 알기네이트, 카라기난, 펙틴, 구아르 검, 변성 전분, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 및 다른 셀룰로오스 물질 또는 폴리머, 예컨대, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스 및 하이드록시프로필 셀룰로오스, 및 전술의 혼합물.

본 발명의 조합에 대해 유용한 또 하나의 비제한적인 제형에서, Baichwal 및 Staniforth (미국 특허 번호 5,135,757)는 약제학적 부형제로서 사용하기 위한 자유 흐름 느린 방출 과립을 기재하고 있고 상기 부형제는 헤테로다당류 (예컨대, 예를 들면, 크산탄 검 또는 그의 유도체) 및 수용액의 존재에서 헤테로다당류 (예컨대, 예를 들면, 갈락토만난, 및 가장 바람직하게는 로커스트 빈 검)를 가교결합할 수 있는 다당류 물질을 포함하는 약 20 내지 약 70 중량 퍼센트 이상의 친수성 물질, 및 약 30 내지 약 80 중량 퍼센트의 불활성 약제학적-충전제

(예컨대, 예를 들면, 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 자일리톨, 푸룩토오스 또는 그의 혼합물)을 포함한다. 부형제를 본 발명의 트리사이클릭 화합물/코르티코스테로이드 조합, 또는 조합 제제와 혼합한 후, 혼합물은 고체 복용 형태 예컨대 정제로 직접적으로 압축된다. 따라서 정제는, 섭취되어 위액에 노출될 때, 약제를 서서히 방출한다. 약제에 대한 부형제의 양을 변화시켜서, 느린 방출 프로파일이 얻어질 수 있다.

또 하나의 비제한적인 예에서, Shell (미국 특허 번호 5,007,790)은, 활성 성분의 용해도에 의해 조절된 속도로 용액에서 활성 성분을 방출하는 지속된-방출 경구 약물-복용 형태를 기재한다. 복용 형태는 복용 수명에 걸쳐 그것의 물리적 온전성을 유지하지만 그 후에 빠르게 용해하는 친수성, 수팽윤성, 가교결합된 폴리머에서 제한된 용해도 활성 성분의 복수의 분산 입자를 포함하는 정제 또는 캡슐을 포함한다. 일단 섭취되면, 입자는 위 체류를 촉진하기 위해 팽윤하고 위액이 입자를 투과하도록 하고, 활성 성분을 용해시키고 입자로부터 활성 성분이 나오도록 하고, 이것은, 활성 성분이 고체상 활성 성분보다 위에 덜 해로운 용액에서 위에 도달하는 것을 보장한다. 폴리머의 프로그램된 최종적인 용해는 폴리머의 본성 및 가교결합도에 달려있다. 폴리머는 비미소섬유이고 그것의 비가교결합된 상태에서 실질적으로 수용성이고, 가교결합도는 원하는 기간, 보통은 적어도 약 4 시간 내지 8 시간 최대 12 시간 동안 폴리머를 불용성으로 남을 수 있도록 하는데 충분하고, 상기 선택은 혼입된 활성 성분 및 연루된 의료 치료에 의존한다. 본 발명에서 사용될 수 있는 적당한 가교결합된 폴리머의 예는 젤라틴, 알부민, 나트륨 알기네이트, 카복시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 알코올, 및 키틴이다. 폴리머에 따라, 가교결합은 열 또는 방사선 치료에 의해 또는 가교결합제 예컨대 알데하이드, 폴리아미노산, 금속 이온 등의 사용을 통해 달성될 수 있다.

추가 비제한적인 예에서, pH-조절된 위장관 약물 전달을 위한 실리콘 마이크로구형체는 하기에 의해 기재되었다: Carelli 등, Int. J. Pharmaceutics 179: 73-83, 1999. 마이크로구형체는 가변 비율의 폴리(메타크릴산-co-메틸메타크릴레이트) (Eudragit L100 또는 Eudragit S100) 및 실리콘 마이크로구형체로 캡슐화된 가교결합된 폴리에틸렌 글리콜 8000으로 만들어진 pH-민감성 세미-상호침투 폴리머 하이드로겔이다. 서방 제형은 용이한 수용성은 아니지만 서서히 침범되고 물에 의해 제거되거나, 물이 서서히 침투할 수 있는 코팅물을 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 본 발명의 조합은 Kitamori 등 (미국 특허 번호 4,036,948)에 의해 기재된 바와 같이 연속적으로 유동화 상태 하에서 결합체의 용액으로 분무 코팅될 수 있다. 수용성 결합체의 예는 하기를 포함한다: 사전젤라틴화된 전분 (예를 들면, 사전젤라틴화된 옥수수 전분, 사전젤라틴화된 화이트 감자 전분), 사전젤라틴화된 변성 전분, 수용성 셀룰로오스 (예를 들면 하이드록시프로필-셀룰로오스, 하이드록시메틸-셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 카복시메틸-셀룰로오스), 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 텍스트린, 아라비아검 및 젤라틴, 유기 용매-가용성 결합제, 예컨대 셀룰로오스 유도체 (예를 들면, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스 프탈레이트, 에틸셀룰로오스).

지속적인 방출 특성을 갖는 본 발명, 또는 그의 성분의 조합은 분무 건조 기술에 의해 또한 제형될 수 있다. 지속적인 방출 조합의 또 하나의 형태는 마이크로투석 세포로서 작용하는 막에서 조합 제제 입자의 미세캡슐화에 의해 제조될 수 있다. 그와 같은 제형에서, 위액은 마이크로캡슐 벽을 투과하고 마이크로캡슐을 팽윤시키고, 이로써 활성제(들)이 투석할 수 있게 된다 (참고, 예를 들면, Tsuei 등, 미국 특허 번호 5,589,194). 이러한 종류의 하나의 상업적으로 이용가능한 지속된-방출 시스템은 아카시아검/젤라틴/에틸 알코올의 막을 갖는 마이크로캡슐로 이루어진다. 이러한 생성물은 Eurand Limited (France, 상표명 Diffucaps™)으로부터 이용가능하다. 그렇게 제형된 마이크로캡슐은 종래의 젤라틴 캡슐에서 수행되거나 정제화될 수 있다. 이중층 정제는 본 발명의 조합을 위해 제형될 수 있고 여기서 상이한 관행적 과립은 각 조합 제제에 대해 만들어지고 2 개의 제제는 이중층 프레스 상에서 압축되어 단일 정제를 형성한다.

원할 때, 제형은 활성 성분의 지속된 또는 조절된 방출 투여를 위해 적용된 장용 코팅물로 제조될 수 있다. 본 발명을 위해 사용될 수 있는 조절된-방출 제형의 보편적 유형은 불활성 코어, 예컨대 당 구형체를 포함하고, 이것은 내부 활성 성분-함유 층 및 내부층으로부터 활성 성분 방출을 조절하는 외막 층으로 코팅된다. 위장관 중화합물의 표적 방출을 위한 다른 제형은 당해기술에 또한 공지되어 있고 본원에서 기재된 발명을 갖는 사용을 위해 고려된다. 물질의 상부 및/또는 하부 위장관에의 전달을 표적으로 하는 예시적인 시스템은 TIMERx® 시스템의 제형을 포함한다. 이러한 조절된 방출 제형 시스템은 변경된 일시 방출 (SyncroDose™) 뿐만 아니라 2상 방출 (Geminex®)을 제공한다. (참고, 예를 들면, Stani제4 & Baichwal, TIMERx®: 위장관 중 활성 성분의 조절된/프로그램된 방출에 대한 신규 다당류 복합물, Expert Opin. Drug Deliv., 2(3): 587-89 (2005)). 본원에서 기재된 발명에 대한 이들과 같은 제형을 사용하여, 임의의 이들 위치에서 그와 같은 화합물의 방출을 일시적으로 조절하는 것에 추가하여 상부 위장관, 하부 위장관, 또는 둘 모두를 표적으로 하는 조성물이 만들어질 수 있다.

하부 GI 전달 제형의 하나의 비-제한적인 예는 하부 GI 전달용 정제를 포함한다. 정제의 내부 조성물은 약 0.01% 중량 내지 약 10.0중량 %의 적당한 활성 성분; 약 고등 식물로부터 얻을 수 있는 50중량 % 내지 약 98중량 %의 하이드로콜로이드 겔; 및 약 2중량 % 내지 약 50중량 %의 약제학적으로 허용가능한 부형제 예컨대 결합제를 포함한다. 약제학적 조성물의 원하는 특성을 확립하는데 도움이 될 다른 임의의 물질이 존재할 수 있다. 이들은, 하부 GI에서 활성 물질의 흡수를 개선할 수 있고, 분해에 대하여 활성 성분을 보호할 수 있고, 용해를 방지할 수 있는 등의 물질을 포함한다. 정제의 내부 조성물을 임의로 둘러싸는 것은 바람직하게는 장용성 폴리머 물질로 된 코팅이다.

제형은 하기의 이점을 취하도록 설계된다: (1) 상부 GI에서 고등 식물로부터 얻을 수 있는 하이드로콜로이드의 보호 특성 및 (2) 하부 GI에서 하이드로콜로이드의 분해 특성. 따라서, 정제의 내부 조성물은 몇 개의 디자인 중의 하나일 수 있다: (a) 높은 백분율의 하이드로콜로이드 및 일반적으로 더 적은 양의 다른 부형제와 조합하여 도처에 균일하게 분산된 치료적 효과량의 활성 성분의 매트릭스일 수 있다; (b) 활성 성분이 농축되어 있고, 활성 성분이 없고 높은 백분율의 하이드로콜로이드 및 일반적으로 더 적은 양의 다른 부형제를 갖는 물질의 층에 의해 둘러싸인 코어를 가질 수 있고; (c) 코어를 둘러싸고 있는 다층 층들에서 더 적은 양을 갖는 정제의 코어에서 더 큰 양이 있고 외층에서 활성 성분이 거의 없거나 없도록 활성 성분의 농도 구배를 가질 수 있다. 정제의 디자인이 상기 (a), (b) 또는 (c)의 것이든 아니든, 하부 GI로의 국부 전달에 대한 특이성은 적절한 장용 코팅 물질로 정제를 장용 코팅하여 증대된다.

하이드로콜로이드는 고등 식물로부터 얻을 수 있다. "고등 식물"이란, 이동력이 없고, 셀룰로오스 세포벽을 가지고 있고, 무기 물질의 합성에 의해 성장되고 종자식물의 관다발 식물 (또는 유관속식물), 특히 속씨식물강의 것들을 포함하는 식물계의 유기체를 의미한다. 검은 뿌리, 콩과식물, 포드, 장과류, 나무껍질, 등으로부터 추출될 수 있다. 고등 식물로부터 얻을 수 있는 대표적인 하이드로콜로이드 검은 구아르 겔, 트라가칸쓰겔, 카라야 겔 (또한 일명 카다야 겔) 및 로커스트 빈 겔 (또한 일명 캐뮬)을 포함한다. 다른 것들은 당해분야의 숙련자에게 쉽게 분명할 수 있다. 참고, 예를 들면, "The Chemistry of Plant Gums and Mucilages" by Smith and Montgomery from ACS Monograph Series, No. 141, 1959, Reinhold Publishing Company and the 18th edition of the Merck Index. 특히 편리한 및 유용한 하이드로콜로이드는 중성 다당류이고, 일부 측쇄 부착을 갖는 긴 갈락토만난 분자로 이루어진 구아르 겔이다. 본 발명의 환자에서 사용된 하이드로콜로이드는 일반적으로 수화시 나타낸 높은 점도를 가지며, 보통은 선형이고 (적어도 약 50중량 %의 화합물은 주쇄임), 보통 약 3×10^5 달톤, 더 보통은 약 1×10^6 달톤 초과와 고분자량을 가질 것이다. 일반적으로, 하이드로콜로이드는 분말화된 하이드로콜로이드 겔로서 다가오고, 90 rpm에서 번호 3 스피들을 갖는 브룩필드 점도계 (모델 LDF)을 사용하여, 24 시간 후, 25 °C에서 적어도 약 75 센티푸아즈 /초 (cps), 바람직하게는 적어도 1×10^3 cps 및 가장 바람직하게는 적어도 약 2×10^3 cps의 중성 수용액 중 1% 농도로 점도를 나타낸다. 일반적으로, 점도는 분자량의 증가와 함께 증가한다. 참고 Meer Corporation, "An Introduction to Polyhydrocolloids." 가장 유용한 하이드로콜로이드 검은, 하이드로콜로이드가 갈락토만난으로서 화학적으로 지정된 다당류 하이드로콜로이드인 것이다. 갈락토만난은 a-D-갈락토피라노실의 단일 단위 측쇄가 (1-06) 연결에 의해 연결되는 (1-04) - I3-D-만노피라노실의 장쇄로 이루어진 다당류이다. 갈락토만난은 다양한 식물에서 발견되지만 D-갈락토실 측쇄의 분자 크기 및 수가 상이하다. 본 발명에서 유용한 갈락토만난은 콩과식물의 배유에서 통상적으로 발견된다.

갈락토만난은 예를 들면, 구아르로 통상적으로 불리는 시아모프시스 테트라고놀로버스로부터 수득될 수 있다. 이것은 약 36%의 퍼센트 갈락토오스 잔기와 함께 약 64%의 백분율 만노스 잔기를 나타낸다. 상업적으로 이용가능한 구아르 검은 약 66-82% 갈락토만난 다당류이고 분순물은 조성물의 나머지를 형성한다. 국립 처방집 (NF) 표준에 따르면 구아르 검은 최대 15% w 물, 최대 10% w 단백질, 최대 7% w 산 불용성 물질 및 최대 약 1.5% 애쉬를 함유할 수 있다. 상업적으로 이용가능한 구아르 검은 공급원은 하기이다: Aqualon Company, Wilmington, Del.; Meer Corporation, Cincinnati, Ohio; Stein Hall & Company 및 TIC Gums, Inc., Belcamp, Md.

다른 하이드로콜로이드는 당해기술에 공지되어 있다. 참고 예를 들면 "The Chemistry of Plant Gums and Mucilages" by Smith and Montgomery from the A.C.S. Monograph series, #141, 1959, Reinhold Publishing Co. and the Eighteenth Edition of The Merck Index. 일반적으로, 사용될 하이드로콜로이드의 양은, 조성물이 상부 GI 관에서 유의미한 봉해 없이 그리고 유의미한 양의 활성 성분의 방출 없이 상부 GI 관을 횡단할 수 있고, 즉 지연된-방출 프로파일을 제공하는 양이다. 일반적으로, 하이드로콜로이드의 양은 약 50% 초과이지만 약 98% 미만일 것이다. 개별적인 가변성, 환자가 섭취 또는 단식했든 아니든, 및 다른 인자에 따라, 정제는 약 3 내지 6 시간 내에 위 및 상부 장관을 횡단할 것이다. 이 시간 동안, 더 적은 활성 성분 (20% 미만, 바람직하게는 10% 미만)은 본 발명의 정제로부터 방출된다. 정제가 하부 GI에 도달하면, 활성 성분의 방출은 갈락토만난

검의 효소 분해에 의해 유발된다.

상부 위장관 전달을 위한 제형의 하나의 비-제한적인 예는 하기를 포함하는 약제학적 부형제로서 사용하기 위한 자유 흐름 느린 방출 과립을 포함한다: 헤테로다당류 (예컨대, 예를 들면, 크산탄 검 또는 그의 유도체) 및 수용액의 존재에서 헤테로다당류 (예컨대, 예를 들면, 갈락토만난, 및 가장 바람직하게는 로커스트 빈 검)를 가교결할 수 있는 다당류 물질을 포함하는 약 20 내지 약 70 중량 퍼센트 이상의 친수성 물질, 및 약 30 내지 약 80 중량 퍼센트의 불활성 약제학적-충전제 (예컨대, 예를 들면, 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 자일리톨, 푸룩토오스 또는 그의 혼합물). 부형제를 본 발명의 화합물과 혼합한 후, 혼합물은 고체 복용 형태 예컨대 정제로 직접적으로 압축된다. 따라서 정제는, 섭취되어 위액에 노출될 때, 약제를 서서히 방출한다. 약제에 대한 부형제의 양을 변화시켜서, 느린 방출 프로파일이 얻어질 수 있다.

지속된 위장관 전달 제형의 하나의 비-제한적인 예는 복용 수명에 걸쳐 그것의 물리적 온전성을 유지하지만 그 후에 빠르게 용해하는 친수성, 수팽윤성, 가교결합된 폴리머 중 제한된 용해도 활성 성분의 복수의 분산 입자를 포함한다. 일단 섭취되면, 입자는 위 체류를 촉진하기 위해 팽윤하고 위액이 입자를 투과하도록 하고, 활성 성분을 용해시키고 입자로부터 활성 성분이 나오도록 하고, 이것은, 활성 성분이 고체상 활성 성분보다 위에 덜 해로운 용액에서 위에 도달하는 것을 보장한다. 폴리머의 프로그램된 최종적인 용해는 폴리머의 본성 및 가교결합도에 달려있다. 폴리머는 비미소섬유이고 그것의 비가교결합된 상태에서 실질적으로 수용성이고, 가교결합도는 원하는 기간 동안 폴리머를 불용성으로 남을 수 있도록 하는데 충분하다. 본 발명에서 사용될 수 있는 적당한 가교결합된 폴리머의 예는 젤라틴, 알부민, 나트륨 알기네이트, 카복시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 알코올, 및 키틴이다. 폴리머에 따라, 가교결합은 열 또는 방사선 치료에 의해 또는 가교결합제 예컨대 알데하이드, 폴리아미노산, 금속 이온 등의 사용을 통해 달성될 수 있다.

또 하나의 비제한적인 예에서, Villa 등 (미국 특허 번호 6,773,720)은, 활성 성분이 구형이 된 내부 친지질성 매트릭스 및 친지질성 매트릭스가 분산된 외부 친수성 매트릭스를 함유하는 변형된-방출 시스템을 기재하고 있다. 활성 성분, 예컨대 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은, 부형제 자체를 연화 및/또는 용융시키기 위해 가열하는 동안에 낮은 용융 친지질성 부형제 또는 부형제의 혼합물에서 먼저 구형이 되고, 그렇게 함으로써 그 부형제는 간단한 분산에 의해 활성 성분을 혼입한다. 실온에서 냉각한 후, 활성 성분 입자를 함유하는 매트릭스 과립을 얻기 위해 그 크기가 감소될 수 있는 불활성 매트릭스가 형성된다. 불활성 매트릭스 과립은 차후에 하나 이상의 친수성 수팽윤성 부형제와 함께 혼합된다. 이런 점에서, 본 조성물이 생체액과 접촉될 때, 높은 점도 팽윤된 층은 형성되고, 그 층은 용매 분자를 조직화하고 신규 구조 내부에 수성 유체 자체의 침투에 대한 배리어로서 작용한다. 상기 배리어는 불활성 매트릭스 내부에서 있는, 결과적으로 친수성 매트릭스 내부에 있는 구형이 된 활성 성분의 용해에 의해 야기된 개시 "파열 효과"에 반대한다. 이러한 유형의 하나의 상업적으로 이용가능한 시스템은 상표명 MMX® 기술 하에서 Cosmo Technologies Limited (Italy)로부터이다. 친지질성/친수성 매트릭스는 pH 특이적인 전달을 위해 추가로 장용 코팅될 수 있다.

소장 전달, 대장 전달 또는 둘 모두를 위한 제형은 당해기술에 공지되어 있다. 활성 성분의 소화관의 다양한 영역으로의 표적화는 예를 들면 하기에서 기재되어 있다: The Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, by James Swarbrick and James Boylan, Informa Health Care, 1999, at pp. 287-308. 부위-특이적인 전달 및/또는 특이적인 일시적인 전달 (즉 지연된, 조절된, 확장된, 또는 지속적인 방출)을 위한 위장관 전달용 임의의 적당한 제형은 본 발명과 함께 사용될 수 있고 본원에서 고려된다. 하나의 비-제한적인 예에서, 단일 조성물은 적어도 하나의 화합물의 상부 위장관으로의 전달용 제1 제형 및 적어도 하나의 화합물의 하부 위장관으로의 전달용 제2 제형을 포함한다. 따라서, 단일 조성물은 하나 이상의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물(들)의 상부 및 하부 위장관으로의 전달을 제공할 수 있다. 추가 비제한적인 그 예들은 적어도 하나의 화합물의 상부 위장관으로의 전달용 제형을 갖는 조성물 및 적어도 하나의 화합물의 하부 위장관으로의 전달용 제형을 갖는 조성물을 포함한다. 본원에 기재된 바와 같이, 화합물의 상이한 조합은 장관에서 구체적인 병태의 치료를 위해 그리고 구체적인 위치로의 전달을 위해 제형될 수 있다.

본원에서 개시된 임의의 전달 시스템은 다중 방출 및/또는 특이적 방출 프로파일을 달성하기 위해 다른 것들과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 활성제(들)은 투여 다음에 위장관 위치에서 다중 방출을 달성하는 제형 내에 있다. 어떤 구현예에서, 활성제(들)은 투여 다음에 약 120 분, 약 180 분, 약 240 분, 또는 이들의 조합의 개시에서 방출되는 다중 방출 제형 내에 있다. 어떤 구현예에서, 활성제(들)은 투여 다음에 약 75 분, 약 105 내지 약 135 분, 약 165 내지 약 195 분, 약 225 내지 약 255 분, 또는 이들의 조합의 개시에서 방출되는 다중 방출 제형 내에 있다. 어떤 구현예에서, 활성제(들)은 투여 다음에 십이지장, 공장, 회장, 대장 또는 이들의 조합에서 방출되는 다중 방출 제형 내에 있다. 또 다른 구현예에서, 활성제(들)은 투여 다음에 약 pH

5.5, 약 pH 6.0, at 약 pH 6.5, 약 pH 7.0, 또는 이들의 조합의 개시에서 방출하는 다중 방출 제형 내에 있다. 또 다른 구현예에서, 활성제(들)은 투여 다음에 약 pH 5.0 내지 약 pH 6.0, 약 pH 6.0 내지 약 pH 7.0, 약 pH 7.0 내지 약 pH 8.0, 또는 이들의 조합의 범위로 방출하는 다중 방출 제형 내에 있다. 또 다른 구현예에서, 활성제(들)은 즉시 방출로서 활성제(들)의 분획 또는 부분을 본원에서 기재된 변형된 방식에 의해 방출된 활성제(들)의 나머지와 함께 방출하는 다중 방출 제형 내에 있다.

부형제

본원에서 기재된 임의의 조성물 또는 제형은 약제학에서 통상적으로 사용된 임의의 부형제를 포함하고 원하는 복용 형태의 활성제(들) 및 방출 프로파일 특성과의 양립가능성을 기초로 선택된다. 부형제는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 결합제, 충전제, 유동 조제/글리덴트(glident), 봉해제, 윤활유, 안정제, 계면활성제, 등. 본원에서 기재된 부형제의 요약은 예를 들면 하기에서 발견될 수 있다: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, (Easton, PA: Mack Publishing Co 1975); Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms (New York, NY: Marcel Decker 1980); 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed (Lippincott Williams & Wilkins 1999), 이는 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다.

결합제는 점착성 품질을 부여하고, 예를 들면 하기를 포함한다: 알긴산 및 그의 염; 셀룰로오스 유도체 예컨대 카복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 (예를 들면, Methocel®), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 (예를 들면, Klucel®), 에틸셀룰로오스 (예를 들면, Ethocel®), 및 미세결정성 셀룰로오스 (예를 들면, Avicel®); 미세결정성 텍스트로오스; 아밀로오스; 마그네슘 알루미늄 실리케이트; 다당류 산; 벤토나이트; 젤라틴; 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체; 크로스포비돈; 포비돈; 전분; 사전절라틴화된 전분; 트라가칸쓰, 텍스트린, 당, 예컨대 수크로오스 (예를 들면, Dipac®), 글루코오스, 텍스트로오스, 당밀, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨 (예를 들면, Xylitab®), 및 락토오스; 천연 또는 합성 검 예컨대 아카시아, 트라가칸쓰, 가티 검, 이사폴 껍질의 점액, 폴리비닐피롤리돈 (예를 들면, Polyvidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10), 낙엽송 아라보갈락탄, Veegum®, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 나트륨 알기네이트, 등.

봉해제는 투여 후 경구 고체 복용 형태의 붕괴 또는 봉해를 용이하게 한다. 봉해제의 예는 하기를 포함한다: 전분, 예를 들면, 천연 전분 예컨대 옥수수 전분 또는 감자 전분, 사전절라틴화된 전분 예컨대 National 1551 또는 Amijel®, 또는 나트륨 전분 글리콜레이트 예컨대 Promogel® 또는 Explotab®; 셀룰로오스 예컨대 나무 제품, 메틸결정성 셀룰로오스, 예를 들면, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia®, 및 Solka-Floc®, 메틸셀룰로오스, 크로스카르멜로오스, 또는 가교결합된 셀룰로오스, 예컨대 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로오스 (Ac-Di-Sol®), 가교결합된 카복시메틸셀룰로오스, 또는 가교결합된 크로스카르멜로오스; 가교결합된 전분 예컨대 나트륨 전분 글리콜레이트; 가교결합된 폴리머 예컨대 크로스포비돈; 가교결합된 폴리비닐피롤리돈; 알기네이트 예컨대 알긴산 또는 알긴산의 염 예컨대 나트륨 알기네이트; 클레이 예컨대 Veegum® HV (마그네슘 알루미늄 실리케이트); 검 예컨대 한천, 구아르, 로커스트 빈, 카라야, 펙틴, 또는 트라가칸쓰; 나트륨 전분 글리콜레이트; 벤토나이트; 천연 스폰지; 수지 예컨대 양이온교환 수지; 사이트루스 펄프; 나트륨 라우릴 설페이트; 조합 전분 중 나트륨 라우릴 설페이트; 등.

윤활유는 물질의 부착 또는 마찰을 방지, 감소 또는 억제하는 화합물이다. 예시적인 윤활유는, 예를 들면, 하기를 포함한다: 스테아르산; 칼슘 하이드록사이드; 탈크; 나트륨 스테아릴 푸메레이트; 탄화수소 예컨대 미네랄 오일, 수소첨가된 피마자유 또는 수소첨가된 식물성 오일 예컨대 수소첨가된 대두 오일 (Sterotex®); 고급 지방산 및 그의 알칼리-금속 및 알칼리토 금속 염, 예컨대 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연; 스테아르산, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 글리세롤, 탈크, 왁스, Stearowet® 붕산, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 나트륨 클로라이드, 류신, 폴리에틸렌 글리콜 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜 예컨대 CarbowaxTM, 에틸렌 옥사이드 폴리머, 나트륨 올레이트, 글리세릴 베헤네이트 (예를 들면 Compritol 888 Ato), 글리세릴 디스테아레이트 (Precirol Ato 5), 폴리에틸렌 글리콜, 마그네슘 또는 나트륨 라우릴 설페이트, 콜로이드 실리카 예컨대 사일로이드TM, Carb-O-Sil®, DL-류신, 전분 예컨대 옥수수 전분, 실리콘 오일, 계면활성제, 등.

유동 조제 또는 활제는 분말 혼합물의 유동 특성을 개선한다. 그와 같은 화합물은, 예를 들면, 하기를 포함한다: 콜로이드 실리카 디옥사이드 예컨대 Cab-o-sil®; 3염기성 칼슘 포스페이트, 탈크, 옥수수 전분, DL-

류신, 나트륨 라우릴 설페이트, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 나트륨 스테아레이트, 카올린, 및 미분화된 비결정성 실리콘 디옥사이드 (Syloid®) 등.

경구 고체 복용 형태의 코팅 중 가소제 조제. 예시적인 가소제는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 트리에틸 시트레이트, 트리아세틴 (글리세릴 트리아세테이트), 아세틸 트리에틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000), Carbowax 400 (폴리에틸렌 글리콜 400), 디에틸 프탈레이트, 디에틸 세바케이트, 아세틸 트리에틸시트레이트, 올레산, 글리세알모노스테레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸레이트화된 모노글리세라이드, 글리세롤, 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜, 및 디부틸 프탈레이트 등.

상기 언급된 부형제는 단지 예로써 주어지고 모든 가능한 선택을 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 다른 적당한 부형제 클래스는 착색제, 과립화제, 보존제, 발포방지제, 가용화제 등을 포함한다. 추가로, 많은 부형제는 하나 초과역할 또는 기능을 가질 수 있거나, 하나 초과역할 그룹으로 분류될 수 있고; 상기 분류는 단지 서술적이고 특정한 부형제의 임의의 용도를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

치료 평가 방법

호르몬 프로파일

본원에서 제공된 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물(들)의 투여는 호르몬 농도 및/또는 호르몬의 농도를 조절하고, 이 호르몬은 비제한적으로 하기를 포함한다: GLP-1, GLP-2, GIP, 옥신토모듈린, PYY, CCK, 글리센틴, 인슐린, 글루카곤, 그렐린, 아밀린, C-펩타이드 및 유로구아닐린. 호르몬의 샘플링은 화합물의 투여 동안에 빈번하게 수행될 수 있다. 시험 동물 및 대상체는 DPP-IV에 의해 분해될 수 있는 관련된 호르몬의 순환 반감기를 증가시키기 위해 디펩티딜-펩티다아제 IV (DPP-IV)의 전신 억제 유무와 함께 연구될 수 있다.

예로써, 본원에서 기재된 방법의 어떤 구현에는 글루코오스 저하를 제공하고, 여기서 상승된 혈당을 치료하는데 적합한 호르몬 프로파일은 비제한적으로 하기로 구성된다: 1) 1.5-배 기저 농도 초과역할의 순환 농도를 갖는 GLP-1; 2) 1.5-배 기저 농도 초과역할의 순환 농도를 갖는 GIP 및 3) 1.5-배 기저 농도 초과역할의 순환 농도를 갖는 PYY 3-36.

또 하나의 예에서, 본원에서 기재된 방법의 어떤 구현에는 체중 감소를 제공하고, 여기서 체중 감소에 적합한 호르몬 프로파일은 비제한적으로 하기로 구성된다: 1) 3-배 기저 농도 초과역할의 순환 농도를 갖는 PYY; 2) 2-배 기저 농도 초과역할의 순환 농도를 갖는 옥신토모듈린; 3) 3-배 기저 농도 초과역할의 순환 농도를 갖는 GLP-1; 및 4) 2-배 기저 농도 초과역할의 순환 농도를 갖는 CCK.

또 하나의 예에서, 기재된 방법의 어떤 구현예, 호르몬 프로파일은 하기를 포함한다: 1) 3-배 기저 농도 초과역할의 순환 농도를 갖는 PYY (총); 및 2) 3-배 기저 농도 초과역할의 순환 농도를 갖는 GLP-1 (활성).

본원에서 기재된 어떤 구현예에서, 본 방법은 대상체에서 호르몬 농도를 조절하기 위해 제공되고, 상기 방법은 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 조성물의 투여를 포함하고, 상기 조성물은 상기 화합물을 상기 대상체의 창자의 하나 이상의 영역에 전달하기 위해 적용된다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공된 바와 같은 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물(들)의 투여는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 또는 적어도 13 개의 호르몬의 순환 호르몬 농도를 조절한다. 어떤 구현예에서, 본원에서 제공된 바와 같은 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물(들)의 투여는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 또는 적어도 13 개의 호르몬의 순환 농도를 증가시킨다. 어떤 구현예에서, 본원에서 제공된 바와 같은 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물(들)의 투여는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7 개의 호르몬의 순환 호르몬 농도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여는 GLP-1을 조절한다. 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여는 GLP-2를 조절한다. 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여는 GIP를 조절한다. 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여는 옥신토모듈린을 조절한다. 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여는 PYY를 조절한다. 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여는 CCK를 조절한다. 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여는 글리센틴을 조절한다. 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물

조성물의 투여는 인슐린을 조절한다. 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여는 글루카곤을 조절한다. 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여는 그렐린을 조절한다. 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여는 아밀린을 조절한다. 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여는 인슐린을 조절한다. 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여는 C-펩타이드를 조절한다. 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 조성물의 투여는 유로구아닐린을 조절한다.

호르몬 검정

구현예에서, 비제한적으로, GLP-1, GLP-2, GIP, 옥신토모둘린, PYY, CCK, 글리세틴, 인슐린, 글루카곤, 그렐린, 아밀린, 유로구아닐린, C-펩타이드 및/또는 이들의 조합을 포함하는, 본 발명의 방법과 관련하여 검정된 호르몬의 수준은 문헌에 기재된 표준 방법에 따라 검출된다. 예를 들면, 단백질은 면역학적 검정, 및 핵산 증폭 기술에 의한 전사 생성물에 의해 측정될 수 있다. 당해분야에 기재된 기능적 검정은 적절한 경우 또한 사용될 수 있다. 구현예에서, 검정되는 샘플은 배양 세포, 환자 세포 또는 조직 샘플, 환자 체액, 예를 들면, 혈액 또는 혈장, 등을 포함한다. 유사하게, 본 발명의 방법과 관련하여 검정된 분석대상물 (예를 들면, 글루코오스, 트리글리세라이드, HDL, LDL, apoB 등)의 수준은 임의의 공지된 방법에 따라서 검출된다.

예를 들면, 면역형광이 GLP-1을 위한 검정에 사용될 수 있다. 세포를 37 °C에서 12-웰 플레이트에서 매트릭스-코팅된 커버 슬립 위에서 융합성 모노층들로 성장시키고, 포스페이트-완충된 염수 (PBS) 중의 4% 파라포름알데하이드에 고정시키고, 4 °C에서 밤새 일차 항원 (예를 들면, 토끼 항-알파 거스트듀신, 1:150; Santa Cruz Biotechnology, 및 토끼 항-GLP-1, Phoenix)으로 인큐베이션 후 PBS 중의 0.4% Triton-X로 10분 동안 투과시키고 실온에서 1시간 동안 블로킹할 수 있다. 블로킹 완충액으로의 3회 세정 단계 이후, 적절한 2차 항체 (AlexaFluor 488 항-토끼 면역글로불린, 1:1000; Molecular Probes)를 실온에서 1시간 동안 적용한다. 3회 세정 단계 후, 세포를 Vectashield 배지에 고정시키고 면역형광으로 시각화될 수 있다.

세포로부터 단리된 GLP-1 RNA는 RT-PCR을 사용하여 검정될 수 있다. 세포로부터 단리된 RT-PCR RNA는 표준 방법을 사용하여 수행될 수 있다. RT-PCR 반응은 공개된 프라이머 서열 (Integrated DNA Technologies)을 사용하여 Peltier 열주기장치 (PTC-225 DNA Engine Tetrad Cycler; MJ Research)에서 50 μ l의 용적으로 수행될 수 있다. 역전사는 50 °C에서 30분 동안 수행될 수 있고; 초기 활성화 단계 후 95 °C에서 15분 동안 수행될 수 있다. PCR은 94 °C에서 1분 동안 변성, 55 °C에서 1분 동안 어닐링 및 72 °C에서 1분 동안 40 사이클 동안 연장, 그 다음 72 °C에서 10분 동안 최종 연장 단계에 의해 수행될 수 있다. 음성 대조군은 적절한 경우, 예를 들면, 생략된 역전사효소 또는 템플레이트 대신에 물로 치환하여 포함될 수 있다. 대조군은, 예를 들면, 랫트 허 상피로부터 단리된 RNA일 수 있다. PCR 생성물은 에티듐 브로마이드가 포함된 2% 아가로스 겔에서 분리되어 UV 광하에서 시각화될 수 있다.

환자 혈액 샘플에서 총 GLP-1에 대한 방사선면역검정 (RIA)은 당해분야에 기재된 바와 같이, 예를 들면, (Phoenix Pharmaceutical, Belmont, CA로부터 입수된 상업적으로 이용가능한 물질을 사용하여) 문헌 (참조: Laferrere, 등, 2007, "Incretin Levels and Effect are Markedly Enhanced 1 Month after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Patients with Type 2 Diabetes, Diabetes Care 30(7):1709-1716)에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 저자는 경구 당부하 검사 및 이소글리세믹 정맥내 글루코오스 시험에 대응하는 인슐린 분비의 차이 (곡선하 면적, 또는 AUC)를 측정함으로써 인슐린의 분비에 대한 GIP 및 GLP-1의 효과를 측정함을 기재한다.

혈장 농도의 GLP-1, GIP, 글루카곤, 인슐린, C 펩타이드, 췌장 펩타이드, 비에스테르화된 지방산, 글루탐산 탈탄산효소 항체, 및 섬세포 항원 항체의 측정은, 예를 들면, 하기 문헌에 기재된다 (참조: Toft-Nielsen, 등, 2001, "Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 in Type 2 Diabetic Patients," J. Clin. End. Met. 86(8):3717-3723). 저자는 항체 코드 번호 89390을 사용하여 혈장 농도의 아미드화된 GLP-1-(7-36)을 측정하기 위한 GLP-1에 대한 방사선면역검정의 사용을 기재한다. 이러한 검정은 GLP-1-(7-36) 및 그의 대사물 GLP-1-(9-36)의 합으로 측정한다. 저자는, 인간 GIP와 100% 반응하지만 8-kDa GIP와는 반응하지 않는, C-말단 유도된 항체 코드 번호 R65 (RIA)를 사용한 GIP의 측정을 기재한다.

GLP-1 및 PYY는, 예를 들면, Claustre, 등에 기재된 바와 같이 정맥 유출물로부터의 상청액에서 직접적으로 검정될 수 있다 (참조: Claustre, 등, 1999, "Stimulatory effect of β -adrenergic agonists on ileal L cell secretion and modulation by α -adrenergic activation, J. Endocrin. 162:271-8). (또한 하기를 참조한다:

Plaisancie' 등, 1994, "Regulation of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide secretion by intestinal neurotransmitters and hormones in the isolated vascularly perfused rat colon," *Endocrinology* 135:2398-2403 and Plaisancie' 등, 1995, "Release of peptide YY by neurotransmitters and gut hormones in the isolated, vascularly perfused rat colon," *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 30:568-574.) 이러한 방법에서, 199D 항-GLP-1 항체는 1:250 000 희석으로 사용된다. This antibody reacts 100% with GLP-1-(7-36) amide, 84% with GLP-1-(1-36) amide, and less than 0.1% with GLP-1-(1-37), GLP-1-(7-37), GLP-2, and glucagon. PYY는 A4D 항-돼지 PYY 항혈청과 1:800 000 희석으로 검정된다.

GLP-1 및 GIP를 검정하는 방법은 또한 당해분야의 다른 곳에, 예를 들면, Jang, 등, PNAS, 2007에 기재된다.

PYY는 또한, 예를 들면, Weickert, 등, 2006, "Soy isoflavones increase preprandial peptide YY (PYY), but have no effect on ghrelin and body weight in healthy postmenopausal women" *Journal of Negative Results in BioMedicine*, 5:11.에 기재된 바와 같이 방사선면역검정을 사용하여 혈액에서 검정될 수 있다. 글루코오스, 그렐린, 및 PYY의 분석을 위해 혈액을 빙냉된 EDTA 튜브에 수집한다. 4 °C에서 10분 동안 1600 g에서 원심분리 후, 분취량을 검정할 때까지 -20 °C에서 즉시 냉동시켰다. 개별적인 대상체로부터의 모든 샘플을 동일한 검정에서 측정했다. 저자는 면역반응성 총 그렐린의 측정이 상업적으로 이용가능한 방사선면역검정 (Phoenix Pharmaceuticals, Mountain View, CA, USA)에 의해 측정되었음을 기재했다. (또한 하기를 참조한다: Weickert, 등, 2006, "Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women," *Diabetes Care* 29:775-780). 면역반응성 총 인간 PYY는 이중 항체/PEG 기술에 의한 활성 PYY의 수준을 측정하기 위해 추적자로서의 125I-라벨링된 생물활성 PYY 및 PYY 항혈청을 사용하여 상업적으로 이용가능한 방사선면역검정 (LINCO Research, Missouri, USA)에 의해 측정된다. PYY 항체는 기니아 피그에서 상승되고, 인간 PYY의 PYY 1-36 및 PYY 3-36 (활성) 형태 모두를 인식한다.

창자 나트륨-의존적 글루코오스 수송체 1인, SGLT-1은 체내에 글루코오스의 제공에 연루된 단백질이다. 그것은 T1R3을 수반하는 경로를 통해, 소화관의 내강에서 당에 반응하여 발현되는 것으로 보고되었다 (Margolskee, 등, 2007 "T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1," *Proc Natl Acad Sci USA* 104, 15075-15080"). SGLT-1의 발현은, 예를 들면, 당해분야에서 공지된 정량적 PCR 및 웨스턴 블랏팅 방법을 사용하여, 예를 들면, Margolskee, 등에 의해 기재된 바와 같이 검출될 수 있다. 글루코오스 수송의 측정은, 예를 들면, Dyer, 등에 의한 문헌에 기재되었다 (참조: Dyer, 등, 1997, *Gut* 41:56-9 and Dyer, 등, 2003, *Eur. J. Biochem* 270:3377-88). 브러시 보더 막 소포에서 글루코오스 수송의 측정은, 예를 들면, BBMV (100 µg의 단백질)에 대해 100 mM NaSCN (또는 KSCN), 100 mM 만니톨, 20 mM Hepes/트리스 (pH 7.4), 0.1 mM MgSO₄, 0.02% (wt/vol) NaN₃, 및 0.1 mM D-[U14C]글루코오스를 함유하는 100 µl의 인큐베이션 배지의 부가에 의한 D-글루코오스 흡수를 개시함으로써 이루어질 수 있다. 상기 반응은 150 mM KSCN, 20 mM Hepes/트리스 (pH 7.4), 0.1 mM MgSO₄, 0.02% (wt/vol) NaN₃, 및 0.1 mM 플로리진을 함유하는 1 ml의 빙냉 스톱 버퍼의 부가에 의해 3초 후에 정지된다. 반응 혼합물의 0.9-ml 분획을 떼어내고, 0.22-µm 기공 셀룰로오스 아세테이트/니트레이트 필터 (GSTF02500; Millipore, Bedford, MA)를 통해 진공 하에서 여과된다. 필터를 1 ml의 스톱 버퍼로 5회 세정하고, 필터 위에 보유된 방사능을 액체 섬광 계수로 측정한다.

당뇨병 치료의 평가

본 발명의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 치료제의 당뇨병 질환의 측면에 있어서의 효과는 당해분야에서 공지되고 당뇨병 대상체를 치료하는 의사에 의해 공통으로 실시되는 방법에 따라서 평가될 수 있다.

당뇨병/대사 증후군 및 당뇨병-연관된 병태의 본원에 기재된 조성물 및 방법으로서의 치료 효능은 당해분야에 공지된 검정 및 방법론을 사용하여 평가될 수 있다. 예로써, 신장 기능 및 신장 기능장애의 파라미터의 정량적 평가는 당해기술에 잘 알려졌다. 신장 기능/기능장애의 결정을 위한 검정의 예로는 혈청 크레아티닌 수준; 크레아티닌 소거율; 시스타틴 C 소거율, 24-시간 소변 크레아티닌 소거, 24-시간 소변 단백질 분비; 사구체 여과율 (GFR); 소변 알부민 크레아티닌 비 (ACR); 알부민 배출율 (AER); 및 신장 생검을 포함한다.

췌장 기능 및 췌장 기능장애 또는 기능부전의 파라미터의 정량적 평가도 또한 당해분야에 잘 알려졌다. 췌장 기능/기능장애의 결정을 위한 검정의 예로는 생물학적 및/또는 생리적 파라미터를 사용한 췌장 기능의 평가 예컨대 랑게르한스섬 크기, 성장 및/또는 분비 활성, 베타-세포 크기, 성장 및/또는 분비 활성, 인슐린 분비 및 순환 혈액 수준, 글루코오스 혈액 수준, 췌장의 이미지화, 및 췌장 생검의 평가, 경구 글루코오스 집중에 의한 글루코오스 흡수 연구, 사이토카인 프로파일, 혈액-가스 분석, 조직의 혈액-관류의 정도, 및 조직 내의 신생혈관

형성의 평가를 포함한다.

당뇨병 및 당뇨병-연관된 병태의 치료를 위한 추가 검정은 당해기술에 공지되어 있고 본원에 고려된다.

비만 및 섭식 장애 치료의 평가

비만의 치료에서, 체중 및/또는 지방이 대상체에서 감소되는 것을 원한다. 중량의 감소는 대상체가 치료 동안 (치료의 과정이 며칠, 몇 주, 몇 개월 또는 몇 년이든) 그/그녀의 총 체중의 일부를 줄임을 의미한다. 대안적으로, 체중 감소는 지방량 대 체지방량의 비율의 감소로서 규정될 수 있다 (환언하면, 대상체는 필연적으로 상응하는 총 체중의 감소 없이 지방량이 줄지만, 체지방량은 유지되거나 증가한다). 이 구현예에서 투여되는 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 치료제의 효과적인 양은 치료 동안 대상체의 체중을 감소시키기에 효과적인 양이거나, 또는 대안적으로 치료 동안 대상체의 지방량 백분율을 감소시키기에 효과적인 양이다. 어떤 구현예에서, 대상체의 체중은 치료 동안 적어도 약 1%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 또는 적어도 약 20%만큼 감소한다. 대안적으로, 대상체의 지방량 백분율은 치료 동안 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25%만큼 감소한다.

총 체중 및 지방 함량은 식이 기간의 종료시에 측정될 수 있다. 랫트에서, 총 체지방을 측정하기 위해 빈번하게 사용된 방법은 수술로 제거하고, 후복막 지방 패드, 후복막에 위치한 상당량의 지방, 후측 복벽 및 후측 벽쪽 복막 사이의 영역의 무게를 재는 것이다. 상기 패드 중량은 동물의 퍼센트 체지방에 직접적으로 관련되는 것으로 여겨진다. 랫트에서 체중과 체지방 사이의 관계가 선형이기 때문에, 비만인 동물은 상응하게 높은 퍼센트의 체지방 및 후복막 지방 패드 중량을 갖는다.

대상체의 음식 갈망을 치료, 감소 또는 예방하는 방법이 제공된 구현예에서, 음식 갈망은, 당해분야에 공지되거나 음식 갈망을 연구하는 사람에 의해 창작되었던, 설문지를 사용하여 측정될 수 있다. 그와 같은 설문지는 바람직하게는 음식 갈망의 수준을 숫자로 나타낸 척도로 등급화할 것이고, 대상체가 음식 갈망이 없는 경우 0으로 표시되고, 대상체가 심각한 음식 갈망을 나타내는 경우 10으로 (원하면 1-10의 척도로) 표시된다. 설문지는 바람직하게는 어떤 유형의 식품을 대상체가 갈망하는지에 대한 질문을 또한 포함할 것이다.

폭식은 설문지 및 폭식 척도 (BES)를 사용하여 결정되거나 측정될 수 있다. 폭식 중증도는 (각각의 개별적인 항목에 대한 스코어를 더함으로써 계산되는) 총 BES 스코어를 기반으로 하여 3개의 카테고리 (가벼운, 보통의, 및 심각한)로 분할될 수 있다. 따라서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 치료제를 이를 필요로 하는 대상체에게 대상체의 BES 스코어를 감소시키기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 방법은 대상체의 BES 스코어를 감소시키기 위해 제공된다. 일부 구현예에서, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 치료제의 투여는 대상체의 BES 카테고리를, 예를 들면, 심각한에서 보통으로, 심각한에서 가벼운으로, 또는 보통에서 가벼운으로 변화시킨다.

환자 호르몬 프로파일의 치료전 평가

일부 구현예에서, 환자는 본원에서 기재된 방법을 사용하여 대사 호르몬의 발현에 대해 미리 평가된다. 따라서 개인에게 제공된 치료는 그의 또는 그녀의 구체적인 요구에 따라 표적화될 수 있다. 구현예에서, 환자의 호르몬 프로파일은 미리 평가되고, 의사가 병이 낮게 하려고 하는 변화, 어떤 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물/대사물 조합이 투여되는지에 의존적이다. 평가 과정은 반복되고 치료는 치료 동안 또는 치료 후 언제든지 그에 상응하게 조정될 수 있다.

정의

"화학감각 수용체"는 본원에서 사용된 바와 같이, 예를 들면, 대상체의 위장관에서 발현되는 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR)를 포함한다. 화학감각 수용체는 맛 수용체 패밀리를 포함하고 추가로 그의 맛 특성에 따라 분류된다. 화학감각 수용체는 단맛 수용체, 감칠맛 수용체 (풍미 수용체로도 공지됨), 쓴맛 수용체, 지방 수용체, 담즙산 수용체, 짠맛 수용체, 및 신맛 수용체를 포함한다. 화학감각 수용체는 화학감각 느낌, 또는, 예를 들면, 미뢰, 위장관, 등에 존재하는 맛 수용체 또는 맛 관련된 수용체를 통한 화학감각 리간드 유발된 신호 전달과 연관된 임의의 수용체일 수 있다.

화학감각 수용체를 조절하는, 예를 들면, 화학감각 수용체 패밀리 멤버 매개된 신호 전달 예컨대 단맛, 감칠맛, 쓴맛, 지방, 담즙산, 신맛 또는 짠맛 수용체 기능적 효과 또는 활성을 증대시키는 시험 화합물을 위한 개시된 리간드 및 검정의 문맥에서 "활성", 또는 "기능적 효과"는 간접적으로 또는 직접적으로 특정한 화학감각 수용체의 영향 하에서 있는 임의의 파라미터의 결정을 포함한다. 그것은, 어떠한 제한 없이, 시험관내, 생체내, 및 생

체외에서, 리간드 결합과, 이온 플럭스, 막 전위, 전류 흐름, 전사, G 단백질 결합, GPCR 인산화 또는 탈인산화, 신호 전달, 수용체-리간드 상호작용, 2차 메신저 농도 (예를 들면, cAMP, cGMP, IP3, 또는 세포내 Ca^{2+})의 변화를 포함하고, 또한 다른 생리적 효과 예컨대 신경전달물질 또는 호르몬 방출의 증가 또는 감소, 및 그와 같은 방출의 다운스트림 생리적 효과의 측정을 포함한다.

용어 "기능적 효과의 측정" 또는 수용체 "활성"은 간접적으로 또는 직접적으로 화학감각 수용체의 영향, 예를 들면, 기능적, 물리적 및 화학적 영향 하에 있는 파라미터를 증가시키거나 감소시키는 화합물에 대한 검정을 의미한다. 그와 같은 파라미터는 또한 호르몬 예컨대 GIP, GLP-1, GLP-2, 옥신토모듈린, 인슐린, 글루카곤, 인슐린 펩타이드 C, 펩타이드 YY, 및 CCK의 분비를 포함한다. 그와 같은 기능적 효과는 당해분야의 숙련자에게 공지된 임의의 수단, 예를 들면, 분광 특성 (예를 들면, 형광, 흡광도, 굴절률)의 변화, 유체역학적 (예를 들면, 형상), 크로마토그래피적, 또는 용해도 특성, 패치 클램핑, 전압-민감성 염료, 전체의 셀 전류, 방사선동위원소 유출, 유도성 마커, 난모세포 화학감각 수용체, 예를 들면, T1R 유전자 발현; 조직 배양 세포 화학감각 수용체, 예를 들면, T1R 발현; 화학감각 수용체, 예를 들면, T1R 유전자의 전사 활성화; 리간드 결합 검정; 전압, 막 전위 및 전도도 변화; 이온 이동 검정; 세포내 2차 메신저 예컨대 cAMP, cGMP, 및 이노시톨 삼인산 (IP3)의 변화; 세포내 칼슘 수준의 변화; 신경전달물질 방출, 등에 의해 측정될 수 있다. 호르몬 또는 신경전달물질 분비 및/또는 활성의 증가 또는 감소를 결정하기 위한 검정이 또한 포함된다. 호르몬 또는 신경전달물질 분비 및/또는 활성의 변화는 또한 호르몬 또는 신경전달물질의 분비의 변화에 의해 야기된 생리적 효과에 의해 간접적으로 결정될 수 있다. 기능적 효과 또는 수용체 활성을 결정하기 위해 사용될 수 있는 기능적 및 물리적 파라미터는, 비제한적으로, 식욕 억제 및 체중 감소를 포함한다.

화학감각 수용체 리간드는, 예를 들면 식품 또는 대사물과 같이 에너지 공급원으로서 대사작용될 수 있는 대사작용된 화학감각 수용체 리간드, 뿐만 아니라, 예를 들면 미각자극물질과 같이 에너지 공급원으로서 대사작용되지 않는 비대사작용된 화학감각 수용체 리간드를 포함한다. 용어 비대사작용된 화학감각 수용체 리간드는, 본원에서 사용된 바와 같이, 낮은 정도로 대사작용되지만 실질적으로는 대사작용되지 않는 화학감각 수용체 리간드를 포함한다. 즉, 비대사작용된 화학감각 수용체 리간드는 무의미한 칼로리값을 갖는 리간드를 포함한다. 화학감각 수용체 리간드는 작용제, 길항제, 조절물질, 및 인헨서 뿐만 아니라 화학감각 수용체를 조절하는 다른 화합물을 포함한다. 많은 화학감각 수용체 리간드가 당해기술에 공지되어 있고 문헌에 보고되었다.

"미각자극물질"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 단맛, 신맛, 짠맛, 쓴맛, 감칠맛 및 다른 맛들을 포함하여, 대상체에서 풍미 또는 맛을 유도하는 임의의 리간드를 나타낸다. 미각자극물질은 또한 그것이 유의미한 칼로리값을 갖지 않는다는 점에서 일반적으로 비대사작용된다.

"대사물"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 대사작용된 화학감각 수용체 리간드 예컨대, 예를 들면, 글루코오스, 글루타메이트 염, 지방산 및 담즙산이다. 어떤 측면에서, 대사물은 식품 공급원으로부터 유도될 수 있다. 대사물은 화학감각 수용체 리간드 조성물의 일부로서 또는 별도로 투여될 수 있다.

길항제/억제제는, 예를 들면, 자극과 결합하거나, 부분적으로 또는 완전히 자극을 차단하거나, 활성화를 감소시키거나, 방지하거나, 지연시키거나, 화학감각 수용체 및/또는 맛 변환을 불활성화시키거나 탈감작시키거나 또는 하향-조절하는 화합물이다. 작용제/활성제는, 예를 들면, 활성화와 결합하거나, 활성화를 자극하거나, 증가시키거나, 개시하거나, 활성화시키거나, 촉진시키거나, 증대시키거나, 화학감각 수용체 신호 전달을 감작시키거나 또는 상향조절하는 화합물이다.

조절물질은, 예를 들면, 수용체의 활성 또는 수용체와 그의 리간드, 예를 들면, 수용체 리간드, 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물의 상호작용을 직접적으로 또는 간접적으로 변경시키고, 임의로 활성제 또는 억제제; G 단백질; 키나제 (예를 들면, 로돕신 키나제의 동족체, 및 수용체의 탈활성화 및 탈감작에 연루된 베타 아드레날린 수용체 키나제)와 결합하거나 상호작용하고; 수용체를 또한 탈활성화시키고 탈감작시키는, 저지하는 화합물을 포함한다. 조절물질은 유전적으로 변형된 버전의 화학감각 수용체, 예를 들면, 변경된 활성을 갖는 T1R 패밀리의 멤버, 뿐만 아니라 자연 발생 및 합성 리간드, 길항제, 작용제, 화학적 소분자 등을 포함한다. 본 발명에서 조절물질은, 어떠한 제한 없이, 단맛 수용체 리간드, 감칠맛 수용체 리간드, 쓴맛 수용체 리간드, 지방산 리간드, 담즙 수용체 리간드, (작용제 또는 길항제)를 포함한다. 조절물질은 또한 알로스테릭하게 수용체와 결합하여 수용체 활성을 변화시키는 화합물을 포함한다. 조절물질은 또한 인헨서를 포함한다. 구조, 기능적 및 활성 특성에 따라, 조절물질은 생리적 활성 다른 화학감각 수용체 리간드를 증대시키고/시키거나 강력하게 하고/하거나, 유도하고/하거나 차단할 수 있다.

인헨서는, 본원에서 사용된 바와 같이, 조절물질의 한 유형이며, 또 하나의 화학감각 수용체 리간드의 효과를

증대시키거나, 강력하게 하거나 또는 배가시키는 화학감각 수용체 리간드를 나타낸다. 예를 들면, 단맛 수용체 인헨서는, 단맛 수용체 리간드 (예를 들면, 감미제, 예컨대 수크로오스, 푸룩토오스, 글루코오스, 사카린, 아스파르탐, 수크랄로스, 등)와 조합하여 사용되는 경우, 화학감각 수용체 리간드 조성물의 단맛을 증가시키거나 배가시킬 수 있다. 단맛 수용체 인헨서가 단맛 수용체 리간드의 부재 하에 사용되는 경우 일부 조합에서 단맛 특성을 가질 수 있거나 가질 수 없더라도, 단맛 수용체 증대는 단맛 수용체 인헨서가 또 하나의 단맛 수용체 리간드와 조합하여 사용되는 경우에 일어나서, 대상체에게 감지된 수득한 단맛이, (존재한다면) 단맛 수용체 인헨서 자체의 단맛 특성 플러스 단맛 수용체 리간드의 부재에 기인하는 단맛에 기인하는 상가 효과보다 더 큰 결과를 낳았다.

용어들 "위장관" 및 "소화관"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 위 및 창자를 나타낸다. "작은" 또는 "상부" 창자는 십이지장, 공장 및 회장을 포함하고, "큰" 또는 "하부" 창자는 맹장, 결장 및 직장을 포함한다. "위를 넘어서"는 작은 및 하부 창자를 나타낸다.

임의의 병태, 질환 또는 장애를 "치료하는" 또는 임의의 병태, 질환 또는 장애의 "치료"는, 일부 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태의 완화 (즉, 질환, 장애, 또는 병태의 발달, 또는 그의 임상적 증상 중 적어도 하나의 저지 또는 감소)를 나타낸다. 다른 구현예에서 "치료하는" 또는 "치료"는 원하지 않지만 임상적으로 유의미하지 않은 물리적 파라미터를 포함하여, 대상체에 의해 식별할 수 있거나 식별할 수 없는, 적어도 1의 물리적 파라미터의 경감을 나타낸다. 또 다른 구현예에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환, 장애, 또는 병태를, 물리적으로 (예를 들면, 식별할 수 있는 증상의 안정화), 생리적으로 (예를 들면, 물리적 파라미터의 안정화) 또는 둘 모두로 억제하는 것을 나타낸다. 또 다른 구현예에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환, 장애, 또는 병태의 개시를 방지하거나 지연하는 것을 나타낸다.

"치료적 효과량" 또는 "효과적인 양"은, 질환, 장애, 또는 병태를 치료하려는 대상체에게 투여되는 경우, 상기 질환, 장애, 또는 병태에 대해 그와 같은 치료가 효과를 나타내기에 충분한 조성물, 화합물, 치료, 또는 치료 과정의 양을 의미한다. "치료적 효과량"은 조성물, 화합물, 치료, 치료 과정, 질환, 장애, 또는 병태, 및 그의 중증도 및 치료될 대상체의 연령, 체중 등에 따라 가변적일 것이다.

본원에서 기재된 화합물 (예를 들면, 식 I-IV의 화합물 뿐만 아니라 기재된 화학적 구조를 갖는 다른 화합물)이 1 이상의 키랄 중심을 포함하는 경우, 그와 같은 키랄 중심의 입체화학은 독립적으로 R 또는 S 배치, 또는 둘의 혼합물로 존재할 수 있다. 키랄 중심은 R 또는 S 또는 R,S 또는 d,D, 1,L 또는 d,l, D,L로서 추가로 지정될 수 있다. 상응하여, 본 발명의 아마이드, 구아니딘, 바이구아나이드 및 관련된 헤테로사이클릭 화합물은, 이들이 광학적 활성 형태로 존재할 수 있는 경우, 실제로 거울상이성질체의 라세미 혼합물의 형태, 또는 실질적으로 분리되고 정제된 형태의 별개의 거울상이성질체의 형태, 또는 임의의 상대적인 비의 거울상이성질체들을 포함하는 혼합물로서 존재할 수 있다.

본 발명의 아마이드, 구아니딘, 바이구아나이드 및 관련된 헤테로사이클릭 화합물이, 예를 들면, 구아나이드 결합 주위로 기하학적 이성질체 형태로 존재할 수 있는 경우, 이때 이들은 실제로 임의의 상대적인 비의 이성질체들을 포함하는 기하 이성질체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있거나, 또는 일부 경우에서 실질적으로 분리되고 정제된 형태의 별개의 기하 이성질체의 형태로 존재할 수 있다.

본원에서 기재된 화합물 (예를 들면, 식 I-IV의 화합물 뿐만 아니라 기재된 화학적 구조를 갖는 다른 화합물)이 1 이상의 단리된 또는 연속적으로 콘주게이트화된 이중 결합을 포함하는 경우, 그와 같은 이중 결합 주위의 기하학은 독립적으로 그의 시스/트랜스, E/Z 혼합물 또는 E 또는 Z 기하 이성질체일 수 있다.

"알킬"은 곧은 또는 분지된 사슬, 포화된 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예로써, 탄화수소 사슬은 1 내지 20개의 탄소, 1 내지 16개의 탄소, 1 내지 14개의 탄소, 1 내지 12개의 탄소, 1 내지 10개의 탄소, 1 내지 8개의 탄소, 1 내지 6개의 탄소, 1 내지 4개의 탄소, 등을 가질 수 있다. "저급 알킬"은, 예를 들면, 1 내지 6개의 탄소, 1 내지 4개의 탄소, 등을 갖는 알킬을 나타낼 수 있다. 어떤 예에서, 직쇄 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있고 분지된 알킬은 3 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있으며, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, 부틸 (모든 이성질체 형태 포함), 펜틸 (모든 이성질체 형태 포함), 등이다. "Me"는 메틸을 나타내고, "Et"는 에틸을 나타내고, "iPr"는 이소프로필을 나타낸다.

"아릴"은, 예를 들면, 6 내지 20 또는 6 내지 10개의 고리 원자를 갖는 1가 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 탄화수소 라디칼, 예를 들면, 페닐 또는 나프틸을 의미한다.

"알킬아릴"은 -(알킬렌)-R 라디칼을 의미하며, 여기서 R은 상기에서 규정된 바와 같은 아릴이다.

"사이클로알킬"은 사이클릭 포화된 또는 부분적으로 포화된 1가 탄화수소 라디칼 (또는 지환족 라디칼)을 의미한다. 예로써, 사이클로알킬은 3 내지 20개의 탄소 원자, 3 내지 16개의 탄소 원자, 3 내지 14개의 탄소 원자, 3 내지 12개의 탄소 원자, 3 내지 10개의 탄소 원자, 3 내지 8개의 탄소 원자, 3 내지 6개의 탄소 원자, 등을 가질 수 있으며, 여기서 1 또는 2개의 탄소 원자는 옥소 그룹, 예를 들면, 아다만틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 인다닐 등으로 대체될 수 있다.

"알킬사이클로알킬"은 -(알킬렌)-R 라디칼을 의미하며, 여기서 R은 상기에서 규정된 바와 같은 사이클로알킬이고; 예를 들면, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 또는 사이클로헥실메틸, 등이다.

"헤테로시클릴" 또는 "헤테로사이클로알킬"은 1 또는 2개의 고리 원자가 N, O, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자가 C인, 포화된 또는 불포화된 1가 모노사이클릭 그룹을 의미한다. 헤테로시클릴 고리는 본원에서 규정된 바와 같은 (1개의) 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 임의로 융합된다. 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합된 헤테로시클릴 고리는 본원에서 "바이사이클릭 헤테로시클릴" 고리로서 또한 언급된다. 추가로, 헤테로시클릴 고리에서 1 또는 2개의 고리 탄소 원자는 임의로 -CO- 그룹으로 대체될 수 있다. 더 구체적으로 용어 헤테로시클릴은, 비제한적으로, 피롤리디노, 피페리디노, 호모피페리디노, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소피페리디닐, 모폴리노, 피페라지노, 테트라하이드로피라닐, 티오모폴리노, 등을 포함한다. 헤테로시클릴 고리가 불포화된 경우, 그것은 1 또는 2개의 고리 이중 결합을 함유할 수 있다. 헤테로시클릴 그룹이 적어도 1의 질소 원자를 함유하는 경우, 그것은 헤테로사이클로아미노로서 본원에 또한 언급되고 헤테로시클릴 그룹의 서브셋이다. 헤테로시클릴 그룹이 포화된 고리이고 상기 언급된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴에 융합되지 않은 경우, 그것은 포화된 모노사이클릭 헤테로시클릴로서 본원에 또한 언급된다.

"알킬헤테로사이클로알킬"은 -(알킬렌)-R 라디칼을 의미하고, 여기서 R은 상기에서 규정된 바와 같은 헤테로시클릴 고리, 예를 들면, 테트라하이드로피라닐메틸, 피페라지닐메틸, 모폴리닐메틸, 등이다.

"헤테로아릴"은 1가 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 라디칼을 의미하고, 여기서 1 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의, 고리 원자는 N, O, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 탄소이다. 대표적인 예로는, 비제한적으로, 피롤릴, 티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 퓨라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 디아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈사졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 테트라졸릴, 등을 포함한다.

"옥소" 또는 "카보닐"은 각각 =O 그룹 또는 C=O 그룹을 의미한다.

용어 "치환된"은 참조된 그룹이 본원에서 기재된 그룹으로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 1 이상의 추가 그룹(들)로 치환된 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 임의의 치환체는 옥소, 할로젠, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, 알킬 (직쇄, 분지된 및/또는 불포화된 알킬 포함), 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 플루오로알콕시, -S-알킬, -S(O)₂-알킬, -CONH((치환된 또는 비치환된 알킬) 또는 (치환된 또는 비치환된 페닐)), -CON(H 또는 알킬)₂, -OCON(치환된 또는 비치환된 알킬)₂, -NHCONH((치환된 또는 비치환된 알킬) 또는 (치환된 또는 비치환된 페닐)), -NHCO알킬, -N(치환된 또는 비치환된 알킬)CO(치환된 또는 비치환된 알킬), -NHCOO(치환된 또는 비치환된 알킬), -C(OH)(치환된 또는 비치환된 알킬)₂, 및 -C(NH₂)(치환된 또는 비치환된 알킬)₂로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 예로써, 임의의 치환체는 옥소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -S(O)₂-CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -NHCONHCH₃, -COCH₃, -COOH 등으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 치환된 그룹은 1, 2 또는 3개의 이전의 그룹으로 치환된다. 일부 구현예에서, 치환된 그룹은 1 또는 2개의 이전의 그룹으로 치환된다. 일부 구현예에서, 치환된 그룹은 1개의 이전의 그룹으로 치환된다. 게다가, 달리 언급되지 않는 한, 웨지선 또는 단속선으로서가 아닌 실선만으로 보여주는 화학 결합을 갖는 식은 각각의 가능한 이성질체, 예를 들면, 각각의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 이성질체의 혼합물, 예컨대 라세미 또는 스칼레믹 혼합물을 의도한다.

일부 구현예에서, 개시 화합물 (예를 들면, 식 I-IV의 화합물 뿐만 아니라 기재된 화학적 구조를 갖는 다른 화합물)은 염으로서 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 염은 개시 화합물을 산과 반응시킴으로써 수득된다. 일부 다른 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 개시 화합물을 염기와 반응시킴으로써 수득된다. 다른 구현예에서, 본 화합물은 본원에서 기재된 조성물의 제조에서 유리 산 또는 유리 염기로서 사용된다. 염의 유형은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: (1) 화합물의 유리 염기 형태를 약제학적으로 허용가능한 하기 산과 반응시켜 형성된 산 부가 염: 무기산, 예컨대, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메타인산, 등; 또는 유기산,

예컨대, 예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설푼산, 에탄설푼산, 1,2-에탄디설푼산, 2-하이드록시에탄설푼산, 벤젠설푼산, 톨루엔설푼산, 2-나프탈렌설푼산, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮌콘산, 부티르산, 페닐아세트산, 페닐부티르산, 발프로산, 등; (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들면, 알칼리 금속 이온 (예를 들면 리튬, 나트륨, 칼륨), 알칼리토금속 이온 (예를 들면 마그네슘, 또는 칼슘), 또는 알루미늄 이온으로 대체되는 경우에 형성된 염. 일부 경우에서, 본원에서 기재된 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물은 유기 염기, 예컨대, 비제한적으로, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민, 디사이클로헥실아민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민과 반응된다. 다른 경우에서, 본원에서 기재된 화합물은 아미노산 예컨대, 비제한적으로, 아르기닌, 라이신, 등과 염을 형성한다. 산성 양성자를 포함하는 화합물과 염을 형성하기 위해 사용된 허용가능한 무기 염기는, 비제한적으로, 알루미늄 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이드, 칼륨 하이드록사이드, 나트륨 카보네이트, 나트륨 하이드록사이드, 등을 포함한다.

용어 "아미노산"은 20개의 자연 발생 아미노산 중의 어느 하나 또는 자연 발생 아미노산 중의 어느 하나의 D-형태를 포함한다. 또한, 용어 "아미노산"은 자연 발생 아미노산의 기능적 등가물인, D-아미노산 이외의 다른 비-자연 발생 아미노산을 또한 포함한다. 그와 같은 비-자연 발생 아미노산은, 예를 들면, 노르류신 ("Nle"), 노르발린 ("Nva"), L- 또는 D-나프탈알라닌, 오르니틴 ("Orn"), 호모아르기닌 (homoArg) 및 펩타이드 분야에 잘 알려진 다른 것들, 예컨대 하기 문헌에 기재된 것들을 포함하며 (참조: M. Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis," 1st and 2nd Revised Ed., Springer-Verlag, New York, N.Y., 1984 and 1993, and Stewart and Young, "Solid Phase Peptide Synthesis," 2nd Ed., Pierce Chemical Co., Rockford, Ill., 1984), 이 둘 모두는 본원에 참고로 포함되어 있다.

아미노산 및 아미노산 유사체는 상업적으로 구입할 수 있거나 (Sigma Chemical Co.; Advanced Chemtech) 또는 당해분야에서 공지된 방법을 사용하여 합성할 수 있다.

구현예의 범위에서, 본원에서 기재된 화합물 (예를 들면, 식 I-V의 화합물 등)은 화합물의 추가 형태 예컨대 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (수화물 포함), 비결정성 상들, 부분적으로 결정성 및 결정 형태 (모든 다형체 포함), 전구약물, 대사물, N-옥사이드, 동위원소로-라벨링된, 에피머, 순수한 에피머, 에피머 혼합물, 비제한적으로 단일 거울상이성질체 및 거울상이성질체 부분입체이성질체를 포함하는 거울상이성질체, 메조 화합물, 입체이성질체, 라세미 혼합물 및 부분입체이성질체 혼합물을 포함한다. 하나 이상의 이중 결합을 갖는 본원에서 기재된 화합물은 시스/트랜스 이성질체, E/Z 이성질체 및 기하 이성질체를 포함한다. 본원에서 기재된 화합물은 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들면 알칼리 금속 이온, 알칼리토금속 이온, 또는 알루미늄 이온으로 대체되는 경우에 형성된 약제학적으로 허용가능한 염; 또는 유기 염기와 배위물로서 제조될 수 있다. 또한, 개시된 화합물의 염 형태는 개시 물질 또는 중간체의 염을 사용하여 제조할 수 있다.

일부 구현예에서, 본원에서 기재된 화합물은 용매 부가 형태 또는 그의 결정 형태, 특히 용매화물 또는 다형체를 포함한다. 용매화물은 화학양론 또는 비-화학양론 양의 용매를 함유하고, 약제학적으로 허용가능한 용매 예컨대 물, 에탄올, 등과의 결정화 과정 동안 형성될 수 있다. 수화물은 용매가 물인 경우에 형성되거나, 또는 알코올레이트는 용매가 알코올인 경우에 형성된다.

일부 구현예에서, 본원에서 기재된 화합물은 1 이상의 입체중심을 가지며, 각 중심은 R 또는 S 배치로 독립적으로 존재한다. 본원에서 제공된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 및 에피머 형태 뿐만 아니라 그의 적절한 혼합물을 포함한다.

일부 구현예에서, 본원에서 개시된 화합물 상의 부위는 다양한 대사 반응에 민감하다. 따라서 대사 반응 장소에서 적절한 치환체의 혼입은 대사 경로를 감소시키거나, 최소화하거나 또는 제거할 것이다. 특정 구현예에서, 대사 반응에 대한 방향족 고리의 감수성을 감소시키거나 제거하기 위한 적절한 치환체는, 단지 예로써, 할로젠, 중수소 또는 알킬 그룹이다.

일부 구현예에서, 본원에서 기재된 화합물은, 본원에 주어진 다양한 식 및 구조에서 인용된 것들과 동일하지만, 1 이상의 원자가 자연에서 보통 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 것처럼, 동위원소로-라벨링된다. 일부 구현예에서, 1 이상의 수소 원자는 중수소로 대체된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 화합물 상의 대사 부위는 중수소화된다. 일부 구현예에서, 중수소로의 치환은 더

큰 대사 안정성, 예컨대, 예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 복용량 요건을 야기하는 특정한 치료적 이점을 제공한다. 명세서 전반에 걸쳐, 그의 그룹 및 치환체는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하기 위해 당해분야의 숙련가에 의해 선택될 수 있다.

실시예

실시예 1

예시적인 메트포르민 조성물 및 그의 투여.

조성물 A			
화학감각 수용체 리간드	경구 고체 복용 형태 당 (mg)	용량 (mg)	1일 2회 일일 총량
메트포르민 HCl	50	200	400

단일 경구 고체 복용 형태 (예를 들면, 정제, 환제, 캡슐, 등)은 상기 열거된 성분(들)을 포함한다. 투여를 위한 단일 용량은 경구 고체 복용 형태의 4개의 단위들의 세트 (예를 들면, 4개의 정제 또는 4개의 캡슐)이다. 상기 4개의 단위 각각은 동일한 활성 성분(들)을 함유하나, 각각의 개별적인 단위는 상이한 pH: pH 5.5, pH 6.0 또는 pH 6.5에서의 방출을 위해 제형된다. 하나의 단위는 대략 5.5의 장내 pH에 접촉한 후 약 15 내지 약 60 분 내에 그 성분들 중 대략 20%를 방출하고, 약 2 시간 내에 그 성분들 중 남아있는 80%를 방출한다. 또 하나의 단위는 대략 6.0의 장내 pH에 접촉한 후 약 15 내지 약 60 분 내에 그 성분들 중 대략 20%를 방출하고, 약 4 시간 내에 그 성분들 중 남아있는 80%를 방출한다. 세 번째 단위는 대략 6.5의 장내 pH에 접촉한 후 약 15 내지 약 60 분 내에 그 성분들 중 대략 20%를 방출하고, 약 4 시간 내에 그 성분들 중 남아있는 80%를 방출한다. 네 번째 단위는 대략 6.0의 장내 pH에 접촉한 후 약 15 내지 약 60 분 내에 그 성분들 중 대략 20%를 방출하고, 약 7 시간 내에 그 성분들 중 남아있는 80%를 방출한다. 1일 2회 복용은 식사 시간에, 전형적으로 아침식사 또는 하루 중 첫 번째 식사 및 저녁 또는 하루 중 세 번째 식사에 일어난다.

조성물 A의 이층정

조성물 A의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 (메트포르민)은 하기 표 (비율 단위로 표시됨)에 나타난 바와 같은 부형제를 이용하여 이층정 코어로 제형된다.

	IR	CR7	CR4	CR2
메트포르민 HCl	60.29	65.2	65.2	65.2
Prosol HD90	28.71	9.6	12.0	15.6
Pruv	3.0	3.0	3.0	3.0
크로스카르멜로스 나트륨	4.0	-	-	-
메토셀 K4M	-	11.0	8.6	5.0
클루셀 EXF	4.0	4.0	4.0	4.0

상기 표의 IR 칼럼은 약 15 내지 약 60 분 내에 그 함량을 방출하는 이층정의 질량의 20%를 지칭한다. CR2, CR4, 및 CR7은 대략 2, 4 또는 7 시간이 넘어 방출되는 남아있는 80%의 성분들을 지칭한다. 이층정 코어는 IR 화합물 및 CR, CR4 또는 CR7 성분 중 하나를 갖는다. 모든 성분의 순도는 >99.8%이고 모든 성분에 대한 모든 불순물의 농도는 유의하게 국제조화회의(Conference on Harmonisation (ICH)) 지침 하에 설정된 하한치 미만이다.

상기 이층정 코어는 하기 표 (비율 단위로 표시됨)에 표시된 pH에서 방출되기 위해 하기 코팅 조성물로 코팅된다.

조성물	IR/CR 2시간 pH 5.5	IR/CR 4시간 pH 6.0	IR/CR 4시간 pH 6.5	IR/CR 7시간 pH 6.0
Eudragit L30 D55	833.4	750.06	625.05	750.06
Eudragit FS 30D	0	83.34	208.35	83.34
탈크	125.0			
트리에틸시트레이트	25.0			
물	1016			

실시예2

부가적인 화학감각 수용체 리간드와 조합된 예시적인 메트포르민 조성물 및 그의 투여.

조성물 D			
화학감각 수용체 리간드	경구 고체 복용 형태 당 (mg)	용량 (mg)	1일 2회 일일 총량
레바우디오사이드 A	200	800	1600
스테비오사이드	100	400	800
수크랄로스	100	400	800
메트포르민 HCl	25	100	200
L-글루타민	50	200	400

단일 경구 고체 복용 형태 (예를 들면, 정제, 환제, 캡슐, 등)은 상기 열거된 성분들을 포함한다. 투여를 위한 단일 용량은 경구 고체 복용 형태의 4개의 단위들의 세트 (예를 들면, 4개의 정제 또는 4개의 캡슐)이다. 상기 4개의 단위 각각은 동일한 활성 성분(들)을 함유하나, 각각의 개별적인 단위는 상이한 pH: pH 5.5, pH 6.0 또는 pH 6.5에서의 방출을 위해 제형된다. 하나의 단위는 대략 5.5의 장내 pH에 접촉한 후 약 15 내지 약 60 분 내에 그 성분들 중 대략 20%를 방출하고, 약 2 시간 내에 그 성분들 중 남아있는 80%를 방출한다. 또 하나의 단위는 대략 6.0의 장내 pH에 접촉한 후 약 15 내지 약 60 분 내에 그 성분들 중 대략 20%를 방출하고, 약 4 시간 내에 그 성분들 중 남아있는 80%를 방출한다. 세 번째 단위는 대략 6.5의 장내 pH에 접촉한 후 약 15 내지 약 60 분 내에 그 성분들 중 대략 20%를 방출하고, 약 4 시간 내에 그 성분들 중 남아있는 80%를 방출한다. 네 번째 단위는 대략 6.0의 장내 pH에 접촉한 후 약 15 내지 약 60 분 내에 그 성분들 중 대략 20%를 방출하고, 약 7 시간 내에 그 성분들 중 남아있는 80%를 방출한다. 1일 2회 복용은 식사 시간에, 전형적으로 아침식사 또는 하루 중 첫 번째 식사 및 저녁 또는 하루 중 세 번째 식사에 일어난다.

조성물 B의 이충정

조성물 B의 화학감각 수용체 리간드 (레바우디오사이드 A, 스테비오사이드, 수크랄로스, 메트포르민 HCl 및 L-글루타민)는 하기 표 (비율 단위로 표시됨)에 표시된 바와 같은 부형제를 이용하여 이충정 코어로 제형된다.

	IR	CR7	CR4	CR2
스테비오사이드	12.65	13.72	13.72	13.72
수크랄로스	12.65	13.72	13.72	13.72
메트포르민 HCl	3.17	3.43	3.43	3.43
L-글루타민	6.35	6.86	6.86	6.86
Reb A	25.38	27.45	27.45	27.45
Prosol HD90	28.71	9.6	12.0	15.6
Pruv	3.0	3.0	3.0	3.0
크로스카르멜로스 나트륨	4.0	-	-	-
메토셀 K4M	-	11.0	8.6	5.0
클루셀 EXF	4.0	4.0	4.0	4.0

상기 표의 IR 칼럼은 약 15 내지 약 60 분 내에 그 함량을 방출하는 이층정의 질량의 20%를 지칭한다. CR2, CR4, 및 CR7은 대략 2, 4 또는 7 시간이 넘어 방출되는 성분들의 남아있는 80%를 지칭한다. 이층정 코어는 IR 화합물 및 CR, CR4 또는 CR7 성분 중 하나를 갖는다. 스테비오사이드 (>90 순도)를 제외한 모든 성분들의 순도는 >99.8%이고 모든 성분들에 대한 모든 불순물의 농도는 유의하게 국제조화회의(Conference on Harmonisation (ICH)) 지침 하에 설정된 하한치 미만이다.

상기 이층정 코어는 하기 표 (비율 단위로 표시됨)에 표시된 pH에서 방출되기 위해 하기 코팅 조성물로 코팅된다.

조성물	IR/CR 2시간 pH 5.5	IR/CR 4시간 pH 6.0	IR/CR 4시간 pH 6.5	IR/CR 7시간 pH 6.0
Eudragit L30 D55	833.4	750.06	625.05	750.06
Eudragit FS 30D	0	83.34	208.35	83.34
탈크	125.0			
트리에틸시트레이트	25.0			
물	1016			

실시예 3

예시적인 메트포르민 이층정 조성물 및 그의 투여.

조성물 C			
화학감각 수용체 리간드	총 당 IR 층/장용 층 (mg)	총 용량 (mg)	1일 2회 일일 총량
메트포르민 HCl	50/200	250	500

조성물 C의 바이구아나이드 또는 관련된 헤테로사이클릭 화합물 (메트포르민)은 하기 표 (비율 단위로 표시됨)에 나타난 바와 같은 부형제를 이용하여 이층정 코어로 제형된다.

	IR	CR4
메트포르민 HCl	60.29	65.2
Prosol HD90	28.71	12.0
Pruv	3.0	3.0
크로스카르멜로스 나트륨	4.0	-
메토셀 K4M	-	8.6
클루셀 EXF	4.0	4.0

상기 표의 IR 칼럼은 약 15 내지 약 60 분 내에 그 함량 (20% 메트포르민)을 방출하는 이층정의 속방 성분을 지칭한다. CR4는 대략 4 시간 넘어 방출되는 메트포르민의 남아있는 80%를 지칭한다. 모든 성분들의 순도는 >99.8%이고 모든 성분에 대한 모든 불순물의 농도는 유의하게 국제조화회의(Conference on Harmonisation (ICH)) 지침 하에 설정된 하한치 미만이다.

상기 이층정의 속방 정제 코어 및 연장된 방출 정제 코어 모두는 하기 표 (비율 단위로 표시됨)에 표시된 pH에서 방출되기 위해 하기 코팅 조성물 중 하나로 코팅된다.

조성물	pH 5.5	pH 6.0	pH 6.5	pH 6.0
Eudragit L30 D55	833.4	750.06	625.05	750.06
Eudragit FS 30D	0	83.34	208.35	83.34
탈크	125.0			
트리에틸시트레이트	25.0			
물	1016			

실시예 4

메트포르민의 혈장 흡수가 PYY, GLP-1A 및 GLP-1T의 장내분비 생산 및 글루코오스 및 인슐린의 감소에 필요하지 않다

실시예 4.1 물질 및 방법

집단: 25.0 내지 35.0 kg/m²의 BMI를 갖는, 18 내지 65세의 대략 18명의 자격있는 남성 및 여성 대상을 본 연구에서 무작위화하였다. 자격이 있기 위해서, 각 대상은 또한 하기 기준을 만족하였다: (a) 수유하고 있지 않음; (b) 음성 임신 시험 결과를 가짐 (인간 용모성 성선자극호르몬, 베타 서브단위); (c) 수술에 의해 불임이거나, 폐경 후거나, 또는 만약 출산 가능성이 있는 경우, 연구의 전체 지속시간 동안 적절한 피임이 수행됨; (d) 비제한적으로 하기 질환을 포함하는, 임상학적으로 유의한 이상 없이 신체 검사를 받음: (i) 간질환; (ii) 신장 질환; (iii) 위장관 질환; (iv) 당뇨병을 포함하는 내분비 장애; (v) 심혈관 질환; (vi) 발작 장애; (vii) 장기 이식; 및 (viii) 만성 감염; 및 (e) 프로토콜 요구사항을 이해할 수 있는 능력 및 이를 지키고자 하는 자발성.

제형

혈장 흡수를 야기하는 메트포르민 제형인 EFB0026 (500 mg 메트포르민, 코팅되지 않음; 도면에서 "메트포르민"로 라벨링됨) 및, 혈장 흡수를 최소화하는 메트포르민 제형인 EFB0027 (pH 6.5 장용 코팅을 갖는 500 mg 메트포르민; 도면에서 "Re-메트포르민"로 라벨링됨)을 용기 번호 및 로트 번호가 붙어있는 스크류 캡 용기 내에 포장된 벌크 정제로서 현장에 공급하였다. 모든 연구 약물은 라벨 상에 표시된 대로 서늘하고 건조한 조건에서 보관하였고 연구 인원에 의해 지시받은 대로만 사용하였다.

투여

연구 약물을 방문 2 및 4에 무작위화 계획에 따라 비맹검 현장 약사 또는 연구 직원에 의해 분배하였다. 방문 2 및 4의 말기에, 대상을 다음 연구 방문(방문 3 또는 5)을 위해 되돌아올 때까지 할당된 연구 약물과 자가-투여

를 위한 설명서와 함께 병원에서 내보냈다.

연구 약물을 온전한 정제로서 (씹거나 분쇄하지 않고, 전체를 삼킴), 물과 함께 경구 투여하였다. 각 치료 기간 동안 연구 약물의 첫 번째 용량 및 마지막 두 용량을 자격이 있는 연구 현장 직원에 의해 대상체에게 투여하였다 (방문 2 및 4에 첫 번째 용량 및 방문 3 및 5에 마지막 두 용량). 대상은 다음 연구 방문(방문 3 또는 5)을 위해 되돌아올 때까지 설명서에 따라 상기 할당된 연구 약물을 자가 투여하였다.

연구 현장 직원은 각 치료 기간의 투여 2일째에 전화에 의해 대상체에게 접촉하여 비주도적 질의를 통해 수용상태 및 부작용을 평가하였다. 만약 대상이 심각한 위장관 증상을 겪고 있는 경우, 조사자의 재량으로, 대상체에게 용량을 증가시키지 않도록 지시하였다. 연구 약물의 자가 투여를 위한 설명서는 다음과 같았다:

- 오늘밤 잠자기 전, 내일 아침 그리고 내일 저녁 잠자기 전에 약간의 물과 함께 입으로 정제 1개를 먹을 것
- 연구 현장 직원이 당신에게 내일 (2일) 전화하여 다음날 (3일) 용량을 아침에 정제 2개 및 잠자기 전 정제 2개로 증가시키고, 다음날 (4일)의 경우 다음 방문을 위해 그날 늦게 되돌아오긴 전 아침에 2개의 정제로 증가시키도록 상기시켜 줄 것임
- 정제를 먹을 때, 물과 함께 이들 전체를 입으로 삼키고, 정제를 부수거나 씹지 말 것.

상기 연구 동안 수행된 절차들이 하기 3개의 표에 열거되어 있다.

표 1: 연구 계획 (프로토콜 LCPOC6)

평가	스크린	치료 기간 1			치료 기간 2			조기 종료
		기간 1 방문 2의 기준선	치료 기간 전화의 2일 [1]	기간 1의 말기 방문 3	기간 2 방문 4의 기준선	치료 기간 전화의 2일 [1]	기간 2 / 연구 종료의 말기 방문 5	
절식 (≥ 8 시간 밤새)	X	X		X	X		X	
고지에 의한 동의	X							
완전한 병력	X							
신체 검사 및 키	X							
체중 및 생명 징후	X	X		X	X		X	X
화학, 혈액학, 요검사	X						X	X
임신 시험 (여성) [2]	X						X	X
무작위화		X						
시기적절한 혈액 샘플링 [3]		X		X	X		X	
연구 약물 투여 [4]		X		X	X		X	
연구 약물 분배		X			X			
연구 약물 수용상태 평가 및 수집				X			X	
용량 증가 전화			X			X		
수반되는 약물 평가	X	X		X	X		X	X

[1] 비주도적 질의를 통해 수용상태 및 부작용을 평가하고 대상체에게 용량 증가를 상기시키기 위한 전화

[2] 대상이 자궁절제술을 받았거나 폐경 후가 아닌 경우 모든 여성 대상체에게 요구되는 임신 시험.

[3] 방문 2 및 4에서 GLP-1, PYY, 혈장 글루코스, 인슐린, 및 트리글리세라이드; 방문 3 및 5에서 GLP-1, PYY, 혈장 글루코스, 인슐린, 트리글리세라이드 및 메트포르민.

방문 2 및 방문 4에서 식사 후 도전. 4일에 저녁 용량 및 방문 3 및 방문 5에서 5일에 아침 용량.

표 2: 표준화된 아침식사 및 방문 2 및 방문 4에서의 혈액 샘플링 프로파일의 계획

시간 (분)	6-mL 혈액 샘플을 수집 [1]	표준화된 아침식사 투여 [2]
-15	X	
-5	X	
0		X
30	X	
45	X	
60	X	
90	X	
120	X	
150	X	
180	X	
210	X	
240	X	
270	X	
300	X	
330	X	

[1] PYY, GLP-1, 혈장 글루코스, 인슐린, 및 트리글리세라이드의 평가를 위해 샘플링 시점마다 총 6-mL 혈액량.

[2] 대상은 20 분 내에 표준화된 아침식사를 하도록 지시받는다.

표 3: 5일 투여 계획, 표준화된 아침식사 및 방문 3 및 방문 5에서 혈액 샘플링 프로파일

시간 (분)	6-mL 혈액 샘플을 수집 [1]	표준화된 아침식사 투여 [2]	용량 연구 약물	2-mL 혈액 샘플을 수집 [3]
-245				X
-240			X	
-120				X
-15	X			
-5	X			X
0		X		
30	X			X
45	X			X
60	X			X
90	X			X
120	X			X
150	X			X
180	X			X
210	X			X
240	X			X
270	X			X
300	X			X
330	X			X
360				X
420				X
480				X

[1] PYY, GLP-1, 혈장 글루코스, 인슐린, 및 트리글리세라이드의 평가를 위해 샘플링 시점마다 총 6-mL 혈액량.

[2] 대상은 20 분 내에 표준화된 아침식사를 하도록 지시받는다.

[3] 메트포르민의 평가를 위해 샘플링 시점마다 총 2-mL 혈액량.

연구 절차

방문 1 스크리닝 절차

방문 1에, 대상이 적어도 8 시간 동안 밤새 절식 후 병원에 도착하였고, 하기 절차를 수행하였다:

- 서명받은 고지에 의한 동의를 얻었다

- 포함 및 배제 기준에 기초하여 대상 적격성을 평가하였다
- 폐경기 상태(여성)를 포함하는 완전한 병력을 취하였다
- 수반되는 약물을 검토하였다
- 신체 검사를 수행하였다
- 체중 및 키를 측정하였다
- 생명 징후 (좌위 수축기 및 확장기 혈압, 심박수, 및 체온)를 측정하였다
- 임상적 화학 및 혈액학을 위해 혈액 샘플 (절식 샘플)을 수집하였다
- 요검사를 위해 소변을 수집하였다
- 출산 가능성이 있는 여성 대상의 경우, 혈청 또는 소변 임신 시험을 수행하였다

개인은 만약 어떤 실험실 시험 결과가 조사자 또는 의료 모니터요원에 의해 판단되는 바와 같이 비정상적이고 임상적으로 심각한 경우 실격되었다. 비정상적인 시험을 갖는 개인은 조사자 또는 의료 모니터요원 (또는 지명된 사람)에 의해 평가되는 바와 같이 1회 반복된 시험이 허용가능한 결과를 가짐으로써 2주의 스크리닝 안에 연구 등록을 위해 재평가될 수 있다.

모든 스크리닝 결과가 이용가능할 때, 개인에게 전화나 다른 수단에 의해 그들의 적격성 상태를 통지하였다. 자격있는 사람들은 방문 2에 스크리닝이 등록되고 무작위화되기 시작하는 시점으로부터 14일 내에 병원 연구 현장으로 되돌아온다.

방문 2 (치료 기간 1의 기준선): 등록 및 무작위화

대상이 표준화된 식사 도전 전 저녁에 병원에 도착하였다. 하기 절차를 수행하였다:

- 연구 적격성을 확인하였다
- 자격있는 대상을 위한 치료 순서를 무작위화하였다
- 수반되는 약물 및 부작용을 검토하였다
- 생명 징후 (좌위 수축기 및 확장기 혈압, 심박수, 및 체온) 및 체중을 측정하였다
- t=0 분에, 대상은 ~1000 kcal 표준화된 아침식사를 하기 시작하였고, 이는 20분 내에 완전히 소비되었다
- PYY, GLP-1, 글루코오스, 인슐린 및 트리글리세라이드에 대하여 표준화된 아침식사의 투여 대비 하기 시점에 14개의 6-mL 혈액 샘플을 채혈하였다 (참고 표 2): t= -15, -5, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 및 330 분
- 330 분에 마지막으로 채혈한 후 무작위화된 연구 약물의 첫 번째 용량 (1 정제)을 현장 직원에 의해 투여하였다
- 대상체에게 다음 병원 방문까지 할당된 연구 약물을 자가투여하도록 할당된 연구 약물 및 설명서를 분배하였다
- 대상이 방문 3을 위한 치료 기간의 4일째에 그들의 나머지 연구 약물을 가지고 연구 현장에 되돌아왔다

치료 기간의 2일에, 연구 현장 직원이 계획된 전화를 걸어 임의의 질문을 하고, 연구 약물 투여를 평가하고, 치료 3일에 용량을 증가시킬 것을 대상체에게 상기시켰다.

방문 3 (치료 기간 1의 말기)

대상이 저녁 용량 전에, 제1 치료 기간의 4번째 날에 표준화된 식사 도전 전 저녁에 병원에 도착하였다. 하기 절차를 방문 3에 수행하였다:

- 수반되는 약물 및 부작용을 검토하였다
- 생명 징후 (좌위 수축기 및 확장기 혈압, 심박수, 및 체온) 및 체중을 측정하였다
- 제1 치료 기간의 4번째 날의 저녁식사를 연구 현장에서 대상체에게 제공하였다

- 치료 기간의 4번째 날의 저녁 용량을 연구 현장에서 저녁식사 이후에 투여하였다
- 저녁 용량 이후 대상으로부터 사용되지 않은 모든 연구 약물을 수집하였다
- 다음날 아침 t= -240 분에, 대상체에게 제1 치료 기간을 위한 할당된 연구 약물의 마지막 용량을 투여하였다
- t=0 분에, 대상은 ~1000 kcal 표준화된 아침식사를 하기 시작하였고, 이는 20 분 내에 완전히 소비되어야 한다
- 메트포르민, 및 PYY, GLP-1, 글루코오스, 인슐린 및 트리글리세라이드를 위해, 표준화된 아침식사의 투여 대비 t= -245, -120, -15, -5, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 420, 및 480 분에 채혈하였다 (세부사항을 위해 표 3 참조)
- 점심은 360 분 채혈 후 대상체에게 제공될 수 있다
- 방문 3 절차를 끝낸 후 대상을 현장에서 내보내고, 치료 기간 2의 기준선 평가를 위해 최소 7일에서 14일 이내의 휴약기(washout period) 후 방문 4를 위해 현장으로 되돌아오게 하였다

방문 4 (치료 기간 2의 기준선)

대상이 표준화된 식사 도전 전 저녁에 병원에 도착하였다. 하기 절차를 수행하였다:

- 수반되는 약물 및 부작용을 검토하였다
 - 생명 징후 (좌위 수축기 및 확장기 혈압, 심박수, 및 체온) 및 체중을 측정하였다
 - t=0 분에, 대상은 ~1000 kcal 표준화된 아침식사를 하기 시작하였고, 이는 20 분 내에 완전히 소비되었다
 - PYY, GLP-1, 글루코오스, 인슐린 및 트리글리세라이드를 위해, 표준화된 아침식사의 투여 하기 시점에 14개의 6-mL 혈액 샘플을 채혈하였다 (참고 표 2): t= -15, -5, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 및 330 분
 - 제2 치료 기간을 위한 무작위화된 연구 약물의 제1 용량 (1 정제)을 330분에 마지막 채혈 이후 현장 직원에 의해 투여하였다
 - 대상체에게 다음 병원 방문 때까지 연구 약물을 자가투여하도록 설명서와 함께 제2 치료 기간에 대해 할당된 연구 약물을 분배하였다
 - 대상은 방문 5를 위한 제2 치료 기간의 4일째에 그들의 연구 약물 나머지를 가지고 연구 현장에 되돌아왔다
- 치료 기간의 2일에, 연구 현장 직원은 계획된 전화를 걸어 임의의 질문을 하고, 연구 약물 투여를 평가하고, 대상체에게 치료 3일에 용량을 증가시킬 것을 상기시켰다.

방문 5 (치료 기간 2): 연구 종료

대상의 제2 치료 기간의 4일째의 저녁 용량 전에 병원에 도착하였다. 방문 5에 하기 절차를 수행하였다:

- 수반되는 약물 및 부작용을 검토하였다
- 생명 징후 (좌위 수축기 및 확장기 혈압, 심박수, 및 체온) 및 체중을 측정하였다
- 제2 치료 기간의 4일째에 대한 저녁식사를 연구 현장에서 대상체에게 제공하였다
- 제2 치료 기간의 4일에 대한 저녁 용량을 연구 현장에서 저녁식사 후에 투여하였다
- 이들의 저녁 용량 후 대상으로부터 사용되지 않은 모든 연구 약물을 수집하였다
- 임상적 화학, 혈액학, 및 혈청 임신 시험 (출산 가능성이 있는 여성)을 위해 혈액 샘플을 수집하였다
- 요검사를 위해 소변을 수집하였다
- 다음날 아침 t= -240 분에, 대상체에게 제2 치료 기간에 대해 할당된 연구 약물의 마지막 용량을 투여하였다
- t=0 분에, 대상은 ~1000 kcal 표준화된 아침식사를 하기 시작하였고, 이는 20분 내에 완전히 소비되었다
- 메트포르민, 및 PYY, GLP-1, 글루코오스, 인슐린 및 트리글리세라이드를 위해, 표준화된 아침식사의 투여 대비 t= -245, -120, -15, -5, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 420, 및 480 분

에 혈액을 수집하였다 (세부사항을 위해 부록 3 참조)

- 점심은 360 분 채혈 후 제공될 수 있었다

방문 5에 모든 연구 절차를 완료한 대상은 연구 완료자로 간주되었다.

조기 종료

방문 5의 완료 이전에 연구로부터 중단된 대상은 하기와 같이 시기적절한 방식으로 조기 종료 절차를 완료하였다:

- 부작용 (AE) 및 수반되는 약물의 검토
- 체중의 측정
- 생명 징후 (좌위 수축기 및 확장기 혈압, 심박수, 및 체온)의 측정
- 사용된 연구 약물 및 사용되지 않은 연구 약물의 수집
- 임상적 화학, 혈액학, 및 혈청 임신 시험 (출산 가능성이 있는 여성)을 위한 혈액 샘플 수집
- 요검사를 위한 소변 샘플의 수집

약동학적 평가

표 1, 2, 및 3에 제시된 계획에 따라, 그리고 상기에서 기재된 바와 같이, 혈액 샘플을 수집하였다. 장관 호르몬 GLP-1 및 PYY의 절식 및 식후의 혈장 농도 뿐만 아니라 혈장 글루코스, 인슐린, 및 트리글리세라이드의 농도를 분석적 방법에 의해 측정하였다. 각 방문으로부터 얻은 혈액 샘플을 가공하고 부가적인 호르몬의 미래의 탐색적 분석을 위해 -70 °C에서 보관하였다.

약력학적 평가

표 1, 2, 및 3에 제시된 계획에 따라, 그리고 상기에서 기재된 바와 같이, 혈액 샘플을 수집하였다. 혈장 메트포르민 농도를 분석적 방법에 의해 측정하였다. 각 방문으로부터 얻은 혈액 샘플을 가공하고 부가적인 호르몬의 미래의 탐색적 분석을 위해 -70 °C에서 보관하였다.

임상적 실험실 평가

표 1, 2, 및 3에 제시된 계획에 따라, 그리고 이전 섹션에서 기재된 바와 같이, 혈액 샘플을 수집하였다.

화학

화학 평가는 하기를 포함하였다: 우레아 질소, 크레아티닌, 총 단백질, 알부민, 요산, 총 빌리루빈, 알칼리성 포스파타제, 알라닌 아미노전이효소, 아스파르테이트 아미노전이효소, 감마 글루타밀트랜스펩티다아제, 크레아틴 포스포키나아제, 글루코오스, 나트륨, 칼륨, 클로라이드, 바이카보네이트, 인, 락테이트, 및 칼슘 (또는 스폰서에 의해 승인된 다른 일상적인 화학 패널).

혈액학

혈액학 평가는 하기를 포함하였다: 적혈구 수, 헤모글로빈, 적혈구용적률, 백혈구 수, 혈소판, 백혈구 백분율수, 평균 세포 용적, 평균 혈구 헤모글로빈, 및 평균 혈구 헤모글로빈 농도 (또는 스폰서에 의해 승인된 다른 일상적인 혈액학 평가).

요검사

요검사 평가는 하기를 포함하였다: pH, 비중, 글루코오스, 혈액, 케톤, 및 단백질 (또는 스폰서에 의해 승인된 다른 일상적인 요검사).

임신 시험

출산 상태와 무관하게 (대상이 폐경기후거나 자궁절제술을 받은 적이 없는 한) 모든 여성 대상은 임신 시험을 위해 혈액 또는 소변을 제공하였다. 음성 결과가 얻어지지 않는 한 연구 약물을 투여하지 않았다.

생명 징후 및 안전성과 관련된 다른 관찰

생명 징후 및 안전성과 관련된 다른 관찰에서의 임상적으로 유의한 이상을 조사자에 의해 추적관찰하였고, 필요

한 경우, 근본적인 원인이 진단되거나 해결책이 존재할 때까지 추가 시험으로 평가하였다.

생명 징후

생명 징후 측정은 좌위 수축기 및 확장기 혈압, 심박수, 및 체온을 포함하였다. 생명 징후는 대상이 대략 5분간 휴식을 취한 후 그리고 대상이 앉은 자세로 측정하였다. 혈압 측정은 최소 30 초 후 반복하였고 두 판독값의 평균을 기록하였다.

실시예 4.2: 결과

연구 설계 및 사건 시각표가 도 1-2에 나타나 있다. 얻어진 대상 성향 및 모집단 (표 4) 및 18명의 대상의 인구학적 및 기준선 특성 (표 5)이 하기 표 4 및 5에 나타나 있다.

표 4: 대상 성향 및 모집단

파라미터	결과
무작위화됨	18
완료됨	17
회수 (양성 약물 시험)	1
평가가능한 모집단	16

· 2명의 대상이 평가가능한 모집단으로부터 제외됨; 1명은 중단되었고, 1명은 치료 기간 2의 말기에 시험 식사를 완료할 수 없었음

표 5: 인구학적 및 기준선 특성 (n=18)

파라미터	결과
성별 (M/F)	9 / 9
평균 연령 (yr) ± SD	44 ± 10
인종	9명 백인, 7명 히스패닉, 2명 흑인
평균 BMI (kg/m ²) ± SD	29.3 ± 2.8

도 3은 Re-메트포르민의 섭취가 메트포르민과 비교하여 혈장 내 메트포르민의 흡수를 최소화한다는 것을 입증한다. Re-메트포르민 및 메트포르민에 대한 곡선하 면적 (AUC) 및 C_{max} 값이 하기 표 6에 제공되어 있다.

메트포르민 혈장 약동학

	LS 평균 비 ReMet / 메트포르민	P 값
Abs AUC	0.83	0.02
Abs C _{max}	0.73	0.003
충분적 C _{max}	0.45	<0.001

도 4a-c는 Re-메트포르민을 이용한 치료가 메트포르민과 비교하여 메트포르민의 전신 수준을 최소화하였음에도

불구하고 (도 3), 메트포르민과 대등한 Re-메트포르민의 처리 후 16명의 대상에서 식사-증대된 장관 호르몬의 증가를 보여준다. 추가로, 도 5a-b는 16명의 대상에서의 메트포르민과 대등한 Re-메트포르민을 이용한 처리 후 식사-증대된 글루코오스 및 인슐린의 감소를 보여준다. 도 6은 Re-메트포르민 처리가 메트포르민과 유사한 PYY 반응을 야기하지만, 더 낮은 전신 노출을 갖는다는 것을 보여준다. 도 7a-b는 메트포르민 PK/PD 관계가 적어도 한 명의 환자에서 분리될 수 있었음을 보여준다.

실시예 5

종지 못한 흡수를 수반할 수 있는 것을 포함하는, 대장에서의 방출을 위해 제형된 화합물의 효능 평가.

수행된 핵심 측정은 시험 화합물의 혈장 농도, GLP-1 수준에 미치는 영향, PYY 수준에 미치는 영향, 급성 당부하 검사로부터 글루코오스 농도의 차이 뿐만 아니라 인슐린 수준 및 16S RNA 기반 서열분석 또는 칩 분석에 의해 측정된 장내 미생물의 조성 차이를 포함한다.

물질 및 방법 (문헌[Dao T-M A, Waget A, Klopp P, Serino M, Vachoux C, Pechere L, Drucker D J, Champion S, **Barthélemy S, Barra Y, Burcelin R, Séré E.** Resveratrol Increases Glucose Induced GLP-1 Secretion in Mice: A Mechanism which Contributes to the Glycemic Control *PLoS One* 2011; 6(6): e20700]으로부터 각 선택됨).

대표적인 시험 화합물 제형 및 복용량

대표적인 시험 화합물의 두 가지 형태, 즉 200 마이크론 입자 크기 고휘 물질의 규칙적인 형태 및 200 마이크론 입자 크기의, pH 6.5의 대장 내에서 물질을 방출시키도록 설계된 코팅된 형태가 제조될 수 있다. 각각 적절한 담체 (비제한적으로 폴리소르베이트 20 및 폴리글리세릴-3-디올레이트를 포함함)를 이용하여 제형된다. 일부 실험의 경우, 대표적인 시험 화합물은 1 mg /Kg/일 내지 60 mgs/kg/일 범위의 용량으로 동물 실험용 식이와 혼합된다. 다른 실험의 경우, 1 mg/kg 내지 60 mgs/kg 범위의 용량이 용액 중에 또는 미세 입자의 균일한 현탁액으로서 경구 위관영양법에 의한 전달을 위해 제형화되었다.

또한, 대장 내에서 방출을 위해 pH 6.5에서 표적 6% 장용 코팅을 갖는 500 mg GLUCOPHAGE® XR (메트포르민 하이드로클로라이드) 서방정이 표준 비-코팅된 GLUCOPHAGE® XR (메트포르민 하이드로클로라이드) 서방정과 비교하여 평가된다.

동물 및 치료

일반적인 방법

8주령 수컷 C57B1/6J 야생형 마우스 (찰스 리버사)를 12-/12-시간 명 (10 p.m.)/암 (10 a.m.) 주기를 갖고 물과 음식에 자유롭게 접근할 수 있는 개별 통풍되는 우리 내에서 특정 무병원균 조건 하에서 사육한다. 마우스를 5주간 정상 차우 식이 (에너지 함량: 12% 지방, 28% 단백질, 및 60% 탄수화물), 또는 고-지방 식이 (에너지 함량: 옥수수유 및 라드를 포함하는 대략 72% 지방, 28% 단백질, 및 1% 탄수화물)에 유지시킨다. 이 식이는 비만 개시 전에 당뇨병을 유발한다 (참고, Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, 등 (2007) "Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance." *Diabetes* 56: 1761-1772; Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, 등 (2008) "Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice." *Diabetes* 57: 1470-1481 ; Knauf C, Cani PD, Ait-Belgnaoui A, Benani A, Dray C, 등 (2008) "Brain glucagon-like peptide 1 signaling controls the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and reduces energy expenditure." *Endocrinology* 149: 4768-4777; Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, 등 (2007) "Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia." *Diabetologia* 50: 2374-2383.) 음식 섭취, 체중, 및 글루코오스 내성을 이전에 기술된 표준 방법에 의해 측정한다 (Riant E, Waget A, Cogo H, Arnal J, Burcelin R, 등 (2009) "Estrogens protect against high-fat diet-induced insulin resistance and glucose intolerance in mice." *Endocrinology* 150: 2109-2117). 모든 동물 실험 절차를 AAALAC 합격 시설에서 수행하고 국내 동물 윤리 위원회에 의해 추가로 승인받는다. 통계적 유의성은 대조군을 포함하는, 각 연구의 각 팔 (arm)에서 n=6 이상을 가짐으로써 전형적으로 달성되었다.

급성 실험

급성 실험을 위해 대표적인 시험 화합물들을 상기 기술된 바와 같이 경구 위관영양법용으로 제형화하고 24 내지 48 시간의 기간 넘게 1일 2회 투여한다.

만성 실험

만성 실험을 위해 대표적인 시험 화합물들을 상기 기술된 바와 같이 차우 내에 제형화하고 28 일 기간 넘게 1일 2회 차유로 투여한다. 장내 미생물의 분석이 프로토콜의 일부인 경우, 1일의 말기, 28일의 말기의 모든 팔에서 각각의 마우스로부터 대변을 수집하고 -80 °C에서 순간 냉동시킴으로써 추후 분석/선적을 위해 보관한다. 또한, 실험 말기에, 각 마우스로부터 맹장을 절개하고, 수집하고, -80 °C에서의 순간 냉동시킴으로써 추후 분석/선적을 위해 보관한다.

경구 당부하 검사 및 인슐린 분석

급성 또는 만성 치료 후 6시간 동안 미리 절식한 마우스에서 경구 당부하 검사 (OGTT, 2 g/kg의 글루코오스)를 수행한다. 앞서 기재된 바와 같이, 경구 글루코오스 투여 후 - 30, 0, 30, 60, 90 및 120분에 표준 휴대용 글루코미터 (Life Scan사의 Onetouch 또는 등가물)를 이용하여 꼬리 정맥 끝으로부터 혈당 농도를 관찰한다. 각 그룹의 마우스에 대해 곡선하 면적 (AUC) (30-90)을 계산한다. 정상 차우 및 HFD 대표 시험 물품 처리된 마우스로부터 얻은 10 µl의 혈장을 이용하여 ELISA (예를 들면 Mercodia, Uppsala, Sweden)에 의해 혈장 인슐린 농도를 결정한다.

문맥 혈액 샘플로부터의 혈장 내의 GLP-1 측정

혈장 문맥 GLP-1 정량화를 위해, 염화나트륨 (0.9%; 2:1:7 v/v/v) 중의 케타민 (Vibrac) 및 크실라진 하이드로클로라이드 2% RompunH (Bayer)의 복막내 주사 (0.1 ml/10 mg 체중)에 의해 마우스 (공급된 상태)를 빠르게 마취시키고, 해부하여 문맥 혈액 샘플을 DPP-4 억제제 (Linco Research, St Charles, MO, USA)를 포함하는 효소 억제제의 카테일을 함유하는 EDTA 튜브 (Sarstedt, Numbrecht, Germany) 내에 수집한다. GLP-1 (7-36) 아미노드의 농도를 ELISA 방법 (글루카곤-유사-펩타이드-1 활성 ELISA 키트, Millipore)을 이용하여 결정한다.

LC-MS 또는 LC-MS/MS에 의한 PK 측정

PE Sciex 4000, PE Sciex 5000 (삼중 사중향 탠덤 질량 분광분석기) 또는 Thermo LCQ 이온 트랩 질량 분광분석기를 이용하여, 혈장 또는 전혈 내의 대표적인 시험 화합물 각각에 대해 적절하게 민감한 분석을 확립한다. 연구 1일 (만성 및 급성) 및 연구 28일 (만성 단독)에, 규정된 간격으로 각각의 마우스의 꼬리 정맥으로부터 혈액 샘플을 수집하고, 효소 억제제 및 EDTA의 카테일과 혼합한 다음, 직접 (LC/MS/MS) 분석한다.

RNA 추출 및 실시간 PCR

트리졸 시약 (Life Technologies)을 이용하여 조직으로부터 총 RNA를 분리하고 NanoDrop (NanoDrop technologies Inc.)에 의해 정량화하였다. 총 RNA (1 µg)를 42 °C에서 1시간 동안 물로니 젓과 백혈병 바이러스 역전사효소 (Life Technologies) 및 랜덤 프라이머를 이용하여 역전사시킨다. 표적 유전자의 발현을 Stratagene Mx 3005p를 이용하여 결정한다. 표적 유전자의 mRNA 농도를 β2-액틴 mRNA의 수준으로 정규화하고, 그 결과를 상대적인 발현 수준 (REL)으로 표현한다. 상기 데이터를 2-DDCt의 방법에 의해 정량화한다.

장내 미생물 규명

총 DNA를 트리졸 시약 (Life Technologies)을 이용하여 맹장으로부터 분리하고 유니버설 박테리아 프라이머 HDA1-GC 및 HDA2 (표 1)를 이용하여 16S rRNA의 V3 영역을 표적화하는, PCR에 의해 증폭시킨다. 각각의 반응 혼합물 (25 µl)은 50 ng/µl로 희석된 4 µl의 DNA, 200 mM 농도의 데옥시뉴클레오타이드 삼인산 (Sigma-Aldrich), 0.3 µM의 각각의 프라이머, 및 0.07 µl의 Taq 폴리머라제 (Sigma-Aldrich)를 함유한다. 하기 증폭 프로그램을 사용된다: 94 °C에서 5분, 94 °C에서 30초, 55 °C에서 45초, 및 72 °C에서 60초로 이루어진 30 사이클, 및 72 °C에서 30분. 그리고 나서, DGGE 2401 시스템 (CBS & Scientific Co.) 및 35-55% 구배의 우레아 (99.0-100.5% - Sigma-Aldrich) 및 포름아미드 (99% - Sigma-Aldrich)를 갖는 8% 폴리아크릴아미드 겔을 이용하여 변성 구배 겔 전기영동 (DGGE)을 수행하며, 이는 전기영동의 방향으로 증가한다. 전기영동은 60 V 및 60 °C에서 18시간 동안 트리스-아세트산-EDTA 완충액 (40 mmol/l Tris, 20 mmol/l 아세트산, 및 1 mmol/l EDTA)에서 작동한다. 겔을 SYBR Safe 16 (Life Technologies)으로 30분간 염색하고, 탈이온수로 세척한 다음, Typhoon 9400 Variable Mode Imager (Amersham Biosciences)를 이용하여 스캐닝하고 분석하였다. Permutmatrix 1.9.3.0을 이용하여 계층적 클러스터링을 수행한다 (Caraux G, Pinloche S (2005) "PermutMatrix: a graphical environment to arrange gene expression profiles in optimal linear order." *Bioinformatics* 21: 1280-

1281).

체중 감소

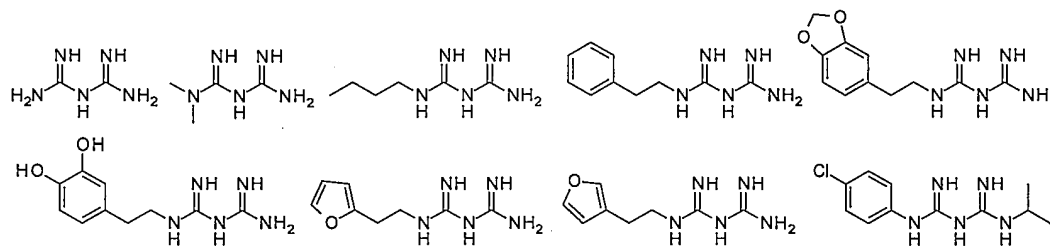
처리된 동물과 처리되지 않은 동물을 주기적으로 체중을 재어 대조군과 비교하여 처리된 동물의 체중 증가 또는 감소를 측정할 것이다.

통계적 분석

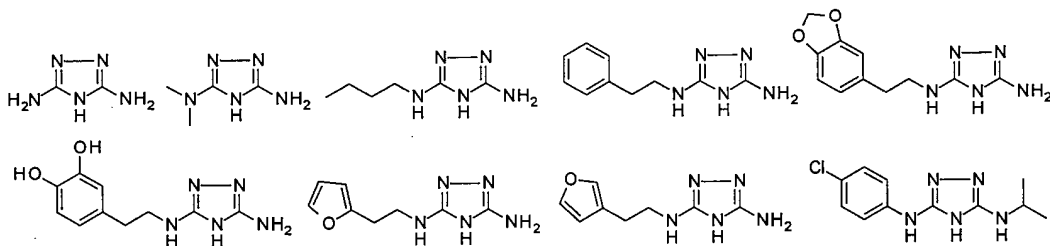
결과가 평균 $\pm$ SEM으로 표현된다. 윈도우용 그래프패드 프리즘 버전 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA; www.graphpad.com)을 이용하여 통계 분석을 수행한다. 유의 수준을 $p < 0.05$ 로 설정한다.

식 I, IA, II, III 및 IV로 표시되는 예시적인 시험 화합물을 하기와 같이 상기 분석에서 시험한다. 예를 들면:

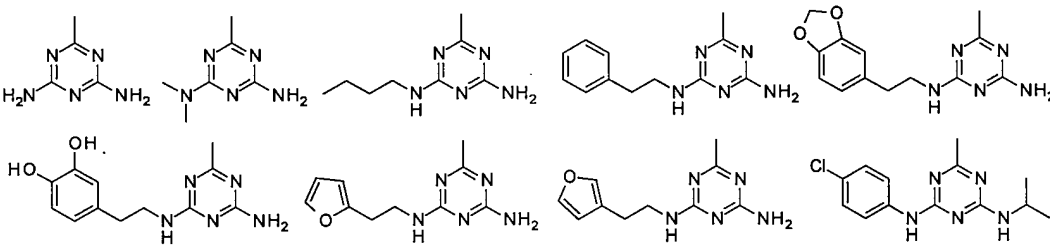
바이구아나이드: 식 (I)



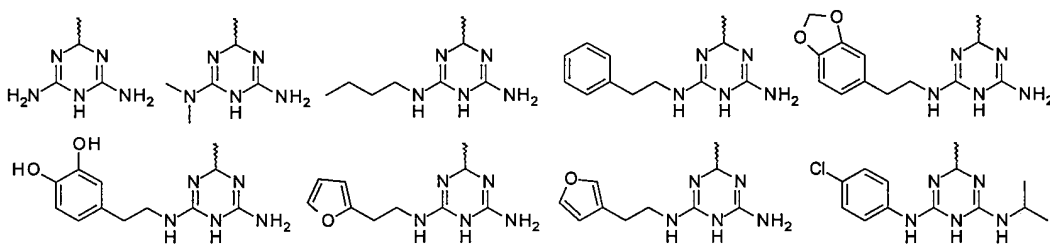
트리아졸: 식 (IA)



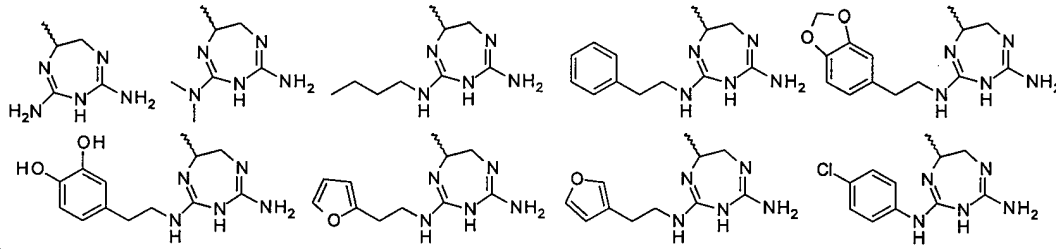
트리아진: 식 (II)



디하이드로트리아진: 식 (III)



7-고리 사이클릭 바이구아나이드: 식 (IV)



실시예 5

제2형 진성 당뇨병을 갖는 대상에서 EFB0027의 1일 2회 투여의 안전성 및 효능을 결정하기 위한, 12-주, 무작위화, 이중맹검, 위약 대조, 평행-그룹, 다중중심 연구

실시예 5에 기술된 실험은 (1) 제2형 진성 당뇨병을 갖는 대상에서 12주간 아침 및 저녁 식사 전에 1일 2회 (BID) 투여된, HbA1c에 의해 평가된 바와 같은, EFB0027의 혈당 조절에 미치는 효과를 위약과 비교하고, (2) 제2형 진성 당뇨병을 갖는 대상에서 12주 동안 1일 2회 투여된 EFB0027의 용량 범위의 안전성 및 내성을 평가하며, (3) 제2형 진성 당뇨병을 갖는 대상에 12주 동안 1일 2회 투여된 EFB0027이 HbA1c에 미치는 효과의 용량-의존성을 평가하고, (4) 하기에 대해 제2형 진성 당뇨병을 갖는 대상에서 12주 동안 1일 2회 투여된 EFB0027, EFB0026, EFB0026과 EFB0027의 조합, 및 위약을 비교할 것이다:

- 메트포르민 약동학 (PK)
- 경시적으로 HbA1c에서의 기준선으로부터의 변화
- 12 주에 <7%의 HbA1c을 달성하는 대상의 비율
- 체중
- 경시적으로 절식 혈장 글루코스, 인슐린, 트리글리세라이드, 펩타이드 YY (PYY), 및 글루카곤-유사 펩타이드 1 (GLP-1)에서의 기준선으로부터 변화

실시예 5.1: 물질 및 방법

실시예 5.1.1: 연구 설계:

8번의 연구 방문이 있을 것이다; 1번의 스크리닝 방문 (방문 1) 다음 2번의 도입 안정화 기간 방문 (방문 2 및 3) 및 5번의 무작위화된 치료 기간 방문 (방문 4 내지 8).

대상은 2주 동안 EFB0026 500 mg BID (1000 mg/일)를 투여받은 다음, 단순 맹검, 6-주 도입 안정화 기간 동안 4주간 1000 mg BID (2000 mg/일)를 투여받을 것이다.

방문 4에, 대략 250명의 대상 각각은 1:1:1:1:1의 비율로 5개의 치료 그룹 중 하나로 무작위화될 것이다. 무작위화는 방문 3 (주 -1) HbA1c에 의해 계층화될 것이다.

치료 그룹

치료 그룹	N	치료*
A	50	위약 BID
B	50	EFB0026 500 mg BID
C	50	EFB0027 500 mg BID
D	50	EFB0026 1000 mg BID
E	50	EFB0027 1000 mg BID
F	50	EFB0026 500 mg 및 EFB0027 1000 mg BID

*EFB0026 = 메트포르민 HCl 정제 (비장용 코팅됨); EFB0027 = pH 6.5 장용 코팅을 갖는 메트포르민 HCl 정제 (장용 코팅됨)

치료 그룹 B 및 C는 용량 당 2개의 위약 정제를 포함할 것이고 치료 그룹 D 및 E는 맹검을 지키기 위해 용량 당

1개의 위약 정제를 포함할 것이다.

도입 안정화 기간 및 무작위화된 치료 기간 방문 (방문 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8):

- 대상은 적어도 10 시간 동안 밤새 단식한 후에 연구 병원에 도착할 것이다
- 대상은 절식 채혈이 완료된 후까지 연구 방문 일자에 조사 제품 (IP)의 아침 용량을 섭취하지 않도록 지시받을 것이다. 아침 용량은 연구 방문의 일자 (오직 방문 2 내지 7)에 연구 현장에서 투여될 것이다
- 지질 패널은 스크리닝, 1일 및 12주 (방문 1, 3 및 7)에 수집될 것이다
- 절식 혈액 샘플 (1개의 6-mL 샘플 및 1개의 2-mL 샘플)은 모든 연구 방문에서 혈장 메트포르민, 글루코오스, 인슐린, GLP-1 및 PYY의 측정을 위해 수집될 것이다. 트리글리세라이드는 또한 완전한 지질 패널이 계획되지 않은 경우 방문(방문 2, 3, 5, 6 및 7)에서 평가될 수 있을 것이다
- HbA1c는 스크리닝, 주 -6, 주 -1, 1일, 및 4주, 8주, 및 12주 (방문 1, 2, 3, 4, 6, 7 및 8)에 측정될 것이다

만약 대상의 근원적인 당뇨병이 무작위화된 치료시 충분히 조절되지 않는 경우, 그리고 만약 대상이 기준선 조건으로부터 심각한 악화 ($\geq 10\%$ 인 HbA1c 값 또는 방문 3 값으로부터 1.0%가 넘게 증가하는 것에 의해 명시된 바와 같음)인 고혈당증을 경험하고 있는 경우, 대상은 연구로부터 중단될 것이고 적절한 대안적인 요법을 투여받을 것이다.

실시예 5.1.2: 방문 체계

연구는 1번의 스크리닝 방문 (방문 1), 2번의 도입 안정화 기간 방문 (방문 2 및 3) 및 5번의 무작위추출된 치료 기간 방문 (방문 4, 5, 6, 7 및 8)을 갖는 8번의 연구 방문으로 이루어질 것이다. 방문 1 절차는 >1 일이 넘게 수행될 수 있다. 방문 1 절차와 방문 2의 시작을 분리하는 간격은 ≤ 28 일일 것이다. 방문 2 및 3 (주 -6 및 -1)은 방문 4 (1일)와 비교하여 - 6 주 ± 3 일 및 -1 주 ± 3 일에 계획될 것이다. 방문 5, 6, 7 및 8은 방문 4 (1일)와 비교하여 2, 4, 8 및 12 주 ± 3 일에 계획될 것이다. 대상은 각각의 방문 절차가 완료된 후 내보내질 수 있다. 대상은 방문 8 절차를 완료한 후 연구를 완료할 것이다.

실시예 5.1.3: 연구 지속시간

총 연구 지속시간은 연구 방문 사이에 있는 일자의 수에 따라 132 내지 163 일 사이일 것이다.

실시예 5.1.3: 연구 모집단

연구의 각각의 대상은 하기 기준을 만족할 것이다:

1. 스크리닝 (방문 1)에서 18 내지 65세일 것.
2. 제2형 진성 당뇨병으로 진단되고 식이 및 운동 단독, 메트포르민 단독, DPP-4 억제제 단독, 또는 메트포르민과 DPP-4 억제제와의 조합 요법 (방문 1에 최소 2개월 동안 안정적인 요법)으로 처리될 것.
3. 방문 1 및 방문 3에 HbA1c 6.5 내지 9.0% (포함함)를 가질 것.
4. 방문 1에 정상의 상한치 미만의 혈청 크레아티닌 및 크록크로프트 및 가울트 식 ($CrCl = [(140 - \text{age}) \times \text{체중 kg}] / (\text{혈청 크레아티닌} \times 72) \times (\text{여성의 경우 } 0.85)$)을 이용하여 80을 초과하는 추정된 크레아티닌 소거를 가질 것.
5. 방문 1에 25.0 kg/m^2 내지 45.0 kg/m^2 (포함)의 BMI를 가질 것.
6. 조사자에 의해 기록된 바와 같이 방문 1 이전에 최소 6개월간 $>10\%$ 까지 변하지 않는 안정적인 체중을 가질 것.
7. 남성이거나 여성이며, 하기 기준 모두를 만족할 것:
 - a. 모유수유 중이 아닐 것
 - b. 방문 1 (스크리닝)에 음성 임신 시험 결과 (인간 융모성 성선자극호르몬, 베타 서브단위)일 것
 - c. 수술에 의해 불임이거나, 폐경 후거나, 또는 만약 출산 가능성이 있는 경우, 적절한 피임을 계속 실행하고

실행하고자 하는 자발성이 있을 것

8. 조사자에 의해 판단된 바와 같이 임상적으로 유의한 이상이 없이 신체 검사를 받을 것.

9. 방문 1에 <240 mg/dL의 절식 글루코오스 농도를 가질 것.

10. 방문 1 (스크리닝) 이전 최소 3개월간 하기 약물 중 어떤 것을 이용한 안정적인 치료 요법으로 처리되고 있거나 처리되지 않았을 것:

a. 호르몬 대체 요법 (여성 대상)

b. 경구 피임제 (여성 대상)

c. 항고혈압제

d. 지질-저하제

e. 갑상선 대체 요법

f. 항우울제

11. 연구 절차를 따르고자 하는 자발성이 있고 따를 수 있을 것.

12. 고지에 의한 동의 양식 (ICF) 및 보호된 건강 정보 양식(1996 [HIPAA] 제정법의 건강보험 이동 및 책임 법령과 일치함)을 읽고, 이해하고 서명할 수 있으며, 연구 질문에 답하고, 조사자와 소통하고, 프로토콜 요건을 지킬 수 있을 것.

하기 기준 중 어느 하나를 만족하는 대상은 제외될 것이다:

1. 조사자에 의해 판단된 바와 같이, 연구 참여 및/또는 개인 웰빙에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있는 비제한적으로 하기 질환을 포함하는 임상적으로 유의한 의학적 질환을 가짐:

a. 간질환

b. 신장 질환

c. 위장관 질환

d. 당뇨병을 제외한 내분비 장애

e. 심혈관 질환

f. 발작 장애

g. 장기 이식

h. 만성 감염 (예를 들면, 결핵, 인간 면역결핍 바이러스, B형 간염 바이러스, 또는 C형 간염 바이러스)

2. 과거 90일 내에 조정된 약물을 필요로 하는 임의의 만성 질환을 가짐 (대상은 필요한 경우 타이레놀과 같은 급성 간헐적인 일반의약품을 섭취할 수 있음).

3. 방문 1 (스크리닝)의 2일 이내에 롤레이즈(Roloids) 또는 펩시드(Pepcid)와 같은 임의의 제산제 또는 약물을 포함하는, 위 pH에 영향을 미치는 임의의 약물 치료(처방 또는 일반의약품)를 가짐.

4. 신장 질환 또는 신장 기능장애 (예를 들면, 혈청 크레아티닌 수준 ≥ 1.5 mg/dL [남성], ≥ 1.4 mg/dL [여성] 또는 비정상 크레아티닌 소거에 의해 제시된 바와 같음)를 가짐.

5. 메트포르민 하이드로클로라이드 또는 연구 치료의 임의의 성분에 대해 알려진 과민성 또는 알러지를 가짐.

6. 당뇨병을 가진 대상에서 예상되는 것 및 방문 1 (스크리닝)에 조사자에 의해 임상적으로 유의한 것으로 판단된 것 이외의 임상적 실험실 시험 (임상적 화학, 혈액학, 또는 요검사) 이상을 가짐.

7. 신체적, 심리적, 또는 조사자의 의견으로 대상이 연구에 부적합하게 만들 병력상의 발견을 가짐.

8. 현재 약물 또는 알코올을 남용하거나 조사자의 의견으로 개인이 연구 절차에 순응하지 못하게 야기할 남용의 이력을 가짐.

9. 방문 1 (스크리닝)의 2개월 이내에 공혈을 하였거나 연구 동안 공혈할 계획이 있음.
10. 방문 1 (스크리닝)의 3개월 이내에 인슐린을 사용하였음.
11. 방문 1 (스크리닝)의 6개월 이내에 GLP-1 수용체 작용제 및/또는 티아졸리딘디온 치료를 받았음.
12. 방문 1 (스크리닝)의 6개월 이내에 푸로세마이드, 니페디핀, 티아자이드 또는 다른 이뇨제, 코르티코스테로이드, 양이온성 약물, 또는 갑상선 제품을 받았음.
13. 방문 1 (스크리닝)의 6개월 이내에 주요 수술 또는 혈액 수혈을 받았음.
14. 방문 1 (스크리닝)의 1 개월 이내에 (또는 조사 약물의 5 반감기, 둘 중 더 큰 것) 임의의 조사 약물을 받았음.
15. 병원 연구 현장에서 연구와 직접 연계된 직원의 직계 가족 (배우자, 어머니, 아이, 또는 형제자매; 생물학적 또는 법적으로 입양됨)이거나, 병원 연구 현장에서 연구와 직접 연계됨.
16. Elcelyx Therapeutics 사 (Elcelyx)에 의해 채용됨(종업원, 일시적 계약직 근로자, 또는 연구의 수행을 담당하는 지명된 사람임).

일단 스크리닝되고 출입 자격을 얻으면, 대상은 하기와 같이 지시받을 것이다:

각 방문 전 적어도 10시간 동안 절식할 것(물을 제외한 음식이나 음료를 먹지 않음)

조사자 (자문을 위한 스폰서와 접촉할 수 있는 사람)의 사전 승인 없이 새로운 처방 약물 또는 일반의약품 제제를 먹지 말 것.

조사 제품 이외에 연구 동안 항-당뇨병 약물을 먹지 말 것. 등록 (방문 2) 전에 임의의 DPP-4 억제제 또는 규정된 메트포르민의 사용을 중지할 것

연구 방문 이전(적어도 10시간) 또는 연구 방문 동안 카페인을 먹지 말 것

연구 방문 일자에 방문 전 집에서 조사제품을 먹지 말 것

각 방문에 대해 모든 이전에 분배된 비어있는, 부분적으로 사용된 또는 미사용된 조사 제품의 용기를 가져올 것

연구 동안 식이 또는 체중 감소 프로그램을 시작하지 말 것

각 계획된 방문 24시간 전에 힘든 운동과 알코올을 피할 것.

연구 방문 동안 흡연을 삼갈 것 (즉, 모든 방문 절차가 완료될 때까지 흡연하지 않을 것)

실시에 5.1.4: 조사 제품

- 위약
- EFB0026: 500 mg 메트포르민 HCl 정제 (비장용 코팅됨)
- EFB0027: pH 6.5 장용 코팅을 갖는 500 mg 메트포르민 HCl 정제 (장용 코팅됨)

실시에 5.1.5: 연구 방법

EFB0026 500 mg BID (1000 mg/일)가 2주간 투여된 다음 도입 안정화 기간 동안 4주간 1000 mg BID (2000 mg/일)가 투여될 것이다. 무작위화된 치료가 12주에 걸쳐 1일 2회 투여될 것이다. HbA1c, 메트포르민 PK, 절식 글루코오스, 인슐린, GLP-1, PYY, 지질, 및 체중이 계획된 시점에 수집될 것이다. 효능 평가는 HbA1c 및 체중일 것이고, 약력학적 평가는 혈장 메트포르민일 것이며, 약동학적 평가는 절식 글루코오스, 인슐린, GLP-1, PYY 및 지질일 것이다. 안전성은 심전도, 및 임상적 화학에 의한 부작용의 관찰을 통해 평가될 것이다.

실시에 5.1.6: 통계적 고려

분석 모집단이 선택되고 통계적 분석 계획에서 기술될 것이다

연구 종료점은 HbA_{1c}, 메트포르민 PK, 절식 글루코오스, 인슐린, GLP-1, PYY, 지질, 및 체중을 포함한다.

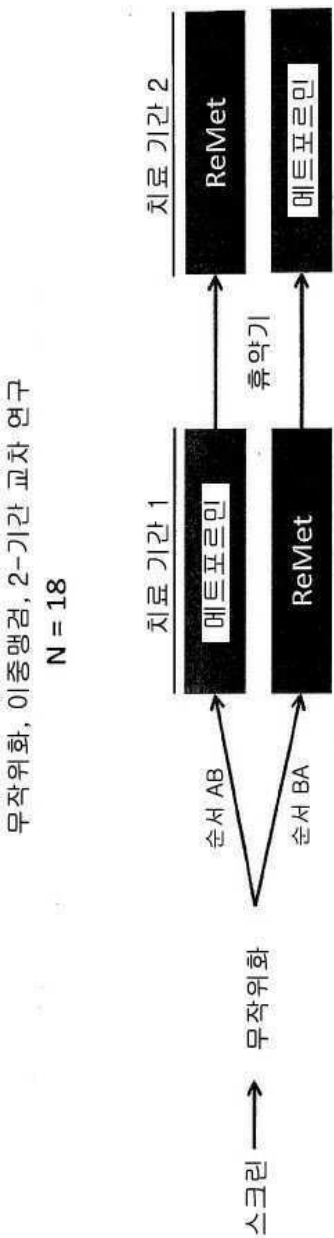
인구학적 및 기준선 특성은 서술적으로 요약될 것이다

본 발명의 어떤 구현예가 본원에 제시되고 기술되어 있음에도 불구하고, 상기 구현예는 단지 예로서 제공된다는

것이 당해 기술분야의 숙련자에게 자명할 것이다. 본 발명을 벗어나지 않으면서 수많은 변화, 변화, 및 치환이 당해분야의 숙련자에게 일어날 것이다. 본 발명 본원에 기재된 구현예에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실행하는데 이용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 하기 청구항은 본 발명의 범위를 정의하며, 이들 청구항 및 이들의 등가물의 범위 내에 있는 방법 및 구조들은 이에 의해 보호되는 것으로 의도된다.

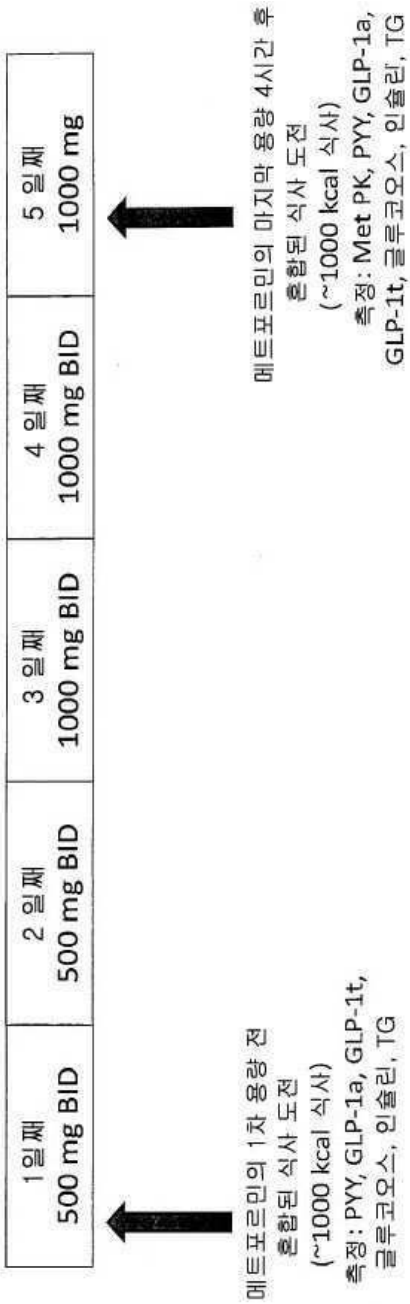
도면

도면1

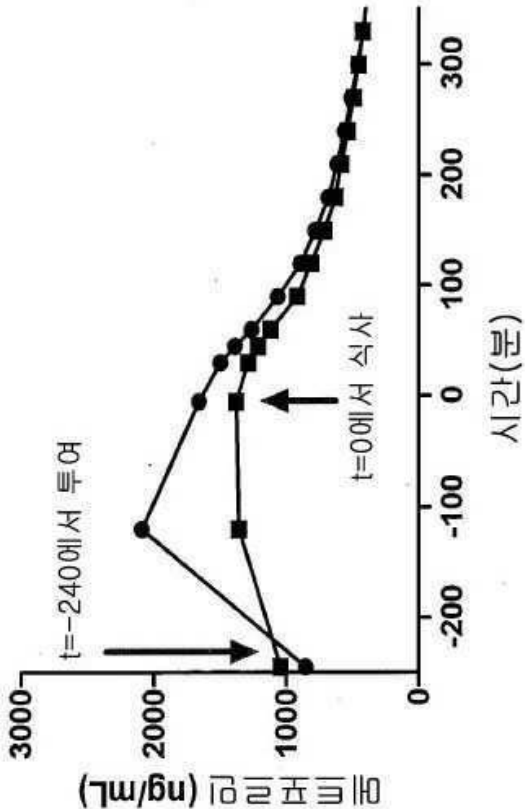


도면2

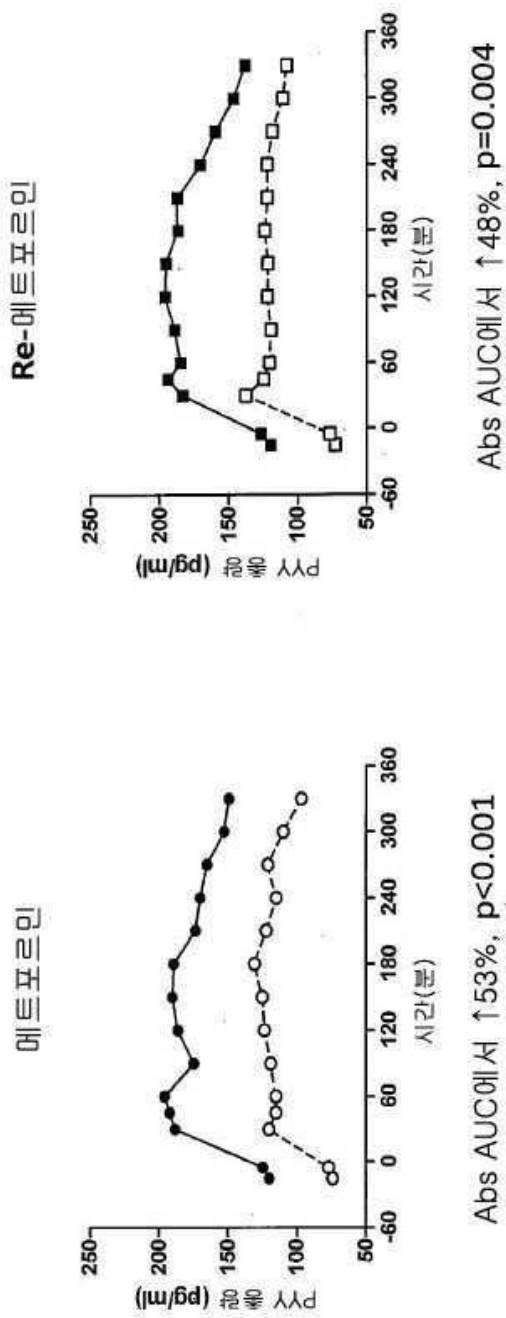
치료 기간의 사건



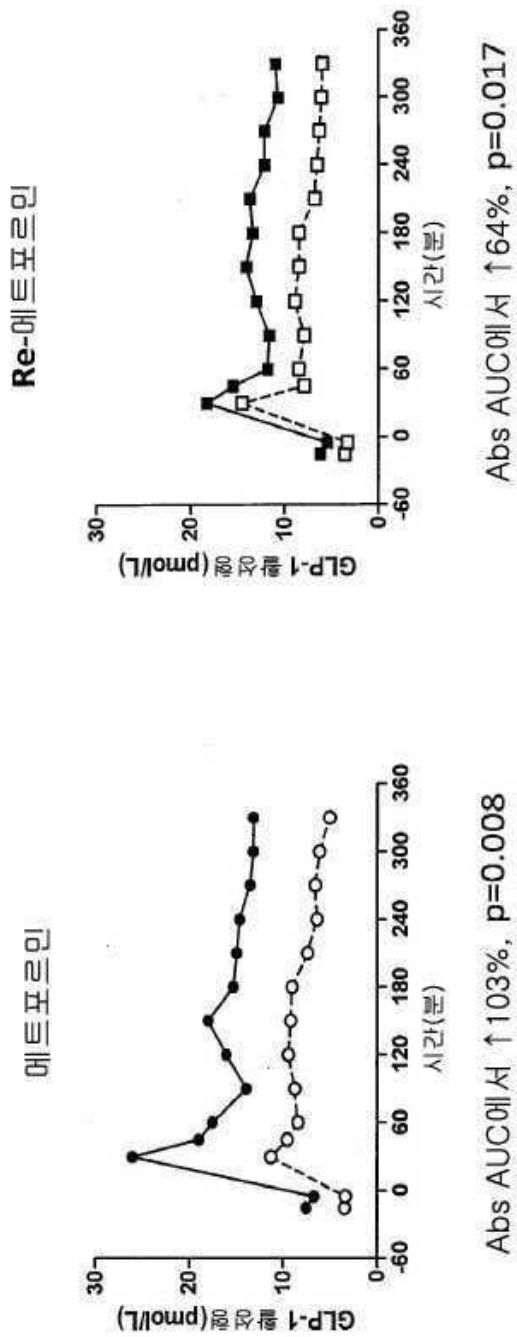
도면3



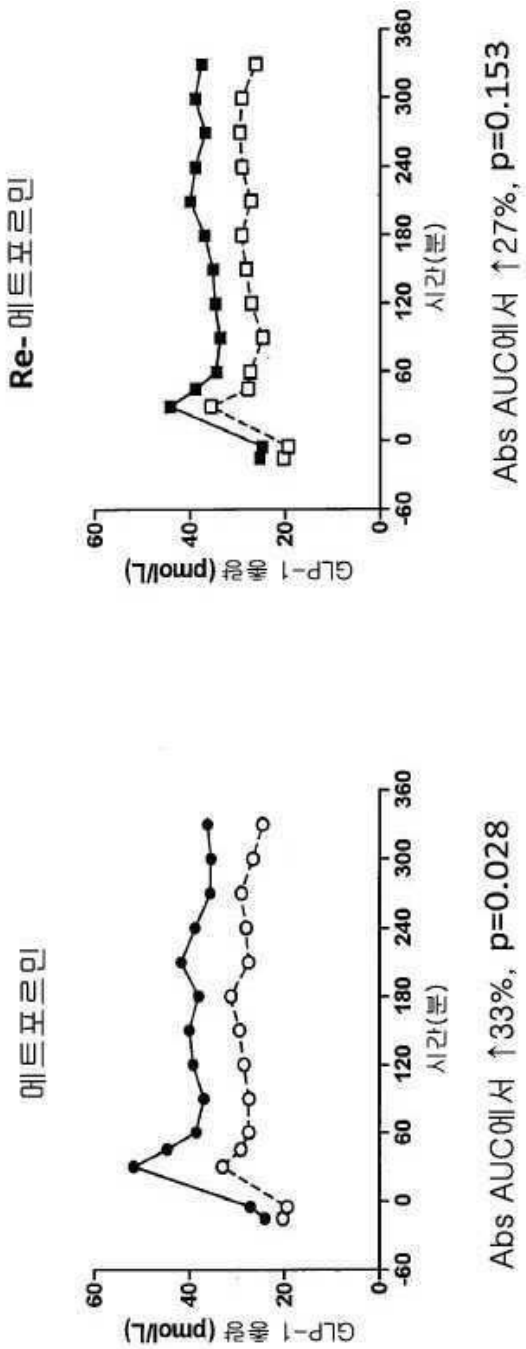
도면4a



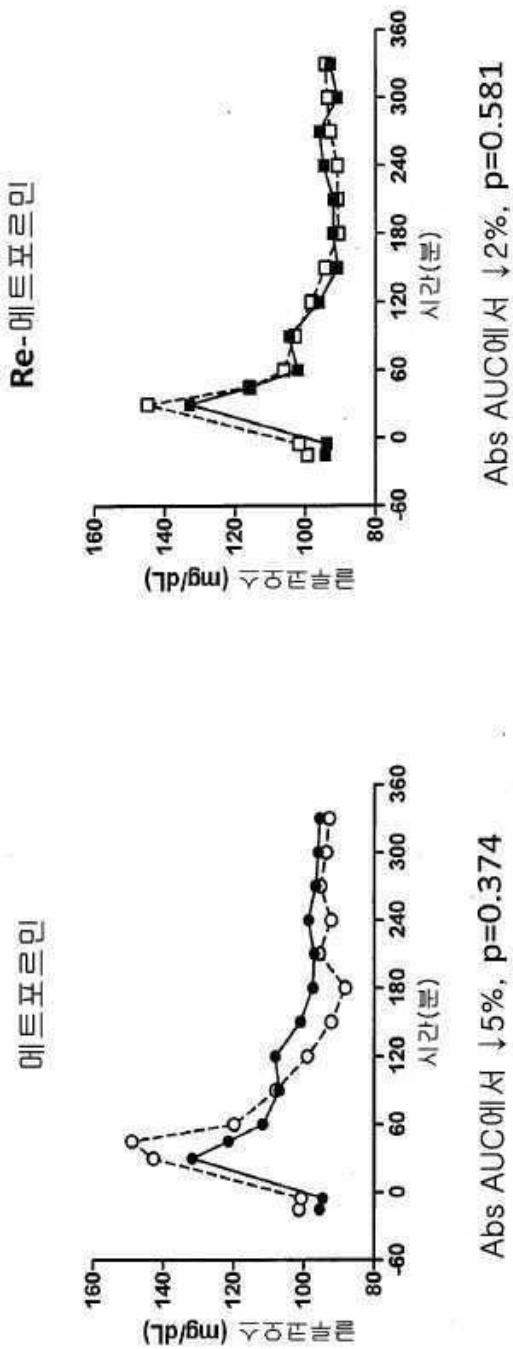
도면4b



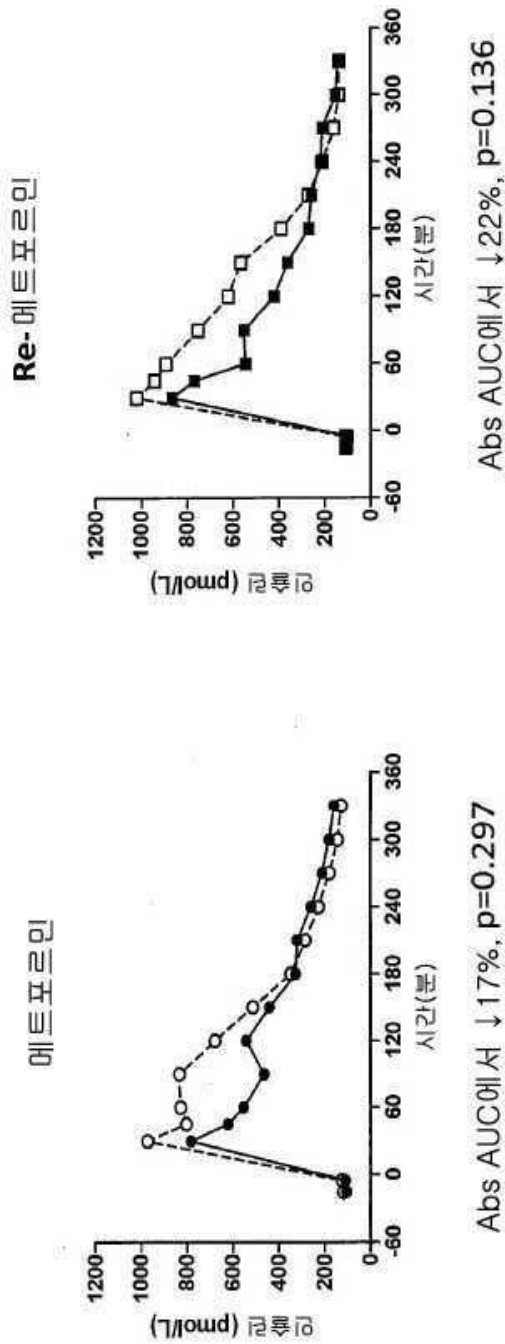
도면4c



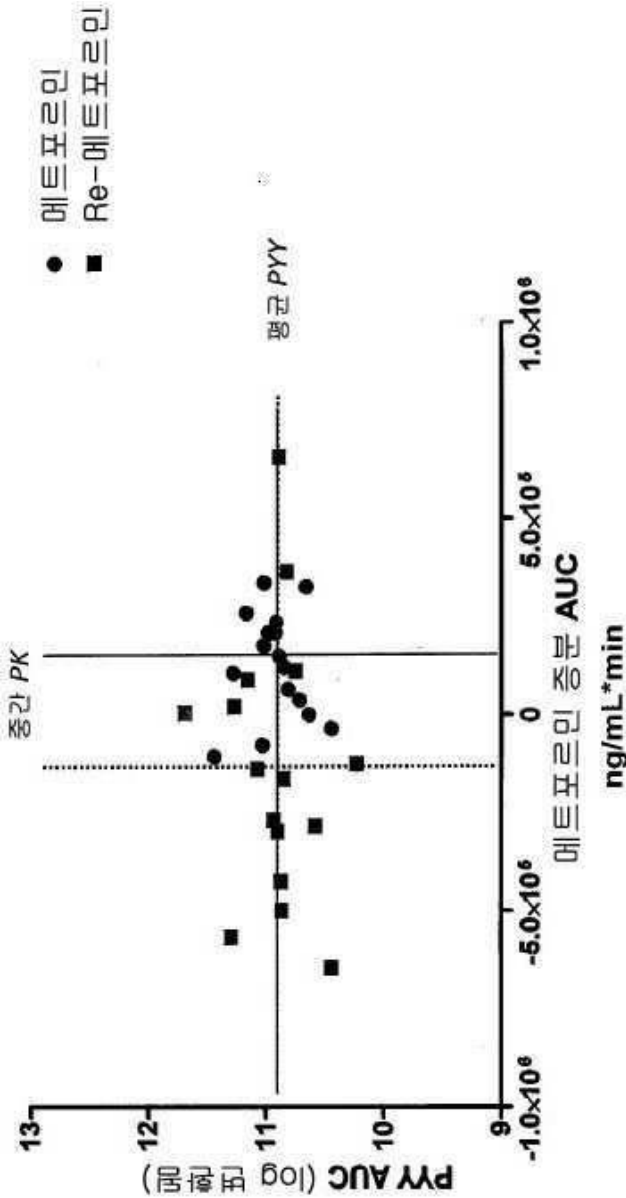
도면5a



도면5b

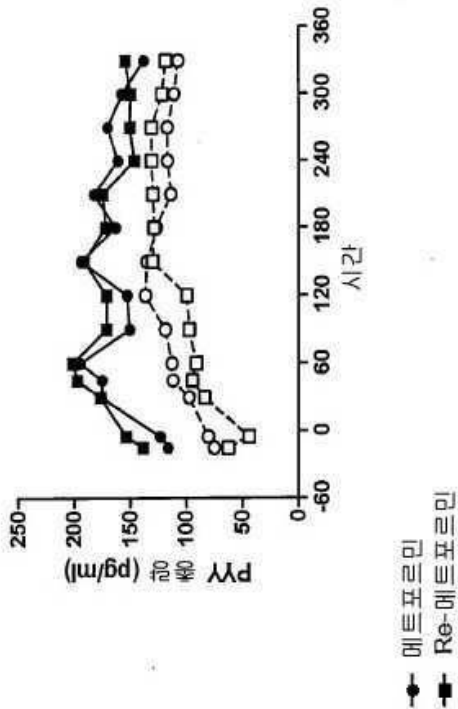


도면6

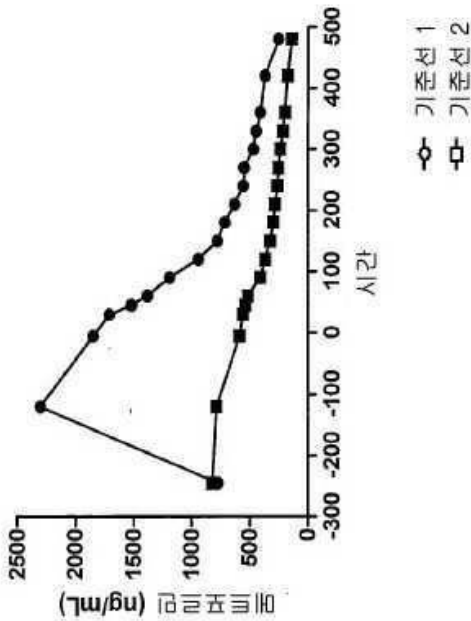


도면7

도 7B



도 7A



도면8

