



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0039974
 (43) 공개일자 2019년04월16일

- | | |
|---|---|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
<i>A61K 31/155</i> (2006.01) <i>A61P 25/00</i> (2006.01) | (71) 출원인
오비드 테라퓨틱스 인크.
미국 뉴욕 10036, 뉴욕 브로드웨이 1460 |
| (52) CPC특허분류
<i>A61K 31/155</i> (2013.01)
<i>A61P 25/00</i> (2018.01) | (72) 발명자
듀링, 메튜
미국 커넥티컷 06883, 웨스턴, 캐더 레인 14 |
| (21) 출원번호 10-2019-7006647 | (74) 대리인
특허법인(유한) 대아 |
| (22) 출원일자(국제) 2017년08월18일 | |
| 심사청구일자 없음 | |
| (85) 번역문제출일자 2019년03월06일 | |
| (86) 국제출원번호 PCT/US2017/047505 | |
| (87) 국제공개번호 WO 2018/035408 | |
| 국제공개일자 2018년02월22일 | |
| (30) 우선권주장
62/376,488 2016년08월18일 미국(US) | |

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **비구아니드들로 발달 장애들을 치료하는 방법들**

(57) 요 약

메트포르민, 부포르민, 펜포르민과 같은 비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로, 안젤만 증후군, 취약 X 증후군, 취약 X-관련 멜립/운동실조 증후군 (FXTAS), 자폐 스펙트럼 장애, 자폐증, 아스퍼거 증후군, 전반적 발달 장애, 아동기 봉괴성 장애, 레트 증후군, 란다우-클레프너 증후군, 프라더-윌리 증후군, 자연발생운동 이상증, 발작 장애 및/또는 윌리엄스 증후군과 같은 발달 장애들을 치료하는 방법들이 제공된다. 그 방법은 발달 장애의 하나 이상의 증상을 개선하는데 사용되는 치료적 조성물들을 제공한다.

명세서

청구범위

청구항 1

메트포르민, 부포르민, 페포르민 및 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로 구성되는 군으로부터 선택된 비구아니드의 치료적으로 효과적인 양을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 발달 장애를 치료하는 방법으로,

이때 그 방법은 장애의 하나 이상의 증상에서 개선을 제공하는, 발달 장애를 치료하는 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

발달 장애는 자폐 스펙트럼 장애, 전반적 발달 장애, 자폐증, 안젤만 증후군, 취약 X 증후군, 취약 X-관련 멜립/운동실조 증후군 (FXTAS), 레트 증후군, 아스퍼거 증후군, 아동기 봉괴성 장애, 란다우-클레프너 증후군, 프라더-윌리 증후군, 지역발생운동이상증, 발작 장애 및 윌리엄스 증후군으로 구성되는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서,

발달 장애는 안젤만 증후군인 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서,

발달 장애는 취약 X 증후군인 방법.

청구항 5

제 1항에 있어서,

발달 장애는 취약 X-관련 멜립/운동실조 증후군 (FXTAS)인 방법.

청구항 6

제 1항에 있어서,

발달 장애는 레트 증후군인 방법.

청구항 7

제 2항에 있어서,

발작 장애는 뇌전증, 전신성 강직-간대 발작들을 갖는 뇌전증, 근간대 결여들이 있는 뇌전증, 전두엽 뇌전증, 측두엽 뇌전증, 영아연축들 (웨스트 증후군), 아동기 결여 뇌전증, 청소년 근간대 뇌전증 (JME), 백신-관련 뇌병, 난치성 아동기 뇌전증 (ICE), 본태멜립, 급성 반복적 발작들, 양성 룰란드 뇌전증, 뇌전증지속증, 난치성 상태, 뇌전증(epilepticus), 초난치성(super-refractory) 뇌전증지속증(status epilepticus) (SRSE), PCDH19

소아 뇌전증, 증가된 발작 활동 또는 돌발 발작들인 방법.

청구항 8

제 2항에 있어서,

발작 장애는 나트륨 채널 단백질 타입 1 서브유닛 알파 (Scn1a)-관련 장애인 방법.

청구항 9

제 1항에 있어서,

환자는 약 50 mg부터 약 3000 mg까지의 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로 투여되는 방법.

청구항 10

제 1항에 있어서,

환자는 24 시간 기간에 약 500 mg 부터 약 2500 mg 까지의 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로 투여되는 방법.

청구항 11

제 1항에 있어서,

환자는 약 10 mg 부터 약 500 mg 까지의 부포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로 투여되는 방법.

청구항 12

제 1항에 있어서,

환자는 24 시간 기간에 약 10 mg 부터 약 500 mg 까지의 부포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로 투여되는 방법.

청구항 13

제 1항에 있어서,

환자는 약 10 mg 부터 약 300 mg 까지의 펜포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로 투여되는 방법.

청구항 14

제 1항에 있어서,

환자는 24 시간 기간에 약 10 mg 부터 약 300 mg 까지의 펜포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로 투여되는 방법.

청구항 15

제 1항에 있어서,

비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 10 시간 후 환자의 인 비보 혈장 프로파일이 50% 초과로 감소되고, 그 방법은 환자의 작용하는 다음 날 개선을 제공하는 방법.

청구항 16

제 1항에 있어서,

비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 10 시간 후 환자의 인 비보 혈장 프로파일이 50% 초과로 감소되고, 그 방법은 투여 후 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공하는 방법.

청구항 17

제 1항에 있어서,

그 방법은 실조, 보행, 언어 장애, 발성, 인지, 운동 활동, 임상적 발작, 무증상 발작, 근긴장 저하, 근육긴장 항진, 섭식 곤란, 침 흘리기, 입 모양으로만 말하는(mouthing) 행위, 수면 장애들, 반복적인 손 움직임들, 손 펠러임(hand flapping), 손 울리기(hand ringing), 몸통 흔들기, 무호흡, 과호흡 및 공기 삼키기, 근강직, 경직, 이 갈기, 하지의 불량 혈행, 쉽게 터지는 웃음 및 짧은 주의 지속시간으로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 증상에서의 개선을 제공하는 방법.

청구항 18

제 1항에 있어서,

그 방법은 6 시간 초과 동안 환자에게 개선을 제공하는 방법.

청구항 19

제 1항에 있어서,

그 방법은 8 시간 초과 동안 환자에게 개선을 제공하는 방법.

청구항 20

제 1항에 있어서,

그 방법은 적어도 12 시간 동안 환자에게 개선을 제공하는 방법.

청구항 21

제 1항에 있어서,

약 10 mg 부터 약 1000 mg 까지의 비구아니드 또는 그 약학적 염을 포함하는 조성물이 환자에게 투여되는 방법.

청구항 22

제 1항에 있어서,

약 500 mg 부터 약 1000 mg 까지의 메트포르민 또는 그 약학적 염을 포함하는 조성물이 환자에게 투여되는 방법.

청구항 23

제 21항에 있어서,

그 조성물이 500 mg, 850 mg 또는 1000mg의 메트포르민 염산염을 포함하는 방법.

청구항 24

제 21항에 있어서,

그 조성물이 500 mg 또는 750 mg의 메트포르민 염산염을 포함하는 방법.

청구항 25

제 21항에 있어서,

그 조성물이 연장된 방출 제형인 방법.

청구항 26

제 21항에 있어서,

그 조성물이 지연된 방출 제형인 방법.

청구항 27

제 21항에 있어서,

그 조성물이 즉시 방출 제형인 방법.

청구항 28

제 21항에 있어서,

그 조성물이 종래의 방출 제형인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 비구아니드들로 발달 장애들을 치료하는 방법들이 제공된다.

배경 기술

[0002] 메트포르민(metformin), 부포르민(buformin) 및 펜포르민(phenformin)과 같은 비구아니드들(Biguanides)은 당뇨병의 치료에 항고혈당 제제로서 사용되어 왔다. 메트포르민은 간에서 글루코스 생산을 감소시키고, 글루코스의 장내 흡수를 감소시키고, 말초 글루코스 흡수 및 이용을 증가시킴으로써 인슐린 민감도를 개선한다. 메트포르민 작용의 기계론적 측면들은 명확하지 않다. Pernicova and Korbonits, Nature Reviews Endocrinol., 2014;10:143-156 참조. 메트포르민은 또한 PCOS를 가진 여성들에게서 무배란성 불임 및 다낭성(polycystic) 난소(ovary) 증후군(syndrome) (PCOS)의 치료에 사용되어 왔다. 예컨대, Johnson, Ann. Transl. Med., 2014, 2(6):56 참조. 메트포르민은 암 예방 및 치료를 위하여 연구되고 있다. 예컨대, Kasznicki et al., Ann.

Transl. Med., 2014; 2(6):57 참조. 메트포르민의 항암 분자적 작용은 라파마이신(rapamycin) 복합체(complex) 1 (mTORC1)의 포유류 타겟의 억제와 관련되어 왔다. Id. mTOR 경로는 암 세포들의 물질대사, 성장 및 증식에 중심적인 역할을 한다. Id. 메트포르민은 mTORC1 경로를 억제하는 것으로 믿어진다. Id.

[0003] 자폐 스펙트럼 장애, 렛트(Rett) 증후군, 안젤만(Angelman) 증후군, 취약 X 증후군 및 취약(Fragile) X-관련 떨림/운동실조 증후군과 같은 발달 장애들의 치료들이 제한된다. 안젤만 증후군은 유비퀴틴 E3 리가제를 코드하는 UBE3A 유전자의 기능 상실에 의하여 야기되는 신경발달 장애이다. 운동기능장애는 안젤만 증후군의 특유의 특징이나, 작동의 메커니즘들과 효과적인 치료적 전략 어느 것도 아직 설명되지 않았다.

[0004] 취약 X 증후군은 자폐증의 가장 흔한 단일-유전자 원인 및 지적장애의 가장 흔한 유전적 원인일 수 있다. 그것은 차례차례 많은 시냅스 단백질들의 번역의 감소된 억제로 이끄는, 취약 X 정신 지체 단백질의 부족 및 취약 X 정신 지체 유전자 (FMR1)의 돌연변이에 의하여 야기된다. 주된 노력들은 대사성 글루타메이트(glutamate) 수용체 (mGluR)에 집중되어 왔다; 그러나 감마-아미노부티르산 (GABA) 시스템 및 타겟인 치료로서 그것의 잠재성에 대한 연구는 덜 강조된다. 취약 X 마우스 모델들 (Fmr1-넉아웃)은 감소된 GABA 소단위체 수용체들, GABA의 감소된 합성, GABA의 증가된 이화작용 및 뇌의 많은 영역들에서 전체적으로 감소된 GABA활성화된(GABAergic)을 보인다. 이들 증상은 또한 자폐증 및 신경발달 장애들을 갖는 개인들에게서 관찰되며, 그러므로 취약 X 증후군의 타겟인 치료들은 다른 신경발달 증후군들 및 자폐증의 치료의 길로 이끈다. 리루졸(riluzole), 가복사돌, 티아가빈(tiagabine), 및 비가바트린(vigabatrin)과 같은 잠재적인 GABA활성화된 치료들이 토론되어 왔다. 그러나 취약 X 증후군을 위한 GABA활성화된 치료들의 안전성 및 약효를 결정하기 위하여 추가의 연구들이 필요하다.

[0005] 취약(fragile) X-관련(associated) 떨림(tremor)/운동실조(ataxia) 증후군(syndrome) (FXTAS)은 50세 이후 보통 발병하는 후기발병 장애이다. FMR1 유전자의 돌연변이는 FXTAS의 발달 위험을 증가시킨다. 그 돌연변이는 FMR1 유전자 내에서 확대되는 CGG 3중 반복으로 알려진 DNA 조각(segment)에 대한 것이다. 보통, 이 DNA 조각은 5 부터 약 40회까지 반복된다. FXTAS를 가진 사람들에서, CGG 조각은 55 내지 200 회 반복될 수 있다. 아 돌연변이는 FMR1 유전자 전돌연변이(premutation)로 알려져 있다. 200 회보다 많은 확장, 완전 변이(full mutation)는 상기 토론한 취약 X 증후군을 야기한다. FXTAS는 보통 운동 및 사고 능력(인지) 문제들로 특징된다. FXTAS 정후 및 증상은 보통 나이가 들면서 악화된다. 영향을 받는 개인들은 운동을 조절하는 뇌의 영역인 소뇌에 손상된 영역들을 갖는다. FXTAS의 특유의 특징들은 사물에 닿을 때와 같은 자발적 움직임을 수행하려고 시도할 때 팔다리의 흔들림 또는 떨림인 기도 진전, 및 조정력 및 균형의 문제들 (운동실조)이다. 많은 영향받은 개인들은 움직이질 않을 때의 진전들 (휴식진전), 그리고 보통 느린 움직임(운동완만)을 포함하는, 파킨슨병과 같은 다른 운동 문제들을 발달시킨다. 게다가, 영향받은 개인들은 감소된 감각, 마비 또는 따끔거림, 고통 또는 하지들의 근육 약화, 및 방광 또는 장 통제 불가능을 가질 수 있다. 다른 증상은 섬유근통 및 만성 편두통과 같은 만성 통증 증후군들, 갑상선 기능 저하증, 고혈압, 불면증, 수면성 무호흡, 현기증, 후각기능 장애 및 청력손실을 포함할 수 있다. FXTAS가 있는 사람들은 흔히 계획을 세우고 동작들을 시행하고 문제 해결 전략을 개발하는 실행성 기능 상실 및 단기 기억 상실과 같은 인지 불능들을 갖는다. 이 기능의 상실은 충동 통제, 자기 점검, 적절한 주의 집중 및 인지 유연성과 같은 기술들을 손상시킨다. FXTAS가 있는 많은 사람들이 불안, 우울, 변덕 또는 화를 잘 내는 것과 같은 정신의학적 증상을 경험한다.

[0006] FXTAS의 발병을 막거나 또는 반전시킬 수 있는 타겟된 치료적 개입이 현재 없다. 그러나 잠재적인 증상의 유익의 얼마간의 치료적 접근들이 제안되어 왔다. 프로파놀롤(propanolol), 토피라메이트(topiramate), 카비도파(carbidopa)/레보도파(levodopa)와 같은 베타-차단제들인 프리미돈(primidone) 및 벤조디아제핀들(benzodiazepines)은 FXTAS와 관련된 떨림들을 통제하기 위하여 제안되어 왔다: 근육긴장이상 및 경직과 같은 원치않는 근육 활동들을 위한 보툴리눔 독; 운동 실조를 위한 카비도파/레보도파, 아만타딘(amantadine) 및 부스피론(buspirone); 인지 결함 및 치매를 위한 메만틴 (DNA 길항제) 및 도네페질(donepezil)과 같은 콜린에스테라제 억제제들; 및 정신의학적 증상을 위한 항우울제들 및 항정신병약들. 예컨대, Hagerman, et al., Clin Interv Aging. 2008 Jun; 3(2): 251-262 참조.

[0007] 렛트 증후군은 소녀들에게 보통 영향을 미치는 신경발달 장애이다. 그것은 정상적인 조기 성장 및 발달에 이어 발달의 느림, 손들의 목적의식 있는 사용의 상실, 구별되는 손 운동들, 느려진 뇌 및 머리 성장, 보행 문제들, 발작들 및 지적장애가 이어지는 것을 특징으로 한다. 거의 모든 경우들에서 렛트 증후군은 메틸 CpG 결합 단백질 2, 또는 MECP2 유전자에서 돌연변이에 의하여 야기된다. MECP2 유전자는 메틸(methyl) 시토신(cytosine) 결합(binding) 단백질(protein) 2 (MeCP2)의 합성에 대한 지시들을 포함하는데, 이는 뇌 발달에 이용되고, 그리고 유전자 발현을 증가 또는 감소시킬 수 있는 많은 생화학적 스위치들 중 하나로서 작용한다. 주된 진단 기준 또는 증상은 습득된 목적의식 있는 손 기술들의 부분적 또는 완전한 상실, 습득된 구어(spoken language)의 부분

적 또는 완전한 상실, (부들부들 떨기 또는 쥐어짜기, 박수치기 또는 문지르기를 갖는) 반복적인 손 운동들, 및 발 끝으로 걷기 또는 불안정하고, 폭이 넓은, 뺏뻣한 다리로 걷기를 포함하는 보행 이상을 포함한다. 지지 기준은 레트 증후군의 진단에 요구되지 않지만 몇몇 개인들에게서는 발생할 수 있다. 게다가, 아동들마다 심각도가 다양할 수 있는 이들 증상은 매우 어린 아이들에게서는 관찰될 수 없으나 연령에 따라 발달될 수 있다. 지지 기준이 있으나 필수 기준은 아무 것도 없는 어린이는 레트 증후군을 갖지 않는다. 지지 기준은 척추측만증, 이 갈기, 신장과 관련된 작은 차가운 손발, 비정상적인 수면 패턴들, 비정상적인 근긴장, 심장 이상, 부적절한 웃음 또는 비명, 강한 눈 의사소통 및 고통에 대한 감소된 반응을 포함한다.

[0008] 레트 증후군에 대한 치유는 없다. 장애에 대한 치료는 증상의 관리에 중점을 둔 증상적, 그리고 다전문 영역의 접근을 요구하는 지지적인 것이다. 약물이 불규칙한 호흡들, 및 운동 장애들에 대하여 필요할 수 있으며, 항경련제들이 발작들을 통제하는데 이용될 수 있다.

[0009] 따라서, 자폐 스펙트럼 장애, 전반적 발달 장애, 자폐증, 안젤만 증후군, 취약 X 증후군, 취약(Fragile) X-관련(associated) 떨림(tremor)/운동실조(ataxia) 증후군(syndrome) (FXTAS), 레트 증후군, 아스퍼거 증후군, 아동기 붕괴성 장애, 주의력(Attention)-결핍(deficit)/과잉행동(hyperactivity) 장애(disorder) (ADHD),, 프라더(Prader)-윌리(Willi) 증후군, 란다우(Landau)-클레프너(Kleffner) 증후군, 라무센 증후군, 드라베(Dravet) 증후군, 지연발생운동이상증, 윌리엄스(Williams) 증후군 및/또는 발작 장애들 such as 두스 증후군, CDKL5 장애, 웨스트(West) 증후군, 레녹스(Lennox)-가스토(Gastaut) 증후군 (LGS) 및 오타하라 증후군과 같은 발달 장애들을 가진 환자들의 효과적인 치료들에 대한 수요가 남아 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 관련된 출원들과의 상호 참조

[0011] 이 출원은 그 전체가 참조로서 여기에 포함되는, 2016년 8월 18일 출원된 미국 가출원 62/376,488에 대한 우선권 및 이익을 주장한다.

[0012] 개요

[0013] 여기에 기재된 발달 장애를 치료하는 방법들은 장애의 하나 이상의 증상의 개선을 제공하기 위하여 비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예들에서, 여기에 기재된 발달 장애를 치료하는 방법들은 장애의 하나 이상의 증상의 개선을 제공하기 위하여 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예들에서, 여기에 기재된 발달 장애를 치료하는 방법들은 환자의 작용하는 다음 날 개선을 제공하기 위하여 비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예들에서, 여기에 기재된 발달 장애를 치료하는 방법들은 환자의 작용하는 다음 날 개선을 제공하기 위하여 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예들에서, 여기에 기재된 발달 장애를 치료하는 방법들은 환자의 작용하는 다음 날 개선을 제공하기 위하여 부포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예들에서, 여기에 기재된 발달 장애를 치료하는 방법들은 환자의 작용하는 다음 날 개선을 제공하기 위하여 펜포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예들에서, 여기에 기재된 발달 장애를 치료하는 방법들은 환자의 작용하는 다음 날 개선을 제공하기 위하여 부포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예들에서, 여기에 기재된 발달 장애를 치료하는 방법들은 환자의 작용하는 다음 날 개선을 제공하기 위하여 펜포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0014] 예들에서, 발달 장애는 자폐 스펙트럼 장애, 전반적 발달 장애, 자폐증, 안젤만 증후군, 취약 X 증후군, 취약 X-관련 떨림/운동실조 증후군 (FXTAS), 레트 증후군, 아스퍼거 증후군, 아동기 붕괴성 장애, 주의력-결핍/과잉행동 (ADHD), 란다우-클레프너 증후군, 프라더-윌리 증후군, 라무센 증후군, 드라베 증후군, 지연발생운동이상증, 발작 장애 및/또는 윌리엄스 증후군일 수 있다. 예들에서, 발달 장애는 뇌전증(epilepsy), 전신성 강직(tonic)-간대(clonic) 발작들이 있는 뇌전증, 근간대(myoclonic) 결여들(absences)가 있는 뇌전증, 전두엽 뇌전증, 측두엽 뇌전증, 영아연축들 (웨스트 증후군), 아동기 결여 뇌전증, 청소년(juvenile) 근간대(myoclonic) 뇌전증 (JME), 백신-관련 뇌병, 난치성(intractable) 아동기(childhood) 뇌전증 (ICE), 본태떨림, 급성 반복적 발작들, 양성(benign) 롤란드(rolandic) 뇌전증, 뇌전증지속증, 난치성 상태, 뇌전증(epilepticus), 초난치성(super-refractory) 뇌전증지속증(status epilepticus) (SRSE), PCDH19 소아 뇌전증, (순차적 또는 클러스터

발작들로도 불리는) 증가된 발작 활동, 또는 돌발(breakthrough) 발작들과 같은 발작 장애일 수 있다. 예들에서, 발달 장애는 두스 증후군, CDKL5 장애, 웨스트 증후군, 레녹스-가스토 증후군(LGS) 및 오타하라 증후군과 같은 발작 장애일 수 있다. 예들에서, 발달 장애는 나트륨(sodium) 채널(channel) 단백질(protein) 타입(type) 1 서브유닛(subunit) 알파(alpha)(Scn1a)-관련 장애와 관련된다. 예들에서, 발작 장애는 상기 목록화된 발작 장애들 중 임의의 것과 관련되거나 또는 이와 독립될 수 있다.

[0015] 상세한 설명

비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로 발달 장애들을 치료하는 방법들이 여기에 기재된다. 많은 약학적 제품들이 치료적 약효를 달성하기 위하여, 정기적인 간격으로 고정된 용량으로 투여된다. 그것의 작용 지속 시간은 그것의 혈장 반감기에 의하여 반영될 수 있다. 메트포르민은 1.5 시간 및 6.2 시간 사이의 반복적인 혈장 제거 반감기 ($t_{1/2}$)를 갖는다. 예컨대, Gong, et al., Pharmacogenet Genomics. 2012 Nov; 22(11): 820-827 참조 (5 시간). 부포르민은 4 시간으로 보고된 $t_{1/2}$ 을 갖는다. 펜포르민은 10 내지 15 시간으로 보고된 $t_{1/2}$ 을 갖는다. 약효가 자주 중추신경계 내 충분한 노출에 의존하기 때문에, 짧은 반감기를 가진 CNS 약물의 투여가 빈번한 유지관리 투여를 요구할 수 있다.

메트포르민, 부포르민 및 펜포르민과 같은 비구아니드들 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여에 의하여 발달 장애들을 치료하는 방법들이 여기에 유리하게 개시된다. 예를 들어, 예들에서, 발달 장애를 치료하는 방법들은 약 50 mg 내지 약 3000 mg 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 환자는 장애의 하나 이상의 증상에서 개선을 보인다. 예들에서, 약 50 mg 내지 약 3000 mg 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 이때 환자는 환자에게 투여 6시간 초과 후 동안 장애의 하나 이상의 증상에서 개선을 보이는, 발달 장애를 치료하는 방법들이 제공된다. 예들에서, 약 50 mg 내지 약 3000 mg 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 이때 환자는 환자에게 투여 12 시간 초과 후 동안 장애의 하나 이상의 증상에서 개선을 보이는, 발달 장애를 치료하는 방법들이 제공된다.

예들에서, 약 50 mg 내지 약 3000 mg 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 이때 조성물은 장애의 하나 이상의 증상에서 개선을 제공하는, 발달 장애를 치료하는 방법들이 제공된다. 예들에서, 약 50 mg 내지 약 3000 mg 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 이때 조성물은 환자에게 투여 6 시간 초과 동안 장애의 하나 이상의 증상에서 개선을 제공하는, 발달 장애를 치료하는 방법들이 제공된다. 예들에서, 약 50 mg 내지 약 3000 mg 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 이때 조성물은 환자에게 투여 12 시간 초과 동안 장애의 하나 이상의 증상에서 개선을 제공하는, 발달 장애를 치료하는 방법들이 제공된다.

[0019]

예들에서, 발달 장애는 자폐 스펙트럼 장애, 전반적 발달 장애, 자폐증, 안젤만 증후군, 취약 X 증후군, 취약 X-관련 멸림/운동실조 증후군(FXTAS), 레트 증후군, 아스퍼거 증후군, 아동기 봉괴성장애, 주의력 결핍/과잉행동 장애(ADHD), 레녹스-가스토 증후군(LGS), 란다우-클레프너 증후군, 프라더-윌리 증후군, 오타하라(Ohtahara) 증후군, 라무센(Rasmussen) 증후군, 드라베 증후군, 두스(Doose) 증후군, CDKL5 장애, 자연발생 운동이상증, 및/또는 윌리엄스 증후군, 및/또는 윌리엄스 증후군이다. 예들에서, 발달 장애 자폐증, 레트 증후군, 안젤만 증후군, 및/또는 취약 X 증후군. 예들에서, 발달 장애는 다르게 특정되지 않는 한 전반적 발달 장애이다(PDD-NOS). PDD-NOS의 증상은 한 아동에서 다른 아동까지 광범위하게 다를 수 있다. 대체로, PDD-NOS인 아동은 손상된 사회적 상호작용, 자폐 장애인 아동들보다는 더 낫지만 아스퍼거 증후군인 아동들만큼 좋지는 않은 언어 기술들, 아스퍼거 증후군 또는 자폐 장애인 아동들보다 덜 반복적인 행동들, 및 더 늦은 발병 연령들로 특징될 수 있다.

예들에서, 발달 장애는 자폐증이다. 예들에서, 발달 장애는 안젤만 증후군이다. 예들에서, 발달 장애는 취약 X 증후군이다. 예들에서, 발달 장애는 취약 X-관련 멸림/운동실조 증후군(FXTAS)이다. 예들에서, 발달 장애는 레트 증후군이다.

예들에서, 발달 장애는 뇌전증, 전신성 강직-간대 발작들이 있는 뇌전증, 근간대 결여들이 있는 뇌전증, 전두엽

뇌전증, 측두엽 뇌전증, 영아연축들 (웨스트 증후군), 아동기 결여 뇌전증, 청소년 근간대 뇌전증 (JME), 백신-관련 뇌병, 난치성 아동기 뇌전증 (ICE), 본태열림, 급성 반복적 발작들, 양성 룰란드 뇌전증, 뇌전증지속증, 난치성 상태, 뇌전증(epilepticus), 초난치성(super-refractory) 뇌전증지속증(status epilepticus) (SRSE), PCDH19 소아 뇌전증, (순차적 또는 클러스터 발작들로도 불리는) 증가된 발작 활동, 또는 돌발 발작들과 같은 발작 장애이다. 예들에서, 발작 장애는 두스 증후군, CDKL5 장애, 웨스트 증후군, 레녹스-가스토 증후군 (LGS) 및 오타하라 증후군이다. 예들에서, 발작 장애는 나트륨 채널 단백질 타입 1 서브유닛 알파 (Scn1a)-관련 장애와 관련된다. 예들에서, 발작 장애는 상기 목록화된 발달 장애들 중 임의의 것과 관련되거나 또는 이와 독립적일 수 있다.

[0023] 여기에 기재된 예들은 그것을 필요로 하는 환자가 비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여받는 것을 제공한다. 비구아니드들은 산 첨가 염으로 제공될 수 있다. 예컨대, 메트포르민(metformin), 부포르민(buformin) 및 펜포르민(phenformin) 산 첨가 염들은 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 숙신산, 옥살산, 비스(bis)-메틸렌살리실산(methylenesalicylic), 메탄설폰산, 에탄-다이설폰산, 아세트산, 프로피온산, 타타르산, 살리실산, 시트르산, 글루콘산, 젖산, 말산, 만델산, 신남산, 시트라콘산, 아스파르트산, 스테아린산, 팔미트산, 이타콘산, 글리콜산, p-아미노-벤조산, 글루탐산, 벤젠설폰산 또는 예컨대 8-브로모-테오필린인, 8-할로테오필린들과 더불어, 테오필린 아세트산 첨가 염들을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예들에서, 염산(hydrochloric), 브롬화수소산, 황산, 술팜산, 인산, 또는 질산 첨가 염들을 포함하나 이에 제한되지 않는 무기 산 첨가 염들이 사용될 수 있다. 지방산 염들은 예컨대, 라우리에이트(laureate), 숙시네이트(succinate), 카프레이트(caprate), 팔미테이트(palmitate) 등이 사용될 수 있다. 하이드록시산 염들이 사용될 수 있는데, 이는 메소타르타르산(mesotartaric acid), 타르타르산, 메소옥살산들(mesoxalic acid) 및 산화된(oxidised) 말레인산염(maleates)들과 같은 하이드록시-지방족 디카르복실산들을 포함한다. 다른 염들은 파모에이트(pamoate), p-클로로페녹시아세트(hlorophenoxyacetic), 아세틸살리실(acetylsalicylic), 니코틴(nicotinic) 등을 포함할 수 있다.

[0024] 약물동력학 (PK), 약역학 (PD), 및 독성 프로파일을 개선시키기 위한 제약회사의 중수소화는 약물들의 몇몇 종류들에서 전에 입증되어 왔다. 따라서, 중수소 강화된 비구아니드들의 사용이 여기에 기재된 조성물들 및 방법들의 범위 내에서 고려된다. 중수소는 당업계에 알려진 합성 절차들에 따라, 합성적으로 수소를 대체하여 임의의 위치에 삽입될 수 있다. 예를 들어, 중수소는 양성자-중수소 평형 교환을 통하여 아민 N--H와 같은, 교환 가능한 양성자를 갖는 여러가지 위치들에 포함될 수 있다. 그러므로 중수소는 선택적 또는 비-선택적으로 당업계에 알려진 방법들을 통하여 삽입되어 중수소 강화된 메트포르민을 제공할 수 있다. Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals 19(5) 689-702 (1982) 참조.

[0025] 중수소 강화된 비구아니드들은 수소 자리에서 분자에서 주어진 위치에 중수소의 삽입의 퍼센트에 의하여 기재될 수 있다. 예를 들어, 주어진 위치에서 1%의 중수소 강화는 주어진 샘플에서 분자의 1%가 특정 위치에서 중수소를 포함한다는 것을 의미한다. 중수소 강화는 질량 분석 및 핵 자기 공명 분광법과 같은 현행 분석 방법들을 이용하여 결정될 수 있다. 예들에서, 중수소 강화된 비구아니드들은 특정된 위치가 자연적으로 발생하는 분포 초과로 중수소가 풍부하다는 것을 의미한다 (즉, 약 0156% 초과). 예들에서, 중수소 강화는 특정 위치에서 중수소의 약 1% 이상, 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 50% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 98% 이상이다.

[0026] 예들에서, 발달 장애를 치료하는 방법들은 약 50 mg 내지 약 3000 mg 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예들에서, 약 50 mg 내지 약 3000 mg의 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이 24 시간 내에 투여된다. 예들에서, 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 24 시간 넘게 나뉘어진 용량으로 투여된다.

[0027] 예들에서, 환자는 50 mg 내지 75 mg, 75 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 125 mg, 125 mg 내지 150 mg, 150 mg 내지 175 mg, 175 mg 내지 200 mg, 200 mg 내지 225 mg, 225 mg 내지 250 mg, 250 mg 내지 275 mg, 275 mg 내지 300 mg, 300 mg, to 325 mg, 325 mg 내지 350 mg, 350 mg 내지 375 mg, 375 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 425 mg, 425 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 475 mg, 475 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 525 mg, 525 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 575 mg, 575 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 625 mg, 625 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 675 mg, 675 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 725 mg, 725 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 775 mg, 775 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 825 mg, 825 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 875 mg, 875 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 925 mg, 925 mg 내지 950 mg, 950 mg 내지 975 mg, 975 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1025 mg, 1025 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1075 mg, 1075 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1125 mg, 1125 mg 내지 1150 mg,

1150 mg 내지 1175 mg, 1175 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1225 mg, 1225 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1275 mg, 1275 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1325 mg, 1325 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1375 mg, 1375 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1425 mg, 1425 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1475 mg, 1475 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1525 mg, 1525 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1575 mg, 1575 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1625 mg, 1625 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1675 mg, 1675 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1725 mg, 1725 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1775 mg, 1775 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1825 mg, 1825 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1875 mg, 1875 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1925 mg, 1925 mg 내지 1950 mg, 1950 mg 내지 1975 mg, 1975 mg 내지 2000 mg, 2000 mg 내지 2025 mg, 2025 mg 내지 2050 mg, 2050 mg 내지 2075 mg, 2075 mg 내지 2100 mg, 2100 mg 내지 2125 mg, 2125 mg 내지 2150 mg, 2150 mg 내지 2175 mg, 2175 mg 내지 2200 mg, 2200 mg 내지 2225 mg, 2225 mg 내지 2250 mg, 2250 mg 내지 2275 mg, 2275 mg 내지 2300 mg, 2300 mg 내지 2325 mg, 2325 mg 내지 2350 mg, 2350 mg 내지 2375 mg, 2375 mg 내지 2400 mg, 2400 mg 내지 2425 mg, 2425 mg 내지 2450 mg, 2450 mg 내지 2475 mg, 2475 mg 내지 2500 mg, 2500 mg 내지 2525 mg, 2525 mg 내지 2550 mg, 2550 mg 내지 2575 mg, 2575 mg 내지 2600 mg, 2600 mg 내지 2625 mg, 2625 mg 내지 2650 mg, 2650 mg 내지 2675 mg, 2675 mg 내지 2700 mg, 2700 mg 내지 2725 mg, 2725 mg 내지 2750 mg, 2750 mg 내지 2775 mg, 2775 mg 내지 2800 mg, 2800 mg 내지 2825 mg, 2825 mg 내지 2850 mg, 2850 mg 내지 2875 mg, 2875 mg 내지 2900 mg, 2900 mg 내지 2925 mg, 2925 mg 내지 2950 mg, 2950 mg 내지 2975 mg, 또는 2975 mg 내지 3000 mg, 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로 투여된다.

[0028]

예들에서, 환자는 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg, 650 mg, 675 mg, 700 mg, 725 mg, 750 mg, 775 mg, 800 mg, 825 mg, 850 mg, 875 mg, 900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg, 1000 mg, 1225 mg, 1250 mg, 1275 mg, 1300 mg, 1325 mg, 1350 mg, 1375 mg, 1400 mg, 1425 mg, 1450 mg, 1475 mg, 1500 mg, 1525 mg, 1550 mg, 1575 mg, 1600 mg, 1625 mg, 1650 mg, 1675 mg, 1700 mg, 1725 mg, 1750 mg, 1775 mg, 1800 mg, 1825 mg, 1850 mg, 1875 mg, 1900 mg, 1925 mg, 1950 mg, 1975 mg, 2000 mg, 2025 mg, 2250 mg, 2275 mg, 2300 mg, 2325 mg, 2350 mg, 2375 mg, 2400 mg, 2425 mg, 2450 mg, 2475 mg, 2500 mg, 2525 mg, 2550 mg, 2575 mg, 2600 mg, 2625 mg, 2650 mg, 2675 mg, 2700 mg, 2725 mg, 2750 mg, 2775 mg, 2800 mg, 2825 mg, 2850 mg, 2875 mg, 2875 mg 내지 2900 mg, 2900 mg 내지 2925 mg, 2925 mg 내지 2950 mg, 2950 mg 내지 2975 mg, 또는 2975 mg 내지 3000 mg, 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로 투여된다.

[0029]

예들에서, 발달 장애를 치료하는 방법들은 약 50 mg 내지 약 3000 mg 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0030]

예들에서, 약학적 조성물들은 50 mg 내지 75 mg, 75 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 125 mg, 125 mg 내지 150 mg, 150 mg 내지 175 mg, 175 mg 내지 200 mg, 200 mg 내지 225 mg, 225 mg 내지 250 mg, 250 mg 내지 275 mg, 275 mg 내지 300 mg, 300 mg 내지 325 mg, 325 mg 내지 350 mg, 350 mg 내지 375 mg, 375 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 425 mg, 425 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 475 mg, 475 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 525 mg, 525 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 575 mg, 575 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 625 mg, 625 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 675 mg, 675 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 725 mg, 725 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 775 mg, 775 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 825 mg, 825 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 875 mg, 875 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 925 mg, 925 mg 내지 950 mg, 950 mg 내지 975 mg, 975 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1025 mg, 1025 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1075 mg, 1075 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1125 mg, 1125 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1175 mg, 1175 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1225 mg, 1225 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1275 mg, 1275 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1325 mg, 1325 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1375 mg, 1375 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1425 mg, 1425 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1475 mg, 1475 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1525 mg, 1525 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1575 mg, 1575 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1625 mg, 1625 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1675 mg, 1675 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1725 mg, 1725 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1775 mg, 1775 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1825 mg, 1825 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1875 mg, 1875 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1925 mg, 1925 mg 내지 1950 mg, 1950 mg 내지 1975 mg, 1975 mg 내지 2000 mg, 2000 mg 내지 2025 mg, 2025 mg 내지 2050 mg, 2050 mg 내지 2075 mg, 2075 mg 내지 2100 mg, 2100 mg 내지 2125 mg, 2125 mg 내지 2150 mg, 2150 mg 내지 2175 mg, 2175 mg 내지 2200 mg, 2200 mg 내지 2225 mg, 2225 mg 내지 2250 mg, 2250 mg 내지 2275 mg, 2275 mg 내지 2300 mg, 2300 mg 내지 2325 mg, 2325 mg 내지 2350 mg, 2350 mg 내지 2375 mg, 2375 mg 내지 2400 mg, 2400 mg 내지 2425 mg, 2425 mg 내지 2450 mg, 2450 mg 내지 2475 mg, 2475 mg 내지 2500 mg, 2500 mg

mg 내지 2525 mg, 2525 mg 내지 2550 mg, 2550 mg 내지 2575 mg, 2575 mg 내지 2600 mg, 2600 mg 내지 2625 mg, 2625 mg 내지 2650 mg, 2650 mg 내지 2675 mg, 2675 mg 내지 2700 mg, 2700 mg 내지 2725 mg, 2725 mg 내지 2750 mg, 2750 mg 내지 2775 mg, 2775 mg 내지 2800 mg, 2800 mg 내지 2825 mg, 2825 mg 내지 2850 mg, 2850 mg 내지 2875 mg, 2875 mg 내지 2900 mg, 2900 mg 내지 2925 mg, 2925 mg 내지 2950 mg, 2950 mg 내지 2975 mg, 2975 mg 내지 3000 mg, 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0031] 예들에서 약학적 조성물들은 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg, 650 mg, 675 mg, 700 mg, 725 mg, 750 mg, 775 mg, 800 mg, 825 mg, 850 mg, 875 mg, 900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg, 1000 mg, 1225 mg, 1250 mg, 1275 mg, 1300 mg, 1325 mg, 1350 mg, 1375 mg, 1400 mg, 1425 mg, 1450 mg, 1475 mg, 1500 mg, 1525 mg, 1550 mg, 1575 mg, 1600 mg, 1625 mg, 1650 mg, 1675 mg, 1700 mg, 1725 mg, 1750 mg, 1775 mg, 1800 mg, 1825 mg, 1850 mg, 1875 mg, 1900 mg, 1925 mg, 1950 mg, 1975 mg, 2000 mg, 2025 mg, 2250 mg, 2275 mg, 2300 mg, 2325 mg, 2350 mg, 2375 mg, 2400 mg, 2425 mg, 2450 mg, 2475 mg, 2500 mg, 2525 mg, 2550 mg, 2575 mg, 2600 mg, 2625 mg, 2650 mg, 2675 mg, 2700 mg, 2725 mg, 2750 mg, 2775 mg, 2800 mg, 2825 mg, 2850 mg, 2875 mg, 2900 mg, 2925 mg, 2950 mg, 2975 mg, 3000 mg, 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0032] 예들에서, 발달 장애를 치료하는 방법들은 약 10 mg 내지 약 500 mg 부포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예들에서, 부포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 24 시간 내에 투여된다. 예들에서, 부포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 24 시간 넘게 나뉘어진 용량들로 투여된다.

[0033] 예들에서, 환자는 10 mg 내지 15 mg, 15 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 35 mg, 35 mg 내지 40 mg, 40 mg 내지 45 mg, 45 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 55 mg, 55 mg 내지 60 mg, 60 mg 내지 75 mg, 75 mg, to 80 mg, 80 mg 내지 85 mg, 85 mg 내지 90 mg, 90 mg 내지 95 mg, 95 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 110 mg, 110 mg 내지 115 mg, 115 mg 내지 120 mg, 125 mg 내지 130 mg, 130 mg 내지 135 mg, 135 mg 내지 140 mg, 140 mg 내지 145 mg, 145 mg 내지 150 mg, 150 mg 내지 155 mg, 155 mg 내지 160 mg, 160 mg, to 165 mg, 165 mg 내지 170 mg, 175 mg 내지 180 mg, 180 mg 내지 185 mg, 185 mg 내지 190 mg, 190 mg 내지 195 mg, 195 to 200 mg, 200 mg 내지 225 mg, 225 mg 내지 250 mg, 250 mg 내지 275 mg, 275 mg 내지 300 mg, 300 mg 내지 325 mg, 325 mg 내지 350 mg, 350 mg 내지 375 mg, 375 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 425 mg, 425 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 475 mg, 또는 475 mg 내지 500 mg, 부포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이 투여된다.

[0034] 예들에서, 환자는 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 또는 500 mg, 부포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이 투여된다.

[0035] 예들에서, 발달 장애를 치료하는 방법들은 약 10 mg 내지 약 500 mg 부포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0036] 예들에서, 조성물은 10 mg 내지 15 mg, 15 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 35 mg, 35 mg 내지 40 mg, 40 mg 내지 45 mg, 45 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 55 mg, 55 mg 내지 60 mg, 60 mg 내지 75 mg, 75 mg, to 80 mg, 80 mg 내지 85 mg, 85 mg 내지 90 mg, 90 mg 내지 95 mg, 95 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 110 mg, 110 mg 내지 115 mg, 115 mg 내지 120 mg, 125 mg 내지 130 mg, 130 mg 내지 135 mg, 135 mg 내지 140 mg, 140 mg 내지 145 mg, 145 mg 내지 150 mg, 150 mg 내지 155 mg, 155 mg 내지 160 mg, 160 mg, to 165 mg, 165 mg 내지 170 mg, 175 mg 내지 180 mg, 180 mg 내지 185 mg, 185 mg 내지 190 mg, 190 mg 내지 195 mg, 195 to 200 mg, 200 mg 내지 225 mg, 225 mg 내지 250 mg, 250 mg 내지 275 mg, 275 mg 내지 300 mg, 300 mg 내지 325 mg, 325 mg 내지 350 mg, 350 mg 내지 375 mg, 375 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 425 mg, 425 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 475 mg, 또는 475 mg 내지 500 mg, 부포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0037] 예들에서, 조성물은 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg,

150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 또는 500 mg, 부포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0038] 예들에서, 발달 장애를 치료하는 방법들은 약 10 mg 내지 약 300 mg 펜포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예들에서, 펜포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 24 시간 내에 투여된다. 예들에서, 펜포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 24 시간 넘게 나뉘어진 용량들로 투여된다.

[0039] 예들에서, 환자는 10 mg 내지 15 mg, 15 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 35 mg, 35 mg 내지 40 mg, 40 mg 내지 45 mg, 45 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 55 mg, 55 mg 내지 60 mg, 60 mg 내지 75 mg, 75 mg, to 80 mg, 80 mg 내지 85 mg, 85 mg 내지 90 mg, 90 mg 내지 95 mg, 95 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 110 mg, 110 mg 내지 115 mg, 115 mg 내지 120 mg, 125 mg 내지 130 mg, 130 mg 내지 135 mg, 135 mg 내지 140 mg, 140 mg 내지 145 mg, 145 mg 내지 150 mg, 150 mg 내지 155 mg, 155 mg 내지 160 mg, 160 mg, to 165 mg, 165 mg 내지 170 mg, 175 mg 내지 180 mg, 180 mg 내지 185 mg, 185 mg 내지 190 mg, 190 mg 내지 195 mg, 195 to 200 mg, 200 mg 내지 225 mg, 225 mg 내지 250 mg, 250 mg 내지 275 mg, 또는 275 mg 내지 300 mg, 펜포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로 투여된다.

[0040] 예들에서, 환자는 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 또는 300 mg, 펜포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로 투여된다.

[0041] 예들에서 발달 장애를 치료하는 방법들은 약 10 mg 내지 약 300 mg 펜포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0042] 예들에서, 조성물은 10 mg 내지 15 mg, 15 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 35 mg, 35 mg 내지 40 mg, 40 mg 내지 45 mg, 45 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 55 mg, 55 mg 내지 60 mg, 60 mg 내지 75 mg, 75 mg, to 80 mg, 80 mg 내지 85 mg, 85 mg 내지 90 mg, 90 mg 내지 95 mg, 95 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 110 mg, 110 mg 내지 115 mg, 115 mg 내지 120 mg, 125 mg 내지 130 mg, 130 mg 내지 135 mg, 135 mg 내지 140 mg, 140 mg 내지 145 mg, 145 mg 내지 150 mg, 150 mg 내지 155 mg, 155 mg 내지 160 mg, 160 mg, to 165 mg, 165 mg 내지 170 mg, 175 mg 내지 180 mg, 180 mg 내지 185 mg, 185 mg 내지 190 mg, 190 mg 내지 195 mg, 195 to 200 mg, 200 mg 내지 225 mg, 225 mg 내지 250 mg, 250 mg 내지 275 mg, 또는 275 mg 내지 300 mg, 펜포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0043] 예들에서, 조성물은 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 또는 300 mg, 펜포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0044] 여기의 약학적 조성물들은 즉시 방출, 지연 방출, 확장된 방출 또는 변형된 방출 프로파일들로 제공될 수 있다. 예들에서, 다른 의약 방출 프로파일들을 갖는 약학적 조성물들은 이상 또는 삼상 방출 프로파일을 만들기 위하여 조합될 수 있다. 예컨대, 약학적 조성물들은 즉시 방출 및 확장 방출 프로파일로 제공될 수 있다. 예들에서, 약학적 조성물들은 확장 방출 및 지연 방출 프로파일들로 제공될 수 있다. 이러한 조성물들은 박동성(pulsatile) 제형들(formulation), 다층 타블렛들, 또는 타블렛들, 비드들, 과립들 등을 포함하는 캡슐들로서 제공될 수 있다. 조성물들은 안전하고 효과적이라고 여겨지는 물질들로 이루어지는 약학적으로 허용가능한 "담체"를 이용하여 제조될 수 있다. "담체"는 유효 성분 또는 성분들 외 약학적 제형들에 존재하는 모든 성분들을 포함한다. 용어 "담체"는 희석제, 바인더들, 윤활제들, 봉괴제들, 필러들 및 코팅 조성물들을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0045] 예들에서, 여기에 기재된 약학적 조성물들은 매일 한 번, 두 번 또는 세번, 매일 네 번 또는 격일로 투여될 수 있다. 예들에서, 여기에 기재된 약학적 조성물은 아침에 환자에게 제공된다. 예들에서, 여기에 기재된 약학적 조성물은 저녁에 환자에게 제공된다. 예들에서, 여기에 기재된 약학적 조성물은 저녁에 한 번 그리고 아침에 한번 환자에게 제공된다. 예들에서, 24시간 기간 내에 대상에게 투여되는 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 총량은 50 mg 내지 3000 mg이다. 예들에서, 24시간 기간 내에 대상에게 투여되는 메트포르민 또

는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 총량은 100 mg 내지 2550 mg이다. 예들에서, 24-시간 기간 내에 대상에게 투여되는 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 총량은 500 mg, 600 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 1000 mg, 1200 mg, 1600 mg, 2000 mg 또는 2550 mg이다. 예들에서, 24-시간 기간 내에 대상에게 투여되는 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 총량은 1500 mg이다.

[0046] 예들에서, 메트포르민, 부포르민, 펜포르민과 같은 비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 발달 장애의 치료 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 환자는 발달 장애의 적어도 하나의 증상의 개선을 보인다. 증상은 운동실조, 보행, 언어장애, 발성, 인지, 운동 활동, 임상적 발작, 준임상적 발작, 근긴장저하, 근육긴장항진, 섭식 곤란, 침흘림, 입 모양으로만 말하는(mouthing) 행위, 수면 장애, 손 펠력임(hand flapping), 손 울리기(hand ringing), 이 갈기, 쉽게 웃기 및 짙은 주의 지속시간을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 예들에서 인지의 개선이 본 공개와 관련되어 제공된다. 인지는 사고, 알기, 기억, 판단 및 문제 해결과 같은 지식을 얻는 것과 이해력에 관련된 정신적 과정들을 가리킨다. 뇌의 이들 높은 수준의 기능들은 언어, 상상, 인식 및 복합 행동들의 계획 및 실행을 포함한다.

[0047] 예들에서, 메트포르민, 부포르민, 펜포르민과 같은 비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 발달 장애의 치료 방법들이 여기에 제공되며, 이때 조성물은 환자에게의 약학적 조성물의 투여 후 4시간 초과 동안 적어도 하나의 증상의 개선을 제공한다. 예들에서, 환자에게의 약학적 조성물의 투여 후 6시간 초과 동안 적어도 하나의 증상의 개선이 본 공개와 관련하여 제공된다. 예들에서, 환자에게의 약학적 조성물의 투여 후 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 초과 동안 적어도 하나의 증상의 개선이 본 공개와 관련하여 제공된다. 예들에서, 환자에게의 약학적 조성물의 투여 후 예컨대, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 15 시간, 18 시간, 20 시간, 또는 24 시간 동안 적어도 하나의 증상의 개선이 본 공개와 관련하여 제공된다. 예들에서, 환자에게의 약학적 조성물의 투여 후 12시간 동안 적어도 하나의 증상의 개선이 본 공개와 관련하여 제공된다.

[0048] 예들에서, 메트포르민, 부포르민, 펜포르민과 같은 비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 발달 장애의 치료 방법들이 여기에 제공되며, 이때 조성물은 환자에게 기능하는 다음 날 개선을 제공한다.

[0049] 예들에서, 인 비보 혈장 프로파일을 제공하는, 메트포르민, 부포르민, 펜포르민과 같은 비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 발달 장애를 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 10 시간 후 환자의 인 비보 혈장 프로파일은 50% 초과로 감소되고, 그 방법은 투여 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간을 초과한 후 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 인 비보 혈장 프로파일을 제공하는 비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 발달 장애를 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 10 시간 후 환자의 인 비보 혈장 프로파일은 55%를 초과하여 감소되고, 그 방법은 투여 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 후 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 인 비보 혈장 프로파일을 제공하는 비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 발달 장애를 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 10 시간 후 환자의 인 비보 혈장 프로파일은 60% 초과로 감소되고, 그 방법은 투여 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 후 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 인 비보 혈장 프로파일을 제공하는 비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 발달 장애를 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 10 시간 후 환자의 인 비보 혈장 프로파일이 65% 초과로 감소되고, 그 방법은 투여 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 후 동안 환자에게서 개선을 제공한다. 예들에서, 인 비보 혈장 프로파일을 제공하는 비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 발달 장애를 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 비구아니드 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 10 시간 후 환자의 인 비보 혈장 프로파일은 70% 초과로 감소되고 그 방법은 투여 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간 초과 동안 환자에게서 개선을 제공한다.

[0050] 예들에서, 비구아니드, 예컨대, 메트포르민, 부포르민 또는 펜포르민을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 발달 장애를 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은

약 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만의 C_{\max} 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 조성물은 환자에게 투여 6 시간 초과 후 동안 개선을 제공한다.

[0051] 예들에서, 조성물은 약, 예컨대, 3.75 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 3.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 3.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2.75 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1.75 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 또는 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만인 C_{\max} 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고, 이때 조성물은 환자의 작용하는 다음 날 개선을 제공한다.

[0052] 예들에서, 비구아니드, 예컨대, 메트포르민, 부포르민 또는 펜포르민을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 발달 장애를 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 약 13 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 미만의 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는 일관성 있는 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 조성물은 환자의 작용하는 다음 날 개선을 제공한다. 예들에서, 조성물들은 약, 예컨대, 12.75 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 12.5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 12.25 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 12 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 11.75 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 11.5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 11.25 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 11 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 10.75 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 10.5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 10.25 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 10 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 9.75 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 9.5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 9.25 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 9 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 8.75 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 8.5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 8.25 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 8 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 7.75 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 7.5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 7.25 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 또는 7 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 미만의 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공하고, 이때 조성물은 환자의 작용하는 다음 날 개선을 제공한다. 예들에서, 조성물은 투여 6 시간 초과 후 하나 이상의 증상에서 개선을 제공한다. 예들에서, 조성물은 환자에게 조성물의 투여 예컨대, 4 시간, 6 시간, 8 시간, 10 시간, 또는 12 시간 초과 후 동안 투여 후 환자의 작용하는 다음 날 개선을 제공한다.

[0053] 예들에서, 활성 성분, 예컨대, 메트포르민, 부포르민 또는 펜포르민을 포함하는 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 발달 장애를 치료하는 방법들이 여기에서 제공되고, 이때 조성물은 약, 예컨대, 6.75 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 6.5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 6.25 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 6 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 5.75 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 5.5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 5.25 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 4.75 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 4.5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 4.25 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 또는 4 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 미만의 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는 인 비보 혈장 프로파일을 제공한다. 예들에서, 조성물은 환자에게 조성물의 투여 예컨대, 4 시간, 6 시간, 8 시간, 10 시간, 또는 12 시간 초과 동안 투여 후 환자의 작용하는 다음 날 개선을 제공한다.

[0054] 예들에서, 여기의 약학적 조성물들은 종래의 방출, 즉시 방출, 지연된 방출, 또는 연장된 방출 프로파일들로 제공될 수 있다. 타블렛들 또는 캡슐들과 같은 종래의 (또는 변형되지 않은) 방출 경구 투여 제형들은 보통 위 또는 장들 내로 의약들을 방출하는데, 이는 보통 타블렛 또는 캡슐 껍질이 용해되기 때문이다. 변형된(modified) 방출(release) (MR) 제형으로부터 약물 방출 패턴은 원하는 약학적 목적 및/또는 더 나은 환자 수용 상태를 달성하기 위하여 종래의 제형의 그것으로부터 신중하게 변화된다. MR 약물 제품들의 타입들은 즉시 방출, 연장된 방출 제형들, 지연된 방출 제형들 (예컨대 장용 피복) 및 박동 방출 제형들을 제공하는, 경구(orally) 붕괴(disintegrating) 제형들(dosage forms) (ODDFs)을 제공한다.

[0055] ODDF는 급히, 보통은 혀에 놓이면 겨우 몇 초 내에, 붕괴하는 의학 물질 또는 활성 성분을 포함하는 고형 제형이다. ODDF들의 붕괴 시간은 보통 일 또는 이초 부터 약 일 분까지의 범위이다. ODDF들은 타액과 접촉하면 급히 붕괴 또는 용해되도록 설계된다. 투여의 이 방식은 현실적으로 정신 질환적으로 또는 신체적 병약으로 타블렛들을 삼키는데 문제들을 가진 사람들에게 이로울 수 있다. 안젤만 증후군, 취약 X 증후군, 취약 X-관련 멜립/운동실조 증후군 또는 레트 증후군을 가진 환자들은 이러한 행동을 보일 수 있다. ODDF들의 예들은 경구로 붕괴되는 타블렛들, 캡슐들 및 급히 용해되는 필름들 및 웨이퍼(wafer)들을 포함한다.

[0056] 연장된(extended) 방출(release) 제형들 (ERDFs)은 연장된 방출 프로파일들을 갖고 종래의 제형, 예컨대, 용액 또는 변형되지 않은 방출 제형에 의하여 제시되는 것보다 투약 빈도의 감소를 가능하게 하는 것들이다. ERDF들은 약물의 작용의 일관된 기간을 제공한다. 연장된 방출 프로파일들을 제공하는 적합한 제형들은 당업계에서 잘 알려져 있다. 예컨대, 메트포르민, 부포르민, 펜포르민인 비구아니드, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이 예컨대, 제과업자의 넌파레일(nonpareil) 비드들인, 비드들에 적용되고, 그리고 그 다음에 왁스들, 장용성 외피(coating)들 등과 같은 종래의 방출 지연 물질들로 코팅되는, 예컨대, 코팅된 서방성(slow release) 비드들 또는 과립들 ("비드들" 및 "과립들"은 여기에서 서로교환가능하게 사용된다). 예들에서, 메트포르민, 부포르민, 펜포르민과 같은 비구아니드, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이 약물이 걸러지는 덩어리를 제공하기 위하여 물질과 혼합되는 비드들이 형성될 수 있다. 예들에서, 비드들은 다른 물질들 등을 사용하여, 예컨대 두께, 다공성인, 덩어리 또는 코팅의 특성들을 다르게 함으로써 방출의 다른 속도들을 제공하도록 조작될 수 있다. 다

른 방출 속도들을 갖는 비드들은 여러가지 또는 연속적인 방출을 제공하기 위하여 단일 제형으로 결합될 수 있다. 비드들은 캡슐들에 포함되거나 또는 타블렛들로 압착될 수 있다. 예들에서, 연장된 방출 메트포르민 제형들은 활성 성분으로서 500 mg 또는 750 mg 메트포르민 염산염(hydrochloride)을 포함한다. 예들에서, 메트포르민 연장된 방출 제형들은 이중 친수성 폴리머 매트릭스 시스템을 통합한다. 예들에서, 메트포르민 염산염은 "내부"상을 형성하기 위하여 약물 방출 통제 폴리머와 결합되고, 이는 그 다음에 두 번째 폴리머의 "외부" 상 내로 별개 입자들로서 통합된다. 투여 후, 위장관(gastrointestinal (GI) tract)으로부터의 유체가 타블렛으로 들어가, 폴리머들이 수화하고 부풀도록 야기한다. 약물은 본질적으로 pH와 독립적인 젤 매트릭스를 통하여 확산(diffusion) 과정에 의하여 제형으로부터 천천히 방출된다.

[0057] 예들에서, 여기에서 변형된 제형들은 지연된 방출 프로파일들을 갖는 지연된 방출 제형들을 통합한다. 지연된 방출 제형들은 지연된 방출 타블렛들 또는 지연된 방출 캡슐들을 포함할 수 있다. 지연된 방출 타블렛은 투여 즉시가 아닌 한 번에 메트포르민, 부포르민, 웬포르민과 같은 비구아니드, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염과 같은 약물(또는 약물들)을 방출시키는 고형 제형이다. 지연된 방출 캡슐은 적절한 형태의 젤라틴으로 만들어지는 경질 또는 연질 가용성 용기 내에 약물이 동봉되고, 투여 즉시가 아닌 한 번에 약물(또는 약물들)을 방출시키는 고형 제형이다. 예컨대, 장용 피복된(enteric-coated) 타블렛들, 캡슐들, 입자들 및 비드들이 지연된 방출 제형들의 잘 알려진 예들이다. 장용 피복된 타블렛들, 캡슐들 및 입자들 및 비드들은 위를 통과하고 장 내에서 약물을 방출시킨다. 예들에서, 지연된 방출 타블렛은 투여 즉시가 아닌 한 번에 약물(또는 약물들)을 방출하는 의학적 입자들의 집합체를 포함하는 고형 제형이다. 예들에서, 의학적 입자들의 집합체는 약물의 방출을 지연시키는 코팅으로 덮인다. 예들에서, 지연된 방출 캡슐은 투여 즉시가 아닌 한 번에 약물(또는 약물들)을 방출시키는 의학적 입자들의 집합체를 포함하는 고형 제형이다. 예들에서, 의학적 입자들의 집합체는 약물의 방출을 지연시키는 코팅으로 덮인다.

[0058] 지연된 방출 제형들은 당업자들에게 알려져 있다. 예컨대, 메트포르민, 부포르민, 웬포르민과 같은 비구아니드, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이 예컨대 제과업자의 넌파레일(nonpareil) 비드들인, 비드들에 적용되고, 그 다음에 왁스들, 장용성 외피들 등과 같은 종래의 방출 지연 물질들로 코팅되는, 코팅된 지연된 방출 비드들 또는 과립들. 예들에서, 메트포르민, 부포르민, 웬포르민과 같은 비구아니드, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이 약물이 걸러지는 덩어리를 제공하기 위하여 물질과 혼합되는 비드들이 형성될 수 있다. 예들에서, 비드들은 다른 물질들 등을 이용하여 예컨대, 두께, 다공성인 덩어리 또는 코팅의 특성을 다르게 함으로써 다른 방출 속도들을 제공하도록 조작될 수 있다. 예들에서, 메트포르민, 부포르민, 웬포르민과 같은 비구아니드, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 장용 피복된 과립들은 소장에서 과립들을 방출시키는 장용 피복된 캡슐 또는 타블렛 내에 포함될 수 있다. 예들에서, 과립들은 코팅된 과립들이 적어도 회장에 도달할 때까지 온전히 남는 외피를 가지며, 그 후 대장에서 약물의 지연된 방출을 제공한다. 적합한 장용 피복 물질들은 당업계Dp 잘 알려져 있는데 예컨대, 메트아크릴산 및 메틸 메트아크릴레이트 폴리머들 등과 같은 Eudragit® 피복 들이다. 과립들은 캡슐들 내에 포함되거나 또는 타블렛들로 압착될 수 있다.

[0059] 예들에서, 메트포르민, 부포르민, 웬포르민과 같은, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 지연된 방출 프로파일들을 제공하는 다공성 불활성 담체들 내로 통합된다. 예들에서, 다공성 불활성 담체들은 약물이 주변의 유체들로 확산되는 채널들 또는 통로들을 통합한다. 예들에서, 메트포르민, 부포르민, 웬포르민과 같은 비구아니드, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이 이온 교환 수지 내로 통합되어 지연된 방출 프로파일을 제공한다. 지연된 작용은 약물-수지 복합체가 위장관액들 및 거기에 용해된 이온성 구성성분들과 접촉할 때 수지로부터 약물의 미리 정해진 방출 속도로부터 야기될 수 있다. 예들에서, 막들은 약물을 포함하는 저장소로부터의 방출 속도를 통제하기 위하여 이용된다. 예들에서, 액상 제제들은 지연된 방출 프로파일을 제공하기 위하여 또한 이용될 수 있다. 예컨대, 입자들이 용해될 수 없는 액상을 통하여 분산된 고형 입자들로 구성된 액상 제제. 혼탁액은 적어도 (예컨대 용액 또는 즉시 약물-방출형, 종래의 고형 제형으로서) 종래의 제형으로서 제시되는 약물에 비하여 투약 빈도의 감소를 가능하게 하도록 만들어진다. 예컨대, 이온-교환 수지 구성요소들 또는 마이크로비드들의 혼탁액.

[0060] 다르게 정의되지 않는 한, 여기에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어들은 여기의 본 공개가 속하는 기술분야에서 당업자에게 보통 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0061] 여기에서 사용되는 용어 "약" 또는 "거의"는 당업계에서 정의되는 특정 값에 대하여 허용가능한 오차 범위 내를 의미하며, 이는 그 값이 어떻게 측정 또는 결정되는지, 즉, 측정 시스템의 한계들에 부분적으로 의존할 것이다. 예를 들어, "약"은 당업계에서 시행 당 3 또는 3 초과의 표준 편차 내를 의미할 수 있다. 대체하여, "약"은 주어진 값의 20% 까지의, 10% 까지의, 5% 까지의, 및/또는 1% 까지의 범위를 의미할 수 있다. 대체하여, 특히 생

물학적 시스템들 또는 공정들과 관련하여, 상기 용어는 값의 1 자릿수 이내, 바람직하게는 5-배, 그리고 더욱 바람직하게는 2-배 내를 의미할 수 있다.

[0062] "개선"은 적어도 하나의 증상에 관하여 측정된, 안젤만 증후군, 취약 X 증후군, 취약 X-관련 멜립/운동실조 증후군 또는 레트 증후군과 같은 발달 장애의 치료를 가리킨다.

[0063] "기능하는 다음 날 개선" 또는 "이때 기능하는 다음 날 개선이 있다"는 적어도 하나의 증상의 이로운 효과가 시간 간격 후, 예컨대, 6 시간, 12 시간, 24 시간 등 동안 지속되는 개선을 가리킨다.

[0064] "PK"는 약물동력학(pharmacokinetic) 프로파일(profile)을 가리킨다. C_{max} 는 시험 기간 동안 추정되는 가장 높은 혈장 약물 농도 (ng/mL)로 정의된다. T_{max} 는 C_{max} 가 추정될 때의 시간으로 정의된다(분). $AUC_{0-\infty}$ 는 약물이 제거될 때까지 약물 투여보통 혈장 약물 농도-시간 곡선 아래 총 영역이다 ($\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$). 곡선 하 그 영역은 정리(clearance)에 의해 통제된다. 정리는 시간 단위 당 약물의 그것의 내용물이 완전히 치워지는 혈액 또는 혈장의 부피로 정의된다 (mL/min).

[0065] "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 질환에 취약하거나 이에 피해를 입을 수 있으나, 질병 또는 질환의 임상적 또는 준임상적 증상을 아직 경험하거나 보이지 않은 대상에게서 질병 또는 질환의 임상적 증상의 발생을 경감 또는 지연시키는 것을 가리킨다. 특정 예들에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 질환에 취약하거나 이에 피해를 입을 수 있으나, 질병 또는 질환의 임상적 또는 준임상적 증상을 아직 경험하거나 보이지 않은 대상에게서 질병 또는 질환의 임상적 증상의 발생을 예방하는 것을 가리킬 수 있다. "치료하는" 또는 "치료"는 또한 질병 또는 질환을 억제하는 것, 예컨대, 그것의 발달, 또는 그것의 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상을 저지 또는 감소시키는 것을 가리킨다. "치료하는" 또는 "치료"는 나아가 질병 또는 질환을 완화하는 것, 예컨대, 질병 또는 질환 또는 그것의 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상의 퇴행을 야기하는 것을 가리킨다. 치료되는 대상에 대한 이점은 통계적으로 중요하거나, 수학적으로 중요하거나 또는 적어도 대상 및/또는 담당 의사에 인지 가능할 수 있다. 그럼에도 불구하고 예방의 (방지) 그리고 치료적 (치유력 있는) 치료는 여기의 공개의 두 개의 분리된 예들이다.

[0066] "약학적으로 허용가능한"은 인간에게 투여될 때, "일반적으로 안전한 것으로 간주되는", 예컨대 생리학적으로 용인가능하고 알레르기 또는 급성위연동이상항진 등과 같은 유사한 부반응을 보통 만들지 않는 조성물들 및 분자적 독립체들을 가리킨다. 예들에서, 이 용어는 동물들, 그리고 특히 인간들에게 사용을 위하여 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정되는 약전인, FDA에 의하여 시판 전 검토 및 승인되는 연방 식품, 의약품 및 화장품 법의 섹션 204(s) 및 409 하 GRAS 리스트 또는 유사한 리스트로서, 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의하여 승인된 분자적 독립체들 및 조성물들을 가리킨다.

[0067] "효과적인 양" 또는 "치료적으로 효과적인 양"은 치료되는 또는 그렇지 않으면 원하는 약물학적 및/또는 생리적 효과를 제공하는 장애, 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상을 경감시키기에 충분한 투여량을 의미한다.

[0068] "그것을 필요로 하는 환자"는 예컨대, 자폐증, 안젤만 증후군, 취약 X 증후군, 취약 X-관련 멜립/운동실조 증후군 (FXTAS), 레트 증후군 및/또는 발작 장애를 포함하는 발달 장애로 진단된 개인들을 포함할 수 있다. 그 방법들은 예컨대, 이때 신생아, 유아, 소아 환자 (6개월 내지 12 세), 청소년 환자 (12-18 세 연령) 또는 성인 (18 세 초과)을 포함하는 임의의 개인들에게 제공될 수 있다.

[0069] 실시예들

[0070] 여기에서 제공된 실시예들은 여기의 공개를 늘리기 위하여만 포함되며, 어떠한 관점에서든 제한하는 것으로 고려되어서는 안된다.

[0071] 실시예 1

[0072] 지연된 방출 메트포리민의 생물학적 이용가능성

[0073] 이 연구는 20명의 건강한 지원자들에게서 지연된 방출 메트포르민 내지 즉시 방출 메트포르민 및 연장된 방출 메트포르민의 단일 일일 투여량의 효과를 비교하였다. Buse et al., Diabetes Care, August 2015 참조. 연구는 1상, 무작위, 4-기간 교차 연구였다. 하루 두 번 투여된 1,000 mg 지연된 방출 메트포르민의 생물학적 이용가능성은 메트포르민 연장된 방출 및 즉시 방출 메트포르민의 ~50%이었다. 분리된 12-주 2상, 다중심, 플라시보-대조, 복용-범위 조사가. 타입 2 당뇨를 갖고, 무작위화되어 하루에 한 번 투여된 메트포르민 지연된 방출 600 mg, 800 mg, 또는 1,000 mg; 블라인드 플라시보 또는 블라인드 되지 않은 메트포르민 연장된 방출 1,000 mg 또

는 2,000 mg을 받은, 240명 대상들로 수행되었다. 하루 한 번 600 mg, 800 mg, 및 1,000 mg 메트포르민 지연된 방출은 메트포르민 연장된 방출에 비하여 효능(potency)이 ~40% 증가와 함께, 플라시보에 비하여 12 주에 걸쳐 공복 혈장 글루코스 수준들에서 지속적인 감소를 만들었다.

[0074] 실시예 2

[0075] 안젤만 증후군 환자들에서 메트포르민의 약효의 예상 평가

[0076] 이 연구는 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이 안젤만 증후군의 하나 이상의 증상에서 개선을 이끄는지 여부를 결정하기 위하여 설계된다. 참가자들은 6 개의 분리된 치료 그룹들 (A-F)로 무작위로 되었다. 무작위화의 포함 기준은 각 참가자가 임상적 평가에 의하여 안젤만 증후군으로 예전에 진단되거나 또는 참가자가 안젤만 증후군의 하나 이상의 주요 또는 마이너한 기준으로 진단되는 것을 요구할 것이다.

[0077] 주요 기준은

[0078] ● 기능적으로 심각한 발달 지연

[0079] ● 언어 장애; 사용하는 단어가 없거나 최소

[0080] ● 운동 또는 균형 장애

[0081] ● 행동의 독특성, 빈번한 웃음/미소, 흥분을 잘하는 성격, 손(hand) 팔럭임(flapping), 짧은 주의 지속시간

[0082] 을 포함한다.

[0083] 마이너한 기준은;

[0084] ● (출생 이후) 머리 둘레 성장의 감속

[0085] ● 발작 (간대성근경련, 소발작(absence), 치점(drop), 강직간대)

[0086] ● (점두경련의 뇌파 또는 AS를 암시하는 패턴들로) 비정상적 EEG

[0087] ● 수면 장애

[0088] ● 물에 대한 매료 또는 끌림

[0089] ● 침흘림

[0090] 을 포함한다.

[0091] 무작위화 후 참가자들은 6개의 별개의 치료 그룹들 및 플라시보 그룹으로 배치된다. 치료 그룹 A는 오전에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 B는 오전에 850 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 C는 오전에 500 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 D는 오전에 1000 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 E는 오전에 1000 mg 메트포르민을, 그리고 오전에 1000 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 F는 오전에 1200 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 1200 mg 메트포르민을 받는다.

[0092] 참가자들은 메트포르민의 투여가 안젤만 증후군의 하나 이상의 증상에서의 개선을 이끄는지 여부를 결정하기 위하여 치료 기간 동안 즉 평가된다. 몇몇 행동 도메인들; 의사소통, 주의력, 부적응 행동들 및 과잉-민감성이 평가된다. 의사소통 행동을 수량화하기 위하여, 참가자들은 언어 및 비언어 의사소통 시도들을 끌어내기 위하여 조직화되지 않은 놀이 시간에 참여한다. 아동들에 의한 언어 시도들은 음성학상으로 옮겨지고, 모음들, 자음들 및 음절들과 더불어, 비언어 및 언어전(pre-speech) (protophones) 소리들을 분류하는 Stark Assessment of Early Vocal Development-Revised (SAEVD-R) (Nathani, Ertmer et al. 2006)을 이용하여 다섯 가지 다른 타입들의 발성들로 분류화된다.

[0093] 보행 이상들이 안젤만 증후군의 대부분의 경우들에서 발생한다. 그러므로, 다섯 개의 주요 시공간적 파라미터들이 분석된다: 율동적 박자(cadence), 보행 속도, 보폭, 스텝 길이 및 퍼센트 자세(stance). 각 파라미터에 대하여, 주요 요소 분석이 대상들의 평가에 대한 보행 지수를 확정하기 위하여 사용된다.

[0094] 또한, 평가될 수 있는 주요 결과 측정들은 하기의 시험 완료 후 및 기준치 사이의 표준 점수들 또는 가공되지 않은 것(raw)의 변화들을 포함한다:

I. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd edition (또는 the Mullen Scales of Early

Learning in the more developmentally advanced subjects);

[0096] II. Vineland Adaptive Behavior Scales, 2nd edition (standard scores only);

[0097] III. Preschool Language Scale, 4th edition;

[0098] IV. Aberrant Behavior Checklist – Community version; 및

[0099] V. A change from baseline in the Clinical Global Impressions Severity Scale Score.

[0100] 두 번째 결과 측정들은 메트포르민 투여 후 결과들을 기준치 결과들과 비교할 때 뇌전도 (EEG) 특징의 표준화를 포함할 수 있다.

[0101] 실시예 3

[0102] 안젤만 증후군 환자들에서 메트포르민의 약효의 예상 평가

[0103] 이 연구는 메트포르민이 안젤만 증후군 (AS)의 하나 이상의 증상의 개선을 이끄는지 여부를 결정하기 위하여 설계된다. 안젤만 증후군은 심각도가 다른 몇몇 구별되는 특성들을 드러내고 발달 지연, 운동 및/또는 균형 장애 및 팔다리의 멀리는 움직임을 포함한다. 아마도 가장 독특한 행동 특성은 행복한 태도, 미소 및 빈번한 한바탕 웃음의 조합이다. 게다가, 이들 개인들은 손-펄럭임 또는 흔드는 동작에 의하여 보여지는 쉽게 흥분을 잘하는 성격을 갖는다. 마지막으로, 이들 개인들은 수면의 심각한 중단들, 언어 장애들, 및 특유의 비정상적 뇌전도 (EEG) 패턴을 갖는 빈번한 발작들로 고통받는다. AS의 증상의 모든 주요 영역들 (수면, 중대하고 미세한 운동 기능, 행동 및 의사소통)은 적절한 설문지, 다이어리들 또는 행동(actimetric) 데이터를 이용하여 조사될 것이다. 주요 포커스는 운동 능력 및 수면을 포함할 것이다. 수면 및 운동 기능을 위한 더 혁신적인 결과 측정들을 위하여 보충된 잘 정립된 등급들이 사용될 것이다. AS에서 행동에 대한 잠재적 교란 인자는 자폐증의 공준이다 (Peters et al., Clin Genet, 2004;66[6]:530-6). 스크리닝에서, 대상들은 자폐증 진단 판찰 척도 (Autism Diagnostic Observation Schedule) (ADOS)를 이용하여 이 공(co)-병적 상태에 대하여 평가될 수 있고, 잠재적으로 배제될 수 있다.

[0104] 이 연구의 주된 목표는 두 개의 투약 스케줄들에서 다른 복용 수준들에 걸쳐 AS를 가진 성인 대상들에서 기준치 (baseline)부터 메트포르민의 6 주 및 12 주까지 안전성 및 내약성(tolerability)을 평가하는 것일 수 있다. 하기 투약 스케줄들이 플라시보에 대항하여 시험될 수 있다: (1) 하루 한 번(Once daily) (o.d.): 용인되지 않는 한 1500 mg의 타겟 복용량까지 적정된, 오전 투여; 및 (2) 하루 두 번(Twice daily) (b.i.d.): 용인되지 않는 한 1500 mg 오전 복용량 및 1000 mg 저녁 복용량까지 적정된, 오전 및 저녁 복용량들.

[0105] 이 연구와 관련된 안전성 종점들은 하기를 포함할 수 있다: (1) 부작용들 (AEs)의 빈도 및 가혹도 및 심각한 부작용들; (2) 바이탈 사인들(체중, 혈압, 체온); (3) 실험실 파라미터들 (전해질들, 지질들, 클루코스, 간 및 췌장 기능 테스트들, 혈액학, 크레아틴); (4) ABC-홍분성 하위규모에 의하여 평가되는 자살경향성; (5) EEG (간질 양파(epileptiform discharge)들의 강도, 배경 빈도의 변화); 및/또는 (6) 간병인들은 (수면 기록과 동일한 장치에) 전자 발작 일기를 유지할 수 있다

[0106] 이 연구의 두 번째 목표는 그 다음의 약효 시험들을 위한 성인 AS 대상들에서 메트포르민의 약효를 가장 잘 특징지울 수 있는 한 세트의 파라미터들의 확인을 포함할 수 있다. 이들 테스트들은 성인 AS 환자에게 테스트를 제공하기 위하여 적당하게 훈련된 전문가들에 의하여 네 개의 하루 꼬박인 사이트 방문들에서 투여될 수 있다 (스크리닝, 기준치, 중간 및 치료의 끝). 평가들은 간병인들로부터의 조언 및 직접적인 관찰에 기초할 수 있다. 탐구될 수 있는 약효 평가들은 총 운동 능력/기능 및 미세 운동 능력/기능을 포함한다. 총 운동 능력/기능의 평가는 시공간적 그리고 기능적 보행 측정들 (Zeno Walkway 및 PKMAS 소프트웨어 분석, ProtoKinetics 제공)의 분석 및 대상이 Zeno Walkway 상 걷는 동안 평가되는 변형된 수행 지향된 운동 평가-보행 (Modified Performance Oriented Mobility Assessment-Gait (MPOMA-G) 등급을 포함할 수 있다.

[0107] 미세 운동 능력/기능의 평가는 장애 목록의 소아과적 평가 (Pediatric Evaluation of Disability Inventory) (PEDI-CAT); (미세 운동 기능을 기록하기 위한) ADL 및 (더 넓은) 내용물-균형잡힌 벼관에서 운동 영역들의 분석을 포함할 수 있다.

[0108] 수면의 평가는 : (1) 수면 시작 잠복(Sleep Onset Latency) (SOL); (2) 총 수면 시간(Total Sleep Time) (TST); (3) 수면 시작 후 깨기 (Wake After Sleep Onset) (WASO) = 수면 시작 후 깨는 일의 총 #; (4) 야간 잠깨기(Nocturnal Awakenings) (NA); 및/또는 (5) 수면 효율(Sleep Efficiency) = 침대에 있는 시간 (time in

bed) (TIB) 중 총 수면 시간 (total sleep time) (TST) 를 측정하기 위한 수면기록계(actigraphy)에 의한 분석을 포함할 수 있다. 수면의 추가적인 평가는 (1) 취침 시간; (2) 수면 시작 시간; (3) 깨는 회수 및 기간; (4) 지장을 주는 행동의 수; (5) 마지막 깨는 시간; 및 (6) 주간 졸림증을 포함할 수 있는 수면 패턴들의 부모/간병인 기록들의 분석을 포함할 수 있다.

[0109] 이 연구는 세 개의 치료 그룹들을 포함할 수 있다. 예를 들어 총 거의 75인의 대상들이 등록될 수 있고 연구가 완료될 때, 세 개의 치료 그룹들 1) 단일 아침 투여 2) 아침 및 저녁 투여 및 3) 플라시보 중 각각에 거의 25인의 대상들이 있을 수 있다.

[0110] 모든 대상들은 치료 전체 기간 동안 아침 투여 (유효 또는 플라시보) 및 저녁 투여 (유효 또는 플라시보)을 받을 수 있다. 예를 들어, 메트포르민의 두 개 투여 스케줄들이 테스트될 수 있다: 단일 아침 투여 (o.d.; 스케줄 A) 및 더 지속되는 노출을 제공하기 위하여 설계된 아침 플러스 저녁 투여 (b.i.d; 스케줄 B). 스케줄 C는 아침 및 저녁 플라시보이다. 모든 대상들은 이 타겟 투여가 견딜 수 없지 않는 한 (하기 기재된 적정 관습적 방식들) 타겟 투여량으로 상향-적정될 수 있다. 모든 대상들은 그것들의 최적인 견디는 투여량에서 최대 12 주 동안 치료를 받을 수 있다.

[0111] 투여량들은 스케줄 A 및 B에서 3 타블렛들 저녁 투여, 및 스케줄 B에서 2 타블렛들 아침 투여량의 타겟 투여량으로 500 mg 증가들(유효 또는 플라시보)에서 계속해서 증가될 수 있다. 각각의 투여량의 단계적 증가는 적절하게 괜찮은 것이 간병인 및 조사관에 의하여 평가된 후 수행될 수 있다. 예를 들어, 저녁에 하나의 500 mg 타블렛 (유효 (Act) 또는 플라시보 (Plc))로 1 일에서 치료 시작. 그 다음에 타겟 상향-적정이 3일에 시작될 수 있다 (원도 + 2일) : 만약 간병인 및/또는 조사관에게 연구 약물과 관련된 부작용이 관찰되지 않으면, 또다른 500 mg 타블렛 (유효 또는 플라시보)이 저녁에 추가된다. 7일 (원도 + 2일), 10일 (원도 + 2일) 및 14일 (원도 + 2일)에 다시, 만약 간병인 및/또는 조사관에게 연구 약물과 관련된 부작용이 관찰되지 않으면, 또다른 타블렛 (유효 또는 플라시보)이 아침에 추가될 수 있다. 하기 표 I은 적정 스케줄의 그래픽 도해를 제공한다.

표 1

스케줄/시간		1일 내지 2일	3일 내지 6일	7일 내지 9일	10일 내지1 3일	14일*
스케줄 A	저녁	500 mg 1 타블렛	1000 mg 2 타블렛들	1500mg 3 타블렛들	1500 mg 3 타블렛들	1500 mg 3 타블렛들
	오전	없음	없음	없음	플라시보 1 타블렛	플라시보 2 타블렛들
스케줄 B	저녁	500 mg 1 타블렛	1000 mg 2 타블렛들	1500mg 3 타블렛들	1500 mg 3 타블렛들	1500 mg 3 타블렛들
	오전	없음	없음	없음	500 mg 1 타블렛	1000 mg 2 타블렛들
스케줄 C	저녁	플라시보 1 타블렛	플라시보 2 타블렛들	플라시보 3 타블렛들	플라시보 3 타블렛들	플라시보 3 타블렛들
	오전	없음	없음	없음	플라시보 1 타블렛	플라시보 2 타블렛들

[0113] 적정 스케줄

[0114] * 연구 치료 기간의 끝으로

[0115] 괜찮은 것이 상기 설명된 날들(3, 7, 10, 14) 중 임의의 때에 즉시 추가의 투여량-단계적 증가를 가능하게 하지 않는다면, 느려진 상향-적정 또는 지연된 상향 적정이 허용가능할 것이다. 앞서의 상향-적정 단계 후 또는 12 주 치료의 코스 동안 괜찮은 것이 허용가능하지 않은 경우 (예컨대, 졸립, 현기증, 행동 변화) 하향-적정은 전의 레벨 또는 심지어 그보다 더 감소될 수 있다. 그러나 일단 참을 수 있는 투여량에 도달하면, 치료 기간의 지속 동안 변함 없이 남는다. 일단 타겟 투여량이 달성되면 치료는 계속될 수 있다. 예를 들어, 14일에: 타겟 투여량에 도달될 수 있는 가장 이른 날 (아침에 3 타블렛들 및 저녁에 2 타블렛들) 대상은 견딜수 없는 것이 하향-적정을 요구하지 않는 한 치료 방문의 마지막까지 안정적으로 유지될 수 있다(12 주).

- [0116] 모든 대상들은 첫 번째 투여량 투여 전 28일까지 연구에 참여하기 위하여 스크리닝될 것이다. 포함 기준은 하기의 것 중 하나 이상을 포함할 수 있다: (1) 연령 ≥ 18 세, ≤ 40 세; (2) 발달 지연, 운동 또는 균형 장애 및 언어 장애를 갖는 2005 합의 기준에 따른 AS의 임상적 진단을 가져야 한다; (3) AS의 예전 또는 현재 분자적 확인을 가져야 한다; (4) 대상은 기준치 전 적어도 4 주 동안, 항-간질 약물, 보충제들 및 특수한 식이들을 포함하는 수반되는 약물들의 안정적인 투여량을 받고 있어야 하고, 연구 기간 내내 이것들을 유지할 수 있어야 한다.
- [0117] 배제 기준은 하기의 것들 중 하나 이상을 포함할 수 있다:(1) (위에 기재한 대로) 운동 능력/기능의 평가를 위한 테스트들을 수행할 수 없는 (예컨대 휠체어를 요구하는) 비-보행 대상들; (2) 주 당 > 3 소발작-타입 발작 및/또는 월 당 > 1 주요 발작 에피소드들로서 정의되는 통제가 잘 되지 않는 발작들; (3) 수반되는 심혈관, 호흡기 질병들; 알라닌 아미노트랜스페라제 또는 아스파테이트 아미노트랜스페라제 $>2.5 \times$ 정상의 상한(upper limit of normal) (ULN)을 갖는 수반되는 간 질병; (4) ULN 초과의 크레아틴을 갖는 수반되는 신장 질병 (5) 완전한 호중구 계수 $>2 \times 10^9/L$ 또는 혈소판들 $<50 \times 10^9/L$ 또는 혼모글로빈 $<80 g/L$ 을 갖는 수반되는 혈액학적 질병들; (6) 다른 유전적 장애들; (7) 미노사이클린, 레보도파, 수면제 및 임의의 연구용 약품들, 장치, 및/또는 연구 동안 및 기준치 전 연구용 절차 4 주의 임의의 다른 사용; (8) ABC- 흥분성 하위개념에 기초한 자살의 위험.
- [0118] 서술하는 통계는 모든 치료 그룹에 의한 기준치 변수들과 더불어 모든 일자 및 이차 종점들을 요약하는데 사용될 것이다. 계속되는 변수들을 위하여, 미지값들의 수, n, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소 및 최대가 제공될 것이다. 범주형 변수들을 위하여, 빈도 및 퍼센트가 각 범주에 대하여 제시될 것이다. 신뢰 구간들(Confidence intervals) (CI)이 중요한 곳에 제공될 것이다. 모든 CI들은 두-면의 95% 신뢰 구간들이다.
- [0119] 실시예 4
- [0120] 안젤만 증후군 환자들에서 메트포르민의 약효의 예상 평가
- [0121] 이 연구는 더 낮은 투여량의 메트포르민이 덜 심각한 임상적 평가된 증상을 갖는 더 어린 환자들 또는 환자들에서 개선을 이끄는지 여부를 결정하기 위하여 설계된다. 예를 들어, 청소년 환자들 (연령 10-18세)은 성인과 유사한 임상적 제시 및 기준치 질병 특성을 보일 수 있으나, 보행 감소는 덜 심각할 수 있다. 이들 환자들에서 메트포르민의 타겟 이점은 보행 기능의 개선 및 운동 실조의 감소를 포함할 것으로 기대된다.
- [0122] 소아과 환자들 (6 개월 내지 12세)에서, 안젤만 증후군의 진단은 결국 지속적 발작들 및 발달 상태의 중요한 지연에 기초한 1세 근방에서 보통 이루어진다. 아동이 자라면서, 추가적인 신경 결손이 운동실조 및 보행 장애로 이끄는 질병 제시에 공헌할 것이다. 이들 예상 참가자들을 위하여, 무작위화 및 평가 절차를 위한 포함 기준이 전에 기재된 것과 유사하다.
- [0123]
- [0124] 무작위화 후, 참가자들은 6 개의 분리된 치료 그룹들 (A-F) 및 플라시보 그룹으로 위치된다. 치료 그룹 A는 오전에 250 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 B는 오전에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 C는 오전에 500 mg 메트포르민, 그리고 오전에 250 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 D는 오전에 500 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 E는 오전에 1000 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 F는 오전에 1000 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 1000 mg 을 받는다.
- [0125] 실시예 5
- [0126] 취약 X 증후군 환자들에서 메트포르민의 약효의 예상 평가
- [0127] 이 연구는 메트포르민이 취약 X 증후군의 하나 이상의 증상의 개선을 이끄는지 여부를 결정하도록 설계된다. 참가자들은 6개의 분리된 치료 그룹들 (A-F)로 무작위로 된다. 무작위화를 위한 포함 기준은 취약 X 증후군으로 진단 받은 환자들을 요구한다. 예를 들어, 적어도 4의 전반적 임상 위중도 지수에 기초한 적어도 적당히 아프고, ABC-C 및 IQ 테스트에서 통과 점수를 받은 환자들.
- [0128] 무작위화 후 참가자들은 6개의 치료 그룹들 (A-F) 및 플라시보 그룹으로 분리된다. 치료 그룹 A는 오전에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 B는 오전에 850 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 C는 오전에 500 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 D는 오전에 1000 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 E는 오전에 1000 mg 메트포르민을, 그리고 오전에 1000 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 F는 오전

에 1250 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 1250 mg 메트포르민을 받는다.

[0129] 참가자들은 메트포르민의 투여가 취약 X 증후군의 하나 이상의 증상에 개선을 이끄는지 여부를 결정하기 위하여 치료 기간 내내 평가된다. 특히 환자들은 하나 이상의 일차 및 이차 결과 측정들을 이용하여 평가된다. 일차 결과 측정들은 하기를 포함할 수 있다:

[0130] 일탈 행동 체크리스트(Aberrant Behavior Checklist)-커뮤니티판(Community Edition) (ABC-CFX) 총 점수를 이용하여 취약 X 증후군의 행동 증상들에서 기준치로부터의 변화;

[0131] 전반적 임상적 인상(Clinical Global Impression)- 개선(Improvement) (CGI-I) 등급을 이용한 취약 X에서 증상의 전반적 개선;

[0132] 자극 감수성, 무기력/자기 안으로의 침잠, 연관 행동, 과다활동, ABC-CFX 등급의 개인적 부척도들에 의하여 평가되는 적절한 언어 및 사회적 회피;

[0133] 반복적 행동 등급(Repetitive Behavior Scale)-수정된(Revised) (RBS-R) 점수들을 이용하여 평가된 반복적 행동들에서 기준치로부터의 변화;

[0134] 시각 상사 척도(Visual Analogue Scale) (행동); 표현 어휘 테스트(Expressive Vocabulary Test); 바인랜드 적응 행동 척도(Vineland Adaptive Behavior Scale)-II (VABS-II) 적응 행동 복합 점수; 및 일탈 행동 체크리스트-커뮤니티판 (Aberrant Behavior Checklist-Community Edition) (ABC-C) 복합 점수.

[0135] 실시예 6

[0136] 취약 X 증후군 환자들에게서 메트포르민의 약효의 예상 평가

[0137] 이 연구는 낮은 투여량의 메트포르민이 덜 심각한 임상적 평가된 증상을 갖는 어린 환자들 또는 환자들에게서 개선을 이끌지 여부를 결정하기 위하여 설계된다. 이를 참가자들을 위하여, 무작위화 및 평가 절차들을 위한 포함 기준은 전에 기재된 것과 유사할 것이다.

[0138] 무작위화 후, 참가자들은 6 개의 분리된 치료 그룹들 (A-F) 및 플라시보 그룹으로 무작위로 된다. 치료 그룹 A는 오전에 250 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 B는 오전에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 C는 오전에 500 mg 메트포르민을, 그리고 오전에 250 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 D는 오전에 500 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 E는 오전에 1000 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 F는 오전에 1000 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 1000 mg을 받는다.

[0139] 실시예 7

[0140] 취약 X-관련 멀림/운동실조 증후군 환자들에게서 메트포르민의 약효의 예상 평가

[0141] 이 프로토콜은 신경증, 중추신경통 증상, 불면증 및 인지력 감퇴와 자주 관련되는 운동실조 및 멀림을 수반하는 전체(full) FXTAS을 포함하는 전(pre)-FXTAS 또는 FXTAS 증상을 갖는 증상을 보이는 전돌연변이(permutation) 보유자(carrier)들을 치료하는 것에 대한 것이다. 이것은 두-부위 연구일 것이다. 참가자들은 전돌연변이(permutation) 및 FXTAS을 가진 개인들일 것이다. FMR1 CGG 반복 길이들은 현재의 절차들을 이용하여 모든 대상들에서 수량화될 것이다. FXTAS는 공개된 기준에 따라 진단될 것이다 (Bacalman et al., Clin Psychiatry 2006, 67:87-94; Jacquemont et al., Lancet Neurol 2003, 6:45-55). 연구는 두 번째 석 달 동안 지속되고 뒤이어 석 달의 개방-표지가 이어져 메트포르민으로 처음 세 달을 치료 받은 이들 개인들이 두 번째 석 달을 계속하도록 하고 플라시보인 개인들이 두 번째 석 달 동안 메트포르민으로 하는 메트포르민의 통제된 시험을 수반할 것이다. 각 부위는 이 년 기간 동안 각 부위에서 총 40명에 대하여 연간 20명 환자들을 등록할 것이고, 부위들 사이에 참가하는 80명 환자들일 것이다.

[0142] 메트포르민 또는 플라시보를 포함하는 동일한 외형의 타블렛들이 투여될 것이다. 무작위화 후 참가자들은 분리된 치료 그룹들 및 플라시보 그룹으로 무작위화된다. 치료 그룹 A는 오전에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 B는 오전에 850 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 C는 오전에 500 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 D는 오전에 1000 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 E는 오전에 1000 mg 메트포르민을, 그리고 오전에 1000 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 F는 오전에 1250 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 1250 mg 메트포르민을 받는다.

[0143] 기준치에서, 그리고 그 다음 석 달에, 그리고 그 다음 여섯 달에, 하기 연구들이 이루어질 것이었다: 고통 지수

를 이용한 고통의 심각도의 평가 및 고통의 타입의 문서화; 및 수면 일기가 시행될 것이다. 정량적 측정들이 시간의 한 주 기간 동안 수면 장애들의 심각도를 관찰하기 위하여 액토미터(actometer)를 이용하여 시행될 것이다. 신경심리학적 측정들은 간이 정신 상태 평가 (Mini-Mental State Examination) (MMSE), 행동 통제장애 등급 (Behavioral Dyscontrol Scale) (BDS-II), 웨슬러 기억 척도 (Wechsler Memory Scale) IV, 캘리포니아 언어 학습 테스트 (the California Verbal Learning Test) 2 (CVLT-2), 신경심리학적 상태의 평가를 위한 반복 가능한 배터리 (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) (RBANS) 및 감정적 개선의 결정을 위한 SCL-90, MMSE, BDS-II, 및 특히 N4 반복 패러다임과의, 사건 관련 전위(event related potential) (ERP) 연구들, 및 해마의 부피 변화에서의 임의의 개선들이 평가될 것이다. 운동 평가들이 다른 운동 장애들과 비교하여 FXTAS인 그들에게서 비정상들을 문서화하게 될 것이다. FXTAS 등급 척도가 이용될 것이다. DTI들과 함께 3Tesla MRI로 MRI 부피 연구들이 수행될 것이다. 억제 패러다임을 바라보는 눈-추적 측정들이 평가될 것이다. 여섯 달 동안 P6 반복 효과가 평가될 것이다. 이들 측정들 모두는 기준치, 석 달 및 여섯 달에서 일 것이다. 웨슬러 척도 및 WAIS-IV을 이용한 기준치 인지력 테스트가 또한 수행될 것이다. 이는 일년 후 그러나 보통 빠르지 않게 반복될 수 있었다. 신경 장애의 개선은 검출될 수 있고 신경병진단 연구들 또는 전기생리학적 연구들을 이용한 임상 시험을 통하여 이어질 수 있다.

[0144] 실시예 8

[0145] 취약 X-관련 멜립/운동실조 증후군 환자들에서 메트포르민의 약효의 예상 평가

[0146] 이 연구는 메트포르민이 인지력 증상, 즉, 취약 X-관련 멜립/운동실조 증후군 (FXTAS)과 관련된 실행 기능/장애의 기초인 주의 과정들의 개선을 이끌고 플라시보-통제된, 이중-맹검, 무작위화된 임상 시험 및 청각적 "기인(oddball)" 과제를 수반하는지 여부를 결정하기 위하여 설계된다. 참가자들은 FXTAS을 가진 개인들일 것이다. FMR1 CGG 반복 길이들은 종래 절차들을 이용하여 모든 대상들에서 수량화될 것이다. FXTAS는 공개된 기준에 따라 진단될 것이다 (Bacalman et al., Clin Psychiatry 2006, 67:87-94; Jacquemont et al., Lancet Neurol 2003, 6:45-55). 주된 메트포르민 시험을 위하여, 200인의 잠재적 참가자들이 적격에 대하여 스크리닝될 것이다. 메트포르민 또는 플라시보에 대한 무작위화는 일 년의 시험 기간의 끝까지 모든 연구 인력, 조사관들, 및 참가자들에 대하여 블라인드로 표시될 것이다. 참가자들은 청각의 "기인"/사건 관련 전위들 (ERPs) 시험에 참가할 것이다.

[0147] 메트포르민 또는 플라시보를 포함하는 동일하게 보이는 타블렛들이 투여될 것이다. 무작위화 후 참가자들은 6개의 분리된 치료 그룹들 (A-F) 및 플라시보 그룹으로 무작위화된다. 치료 그룹 A는 오전에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 B는 오전에 850 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 C는 오전에 500 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 D는 오전에 1000 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 E는 오전에 1000 mg 메트포르민을, 그리고 오전에 1000 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 F는 오전에 1250 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 1250 mg 메트포르민을 받는다.

[0148] 청각적 "기인" 시험에서, 환자들은 일련의 타겟이 아닌 표준 톤들에 끼워넣어진 드문 "기인" 톤을 검출하도록 지시될 것이다. 대상들은 검출된 각각의 타겟에 대하여 버튼을 누르고 그 시험 블록에서 타겟들의 수를 정신적으로 계산할 것이다. 동일한 "기인" 패러다임을 이용한 전돌연변이 보유자들에게서 전의 연구들은 그들의 시행 기능장애를 추적하는 FXTAS 환자들에서 변화된 앞부분(frontal) P300 (P3) ERP 요소를 입증하였다. Yang et al., Ann Neurol 74, 275-283 (2013); Yang et al., Cereb Cortex 23, 2657-2666 (2013) 참조. 이들 및 다른 연구들에서, 장기적인 N100 잠재 및 감소된 P200 (P2) 진폭의 초기의 비정상성들은 또한 지배적인 남성 FXTAS 그룹에서 발견되었으나 FXTAS의 증상이 없는 여성 전돌연변이 보유자들에서는 그렇지 않았다.

[0149]

[0150] 신경심리 테스트들은 각 환자들의 EEG 시험을 수반할 것이다. 따라서, 두-자극 청각의 기인 시험 동안 EEG는 소리-약화된, 불빛이 약한 챔버에서 기록될 것이다. 더 낮고 (113 Hz) 더 높은 (200 Hz) 주파수 순음들이 4개 블록들의 개인 청각 수준보다 높은 40 dB에서 제시될 것이고, 각각은 1.0-1.5 초부터되는(jittered) 자극 시작 비동시성으로 100 톤들을 포함한다. 각각의 블록 전, 대상들은 드문 (25%에 맞먹는 확률) "기인(oddball)" 톤들 (블록들에 균형이 맞는, 높거나 또는 낮은 타겟 톤들)에 응답하도록 지시될 것이다. 대상들이 각각의 타겟 톤들에 대하여 버튼을 누르고 또한 각 블록에서 타겟의 수를 마음 속으로 계산하도록 지시되는 이중 작업이 이용될 것이다. 타겟 톤들의 정신적 계산은 각 블록 후 완료 후 즉시 기록될 것이다. 32-채널 EEG가 Nicolet-SM-2000 증폭기로 기록될 것이다 (통과 주파수 = 0.016-100 Hz, 250 Hz에서 샘플링됨). 데이터 분석은 각 블록에서 |카운터-히트 | 불일치를 수반할 것이고 기인 업무 동안 주의력/작업하는 기억 수행의 반대의 측정으로서 (즉 더 낮

은 값은 더 좋은 수행을 나타낸다) (즉, 정확한 버튼- 누르기 및 블록 내 톤들을 타겟하는 정신적인 계산 사이의 차이의 완전한 값)이 각 참가자들에 대하여 계산될 것이다. 눈 깜박임들, 안구 운동들, 과도한 근육 활동 또는 증폭기 차단으로 오염된 사건-잠금(Event-locked) EEG 조각들이 반-자동 컴퓨터 알고리즘을 이용하여 거부될 것이다. (100 ms 자극 전(pre-stimulus) 기준치 기간, 및 924 ms 자극 후(post-stimulus) 시작으로) 1024 ms의 인공물-없는 EEG 조각들이 ERP들을 얻기 위하여 실험 조건에 의하여 평균될 것이다. 4 ERP 요소들의 평균 진폭 및 국부적 정점 잠재가 하기 시간 윈도들에서 수량화될 것이다: N100 (N1, 70–150 ms), P2 (160–260 ms), N200 (N2, 170–300 ms), 및 P3 (300–650 ms). 타겟 및 표준 톤들 둘 다에 대한 파형들이 N1을 측정하는데 사용될 것이다. P2는 ERP들부터 표준 톤들까지 측정될 것이다. N2 요소는 (타겟들 마이너스 표준들까지의 ERP들) 차이 파(wave)로부터 정의된다. P3는 차이 파 및 타겟들에 대한 ERP 파형 둘 다로부터 측정될 것이다. ERP 측정은 처리의 대상들-간 인자, 및 방문 및 전극의 대상들-내 인자들로 반복된-측정 ANOVA들 (SPSS 22, IBM)에 제출될 것이다. N1 및 P2의 분석들은 4 개의 전방-중앙 전극들 (Fz, Cz, FC1/2)을 포함할 것이다. 다섯 개의 중앙 채널들 (Cz, FC1/2, CP1/2)이 N2 분석들에 사용될 것이다. P3 분석들은 26 개의 두피 전극들 (FP1/2을 제외한 모든 것)으로 수행될 것이다. 온실-가이저(Geiser) 수정은 적절한 곳에서, 구형의 위반들을 조정하는데 사용될 것이다. P2 요소에 대한 메트포르민의 조절 효과들을 더 특징화하기 위하여, 습관화 분석이 P2 증폭에 대하여 수행될 것이다. 처음 30 표준 톤들에 응답한 P2 평균 진폭이 치료의 대상들-간 인자 및 방문, 시험 위치, 및 전극의 대상들-내 인자들과 각 연구의 첫 번째 블록 내 마지막 30 표준 톤들에 응답한 진폭과 비교될 것이다. 그 각각이 하나의 ERP 기록 만을 받을 16 연령-매치된 정상 대조군들의 그룹으로부터의 데이터들이 정상적인 습관화 효과를 입증하기 위하여 사용될 것이다. 직선회귀가 | 카운트-히트 | 불일치 및 중요한 치료 효과들을 보인 ERP 측정들에서 (1-년 후속 빼기 기준치) 변화들 사이의 상관관계를 시험하기 위하여 사용될 것이다. CGG 반복들 및 (30 Hz 저역-통과 필터의 적용 후 측정되는) P2의 국부적 정점 진폭들 사이의 상관관계들이 테스트될 것이다.

[0151] 실시예 9

[0152] 레트 증후군을 가진 환자들에게서 메트포르민의 약효의 예상(prospective) 평가

[0153] 이 연구는 메트포르민 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염이 레트 증후군의 하나 이상의 증상에서 개선을 이끌 것인지 여부를 결정하기 위하여 설계된다. 참가자들은 6개의 별개의 치료 그룹들로 무작위 (A-F)로 된다. 무작위화에 대한 포함 기준은 각 참가자가 전에 임상 평가에 의하여 레트 증후군으로 진단되었거나, 또는 참가자가 레트 증후군에 대한 필수 및 지지 기준 중 하나 이상으로 진단된 것을 요구할 것이다. 유전 테스트는 또한 레트 증후군의 진단을 확인하는 것을 돋는데 사용될 수 있다. 임상적으로 진단된 레트 증후군의 모든 경우들에서, 80-97% 사례가 MECP2 유전자에 돌연변이들을 갖고 있는 것으로 발견된다 ("양성" 유전 테스트).

[0154] 필수 기준은 하기를 포함한다:

[0155] ● 6 내지 18 개월 사이까지 정상적인 발달 기간

[0156] ● 손 씻기, 손을 부들부들 떨기(wringing) 및 손 맞잡기(clasping)를 포함하는 반복적인 손 운동들

[0157] ● 출생 시 정상적인 머리 둘레에 이어 나이에 따라 머리 성장 속도가 느려짐 (아이가 6 개월인 때부터 4세 사이의 시작)

[0158] ● 상당히 손상된 표현 언어 및 수용 언어

[0159] ● 특히 아이가 마음이 상하거나 동요할 때, 팔다리를 또한 포함할 수 있는 몸통의 흔들기

[0160] ● 불안정하고, 폭이 넓은, 뗏뻣한-다리의 걸음걸이 및 가끔 발끝으로 걷기

[0161] 지지 기준은 하기를 포함한다:

[0162] ● 발작들

[0163] ● 무호흡, 과호흡 및 공기 삼킴과 같은 호흡 불규칙성

[0164] ● 비정상적인 수면 패턴들 및 과민성

[0165] ● 근강직 또는 경직

[0166] ● 과민성 또는 초조

[0167] ● 뇌전도(electroencephalogram) (EEG) 비정상성들

- [0168] ● 척추측만증 (척추의 굽음)
- [0169] ● 씹기 및/또는 삼키기에 어려움들
- [0170] ● 이갈기
- [0171] ● 감소되는 신체 지방 및 근육량
- [0172] ● 출고 푸르스름하고-붉은 발들 및 다리들로 하지의 불량 혈행
- [0173] ● 연령에 따라 감소된 이동성
- [0174] 무작위화 후 참가자들은 6개의 별개 치료 그룹들 (A-F) 및 플라시보 그룹으로 위치된다. 치료 그룹 A는 오전에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 B는 오전에 850 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 C는 오전에 500 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 D는 오전에 1000 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 E는 오전에 1000 mg 메트포르민을, 그리고 오전에 1000 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 F는 오전에 1200 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 1200 mg 메트포르민을 받는다.
- [0175] 참가자들은 메트포르민 투여가 레트 증후군의 하나 이상의 증상에서 개선을 이끄는지 여부를 결정하기 위하여 치료 기간 내내 평가된다. 몇몇 행동 영역들; 의사소통, 주의력, 부적응 행동들, 및 과잉민감성이 평가된다. 의사소통 행동을 정량화하기 위하여, 참가자들은 담화 및 구두가 아닌(non-verbal) 의사소통 시도들을 끌어내기 위하여 비구조화된 놀이 세션(session)에 참여한다. 어린이들에 의한 담화 시도들은 음성학상으로 기록되며, 모음들, 자음들 및 음절들과 더불어, 비-담화 및 담화 전 소리들 (원음들(protophones))을 분류하는, Stark Assessment of Early Vocal Development-Revised (SAEVD-R) (Nathani, Ertmer et al. 2006)을 이용하여 발성의 다섯 가지 다른 종류들로 분류한다.
- [0176] 보행 이상들은 레트 증후군의 많은 경우들에서 발생한다. 이와 같이, 다섯 개의 주된 시공간적 파라미터들이 분석된다: 율동적 박자(cadence), 보행 속도, 보폭, 스텝(step) 길이(length) 및 퍼센트 자세. 각 파라미터에 대하여, 주된 성분 분석이 대상들의 평가를 위하여 보행 지수를 확정하는데 사용된다.
- [0177] 게다가, 평가될 수 있는 일차 결과 측정은 기준치 및 하기 시험 완성 후 사이의 원(raw) 및 표준 점수들의 변화들을 포함한다:
- [0178] VI. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd edition (또는 더 발전적으로 발달된 대상들에서는 조기 학습의 Mullen Scales);
- [0179] VII. Vineland Adaptive Behavior Scales, 2nd edition (표준 점수들만);
- [0180] VIII. Preschool Language Scale, 4th edition;
- [0181] IX. Aberrant Behavior Checklist - Community version; 및
- [0182] X. Clinical Global Impressions Severity Scale에서 기준치의 변화.
- [0183] 이차 결과 측정들은 메트포르민 투여 후 결과들을 기준치 결과들과 비교할 때 뇌전도 (EEG) 서명의 표준화를 포함할 수 있다.
- [0184] 실시예 10
- [0185] 레트 증후군 환자들에게서 메트포르민의 약효의 예상 평가
- [0186] 이 연구는 더 적은 복용량의 메트포르민이 덜 심각하게 임상적으로 평가된 증상을 가진 환자들 또는 더 젊은 환자들에게서 개선을 이끄는지 여부를 결정하기 위하여 설계된다. 예컨대, 청소년 환자들 (10-18 세 연령)은 성인군과 유사한 임상 제시 및 기준치 질환 특성들을 가질 수 있으나, 보행에서의 감소는 덜 심각할 수 있다. 이들 환자들에서, 메트포르민의 타겟 이점이 또한 보행 기능에서의 개선 및 실조(ataxia)의 감소를 포함할 것이다.
- [0187] 소아 환자들 (6개월 내지 12세)에서, 레트 증후군의 진단은 보통 실시예 9의 필수 및 지지 기준에 기초하여 약 18 개월 후에 이루어진다. 아이가 자라면서, 추가적인 신경학적 결손이 실조 및 걷기 장애으로 이어지는 질환 제시에 기여한다. 이들 예상 참가자들에 대한, 무작위화를 위한 포함 기준 및 평가 절차들은 앞서 기재한 것과 유사하다.
- [0188] 무작위화 후 참가자들은 6개의 별개 치료 그룹들 (A-F) 및 플라시보 그룹으로 위치된다. 치료 그룹 A는 오전에

250 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 B는 오전에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 C는 오전에 500 mg 메트포르민을, 그리고 오후에 250 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 D는 오전에 500 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 E는 오전에 1000 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 500 mg 메트포르민을 받는다. 치료 그룹 F는 오전에 1000 mg 메트포르민을, 그리고 저녁에 1000 mg을 받는다.

[0189]

당업자는 불과 일상적인 시험을 이용하여 겨이게 기재된 특정 예들의 많은 등가물들을 인식하거나 또는 알아낼 수 있을 것이다. 이러한 등가물들은 특허청구범위에 의하여 포함되는 것으로 의도된다.