



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0023404  
(43) 공개일자 2015년03월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/433 (2006.01) A61K 31/155 (2006.01)  
A61K 31/18 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7035499
- (22) 출원일자(국제) 2013년03월15일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년12월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/AU2013/000259
- (87) 국제공개번호 WO 2013/173858  
국제공개일자 2013년11월28일
- (30) 우선권주장  
61/651,335 2012년05월24일 미국(US)
- (71) 출원인  
베바 파마슈티칼스 엘티디  
오스트레일리아 빅토리아 3217 와언 폰즈 피그돈  
스 로드
- (72) 발명자  
웰더 켄  
오스트레일리아 빅토리아 3220 질롱 무라블 스트  
리트 199 베바 파마슈티칼스 엘티디 내  
크립너 가이  
오스트레일리아 빅토리아 3220 뉴타운 노블 스트  
리트 103  
니콜슨 제프  
오스트레일리아 빅토리아 3220 질롱 질롱 호스피  
탈 내
- (74) 대리인  
석혜선, 김용인

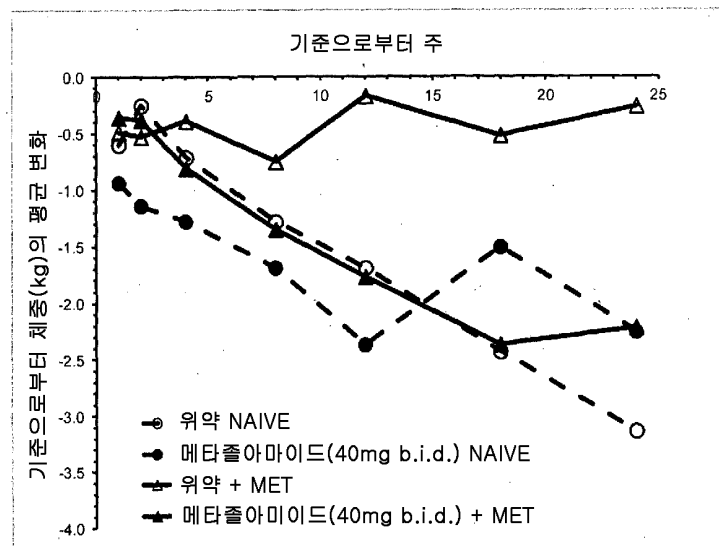
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **체중 감소 방법**

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 치료에서 메타졸아마이드의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 당뇨병, 신드롬 X, 고혈당, 혈관 질환 및 신장 질환과 같이 특히 바람직하지 않게 높은 혈당 수준이 관계되거나 연루되는 질환 및 관련 이상을 앓고 있거나 걸리기 쉬운 환자의 글루코오스 생체항상성의 조절 및 체중 감소에 관한 것이다. 본 발명은 또한 치료에서 사용하기 위한 화합물 및 이의 물질 및 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

환자에게 유효량의 메타졸아마이드를 추가로 투여하는 단계를 포함하여, 항-당뇨병제에 의한 치료를 사전에 시작한 환자 및 현재 받고 있는 환자의 체중 감소를 일으키는 방법.

### 청구항 2

(i) 항-당뇨병제로 치료를 시작하는 단계;  
(ii) 항-당뇨병제로 치료를 지속하는 단계; 및  
(iii) 뒤이어 유효량의 메타졸아마이드로 추가 치료를 시작하는 단계를 포함하여 환자의 체중 감소를 일으키는 방법.

### 청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,  
메타졸아마이드 치료는 환자의 혈당 수준이 항-당뇨병제에 의해 안정화된 후 시작되는 것인 방법.

### 청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,  
메타졸아마이드는 하루당 100mg 미만의 양으로 투여되는 것인 방법.

### 청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,  
항-당뇨병제는 메트포민인 방법.

### 청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,  
메타졸아마이드 및 항-당뇨병제는 동시에 또는 개별적으로 경구로 투여되는 것인 방법.

### 청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,  
환자는 적어도 25의 BMI를 갖는 방법.

### 청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,  
환자는 94cm 초과(성인 남자) 또는 80cm 초과(성인 여자)의 허리 치수를 갖는 방법.

### 청구항 9

항-당뇨병제에 의한 치료를 사전에 시작한 환자 및 현재 받고 있는 환자의 체중 감소를 일으키는데 사용하기 위한 메타졸아마이드.

### 청구항 10

하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제와 함께 메타졸아마이드를 포함하는, 항-당뇨병제에 의한 치료를 사전에 시작한 환자 및 현재 받고 있는 환자의 체중 감소를 일으키는 조성물.

## 청구항 11

항-당뇨병제에 의한 치료를 사전에 시작한 환자 및 현재 받고 있는 환자의 체중 감소를 일으키는 의약의 제조에서 메타졸아마이드의 용도.

## 청구항 12

메타졸아마이드 및 항-당뇨병제를 포함하는, 항-당뇨병제에 의한 치료를 사전에 시작한 환자 및 현재 받고 있는 환자의 체중 감소를 일으키는데 사용하기 위한 조합제.

## 명세서

### 기술분야

[0001]

본 발명은 일반적으로 치료에서 메타졸아마이드의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 특히 바람직하지 않게 높은 혈당 수준이 관계되거나 연루되는 질환 및 관련 이상을 앓고 있거나 걸리기 쉬운 환자의 체중 감소에 관한 것이다. 본 발명은 또한 치료에서 사용하기 위한 화합물 및 이의 물질 및 조성물에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002]

본 명세서에서 임의의 종래의 간행물(또는 이로부터 유래한 정보) 또는 공지된 임의의 내용에 대한 참조는 임의의 종래의 간행물(또는 이로부터 유래한 정보) 또는 공지된 임의의 내용이 본 발명이 속하는 노력의 분야에서 공통적인 일반적 지식의 일부를 형성한다는 것의 인정 또는 허용 또는 어떠한 형태의 시사가 아니며 이렇게 해석되어도 안 된다.

[0003]

글루코코스는 신체의 바람직한 에너지원이다. 혈당은 식사로부터 흡수된 글루코오스 및 간에 의해 생산되어 혈류 속에 방출된 글루코오스(간 글루코오스 생산)의 조합으로부터 유래된다. 일단 혈류 속에 들어가면, 글루코오스는 저장되거나 사용되도록 간, 근육 및 지방 세포에 들어가기 위해 인슐린의 도움을 필요로 한다. 인슐린의 다른 주요 작용은 간 글루코오스 생산을 억제하는 것이다. 건강한 개인에서, 글루코오스 생체항상성은 주로 인슐린에 의해 조절된다. 식사 후와 같이 혈당 수준이 증가하는 경우, 췌장 내의 분화  $\beta$ -세포들은 신체 표적 조직들에 의해 간 글루코오스 생산을 억제하고 글루코오스 흡수, 세포내 신진대사 및 글리코겐 합성을 촉진하는 인슐린을 방출한다. 따라서, 건강한 개인에서, 혈당 농도는, 통상적으로 80-110 mg/dl의 범위로 엄격하게 조절된다. 그러나, 췌장이 부적절한 인슐린 반응을 일으키거나 표적 세포가 생산된 인슐린에 적절하게 반응하지 못하는 경우, 이것은 혈류에 글루코오스의 빠른 축적을 초래한다(고혈당).

[0004]

시간에 따른 높은 혈당 수준은 심혈관 질환, 망막 손상, 신경 손상, 발기 부전 및 (절단의 위험을 동반한) 괴저를 일으킬 수 있다. 게다가, 이용가능한 글루코오스가 없는 경우, 세포들은 대체 에너지원으로서 지방에 의존한다. 결과로 얻은 지방 가수분해의 생성물인 케톤은 혈류에 축적될 수 있어서 저혈압 및 쇼크, 혼수상태 및 심지어 사망을 일으킨다.

[0005]

당뇨병은 부적절한 인슐린 분비(제 1 형 당뇨병) 및/또는 인슐린 작용에 대한 신체 조직의 부적절한 반응 또는 민감성(제 2 형 당뇨병)으로부터 만성적으로 증가된 혈당 수준(약 126mg/dL 또는 7.0mmol/L)을 특징으로 하는 신진대사 장애이다. 당뇨병의 주요 진단 특징들의 하나는 글루코오스 생체항상성에 대한 개인의 조절 손실이며, 따라서, 식후 혈당 수준은 식사 후 상승된 상태로 유지되며 오랜 기간 동안 높게 유지될 수 있다. 당뇨병은 지속하는 고혈당, 다뇨증, 번갈아음증 및/또는 과식증, 망막증, 신증 및 신경병증과 같은 만성 미세혈관 합병증, 및 실명, 말기 신장 질환, 사지 절단 및 심근 경색을 유도할 수 있는 고지질 및 고혈압과 같은 거대혈관 합병증을 특징으로 할 수 있다. 높은 혈당 수준과 인슐린 저항성은 또한 지방 간 질환과 관련이 있으며, 만성 염증, 섬유증 및 간경변으로 진행할 수 있다.

[0006]

3개의 가장 일반적인 형태의 당뇨병은 제 1 형, 제 2 형 및 임신성이다.

[0007]

인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)으로 알려진 제 1 형 당뇨병 또는 소아-발병 당뇨병은 전체 당뇨병 케이스의 10-15%를 차지한다. 제 1 형 당뇨병은 어린이와 청소년에게서 가장 일반적으로 진단되나 젊은 성인에도 일어날 수 있다. 제 1 형 당뇨병은 인슐린 저장 기능의 상실을 초래하는  $\beta$ -세포 파괴를 특징으로 한다. 대부분의 케이스는  $\beta$ -세포의 자가면역 파괴에 관한 것이다. 치료는 인슐린 주사에 의하는 것이며 무기한으로 지속돼야 한다.

[0008]

비-인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM)으로 알려진 제 2 형 당뇨병 또는 성인-발병 당뇨병은 최초에는 정상이나 신체

의 표적 세포는 인슐린에 대한 이들의 반응을 상실한다. 이것은 인슐린 저항성 또는 인슐린 무감성으로 알려져 있다. 이런 저항성을 보상하기 위해서, 췌장은 과다한 인슐린을 분비한다. 시간이 지남에 따라, 췌장은 충분한 인슐린을 덜 생산할 수 있게 되며, 만성 고혈당을 초래한다. 제 2 형 당뇨병의 초기 증상은 통상적으로 제 1 형보다 온화하며 상태는 더욱 심각한 증상이 관찰되기 전에 수년 동안 진단되지 않고 지나갈 수 있다. 비록 유전적 소인이 이런 질환을 발생시킬 위험을 증가시키나, 생활습관(흡연, 나쁜 식사 및 비활동)이 제 2 형 당뇨병 발생의 주요 결정인자인 것으로 생각된다.

[0009] 임신성 당뇨병은 전체 임신 기간의 약 2-5%에 일어난다. 이것은 일시적이나, 치료되지 않으면 태아 합병증을 유발할 수 있다. 대부분의 피해자는 출산 이후 완전히 회복된다. 그러나, 임신성 당뇨병이 발생하는 일부의 여성은 제 2 형 당뇨병이 발생하기 시작한다.

[0010] 당뇨병의 다른, 덜 일반적인 원인은,  $\beta$ -세포의 유전적 결함, 유전적으로 관련된 인슐린 저항성, 췌장의 질환, 호르몬 결함, 영양부족 및 화학물질 또는 약물 영향을 포함한다.

[0011] 내당능장애 및 공복혈당장애는 제 2 형과 밀접하게 관련된 제 2 형 당뇨병 전단계 상태이며 혈당 수준이 정상보다 높으나 당뇨병으로 분류되기에 충분히 높지 않을 때(약 100-125 mg/dL; 5.6-6.9 mmol/L) 발생한다. 제 2 형 당뇨병과 함께, 신체는 인슐린을 생산하나 양이 불충분하며 또는 표적 조직은 생산된 인슐린에 반응성이 없다.

[0012] 내당능장애, 공복혈당장애 및 인슐린 저항성은, 또한 인슐린 저항성 증후군(IRS) 또는 신진대사 증후군으로 알려져 있고, 비만, 아테로마성 동맥 경화증, 고중성지방혈증, 낮은 HDL 콜레스테롤, 고인슐린혈증, 고혈당 및 고혈압을 포함하는 심장 질환에 대한 위험 인자들의 집단인 증후군 X의 구성요소이다. 따라서 인슐린 저항성 또는 무감성은 당뇨병 및 다른 고혈당-관련 이상에 중요한 역할을 할 수 있다는 것이 명백하다.

[0013] 제 2 형 당뇨병의 발병률은 지난 이십년 동안 두 배 이상이 되었고 놀라운 속도로 증가하고 있다. 세계보건기구(WHO)는 전세계 3억 4천 6백만 명의 인구가 제 2 형 당뇨병을 앓고 있으며(전세계 인구의 대략 4.9%) 당뇨병 인구의 적어도 50%는 자신들의 상태를 알지 못하고 있는 것으로 추정하고 있다(World Health Organization, Diabetes, Fact sheet N° 312 August 2011, (www.who.int)). 다른 7백만 명의 사람이 매년 당뇨병 환자가 되는 것으로 추정된다. 전세계 당뇨병 발생의 증가는 특히 어린이에게 문제이다: 제 2 형 당뇨병은 30년 전 어린이의 1-2%에서 진단되었으나, 오늘날 보고된 소아 당뇨병의 80%까지 차지하고 있다. 인도에는 현재 가장 많은 당뇨병 환자를 가지며, 중국, 미국, 러시아 및 독일이 뒤를 잇고 있다. 대략 170만 명의 호주인(인구의 7.5%)이 제 2 형 당뇨병을 가지며 275명의 호주 성인이 매일 당뇨병 환자가 된다. 다른 2백만 명의 호주인이 당뇨병 전단계이며 제 2 형 당뇨병이 발생할 위험을 가진다(Diabetes Australia - Vic (www.diabetesvic.org.au/health-professionals/diabetes-facts)). 미국에서, 추정된 2천5백80만 명의 사람(인구의 8.3%)이 당뇨병을 가지며 추가 7천9백만 명이 소아이다(U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (2011). National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States (www.cdc.gov/diabetes)). 성인 당뇨병의 1백9십만의 새로운 케이스가 매해 미국에서 진단되며 적어도 하나의 예측은 진단된 및 진단되지 않은 당뇨병의 현재 증가는 US 인구의 50%가 2020년까지 당뇨병환자 또는 당뇨병 전단계 환자일 수 있다는 것을 의미하는 것을 나타내었다(UnitedHealth Group's Center for Health Reform & Modernization, The United States of Diabetes, Working paper 5, November, 2010). 당뇨병과 관련 이상의 경제적 비용은 놀랍다. 호주 건강관리 시스템에 대한 당뇨병의 추정 직접 및 간접 비용은 적어도 AUD 30억 불로 추정된다. 이 비용은 당뇨병의 직접 비용이 2007년에 USD 1160억 불로 추정되었고, 간접 비용이 추가의 USD 580억 불인 US에 의해 작아보인다. US에서 당뇨병 발생의 예측 증가가 지속되는 경우, 건강관리 비용은 USD 3.35조에 달할 수 있다(전체 건강관리 비용의 적어도 10%).

[0014] 제 2 형 당뇨병은 생활습관 변화, 특히 식사 및 운동에 의해 완벽하게 치료된다. 광범위한 임상적 및 역학적 연구는 5-11kg의 체중 감소가 당뇨병 위험을 50%만큼 줄일 수 있고  $\geq 10$ kg의 체중 감소가 당뇨병 관련 사망의 30-40% 감소와 관련이 있다. 20-30kg의 체중 감소는 여러 환자의 당뇨병과 고혈압을 치료할 수 있다(Labib M., (2003) The investigation and management of obesity. *J Clin Pathol.* **56**: 17-25).

[0015] 불행히도, 대부분의 환자는 이런 생활습관 변화를 지속할 수 없고 약학적 개입이 적절한 글루코오스 조절에 필요하다. 국제적 치료 가이드라인은 식사와 메트포민을 포함하며 제 2 형 당뇨병에 대한 1차 요법으로 활용된다(Inzucchi SE *et al.* (2012) Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* **35**: 1364-79; e-published ahead of print,

19 April 2012). 당뇨병 환자의 복잡한 특성은 대부분의 환자가 평생 동안 효과적인 글루코오스 조절을 유지하기 위해 병합 요법을 진행해야 할 것을 의미한다. 메트포민과 생활습관 변화가 글루코오스 조절을 일으키는데 불충분한 경우, 설펜일우레아, DPP4 억제제(시타글립틴), GLP-1 효현제(리라글루타이드)(2차) 또는 제 3 약물 병합(3차)이 필요하다. 티아졸리딘다이온(TZD) 인슐린 감작제 로시글리타존 및 피오글리타존은 2차 요법으로 이미 권장되고 있다; 그러나, 현저한 안전 문제가 이들의 현재 사용을 심각하게 제한하였다. 병합 요법으로 글루코오스 조절을 유지할 수 없는 환자들은 궁극적으로 인슐린을 사용하는 것을 필요할 것이다. 인슐린은 이미 당뇨병의 최종 요법으로 고려되는 반면, 의사는 2차 요법으로서 기초 인슐린을 첨가하는 것을 더욱 하고 싶어 되었다.

[0016]

현재 당뇨병 치료는 주로 나쁜 안전 프로파일에 의해 제한된다. 1차 요법 메트포민은 용량-제한 설사를 포함하는 위장관 부작용을 일으킨다. 메글리티나이드와 함께 (인슐린 분비를 증가시키는) 2차 요법 설펜일우레아는 위험한 저혈당을 일으킬 수 있으며 췌장  $\beta$ -세포 파괴를 가속시킬 수 있다. 설펜일우레아, 메글리티나이드 및 메트포민은 시간이 지남에 따라 내성 및 효과의 손실에 모두 영향을 받기 쉽다. TZD 인슐린 감작제는 심각한 부종, 체중 증가, 골절, 심혈관 부작용(심근경색증에 의한 사망의 증가 위험을 포함), 방광암 및 당뇨병성 황반 부종의 증가 위험과 관련이 있다. 안전성 경고가 급성 췌장염 및 잠재적으로 치명적인 알레르기 반응 스티븐 존슨 증후군에 관한 DPP4 억제제 시타글립틴에 대해 내려졌다. 관련 분자 빌다글립틴은 간 효소 수준을 증가시키는 것으로 입증되었다. GLP-1 효현제 엑세나티드에 의한 치료는 구역질, 췌장염 및 저혈당을 일으킬 수 있다. 엑세나티드에 대한 항체의 개발은 또한 일부 환자에서 이의 용도를 제한할 수 있다. GLP-1 효현제 리라글루타이드는 위장관 부작용(구역질 및 구토 포함)의 높은 발생률을 가지며 쥐와 생쥐에서 임상적으로 문제가 되는 노출 부위에 복용량-의존성 및 치료-기간-의존성 갑상선 C-세포 종양을 일으킨다. 비용은 또한 더 새로운 요법과 함께 현저한 문제이다. 예를 들어, 시타글립틴은 혈당 수준을 낮추는데 메트포민보다 더욱 효과적이지 않으나 20 배 더 비싸다(VanDeKoppel S et al. (2008) Managed care perspective on three new agents for type 2 diabetes. *J Manag Care Pharm* **14**: 363-80.).

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0017]

현재 비-인슐린 당뇨병 의약에 대해 확인된 제약들은 개선된 안정성과 효율 프로파일; 높은 환자 순응성; 및  $\beta$ -세포 기능을 유지/개선 및 보조 치료 실패 지연을 위한 잠재력을 가진 비용-효율적인 새로운 요법을 개발할 긴급한 필요가 있다는 것을 의미한다. 특히 TZD를 대체하기 위한 새롭게, 안전한 인슐린 감작제에 대한 요구가 존재한다. 또한, 주요 건강 변수들의 개선, 이상적인 체중 감소 및 심혈관 건강의 개선을 제공하는 새로운 당뇨병 요법에 대한 치료 및 조절 지시가 존재한다(US FDA, Guidance for Industry: Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes, December, 2008). 최근, W02008/089521은 당뇨병 및 다른 당뇨병 전단계 이상의 치료를 위한 메타졸아마이드(최초 녹내장 치료를 위해 승인된 의약)의 사용을 개시하였다. 임상전 연구는 메타졸아마이드가 새로운 종류의 인슐린 감작제라는 것을 입증하였다. 본 발명은 당뇨병 환자들의 체중을 감소시키기 위한 메타졸아마이드의 새롭고 예상치 못한 효과를 기술한다.

### 과제의 해결 수단

[0018]

환자가 메트포민과 같은 항-당뇨병제에 의한 치료를 사전에 시작한 경우, 메타졸아마이드의 후속 공동-투여는 추가적이고 예상치 못한 체중 감소를 초래한다는 것이 놀랍게 관찰되었다. 놀랍게도, 이런 효과는 항-당뇨병제를 사전에 사용하지 않은 환자들에서 관찰되지 않았다. 본 발명은 항-당뇨병 또는 혈당-조절 치료를 시작한 환자의 체중 감소를 일으키는 메타졸아마이드의 용도에 관한 것이다. 일부 실시태양에서 메타졸아마이드의 용도는 따라서 인슐린 저항성을 완화시키고, 혈당 조절을 증가시키고 체중을 감소시킴으로써, 유리하게는 항-당뇨병제 치료를 이미 시작한 환자에 대해 유용한 보조 치료일 수 있다. 체중 감소는 항-당뇨병 또는 다른 치료 의약의 필요 복용량의 감소를 가능하게 할 수 있다.

[0019]

따라서, 본 발명은 항-당뇨병제에 의한 치료를 사전에 시작한 환자 및 현재 받고 있는 환자의 체중 감소를 일으키는 방법에 관한 것이며, 환자에게 메타졸아마이드를 추가로 투여하는 단계를 포함한다.

[0020]

다른 실시태양에서, 본 발명은 다음 단계를 포함하여 환자의 체중 감소를 일으키는 방법에 관한 것이다:

[0021]

(i) 항-당뇨병제로 치료를 시작하는 단계;



- [0022] (ii) 항-당뇨병제로 치료를 지속하는 단계; 및
- [0023] (iii) 뒤이어 메타졸아마이드로 추가 치료를 시작하는 단계.
- [0024] 일부 실시태양에서, 메타졸아마이드에 의한 치료는 환자의 혈당 수준이 항-당뇨병제에 의해 안정화된 후 시작된다.
- [0025] 본 발명은 또한 항-당뇨병제에 의한 치료를 사전에 시작한 환자 및 현재 받고 있는 환자의 체중 감소를 일으키는데 사용하기 위한 메타졸아마이드에 관한 것이다.
- [0026] 본 발명은 또한 항-당뇨병제에 의한 치료를 사전에 시작한 환자 및 현재 받고 있는 환자의 체중 감소를 일으키는 조성물에 관한 것이며, 이 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제와 함께, 메타졸아마이드를 포함한다.
- [0027] 본 발명은 또한 항-당뇨병제에 의한 치료를 사전에 시작한 환자 및 현재 받고 있는 환자의 체중 감소를 일으키는 의약의 제조에서 메타졸아마이드의 용도에 관한 것이다.
- [0028] 본 발명은 또한 항-당뇨병제에 의한 치료를 사전에 시작한 환자 및 현재 받고 있는 환자의 체중 감소를 일으키는데 사용하기 위한 조합제에 관한 것이며, 이 조합제는 메타졸아마이드 및 항-당뇨병제를 포함한다.
- [0029] 일부 실시태양에서, 메타졸아마이드는 하루당 90, 80, 70, 60 또는 50mg과 같은 하루당 100mg 미만의 양으로 투여된다.
- [0030] 일부 실시태양에서, 항-당뇨병제는 메트포민과 같은 인슐린 감작제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0031] 일부 실시태양에서, 메타졸아마이드 및 항-당뇨병제는 동시에 또는 따로 경구로 투여된다.
- [0032] 일부 실시태양에서, 환자는 적어도 25의 BMI를 가진다.
- [0033] 일부 실시태양에서, 환자는 94cm 초과(성인 남자) 또는 80cm 초과(성인 여자)의 허리 치수를 가진다.

### 발명의 효과

- [0034] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [0035] 도 1은 메타졸아마이드 치료 이전 적어도 3개월 동안 메트포민에 안정한 당뇨병 환자의 체중을 감소시키는 동시 발생 메타졸아마이드 치료의 효과를 도식적으로 묘사한다. 메타졸아마이드 및 메트포민으로 치료한 환자는 24주 연구 기간 동안 시작 체중의 2%를 줄인 반면 메트포민 및 위약으로 치료한 환자의 체중은 현저하게 변하지 않았다. 놀랍게도, 메트포민을 사용하지 않은 메타졸아마이드 및 위약 치료 환자 사이에 차이가 관찰되지 않았다. 이런 새롭게 진단된 당뇨병 환자는 모두 식사 변화를 통해 동일한 양의 체중을 감소시켰다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0036] 본 명세서 및 다음 청구항 전체에서, 내용이 달리 요구하지 않는 한, 단어 "포함한다(comprise)" 및 "포함한다"(comprises) 및 "포함하는"(comprising)과 같은 이의 변형은 기술한 정수 또는 단계 또는 정수들의 그룹의 포함을 의미하나 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수의 그룹의 배제를 의미하는 것으로 이해될 것이다.
- [0037] 단수 형태 "한"(a), "한"(an) 및 "그"(the)는 문맥에서 달리 언급하지 않는 한 복수 양태를 포함한다.
- [0038] 용어 "발명"은 본 명세서에 기술된 모든 양태, 실시태양 및 실시예를 포함한다.
- [0039] 메타졸아마이드는 만성 개방각 녹내장(chronic open-angle glaucoma), 2차 녹내장 및 안압을 낮추는 것이 수술 전에 요구되는 급성 폐쇄각 녹내장과 같은 안압을 낮추는 것이 치료적으로 유익할 수 있는 안과 이상의 치료에서 사용하는데 승인되었다. 비록 통상적으로 이노제로 기술되나, 메타졸아마이드는 단지 약하고 일시적인 이노작용을 가지며 제품 표지는 이노제로서 사용되지 않아야 한다고 명확하게 기술한다. 메타졸아마이드는 탄산탈수소효소의 억제를 통해 안과 이상에 효과를 나타낸다; 그러나, 이것은 당뇨병에 인슐린 감작제로서 이의 활성에 대한 원인이 되는 메커니즘인 것으로 보이지 않는다. 메타졸아마이드의 치료적으로 효과적인(탄산탈수소효소 억제성) 안압-감소 복용량은 50mg 내지 100-150mg, 매일 2 또는 3회, 하루당 즉 100-450mg의 범위이다. 일부 신진 대사 산증 및 전해질 불균형은 탄산탈수소효소 억제 유효량의 사용에 의해 일어날 수 있으나, 부조, 피로, 체중

감소, 우울 및 식욕감퇴의 증상 복합을 유도할 수 있는 과도한 산증은 표준 복용량 범위의 낮은 한계에 있는 복용량에서도 일어날 수 있다(Epstein and Grant, *Arch. Opthamol.*, 95, 1380, 1977).

[0040]

본 발명에 따라, 메타졸아마이드는 바람직한 복용 요법에 따라 체중을 감소시키는데 효과적인 양으로 투여된다. 일부 실시태양에서, 투여량은 또한 항-당뇨병제와 상승적인 또는 부가적인 방식으로, 증가된 혈당 수준을 감소 또는 정상 또는 바람직한 혈당 수준을 유지하는데 충분하다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 대로 메타졸아마이드의 체중 감소 효과는 복용량에 의해 성취될 수 있어서 이런 효과는 안과 이상의 치료에 필요한 임상적으로 의미 있는 탄산탈수소효소 억제를 피하거나 최소화하며 또한 사용된 복용량은 표준 탄산탈수소효소 억제 유효 복용 요법과 관련될 수 있는 임상적으로 의미 있는 산증을 피하거나 최소화한다. 따라서, 일부 실시태양에서, 메타졸아마이드는 하루당 100mg 미만의 복용 속도로 투여되는 것이 유리하다. 다른 실시태양에서, 메타졸아마이드는 하루당 약 90, 80 또는 75mg 이하 또는 하루당 약 50mg 이하의 복용 속도로 투여된다. 또 다른 실시태양에서, 메타졸아마이드는 하루당 약 40mg 이하의 복용 속도로 투여된다. 또 다른 실시태양에서, 메타졸아마이드는 하루당 약 30mg 이하의 복용 속도로 투여된다. 또 다른 실시태양에서, 메타졸아마이드는 하루당 약 25mg 이하의 복용 속도로 투여된다. 또 다른 실시태양에서, 메타졸아마이드는 하루당 약 15, 10 또는 5mg와 같이 하루당 약 20mg 이하의 복용 속도로 투여된다. 이런 복용량 중 임의의 것의 투여는 1회 복용으로 하루에 한 번 또는 하루 2회 또는 3회와 같은 분할 복용일 수 있고 또는 주치의에 의해 정해진 대로 임의의 다른 복용 요법에 따를 수 있다. 메타졸아마이드의 적절한 단위 복용량은 약 1.0, 2.5, 5.0, 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 80 또는 90mg의 메타졸아마이드를 함유할 수 있다.

[0041]

본 발명에서 고려된 환자는 세포 또는 조직에 의한 인슐린 저항성 또는 글루코오스 흡수 장애가 원인이 될 수 있거나 역할을 하거나 명백히 나타나며, 이를 위해 항-당뇨병제(또한 본 발명에서 항-고혈당제로 불림)에 의한 치료가 치료를 위해 처방되는 임의의 질환 또는 이상을 포함하는 당뇨병 또는 당뇨병 전단계 이상, 또는 이의 증상 또는 원인 인자를 앓고 있다. 당뇨병 또는 당뇨병 전단계 이상, 증상 및 원인 인자의 비 제한적인 예들은 NIDDM(제 2 형 당뇨병), 위장관 당뇨병, 내당능장애, 공복혈당장애, 신드롬 X, 고혈당, 동맥경화증, 고중성지방혈증, 지질이상혈증, 고인슐린증, 신병증, 신경병증, 허혈, 뇌졸중 및 지방간 질환을 포함한다. 통상적으로, 질환 또는 이상은 NIDDM, 위장관 당뇨병, 내당능장애, 공복혈당장애, 신드롬 X 또는 고혈당이다.

[0042]

비록 항상은 아니지만, 통상적으로, 당뇨병 또는 당뇨병 전단계 이상을 앓고 있거나 걸리기 쉬운 환자는 증가된 체질량 지수(BMI)를 가진다. 25-29.9의 BMI는 "과체중" 또는 "비만 전단계"로 분류된다. 30 이상의 BMI는 "비만"으로 분류된다. 추가 세부분류는 추가 수준의 비만(비만 종류 I, II 및 III)을 정의한다. 일부 실시태양에서, 환자는 25 이상, 예를 들어, 25-27 또는 27-29.9 또는 30-33 또는 33-34.9의 범위 또는 35 또는 40 초과 BMI를 가질 수 있다. 본 발명에 따른 치료는 25 이상 또는 30 이상의 증가된 BMI를 가진 환자에게 특히 효과적일 수 있다. 증가된 허리 치수는 제 2 형 당뇨병에 대한 다른 위험 지수이며, 허리 치수가 크면 클수록 위험 증가는 더 커지고, 당뇨병 또는 당뇨병 전단계 환자의 상당수는 증가된 허리 치수(25 초과의 BMI와 관련이 있을 수 있으나 반드시 관련이 있지는 않다)를 가질 수 있다. 따라서, 일부 실시태양에서, 본 발명에서 고려된 환자는 94 또는 102cm 초과(성인 남자) 또는 80 또는 88cm 초과(성인 여자)의 허리 치수를 가진다.

[0043]

본 발명에 의해 고려된 환자는 위에서 고려한 것과 같은 이상을 앓고 있거나 걸리기 쉬운 것으로 진단되며 항-당뇨병제(예를 들어, 메트포민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)에 의한 치료 요법을 사용한다. 일부 실시태양에서, 상기 환자는 메타졸아마이드 치료의 시작 전 적어도 1 또는 2주에 항-당뇨병제로 치료를 시작하였다. 다른 실시태양에서, 환자는 메타졸아마이드 치료의 시작 전 적어도 4주(또는 1달)에 항-당뇨병제로 치료를 시작하였다. 또 다른 실시태양에서, 환자는 메타졸아마이드 치료의 시작 전 적어도 6, 8, 10 또는 12주(예를 들어 적어도 약 2 또는 약 3 달)에 항-당뇨병제로 치료를 시작하였다. 일부 실시태양에서 환자는 메타졸아마이드 치료의 시작 전 항-당뇨병제로 안정화되는 것이 유리한데, 즉, 주치의에 의해 측정된 대로, 안정하거나 조절된 바람직한 혈당 수준이 얻어지도록 복용 요법이 결정되고 시작되었다. 예를 들어, (염산 염으로) 메트포민의 복용을 시작하는 것은 주치의에 의해 결정될 수 있고, 일반적으로 하루당 500 또는 850mg의 하루 1회 또는 2회 복용량으로 시작하여 효과 및 내성을 기초로 개별화되며 안정하거나 조절된 혈당 수준을 얻도록 필요에 따라 조절된다. 일단 복용량이 정해지면, 복용량은 환자의 경우 하루당 약 1000-1500mg, 하루당 약 2500mg의 최대 복용량까지 지일 수 있다. 혈당 수준은 당업계에서 통상적으로 사용된 임의의 적절한 수단, 예를 들어, 공복 혈당, HbA<sub>1c</sub> 수준 등에 의해 측정될 수 있다. 예시적인 안정화된 수준은 6.5% 미만의 HbA<sub>1c</sub> 수준 또는 약 6.1mmol/L(110mg/dL) 미만의 공복 상태 혈당 수준을 포함한다.

[0044]

심혈관 질환과 같은 관련 이상의 치료제(예를 들어, 항고혈압제)는 또한 항당뇨병제 및 메타졸아마이드와 함께

(동시에 또는 개별적으로) 투여될 수 있다. 임의의 이런 관련 증상 또는 이상은 적절한 물질, 예를 들어, 주치의에 의해 결정된 대로 이노제와 같은 항고혈압제, ACE 억제제 또는  $\beta$ -차단제로 치료될 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 의해 성취된 체중 감소는 유리하게는 이런 물질에 대한 필요를 제거할 수 있거나 복용량을 감소시킬 수 있다. 따라서 환자는 당뇨병 또는 당뇨병 전단계 질환 또는 이상과 관련된 모든 증상 또는 이상을 반드시 앓거나 발생하지 않을 수 있으며 또는 이상은 특히 질환 또는 이상이 초기에 탐지되고 치료되는 경우 추가 치료법을 허가하기에 충분히 심각하지 않을 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0045] 메타졸아마이드는 항-당뇨병 치료제와 동시에 또는 순차적으로(이전 또는 이후) 공동투여될 수 있으며, 동시 투여의 경우에, 각 물질은 개별적으로 또는 선택적으로 제제화될 수 있으며, 모두는 친밀한 조성물로 함께 제제화된다. 적절한 항-당뇨병제는 인슐린 감작제, 인슐린 분비 증강제 글루코오스 재흡수/흡수 억제제 및 US2005/0037981, 특히 표 2에서 확인된 종류 및 화합물을 포함할 수 있으며, 이의 내용은 전문이 본 발명에 포함된다. 사용하기 위한 물질의 일부 예는 비구아나이드, 설펜일우레아, 인슐린 및 인슐린 유사체, 및 티아졸리딘다이온을 포함한다. 추가 비-제한적인 예는 티아졸리딘다이온(로시글리타존 및 피오글리타존), 메트포민, 인슐린, 설펜일우레아(글리메피리드, 글리부리드, 글리피지드, 클로르프로프아마이드, 툴라즈아마이드 및 툴부트아마이드), 메글리티미드(레파글리니드 및 네이트글리니드),  $\alpha$ -글루코시다제 억제제(카르보스 및 미글리톨), 엑세나티드와 같은 GLP 유사체 및 시타글립틴과 같은 DPPIV 억제제를 포함한다.

[0046] 일부 실시태양에서, 항-당뇨병제는 인슐린 감작제이다. 이의 한 예는 메트포민이다.

[0047] 일부 실시태양에서, 환자가 메트포민과 같은 항-당뇨병제에 의한 치료를 시작하면 메타졸아마이드를 공동 투여함으로써, 최초 단일요법과 비교하여 항-당뇨병제의 복용량을 뒤이어 감소시키는 것이 가능할 수 있다. 이것은 단일요법에 사용된 복용량 및 복용 요법과 관련된 바람직하지 않은 부작용 및 단점의 심각성, 위험 또는 발생을 피하게 하며, 완화하며 또는 달리 감소시키는 것이 유리할 수 있다. 따라서, 일부 실시태양에서, 메타졸아마이드 치료 이전 시작한 항-당뇨병제의 복용 요법은 일단 메타졸아마이드 치료가 시작되거나 소정 기간 진행된 후 조절될 수 있다.

[0048] 본 발명에 사용된 대로, 용어 "조절하다" 또는 "조정하다" 및 조절하기/조정하기 및 조절/조정과 같은 변형은, 글루코오스 생체항상성과 관련하여 사용될 때, 상기 글루코오스 수준의 조절 또는 제어, 특정 실시태양에서, 정상 혈당 수준의 조절 또는 유지를 의미한다. 따라서, "글루코오스 생체항상성을 조절하기/조정하기"는 고혈당을 낮추며, 또는 유리하게는 정상 공복 상태 혈당 수준을 얻거나 유지하기 위한 혈당 수준의 조절 또는 제어를 포함한다. 정상 공복 상태 혈당 수준은 통상적으로 6.1mmol/L(110mgd/L) 미만이다. 고혈당 수준(또한 본 발명에서 증가된 혈당 수준으로 불림)은 6.1mmol/L(110mgd/L) 이상의 공복 혈당 수준을 의미한다.

[0049] 공복혈당장애(IFG)는 6.1mmol/L(110mgd/L) 이상이나 7.0(126mgd/L) 미만의 공복 혈당 농도 및 경구 내당능 검사(OGTT)(측정된 경우) 동안 7.8mmol/L(140mgd/L)의 2-h 혈당 농도를 특징으로 한다. 내당능장애(IGT)는 7.0mmol/L(126mgd/L) 미만의 공복 혈당 농도 및 OGTT 동안 7.8mmol/L(140mgd/L) 이상이나 11.1mmol/L(200mgd/L) 미만의 2-h 혈당 농도를 특징으로 한다. 당뇨병은 7.0mmol/L(126mgd/L) 이상의 공복 혈당 농도 또는 OGTT 동안 11.1mmol/L(200mgd/L) 초과 2-h 혈당 농도를 특징으로 한다.

[0050] 본 발명에서 고려한 환자는 포유류 대상을 포함한다: 인간, 영장류, 가축 동물(소, 말, 양, 돼지 및 염소 포함), 반려 동물(개, 고양이, 토끼, 기니피그 포함) 및 포획 야생 동물. 토끼, 생쥐, 쥐, 기니피그 및 햄스터와 같은 실험실 동물은 또한 편리한 테스트 시스템을 제공할 수 있기 때문에 또한 고려된다. 인간 환자가 특히 고려된다.

[0051] 상기한 대로, 메트포민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하는 본 발명에 따른 조합제는 유리하게는 공지된 메트포민 치료, 특히 메트포민 단일요법과 비교하여 감소된 복용량의 메트포민(또는 약학적으로 허용가능한 염)을 가능하게 할 수 있다. 일부 실시태양에서, 조합제의 복용량은 부가 또는 상승 효과를 제공할 수 있는 것이다. 적절한 복용량과 복용 요법은 주치의에 의해 결정될 수 있고 치료될 특정 이상, 이상의 심각성뿐만 아니라 대상의 일반적인 나이, 건강 및 체중을 기초로 할 수 있다.

[0052] 일단 메타졸아마이드 치료가 시작되면, 항-당뇨병제에 의해 시작하는 또는 확립된 치료는 필요에 따라 유지되거나 추가로 조절될 수 있다. 본 발명의 일부 실시태양에서, 투여된 메트포민(또는 염산과 같은 약학적으로 허용가능한 염)과 같은 항-당뇨병제의 일일 복용량은 감소한다. 일부 실시태양에서, 복용량은 최초 또는 안정화 치료에 필요한 90% 이하로 조절된다. 다른 실시태양에서, 복용량은 메트포민 단일요법에 필요할 수 있는 양의 약 80%, 70%, 60% 또는 50% 이하이다. 성인에 대한 메트포민의 예시적 일일 복용량은 약 250mg, 500mg, 750mg,



850mg, 1000mg, 1100 또는 1250mg과 같이, 하루당 활성제의 약 100mg 내지 약 1500 또는 2000mg의 범위일 수 있다. 소아 환자(10-16년)에 대한 예시적 일일 복용량은 하루당 약 100mg, 250mg, 500mg, 750mg, 850mg, 1100mg 또는 1250mg과 같이, 하루당 약 50 내지 약 1000mg 또는 1500mg의 범위일 수 있다. 항-당뇨병제는 1회 복용 또는 일련의 복용으로 투여될 수 있다. 적절한 제형은 약 50, 75, 100, 150, 200, 250, 500, 750, 850 또는 1000mg의 메트포민을 함유할 수 있다.

[0053] 메타졸아마이드 및 항-당뇨병제가 임의의 다른 물질 또는 첨가제의 존재하에서 투여될 수 있는 반면, 각각을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 가진 조성물로서 또는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제와 친밀한 조성물로서 함께 제공하는 것이 바람직하다.

[0054] 이런 조성물의 제제화는 당업자에게 주지되며, 예를 들어, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 21<sup>st</sup> Edition 참조. 조성물은 담체, 희석제 또는 부형제와 같은 임의의 적절한 첨가제를 함유할 수 있다. 첨가제는 통상적인 용매, 분산매, 충전제, 고체 담체, 코팅제, 항균제 및 항박테리아제, 피부 침투제, 계면활성제, 등장제 및 흡수제 등을 포함한다. 본 발명의 조성물은 또한 다른 보충적인 생리학적 활성제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 다른 보충적인 생리학적으로 활성인 물질을 포함할 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0055] 담체는 조성물의 다른 성분들과 혼용가능하며 대상에게 해롭다는 점에서 약학적으로 허용가능해야 한다. 조성물은 경구, 직장, 흡입, 비강, 국소(피부, 입 및 설하 포함), 질내 또는 비경구(피하, 근내, 정맥 및 피내 포함) 투여에 적절한 것들을 포함한다. 조성물은 단위 제형으로 편리하게 제공될 수 있고 의학 업계에 주지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0056] 경구 투여에 적합한 본 발명의 조성물은 소정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 향주머니 또는 정제와 같은 구별된 단위; 분말 또는 과립으로서; 용액 또는 수성 또는 비-수성 액체 속 현탁액; 또는 오일-인-워터 액체 에멀전 또는 워터-인-오일 액체 에멀전으로 제공될 수 있다.

[0057] 정제는 하나 이상의 보조 성분을 압축 또는 주조함으로써 제조될 수 있다. 압축 정제는 분말 또는 과립과 같은 자유-흐름 형태의 활성 성분을, 선택적으로 접합제(예를 들어, 불활성 희석제), 방부성 분해제(예를 들어, 전분 나트륨 글리콜레이트, 가교 폴리비닐 피롤리돈, 가교 카복시메틸 나트륨 셀룰로오스), 표면 활성제 또는 분산제와 혼합되어 적절한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 주조된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말 화합물의 혼합물을 적절한 기계에서 주조함으로써 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅되거나 선을 낼 수 있으며 원하는 방출 프로파일을 제공하도록 변하는 비율로, 예를 들어, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스인 적절한 코팅제를 사용하여 그 안에 활성 성분의 느린 또는 제어 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 정제는 위 이외의 내장의 일부에 방출하도록, 장 코팅제가 선택적으로 제공될 수 있다.

[0058] 비경구 투여에 적합한 조성물은 항-산화제, 버퍼, 살균제 및 조성물을 의도한 수여자의 혈액과 등장액에 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 등장성 살균 주사 용액; 및 현탁제 및 점증제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 살균 현탁액을 포함한다. 조성물은, 예를 들어, 앰플 및 바이알과 같은 단위-복용 또는 다중-복용 밀봉 용기에 제공될 수 있으며 사용 직전에, 살균 액체 담체, 예를 들어, 주사용 물의 첨가만을 필요로 하는 동결-건조(lyophilised) 조건으로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 상기한 종류의 살균 분말, 과립 및 정제로 제조될 수 있다.

[0059] 특히 상기한 활성 성분 이외에, 본 발명의 조성물은 당해 조성물의 형태에 관해 당업계에서 통상적인 다른 물질을 포함할 수 있는데, 예를 들어, 경구 투여에 적합한 조성물은 접합제, 스위트너, 점증제, 향료, 분해제, 코팅제, 방부제, 윤활제 및/또는 시간 지연제와 같은 추가 물질을 포함할 수 있다. 적절한 스위트닝제는 수크로오스, 락토오스, 글루코오스, 아스파르트 또는 사카린을 포함한다. 적절한 분해제는 옥수수 전분, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 잔탄검, 벤토나이트, 알긴산 또는 아가를 포함한다. 적절한 향료는 페퍼민트 오일, 상록수 오일, 체리, 오렌지 또는 라즈베리 향료를 포함한다. 적절한 코팅제는 아크릴산 및/또는 메타크릴산 및/또는 이들의 에스터의 폴리머 또는 코폴리머, 왁스, 지방 알코올, 제인, 셀락 또는 글루텐을 포함한다. 적절한 방부제는 벤조산 나트륨, 비타민 E, 알파-토코페롤, 아스코르브산, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤 또는 아황산 나트륨을 포함한다. 적절한 시간 지연제는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트를 포함한다.

[0060] 본 발명에 따른 투여를 위한 화합물은 선택적으로 약학적으로 허용가능한 염 또는 적절하게는 프로드럭으로 제공될 수 있다.

[0061] 용어 "프로드럭"은 가장 넓은 의미로 사용되며 효소적으로 또는 가수분해적으로, 본 발명의 화합물로 인비보 변

환되는 유도체를 포함한다. 이런 유도체는 당업자가 쉽게 알 것이며, 예를 들어, 유리 티올 또는 수산기가 아세테이트와 같은 에스터 또는 티오에스터로 변환되거나 유리 아마이드가 아마이드로 변환되는 화합물을 포함한다. 예를 들어, 에스터 및 아마이드 프로드럭을 제조하기 위한 본 발명의 화합물을 아실화하는 절차는 당업계에 공지되어 있고 적절한 촉매 또는 염기의 존재하에서 적절한 카복실산, 무수물 또는 염화물에 의한 화합물의 처리를 포함할 수 있다. 카복실산(카복시)기의 에스터가 또한 고려된다. 적절한 에스터는 C<sub>1-6</sub> 알킬 에스터; C<sub>1-6</sub> 알콕시메틸 에스터, 예를 들어, 메톡시메틸 또는 에톡시메틸; C<sub>1-6</sub> 알카노일옥시메틸 에스터, 예를 들어, 피발로일옥시메틸; 프탈리딜 에스터; C<sub>3-8</sub> 사이클로알콕시카본일 C<sub>1-6</sub> 알킬 에스터, 예를 들어, 1-사이클로헥실카본일옥시에틸; 1,3-다이옥소렌-2-온일메틸 에스터, 예를 들어, 5-메틸-1,3-다이옥소렌-2-온일메틸; 및 C<sub>1-6</sub> 알콕시카본일옥시에틸 에스터, 예를 들어, 1-메톡시카본일옥시에틸을 포함한다. 아미노 작용기의 프로드럭은 아마이드(예를 들어, *Adv. BioSci.*, 1979, 20, 369, Kyncl, J. *et al* 참조), 엔아민(예를 들어, *J. Pharm. Sci.*, 1971, 60, 1810, Caldwell, H. *et al* 참조), 쉬프 염기(Schiff bases)(예를 들어, US 특허 No 2,923,661 및 *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1981, 19, 1004, Smyth, R. *et al* 참조), 옥사졸리딘(예를 들어, *J. Pharm. Sci.*, 1983, 72, 1294, Johansen, M. *et al* 참조), 만니치 염기(Mannich bases)(예를 들어, *J. Pharm. Sci.*, 1980, 69, 44, Bundgaard, H. *et al* 및 *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 1198, Gottstein, W. *et al* 참조), 하이드록시메틸 유도체(예를 들어, *J. Pharm. Sci.*, 1981, 70, 855, Bansal, P. *et al* 참조) 및 N-(아실옥시)알킬 유도체 및 카르바메이트(예를 들어, *J. Med. Chem.*, 1980, 23, 469, Bodor, N. *et al*, *J. Med. Chem.*, 1984, 27, 1037, Firestone, R. *et al*, *J. Med. Chem.*, 1967, 10, 960, Kreiger, M. *et al*, US 특허 No 5,684,018 및 *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 318-322, Alexander, J. *et al* 참조)를 포함한다. 적절한 프로드럭의 선택 및 제조를 위한 다른 통상적인 절차는 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, WO 00/23419; *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard, Ed., Elsevier Science Publishers, 1985; *Methods in Enzymology*, 42: 309-396, K. Widder, Ed, Academic Press, 1985; *A Textbook of Drug Design and Development*, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds, Chapter 5, p113-191 (1991); *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8; 1-38 (1992); *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988), H. Bundgaard, *et al*; *Chem Pharm Bull*, 32692 (1984), N. Kakeya *et al* 및 *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Chapter 8, pp352-401, Academic press, Inc., 1992에 기술된다.

[0062] 적절한 약학적으로 허용가능한 염은 염산, 황산, 인산, 질산, 탄산, 붕산, 설파산 및 브롬화 수소산과 같은 약학적으로 허용가능한 무기산의 염 또는 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 타르타르산, 말레산, 하이드록시말레산, 푸마르산, 말레산, 시트르산, 락트산, 점액산, 글루콘산, 벤조산, 숙신산, 옥살산, 페닐아세트산, 메테인설폰산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 살리실릭 설파닐산, 아스파르트산, 글루탐산, 에데트산, 스테아르산, 팔미트산, 올레산, 라우르산, 판토텐산, 탄닌산, 아스코르브산, 펜티조산, 4-4'-메틸렌비스-3-하이드록시-2-나프토산, O-(p-하이드록시벤조일)벤조산, 4'-4"-다이하이드록시트라이페닐메테인-2-카복실산 및 발레르산과 같은 약학적으로 허용가능한 유기산의 염을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 염기 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 및 알킬암모늄과 같은 약학적으로 허용가능한 양이온으로 형성된 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 염기성 질소-함유 그룹은 염화, 브롬화 및 요오드화 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸과 같은 저급 알킬 할로겐 화물; 다이메틸 및 다이에틸 황산염과 같은 다이알킬 황산염 등과 같은 물질로 4차화될 수 있다.

[0063] 본 발명의 화합물은 또한 수의학 조성물에 사용하도록 제공될 수 있다. 이들은 당업계에 공지된 임의의 적절한 수단에 의해 제조될 수 있다. 이런 조성물의 예는 다음에 적합한 것을 포함한다:

[0064] (a) 경구 투여, 예를 들어, 원료와 사전혼합을 위한 정제, 환약, 분말, 과립, 펠렛, 혀에 도포하기 위한 페이스트, 수성 및 비-수성 용액 또는 현탁액을 포함하는 드렌지;

[0065] (b) 비경구 투여, 예를 들어, 살균 용액 또는 현탁액으로서 피하, 근내 또는 정맥 주사.

[0066] 본 발명은 본 발명의 실시태양을 도시하는 목적으로 제공되며 상기한 일반론을 제한하는 것으로 해석되지 않는 다음 실시예를 참조하여 기술될 것이다.

## [0067] 실시예

[0068] 제 2 형 당뇨병에 대한 가능성 있는 치료로서 메타졸아마이드(40mg 하루 2회 투여)의 안전성과 효과를 24주 후 무작위로, 위약-제어 이중-블라인드 임상 실험으로 평가하였다. 임상 실험에 대한 주요 효과 중점은 치료 24주 후, 위약에 비해, 메타졸아마이드에 의한 기준으로부터 HbA<sub>1c</sub>(ΔHbA<sub>1c</sub>)의 감소이었다. 보조 효과 중점은 체중의 감소 및 혈압과 같은 심혈관 치수의 개선을 포함하였다. 주요 안전성 측정은 위약과 비교된, 정맥혈 가스 변수

에 대한 메타졸아마이드의 효과; 산증의 치수이었다.

[0069] 임상 실험은 실험에 들어가기 전에 임의의 항-당뇨병제로 치료되지 않은 제 2 형 당뇨병 환자를 최초로 등록하였다(NAIVE). 실험은 적어도 3개월 동안 메트포민으로 치료되었고 실험에 들어가지 전에 적어도 8주 동안 안정한 메트포민 복용을 한 참가자를 포함하도록 확장하였다(MET). 메트포민 복용량은 실험 내내 변하지 않았다. 참가자 기준 인구통계 데이터는 표 1에 제공된다.

[0070] 임상 실험에 임의 추출된 참가자에 24주 동안 메타졸아마이드의 일일 복용량(40mg b.i.d.) 또는 위약을 투여하였다. 메타졸아마이드는 1x30mg 캡슐로서 아침과 저녁에 복용량 당 1 x 30mg 캡슐 및 1 x 10mg 캡슐로 섭취하였다. 위약(미세결정 셀룰로오스)을 동일하게 투여하였다. 병원에 대한 최초 무작위 방문(0일) 이후, 참여자는 신체 검사, 실험식 분석, 신체 조성물 측정, 혈당 변수의 측정(공복 혈당, 공복 인슐린, HbA<sub>1c</sub>) 및 정맥혈 가스 분석의 측정을 위해 1, 2, 4, 8, 12, 18 및 24주에 병원에 돌아왔다.

[0071] HbA<sub>1c</sub>, 체중 및 BMI에 대한 메타졸아마이드 및 위약의 효과는 표 2에 제공된다. 시간에 따른 체중의 평균 변화는 도 1에 도시된다.

[0072] 위약을 투여받은 메트포민-치료 환자는 연구 내내 매우 안정한 체중을 유지하였다. 놀랍게도, 메타졸아마이드로 추가로 치료된 메트포민-치료 환자는 24주 기간 동안 평균 2.2kg을 줄였고, 이는 출발 체중의 2%이다. 나이브(Naive) 환자에서 메타졸아마이드의 이런 추가 효과는 관찰되지 않았고, 메타졸아마이드 및 위약 그룹은 모두 새롭게 진단된 당뇨병 환자에 특유한 식사 변화에 의해 체중을 감소시켰다. 따라서 메트포민-치료 환자에 대한 메타졸아마이드의 예상치 못하고 선택적인 효과가 관찰되었다.

### 표 1

[0073] 메타졸아마이드(MTZ) 임상; 실험 참가자에 대한 기준(0일) 인구통계 데이터

변수	위약 단독	MTZ 단독	위약+Met	MTZ+Met
No.	20	15	19	22
남성(여성)	9 (11)	10 (5)	13 (6)	18 (4)
나이(yr)				
평균±SD	64±8	63±10	61±10	63±9
중앙(범위)	65 (51-76)	65 (32-75)	62 (35-76)	64 (45-76)
체중(kg)				
평균±SD	90.2±17.6	93.0±13.7	90.5±14.9	92.3±15.1
중앙(범위)	95.1 (57.2-123.0)	95.3 (65.6-107.4)	89.9 (69.0-130.0)	89.6 (67.4-124.0)
신장(cm)				
평균±SD	168±10	170±8	174±9	172±7
중앙(범위)	169 (145-185)	170 (158-182)	173 (158-195)	171 (155-184)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
평균±SD	31.8±3.9	32.3±4.9	30.0±4.4	31.4±5.1
중앙(범위)	32.0 (23.8-38.1)	32.3 (25.3-39.5)	29.4 (23.3-38.4)	29.9 (24.1-39.7)
허리(cm)				
평균±SD	105±13	107±11	102±10	107±12
중앙(범위)	105 (79-125)	109 (90-127)	101 (81-122)	102 (90-131)
메트포민(mg/day)				
평균±SD	--	--	1387±642	1545±999
중앙(범위)	--	--	1000 (500-3000)	1250 (500-4500)
HbA <sub>1c</sub> (%)				
평균±SD	7.2±0.6	7.1±1.0	7.6±0.5 <sup>b</sup>	7.2±0.4
중앙(범위)	7.15 (6.4 <sup>c</sup> -8.3)	6.7 (6.2 <sup>c</sup> -10.1 <sup>d</sup> )	7.7 (6.7-8.4)	7.1 (6.6-8.0)

[0074] 무작위화 전 선별 방문에서 <sup>a</sup>n = 38. <sup>b</sup>n = 18. <sup>c</sup>HbA<sub>1c</sub> = 6.5%. 무작위화 전 선별 방문에서 <sup>d</sup>HbA<sub>1c</sub> = 8.4%. MTZ = 메타졸아마이드; Met = 메트포민.

표 2

[0075]

기준(0일)으로부터 24주까지 HbA<sub>1c</sub>, 체중(BW) 및 체질량 지수(BMI) 및 이런 변수의 변화( $\Delta$ HbA<sub>1c</sub>,  $\Delta$ BW,  $\Delta$ BMI)

변수	위약 단독	MTZ 단독	위약+Met	MTZ+Met
<b>HbA<sub>1c</sub> 0일 (%)</b>				
n	20	15	18	22
평균±SD	7.16±0.56	7.09±0.99	7.58±0.53	7.16±0.38
중앙(범위)	7.15 (6.4, 8.3)	6.7 (6.2, 10.1)	7.70 (6.7, 8.4)	7.1 (6.6, 8.0)
<b>HbA<sub>1c</sub> 24주</b>				
n	20	13	16	20
평균±SD	7.31±1.61	6.88±0.63	7.50±0.84	6.91±0.61
중앙(범위)	7.0 (6.2, 13.5)	7.0 (6.1, 8.0)	7.3 (6.6, 9.8)	7.0 (5.6, 8.2)
<b><math>\Delta</math>HbA<sub>1c</sub> 24주</b>				
n	20	13	16	20
평균±SD	+0.16±1.31	-0.26±0.72	-0.04±0.71	-0.25±0.67
중앙(범위)	-0.15 (-1.0, +5.2)	-0.3 (-2.1, +0.8)	-0.2 (-0.9, +1.4)	-0.15 (-1.6, +0.8)
MTZ-위약		-0.1		-0.21
<b>BW 기준 (kg)</b>				
n	20	15	19	22
평균±SD	90.2±17.6	93.0±13.7	90.5±14.9	92.3±15.1
중앙(범위)	95.1 (57.2, 123.0)	95.3 (65.6, 107.4)	89.9 (69.0, 130.0)	89.6 (67.4, 124.0)
<b>BW 24주</b>				
N	20	15	18	21
평균±SD	87.1±16.7	90.7±14.0	90.3±15.9	89.0±14.3
중앙(범위)	88.7 (57.2, 122.1)	95.3 (63.3, 106.0)	87.6 (68.5, 133.6)	87.2 (64.8, 127.0)
<b><math>\Delta</math>BW 24주</b>				
N	20	15	18	21
평균±SD	-3.1±3.1	-2.3±2.4	-0.3±1.7	-2.2±3.6*
중앙(범위)	-2.65 (-10.3, +0.4)	-1.8 (-9.8, +1.3)	-0.5 (-2.8, +3.9)	-2.0 (-15.3, +3.0)
MTZ-위약		+0.8		-1.9
<b>BMI 0일 (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
n	20	15	19	22
평균±SD	31.8±3.9	32.3±4.9	30.0±4.4	31.4±5.1
중앙(범위)	32.0 (23.8-38.1)	32.3 (25.3-39.5)	29.4 (23.3-38.4)	29.9 (24.1-39.7)
<b>BMI 24주</b>				
n	20	15	18	21
평균±SD	30.6±3.6	31.5±5.1	29.7±4.7	30.3±4.8
중앙(범위)	30.85 (23.8-35.7)	32.0 (24.7-39.0)	29.1 (23.6-39.5)	29.8 (23.0-39.7)
<b><math>\Delta</math>BMI 24주</b>				
n	20	15	18	21
평균±SD	-1.17±1.12	-0.77±0.79	-0.06±0.58	-0.78±1.21*
중앙(범위)	-1.00 (-3.50, 0.00)	-0.6 (-3.1, +0.5)	-0.2 (-0.8, +1.5)	-0.6 (-5.1, -0.9)
MTZ-위약		+0.4		-0.72

[0076]

\*p<0.05 vs. 위약 + MET(언페어드 2-사이드 t-테스트(unpaired 2-sided t-test)). MTZ = 메타졸라마이드; Met = 메트포민.

도면

도면1

