

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-532383

(P2010-532383A)

(43) 公表日 平成22年10月7日 (2010.10.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/549 (2006.01)	A 6 1 K 31/549	4 C 0 3 6
C 0 7 D 285/24 (2006.01)	C 0 7 D 285/24	4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 182 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-515241 (P2010-515241)	(71) 出願人	508198465 エッセンシャルス, インク. アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92 011, カールスバッド, スイート 10 8, パロマーエアポートロード 2011
(86) (22) 出願日	平成20年7月1日 (2008.7.1)	(74) 代理人	100096024 弁理士 柏原 三枝子
(85) 翻訳文提出日	平成22年3月3日 (2010.3.3)	(74) 代理人	100125520 弁理士 高橋 剛一
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/068936	(74) 代理人	100155310 弁理士 柴田 雅仁
(87) 国際公開番号	W02009/006483	(72) 発明者	コーウェン, ネイル, エム. アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92 011, カールズバッド, スイート 10 8, パロマーエアポートロード 2011
(87) 国際公開日	平成21年1月8日 (2009.1.8)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	60/947, 628		
(32) 優先日	平成19年7月2日 (2007.7.2)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/949, 207		
(32) 優先日	平成19年7月11日 (2007.7.11)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/950, 854		
(32) 優先日	平成19年7月19日 (2007.7.19)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 カリウム ATP チャンネル開口薬の塩およびその使用

(57) 【要約】

K_{ATP} チャンネルが関与する疾病又は異常の治療において、新規な薬力学的、薬物動態学的、治療的、生理的、代謝的、及び組成的な結果を達成する、ジアゾキシドなどの K_{ATP} チャンネル開口薬の特定の塩の被験者への即時投与又は長期投与が提供される。これらの結果を達成し、治療される個体における有害作用の発生率を下げる塩の医薬製剤、投与及び投薬の方法も提供される。それらの塩と他の薬剤を同時投与して、ヒト及び動物の疾病を治療する方法もさらに提供される。

【選択図】 図 1

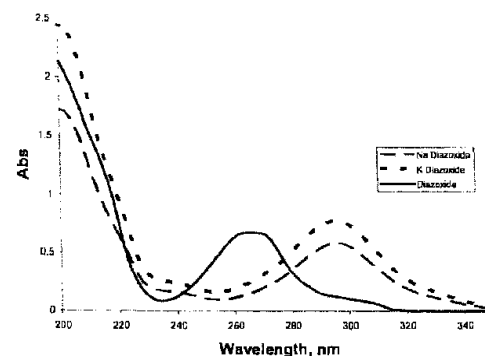


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 被験者の血液中の異常に高い総コレステロールレベルを低下させる、(b) 被験者の血液中の異常に高い LDL コレステロールレベルを低下させる、(c) 被験者の血液中の異常に高い VLDL コレステロールレベルを低下させる、(d) 被験者の血液中の異常に高い非 HDL コレステロールレベルを低下させる、(e) 被験者の血液中の異常に高いトリグリセリドレベルを低下させる、かつ／又は (f) 被験者の血液中の異常に低い HDL コレステロールレベルを上昇させることによる、脂質異常症を治療する方法であって、以下からなる群から選択される製剤の治療上有効な量を前記被験者に投与する工程を含む方法；

i) 式 I、式 I I、式 I I I 及び式 I V、式 V、式 V I、式 V I I 及び式 V I I I からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬を含む製剤；

i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 I、式 I I、式 I I I 及び式 I V からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；

i i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I 及び式 V I I I からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに

i v) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I 及び式 V I I I からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも 1 つの置換基がアミノ基を含む製剤。

【請求項 2】

前記被験者が非アルコール性脂肪性肝炎を患っている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記被験者が膵炎になるリスクを持つ、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記被験者が、メタボリックシンドロームを患っているか、メタボリックシンドロームになるリスクを持つ、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記被験者が肥満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記被験者の血中の総コレステロールレベルが低下する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記製剤が 24 時間あたり 1 回投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記製剤が 24 時間あたり 2 回投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 K_{ATP} チャネル開口薬がジアゾキシドコリンである、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記製剤が、式 I、式 I I、式 I I I 及び式 I V、式 V、式 V I、式 V I I 及び式 V I I I からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬以外の薬剤をさらに含み、前記の他の薬剤が、(a) 被験者の血液中の異常に高い総コレステロールレベルを低下させる、(b) 被験者の血液中の異常に高い LDL コレステロールレベルを低下させる、(c) 被験者の血液中の異常に高い VLDL コレステロールレベルを低下させる、(d) 被験者の血液中の異常に高い非 HDL コレステロールレベルを低下させる、(e) 被験者の血液中の異常に高いトリグリセリドレベルを低下させる、かつ／又は (f) 被験者の血液中の異常に低い HDL コレステロールレベルを上昇させることに有効である、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記被験者が、式 I、式 I I、式 I I I 及び式 I V、式 V、式 V I、式 V I I 及び式 V

ⅠⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬以外の薬剤を同時投与され、前記の他の薬剤が、(a)被験者の血液中の異常に高い総コレステロールレベルを低下させる、(b)被験者の血液中の異常に高いLDLコレステロールレベルを低下させる、(c)被験者の血液中の異常に高いVLDLコレステロールレベルを低下させる、(d)被験者の血液中の異常に高い非HDLコレステロールレベルを低下させる、(e)被験者の血液中の異常に高いトリグリセリドレベルを低下させる、かつ／又は(f)被験者の血液中の異常に低いHDLコレステロールレベルを上昇させることに有効である、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

上昇したレベルの循環トリグリセリドを持つ被験者の循環トリグリセリドのレベルを下げる方法であって、前記被験者に、治療上有効な量の、以下からなる群から選択される製剤を投与する工程を含む方法：

i) 式Ⅰ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ及び式ⅠⅤ、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ及び式ⅤⅠⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬を含む製剤；

ii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅰ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ及び式ⅠⅤからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；

iii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ及び式ⅤⅠⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに

iv) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ及び式ⅤⅠⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む製剤。

【請求項13】

前記製剤が、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤をさらに含む、請求項11に記載の方法。

【請求項14】

前記HMG-CoAリダクターゼ阻害剤がスタチンである、請求項12に記載の方法。

【請求項15】

前記製剤がフィブラートをさらに含む、請求項12に記載の方法。

【請求項16】

前記製剤がナイアシンをさらに含む、請求項12に記載の方法。

【請求項17】

前記製剤がPPARデルタ作用剤又は調節剤をさらに含む、請求項12に記載の方法。

【請求項18】

前記製剤が甲状腺受容体活性剤をさらに含む、請求項12に記載の方法。

【請求項19】

前記製剤がMTP阻害剤をさらに含む、請求項12に記載の方法。

【請求項20】

前記製剤がスクアレンシンターゼ阻害剤をさらに含む、請求項12に記載の方法。

【請求項21】

前記 K_{ATP} チャネル開口薬がジアゾキシドコリンである、請求項12～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

前記被験者が、高コレステロール血症、複合型高脂血症、内因性高脂血症、及び高トリグリセリド血症からなる群から選択される異常と診断されている、請求項12～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

前記被験者が、高い循環総コレステロールを有する、請求項12～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

10

20

30

40

50

前記被験者が、高い循環LDLコレステロールを有する、請求項12～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

前記被験者が、正常な循環総コレステロールを有する、請求項12～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

前記被験者が、正常な循環LDLコレステロールを有する、請求項12～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

前記患者が、低い循環HDLコレステロールを有する、請求項12に記載の方法。

10

【請求項28】

前記患者が、正常な循環HDLコレステロールを有する、請求項12に記載の方法。

【請求項29】

製剤の反復投与が、数日の期間にわたって与えられ、前記数日の期間中の前記被験者のカロリー摂取が、前記投与の開始前と実質的に同じである、請求項1～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

1型糖尿病を患っている被験者の(a)インスリン投薬の低減、(b)血糖コントロールの増大、又は(c)残存インスリン分泌の喪失の遅延の方法であって、

前記被験者に、治療上有効な量の、以下からなる群から選択される製剤を投与する工程を含む方法：

20

i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式I、式II、式III及び式IVからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；

ii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式VI、式VII及び式VIIIからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに

iii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式VI、式VII及び式VIIIからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む製剤。

【請求項31】

30

前記製剤が24時間あたり1回投与される、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

前記 K_{ATP} チャネル開口薬がジアゾキシドコリンである、請求項30又は31に記載の方法。

【請求項33】

2型糖尿病を患っている被験者を治療する方法であって、治療上有効な量の製剤及びインスリン分泌を刺激する、又は短時間作用型抗糖尿病薬である抗糖尿病薬を前記被験者に同時投与する工程を含み、前記製剤が以下からなる群から選択される方法：

i) 式I、式II、式III及び式IV、式V、式VI、式VII及びVIIIからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬を含む製剤；

40

ii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式I、式II、式III及び式IVからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；

iii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式VI、式VII及び式VIIIからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに

iv) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式VI、式VII及び式VIIIからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む製剤。

【請求項34】

前記製剤が24時間あたり1回投与される、請求項33に記載の方法。

50

【請求項 35】

前記製剤及び短時間作用型抗糖尿病薬が、別々に、連続に、又は同時に同時投与される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 36】

前記抗糖尿病薬が、DPP-IV 阻害剤、PPAR 作用剤又は部分作用剤、GLP-1 アナログ又はミメティック、チアゾリジンジオン、ジサッカリダーゼ阻害剤、フルクトース-1、6-ビスホスファターゼ阻害剤、及びスルホニルウレア受容体拮抗剤からなる群から選択される 1 種以上の薬剤である、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 37】

前記スルホニルウレア受容体拮抗剤がメグリチニドである、請求項 36 に記載の方法。

10

【請求項 38】

前記メグリチニドが、レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド、及びこれらの薬剤的に許容できる塩からなる群から選択される 1 種以上の薬剤である、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記 DPP-IV 阻害剤が、シタグリプチン、サクサグリプチン、ビルダグリプチン、及びこれらの薬剤的に許容できる塩からなる群から選択される 1 種以上の薬剤である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 40】

前記 GLP-1 アナログ又はミメティックが、エクセナチド、リラグルチド、アルブゴン、エキセンディン-4 アナログ及びコンジュゲート、並びにこれらの薬剤的に許容できる塩及びコンジュゲートからなる群から選択される 1 種以上の薬剤である、請求項 36 に記載の方法。

20

【請求項 41】

前記チアゾリジンジオン又は PPAR 作用剤又は部分作用剤が、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン、テサグリタザール、ムラグリタザール、ネットグリタザール、LY518674、ラグリタザール、シボグリタザール、及びこれらの薬剤的に許容できる塩から選択される 1 種以上の薬剤である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 42】

前記ジサッカリダーゼ阻害剤が、アカルボース、AO-128、及びこれらの薬剤的に許容できる塩からなる群から選択される 1 種以上の薬剤である、請求項 36 に記載の方法。

30

【請求項 43】

前記フルクトース-1、6-ビスホスファターゼ阻害剤が、フェニルホスホネート、ベンズイミダゾール、CS-917、アニリノキナゾリン、ベンゾオキサゾールベンゼンスルホンアミド、及びこれらの薬剤的に許容できる塩からなる群から選択される 1 種以上の薬剤である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 44】

前記製剤が、50 から 450 mg のジアゾキシドコリンを含み、制御放出経口製剤として 24 時間あたり 1 回投与され、前記抗糖尿病薬が、5 から 10 µg のエクセナチドを含む医薬組成物であり、24 時間あたり 2 回食事前に投与される、請求項 36 に記載の方法。

40

【請求項 45】

前記制御放出経口製剤が錠剤であり、エクセナチドが皮下注射により投与される、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

前記製剤が、50 から 500 mg のジアゾキシドコリンを含み、制御放出経口製剤として 24 時間あたり 1 回投与され、前記短時間作用型抗糖尿病薬が、メグリチニドを含む医薬組成物であり、24 時間あたり 3 回食事前に投与される、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 47】

50

前記抗糖尿病薬が、エクセナチド、ナテグリニド、ミチグリニド、レパグリニド、及びその薬剤的に許容できる塩又はコンジュゲートである、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 48】

前記 K_{ATP} チャネル開口薬がジアゾキシドコリンである、請求項 33～47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

前記 K_{ATP} チャネル開口薬が就寝時刻に投与される、請求項 33～47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

多嚢胞性卵巣症候群を治療する方法であって、治療上有効な量の、以下からなる群から選択される製剤を前記被験者に投与する工程を含む方法：

i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 I、式 II、式 III 及び式 IV からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；

ii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 VI、式 VII 及び式 VIII からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに

iii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 VI、式 VII 及び式 VIII からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも 1 つの置換基がアミノ基を含む製剤。

【請求項 51】

前記治療が、循環アンドロゲンレベルを低下させ、又は正常な排卵周期を回復させる、請求項 50 に記載される方法。

【請求項 52】

前記製剤が 24 時間あたり 1 回投与される、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 53】

前記 K_{ATP} チャネル開口薬がジアゾキシドコリンである、請求項 50～52 に記載の方法。

【請求項 54】

多嚢胞性卵巣症候群を患っている被験者を治療する方法であって、治療上有効な量の製剤並びにアンドロゲン阻害剤、選択的エストロゲン受容体調節剤 (SERM)、又は排卵誘発剤を前記被験者に同時投与する工程を含み、前記製剤が以下からなる群から選択される方法：

i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 I、式 II、式 III 及び式 IV からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；

ii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 VI、式 VII 及び式 VIII からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに

iii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 VI、式 VII 及び式 VIII からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも 1 つの置換基がアミノ基を含む製剤。

【請求項 55】

前記製剤が 24 時間あたり 1 回投与される、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 56】

前記製剤並びにアンドロゲン阻害剤、選択的エストロゲン受容体調節剤 (SERM)、又は排卵誘発剤が、別々に、連続に、又は同時に同時投与される、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 57】

前記 K_{ATP} チャネル開口薬がジアゾキシドコリンである、請求項 54～56 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 58】

多嚢胞性卵巣症候群を患っている被験者を治療する方法であって、治療上有効な量の、以下からなる群：

i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 I、式 I I、式 I I I 及び式 I V からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；

i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I 及び式 V I I I からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに

i i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I 及び式 V I I I からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも 1 つの置換基がアミノ基を含む製剤

10

から選択される製剤を前記被験者に投与する工程を含み、

全製剤が、治療上有効な量の、アンドロゲン阻害剤、選択的エストロゲン受容体調節剤 (SERM)、又は排卵誘発剤をさらに含む方法。

【請求項 59】

前記製剤が 24 時間あたり 1 回投与される、請求項 58 に記載の方法。

【請求項 60】

前記 K_{ATP} チャネル開口薬がジアゾキシドコリンである、請求項 58～59 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 61】

高血圧を患っている被験者を治療する方法であって、治療上有効な量の単一の経口剤を、前記被験者に投与する工程から基本的になり、前記経口剤が、以下からなる群から選択される製剤である方法：

20

i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 I、式 I I、式 I I I 及び式 I V からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；

i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I 及び式 V I I I からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに

i i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I 及び式 V I I I からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも 1 つの置換基がアミノ基を含む製剤。

30

【請求項 62】

前記製剤が 24 時間あたり 1 回投与される、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 63】

前記 K_{ATP} チャネル開口薬がジアゾキシドコリンである、請求項 61 又は 62 に記載の方法。

【請求項 64】

低血糖に関連した自律神経障害を患っている被験者の治療の方法であって、治療上有効な量の、以下からなる群から選択される製剤を、前記被験者に投与する工程を含む方法：

i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 I、式 I I、式 I I I 及び式 I V からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；

40

i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I 及び式 V I I I からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；

i i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I 及び式 V I I I からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも 1 つの置換基がアミノ基を含む製剤；並びに

i v) 7-クロロ-3-メチル-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジンを含む製剤。

【請求項 65】

前記製剤が 24 時間あたり 1 回投与される、請求項 64 に記載の方法。

【請求項 66】

50

前記製剤が24時間あたり2回投与される、請求項64に記載の方法。

【請求項67】

前記被験者が1型糖尿病を患っている、請求項64に記載の方法。

【請求項68】

前記被験者が2型糖尿病を患っている、請求項64に記載の方法。

【請求項69】

前記製剤が、経口又は鼻腔内製剤である、請求項64に記載の方法。

【請求項70】

前記K_{ATP}チャネル開口薬がジアゾキシドコリンである、請求項64～69のいずれか一項に記載の方法。

【請求項71】

ジアゾキシドコリン並びに重量で約1%から約55%のポリエチレンオキシド及びセルロースからなる群から選択されるポリマーを含む製剤。

【請求項72】

前記セルロースが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、及びそれらの2種以上の混合物から選択される、請求項71に記載の製剤。

【請求項73】

前記ポリエチレンオキシドが、PEO N750、PEO 303又はこれらの混合物から選択される、請求項71に記載の製剤。

【請求項74】

K_{ATP}チャネル開口薬の塩を経口投与することから生じる有害作用の発生率を低下させる方法であって、以下からなる群から選択される、経口摂取される製剤：

i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式I、式II、式III及び式IVからなる群から選択されるK_{ATP}チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；

ii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式VI、式VII及び式VIIIからなる群から選択されるK_{ATP}チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに

iii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式VI、式VII及び式VIIIからなる群から選択されるK_{ATP}チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む製剤；並びに

経口摂取されたK_{ATP}チャネル開口薬の塩から生じる有害作用の発生率を低下させるに十分な1種以上の固形食品を含む食事を経口摂取する工程を含む方法。

【請求項75】

前記製剤及び食事が、互いに15分以内にとられる、請求項74に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2007年7月2日出願の米国仮特許出願第60/947,628号、2007年7月11日出願の米国仮特許出願第60/949,207号、2007年7月19日出願の米国仮特許出願第60/950,854号、及び2007年11月7日出願の米国仮特許出願第60/986,251号に基づく優先権を主張するものであり、前記出願のそれぞれの内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、カリウムATP(K_{ATP})チャネル開口薬の塩、そのような塩を調製する方法、及び、種々の疾病及び異常、例えば1型及び2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝炎、肺高血圧症、心筋梗塞及び心筋梗塞後の不整脈、並びに多嚢胞性卵巣症候群などの治療のためのその使用の方法に関する。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0003】

以下の本発明の背景の記載は本発明の理解の助けとして提供され、本発明に対して従来技術を記載又は構成すると認めるものではない。

【0004】

A T P感受性カリウム ($K_{A T P}$) チャネルは、細胞の代謝を電気的活性に結びつけることにより、種々の組織で重要な役割を果たしている。 $K_{A T P}$ チャネルは、2種の無関係なタンパク質が4:4の化学量論で組み合わさっている8量体複合体として同定されてきた。第1は、内向き整流性 K^+ チャネルを形成する、細孔を形成するサブユニット、 $K i r 6 . x$ であり、第2は、スルホニルウレア受容体 ($S U R x$) としても知られる、A B C ($A T P$ 結合カセット) トランスポーターである (*B a b e n k o et al., Annu. Rev. Physiol, 60:667-687 (1998)*)。 $K i r 6 . x$ 細孔形成サブユニットは、多くの種類の $K_{A T P}$ チャネルによく見られ、2つの推定されている膜貫通領域を有し ($T M 1$ 及び $T M 2$ として同定)、それらは細孔ループ ($H 5$) により連結されている。 $S U R$ 受容体を含むサブユニットは、多数の膜貫通ドメイン及び2つのヌクレオチド結合折りたたみを含む。

【0005】

その組織内局在しだいで、 $K_{A T P}$ チャネルは、多数の組み合わせの $S U R$ 及び $K i r$ サブユニットの集合から生じる、異なるアイソフォーム又は亜種で存在する。 $S U R 1$ と $K i r 6 . 2$ サブユニットの組み合わせ ($S U R 1 / K i r 6 . 2$) は、典型的には、脂肪細胞及び膵 β 細胞型 $K_{A T P}$ チャネルを形成し、 $S U R 2 A / K i r 6 . 2$ 及び $S U R 2 B / K i r 6 . 2$ 又は $K i r 6 . 1$ の組み合わせは、典型的には、それぞれ心筋型及び平滑筋型 $K_{A T P}$ チャネルを形成する (*B a b e n k o et al., Annu. Rev. Physiol, 60:667-687 (1998)*)。チャネルが $K i r 2 . x$ サブユニットを含むであろうという証拠もある。この種類のカリウムチャネルは、細胞内 A T P により阻害され、細胞内ヌクレオシドニリン酸により活性化される。そのような $K_{A T P}$ チャネルは、細胞の代謝状態を細胞質膜電位に結びつけ、そのようにして細胞活性の調節に主要な役割を果たしている。最も興奮性の高い細胞では、 $K_{A T P}$ チャネルは、通常の生理学条件下では閉じており、組織が代謝的損傷を受けた場合 (例えば、($A T P : A D P$) 比が低下した時) 開く。これは K^+ の流出及び細胞の過分極化を促進し、それにより電位依存性 $C a^{2+}$ チャネル ($V D C C$) が開くのを防いでいる (*Prog. Res Research, (2001) 31:77-80*)。

【0006】

カリウムチャネル開口薬 ($P C O$ 又は $K C O$; チャネル活性剤又はチャネル作用剤とも呼ばれる) は、細胞内ヌクレオチドによる $K_{A T P}$ チャネルの阻害を拮抗する能力に結びつく明らかな共通ファーマコフォアを持たない構造的に多様な化合物の群である。ジアゾキシドは、膵 β 細胞中の $K_{A T P}$ チャネルを刺激する $P C O$ である (*Trube et al., Pfluegers Arch Eur J Physiol, 407, 493-499 (1986)* を参照されたい)。ピナシジル及びクロマカリムは、筋線維鞘カリウムチャネルを活性化する $P C O$ である (*Escande et al., Biochem Biophys Res Commun, 154, 620-625 (1988)*; *Babenko et al., J Biol Chem, 275 (2), 717-720 (2000)* を参照されたい)。ジアゾキシドへの応答性は、第6から第11の予測された膜貫通領域 ($T M D 6-11$) 及び $S U R 1$ サブユニットの第1ヌクレオチド結合折りたたみ ($N B F 1$) に存在することが示されている。

【0007】

ジアゾキシドは、式7-クロロ-3-メチル-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジン1, 1-ジオキシド (実験式 $C_6 H_7 C l N_2 O_2 S$) を有する非利尿性ベンゾチアジン誘導体であり、2つの異なる疾病適応症の治療のため3種の別な製剤で商品化されている: (1) 高血圧緊急症及び (2) 高インスリン血性低血糖症状態。高血圧緊急症は、

水酸化ナトリウムでpH11.6に調整された、静脈内使用のためのジアゾキシドの水性製剤、Hyperstat IVにより治療される。Hyperstat IVは、悪性の高血圧又はスルホニルウレア過剰摂取を治療するために末梢静脈に急速投与量として投与される。これらの利用において、ジアゾキシドは、血管平滑筋及び膵β細胞中のカリウムチャンネルを開くよう作用し、膜電位を安静時レベルに安定化し、それぞれ血管平滑筋の緩和及びインスリン放出の抑制をもたらす。

【0008】

高インスリン血性低血糖症状態は、幼児、小児、及び成人への投与に有用なジアゾキシドの経口医薬版である、Proglycem（登録商標）により治療される。それは、チョコレートミント味の経口懸濁液として市販されており、7.25%のアルコール、ソルビトール、チョコレートクリーム香料、プロピレングリコール、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ミント香料、安息香酸ナトリウム、メチルパラベン、pH調整用の塩化水素酸、ポロクサマー188、プロピルパラベン及び水を含む。ジアゾキシドは、ラクトース及びステアリン酸マグネシウムを含む50又は100mgのジアゾキシドのカプセルとしても市販されている。これらの使用において、ジアゾキシドは、インスリン分泌細胞中で K_{ATP} チャンネルを活性化させ、それにより分泌過多状態を鈍化する。

【0009】

梗塞後後期の心筋リモデリングは、致死的な不整脈の発生率上昇に関連している。残存した心筋中の活動電位の不均質な延長が主な原因の1つである。筋線維鞘 K_{ATP} 依存性カリウム（ K_{ATP} ）チャンネルは、心筋細胞の電氣的活性を調節する重要な代謝センサーであり、活動電位を大幅に短くすることが可能である。Tavaresらは（Expression and function of ATP -dependent potassium channels in late post-infarction remodeling, J Mol Cell Cardiol 42:1016-1025 (2007)）は、ラットにおける梗塞後後期のリモデリングに対するジアゾキシドの影響を研究した。心筋細胞は、ラットが心不全の兆候を示した冠動脈閉塞の10週後に、ラットの心臓の梗塞境界領域、中隔、及び右心室から得た。コンダクタンスサブユニットのKir6.2ではなくKir6.1の発現及びSUR調節サブユニットの全ての発現は、梗塞境界領域から得た心筋細胞において最大3倍増加した。それに伴い、コントロールの心筋細胞では検出されないジアゾキシドに対する K_{ATP} 電流の顕著な応答があった。活動電位は、シャム（41ms）に対して梗塞境界領域（74ms）から得た心筋細胞で長かった。しかし、ジアゾキシドにより K_{ATP} チャンネルを活性化すると、活動電位期間が42msに短縮した。中隔及び右心室の心筋細胞では、チャンネルサブユニットの発現、活動電位の期間、及びジアゾキシドに対する感受性は、シャムに対してわずかしき増加しなかった。著者らは、ジアゾキシド感受性筋線維鞘 K_{ATP} チャンネルを選択的に活性化する薬剤が、梗塞後心不全における不整脈の予防において考慮されるべきであることを示唆した。

【0010】

Schwartzら（Cardioprotection by multiple preconditioning cycles does not require mitochondrial K_{ATP} channels in pigs, Am J Physiol Heart Circ Physiol 283:H1538-H1544 (2002)）は、ブタの梗塞部サイズに対するジアゾキシドプレコンディショニングの影響を研究した。ジアゾキシドは、左冠動脈前下行枝の30分の完全な閉塞及び3時間の還流を受ける、バルビタールで麻酔をかけ開胸したブタに、3.5mg/kgで、1ml/分で静脈内投与された。コントロールでの30分の虚血後の梗塞部サイズ（危険な部分のパーセンテージ）は、35.1±9.9%（n=7）であった。ジアゾキシドの注入は、梗塞部サイズを著しく限定した（14.6±7.4%、n=7）。類似の結果が、ラット及びウサギモデルにおいても示されている。

【0011】

IVボラスとして、又は経口で投与されたジアゾキシドは、肺高血圧症の治療に使用されてきた。例えば、Chanらは(Reversibility of primary pulmonary hypertension during six years of treatment with oral diazoxide, Br Heart J 57(2):207-209(1987))、肺高血圧症の32才の女性の好結果の治療を報告した。彼女の症状は、経口ジアゾキシドにより完全に消散し、肺動脈圧は6年の期間にわたり正常レベルに低下した。2回の別々な機会にジアゾキシド服用を中断すると、肺高血圧症が再発した。Squarciaら(Primary pulmonary hypertension in childhood: familial aspects), Pediatr Med Chir 3(6):467-472(1981))は、肺高血圧症の実験的治療のために利用可能な代替血管拡張剤の中でも、ジアゾキシドが、頻脈を起こさずに、肺細動脈抵抗だけでなく肺動脈圧も低下させるのでいくつかの利点を有するようであることを示唆した。

10

【0012】

Honeyら(Clinical and hemodynamic effects of diazoxide in primary pulmonary hypertension, Thorax 35(4):269-276(1980))は、原発性肺高血圧症に対する静脈内及び経口ジアゾキシドの効果を研究した。彼らの研究において、ジアゾキシドは、原発性肺高血圧症の9人の患者の肺動脈に注入された。肺動脈圧に著しい変化はなく、2人の患者のみで10mmHg超低下した。肺血管抵抗の低下(4から17ユニット)の結果として、全患者で肺血流が増加した。全身血管抵抗も、予測どおり全患者で低下した。経口ジアゾキシドは、7人の患者に与えられ、そのうち2人が治療を続けた間(1日に400から600mg)持続した臨床効果を示した。5人の患者は、吐き気(nausea)及び吐き気(sickness)のため(2人)、多量の利尿剤を必要とする末梢性浮腫(4人)、糖尿病(3人)、及び体位性低血圧(1人)のため、薬剤に耐えることができなかった。多毛症は、治療を続けた2人の患者において厄介であった。彼らは、原発性肺高血圧症の患者の一部の管理にジアゾキシドが有用であろうが、副作用の頻度によりその使用が制限されると結論づけた。

20

【0013】

ジアゾキシドのいくつかの実験的製剤が、ヒト及び動物で試験されてきた。これらには、薬力学及び薬物動態学的研究で試験された経口溶液及び降圧剤として1960年代初期に開発されたが商品化されなかった錠剤製剤がある(Calesnick et al., J. Pharm. Sci. 54:1277-1280(1965); Reddy et al., AAPS Pharm Sci Tech 4(4):1-98, 9(2003); 米国特許第6,361,795号参照)。

30

【0014】

ジアゾキシドの現行の経口製剤は、8から12時間の間隔で1日に2又は3回服用するように標記されている。ジアゾキシドを服用するほとんどの被験者は、1日に3回服用する。ジアゾキシドの市販製剤及び実験的製剤には、摂取の後の迅速な薬剤放出及びおおよそ2時間での完全な放出という特徴がある。別様に示されていない限り、数値の文脈で使用される「おおよそ」という用語は、述べられた数値±10%を意味する。XRPD研究の2θ角の文脈において、おおよそという用語は、述べられた数値±5%を意味する。

40

【0015】

治療用途のジアゾキシドの現行の経口製剤は、消化不良、吐き気、下痢、体液貯留、浮腫、ナトリウム、塩化物及び尿酸の排出速度の低下、高血糖症、嘔吐、腹痛、腸閉塞、頻脈、動悸、及び頭痛などのある種類の有害な副作用を生み出す(例えば、Proglycem(登録商標)の現行の添付文書を参照)。ジアゾキシドによる経口治療は、治療しないと著しい病的状態及び死亡率につながる重篤な疾病を経験する個体に使用される。経口投与による有害な副作用が許容されるのは、治療の利益が著しいからである。経口ジアゾ

50

キシドの有害な副作用プロファイルは、肥満の被験者の治療においてこの薬剤の有効性を、1日あたり3から8mg/kgの標記範囲内に限定する。

【0016】

糖尿病及び肥満の動物モデル（例えば、肥満及び瘦身のズッカーラット）におけるジアゾキシドの効果が、先に報告されている。例えば、Alemzadeh et al., Endocrinology 133:705-712 (1993); Alemzadeh et al., Metabolism 45:334-341 (1996); Alemzadeh et al., Endocrinology 140:3197-3202 (1999); Stanridge et al., FASEB J 14:455-460 (2000); Alemzadeh et al., Med Sci Monit 10(3): BR53-60 (2004); Alemzadeh et al., Endocrinology 145(12):3476-3484 (2004); Aizawa et al., J of Pharm Exp Ther 275(1): 194-199 (1995);及びSurwit et al., Endocrinology 141:3630-3637 (2000)を参照されたい。

10

【0017】

肥満又は糖尿病のヒトにおけるジアゾキシドの効果が先に報告されている。例えば、Wigand et al., Diabetes 28(4):287-291 (1979), evaluation of diazoxide on insulin receptors; Ratzmann et al., Int J Obesity 7(5):453-458 (1983), glucose tolerance and insulin sensitivity in moderately obese patients; Marugo et al., Boll Spec It Biol Sper 53:1860-1866 (1977), moderate dose diazoxide treatment on weight loss in obese patients; Alemzadeh et al., J Clin Endocr Metab 83:1911-1915 (1998), low dose diazoxide treatment on weight loss in obese hyperinsulinemic patients; Guldstrand et al., Diabetes and Metabolism 28:448-456 (2002), diazoxide in obese type II diabetic patients; Ortqvist et al., Diabetes Care 27(9):2191-2197 (2004), beta-cell function measured by circulating C-peptide in children at clinical onset of type 1 diabetes; Bjork et al., Diabetes Care 21(3):427-430 (1998), effect of diazoxide on residual insulin secretion in adult type I diabetes patients; and Qvigstad et al., Diabetic Medicine 21:73-76 (2004)を参照されたい。

20

30

40

【0018】

脂質レベルに対するカリウムチャネル開口薬の効果が報告されている。Gutmanら(Horm Metab Res 1985 17(10):491-494)は、トリグリセリドが高い動物モデルに対するジアゾキシドの効果を研究した。等カロリーのスクロースリッチ(63%)の食餌(SRD)を摂取する正常なウィスターラットは、耐糖能障害及び血漿(P)並びに心臓(H)及び肝臓(L)組織中で上昇したトリグリセリドレベルを起こすことが報告された。この代謝状態は、インビボ及びインビトロの両方でインスリン過剰症を伴うと報告され、インスリン抵抗性の状態と一致する。Gutmanらは

50

、ジアゾキシド（120mg/kg/日）を食餌とともに（SRD+DZX）22日間投与した。標準的な食餌（STD）又はSTDプラスジアゾキシド（STD+DZX）を摂取するコントロール群も研究に含めた。Gutmanらは、ジアゾキシドが、インスリン過剰症、耐糖能障害及びスクロースリッチの食餌を摂取する動物に存在する血漿、心臓及び肝臓中のトリアシルグリセロールレベルの上昇の発生を予防できることを示唆した。

【0019】

Yokoyamaら（Gen Pharmacol 1998 30（2）：233-237）は、高脂血症のラットにおいて脂質代謝に対するKRN4884の効果を研究した。KRN4884は、新規なピリジンカルボキサミジンタイプのカリウムチャンネル開口薬である。14日間のKRN4884の経口投与（1~10mg/kg/日）が、ブッカーラットの血清トリグリセリドレベルを用量依存的に下げると報告された。血清トリグリセリドの減少は、カイロミクロン及び超低比重リポタンパク中のトリグリセリドの減少と関連づけられた。KRN4884は、ブッカーラットにおいて血清インスリンレベル及びグルコースレベルの変化を全く起こさなかった。KRN4884は、食餌誘発高脂血症ラットにおいて類似のトリグリセリド低下効果を示した。KRN4884の第2の研究において（J Cardiovasc Pharmacol 2000 35（2）：287-293）、これらの著者らは、高血圧、高トリグリセリド血症、高い総コレステロール/HDL（高比重リポタンパク）-コレステロール比、及び高インスリン血症になった高フルクトース食餌ラットを使用し、KRN4884治療が、筋肉内のリポタンパクリパーゼ（LPL）の活性を著しく増大させ、脂肪組織中でLPL活性を増大させる傾向があると報告した。肝性トリグリセリドリパーゼ活性は、KRN4884投与により影響を受けなかった。

【0020】

Matznoら（J Pharmacol Exp Ther 1994 271（3）：1666-71）は、シアノグアニジン誘導体カリウムチャンネル開口薬である、（+）-N-（6-アミノ-3-ピリジル）-N'-[（1S, 2R, 4R）-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-N"-シアノグアニジン塩酸塩（AL0671）の、肥満ブッカーラットの血清脂質及びリポタンパクレベルに与える影響を研究した。AL0671（5mg/kg/日）の連続投与（1又は2週間）が、血清総トリグリセリド、カイロミクロン及び超低比重リポタンパクレベルを著しく低下させながら高比重リポタンパクコレステロールを増加させるが、その一方で低比重リポタンパクレベルは変わらなかったと報告された。AL0671（5mg/kg/日）は、ヘパリン後血漿中のリポタンパクリパーゼ活性を4倍に、肝トリグリセリドリパーゼ活性を3倍増加させるとも報告された。著者らは、AL0671が、そのカリウムチャンネル開口活性によりリポタンパクリパーゼ及び肝トリグリセリドリパーゼ活性の両方を活性化させ、次いで遺伝的に肥満で高脂血症ラットのトリグリセリドに富んだリポタンパクを減少させることを示唆した。

【0021】

Alemzadeh及びTushaus（Med Sci Monit, 2005; 11（12）：BR439-448）は、ブッカー糖尿病肥満（ZDF）ラットにおけるトリグリセリド生合成に与える、8週間のジアゾキシド治療（150mg/kg/日）の影響を研究した。彼らは、ジアゾキシド治療が、アシルCoAオキシダーゼ、ペルオキシソーム増殖因子受容体 α 、及びカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼの発現を変えることなく、ステロール調節因子結合タンパク質-1c、脂肪酸シンターゼ、アセチルCoAカルボキシラーゼ、ホルモン感受性リパーゼ、及びペルオキシソーム増殖因子作用剤受容体 γ の発現を著しく低減したことを報告した。ジアゾキシド治療が、肝トリグリセリド、長鎖アシル-CoA及びコレステロール含量を低下させたことも報告された。

【0022】

米国特許第5, 284, 845号は、正常な空腹時血糖及びインスリンレベルを示し、経口ブドウ糖負荷試験において、グルコースレベルの上昇並びに遅延したインスリンピーク、過大なインスリンピーク及び二次的に上昇したインスリンピークからなる群から選択

される少なくとも1種のインスリンレベルの異常を示す個体において、血糖値及びインスリンレベルを正常化する方法を記載している。この参考文献によると、前記方法は、血糖値及びインスリンレベルを正常化するに有効な量で、各食事前に約0.4から約0.8/kg体重の量でジアゾキシドを投与する工程を含む。

【0023】

米国特許第6,197,765号は、シンドロームX並びにそれから生じる合併症、例えば高脂血症、高血圧、中心性肥満、高インスリン血症及び耐糖能異常などの治療のためのジアゾキシドの投与を記載している。この参考文献によると、ジアゾキシドは、内因性インスリン分泌を消失して膵島機能に干渉し、血糖値の正常化のために外因性インスリン投与に依存する糖尿病患者のものと等しいレベルのインスリン不足及び高血糖値の状態にする。

10

【0024】

米国特許第2,986,573号は、ジアゾキシドの調製及び高血圧の治療のためのその使用を記載している。前記特許は、強塩基と弱酸の塩の調製に関して当分野で周知の方法によりアルカリ金属塩が製造できると主張している。また、ジアゾキシドのナトリウム塩を製造する特殊な方法を強く主張している。この特許は、ジアゾキシドの塩の形成を支持する証拠を全く与えていない。

【0025】

米国特許第5,629,045号は、局所眼科投与のためのジアゾキシドを記載している。

20

【0026】

国際公開第98/10786号は、関連する肥満を含むXシンドロームの治療におけるジアゾキシドの使用を記載している。

【0027】

米国特許公開第2003/0035106号は、脂肪含有食品の消費を減らすための化合物を含むジアゾキシド含有化合物を記載している。

【0028】

米国特許公開第2004/0204472号は、肥満の治療におけるCox-2阻害剤とジアゾキシドの使用を記載している。また、Cox-2阻害剤とジアゾキシドの薬剤的に許容できる塩の使用も記載されており、許容できるカチオンはアルカリ金属及びアルカリ土類金属である。

30

【0029】

米国特許公開第2002/0035106号は、脂肪含有食品の消費を減らすためのK_{ATP}チャネル作用剤の使用を記載している。この出願は、薬剤的に許容できる酸付加塩、薬剤的に許容できる金属塩及び任意にアルキル化されたアンモニウム塩に言及しているが、そのような塩の調製方法を開示も記載もしていない。この特許は、K_{ATP}チャネル作用剤の塩の形成を支持する証拠を全く与えていない。

【0030】

英国特許第GB982072号は、高血圧及び末梢血管障害の治療のためのジアゾキシド及び誘導体の調製及び使用を記載している。この特許は、非毒性のアルカリ金属塩に言及しているが、そのような塩の調製方法を開示も記載もしていない。この特許は、ジアゾキシド又はその誘導体の塩の形成を支持する証拠を全く与えていない。

40

【発明の概要】

【0031】

本発明は、ジアゾキシド及びジアゾキシド誘導体のアルカリ金属塩、第三級アミン塩及びアンモニウム塩を含む製剤の調製及び使用の方法に関する。ジアゾキシド及び誘導体の塩の製造が困難であることが、驚いたことに見いだされた。特に、発明者らは、米国特許第2,986,573号中で主張された方法を利用してジアゾキシド塩の形成を再現することができなかった。文献に報告されていることとは反対に、ジアゾキシド及び誘導体による塩の形成は、溶媒及び対イオンの適切な選択しだいである。

50

【0032】

K_{ATP} チャンネル開口薬の医薬製剤並びに種々の疾病及び異常、例えば1型及び2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）、肺高血圧症、心筋梗塞及び心筋梗塞後の不整脈、及び多嚢胞性卵巣症候群の治療のためのその使用が本明細書に提供される。そのような製剤は、バイオアベイラブルであるという特徴がある。本明細書でのK_{ATP} チャンネル開口薬は、以下の性質を1つ以上有する：（1）SURx/Kir6.2 カリウムチャンネルの開口、前式においてx = 1、2A又は2B、y = 1又は2；（2）K_{ATP} チャンネルのSURxサブユニットへの結合；及び（3）インビボでの化合物の投与後のインスリンのグルコース刺激性放出の阻害。好ましくは、K_{ATP} チャンネル開口薬は、3つの性質全てを持つK_{ATP} チャンネル開口薬である。本明細書に定義されるK_{ATP} チャンネル開口薬は、好ましくは以下に記載される式I～VIIの化合物から調製される塩である。

10

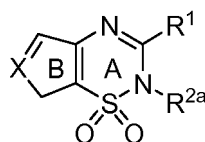
【0033】

他の態様において、本発明はまた、式I～VIIにより定義される化合物の塩を提供する。本明細書に提供される式I～IVの塩には、一価のアルカリ金属塩並びに有機化合物、好ましくはアンモニウム部分を含む有機化合物の一価及び二価の塩がある。式V～VIIの塩もまた、好ましくは一価又は二価の対イオンとともに調製されて本明細書に提供される。

【0034】

式Iにより定義されるK_{ATP} チャンネル開口薬は、以下のもの並びにその塩、プロドラッグ、及び異性体を含む全ての生物学的同等物である：

20



式I

上式において、

30

R¹ は、R¹ が置換低級アルキル又は置換シクロアルキルである場合、該置換基がアミノ基を含まないという条件で、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、及び置換シクロアルキルからなる群から選択され；

R^{2a} は水素であり；

Xは、1、2、又は3原子鎖であり、各原子は、独立に、炭素、硫黄、及び窒素から選択され、鎖の原子が、置換低級アルキル、置換低級アルコキシ又は置換シクロアルキルにより置換されている場合、該置換基がアミノ基を含まないという条件で、各原子は、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、又は置換低級アルコキシにより置換されており；

環Bは、飽和、一価不飽和、多価不飽和、又は芳香族である。

40

【0035】

式Iの特別な実施形態において、Xは、C(R^a)C(R^b)であり、R^a及びR^bは、独立に、水素、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、低級アルコキシ、置換低級アルコキシ、スルホニルなどからなる群から選択される。さらなる実施形態において、R^a及びR^bは、独立に、ヒドロキシル、置換オキシ、置換チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、スルフィニル、スルホニル、置換スルフィニル、置換スルホニルアルキルスルフィニル、アルキルスルホニルなどからなる群から選択される。好ましい実施形態において、環Bはヘテロ原子を全く含まない。

【0036】

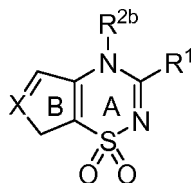
式Iにより定義されるチャンネル開口薬の実施形態の塩は、以下から調製できる：（a）

50

金属水酸化物、好ましくはアルカリ金属水酸化物（例えばNaOH及びKOH）及び（b）有機水酸化物、好ましくは少なくとも1つの第三級アミン又は少なくとも1つの第四級アンモニウムイオンを含む有機化合物（例えば、ジエチルアミノエタノール、トリエチルアミン、ヒドロキシエチルピロリジン、コリン、及びヘキサメチルヘキサメチレンジアンモニウムなど）。

【0037】

式IIにより定義されるK_{ATP}チャネル開口薬は、以下のもの並びにその塩、プロドラッグ、及び異性体を含む全ての生物学的同等物である：



式II

10

上式において、

R¹は、R¹が置換低級アルキル又は置換シクロアルキルである場合、該置換基がアミノ基を含まないという条件で、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、及び置換シクロアルキルからなる群から選択され；

20

R^{2b}は水素であり；

Xは、1、2、又は3原子鎖であり、各原子は、独立に、炭素、硫黄、及び窒素から選択され、鎖の原子が、置換低級アルキル、置換シクロアルキル、又は置換低級アルコキシにより置換されている場合、該置換基がアミノ基を含まないという条件で、各原子は、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、又は置換低級アルコキシにより置換されており；

環Bは、飽和、一価不飽和、多価不飽和、又は芳香族である。

【0038】

式IIの特別な実施形態において、Xは、C(R^a)C(R^b)であり、R^a及びR^bは、独立に、水素、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、低級アルコキシ、置換低級アルコキシ、スルホニルなどからなる群から選択される。さらなる実施形態において、R^a及びR^bは、独立に、ヒドロキシル、置換オキシ、置換チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、スルフィニル、スルホニル、置換スルフィニル、置換スルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ニトロなどからなる群から選択される。好ましい実施形態において、環Bはヘテロ原子を全く含まない。

30

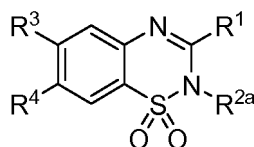
【0039】

式IIにより定義されるチャネル開口薬の実施形態の塩は、以下から調製できる：（a）金属水酸化物、好ましくはアルカリ金属水酸化物（例えばNaOH及びKOH）及び（b）有機水酸化物、好ましくは少なくとも1つの第三級アミン又は少なくとも1つの第四級アンモニウムイオンを含む有機化合物（例えば、ジエチルアミノエタノール、トリエチルアミン、ヒドロキシエチルピロリジン、コリン、及びヘキサメチルヘキサメチレンジアンモニウムなど）。

40

【0040】

式IIIにより定義されるK_{ATP}チャネル開口薬は、以下のもの並びにその塩、プロドラッグ、及び異性体を含む全ての生物学的同等物である：



式 III

上式において、

R¹ は、R¹ が置換低級アルキルである場合、該置換基がアミノ基を含まないという条件で、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、及びシクロアルキルからなる群から選択され；

R^{2a} は水素であり；

R³ は、R³ が置換低級アルキルである場合、該置換基がアミノ基を含まないという条件で、水素、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、及び置換シクロアルキルからなる群から選択され；

R⁴ は、R⁴ が置換低級アルキルである場合、該置換基がアミノ基を含まないという条件で、水素、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、及び置換シクロアルキルからなる群から選択される。

【0041】

式 III の特別な実施形態において、R¹ は低級アルキル（好ましくはエチル又はメチル）であり；R^{2a} は水素であり；R³ 及び R⁴ はそれぞれ独立にハロゲンである。

【0042】

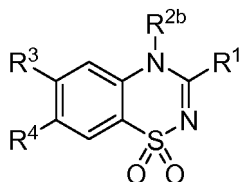
式 III の他の実施形態において、R¹ はメチルであり；R^{2a} は水素であり；R³ は、水素、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、及び置換シクロアルキルからなる群から選択され；R⁴ は塩素である。

【0043】

式 III により定義されるチャネル開口薬の実施形態の塩は、以下から調製できる：（a）金属水酸化物、好ましくはアルカリ金属水酸化物（例えば NaOH 及び KOH）及び（b）有機水酸化物、好ましくは少なくとも 1 つの第三級アミン又は少なくとも 1 つの第四級アンモニウムイオンを含む有機化合物（例えば、ジエチルアミノエタノール、トリエチルアミン、ヒドロキシエチルピロリジン、コリン、及びヘキサメチルヘキサメチレンジアンモニウムなど）。

【0044】

式 IV により定義される K_{ATP} チャネル開口薬は、以下のもの並びにその塩、プロドラッグ、及び異性体を含む全ての生物学的同等物である：



式 IV

上式において、

R¹ は、R¹ が置換低級アルキルである場合、該置換基がアミノ基を含まないという条件で、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、及びシクロアルキルからなる群から選択され；

R^{2b} は水素であり；

10

20

30

40

50

R^3 は、 R^3 が置換低級アルキルである場合、該置換基がアミノ基を含まないという条件で、水素、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、及び置換シクロアルキルからなる群から選択され；

R^4 は、 R^4 が置換低級アルキルである場合、該置換基がアミノ基を含まないという条件で、水素、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、及び置換シクロアルキルからなる群から選択される。

【0045】

式 I V の特別な実施形態において、 R^1 は低級アルキル（好ましくはエチル又はメチル）であり； R^{2b} は水素であり； R^3 及び R^4 はそれぞれ独立にハロゲンである。

【0046】

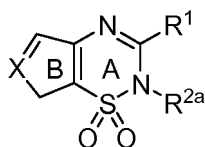
式 I V の他の実施形態において、 R^1 はメチルであり； R^{2b} は水素であり； R^3 は、水素、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、及び置換シクロアルキルからなる群から選択され； R^4 は塩素である。

【0047】

式 I V により定義されるチャネル開口薬の実施形態の塩は、以下から調製できる：（a）金属水酸化物、好ましくはアルカリ金属水酸化物（例えば NaOH 及び KOH）及び（b）有機水酸化物、好ましくは少なくとも 1 つの第三級アミン又は少なくとも 1 つの第四級アンモニウムイオンを含む有機化合物（例えば、ジエチルアミノエタノール、トリエチルアミン、ヒドロキシエチルピロリジン、コリン、及びヘキサメチルヘキサメチレンジアンモニウムなど）。

【0048】

式 V により定義される K_{ATP} チャネル開口薬は、以下のもの並びにその塩、プロドラッグ、及び異性体を含む全ての生物学的同等物である：



式 V

上式において、

R^1 は、任意に置換されたアミノ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

R^{2a} は、水素及び低級アルキルからなる群から選択され；

X は、1、2、又は 3 原子鎖であり、各原子は、独立に、炭素、硫黄、及び窒素から選択され、各原子は、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、任意に置換された低級アルキル、任意に置換された低級アルコキシ、任意に置換されたシクロアルキル、又は任意に置換されたアミノにより置換されており；

環 B は、飽和、一価不飽和、多価不飽和、又は芳香族であり；

R^1 又は X の置換基の少なくとも 1 つがアミノ基を含む。

【0049】

式 V の特別な実施形態において、X は、 $C(R^a)C(R^b)$ であり、 R^a 及び R^b は、独立に、水素、ハロゲン、任意に置換された低級アルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された低級アルコキシ、アミノ、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニルなどからなる群から選択される。好ましくは、 R^1 は、アミノ基を含む置換基を少なくとも 1 つ含む。さらなる実施形態において、 R^a 及び R^b は、独立に、ヒドロキシル、置換オキシ、置換チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、スルフィニル

10

20

30

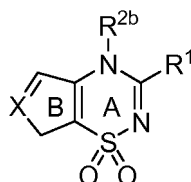
40

50

、スルホニル、置換スルフィニル、置換スルホニル、置換スルホニルアミノ、置換アミノ、置換アミン、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノなどからなる群から選択される。好ましい実施形態において、環 B はヘテロ原子を全く含まない。

【0050】

式 VI により定義される K_{ATP} チャネル開口薬は、以下のもの並びにその塩、プロドラッグ、及び異性体を含む全ての生物学的同等物である：



10

式 VI

上式において、

R^1 は、任意に置換されたアミノ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

20

R^{2b} は、水素及び低級アルキルからなる群から選択され；

X は、1、2、又は3原子鎖であり、各原子は、独立に、炭素、硫黄、及び窒素から選択され、各原子は、任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、任意に置換された低級アルキル、任意に置換された低級アルコキシ、任意に置換されたシクロアルキル、又は任意に置換されたアミノにより置換されており；

環 B は、飽和、一価不飽和、多価不飽和、又は芳香族であり；

R^1 又は X の置換基の少なくとも1つがアミノ基を含む。

【0051】

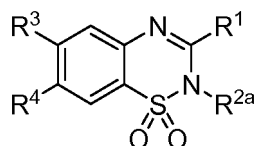
式 VI の特別な実施形態において、X は、 $C(R^a)C(R^b)$ であり、 R^a 及び R^b は、独立に、水素、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、低級アルコキシ、置換低級アルコキシ、アミノ、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニルなどからなる群から選択される。さらなる実施形態において、 R^a 及び R^b は、独立に、ヒドロキシル、置換オキシ、置換チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、スルフィニル、スルホニル、置換スルフィニル、置換スルホニル、置換スルホニルアミノ、置換アミノ、置換アミン、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノなどからなる群から選択される。好ましくは、 R^1 は、アミノ基を含む置換基を少なくとも1つ含む。好ましい実施形態において、環 B はヘテロ原子を全く含まない。

30

【0052】

式 VII により定義される K_{ATP} チャネル開口薬は、以下のもの並びにその塩、プロドラッグ、及び異性体を含む全ての生物学的同等物である：

40



式 VII

50

上式において、

R^1 は、任意に置換されたアミノ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

R^{2a} は、水素、低級アルキル、及び置換低級アルキルからなる群から選択され；

R^3 は、水素、ハロゲン、任意に置換された低級アルキル、任意に置換されたアミノ、任意に置換されたシクロアルキル、及び任意に置換されたアリールからなる群から選択され；

R^4 は、水素、ハロゲン、任意に置換された低級アルキル、任意に置換されたアミノ、任意に置換されたシクロアルキル、及び任意に置換されたアリールからなる群から選択され；

R^1 、 R^3 及び R^4 の少なくとも 1 つは、アミノ基を含む置換基を含む。

10

【0053】

好ましくは、 R^1 は、アミノ基を含む置換基を含む。式 V I I の特別な実施形態において、 R^1 はアミノ置換基を含み、 R^{2a} は水素であり； R^3 及び R^4 はそれぞれ独立にハロゲンである。

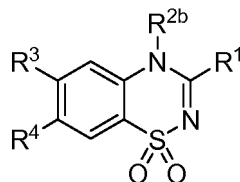
【0054】

式 V I I の他の実施形態において、 R^{2a} は水素であり； R^3 は、水素、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、及び置換シクロアルキルからなる群から選択され； R^4 は塩素である。

20

【0055】

式 V I I I により定義される K_{ATP} チャネル開口薬は、以下のもの並びにその塩、プロドラッグ、及び異性体を含む全ての生物学的同等物である：



30

式 VIII

上式において、

R^1 は、任意に置換されたアミノ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

R^{2b} は、水素、低級アルキル、及び置換低級アルキルからなる群から選択され；

R^3 は、水素、ハロゲン、任意に置換された低級アルキル、任意に置換されたアミノ、任意に置換されたシクロアルキル、及び任意に置換されたアリールからなる群から選択され；

40

R^4 は、水素、ハロゲン、任意に置換された低級アルキル、任意に置換されたアミノ、任意に置換されたシクロアルキル、及び任意に置換されたアリールからなる群から選択され；

R^1 、 R^3 及び R^4 の少なくとも 1 つは、アミノ基を含む置換基を含む。

【0056】

好ましくは、 R^1 は、アミノ基を含む置換基を含む。式 V I I I の特別な実施形態において、 R^{2b} は水素であり； R^3 及び R^4 はそれぞれ独立にハロゲンである。

【0057】

50

式V I I Iの他の実施形態において、 R^{2b} は水素であり； R^3 は、水素、ハロゲン、低級アルキル、任意に置換された低級アルキル、任意に置換されたアミノ、及び任意に置換シクロアルキルからなる群から選択され； R^4 は塩素である。

【0058】

特記しない限り、本願での K_{ATP} チャネル開口薬への言及は、式I～V I I Iにより記載される化合物の1つの塩に基づき、以下の性質の1つ以上、好ましくは3つ全てを有する K_{ATP} チャネル開口薬への言及であると理解されたい：(1) $SURx/Kir6.y$ カリウムチャネルの開口、前式において $x=1, 2$ 又は $2B$ 、 $y=1$ 又は 2 ；(2) K_{ATP} チャネルの $SURx$ サブユニットへの結合；及び(3) インビボでの化合物の投与後のインスリンのグルコース刺激性放出の阻害。そのような K_{ATP} チャネル開口薬は、環B又はその等価物がヘテロ原子を全く含まない、好ましくは式I～V I I I、より好ましくは式I I I～I Vの化合物のいずれかの構造を有する。より好ましくは、前記構造はジアゾキシドである。誘導體、塩、プロドラッグ、又は異性体などの、式I～V I I Iにより定義される化合物のいずれかの構造変異体又は生物学的同等物も本明細書に企図される。具体的には、カチオンがアルカリ金属或いは第三級アミン又は第四級アンモニウムイオンを含む有機化合物のカチオンから選択される、式I～I Vの化合物の塩。好ましくは、塩がジアゾキシドのアニオン及びナトリウムカチオンを含む場合、前記塩は静脈内使用に好適な形態にはない。他の実施形態において、アニオンが、静脈内使用に好適な溶液中のジアゾキシドである場合、カチオンはナトリウムではない。代わりの実施形態において、静脈内使用に好適な溶液において、カチオンがナトリウムである場合、アニオンはジアゾキシドのアニオンではない。ある実施形態において、塩がジアゾキシドのアニオン及びナトリウムカチオンを含む場合、塩は液体形態にない。より好ましくは、本明細書に企図される K_{ATP} チャネル開口薬は、カチオンが、ナトリウム、カリウム、コリン、又はヘキサメチルヘキサメチレンジアンモニウムから選択される、式I I I及びI Vの化合物の塩である。本明細書に使用されるように企図される他の K_{ATP} チャネル開口薬は、BPDZ 62、BPDZ 73、NN 414、BPDZ 154がある。

【0059】

式V～V I I Iの化合物の少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む、式V～V I I Iの化合物の塩も本明細書に提供される。他の実施形態において、式V～V I I Iの化合物は塩のアニオンを形成し、一価又は二価の金属がカチオンを形成する。他の実施形態において、カチオンは第三級アミノ又は第四級アンモニウム基を含む。

【0060】

K_{ATP} チャネル開口薬によるインスリンのグルコース刺激性放出のインビトロ分析は、De Tullio et al., J. Med. Chem., 46:3342-3353 (2003)により与えられるとおり、ラットの膵島を利用して、又はBjorklund et al., Diabetes, 49:1840-1848 (2000)により提供されたとおりヒトの膵島を利用して測定できる。

【0061】

制御放出医薬製剤など、式I～V I I Iの化合物の塩を含む、 K_{ATP} チャネル開口薬及びその生物学的同等物の製剤が本明細書に提供される。一実施形態において、塩は、経口投与後の制御放出のために処方される。そのような製剤は、10から100mgの、25から100mgの、100から200mgの、200から300mgの、300から500mgの、又は500から2000mgの式I～V I I Iに提供される K_{ATP} チャネル開口薬の塩を、単一の投与用量で含む。ある実施形態において、製剤中に含まれる K_{ATP} チャネル開口薬の用量は、投与されるべき被験者の体重に基づいて決定でき、すなわち、製剤は、被験者の体重kgあたり0.1～20mgの K_{ATP} チャネル開口薬、被験者の体重kgあたり0.1～0.5mgの K_{ATP} チャネル開口薬；被験者の体重kgあたり0.5～1mgの K_{ATP} チャネル開口薬；被験者の体重kgあたり1～2mgの K_{ATP} チャネル開口薬、被験者の体重kgあたり2～5mgの K_{ATP} チャネル開口薬、被験者の体重kgあたり5～10mgの K_{ATP} チャネル開口薬、被験者の体重kgあた

り 10～15 mg の K_{ATP} チャネル開口薬、被験者の体重 kg あたり 15～20 mg の K_{ATP} チャネル開口薬を、単一の投与用量に含むことがある。

【0062】

以下の少なくとも1つにより得られる、式 I～V I I I の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬を含む制御放出医薬製剤も本明細書に提供される：(a) 粉碎、噴霧乾燥、又は他の微粉化技術を含む粒径低下、(b) イオン交換樹脂の使用、(c) 包接錯体、例えばシクロデキストリンの使用、(d) 低粘度ヒプロメロース、低粘度メチルセルロース、又は類似に機能する賦形剤、或いはそれらの組み合わせを含む可溶化剤による K_{ATP} チャネル開口薬の圧縮、(e) 製剤前の K_{ATP} チャネル開口薬と塩との会合、(f) K_{ATP} チャネル開口薬の固体分散物の使用、(g) 自己乳化系の使用、(h) 製剤への1 10

【0063】

胃通過の後まで製剤からの K_{ATP} チャネル活性剤の放出を実質的に阻害する少なくとも1種の成分を含む、式 I～V I I I により定義される化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬を含む、制御放出医薬製剤も本明細書にさらに提供される。本明細書での「実質的に阻害する」は、胃輸送の間の製剤からの薬剤の15%未満の放出、より好ましくは少なくとも10%未満の放出、さらにより好ましくは少なくとも5%未満の放出を意味する。放出は、校正された溶解装置中で標準 USP に基づくインビトロ胃溶解アッセイで測定できる。例えば、米国薬局方、711章(2005)を参照されたい。 20

【0064】

胃通過の後まで製剤からの K_{ATP} チャネル開口薬の放出を実質的に阻害する少なくとも1種の成分を含む、式 I～V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の経口医薬製剤も本明細書にさらに提供される。胃通過の間の薬剤放出の実質的な阻害は、以下からなる群から選択される成分を製剤中に含んで達成される：(a) 錠剤上に圧縮被膜として塗布される pH 感受性ポリマー又はコポリマー、(b) 錠剤上に薄膜として塗布される pH 感受性ポリマー又はコポリマー、(c) カプセル化システムに薄膜として塗布される pH 感受性ポリマー又はコポリマー、(d) カプセル化微小粒子に塗布される pH 感受性ポリマー又はコポリマー、(e) 錠剤上に圧縮被膜として塗布される非水溶性ポリマー又はコポリマー、(f) 錠剤上に薄膜として塗布される非水溶性ポリマー又はコ 30

【0065】

長期間、例えば投与後2～24時間にわたる、又は投与後2～4時間にわたる、又は投与後4～8時間にわたる、又は投与後8～24時間超にわたる、 K_{ATP} チャネル開口薬の持続放出に貢献する少なくとも1種の成分を製剤が含む、式 I～V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の制御放出医薬製剤も本明細書に提供される。これらの製剤は、以下の成分の1つを有するという特徴がある：(a) pH 感受性ポリマー被膜、(b) ヒドロゲル被膜、(c) 被覆されたマトリックスからの薬剤の拡散速度を制御するフィルム被膜、(d) 薬剤放出の速度を制御する腐食性マトリックス、(e) さらにカプセル化又は錠剤中に圧縮できる、薬剤のポリマー被膜ペレット、顆粒、又は微小粒子、(f) 薬剤を含む浸透圧ポンプシステム、(g) 薬剤の圧縮被膜錠剤形態、又は(h) 上記の(a)～(f)の手法のいずれかの組み合わせ。 40

【0066】

本明細書では、腐食性マトリックスは、好適な水性環境への暴露時に、マトリックスからの薬剤の放出を促進する崩壊過程を開始する錠剤製剤のコアである。錠剤からの薬剤の 50

放出速度は、薬剤の溶解度及びマトリックスの崩壊速度の両方により制御される。

【0067】

上記の製剤は、肥満、糖尿病前症、糖尿病、高血圧、うつ病、コレステロール上昇、体液貯留、他の肥満関連併存疾患、虚血及び再灌流損傷、てんかん、認知障害、統合失調症、躁病、他の精神病などからなる群から選択される異常の治療に有用な、(式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬以外の)1種以上の追加の薬剤的に活性な薬剤をさらに含んでよい。

【0068】

肥満、過体重又は肥満になりやすい被験者への投与が、以下の少なくとも1つをもたらす、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の制御放出医薬製剤がさらに提供される：(a)空腹時のインスリン分泌の阻害、(b)刺激によるインスリン分泌の阻害、(c)エネルギー消費の増加、(d)脂質の β 酸化の増加、又は(e)約24時間の過食の阻害。

10

【0069】

肥満、過体重又は肥満になりやすい被験者への投与が、以下の少なくとも1つをもたらす、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の制御放出医薬製剤がさらに提供される：(a)空腹時のインスリン分泌の阻害、(b)グルコース刺激性インスリン分泌の阻害、(c)エネルギー消費の増加、(d)脂質の β 酸化の増加、又は(e)約18時間の過食の阻害。

【0070】

20

肥満、過体重又は肥満になりやすい被験者への投与が、以下の少なくとも1つをもたらす、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の制御放出医薬製剤がさらに提供される：(a)空腹時のインスリン分泌の阻害、(b)グルコース刺激性インスリン分泌の阻害、(c)エネルギー消費の増加、(d)脂質の β 酸化の増加、又は(e)約24時間の過食の阻害。

【0071】

肥満、過体重又は肥満になりやすい被験者への投与が、以下の少なくとも1つをもたらす、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の制御放出医薬製剤がさらに提供される：(a)空腹時のインスリン分泌の阻害、(b)グルコース刺激性インスリン分泌の阻害、(c)エネルギー消費の増加、(d)脂質の β 酸化の増加、又は(e)約18時間の過食の阻害。

30

【0072】

本発明の他の実施形態において、ジアゾキシドコリン及び本明細書に記載される約1%から約55重量%のポリマーを含む製剤が提供される。例えば、ポリマーは、ポリエチレンオキシド及びセルロースからなる群から選択してよい。そのような製剤中での使用に好適なセルロースは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、及びそれらの2種以上の混合物から選択してよい。PEO N750、PEO 303又はそれらの混合物から選択されるものを含む種々のポリエチレンオキシドが製剤に使用できる。

【0073】

40

式I~VIIの化合物の塩のいずれか及びその製剤を使用する方法が本明細書中に提供される。例えば、高血糖を治療する方法であって、その必要のある被験者に、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の制御放出製剤を経口投与する工程を含む方法が本明細書に提供される。

【0074】

肥満、過体重又は肥満になりやすい被験者の肥満関連併存疾患を治療する方法であって、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の固体経口剤形又は式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の制御放出医薬製剤の治療上有効な量を投与する工程を含む方法も、本明細書にさらに提供される。好ましい実施形態において、投与は、24時間あたり2回以下であり、又は24時間あたり1回

50

である。

【0075】

肥満、過体重又は肥満になりやすい被験者において体重減少を達成する方法であって、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の固体経口剤形又は式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の制御放出医薬製剤の治療上有効な量を投与する工程を含む方法も、本明細書にさらに提供される。好ましい実施形態において、投与は、24時間あたり2回以下であり、又は24時間あたり1回である。投与される1日の用量は、好ましくは50から180mgである。ある実施形態において、肥満の被験者は、前記方法が開始する時点で、 30 kg/m^2 を超える、又は 35 kg/m^2 を超える、又は 40 kg/m^2 を超える、又は 50 kg/m^2 を超える、又は 60 kg/m^2 を超えるボディマス指数を有する。

10

【0076】

肥満、過体重又は肥満になりやすい被験者において体重減少を維持する方法であって、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の固体経口剤形又は式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の制御放出医薬製剤の治療上有効な量を投与する工程を含む方法も、さらに提供される。一旦いくらかの体重減少が起こったら、他の選択肢が体重を回復することである場合、肥満の被験者において体重を維持することが好ましい。好ましい実施形態において、投与は、24時間あたり2回以下であり、又は24時間あたり1回である。

【0077】

頭痛、体液貯留、浮腫、高血糖及び頻脈などがあるがこれらに限定されない、ある種類の有害事象を最低限にする K_{ATP} チャネル開口薬の塩で、肥満或いは1型又は2型糖尿病を治療する方法も提供される。前記方法によると、初期の投与量は、平均で分あたり5拍を超えない仰臥位心拍数の増加に次いで忍容並びに定常状態循環 K_{ATP} チャネル開口薬レベルに到達する時までの基準心拍数への回帰を与えるように選択される。この出発投与量は、好ましくは、10から200mgの K_{ATP} チャネル開口薬又はジアゾキシドに比較した相対的なバイオアベイラビリティ及び力価に基づく当量である。好ましくは、 K_{ATP} チャネル開口薬はジアゾキシドである。出発投与量は、数日又は2、3週間毎日患者に与えられる。さらなる実施形態において、前記方法は、仰臥位心拍数が基準に戻った後で、投与される投与量を増加させる工程を含む。初期の増加投与量は、初期の投与量と同じ基準を利用して確立される。初期の増加投与量は、数日又は2、3週間毎日患者に与えられる。投与量の増分は、好ましくは25から150mgの K_{ATP} チャネル開口薬又はジアゾキシドに比較した相対的なバイオアベイラビリティ及び力価に基づく当量である。この投与量増加のさらなるラウンドは、治療上有効な投与量に達するまで続くであろう。別法として、平均の増加が分あたり10拍を超えない立位心拍数を利用してもよい。

20

30

【0078】

低血糖に関連した自律神経障害を患っている1型又は2型糖尿病の被験者を治療する方法であって、 K_{ATP} チャネルとの相互作用により膵 α 細胞からのグルカゴン放出を刺激する、かつ／又は視床下部ニューロンを刺激し、 K_{ATP} チャネルの活性化により、低血糖への反調節ホルモン応答の増大又は回復を生み出す薬剤の投与を含む方法がさらに提供される。好ましい実施形態において、前記薬剤は、以下からなる群から選択される治療上有効な量の製剤である：

40

i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅰ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、及び式ⅠⅤからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；

ii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、及び式ⅤⅠⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに

iii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、及び式ⅤⅠⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、式Ⅴ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む製剤。他の実施形態において、式Ⅴ～

50

V I I I の化合物が塩のアニオンを形成し、一価又は二価の金属がカチオンを形成する。他の実施形態において、カチオンには第三級アミノ又は第四級アンモニウム基がある。

【0079】

過体重、肥満又は肥満になりやすい被験者のエネルギー消費を増加させる方法であって、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬の固体経口剤形又は式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬の制御放出医薬製剤の有効な量を投与する工程を含む方法が、さらに提供される。好ましい実施形態において、投与は、24時間あたり2回以下であり、又は24時間あたり1回である。ある実施形態において、被験者は、前記方法が開始する時点で、 20 kg/m^2 を超える、又は 25 kg/m^2 を超える、又は 30 kg/m^2 を超える、又は 35 kg/m^2 を超える、又は 40 kg/m^2 を超える、又は 50 kg/m^2 を超える、又は 60 kg/m^2 を超えるボディマス指数を有する。

10

【0080】

過体重、肥満又は肥満になりやすい被験者の脂質の β 酸化を増加させる方法であって、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬の固体経口剤形又は式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬の制御放出医薬製剤の有効な量を投与する工程を含む方法が、さらに提供される。好ましい実施形態において、投与は、24時間あたり2回以下であり、又は24時間あたり1回である。ある実施形態において、被験者は、前記方法が開始する時点で、 20 kg/m^2 を超える、又は 25 kg/m^2 を超える、又は 30 kg/m^2 を超える、又は 35 kg/m^2 を超える、又は 40 kg/m^2 を超える、又は 50 kg/m^2 を超える、又は 60 kg/m^2 を超えるボディマス指数を有する。

20

【0081】

過体重、肥満又は肥満になりやすい被験者の内臓脂肪を減らす方法であって、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬の固体経口剤形又は式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬の制御放出医薬製剤の有効な量を投与する工程を含む方法が、さらに提供される。好ましい実施形態において、投与は、24時間あたり2回以下であり、又は24時間あたり1回である。

【0082】

糖尿病前症の被験者の糖尿病への移行を遅延又は予防する方法であって、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬又は式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬の制御放出医薬製剤の有効な量を投与する工程を含む方法が、さらに提供される。好ましい実施形態において、投与は、24時間あたり2回以下であり、又は24時間あたり1回である。

30

【0083】

糖尿病前症の被験者の正常な耐糖能を回復する方法であって、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬又は式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬の制御放出医薬製剤の有効な量を投与する工程を含む方法が、さらに提供される。好ましい実施形態において、投与は、24時間あたり2回以下であり、又は24時間あたり1回である。

40

【0084】

糖尿病の被験者の正常な耐糖能を回復する方法であって、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬又は式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬の制御放出医薬製剤の有効な量を投与する工程を含む方法が、さらに提供される。好ましい実施形態において、投与は、24時間あたり2回以下であり、又は24時間あたり1回である。

【0085】

被験者の糖尿病の進行を遅延又は予防する方法であって、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬又は式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬の制御放出医薬製剤の有効な量を投与する工程を含む方法が、さ

50

らに提供される。好ましい実施形態において、投与は、24時間あたり2回以下であり、又は24時間あたり1回である。

【0086】

被験者への抗精神病薬の投与に関連する体重増加、耐糖能異常、又は脂質異常症を予防又は治療する方法であって、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬又は式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の制御放出医薬製剤の有効な量を同時投与する工程を含む方法が、さらに提供される。好ましい実施形態において、投与は、24時間あたり2回以下であり、又は24時間あたり1回である。

【0087】

プラダー・ウィリー症候群患者、フレリッヒ症候群患者、コーエン症候群患者、サミット症候群患者、アルストレーム症候群患者、ボルジェソン症候群患者、バルデー・ビードル症候群患者の肥満又は過食を治療する方法であって、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬又は式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の制御放出医薬製剤の有効な量を投与する工程を含む方法が、さらに提供される。好ましい実施形態において、投与は、24時間あたり2回以下であり、又は24時間あたり1回である。

【0088】

高リポ蛋白血症I型、II型、III型、又はIV型を患っている患者の肥満又はトリグリセリド増加を治療する方法であって、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬又は式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の制御放出医薬製剤の有効な量を投与する工程を含む方法が、さらに提供される。好ましい実施形態において、投与は、24時間あたり2回以下であり、又は24時間あたり1回である。

【0089】

以下のいずれかにより達成される、被験者の疾病の治療において、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の投与に由来する有害作用の発生率を低下させる方法も提供される：(a)ピーク薬剤レベルに関連する有害副作用の発生率を低下させるために、現行のProglycem（登録商標）経口懸濁液又はカプセル製品に比べ、投与時に C_{max} を低下させる剤形の使用、(b)胃の中での薬剤の放出に関連する有害副作用の発生率を低下させるために、胃通過が完全になるまで放出を遅延する剤形の使用、(c)治療量以下のレベルから投薬を始め、治療量が達成されるまで2から10の段階数で段階的に毎日投与量を増やし、治療の初期に一時的に起こる有害副作用の発生率を低減すること、(d)用量依存的である有害副作用の発生率を低下させるため、最低有効量を利用して望ましい治療効果を得ること、又は(e)1日の中で、食事に対して投与量の投与のタイミングを最適化すること。

【0090】

式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の投与から起こる有害作用の発生率を、前記 K_{ATP} チャネル開口薬の薬物動態のプロファイルに実質的に影響を与えずに低下させる方法であって、固形食を含む食事と組み合わせて前記 K_{ATP} チャネル開口薬を被験者に経口投与する工程を含む方法が、さらに提供される。本明細書では、食事と組み合わせた開口薬の投与は、2つのものが互いに15分以内に摂取されることを意味する。したがって、 K_{ATP} チャネル開口薬の塩を経口投与することから生じる有害作用の発生率を低下させる方法であって、以下からなる群から選択される、経口摂取される製剤：

i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式I、式II、式III、及び式IVからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；

ii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式VI、式VII、及び式VIIIからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに

10

20

30

40

50

i i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式V I、式V I I、及び式V I I I からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む製剤；並びに

経口摂取された K_{ATP} チャネル開口薬の塩から生じる有害作用の発生率を低下させるに十分な1種以上の固形食品を含む食事を経口摂取する工程を含む方法が提供される。好ましい実施形態において、製剤及び食事は、互いに15分以下又は以内にとられる。

【0091】

抗精神病薬により治療されている被験者の体重増加、脂質異常症、又は耐糖能異常を予防する方法であって、式I～V I I Iの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の医薬製剤を投与する工程を含む方法が、さらに提供される。

10

【0092】

抗精神病薬により治療されている被験者の体重増加、脂質異常症、又は耐糖能異常を治療する方法であって、式I～V I I Iの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の医薬製剤を投与する工程を含む方法が、さらに提供される。

【0093】

(a) プラダー・ウィリー症候群、(b) フレーリッヒ症候群、(c) コーエン症候群、(d) サミット症候群、(e) アルストレーム症候群、(f) ボルジェソン症候群、(g) パルデー・ビードル症候群、又は(h) 高リポ蛋白血症I型、I I型、I I I型、及びI V型を含む、肥満、過食、脂質異常症、又はエネルギー消費の低下により特徴づけられる疾病を治療する方法であって、式I～V I I Iの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の医薬製剤を投与する方法も提供される。

20

【0094】

K_{ATP} チャネル開口薬以外の薬剂的に活性な薬剤をさらに含む、式I～V I I Iの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の医薬製剤がさらに提供される。この製剤において、前記の他の薬剂的に活性な薬剤は、肥満、糖尿病前症、糖尿病、高血圧、うつ病、コレステロール上昇、体液貯留、他の肥満関連併存疾患、虚血及び再灌流損傷、てんかん、認知障害、統合失調症、躁病、他の精神病からなる群から選択される異常の治療に有用な薬剤である。

【0095】

本明細書に記載される式I～V I I Iの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬を含む製剤は、向上したコンプライアンス、効力及び安全性を考慮し、他の薬剤との配合剤を考慮する。式I～V I I Iの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬と、相補的な、又は類似の活性又は標的を有する1種以上の追加の薬剂的に活性な薬剤との配合剤が含まれる。式I～V I I Iの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬と組み合わせ、肥満を治療し、又は肥満になりやすい被験者の体重減少を維持できる他の薬剂的に活性な薬剤には、シブトラミン、オルリスタット、フェンテルミン、リモナバン、利尿剤、抗てんかん剤、又は治療効用が体重減少を含む他の薬剂的に活性な薬剤があるが、これらに限定されない。一旦いくらかの体重減少が起こったら、他の選択肢が体重を回復することである場合、肥満の被験者において体重を維持することが好ましい。式I～V I I Iの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬と組み合わせて2型糖尿病又は糖尿病前症を治療できる他の薬剂的に活性な薬剤には、アカルボース、ミグリトール、メトホルミン、レパグリニド、ナテグリニド、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、ラミプリル、メタグリダセン、或いは、作用機序がインスリン分泌の改善ではない、インスリン感受性又はグルコース利用又は血糖コントロールを改善する他の薬剂的に活性な薬剤がある。式I～V I I Iの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬と組み合わせて肥満関連併存疾患を治療できる他の薬剂的に活性な薬剤には、コレステロールを低下させるために使用される活性薬剤、血圧を低下させるのに使用される活性薬剤、 $COX-2$ 阻害剤ではない抗炎症剤、抗うつ剤である薬剤、尿失禁を治療するために使用される薬剤、或いは、通常の体重の被験者と比べて過体重又は肥満の患者において発生率が上昇する疾病、例えば、アテローム性動脈硬化、変形性関節炎、椎間板ヘルニア、膝及び腰の変

30

40

50

形、乳ガン、子宮内膜ガン、子宮頸ガン、結腸ガン、白血病及び前立腺ガン、高脂血症、喘息／反応性気道疾患、胆石、GERD、閉塞性睡眠時無呼吸、肥満低換気症候群、再発性腹部ヘルニア、月経不順及び不妊などがあるが、これらに限定されない疾病を治療するのに通常使用される他の薬剤がある。

【0096】

肥満又は肥満関連併存疾患或いは K_{ATP} チャネルが関与する他の疾病又は異常を治療するための方法であって、治療の必要のある被験者への、有効量の式I～VIIの化合物のいずれか、又は式I～VIIの化合物のいずれかの塩又はその医薬製剤、並びにアンフェタミン又はアンフェタミン混合物、シブトラミン、オルリスタット、リモナバン、CB-1拮抗剤、5HT_{2c}受容体作用剤、常用癲を治療する薬剤、 β アドレナリン受容体作用剤、ACC阻害剤、レプチン、レプチンアナログ、レプチン作用剤、ソマトスタチン作用剤、アディポネクチン作用剤又は分泌促進剤、アミリン、PYY又はPYYアナログ、グレリン拮抗剤、胃腸リパーゼ又は他の消化酵素を阻害する薬剤、デノボ脂質合成阻害剤、食事脂肪の吸収を遮断する薬剤、成長ホルモン又は成長ホルモンアナログ、成長ホルモン分泌促進剤、CCK作用剤、オレイルエタノールアミン受容体作用剤、脂肪酸シターゼ阻害剤、甲状腺受容体作用剤、選択的アンドロゲン受容体調節剤、PPAR作用剤、 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ-2阻害剤、オキシントモジュリン、オレオイルエステロン、NPY₂受容体拮抗剤、NPY₅受容体拮抗剤、NPY作用剤、モノアミン取込み阻害剤、MTP阻害剤、MC₄受容体作用剤、MCH₁受容体拮抗剤、5HT-6拮抗剤、ヒスタミン-3拮抗剤、グリシンアナログ、fgfl阻害剤、DGAT-1阻害剤、カルボキシペプチダーゼ阻害剤、食欲抑制剤、非チアジド系利尿剤、コレステロールを低下させる薬剤、HDLコレステロールを上昇させる薬剤、LDLコレステロールを低下させる薬剤、血圧を低下させる薬剤、抗うつ剤である薬剤、インスリン感受性を高める薬剤、グルコース利用又は取込みを改善する薬剤、抗てんかん剤である薬剤、抗炎症剤である薬剤、食欲抑制剤である薬剤、循環トリグリセリドを低下させる薬剤、過体重又は肥満の個体に体重減少を引き起こすために使用される薬剤、及びそれらの薬剤的に許容できる塩からなる群から選択される薬剤の同時投与により治療する方法も本明細書に提供される。

【0097】

(a) 1型糖尿病の進行の阻害又は予防、(b) インスリン投薬の低減、(c) 血糖コントロールの増大、又は(d) 1型糖尿病を患っている被験者の残存インスリン分泌の喪失の遅延の方法であって、前記被験者に治療上有効な量の式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の製剤を投与する工程を含む方法が本明細書に提供される。例えば、製剤は、i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式I、式II、式III、及び式IVからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；ii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式VI、式VII、及び式VIIIからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びにiii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式VI、式VII、及び式VIIIからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む製剤からなる群から選択できる。前記方法のいくつかの実施形態において、製剤は、24時間あたり1回、2回、又は3回投与できる。ある実施形態において、製剤はジアゾキシドコリンを含む。

【0098】

上述のとおり、本明細書に記載される方法は、1型糖尿病の進行を阻害又は予防するために利用できる。そのようないくつかの方法において、 β 細胞の損失の速度は、本発明の製剤の投与前の被験者と比べ、例えば約5%から約95%低下する。他の場合において、 β 細胞の損失の速度は、本発明の製剤の投与前、又は本明細書に記載される製剤と追加の治療薬（複数可）の組み合わせの投与前の被験者に比べ、少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は

９５％低下する。

【００９９】

本明細書に記載される方法は、上述のとおりインスリン投薬の低減のために利用できる。前記方法のいくつかの場合において、本発明の製剤が投与される前の、又は本明細書に記載される製剤と追加の治療薬（複数可）との組み合わせの投与前の被験者のインスリン投与量に比べ、被験者においてインスリン投薬が、約５％から約９５％低減する。前記方法の他の場合において、インスリン投薬は、少なくとも約５％、１０％、２０％、３０％、又は５０％低減する。

【０１００】

上述のとおり、本明細書に記載される方法は、血糖コントロールの増大のために利用できる。「血糖コントロール」は、自然な生理学的グルコースホメオスタシスを再現する試みを意味する。したがって、血糖コントロールは、本発明の製剤の投与前の被験者に比べ、製剤を投与された被験者において自然な生理学的グルコースホメオスタシスがより頻繁に達成される場合、被験者において増大する。

【０１０１】

本明細書に記載される方法は、残存インスリン分泌の損失の遅延に利用できる。残存インスリン分泌は、１型糖尿病の被験者における保存されたインスリン産生により示されたとおり、膵島β細胞機能の部分的保存を意味する。個体の要求に十分ではないが、残存インスリン分泌は、代謝の制御、低血糖の発現の回避、及び糖尿病合併症に対する保護にとって重要である。１型糖尿病において残存インスリン分泌の維持は非常に望ましい。本明細書では、「残存インスリン分泌」という用語は、１型糖尿病と診断されていない被験者により産生されるレベルの少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、又は６０％である膵島β細胞によるインスリンの産生レベルを意味する。ある場合において、前記方法は、本発明の製剤を投与されていない被験者に比べ、残存インスリン分泌の損失が、少なくとも約３ヶ月、６ヶ月、１２ヶ月、１５ヶ月、１８ヶ月、２１ヶ月、又は最大４８ヶ月遅延することを規定する。

【０１０２】

２型糖尿病を患っている被験者のインスリン感受性を高める方法であって、治療上有効な量の式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の製剤を前記被験者に投与する工程を含む方法が、本明細書にさらに提供される。例えば、製剤は、*i*）塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅰ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、及び式ⅠⅤからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；*ii*）塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、及び式ⅤⅠⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに*iii*）塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、及び式ⅤⅠⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも１つの置換基がアミノ基を含む製剤からなる群から選択できる。前記方法において、製剤の治療上有効な量は、約１５ｍｇ／日から約５００ｍｇ／日であろう。前記方法のいくつかの実施形態において、製剤は、２４時間あたり、１回、２回、又は３回投与してよい。ある実施形態において、製剤はジアゾキシドコリンを含む。

【０１０３】

本明細書に記載される方法は、被験者のインスリン感受性を、例えば約１０％から約９５％以上高めるために利用できる。ある場合において、インスリン感受性は、本発明の製剤の投与前の被験者に比べ、少なくとも約３０％被験者において高められる。他の場合において、インスリン感受性は、本発明の製剤の投与前、又は本明細書に記載される製剤と追加の治療薬（複数可）の組み合わせの投与前の被験者に比べ、少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、７０％、８０％又は９０％高められる。インスリン感受性は、例えば、恒常性モデル評価－インシュリン抵抗性（ $HOMA-IR$ ）指数の低下により示される。

【0104】

2型糖尿病を患っている被験者を治療する方法であって、治療上有効な量の製剤及びインスリン分泌を刺激する、又は短時間作用型抗糖尿病薬である抗糖尿病薬を前記被験者に同時投与する工程を含み、前記製剤が、i) 式I~V I I Iからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬を含む製剤、ii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式I、式I I、式I I I、及び式I Vからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；iii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式V I、式V I I、及び式V I I Iからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びにvi) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式V I、式V I I、及び式V I I Iからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む製剤からなる群から選択される方法が、さらに提供される。上述の方法の関連実施形態において、抗糖尿病薬は、食事依存的にインスリン感受性を刺激し、或いは循環半減期が5時間未満である短時間作用型抗糖尿病薬である。前記方法において、製剤及び抗糖尿病薬は、別々にも、連続しても、同時に同時投与できる。好適な抗糖尿病薬には、エクセナチド、ナテグリニド、ミチグリニド、レパグリニド、DPP-IV阻害剤（例えば、ビルダグリブチン、シタグリブチン、及びサクサグリブチン）、PPAR作用剤又は部分作用剤、GLPアナログ（例えばリラグリチド）又はミメティック（例えば修飾エキセンディン-4アナログ）又は作用剤、チアゾリジンジオン、ジサッカリダーゼ阻害剤、フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ阻害剤、メグリチニドなどのスルホニルウレア受容体拮抗剤及びこれらの薬剂的に許容できる塩があるが、これらに限定されない。

10

20

【0105】

前記方法のいくつかの実施形態において、製剤は、24時間あたり、1回、2回、又は3回投与してよい。ある実施形態において、製剤はジアゾキシドコリンを含む。

【0106】

2型糖尿病を治療するいくつかの実施形態において、抗糖尿病薬は、GLP-1アナログ又はミメティック、及びメグリチニドなどのスルホニルウレア受容体拮抗剤からなる群から選択される1種以上の薬剤でよい。

【0107】

本明細書に記載される方法に使用するために好適なスルホニルウレア受容体拮抗剤には、ナテグリニド、ミチグリニド、レパグリニド及びこれらの薬剂的に許容できる塩からなるが、これらに限定されない群から選択される1種以上の薬剤がある。

30

【0108】

本発明の方法に使用するために好適なDPP-IV阻害剤には、シタグリブチン、サクサグリブチン、ビルダグリブチン、及びこれらの薬剂的に許容できる塩からなるが、これらに限定されない群から選択される1種以上の薬剤がある。

【0109】

本発明の方法に使用できるGLP-1アナログ又ミメティックには、エクセナチド、リラグリチド、アルブゴン、エキセンディン-4アナログ及びコンジュゲート、これらの薬剂的に許容できる塩及びコンジュゲートからなる群から選択される1種以上の薬剤がある。

40

【0110】

本発明の方法に使用するために好適なメグリチニドには、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド、及びこれらの薬剂的に許容できる塩からなるが、これらに限定されない群から選択される1種以上の薬剤がある。

【0111】

同様に、本明細書に記載される方法に使用できる好適なチアゾリジンジオン、PPAR作用剤又は部分作用剤には、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン、テサグリタザール、ムラグリタザール、ネトグリタゾン、LY518674、ラグリタザール

50

、シボグリタザール、及びこれらの薬剂的に許容できる塩があるが、これらに限定されない群から選択される１種以上の薬剤がある。

【０１１２】

本発明の方法に使用するための典型的なジサッカリダーゼ阻害剤には、アカルボース、ＡＯ－１２８、及びこれらの薬剂的に許容できる塩があるが、これらに限定されない群から選択される１種以上の薬剤がある。

【０１１３】

本発明の方法に使用するのに好適なフルクトース－１，６－ビスホスファターゼ阻害剤には、フェニルホスホネート、ベンズイミダゾール、ＣＳ－９１７、アニリノキナゾリン、ベンゾオキサゾール、ベンゼンスルホンアミド、及びこれらの薬剂的に許容できる塩からなるが、これらに限定されない群から選択される１種以上の薬剤がある。

10

【０１１４】

製剤及び抗糖尿病薬は、単一の医薬組成物に合わせることができる。例えば、製剤及び抗糖尿病薬を、５０から５００ｍｇのジアゾキシドコリン及び２０から１００ｍｇのシタグリプチンを含む制御放出医薬組成物に合わせてよい。典型的にはそのような制御放出医薬組成物は２４時間に１回投与されるが、１日に２回又は３回或いは１日おきを含む、他の投与レジメンも企図される。

【０１１５】

本発明の方法に使用される典型的な抗糖尿病薬には、エクセナチド、ナテグリニド、ミチグリニド、レパグリニド、及びこれらの薬剂的に許容できる塩又はコンジュゲートからなる群から選択される１種以上の薬剤がある。

20

【０１１６】

別法として、前記製剤は、５０から４５０ｍｇのジアゾキシドコリンを含み、制御放出経口製剤として２４時間あたり１回投与され、抗糖尿病薬は、５から１０μｇのエクセナチドを含む医薬組成物であり、２４時間あたり２回食事前に投与される。そのような方法において、制御放出経口製剤は錠剤でよく、エクセナチドは皮下注射により投与してよい。

【０１１７】

２型糖尿病を治療する方法のいくつかの実施形態において、製剤は、５０から５００ｍｇのジアゾキシドコリンを含み、制御放出経口製剤として２４時間あたり１回投与され、抗糖尿病薬は、メグリチニドを含む医薬組成物であり、２４時間あたり３回食事前に投与される。

30

【０１１８】

（ａ）被験者の血液中の異常に高い総コレステロールレベルを低下させる、（ｂ）被験者の血液中の異常に高いＬＤＬコレステロールレベルを低下させる、（ｃ）被験者の血液中の異常に高いＶＬＤＬコレステロールレベルを低下させる、（ｄ）被験者の血液中の異常に高い非ＨＤＬコレステロールレベルを低下させる、（ｅ）被験者の血液中の異常に高いトリグリセリドレベルを低下させる、かつ／又は（ｆ）被験者の血液中の異常に低いＨＤＬコレステロールレベルを上昇させることによる、脂質異常症を治療する方法であって、以下からなる群から選択される製剤の治療上有効な量を前記被験者に投与する工程を含む方法が、本明細書に提供される：

40

ｉ）式Ⅰ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ及び式ⅠⅤ、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ及び式ⅤⅠⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬を含む製剤；

ｉｉ）塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅰ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ及び式ⅠⅤからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；

ｉｉｉ）塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ及び式ⅤⅠⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに

ｖｉ）塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ及び式ⅤⅠⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも１つの置換

50

基がアミノ基を含む製剤。本明細書では、循環している種々の特定のコレステロール含有リポタンパク質の減少は、例えば、約1%から約60%、約1%から約30%、約2%から約20%の減少に達する。他の実施形態において、被験者のHDLコレステロールレベルも、例えば、約1%から約60%、約1%から約50%、約2%から約40%上昇する。被験者のトリグリセリドレベルも、本発明の方法により、約5%から約95%、約5%から約90%、約5%から約85%、約10%から約95%、約10%から約90%、又は約10%から約85%低下するであろう。被験者は、膵炎を患っているか、膵炎になるリスクがあるかもしれない。いくつかの実施形態において、製剤は、24時間あたり1回、2回、又は3回投与される。他の実施形態において、製剤はジアゾキシドコリンを含む。

10

【0119】

いくつかの実施形態において、製剤の反復投与は数日にわたり与えられる。そのような場合、その数日の期間中の被験者のカロリー摂取は、製剤の投与前と実質的に同じである。この文脈では、「実質的に」は、15%未満の変化、より好ましくは10%未満の変化、さらにより好ましくは少なくとも5%未満の変化を意味する。最も好ましい実施形態において、被験者のカロリー摂取は、投与前と投与中の数日の期間の間で同じである。

【0120】

多嚢胞性卵巣症候群を患っている被験者の(a)循環アンドロゲンレベルを低下させる、又は(b)正常な排卵周期を回復する方法であって、式I~VIIの化合物の塩から選択されるK_{ATP}チャネル開口薬の製剤の治療上有効な量を前記被験者に投与する工程を含む方法が、本明細書に提供される。例えば、前記製剤は、i)塩を含む製剤であって、前記塩が、式I、式II、式III、及び式IVからなる群から選択されるK_{ATP}チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；ii)塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式VI、式VII、及び式VIIIからなる群から選択されるK_{ATP}チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びにiii)塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式VI、式VII、及び式VIIIからなる群から選択されるK_{ATP}チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む製剤からなる群から選択してよい。前記方法のいくつかの実施形態において、製剤は、24時間あたり1回、2回、又は3回投与してよい。ある実施形態において、製剤はジアゾキシドコリンを含む。

20

30

【0121】

上述のとおり、本明細書に記載される方法は、被験者の循環アンドロゲンレベルを、本発明の製剤の投与前の被験者に比べて、例えば、約5%から約95%低下させることができる。他の場合において、循環アンドロゲンレベルは、本発明の製剤の投与前、又は本明細書に記載される製剤と追加の治療薬(複数可)の組み合わせの投与前の被験者に比べて、少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、又は80%低下する。循環アンドロゲンは、当分野に公知の任意の好適な方法を利用して被験者中で測定できる。

【0122】

本明細書に記載される方法は、被験者の正常な排卵周期を回復するために利用することもできる。排卵は、卵子又は卵が放出される、女性被験者の月経周期中の時間である。女性が最も繁殖力があり、受胎しやすい時期である。排卵は、月経の12又は14日前に起こる。月経周期は、ある周期中で女性が妊娠しなければ、約28日毎に始まる。ある場合において、おおよそ28日の正常な排卵周期が、本発明の製剤の投与前に28日より長い、又は短い周期を経験した被験者において回復する。排卵は、尿検査キット、基礎体温試験、子宮頸管粘膜試験及び血液検査など、利用可能な任意の手段を利用して測定できる。

40

【0123】

多嚢胞性卵巣症候群を患っている被験者を治療する方法であって、治療上有効な量の製剤及び抗アンドロゲン療法を前記被験者に同時投与する工程を含む方法がさらに提供されるが、前記製剤は、i)塩を含む製剤であって、前記塩が、式I、式II、式III、及

50

び式 I V からなる群から選択される $K_{A T P}$ チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤； i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I、及び式 V I I I からなる群から選択される $K_{A T P}$ チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに i i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I、及び式 V I I I からなる群から選択される $K_{A T P}$ チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも 1 つの置換基がアミノ基を含む製剤からなる群から選択される。前記方法において、製剤及び抗アンドロゲン療法は、別々にでも、連続にでも、同時にでも同時投与できる。前記方法のいくつかの実施形態において、製剤は、24 時間あたり 1 回、2 回、又は 3 回投与してよい。ある実施形態において、製剤はジアゾキシドコリンを含む。

10

【0124】

多嚢胞性卵巣症候群を患っている被験者を治療する方法であって、治療上有効な量の製剤及び選択的エストロゲン受容体調節剤 (S E R M) 療法を前記被験者に同時投与する工程を含む方法がさらに提供されるが、前記製剤は、i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 I、式 I I、式 I I I、及び式 I V からなる群から選択される $K_{A T P}$ チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤； i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I、及び式 V I I I からなる群から選択される $K_{A T P}$ チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに i i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I、及び式 V I I I からなる群から選択される $K_{A T P}$ チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも 1 つの置換基がアミノ基を含む製剤からなる群から選択される。前記方法において、製剤及び選択的エストロゲン受容体調節剤 (S E R M) 療法は、別々にでも、連続にでも、同時にでも同時投与できる。前記方法のいくつかの実施形態において、製剤は、24 時間あたり 1 回、2 回、又は 3 回投与してよい。ある実施形態において、製剤はジアゾキシドコリンを含む。前記方法のいくつかの実施形態において、S E R M には、クロミフェン (又はその塩) 或いはオルメロキシフェンがある。

20

【0125】

多嚢胞性卵巣症候群を患っている被験者を治療する方法であって、治療上有効な量の製剤及び排卵誘発療法を前記被験者に同時投与する工程を含む方法がさらに提供されるが、前記製剤は、i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 I、式 I I、式 I I I、及び式 I V からなる群から選択される $K_{A T P}$ チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤； i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I、及び式 V I I I からなる群から選択される $K_{A T P}$ チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに i i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I、及び式 V I I I からなる群から選択される $K_{A T P}$ チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも 1 つの置換基がアミノ基を含む製剤からなる群から選択される。前記方法において、製剤及び排卵誘発療法は、別々にでも、連続にでも、同時にでも同時投与できる。前記方法のいくつかの実施形態において、製剤は、24 時間あたり 1 回、2 回、又は 3 回投与してよい。ある実施形態において、製剤はジアゾキシドコリンを含む。前記方法のいくつかの実施形態において、排卵誘発療法には、卵胞刺激ホルモンがある。

30

40

【0126】

多嚢胞性卵巣症候群を患っている被験者を治療する方法であって、治療上有効な量の製剤及びアロマターゼ阻害剤療法を前記被験者に同時投与する工程を含む方法がさらに提供されるが、前記製剤は、i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 I、式 I I、式 I I I、及び式 I V からなる群から選択される $K_{A T P}$ チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤； i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I、及び式 V I I I からなる群から選択される $K_{A T P}$ チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに i i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I、及び式 V I

50

ⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む製剤からなる群から選択される。前記方法において、製剤及びアロマターゼ阻害剤療法は、別々にでも、連続にでも、同時にでも同時投与できる。前記方法のいくつかの実施形態において、製剤は、24時間あたり1回、2回、又は3回投与してよい。ある実施形態において、製剤はジアゾキシドコリンを含む。前記方法のいくつかの実施形態において、アロマターゼ阻害剤療法には、レトロゾール又はアナストロゾールがある。

【0127】

高血圧を患っている被験者を治療する方法であって、経口剤が、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の製剤である、治療上有効な量の単一の経口剤を、前記被験者に投与する工程を含んでなる方法が、本明細書に提供される。例えば、前記製剤は、i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅰ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、及び式ⅠⅤからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；ii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、及び式ⅤⅠⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びにiii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、及び式ⅤⅠⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む製剤からなる群から選択される。前記方法のいくつかの実施形態において、製剤は、24時間あたり1回、2回、又は3回投与してよい。ある実施形態において、製剤はジアゾキシドコリンを含む。

【0128】

高血圧を患っている被験者を治療する方法であって、 K_{ATP} チャネル開口薬の製剤が式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される治療上有効な量の製剤と経口抗高血圧剤を、前記被験者に同時投与する工程を含んでなる方法が、本明細書に提供される。例えば、前記製剤は、i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅰ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、及び式ⅠⅤからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；ii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、及び式ⅤⅠⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びにiii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、及び式ⅤⅠⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む製剤からなる群から選択される。前記方法のいくつかの実施形態において、製剤は、24時間あたり1回、2回、又は3回投与してよい。ある実施形態において、製剤はジアゾキシドコリンを含む。

【0129】

肺高血圧症を患っている被験者を治療する方法であって、治療上有効な量の以下からなる群から選択される製剤を前記被験者に投与する工程を含む方法が、さらに提供される：

i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅰ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、及び式ⅠⅤからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；

ii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、及び式ⅤⅠⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに

iii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式Ⅴ、式ⅤⅠ、式ⅤⅠⅠ、及び式ⅤⅠⅠⅠからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む製剤。製剤の量は、肺細動脈抵抗及び肺動脈圧を下げるに有効であり、いくつかの実施形態において、肺細動脈抵抗及び肺動脈圧を正常の範囲（収縮期15～30 mmHg、拡張期6～12 mmHg）にするのに有効である。治療は、被験者が肺高血圧症を患っている限り継続してよい。本発明のいくつかの実施形態において、製剤は、24時間あたり1回、2回、又は3回投与してよい。ある実施形態において、製剤は

、例えば制御放出錠剤の形態でジアゾキシドコリンを含む。

【0130】

心筋梗塞後後期の不整脈を予防する治療の方法であって、治療上有効な量の、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬を含む医薬製剤を、最近心筋梗塞を患った被験者に投与する工程を含む方法も本明細書に提供される。例えば、製剤は、

i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 I、式 I I、式 I I I、及び式 I V からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；

i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I、及び式 V I I I からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに

i i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I、及び式 V I I I からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも 1 つの置換基がアミノ基を含む製剤からなる群から選択できる。最近心筋梗塞を患ったとは、心筋梗塞が直近の 48 時間以内に起こったことを意味する。被験者は、最低 1 年間、又は最新のリモデリングの期間が終了するまで治療される。前記方法のいくつかの実施形態において、製剤は、24 時間あたり 1 回、2 回、又は 3 回投与してよい。ある実施形態において、製剤は、例えば制御放出錠剤の形態でジアゾキシドコリンを含む。

【0131】

心筋梗塞の検出の直後に被験者を治療して、梗塞部サイズを制限し不整脈を予防する方法も、本明細書に提供される。前記方法は、治療上有効な量の、以下からなる群から選択される医薬製剤を被験者に投与する工程を含む：

i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 I、式 I I、式 I I I、及び式 I V からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；

i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I、及び式 V I I I からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに

i i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I、及び式 V I I I からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも 1 つの置換基がアミノ基を含む製剤。治療は、梗塞後最低 1 年間、又は最新のリモデリングの期間が終了するまで継続してよい。前記方法のいくつかの実施形態において、製剤は、24 時間あたり 1 回、2 回、又は 3 回投与してよい。ある実施形態において、製剤は、例えば制御放出錠剤の形態でジアゾキシドコリンを含む。本明細書において、心筋梗塞の検出の「直」後の治療開始への言及は、治療が、梗塞の診断後 1 時間以内に、好ましさは劣るが、梗塞の診断後 1 ~ 2 時間以内、2 ~ 3 時間以内、3 ~ 4 時間以内、4 ~ 8 時間以内、及び 8 ~ 24 時間以内に開始することを意味する。

【0132】

心筋梗塞になるリスクのある被験者を治療して、梗塞を予防し、梗塞部サイズを制限し、かつ／又は不整脈を予防する方法も、本明細書に提供される。前記方法は、治療上有効な量の、以下からなる群から選択される医薬製剤を被験者に投与する工程を含む：

i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 I、式 I I、式 I I I、及び式 I V からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；

i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I、及び式 V I I I からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びに

i i i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式 V、式 V I、式 V I I、及び式 V I I I からなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも 1 つの置換基がアミノ基を含む製剤。治療は、被験者が心筋梗塞になるリスクがある限り継続してよい。前記方法のいくつかの実施形態において、製剤は、24 時間あたり 1 回、2 回、又は 3 回投与してよい。ある実施形態において、製剤は、例えば制御放出錠剤の形態でジ

アゾキシドコリンを含む。

【0133】

心筋梗塞（又はその予防）又は不整脈などの心臓疾患の治療に関連する上記の方法において、 K_{ATP} チャネル開口薬（ジアゾキシドなど）の投与は、抗炎症剤としての作用により有益であろう。ジアゾキシドは、抗炎症作用を持つことが知られている（Xu et al., J. Hypertension, 2006 24: 915-922; Wang et al., Shock 2004, 22: 23-28を参照されたい）。

【0134】

低血糖に関連した自律神経障害を患っている被験者の治療の方法であって、治療上有効な量の、式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の製剤を、前記被験者に投与する工程を含む方法も本明細書に提供される。例えば、製剤は、i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式I、式II、式III及び式IVからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；ii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式VI、式VII及び式VIIIからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；iii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式VI、式VII及び式VIIIからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む製剤；並びにvi) 7-クロロ-3-メチル-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジジンを含む製剤からなる群から選択できる。前記方法において、被験者は、1型又は2型糖尿病も患っていることがある。前記方法のいくつかの実施形態において、製剤は、24時間あたり1回、2回、又は3回投与してよい。製剤は、経口製剤でも、鼻腔内製剤でもよい。ある実施形態において、製剤はジアゾキシドコリンを含む。

【0135】

β 細胞休息を、その必要のある被験者に誘発又は増大させる方法であって、治療上有効な量の、式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の製剤を、前記被験者に投与する工程を含む方法。例えば、製剤は、i) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式I、式II、式III及び式IVからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；ii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式VI、式VII及び式VIIIからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びにiii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式VI、式VII及び式VIIIからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む製剤からなる群から選択できる。前記方法のいくつかの実施形態において、製剤は、24時間あたり1回、2回、又は3回投与してよい。ある実施形態において、製剤はジアゾキシドコリンを含む。前記方法において、被験者は、肥満又は過体重でもあるか、或いは2型糖尿病を患っていることもある。

【0136】

図のいずれかに示されているX線粉末回折（XRPD）パターンに例示されるとおり、式I～VIIの化合物の多形態（すなわち「多形体」）も、本明細書に提供される。

【0137】

ジアゾキシド並びにアルカリ金属及び第三級アミン又は第四級アンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む、ジアゾキシドの塩の多形体も提供される。

【0138】

ジアゾキシドコリンを製造する方法であって、溶媒中にジアゾキシドを懸濁してコリン塩と混合する工程、ジアゾキシドコリン塩の形成及び沈殿を起こすに十分な条件下で前記懸濁液に共溶媒を加える工程、及び沈殿を回収しジアゾキシドコリン塩を提供する工程を

含む方法も、本明細書に提供される。

【0139】

肥満の被験者の肥満又は肥満関連併存疾患を治療する方法であって、有効な量の式V～VIIの化合物を、その必要のある被験者に投与する工程を含む方法も、本明細書に提供される。

【0140】

アルツハイマー病（AD）を患っている、又はADになるリスクのある被験者の治療方法であって、治療上有効な量の、本明細書に提供される式I～VIIのいずれかの化合物を含む医薬製剤を被験者に投与する工程を含む方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、前記化合物はジアゾキシドである。ADを患っている、又はADになるリスクのある被験者の治療方法であって、治療上有効な量の、式I～VIIのいずれかの化合物の塩を被験者に投与する工程を含む方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、前記化合物はジアゾキシドの塩である。

10

【0141】

他の実施形態において、本発明は、以下からなる群から選択される塩を含む、有効な量の医薬製剤の投与により、低血糖を治療する方法を提供する：a) 式I、式II、式III、及び式IVからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む塩；b) 式V、式VI、式VII、及び式VIIIからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む塩；並びにc) 式V、式VI、式VII、及び式VIIIからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のカチオンを含み、少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む塩。

20

【0142】

さらなる実施形態において、低血糖は、a) 夜間低血糖、b) インスリン分泌の欠陥が原因の低血糖、c) インスリン分泌腫瘍による、及びd) 薬剤誘発低血糖からなる群から選択される。

【0143】

伴侶動物の肥満或いは1型又は2型糖尿病を治療する方法が本明細書に提供される。前記方法は、治療上有効な量の、以下からなる群から選択される製剤を、前記動物に投与する工程を含む：i) 式I、式II、式III及び式IV、式V、式VI、式VII及び式VIIIからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬を含む製剤；ii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式I、式II、式III及び式IVからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオン並びにアルカリ金属及び第三級アミン又はアンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む製剤；iii) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式VI、式VII及び式VIIIからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含む製剤；並びにiv) 塩を含む製剤であって、前記塩が、式V、式VI、式VII及び式VIIIからなる群から選択される K_{ATP} チャネル開口薬のアニオンを含み、少なくとも1つの置換基がアミノ基を含む製剤。典型的には、前記動物は、ネコ、イヌ、又はウマである。製剤は、経口投与に好適であり、例えば制御放出錠剤又はカプセルでよく、或いは咀嚼製剤でよい。別法として、製剤は、動物用の食事に入れることのできる顆粒状制御放出製剤、例えばパウダーでもよい。いくつかの実施形態において、製剤は、24時間あたり、1回又は2回投与される。ある実施形態において、製剤はジアゾキシドコリンを含む。

30

40

【0144】

本発明の文脈において、「治療上有効な」又は「有効な量」という用語は、物質又は物質の量が、疾病又は医学的状态の1つ以上の症状を予防、緩和、又は改善し、かつ／又は治療される被験者の生存を長くするのに有効であることを示す。

【0145】

「薬剤的に許容できる」という用語は、適度に慎重な医師が、治療される疾病又は異常及びそれぞれの投与経路を考慮して、患者への物質の投与を避けるであろう性質を、同定

50

される物質が持っていないことを示す。例えば、そのような物質が、例えば注射用に、基本的に滅菌されていることが通常求められる。

【0146】

本明細書では、「組成物」という用語は、少なくとも1種の薬剤的に活性な化合物及び少なくとも1種の薬剤的に許容できるキャリア又は賦形剤を含む、意図される動物被験者に治療目的で投与するのに好適な製剤を意味する。本明細書での他の用語は以下に定義される。

【0147】

脂肪細胞：脂肪の合成及び貯蔵用に分化した動物の結合組織細胞。

【0148】

作用剤：自然に存在する物質により通常刺激される細胞受容体に親和性を持ち、生理活性を刺激し、生化学的応答を誘起する化学物質。受容体の作用剤は、受容体の活性剤と考えられる。

【0149】

約：本明細書では、定量的な表現においてプラス又はマイナス10%を意味する。

【0150】

脂肪組織：主に脂肪細胞で構成されている組織。

【0151】

青年：10から19才の人。

【0152】

アディポネクチン：脂質及びグルコースの代謝を調節する、脂肪細胞により専ら産生・分泌されるタンパク質ホルモン。アディポネクチンは、インスリンへの体の応答に影響を与える。アディポネクチンは、血管壁に沿った細胞に対して抗炎症作用も持つ。

【0153】

アルカリ金属：周期表のI族に含まれる元素を意味し、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム及びフランシウムがある。

【0154】

特定の医薬組成物の投与による、特定の障害の症状の改善：永久であろうと、一時的であろうと、永続的であろうと、一過性であろうと、組成物の投与に帰せられる、又は組成物の投与に関連する減少である。

【0155】

アナログ：他のものに構造が似ているが、少なくとも1原子異なる化合物。

【0156】

拮抗剤：受容体の作用剤と比較した場合、生体応答を惹起せずに細胞受容体に結合する薬剤として、他のものの作用を無効にする傾向のある物質。

【0157】

抗アンドロゲン療法：男性ホルモン、例えばテストステロンの産生を遮断し、又はその作用に干渉する薬剤を利用する療法。本明細書に記載される方法での使用に好適な抗アンドロゲン療法には、プロゲスチン、シプロテロン、エチニルエストラジオール、シプロテロン、及びアンドロゲン受容体タンパク質阻害剤があるが、これらに限定されない。

【0158】

動脈硬化プラーク：アテローム性動脈硬化の影響による、血管内のコレステロール及び脂肪性物質の蓄積。

【0159】

肥満外科手術：肥満及び類似の疾病の管理又は治療の助けになるよう設計された、ある種類の外科手技。

【0160】

β 細胞休息： β 細胞を、インスリンの分泌抑制により代謝ストレスが低減した状態に一時的にすること。

【0161】

10

20

30

40

50

バイラミネート：2つの異なる材料の積層からなる医薬剤形の成分。

【0162】

バイオアベイラビリティ：医薬製品から放出され、薬物作用の意図される部位において体内で利用可能になる治療上活性な物質の量又は程度を意味する。放出される薬剤の量又は程度は、薬物血中又は血漿濃度－時間曲線下面積（AUC）及び薬物の最高血中又は血漿濃度（ C_{max} ）などの、薬物動態学的パラメータにより確認することができる。

【0163】

生物学的同等物：同じ活性物質の2つの製剤は、類似の条件下で同じモル投与量で投与された場合、活性物質が薬物作用の部位において利用可能になる速度及び程度において有意な違いがない場合に生物学的に同等である。この定義における「製剤」は、活性物質の遊離塩又は活性物質の種々の塩を含む。生物学的同等性は、いくつかのインビボ及びインビトロ法によっても示すことができる。これらの方法は、好ましさの降順で、薬物動態学、薬力学、臨床及びインビトロ研究がある。特に、生物学的同等性は、統計基準を利用して、薬物血中又は血漿濃度－時間曲線下面積（AUC）及び薬物の最高血中又は血漿濃度（ C_{max} ）などの、薬物動態学的測定値を利用して示される。

【0164】

カンナビノイド受容体：食品摂取及びタバコ依存性に関連する内在性カンナビノイド（EC）系中の受容体。カンナビノイド受容体の遮断は、タバコへの依存及び食品の切望を低下させることがある。

【0165】

カプセル：ソフトゲル、カプレット、又は当分野の医師に公知の他のカプセル化剤形、或いはその部分を意味する。ソフトゲルは、Soft Gel Associationにより採用された許容される術語に合わせて、ソフトゼラチンカプセルを意味する。ソフトゲルは、溶液、懸濁液、又は半固形ペーストを収容する、一体型の密封されたソフトゼラチン（又は他の皮膜形成性材料）シェルである。

【0166】

組み合わせ：2つ以上の物品の任意の結合を意味する。組み合わせは、2つの組成物又は2つの集団など、2つ以上の別な物品でよい。2つ以上の物品の単一の混合物などの混合物でも、その変形体でもよい。

【0167】

複合型高脂血症：HDLコレステロールの減少を伴うことが多い、LDLコレステロール及びトリグリセリド濃度の上昇により特徴づけられる、一般に存在する形態の高コレステロール血症（上昇したコレステロールレベル）を意味する。

【0168】

伴侶動物：ネコ及びイヌ及びウマを含む、家庭用ペットなどの、人間に仲間づきあいを与える目的で飼われる動物。

【0169】

圧縮錠剤：ダイス中のある体積の錠剤マトリックスに圧力を加えて形成される錠剤。

【0170】

圧縮被膜錠剤：医薬活性成分を含む圧縮コアに、圧縮により被膜を加えることにより形成される錠剤。本明細書では、「錠剤」という用語は、他に特記されない限り、圧縮錠剤と同じ意味を持つものとする。

【0171】

誘導体：修飾又は置換により他の物質から誘導される化学物質。

【0172】

1日用量：単一の投与量としてであろうと、複数の投与量であろうと、24時間にとられる薬剤の総量。

【0173】

DPP-IV阻害剤：DPP-IVとしても知られる酵素ジペチジルペプチダーゼ-IVを阻害する、1種の抗糖尿病薬。酵素DPP-IVは、GLP-1からN末端ジペプチ

10

20

30

40

50

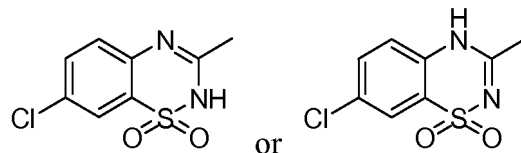
ドを切断し、それを不活性化する。したがって、DPP-IV阻害剤は、GLP-1生物学的効果の有効性を増す。

【0174】

ジサッカリダーゼ阻害剤：酵素ジサッカリダーゼの阻害により作用する、1種の抗糖尿病薬。ジサッカリダーゼは、ジサッカライドをモノサッカライドに分解するものであり、例えばラクターゼ、スクラーゼ、トレハラーゼ、及びマルターゼがある。ジサッカリダーゼの阻害は、体によるモノサッカライドの吸収を遅延及び減少させ、食後血糖ピークを低下させる。

【0175】

ジアゾキシド：実験式 $C_8H_7ClN_2O_2S$ であり、分子量 230.7 である 7-クロロ-3-メチル-2H-1,2,4-ベンゾチアジアジン1,1ジオキシド（互変異性体とともに下に示す）。



【0176】

脂質異常症：リポタンパク産生過多又は欠損を含む、リポタンパク代謝の障害。脂質異常症は、血中の総コレステロール、低比重リポタンパク（LDL）コレステロール及びトリグリセリドの上昇、並びに高比重リポタンパク（HDL）コレステロール濃度の低下により明らかになることがある。成人の最適LDLコレステロールレベルは、 100 mg/dL (2.60 mmol/L) 未満であり、最適HDLコレステロールレベルは、 40 mg/dL (1.02 mmol/L) 以上であり、最適トリグリセリドレベルは、 150 mg/dL (1.7 mmol/L) 未満である。本明細書では、脂質異常症は、正常レベルより少なくとも5%高い（又は低い）、より好ましくは正常レベルより少なくとも10%高い（又は低い）、より好ましくは正常レベルより少なくとも20%高い、又は低い異常レベルとして定義される。脂質異常症は、心血管疾患の危険因子であり、罹患した個体をアテローム性動脈硬化になりやすくする。肥満又は肥満糖尿病の患者は、脂質異常症の率が高い。ジアゾキシド投与が、治療されている肥満患者の循環トリグリセリドレベルを下げると報告されているが（Alemzadeh et al., 1998, J Clin Endocrinol Metab 83: 1911-1915）、統計的に有意なコレステロールの低下は示されていない。肥満及び肥満糖尿病の動物モデルでは、総コレステロール及び循環トリグリセリドの両方の低下が報告されている（Alemzadeh et al., European Journal of Endocrinology (2002) 146 871-879; Alemzadeh and Tushaus Med Sci Monit, 2005; 11(12): BR439-444）。これらのモデルでは、治療される動物が、正常な表現型から肥満又は肥満糖尿病状態に移行する時にジアゾキシドが投与された。

【0177】

カプセル化システム：医薬品カプセルなどの中に薬剤を収容する構造的特徴。中に薬剤が取り込まれたゲルもカプセル化システムと考えられる。

【0178】

内在性高脂血症：VLDLの上昇により主に特徴づけられる（VLDLに関連したトリグリセリド及びコレステロールの両方が上昇することもある）。内在性高脂血症は、脂質の増加した食事源より内在性代謝源の増加した脂質から生じる。

【0179】

同等量：アッセイ又は被験者への投与時に、非誘導化薬剤の定義された量と等しい効果を生み出す、薬剤の誘導体の量。

10

20

30

40

50

【0180】

脂肪酸シンターゼ：アセチル補酵素A、マロニル補酵素A、及びNADPHからパルミテートへの形成を触媒する、多酵素複合体の中心酵素。

【0181】

フィブラート：高比重リポタンパク（HDL）を増加させながら、血清トリグリセリドを減少させるために主に使用される1種の両親媒性カルボン酸。

【0182】

フルクトース-1，6-ビスホスファターゼ阻害剤：糖新生経路における主要な酵素である、フルクトース-1，6-ビスホスファターゼの阻害により作用する1種の抗糖尿病薬。この酵素の阻害は、2型糖尿病に典型的な上昇したグルコースレベルを低下させる。

10

【0183】

胃リパーゼ：食事のトリグリセリドの加水分解を触媒する、消化管に分泌される酵素。

【0184】

流動促進剤：処理工程の間のマトリックスの固結を防止する、医薬製剤の不活性成分。

【0185】

GLP-1：グルカゴン様ペプチド1は、食物の摂取と同時に、2つの主要な形態、GLP-1（7～36アミド）及びGLP-1（7～37）で腸内分泌細胞により産生されるペプチドである。それは、グルカゴン依存性インスリン分泌及びインスリン合成の刺激、グルカゴン分泌及び胃排泄の阻害、並びに食物摂取の阻害に関与している。

【0186】

20

HDLコレステロール：高比重リポタンパク粒子中に見いだされるコレステロール。HDL粒子は、体内の組織から肝臓へコレステロールを運搬すると考えられている。

【0187】

HMG-CoAリダクターゼ阻害剤（又はスタチン）は、心血管疾患の、又はそのリスクのある人々のコレステロールレベルを下げる医薬品として使用される、1種の脂質低下剤を形成する。それらは、酵素HMG-CoAリダクターゼの阻害によりコレステロールを減少させるが、前記酵素はコレステロール合成のメバロネート経路の律速酵素である。

【0188】

高コレステロール血症：増加したコレステロールにより特徴づけられる状態。

【0189】

30

高インスリン血症：膵島によるインスリンの過剰な分泌であるインスリン過剰症とは区別される、過度に高い血中インスリンレベル。高インスリン血症は、肥満や妊娠など、種々の状態の結果であることもある。

【0190】

インスリン過剰症：膵島によるインスリンの過剰な分泌。

【0191】

高脂血症：コレステロール、トリグリセリド、及びリポタンパクなど、血漿中の脂質のいずれか又は全ての上昇した濃度を表す一般的な用語。

【0192】

過食：最適量よりも多い食品の摂取。

40

【0193】

高血圧：典型的には140超（収縮期）90超（拡張期）mmHgの、慢性的に高い血圧。慢性的に高い血圧は、眼球の裏での血管の変化、心筋の厚化、腎不全、及び脳の損傷を起こすことがある。

【0194】

高トリグリセリド血症（又は高トリグリセリド血症）は、コレステロール上昇のない、ほとんどの生物で最も豊富な脂肪分子であるトリグリセリドの高い（hyper-）血中濃度（-emia）を意味する。これは、高コレステロール血症（高いコレステロール濃度）が無い場合でも、アテローム性動脈硬化と関連づけられてきた。過剰な濃度では、膵炎を起こすことがある。

50

【0195】

低血糖に関連した自律神経障害：1型糖尿病又は進行性2型糖尿病の患者など、低血糖の患者が、低血糖の症状を認識できなくなり、かつ／又は反調節ホルモン応答、主にグルカゴン及びエピネフリンを失い、低血糖の期間が長引き、関連する後遺症が出る状態。

【0196】

医薬組成物の成分：医薬組成物の製造に使用される1種以上の物質を意味する。成分は、活性成分（薬剤）のこともあるが、組成物中の他の物質のこともある。成分には、水及び他の溶媒、塩、緩衝剤、界面活性剤、非水溶媒、及び香料を含む。

【0197】

インスリン投薬：被験者への外因性インスリンの投与。

10

【0198】

インスリン抵抗性：体の組織のインスリンに応答する能力が低下した状態。

【0199】

虚血障害：組織の低酸素症へとつながる、通常、動脈血供給の閉塞又は不十分な血流による低酸素状態から生じる組織への損傷。

【0200】

ケトアシドーシス：糖尿病性アシドーシスのように、体組織及び体液中にケトン体の蓄積を伴うアシドーシス（ケトン症）。

【0201】

キット：包装された組み合わせを意味する。包装された組み合わせは、任意に、ラベル又は複数のラベル、説明書及び／又は前記組み合わせとともに使用するための試薬を含んでよい。

20

【0202】

K_{ir} ： K_{ATP} チャネルの細孔形成サブユニット。 K_{ATP} チャネルの内向き整流性サブユニットとしても知られる。典型的には $K_{ir6.x}$ として存在し、 $K_{ir2.x}$ 亜種としてはあまり存在しない。

【0203】

K_{ATP} チャネル：4コピーのスルホニルウレア受容体と4コピーの細孔形成サブユニット K_{ir} の会合により形成される、細胞膜にわたるATP感受性カリウムイオンチャネル。チャネルを刺激すると、膜の過分極を起こしうる。

30

【0204】

K_{ATP} チャネル開口薬：本明細書では、以下の3つの性質の1つ以上、好ましくは全てを有する、式I～VIIのいずれかの化合物、或いはその誘導体、塩、又はプロドラッグを意味する：（1） $SURx/K_{ir6.y}$ カリウムチャネルの開口、前式において $x=1, 2A$ 又は $2B$ 、 $y=1$ 又は 2 ；（2） K_{ATP} チャネルの $SURx$ サブユニットへの結合；及び（3）インビボでの化合物の投与後のインスリンのグルコース刺激性放出の阻害。

【0205】

後期心筋リモデリング：瘢痕化、心室拡張、及び非梗塞（遠位）心筋の肥大を伴う、心筋梗塞が誘発した左心室（LV）構造の変化。

40

【0206】

レプチン： ob （肥満）遺伝子座の産物（16kD）。哺乳類の血漿中に存在し、ホルモン作用を行い、食物取込みを減少させエネルギー消費を増やす。

【0207】

脂質生合成：新しい脂質、主にトリアシルグリセリドの生成。複数の別個の酵素及び輸送分子の作用に依存する。

【0208】

脂質分解：複数の酵素の共同作用による脂肪の分解。

【0209】

リポタンパクリパーゼ：トリアシルグリセロールと水の反応を触媒し、ジアシルグリセ

50

ロールと脂肪酸アニオンを生成する、ヒドロラーゼクラスの酵素。この酵素は、カイロミクロン、超低比重リポタンパク、低比重リポタンパク中のトリアシルグリセロール、及びジアシルグリセロールを加水分解する。

【0210】

潤滑剤：種々の処理工程、特に打錠において物質の流動を与える、医薬製剤の不活性成分。

【0211】

メグリチニド：β細胞中のチャネルのスルホニルウレア受容体成分の拮抗作用によりカリウムチャネルを遮断し、インスリン分泌増大をもたらす、1種の抗糖尿病薬。

【0212】

微小粒子：最終剤形製造の前に塗布されることのある医薬製剤開発中に形成される小粒子。

【0213】

MTP（ミクロソームトリグリセリド転位タンパク）阻害剤：MTP活性を阻害しコレステロール及びトリグリセリドを下げる、1種の医薬化合物。

【0214】

非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）：非アルコール性脂肪性肝炎又はNAFHは、よく見られる、沈黙の肝臓疾患である。アルコール性肝臓疾患に似ているが、アルコールをほとんど、又は全く飲まない人々に起こる。NAFHの主要な特徴は、肝臓中の脂肪、炎症、及び肝臓損傷である。この疾病は、肝硬変に進行することがある。

【0215】

肥満：体内の脂肪の過剰な蓄積の結果として、骨格及び肉体的に要求される限界を超えた体重の増加。正式には、 30 kg/m^2 を超えるボディマス指数を持つものとして定義される。

【0216】

肥満になりやすい：遺伝的素因のため、又は肥満の症歴の前に、平均を超える、肥満になるリスクを持つ被験者。

【0217】

肥満関連併存疾患：肥満又は過体重の被験者において発症率の高い、動物又はヒトの疾病又は異常。そのような異常の例には、高血圧、糖尿病前症、2型糖尿病、変形性関節炎、及び心血管の異常がある。

【0218】

経口抗高血圧剤：高血圧の治療のために使用される経口投与される治療薬。本明細書に記載される方法での使用に好適な経口抗高血圧剤には、利尿剤、βブロッカー、カルシウムチャネルブロッカー、ACE阻害剤、レンニン阻害剤、アンジオテンシンII拮抗剤、及びα-1ブロッカーがある。

【0219】

浸透圧制御放出：製剤の膨脹性成分の水和により活性薬剤の放出が主に達成される医薬剤形。

【0220】

過体重：身長に対して理想的である体重を超えるが、肥満と分類される基準を満たさない被験者。ヒトでは、肥満度指数（ kg/m^2 ）を利用して、過体重の被験者はBMIが25から30である。

【0221】

脂質の酸化：アシル補酵素A化合物がβ酸化及びチオール開裂を受け、アセチル補酵素Aを形成する、アシル補酵素A化合物を含む一連の反応。生体組織中の脂肪酸異化作用の主要な経路。

【0222】

医薬組成物：被験者への投与のために処方される薬剤及び1種以上の他の成分を含む組成物を意味する。薬剤とは、医薬組成物の活性成分を意味する。典型的には、活性成分は

10

20

30

40

50

、疾病又は異常の治療に活性がある。例えば、医薬組成物に含まれてよい薬剤には、肥満又は糖尿病を治療するための薬剤がある。薬剤的に活性な薬剤は、「薬剤的活性薬剤」といわれる。

【0223】

薬剤効果：疾病又は障害の治療又はその症状の改善に意図される薬剤の投与時に観察される効果を意味する。

【0224】

薬力学：薬剤作用により媒介される効果。

【0225】

薬物動態学：体内での薬剤の吸収、分布、代謝、及び除去に関する。

10

【0226】

多嚢胞性卵巣症候群：卵巣が異常に高濃度のテストステロン及びエストロゲンを分泌する障害であり、月経不順又は無月経、過剰な体毛の成長、時によっては禿頭、しばしば肥満、糖尿病及び高血圧をもたらす。

【0227】

PEO：ポリオキシエチレンの略語である。本明細書では、他に特記しない限り、ポリオキシエチレンは、平均分子量が20,000 g/molを超えるエチレングリコールのポリエーテルポリマーである。いくつかの実施形態において、PEOの平均分子量は、20,000から300,000 g/molである。PEOは、他のポリマーとのコポリマーの形態で、又は複数のグレードの組み合わせの混合物として利用することもできる。PEOの好ましい濃度は、単一のグレードとして、又は複数のグレード（分子量）の混合物として、3%から40%である。

20

【0228】

多形体：少なくとも2種の結晶形で存在する化合物の結晶形態。ある化合物の多形体は、同じ化学式及び／又は組成により定義され、2つの異なる化学化合物の結晶構造と同じくらい化学構造が異なる。そのような化合物は、それぞれの結晶格子中での充填又は幾何学的配置が異なることがある。種々の多形体の化学及び／又は物理的性質又は特性は、それぞれ別個の多形体により違うことがあり、例えば、溶解度、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的及び電気的性質、蒸気圧、及び安定性の変動があるが、これらに限定されない。

30

【0229】

前脂肪細胞：脂肪細胞の前駆細胞。

【0230】

PPAR作用剤：ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体作用剤には、例えばPPAR γ 受容体を活性化させる化合物があり、例えば、インスリン抵抗性の減少、脂肪細胞分化の変更、及びレプチンレベルの低下などをもたらす。チアゾリジンジオンはPPAR γ を標的とする。

【0231】

PPAR部分作用剤：ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体部分作用剤は、受容体を不完全にしか刺激できないPPAR作用剤である。

40

【0232】

糖尿病前症：2型糖尿病の診断より先に起こる異常。2型糖尿病は、インスリン感受性低下又は抵抗性により特徴づけられる糖尿病の1形態である。

【0233】

プロドラッグ：代謝されると、所望の活性化合物を生じる化合物を意味する。典型的には、プロドラッグは、不活性、又は活性化合物よりも活性が低い、取扱い、投与、又は代謝的性質が有利なことがある。例えば、いくつかのプロドラッグは、活性化合物のエステルである。代謝分解の間、エステル基が開裂して活性薬剤を生み出す。また、いくつかのプロドラッグは酵素的に活性化されて活性な化合物を生み出し、又は、さらなる化学反応の時に、活性化合物を生み出す。

50

【0234】

長期投与（長期的）：7日以上薬剤の薬剤的に許容できる製剤の投与。典型的には、長期投与は、少なくとも2週間、好ましくは少なくとも1ヶ月、さらにより好ましくは少なくとも2ヶ月（すなわち少なくとも8週間）である。

【0235】

迅速溶解製剤：経口投与時に、10分以内で製剤から活性薬剤の実質的に全てを放出できる医薬製剤。

【0236】

QD、BID及びTID：QD（*quaque die*）は、薬剤物質又は製剤の1日1回の投与を意味する。BID（*bis in die*）は1日に2回を意味し、TID（*ter in die*）は1日3回を表す。

10

【0237】

放出製剤（持続）、（又は「持続放出製剤」）：動物への投与時に、迅速な取込みをもたらす同じ薬剤的活性薬剤の製剤よりも、長時間にわたって活性薬剤の放出を与える医薬製品の製剤。類似の用語は、延長放出、長期放出、及び緩徐放出である。全ての場合で、調合物は、定義により、活性物質の放出速度が低い。

【0238】

放出製剤（遅延）、（又は「遅延放出製剤」）：遅延放出製品は、修飾された放出であるが、長期放出ではない。腸溶性被覆製品など、薬剤投与の後少し時間が経って個別量の（複数可）の薬剤が放出されるものであり、吸収がほとんど又は全く起こらない遅延時間を示す。

20

【0239】

放出製剤（制御）、（又は「制御放出製剤」）：投与時の薬剤的活性薬剤の放出の遅延及び持続放出に定義されたのと同様な放出の制御を両方含む医薬製品の製剤。

【0240】

塩：酸又は酸残基と塩基又は塩基残基との結合により形成される、中性、塩基性、又は酸性の化合物。一般的に、酸化物またはヒドロキシドイオンを含まないイオン性化合物の記載に使用される。

【0241】

「短時間作用型抗糖尿病薬」は、膵臓がインスリンを産生するのを助ける薬剤を意味する。典型的には、短時間作用型抗糖尿病薬は食事と共にとられ、各食事へのインスリン応答を増加させる。短時間作用型抗糖尿病薬は、典型的には迅速に効果を開始し、典型的には投与後30分から3時間の実現される最大効果及び5時間未満の循環半減期を持つ。

30

【0242】

固体経口剤形：カプセル及び錠剤を含む経口投与のために設計された医薬製剤。

【0243】

スクアレンシンターゼ：スクアレンシンターゼは、炭素の流れをステロールの生合成に向けることのできるイソプレノイド生合成経路における分岐点での酵素である。

【0244】

スクアレンシンターゼ阻害剤：スクアレンシンターゼの阻害剤。

40

【0245】

被験者：ヒト、家畜、及び商業的価値のある動物など、哺乳類を含む動物を意味する。

【0246】

スルホニルウレア受容体：スルホニルウレア、他の K_{ATP} チャネル拮抗剤、ジアゾキシド及び他の K_{ATP} チャネル作用剤との相互作用の原因である K_{ATP} チャネルの成分。

【0247】

スルホニルウレア受容体拮抗剤：スルホニルウレア受容体との相互作用時に、 K_{ATP} チャネルを遮断するように作用する分子。

【0248】

50

錠剤：薬剤的活性薬剤と賦形剤を含むある体積のマトリックスを、経口投与に好適な大きさ及び形状に形成することにより製造される医薬剤形。

【0249】

熱産生：体内の熱生成の生理学的プロセス。

【0250】

チアゾリジンジオン：2つのオキシ基が付いたチアゾリジン環を含む、1種の抗糖尿病薬。チアゾリジンジオンはPPAR γ 受容体に結合し活性化する。

【0251】

閾値濃度：治療されるヒト又は動物の体内で、特定の代謝的、生理学的又は組成上の変化を起こすのに要する薬剤の最低循環濃度。

10

【0252】

甲状腺受容体：甲状腺（ホルモン）受容体は、胚発生から成人の恒常性までの過程を制御する様々な遺伝子の組を調節する。甲状腺ホルモンの受容体は、ステロイドホルモンの受容体を含む核内受容体の大きなファミリーの構成要素である。甲状腺ホルモンと結合すると、甲状腺受容体は補助抑制因子を放出して、配座変化を起こし、遺伝子転写に必要な同時活性化するタンパク質の相互作用を可能とする。

【0253】

甲状腺受容体活性剤：甲状腺ホルモン受容体との相互作用時に、甲状腺ホルモン受容体の活性を高めるように作用する分子。

【0254】

治療：異常、障害、又は疾病或いは他の適応症の症状が、改善され、又は他の方法で有益に変わる方法。

20

【0255】

トリグリセリド：飽和脂肪酸のグリセロールエステルから基本的になる動物及びヒト脂肪組織の貯蔵脂肪。

【0256】

1型糖尿病： β 細胞が破壊されたため膵臓がインスリンをほとんど又は全く産生しない慢性的な異常。

【0257】

2型糖尿病：インスリン抵抗性、相対的なインスリン不足、及び高血糖により主に特徴づけられる慢性的な異常。

30

【0258】

脱共役タンパク質：ミトコンドリア中で酸化を可能にし、通常付随するリン酸化なしにATPを産生する1群のタンパク質。

【0259】

内臓脂肪：体内の皮下脂肪及び筋肉層の下に主に存在するヒト脂肪組織。

【図面の簡単な説明】

【0260】

【図1】図1は、アセトニトリル中の遊離形態のジアゾキシド並びにジアゾキシドのナトリウム及びカリウム塩のUVスペクトルを示す。

40

【図2】図2は、pHを変えた遊離形態のジアゾキシドのUVスペクトルを示す。

【図3】図3は、メタノール中の遊離形態のジアゾキシド並びにジアゾキシドのナトリウム及びカリウム塩のUVスペクトルを示す。

【図4A】図4Aは、遊離形態のジアゾキシドのX線粉末回折パターンを示す。

【図4B】図4Bは、THFから得たジアゾキシドのカリウム塩のX線粉末回折パターンを示す。

【図4C】図4Cは、MEKから得たジアゾキシドのリジン塩X線粉末回折パターンを示す。

【図4D】図4Dは、アセトニトリルから得たジアゾキシドのナトリウム塩のX線粉末回折パターンを示す。

50

【図 5 A】図 5 A は、遊離形態のジアゾキシドの NMR スペクトル (DMSO-d₆ 溶媒) を示す。

【図 5 B】図 5 B は、カリウム塩の NMR スペクトル (DMSO-d₆ 溶媒) を示す。

【図 5 C】図 5 C は、ナトリウム塩の NMR スペクトル (DMSO-d₆ 溶媒) を示す。

【図 6 A】図 6 A は、ジアゾキシドのナトリウム塩の X 線粉末回折パターンを示す。

【図 6 B】図 6 B は、水にスラリー化した後のジアゾキシドのナトリウム塩の X 線粉末回折パターンを示す。

【図 6 C】図 6 C は、遊離形態のジアゾキシドの X 線粉末回折パターンを示す。

【図 7】図 7 は、遊離形態のジアゾキシド (上) 及びジアゾキシドのカリウム塩 (下) の DSC スペクトルを示す。説明: 「a」 (面積 = -317.56 mJ; 規格化 = -84.82 J g⁻¹; オンセット = 120.81 °C; ピーク = 121.29 °C); 「b」 (面積 = -1170.43 mJ; 規格化 = 154.64 J g⁻¹; オンセット = 329.54 °C; ピーク = 329.21 °C); 「c」 (外挿ピーク = 355.01 °C; ピーク値 = -4.58 mW; 規格化 = -1.22 W g⁻¹; ピーク = 353.53 °C)。

【図 8】図 8 は、遊離形態のジアゾキシド (上) 及びジアゾキシドのカリウム塩 (下) の TGA スペクトルを示す。

【図 9 A】図 9 A は、ジアゾキシドのカリウム塩の X 線粉末回折パターンを示す。

【図 9 B】図 9 B は、トルエン中にスラリー化した後のジアゾキシドのカリウム塩の X 線粉末回折パターンを示す。

【図 9 C】図 9 C は、トルエン中に 14 日間スラリー化した後のジアゾキシドのカリウム塩の X 線粉末回折パターンを示す。

【図 10 A】図 10 A は、遊離形態のジアゾキシドの X 線粉末回折パターンを示す。

【図 10 B】図 10 B は、ジアゾキシドのコリン塩の X 線粉末回折パターンを示す。

【図 10 C】図 10 C は、ジアゾキシドのヘキサメチルヘキサメチレンジアンモニウムヒドロキシド塩の X 線粉末回折パターンを示す。

【図 11】図 11 は、遊離形態のジアゾキシド (上) 及びジアゾキシドのコリン塩 (下) の DSC スペクトルを示す。説明 「a」 (面積 = -41.24 mJ; 規格化 = -8.05 J g⁻¹; オンセット = 101.23 °C; ピーク = 119.29 °C); 「b」 (面積 = -497.37 mJ; 規格化 = 97.10 J g⁻¹; オンセット = 166.03 °C; ピーク = 167.27 °C); 「c」 (面積 = -1167.83 mJ; 規格化 = 154.29 J g⁻¹; オンセット = 329.54 °C; ピーク = 329.21 °C)。

【図 12】図 12 は、遊離形態のジアゾキシド (上) 及びジアゾキシドのコリン塩 (下) の TGA スペクトルを示す。

【図 13 A】図 13 A は、ジアゾキシドのコリン塩の X 線粉末回折パターンを示す。

【図 13 B】図 13 B は、ジクロロメタン中に 7 日間スラリー化した後のジアゾキシドのコリン塩の X 線粉末回折パターンを示す。

【図 13 C】図 13 C は、水分吸着分析後のジアゾキシドのコリン塩の X 線粉末回折パターンを示す。

【図 14 A】図 14 A は、遊離形態のジアゾキシドの NMR スペクトル (DMSO-d₆ 溶媒) を示す。

【図 14 B】図 14 B は、コリン塩の NMR スペクトル (DMSO-d₆ 溶媒) を示す。

【図 14 C】図 14 C は、ジアゾキシドのヘキサメチルヘキサメチレンジアンモニウムヒドロキシド塩の NMR スペクトル (DMSO-d₆ 溶媒) を示す。

【図 15 A】図 15 A は、遊離形態のジアゾキシド、メタノール中のカリウムメトキシドの生成物、及びメタノール中のナトリウムメトキシドの生成物の重ね書き XRPD パターンを示す。

【図 15 B】図 15 B は、メタノール中のジアゾキシドとカリウムメトキシド反応の生成物の XRPD パターンを示す。

【図 15 C】図 15 C は、メタノール中のジアゾキシドとナトリウムメトキシド反応の生成物の XRPD パターンを示す。

10

20

30

40

50

【図 1 5 D】図 1 5 D は、遊離形態ジアゾキシドの X R P D パターンを示す。

【図 1 6 A】図 1 6 A は、ジアゾキシドのコリン塩の多形形態 A の X R P D パターンを示す。

【図 1 6 B】図 1 6 B は、ジアゾキシドのコリン塩の多形形態 A 及び B の混合物の X R P D パターンを示す。

【図 1 7 A】図 1 7 A は、ジアゾキシドのコリン塩の多形形態 A の N M R スペクトル（D M S O - d 6 溶媒）を示す。

【図 1 7 B】図 1 7 B は、ジアゾキシドのコリン塩の多形形態 B の N M R スペクトル（D M S O - d 6 溶媒）を示す。

【図 1 8 A】図 1 8 A は、ジアゾキシドのカリウム塩の多形形態 A の X R P D パターンを示す。

【図 1 8 B】図 1 8 B は、ジアゾキシドのカリウム塩の多形形態 B の X R P D パターンを示す。

【図 1 8 C】図 1 8 C は、ジアゾキシドのカリウム塩の多形形態 C の X R P D パターンを示す。

【図 1 9 A】図 1 9 A は、ジアゾキシドのカリウム塩の多形形態 D の多形形態 G の X R P D パターンを示す。

【図 1 9 B】図 1 9 B は、ジアゾキシドのカリウム塩の多形形態 E の多形形態 G の X R P D パターンを示す。

【図 1 9 C】図 1 9 C は、ジアゾキシドのカリウム塩の多形形態 F の X R P D パターンを示す。

【図 1 9 D】図 1 9 D は、ジアゾキシドのカリウム塩の多形形態 G の X R P D パターンを示す。

【図 2 0】図 2 0 は、ジアゾキシドのコリン塩の形態 A の D S C スペクトルを示す。説明：「a」（外挿ピーク = 1 2 0 . 4 4 °C；ピーク値 = - 1 . 0 2 m W；規格化 = - 0 . 2 0 W g⁻¹；ピーク = 1 1 8 . 6 3 °C）；「b」（外挿ピーク = 1 6 7 . 9 4 °C；ピーク値 = - 1 9 . 3 9 m W；規格化 = - 3 . 7 9 W g⁻¹；ピーク = 1 6 7 . 2 7 °C）。

【図 2 1】図 2 1 は、ジアゾキシドのコリン塩の形態 B の D S C スペクトルを示す。説明：「a」（外挿ピーク = 1 6 5 . 0 5 °C；ピーク値 = - 3 . 8 5 m W；規格化 = - 0 . 8 6 W g⁻¹；ピーク = 1 6 2 . 6 6 °C）。

【図 2 2】図 2 2 は、用量投与の後の種々の時間での、P r o g l y c e m 経口懸濁液（P r o g l y c e m）及びジアゾキシドコリン制御放出錠（D C C R T）の収縮期血圧（S B P）及び拡張期血圧（D B P）を示す（平均 ± S E M）。

【図 2 3】図 2 3 は、用量投与の後の種々の時間での、P r o g l y c e m 経口懸濁液（P r o g l y c e m）及びジアゾキシドコリン制御放出錠（D C C R T）の脈拍数を示す（平均 ± S E M）。

【図 2 4】図 2 4 は、ジアゾキシドの 2 0 0 m g 投与量の後の平均血漿ジアゾキシド（± S D）濃度を示す（線形座標）。

【図 2 5】図 2 5 は、ジアゾキシドの 2 0 0 m g 投与量の後の平均血漿ジアゾキシド（± S D）濃度を示す（片対数座標）。

【図 2 6】図 2 6 は、ジアゾキシド 2 0 0 m g による 1 日 1 回投薬の定常状態のシミュレーションを示す。

【発明を実施するための形態】

【0 2 6 1】

本発明は、式 I ~ V I I I の化合物の塩及びそれらの調製方法を提供する。式 I ~ I V の化合物の塩は、一価アルカリ金属カチオン及び 1 つ以上の第三級アミン又は第四級アンモニウム部分を含む化合物を利用して調製できる。そのような塩では、化合物 I ~ I V の化合物はそのアニオン形態で存在する。さらに、これらの塩の調製用の溶媒の選択が、塩の形成において重要な役割を果たすことが発見された。米国特許第 2 , 9 8 6 , 5 7 3 号に記載された方法を利用して、アルカリ金属アルコキシドからジアゾキシドの塩を得られ

10

20

30

40

50

ないことも本明細書に記載される。

【0262】

式V~VIIの化合物は、アニオン及びカチオンの両方を形成でき、そのため塩は、アニオン及びカチオンの両方を含む種々の対イオンを利用して調製可能である。式V~VIIの化合物のカチオンはアミノ基で形成でき、式V~VIIの化合物のアニオンは、アミノ基又はスルホニル基で形成できる。式V~VIIの化合物に基づく塩の形成は、種々の溶媒中で、好ましくは有機溶媒中で実施できる。

【0263】

本明細書で議論されるとおり、ジアゾキシドのコリン塩の2つの多形形態（すなわち、形態A及びB）が同定された。要約すると、形態A及びBは両方とも、ジアゾキシドコリン塩の無水結晶である。ジアゾキシドコリン塩形態Aは、本明細書に提供される急速冷却手順により形成することができるが、緩慢な冷却手順は一般的に形態Bの形成に有利となる。スラリーの研究から、形態Aは容易に形態Bに転化可能であると示される。理論に拘束されることは望まないが、スラリーの研究は、ジアゾキシドコリン塩の形態Bが熱力学的により安定な形態であることを示す。

【0264】

ジアゾキシドのカリウム塩に関して、7種の多形形態が同定されている（すなわち、形態A~G）。ジアゾキシドカリウム塩の形態C、D及びFは、それぞれ、アセトン溶媒、半水塩、及びジオキサン溶媒中で観察された。形態A、B、E、及びGはスクリーニングの間通常観察されず、元素分析は、形態A、B、E及びGが混合物であるかもしれず、残存溶媒が存在するかもしれず、かつ／又は少なくとも部分的にカリウム塩でないかもしれないことを示唆している。理論に拘束されることは望まないが、スラリーの研究は、形態Dがジアゾキシドカリウム塩の多形体の最も熱力学的に安定な多形体であることを示唆している。

【0265】

式I~VIIの化合物の塩の特定の K_{ATP} チャネル開口薬の医薬製剤であって、被験者に投与された時、新規な薬力学的、薬物動態学的、治療的、生理学的、及び代謝的な結果を達成する医薬製剤がさらに提供される。有害作用の発生率を低下させる一方で治療効果を得る式I~VIIに定義される化合物の塩から選択される特定の K_{ATP} チャネル開口薬の医薬製剤、投与及び投薬の方法が、さらに提供される。

【0266】

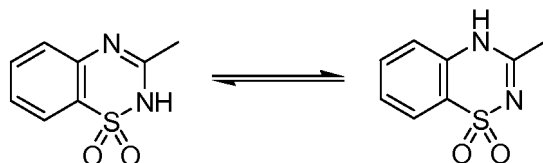
被験者に、1日1回（QD）、1日2回（BID）、又は1日3回（TID）投与できる、式I~VIIの化合物の塩の特定の K_{ATP} チャネル開口薬の医薬製剤が、さらに提供される。当業者ならば、1日あたり1回あたりの各用量が、被験者に投与される1つ以上の錠剤を含むことに気づくであろう。好ましい実施形態において、1日あたりの有効な総投与量は、活性薬剤として（制御放出製剤として投与）100、200、300、400、500、又は600mgの K_{ATP} チャネル開口薬でありうる。そのような投与量は、実質的なカロリー減少なしに、より好ましくは全くカロリー減少なしに、体重減少又は総コレステロールの減少、LDLコレステロールの減少、非HDLコレステロールの減少、VLDLコレステロールの減少、HDLコレステロールの増加、及びトリグリセリドの減少を得るのに有効でありうる。そのような制御放出製剤は、カロリーを制限した食餌とともに、又はそれなしに、1日1回の投薬を要する式I~VII製剤の化合物の塩の特定の K_{ATP} チャネル開口薬を含む。さらに、制御放出製剤では、臨床的有效性に達するのに要する1日あたりの投薬は、即時放出製剤よりもはるかに少ない。

【0267】

特に、式I~VIIにより定義される化合物の塩から選択され経口投与用に処方された医薬製剤は、治療される患者にわたる、吸収、薬物動態学的、及び薬力学的応答のコンシステンシーの促進、患者のコンプライアンスへの寄与、及び重篤な有害作用の頻度の低下などによる製品の安全性プロファイルの向上を含む、有利な性質を示す。製剤の投与による、ヒト及び動物の代謝関連及び他の疾病の治療の方法も提供される。

【0268】

以下に示されるとおり、ジアゾキシド及びその誘導体は、プロトン互変異性体として存在しうる。プロトン互変異性体は、水素原子及び二重結合の位置のみ、互いに異なる異性体である。水素原子及び二重結合は、炭素原子と例えばNなどのヘテロ原子との間で位置を交換する。したがって、窒素上の置換基が水素である場合、2つの異性体化学構造は交換可能に使用できる。



10

【0269】

本発明の製剤に使用できる特定の K_{ATP} チャネル開口薬には、式IからVIIの化合物のいずれかの塩がある。先に報告された典型的な化合物には、ジアゾキシド、BPDZ62、BPDZ73、NN414及びBPDZ154がある（例えば、Schou et al., Bioorg. Med. Chem., 13, 141-155 (2005)を参照）。化合物BPDZ154は、インスリン過剰症の患者及び膵臓インスリノーマの患者において有効な K_{ATP} チャネル活性剤でもある。BPDZ化合物の合成は、Cosgrove et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 87, 4860-4868 (2002)に提供されている。

20

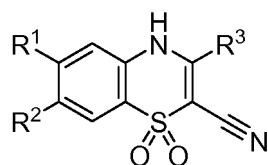
【0270】

インスリン放出阻害の活性低下及び血管平滑筋組織における活性増加を示すチャネル開口薬が先に報告されたが、例えば、3-イソプロピルアミノ-7-メトキシ-4H-1,2,4-ベンゾチアジン1,1-ジオキシド（選択的なKir6.2/SUR1チャネル開口薬；Dabrowski et al., Diabetes, 51, 1896-1906 (2002)参照）及び2-アルキル置換ジアゾキシド（例えば、Ouedraogo et al., Biol. Chem., 383, 1759-1768 (2002)を参照）などのジアゾキシドのアナログがある。2-アルキル置換ジアゾキシドは、一般的に、従来のカリウムチャネル活性剤としては機能しないが、その代わりに Ca^{2+} ブロッカーとしての潜在力を示す。

30

【0271】

先に報告された他のジアゾキシドアナログには、以下に示されるSchou et al., Bioorg. Med. Chem., 13, 141-155 (2005)に記載のものがある。



40

R^1 , R^2 及び R^3 は:

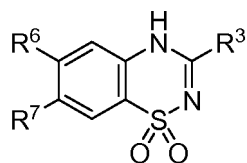
- a) H, Cl, $NHCH(CH_3)_2$
- b) CF_3 , H, $NHCH(CH_3)_2$
- c) H, Cl, $NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$
- d) H, Cl, NH-シクロブチル

【0272】

分子の3位（以下に示す R^3 として特定）に異なるアルキル置換基を有するジアゾキシドアナログは、Bertolino et al., Receptors and C

50

h a n n e l s , 1 , 2 6 7 - 2 7 8 (1 9 9 3) に記載されている。



R³, R⁶ 及び R⁷ は:

i) nC ₇ H ₁₅ , H, Cl	j) nC ₃ H ₇ , Cl, H
a) H, H, CH ₃	k) nC ₄ H ₉ , Cl, H
b) H, H, Cl	l) nC ₅ H ₁₁ , Cl, H
c) CH ₃ , Cl, H	m) nC ₇ H ₁₅ , Cl, H
d) CH ₂ Cl, H, Cl	n) nC ₃ H ₇ , Cl, Cl
e) NH ₂ , H, H	o) nC ₄ H ₉ , Cl, Cl
f) CH ₂ CH ₂ Cl, H, Cl	p) nC ₅ H ₁₁ , Cl, Cl
g) nC ₄ H ₉ , H, Cl	q) nC ₇ H ₁₅ , Cl, Cl
h) nC ₅ H ₁₁ , H, Cl	r) H, Cl, H

10

【0273】

式 I ~ V I I I の化合物の塩及び関連化合物の K_{A T P} チャネル活性は、S c h o u e t a l . , B i o o r g . M e d . C h e m . , 1 3 , 1 4 1 - 1 5 5 (2 0 0 5) 及び D a b r o w s k i , e t a l . , D i a b e t e s , 5 1 , 1 8 9 6 - 1 9 0 6 (2 0 0 2) に記載された膜電位研究により測定できる。

20

【0274】

β T C 6 細胞からのグルコース刺激性インスリン放出の阻害の測定は、S c h o u e t a l . , B i o o r g . M e d . C h e m . , 1 3 , 1 4 1 - 1 5 5 (2 0 0 5) に記載されている。特定の K_{A T P} チャネル開口薬が、インキュベートされたラットの膵島からのインスリンの放出を阻害する能力は、O u e d r a o g o e t a l . , B i o l . C h e m . , 3 8 3 , 1 7 5 9 - 1 7 6 8 (2 0 0 2) に記載のとおり実施できる。

30

【0275】

K_{A T P} チャネル開口薬によるリコンビナント K_{A T P} チャネルの活性化は、K i r 6 . 2 及び S U R 1、S U R 2 A 又は S U R 2 B のいずれかを同時発現するアフリカツメガエル卵母細胞から得た裏返しにした膜パッチの巨視的な電流をモニタリングして調べることができる。S U R 発現膜は公知の方法で調製できる。例えば D a b r o w s k i e t a l . , D i a b e t e s , 5 1 , 1 8 9 6 - 1 9 0 6 (2 0 0 2) を参照されたい。

【0276】

結合実験を利用して、K_{A T P} チャネル開口薬が、S U R 1、S U R 2 A 及び S U R 2 B に結合する能力を測定できる。例えば、S c h w a n s t e c h e r e t a l . , E M B O J . , 1 7 , 5 5 2 9 - 5 5 3 5 (1 9 9 8) を参照されたい。

40

【0277】

B a b e n k o らの記載のとおり、S U R 1 及び S U R 2 A キメラを調製すれば、S U R 1 / K i r 6 . 2 と S U R 2 A / K i r 6 . 2 カリウムチャネルの薬理学的プロファイル（すなわち、ジアゾキシド又は他のカリウムチャネル開口薬に対するスルホニル感受性及び応答性）を比較できる。B a b e n k o e t a l . , J . B i o l . C h e m . , 2 7 5 (2) , 7 1 7 - 7 2 0 (2 0 0 0) を参照されたい。スルホニルウレア受容体及び内向き整流性 K⁺ チャネルのクローニングは、I s o m o t o e t a l . , J . B i o l . C h e m . , 2 7 1 (4 0) , 2 4 3 2 1 - 2 4 3 2 4 (1 9 9 6) ; D ' h a h a n e t a l . , P N A S , 9 6 (2 1) ,

50

1 2 1 6 2 - 1 2 1 6 7 (1999) により記載されている。

【0278】

ヒトSUR1とヒトSUR2遺伝子との間の違いは、Aguilar-Bryan et al., Physiological Review, 78 (L): 227-245 (1998) に記載され、示されている。

【0279】

「ハロ」及び「ハロゲン」は、全てのハロゲン、すなわち、クロロ (Cl)、フルオロ (F)、ブロモ (Br)、又はヨード (I) を意味する。

【0280】

「ヒドロキシ」及び「ヒドロキシ」は-OH基を意味する。

10

【0281】

「置換オキシ」は、-ORaa基を意味し、Raaは、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、又は置換ヘテロシクリルでよい。

【0282】

「置換チオール」は、-SRbb基を意味し、Rbbは、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、又は置換ヘテロシクリルでよい。

20

【0283】

「アルキル」は、1から10の、好ましくは1から6の、より好ましくは1~4の、さらにより好ましくは1~2の炭素原子を含む、アルカン誘導残基を意味する。アルキルには、直鎖アルキル、分岐アルキル、及びシクロアルキルがあり、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチルなどがある。アルキル基は、任意の利用可能な位置に結合して安定な化合物をつくることができる。「アルキレン」は二価のアルキルである。

【0284】

「置換アルキル」は、任意の利用可能な位置に結合して安定な化合物を生み出す、ハロ、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、任意に置換されたアミノ、任意に置換されたアミド、アミジノ、アルキルにより任意に置換されたウレア、アルキルにより任意にN-モノ又はN、N-ジ置換されたアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、カルボキシ、複素環、置換複素環、ニトロ、シアノ、チオール、スルホニルアミノなど、1以上の、例えば1、2、又は3の基又は置換基により独立に置換されたアルキル基である。特に、「フッ素置換」は、1以上の、例えば1、2、又は3のフッ素原子による置換を意味する。「任意にフッ素置換された」は、置換が存在するならそれがフッ素であることを意味する。本明細書での「任意に置換された」という用語は、置換が存在してもよいが、存在する必要はないことを意味する。

30

【0285】

「低級アルキル」は、1~6の炭素原子を有するアルキル基を意味する。

40

【0286】

「置換低級アルキル」は、任意の利用可能な位置に結合して安定な化合物を生み出す、1以上、例えば1、2、又は3の上記に定義の基又は置換基により置換されている低級アルキルである。

【0287】

「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチルなど、環あたり3~8の、より好ましくは3~6の環員を持つ飽和又は不飽和の、非芳香族の単環、二環、又は三環炭素環系を意味する。「シクロアルキレン」は二価のシクロアルキルである。

50

【0288】

「置換シクロアルキル」は、任意の利用可能な位置に結合して安定な化合物を生み出す、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチルなど、環あたり3～8の、より好ましくは3～6の環員を持つ飽和又は不飽和の、非芳香族の単環、二環、又は三環炭素環系であって、ハロ、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、任意に置換されたアミノ、任意に置換されたアミド、アミジノ、アルキルにより任意に置換されたウレア、アルキルにより任意にN-モノ又はN，N-ジ置換されたアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、カルボキシル、複素環、置換複素環、ニトロ、シアノ、チオール、スルホニルアミノなど、1以上の、例えば1、2、又は3の基又は置換基により独立に置換されたものである。

10

【0289】

「アリール」は、単独又は組み合わせて、好ましくは5～7の、より好ましくは5～6の環員のシクロアルキルと任意に炭素環縮合しているフェニル又はナフチルを意味する。

【0290】

「置換アリール」は、任意の利用可能な位置に結合して安定な化合物を生み出す、ハロ、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、任意に置換されたアミノ、任意に置換されたアミド、アミジノ、アルキルにより任意に置換されたウレア、アルキルにより任意にN-モノ又はN，N-ジ置換されたアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、カルボキシル、複素環、置換複素環、ニトロ、シアノ、チオール、スルホニルアミノなど、1以上の、例えば1、2、又は3の基又は置換基により独立に置換された上記に定義されたアリール基を意味する。

20

【0291】

「アルコキシ」は、R c cがアルキルである-O R c c基を表す。「低級アルコキシ」は、R c c cが低級アルキルである-O R c c c基を表す。

【0292】

「置換アルコキシ」は、R d dが置換アルキルである-O R d dを表す。「置換低級アルコキシ」は、R d d dが置換低級アルキルである-O R d d d基を表す。

【0293】

「アルキルチオ」又は「チオアルコキシ」は、R e eがアルキルである-S-R e e基を意味する。

30

【0294】

「置換アルキルチオ」又は「置換チオアルコキシ」は、Rが置換アルキルである-S-R基を意味する。

【0295】

「スルフィニル」は-S(O)-基を表す。

【0296】

「スルホニル」は-S(O)₂-基を表す。

【0297】

「置換スルフィニル」は-S(O)-R f f基を表し、R f fは、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、置換ヘテロアラルキル、アラルキル、又は置換アラルキルである。

40

【0298】

「置換スルホニル」は-S(O)₂R g g基を表し、R g gは、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、置換ヘテロシクリルアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、

50

ヘテロアラルキル、置換ヘテロアラルキル、アラルキル、又は置換アラルキルである。

【0299】

「スルホニルアミノ」は、 $R h h$ が水素又はアルキルである $-S(O)_2NR h h$ 基を表す。

【0300】

「置換スルホニルアミノ」は $-S(O)_2NR i i-R j j$ 基を表し、 $R i i$ は、水素又は任意に置換されたアルキルであり、 $R j j$ は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、置換ヘテロアラルキル、アラルキル、又は置換アラルキルである。

10

【0301】

「アミノ」又は「アミン」は $-NH_2$ 基を表す。「二価アミン」は、 $-NH-$ 基を意味する。「置換二価アミン」は $-NR k k-$ を意味し、 $R k k$ は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アシル、置換アシル、スルホニル、又は置換スルホニルである。

【0302】

「置換アミノ」又は「置換アミン」は $-NR m m R n n$ 基を意味し、 $R m m$ 及び $R n n$ は、 $R m m$ と $R n n$ の少なくとも片方が水素ではないという条件で、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アシル、置換アシル、スルホニル、置換スルホニル、又はシクロアルキルである。 $R m m R n n$ は窒素と組み合わせたり、任意に置換された複素環又はヘテロアリール環を形成することがある。

20

【0303】

「アルキルスルフィニル」は、 $R o o$ が任意に置換されたアルキルである $-S(O)R o o$ 基を表す。

【0304】

「アルキルスルホニル」は、 $R p p$ が任意に置換されたアルキルである $-S(O)_2R p p$ を表す。

【0305】

「アルキルスルホニルアミノ」は、 $R r r$ が任意に置換されたアルキルであり $R q q$ が水素又はアルキルである、 $-NR q q S(O)_2R r r$ を表す。

30

【0306】

「第一級アミノ置換基」は $-NH_2$ 基を表す。

【0307】

「第二級アミノ置換基」は $-NHR s s$ 基を表すが、 $R s s$ は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アシル、置換アシル、スルホニル、置換スルホニル、又はシクロアルキルである。

【0308】

「第三級アミノ置換基」は $-NR s s R t t$ 基を表すが、 $R s s$ 及び $R t t$ は、独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アシル、置換アシル、スルホニル、置換スルホニル、又はシクロアルキルである。

40

【0309】

「第四級アンモニウム置換基」は $-N^+R s s R t t R u u$ 基を表すが、 $R s s$ 、 $R t t$ 及び $R u u$ は、独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アシル、置換アシル、スルホニル、置換スルホニル、又はシクロアルキルである。

【0310】

「ヘテロアリール」は、1つ以上、好ましくは1~4、より好ましくは1~3、さらにより好ましくは1~2の、O、S及びNからなる群から独立に選択されるヘテロ原子を含む、5又は6の環原子を含む単環芳香族環構造又は8から10原子を有する二環芳香族基

50

を意味する。ヘテロアリールは、スルフィニル、スルホニル及び第三級環窒素のN-オキシドなどの酸化されたS又はNも含むものとする。炭素又は窒素原子は、安定な芳香環が保持されるように、ヘテロアリール環構造の結合点である。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、キナオキサリル、インドリジニル、ベンゾ [b] チエニル、キナゾリニル、プリニル、インドリル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサチアジアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアジニル、フラニル、ベンゾフリル、及びインドリルなどがある。「ヘテロアリーレン」は二価のヘテロアリールを意味する。

【0311】

「複素環」又は「ヘテロシクリル」は、単環又は複数の縮合環、例えば5から10原子を有するシクロアルキル基などを有する、飽和又は不飽和の、非芳香族炭素環基であって、環中の1から3の炭素原子が、O、S、Nなどのヘテロ原子により置換されており、任意にベンゾ又は5～6環員のヘテロアリールと縮合し、かつ／又は任意に置換されているものである。ヘテロシクリルは、スルフィニル、スルホニル及び第三級環窒素のN-オキシドなどの酸化されたS又はNも含むものとする。複素環又はヘテロシクリル基の例は、モルホリノ、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロインドリルなどがある。

【0312】

「ヘテロシクリルアルキル」は、Hetが複素環基でありRがアルキレン基である—R—Het基を意味する。

【0313】

「置換ヘテロアリール」、「置換ヘテロシクリル」又は「置換ヘテロシクリルアルキル」は、任意の利用可能な位置に結合して安定な化合物を生み出す、ハロゲン、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシルオキシ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアリールオキシ、任意に置換されたヘテロアリールオキシ、任意に置換されたアミノ、任意に置換されたアミド、アミジノ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル基により任意に置換されたウレア、アルキル、アシル又はヘテロアリール基により任意にN-モノ又はN、N-ジ置換されたアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、カルボキシル、複素環、置換複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルホニルアミノ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、又は任意に置換されたアルキニルなどの、1以上の、例えば1、2、又は3の基又は置換基により独立に置換された、それぞれ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキルである。

【0314】

「アミド」は—C(O)NH₂基を表す。「置換アミド」は—C(O)NR^kR^lを表すが、R^k及びR^lは、R^kとR^lの少なくとも片方が水素ではないという条件で、独立に、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、又は置換ヘテロアリールである。R^kR^lは窒素と組み合わせさせて、任意に置換された複素環又はヘテロアリール環を形成してよい。

【0315】

「アミジノ」は—C(=NR^m)NRⁿR^o基を表し、R^m、Rⁿ及びR^oは、独立に、水素又は任意に置換された低級アルキルである。

【0316】

「アシルオキシ」は—OC(O)R^hを表すが、R^hは、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールなどである。

【0317】

「アリールオキシ」は $-OAr$ 基を表すが、 Ar はアリール又は置換アリール基である。「ヘテロアリールオキシ」は $-OHet$ 基を表すが、 Het は任意に置換されたヘテロアリール基である。

【0318】

「アリールスルホニルアミノ」は $-NR_qS(O)_2Rs$ 基を表すが、 Rs は任意に置換されたアリールであり、 R_q は水素又は低級アルキルである。「ヘテロアリールスルホニルアミノ」は $-NR_qS(O)_2Rt$ 基を表し、 Rt は任意に置換されたヘテロアリールであり、 R_q は水素又は低級アルキルである。

【0319】

「アルキルカルボニルアミノ」は $-NR_qC(O)Rp$ 基を表すが、 Rp は任意に置換されたアルキルであり、 R_q は水素又は低級アルキルである。

【0320】

「アリールカルボニルアミノ」は $-NR_qC(O)Rs$ 基を表すが、 Rs は任意に置換されたアリールであり、 R_q は水素又は低級アルキルである。

【0321】

「ヘテロアリールカルボニルアミノ」は $-NR_qC(O)Rt$ 基を表すが、 Rt は任意に置換されたアリールであり、 R_q は水素又は低級アルキルである。

【0322】

K_{ATP} チャネル開口薬を含む医薬製剤は、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠのいずれかに定義される化合物の遊離塩基又はその塩を含んでよい。本明細書に提供される式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩は、以下の特性の1つ以上を有するであろう：（１）合成及び製剤の間の溶解状態の安定性、（２）固体状態での安定性、（３）錠剤製剤の製造に使用される賦形剤との適合性、（４）刺激された又は実際の胃・十二指腸状態に暴露された時に K_{ATP} チャネル開口薬を定量的に生じる、（５）容易に溶解・吸収される十分に小さい粒子から K_{ATP} チャネル開口薬を放出する、（６）医薬製剤に取り込まれる時、投与された投与量の80%を超える吸収を与える、（７） K_{ATP} チャネル開口薬の遊離塩基と比べて、毒物的リスクが全く上昇しない、（８）ヒトの肥満又は他の疾病を治療する許容できる医薬製剤に処方できる、（９）薬剤製品の主薬としてFDAに許容される、（１０）再結晶により純度を上げることができる、（１１） K_{ATP} チャネル開口薬の2種以上の塩の共結晶を形成するために使用できる、（１２）吸湿性が限られており安定性が向上する、（１３）塩が形成される合成及び結晶条件を変えることができ、異なる結晶構造（多形体）が得られ、塩の合成において制御できる、又は（１４）生理学的pH値での水性系において遊離塩基に比べて溶解度が向上する。

【0323】

式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠに提供される K_{ATP} チャネル開口薬は、薬剤的に許容できる塩として処方することが好ましい。薬剤的に許容できる塩は、投与される量及び濃度で非毒性の塩である。そのような塩の調剤は、その生理作用を発揮することを妨げずに化合物の物性を変えることにより、薬理的な使用を促進する。物性の有用な変更には、融点の低下による経粘膜投与の促進及び溶解度の増加による薬剤のより低い有効な投与量の投与の促進がある。

【0324】

式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩は、金属カチオン、好ましくはアルカリ金属カチオン、例えば、ナトリウム又はカリウムなどを含んでよい。カチオンは、任意のⅠ族アルカリ金属から選択できる。アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム、カルシウムなど）などの二価金属カチオンは、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物との塩形成に有用であるとは分かっていない。

【0325】

アルカリ金属カチオンを含む式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩は、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物と、例えば $NaOH$ 、 KOH 又は $NaOCH_3$ などのアルカリ金属水酸化物又はアルカリ金属アルコキシドとを、低分子量ケトン（例えば、アセトン、メチルエチルケトン）、テトラヒドロフラン（THF）、ジメチルホルムアミド（DMF）、及びn-メチルピロリジノンな

10

20

30

40

50

どから選択できる種々の溶媒中で反応させて調製できる。驚くべきことに、アルカリ金属水酸化物又はアルコキシドとの塩形成は、アルコール、特にメタノール又はエタノールなどの低級アルコールが溶媒として使用される場合、観察されない。この結果は、X線粉末回折及びNMRの両方により確認され、アルコール中でのジアゾキシド塩の形成の記載を趣旨とする米国特許第2, 986, 573号の開示とは反対である。

【0326】

式I～IVの化合物は、少なくとも1つの第三級アミン又はアンモニウムカチオンを含む有機カチオンとも塩を形成できる。有機カチオン化合物は、それぞれ、1つ、2つ、3つ又は4つの第三級アミン又はアンモニウムイオンを化合物内に含むことにより、一価、二価、三価、及び四価になりうる。多価化合物が使用される場合、複数の第三級アミン又は第四級アンモニウム部分は、例えば、第四級アンモニウム部分が $-(CH_2)_6-$ により分離されているヘキサメチルヘキサメチレンジアンモニウムジヒドロキシドなど、好ましくは少なくとも4原子の鎖により、より好ましくは少なくとも6原子の鎖により分離されている。第一級及び第二級アミンは、式I～IVの化合物とあまり効果的に塩を形成しない。

【0327】

式I～IVの化合物の塩は、式I～IVの化合物を、少なくとも1つの第三級アミン又は第四級アンモニウムイオンを含む化合物（例えば、水酸化コリン、ヘキサメチルヘキサメチレンジアンモニウムジヒドロキシド）と、低分子量ケトン（例えば、アセトン、メチルエチルケトン）、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、及びn-メチルピロリジノンから選択される溶媒中で反応させることにより調製できる。アルカリ金属水酸化物からの塩の調製と同様に、アミン及びアンモニウム含有化合物は、溶媒がアルコールである場合、塩を形成しない。

【0328】

式I～IVの化合物の薬剂的に許容できる塩には、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエチルアミノ-エタノール、ヒドロキシエチルピロリジン、アンモニウム、テトラプロピルアンモニウム、テトラブチルホスホニウム、ヘキサメチルジアンモニウム、メチルジエタンアミン、トリエチルアミン、メグルミン、及びプロカインを含むものなどの塩基付加塩があり、対応する適切な塩基を使用して調製できる。

【0329】

式I～IVの化合物の好ましい塩基付加塩には、ヘキサメチルヘキサメチレンジアンモニウム、コリン、ナトリウム、カリウム、メチルジエチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミノ-エタノール、ヒドロキシエチルピロリジン、テトラプロピルアンモニウム及びテトラブチルホスホニウムイオンを含むものがありうる。

【0330】

式I～IVの化合物の好ましい塩基付加塩は、ヘキサメチルヘキサメチレンジアンモニウムジヒドロキシド、水酸化コリン、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、水酸化カリウム、カリウムメトキシド、水酸化アンモニウム、テトラプロピルアンモニウムヒドロキシド及びテトラブチルホスホニウムヒドロキシドを利用して調製できる。塩基付加塩は、無機塩（例えば、ナトリウム、カリウムなど）及び有機塩（例えば、コリン、ヘキサメチルヘキサメチレンジアンモニウムヒドロキシドなど）に分けることができる。

【0331】

式V～VIIの化合物は、アニオンとカチオンの両方を形成できるという独特な性質を持つ。塩基性媒体中では、式V～VIIの化合物は典型的にはアニオンを形成する。アニオンは、アミノ又は置換されたアミノ置換基或いはスルホニル基で形成できる。酸性媒体中では、式V～VIIの化合物は、一般的にアミノ基のプロトン化によりカチオンを形成し、それによりアンモニウム部分を形成する。

【0332】

化合物V～VIIの化合物のアニオンの塩は、金属カチオン、例えばI族アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムなど）の一価の金属カチオン、II族アルカリ土類金

10

20

30

40

50

属（例えば、カルシウム、マグネシウムなど）の二価金属カチオン及びアルミニウムカチオンを含む。

【0333】

金属カチオンを含む式V～VIIの化合物の塩は、式V～VIIの化合物を、例えば水酸化ナトリウム又はナトリウムメトキシドなどのアルカリ又はアルカリ土類金属水酸化物又はアルコキシドと、有機溶媒、例えば低級アルコール、低分子量ケトン（例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど）、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、及びn-メチルピロリジノンなどの中で反応させて調製できる。

【0334】

式V～VIIの化合物の塩は、アセタート、アセトニド、アセチル、アジパート、アスパルタート、ベシラート、バイアセタート、バイタルトラート、プロマイド、ブチラート、カルシウム、カンシラート、カプラート、カーボナート、シトラート、シピオネート、デカノエート、ジアセタート、ジメグルミン、ジニトラート、ジカリウム、ジプロピオナート、ジナトリウム、ジスルフィド、エジシラート、エナンタート、エストラート、エタボナート、エチルスクシナート、フマラート、フロアート、グルセプタート、グルコナート、ヘキサアセトニド、ヒプラート、ヒクラート、ハイドロプロマイド、ハイドロクロライド、イセチオナート、ラクトビオナート、マラート、マレアート、メグルミン、メチルプロマイド、メチルスルファート、メトリゾアート、ナファート、ナプシラート、ニトラート、オレアート、バルミタート、バモアート、フェンプロピオナート、ホスファート、ピバラート、ポリスチレックス、ポリガラクトツロナート、プロブタート、プロピオナート、サッカラート、ナトリウムグリシナート、ナトリウムホスファート、ナトリウムスクシナート、ステアラート、スクシナート、サルファート、スルホナート、スルホサリチラート、タルトラート、テブタート、テレフタレート、テレフタラート、トシラート、トリフルタート、トリハイドレート、トリシリケート、トリメタミン、バレアート、又はキシナホ酸などがあるが、これらに限定されない有機又は無機の対イオンを含む。好ましい有機カチオンには、第三級アミン又は第四級アンモニウム基を有する化合物がある。

【0335】

式V～VIIの化合物の他の薬剂的に許容できる塩には、サルファート、クロライド、ハイドロクロライド、フマラート、マレアート、ホスファート、スルファマート、アセタート、シトラート、ラクタート、タルトラート、メタンスルホナート、エタンスルホナート、ベンゼンスルホナート、p-トルエンスルホナート、シクロヘキシルスルファマート、及びキナートを含むものなど、酸付加塩がある。式V～VIIの化合物の薬剂的に許容できる塩は、塩化水素酸、マレイン酸、硫酸、リン酸、スルファミン酸、酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、マロン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、フマル酸、及びキナ酸などの酸から得ることができる。

【0336】

式V～VIIの化合物の薬剂的に許容できる塩には、カルボン酸又はフェノールなどの酸性官能基が存在する場合、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、プロカイン、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、アンモニウム、アルキルアミン、及び亜鉛を含むものなどの塩基付加塩がある。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995を参照されたい。式V～VIIの化合物のそのような塩は、対応する適切な塩基を利用して調製できる。

【0337】

式V～VIIの化合物の塩は、例えば、遊離塩基形態の化合物を、溶解状態で適切な酸を含む水性又は水性アルコールなどの好適な溶媒に溶解し、次いで溶液を蒸発させて単離することにより、調製できる。他の例において、有機溶媒中で遊離塩基と酸を反応させ

て塩が調製される。

【0338】

式V～V I I Iの化合物の塩は錯体として存在することもある。錯体の例には、8-クロロテオフィリン錯体（例えば、ジメンヒドリナート：ジフェンヒドラミン8-クロロテオフィリン（1：1）錯体；ドラマミンに類似）及び種々のシクロデキストリン包接錯体がある。

【0339】

式V～V I I Iの化合物の薬剂的に許容できる塩の調製に有用な溶媒には、有機溶媒、例えば、アセトニトリル、アセトン、アルコール類（例えば、メタノール、エタノール、及びイソプロパノール）、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン（MEK）、エーテル類（例えばジエチルエーテル）、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド（DMF）、及びN-メチルピロリジノン（NMP）などがある。好ましくは、溶媒は、アセトニトリル及びMEKから選択される。

【0340】

式V～V I I Iの化合物の塩は錯体として存在することもある。錯体の例には、8-クロロテオフィリン錯体（例えば、ジメンヒドリナート：ジフェンヒドラミン8-クロロテオフィリン（1：1）錯体；ドラマミンに類似）及び種々のシクロデキストリン包接錯体がある。

【0341】

本明細書に提供される式V～V I I Iの化合物の塩の製剤は、以下の特性の少なくとも1つ、又は好ましくはいくつか、さらにより好ましくは全てを示す：（1）室温で最低1年間安定である；（2）経口投与が容易にできる；（3）患者の投薬へのコンプライアンスを促進する；（4）投与と同時に、薬剂的活性薬剤の高レベルの吸収を一定して促進する；（5）1日に1回又は2回の経口投与と同時に、 K_{ATP} チャネル開口薬又はその代謝的に活性な代謝物の循環濃度が治療上有効な濃度を下回らないように、持続した時間枠にわたり K_{ATP} チャネル開口薬を放出できる；（6）治療される被験者の消化管のpHに関わらずこれらの結果を達成する；及び（7）胃通過が完全又はほぼ完全になるまで放出を遅延する。

【0342】

式I～V I I Iの化合物の塩の経口投与用に設計された製剤は、例えば、カプセル、錠剤、又は迅速溶解錠剤又はフィルムとして提供可能である。カプセル又は錠剤製剤は、いくつかの特徴的な成分を含む。1つは K_{ATP} チャネル開口薬の吸収を向上させる成分である。他の成分は、2時間超にわたり薬剤の放出を持続させる。第3の成分は、胃通過が完全になるまで薬剤の実質的な放出を遅延させる。

【0343】

式I～V I I Iの化合物の塩の経口投与製剤は、例えば、経口懸濁液、経口溶液、カプセル化経口懸濁液、及びカプセル化経口溶液としても提供できる。製剤は、即時放出用にも、制御放出用にも設計できる。そのような経口製剤が、ジアゾキシドのナトリウム塩の液体形態から製造されないことが好ましい。

【0344】

式I～V I I Iの化合物の塩の製剤は、アニオンがジアゾキシドでありカチオンがナトリウムである場合に製剤が静脈内用でないという条件で、経皮、鼻腔内、及び静脈内（I.V.）投与用に調製できる。

【0345】

他の実施形態において、式I～V I I Iの化合物の塩の製剤は、アニオンがジアゾキシドでありカチオンがナトリウムである場合に製剤が液体形態の式I～V I I Iの化合物の塩を使用して製造されないという条件で、経皮又は鼻腔内投与用に調製される。

【0346】

他の実施形態において、式I～V I I Iの化合物の塩の製剤は、ジアゾキシドのナトリウム塩を除いて、経皮、鼻腔内、及び静脈内（I.V.）投与用に調製される。

【0347】

式 I ~ V I I I から選択される化合物の塩を使用して調製される K_{A T P} チャネル開口薬の製剤は、これらの薬剤の以前の製剤に比べ、溶解度及び吸収が向上している。これらの有利な性質は、以下の手法の1つ以上により達成される：（1）粉碎、噴霧乾燥、又は他の微粉化技術による製剤の粒径の低下；（2）製剤中のイオン交換樹脂の使用；（3）例えば、シクロデキストリンを使用する包接錯体の利用；（4）低粘度ヒプロメロース、低粘度メチルセルロース又は類似の機能を持つ賦形剤及びこれらの組み合わせを含む可溶化剤により K_{A T P} チャネル開口薬の塩の圧縮；（5）製剤前の K_{A T P} チャネル開口薬の塩と別個の塩との会合、（6）K_{A T P} チャネル開口薬の塩の固体分散物の使用、（7）自己乳化系の使用、（8）製剤への1種以上の界面活性剤の添加、（9）製剤中のナノ粒子の使用、又は（10）これらの手法の組み合わせ。

10

【0348】

式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{A T P} チャネル開口薬の持続した時間（例えば2～30時間）にわたる放出は、限定はされないが以下の手法を含む1つ以上の手法の利用により達成できる：（1）pH感受性ポリマー被膜の使用、（2）ヒドロゲルの使用、（3）被覆されたマトリックスからの薬剤の拡散速度を制御するフィルム被膜の使用、（4）薬剤放出の速度を制御する腐食性マトリックスの使用、（5）さらにカプセル化又は錠剤中に圧縮できる、ポリマー被膜ペレット、顆粒、又は微小粒子の使用、（6）浸透圧ポンプシステムの使用、（7）圧縮被膜錠剤の利用、又は（8）これらの手法の組み合わせ。

20

【0349】

胃通過が完全になるまでの、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{A T P} チャネル開口薬の製剤からの放出の遅延は、いくつかの機構のいずれによっても本明細書に提供される製剤中で達成できる。例えば、薬剤マトリックスの周りに加えられると、pH 3.0以下では活性薬剤の放出に対する効果的なバリアとして機能し、pH 5.5以上では不安定であるpH感受性ポリマー又はコポリマーが使用できる。これは、胃の中の活性化化合物の放出を制御するが、剤形が小腸中を通過すると迅速な放出を可能にする。pH感受性ポリマー又はコポリマーの代替品は、非水溶性であるポリマー又はコポリマーである。胃環境中での放出に対する抵抗の程度は、非水溶性ポリマーと水溶性ポリマーのブレンドの被覆により制御できる。この手法では、ブレンドされたポリマー又はコポリマーのどちらもpH感受性でない。pH感受性コポリマーの1例は、Eudragit（登録商標）メタクリルコポリマーであり、Eudragit（登録商標）L100、S100、又はL100-55固体、L30D-55又はFS30D分散液、又はL12.5又はS12.5有機溶液がある。

30

【0350】

放出を遅延するポリマーを、噴霧被膜（薄膜として）又は圧縮被膜により錠剤に塗布できる。カプセルが使用される場合、ポリマー（複数可）をカプセルの表面に塗布しても、薬剤の微小粒子に塗布してもよく、さらにそれをカプセル又はゲルなどの中にカプセル化できる。カプセルが被覆される場合、胃通過の後まで崩壊しないであろう。微小粒子が被覆される場合、カプセルは胃中で崩壊するかもしれないが、遊離の微小粒子の完全な胃通過の後まで薬剤はほとんど又は全く放出されないであろう。最後に、例えば膨脹性ヒドロゲルを利用する浸透圧ポンプシステムを使用して、胃中での薬剤放出を遅延することができる。膨脹性ヒドロゲルは、投与後に水分を吸収する。ゲルの膨脹により、吸収のためにシステムからの薬剤の置換が起こる。薬剤放出のタイミング及び速度は、使用されるゲル及び水分がゲルに到達する速度に依存するが、これらは、流体が入り込むシステムの開口部の大きさにより制御できる。Drug Delivery Technologies online article Dong et al, "L-OROSR SOF TCAPTM for Controlled Release of Non-Aqueous Liquid Formulations"を参照されたい。

40

【0351】

50

したがって、胃通過が完全になる後までの、式 I ~ V I I I の化合物の塩として調製された K_{ATP} チャネル開口薬の製剤の放出の遅延は、以下を含むがこれらに限定されないいくつかの機構のいずれかにより達成できる：(a) 錠剤上に圧縮被膜として塗布される pH 感受性ポリマー又はコポリマー；(b) 錠剤上に薄膜として塗布される pH 感受性ポリマー又はコポリマー；(c) カプセル化システムに薄膜として塗布される pH 感受性ポリマー又はコポリマー；(d) カプセル化微小粒子に塗布される pH 感受性ポリマー又はコポリマー；(e) 錠剤上に圧縮被膜として塗布される非水溶性ポリマー又はコポリマー；(f) 錠剤上に薄膜として塗布される非水溶性ポリマー又はコポリマー；(g) カプセル化システムに薄膜として塗布される非水溶性ポリマー；(h) 微小粒子に塗布される非水溶性ポリマー；(i) 浸透圧ポンプシステムへの製剤の取込み、又は (j) イオン交換樹脂により制御されるシステムの使用、又は (k) これらの手法の組み合わせであって、前記において pH 感受性ポリマー又はコポリマーは、酸性条件下での分解に抵抗する。

10

【0352】

1 日 1 回（すなわち 24 時間あたり 1 回）の投与用に設計された製剤が提供される。これらの製剤は、25 から 500 mg の、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬を含みうる。1 日 2 回（24 時間あたり）の投与用の製剤も提供できる。これらは、25 から 250 mg の K_{ATP} チャネル開口薬を含みうる。

【0353】

本明細書に提供される製剤は、投与される薬剤製品の向上した安全性を示す。この安全性向上は、少なくとも 2 つの機構により起こる。第 1 に、胃通過が完全になるまでの活性薬剤の放出の遅延により、吐き気、嘔吐、消化不良、腹痛、下痢及び腸閉塞を含むある種類の胃腸の有害副作用の発生率を下げるができる。第 2 に、2 時間以上最長 24 時間もの間にわたり活性薬剤の放出を持続させることにより、持続又は制御放出を持たない経口製剤を利用する同じ投与される投与量で見られるピーク薬剤レベルに比べ、ピーク薬剤レベルが低下している。このピーク薬剤レベルの低下は、ピーク薬剤レベルにより部分的又は全体的に決定される有害作用の低減に寄与しうる。これらの有害作用には、ナトリウム、塩化物及び尿酸の関連する排泄速度の低下を伴う体液貯留、浮腫、高血糖及び関連するケトアシドーシス、白内障、及び高浸透圧性非ケトン性昏睡への進行の可能性、頭痛、頻脈、及び動悸がある。

20

【0354】

式 I ~ V I I I の化合物の塩から調製される K_{ATP} チャネル開口薬の制御放出製剤であって、表 1 に示される A ~ D のそれぞれの 1 特徴を有する製剤も本明細書に提供される。

30

【0355】

表 1：制御放出製剤特性及び性質

A. 単位形態:	錠剤又はカプセル
B. 用量/単位:	10-100 mg
	100-200 mg
	200-300 mg
	300-500 mg
	500-2000mg
C. 投薬	1日1回 (24時間)
	1日2回 (24時間)
D. 放出時間:	2-4 時間
	4-8 時間
	8-24 時間

10

20

【0356】

例えば、制御放出組成物は、25～100mgの式I～VIIの化合物の塩を含む錠剤でよく、そのような錠剤は1日1回投与されて2～4時間の制御放出時間を達成する。これらの製剤の全ては、胃通過が完全になる後まで、薬剂的に活性な薬剤の放出を実質的に遅延する特徴をさらに含む。

【0357】

さらに、表1の上記の製剤のいずれも、 K_{ATP} チャネル開口薬の溶解度又は吸収を向上させる少なくとも1つの特徴を含む。

【0358】

本明細書に提供される例示的な制御放出製剤は、活性化合物（すなわち、式I～VIIのいずれかの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬）及び水性流体と接触すると同時に膨脹するゲル化剤を含むマトリックスを含む。ゲル内に閉じ込められた活性化合物は、ゲルの溶解と同時に体内に緩慢に放出される。活性化合物はマトリックス内に均一に分散でき、又はマトリックス中の薬剤のポケットとして存在できる。例えば、薬剤は、マトリックス内に分散する小さな顆粒中に処方できる。さらに、薬剤の顆粒もマトリックスを含むことができ、したがってRhodesに付与された米国特許第4,880,830号に記載されたとおり一次及び二次マトリックスを与える。

30

【0359】

ゲル化剤は好ましくはポリマー性材料であり、例えば、キサンタンガム、ゼラチン、セルロースエーテル、アラビアガム、ローカストビーンガム、グアーガム、カルボキシビニルポリマー、寒天、アラビアゴム、トラガカントゴム、ビーガム、アルギン酸ナトリウム又はアルギン酸、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、又は皮膜形成性ポリマー、例えばメチルセルロース（MC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、エチルセルロース（EC）、アクリル樹脂又は上記のものの混合物などの薬剂的に許容できる水溶性又は非水溶性緩慢放出ポリマーがある（例えば、米国特許第5,415,871号を参照）。

40

【0360】

マトリックスのゲル化剤は、米国特許第5,399,359号に記載されている速成の

50

硬質ゲルを形成する、ヘテロ多糖成分とホモ多糖成分を含むヘテロ分散ガムでもよい。マトリックスは、剛性をさらに加えマトリックスの溶解を低下させる一価又は多価金属カチオンなどの架橋剤を含んでよく、そのため薬剤の放出がさらに緩慢になる。加える架橋剤の量は、当業者には慣例の方法を利用して決めることができる。

【0361】

制御放出組成物のマトリックスは、当業者に認識されている1種以上の薬剤的に許容できる賦形剤、すなわち製剤賦形剤を含んでよい。そのような賦形剤には、例えば、バインダー：ポリビニルピロリドン、ゼラチン、スターチペースト、結晶セルロース；希釈剤（又はフィラー）：スターチ、スクロース、デキストロース、ラクトース、フルクトース、キシリトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、デキストリン、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム；及び潤滑剤：ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、Precirol（登録商標）及びタルク又はコロイド状二酸化ケイ素などの流動助剤がある。

10

【0362】

制御放出組成物のマトリックスは、米国特許第5,399,359号に記載されているとおり、マトリックスの親水性を乱すことなくゲル化剤の水和を緩慢にする疎水性材料をさらに含んでよい。例えば、疎水性ポリマーには、エチルセルロースなどのアルキルセルロース、他の疎水性セルロース性材料、アクリル又はメタクリル酸エステルから誘導されるポリマー又はコポリマー、アクリル及びメタクリル酸エステルのコポリマー、ゼイン、蠟、セラック、水素化植物油、蠟及び蠟状物質、例えばカルナウバ蠟、鯨蠟、キャンデリラ蠟、ココアバター、セトステリルアルコール、蜜蠟、セレシン、パラフィン、ミリスチルアルコール、ステアリルアルコール、セチルアルコール及びステアリン酸並びに当業者に公知の他の薬剤的に許容できる疎水性物質がある。

20

【0363】

制御放出組成物中に取り入れられる疎水性物質の量は、環境流体に暴露されると同時に形成される親水性マトリックスを乱さずにゲル化剤の水和を緩慢にするに効果的な量である。ある好ましい実施形態において、疎水性物質は、重量で約1から約20パーセントの量でマトリックスに含まれ、対応する量の製剤賦形剤を置換する。疎水性物質のための溶媒は、水性又は有機溶媒、或いはこれらの混合物でよい。

【0364】

市販のアルキルセルロースの例は、Aquacoat（登録商標）（FMCから市販されているエチルセルロースの水性分散液）及びSurelease（登録商標）（Coloconから市販されているエチルセルロースの水性分散液）である。疎水性物質として使用するのに好適な市販のアクリルポリマーの例は、Eudragit（登録商標）RS及びRL（低含有量（例えば、1：20又は1：40）の第四級アンモニウム化合物を有するアクリル及びメタクリル酸エステルのコポリマー）である。

30

【0365】

制御放出組成物を被覆して、活性化合物への液体の接近を妨害し、かつ／又はフィルム被膜を通る活性化合物の放出を妨害することができる。フィルム被膜は、消化管中での組成物の迅速な溶解に抵抗することにより、胃抵抗性及び腸溶解性の特性を与えることができる。フィルム被膜は、一般的に制御放出組成物の約5～15重量％である。好ましくは、重量でのコアが組成物の約90％であり、残りの10％が被膜である。そのような被膜は、当分野に公知であるとおおりフィルム被膜でよく、ゲル、ワックス、脂肪、乳化剤、脂肪と乳化剤の組み合わせ、ポリマー、スターチなどがある。

40

【0366】

ポリマー及びコポリマーは薄いフィルム被膜として有用である。溶液被膜又は分散液被膜を使用し、活性化合物を単独でもマトリックスと組み合わせても被覆できる。被膜は好ましくは、薬剤又は薬剤とマトリックスの組み合わせに、当分野に公知であるとおおり材料の固体コアとして塗布される。

【0367】

50

被膜のための溶液には、有機溶媒及び水性溶媒系の両方の中のポリマーがあり、典型的には、可塑剤として働く1種以上の化合物をさらに含む。被膜組成物として有用なポリマーには、例えば、メチルセルロース (Methocel (登録商標) A; Dow Chemical Co.)、分子量が1,000から4,000,000のヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel (登録商標) E; Dow Chemical Co. 又はPharmacoat (登録商標); Shinetsu)、分子量が2,000から2,000,000のヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、セルロースアセタート、セルローストリアセタート、セルロースアセタートブチラート、セルロースアセタートフタラート、セルロースアセタートトリメリタート (Eastman Kodak)、カルボキシメチルエチルセルロース (Duodcel (登録商標))、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、エチルセルロース、メチルセルロース及び一般的にセルロース誘導体、ポリメタクリル酸-メタクリル酸コポリマー (Type A 1:1 Eudragit L100; Type B 1:2 Eudragit S100; 及びType C 1:1 Eudragit L100-55、水性分散液固形分30%、Eudragit L30D)、ポリ(メタ)アクリルエステル:ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート2:1)、Eudragit NE30D水性分散液固形分30%、ポリアミノメタクリレートEudragit E100、ポリ(トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロライド)アンモニオメタクリレートコポリマー、Eudragit RL30D及びEudragit RS30D、カルボキシビニルポリマー、ビリビニルアルコール、グルカン、スクレログルカン、マンナン、及びキシタンがある。

【0368】

水性ポリマー分散液には、Eudragit L30D及びRS/RL30D、及びNE30D、Aquacoat (登録商標) ブランドエチルセルロース、Surelease ブランドエチルセルロース、ECブランドN-10Fエチルセルロース、Aquatecブランドセルロースアセタートフタラート、Coatericブランドポリ(ビニルアセタートフタラート)、及びAquacoatブランドヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナートがある。これらの分散液のほとんどは、ラテックス、擬ラテックスパウダー、又は微粉化パウダー媒体である。

【0369】

可塑剤を被膜に含めて、ポリマー膜の可塑性及び安定性を向上させ、長期の貯蔵にわたるポリマー透過性の変化を防止することができる。そのような変化は、薬剤放出速度を変えることがある。好適な従来の可塑剤には、例えば、ジエチルフタラート、グリセロールトリアセタート、アセチル化モノグリセリド、アセチルトリブチルシトラート、アセチルトリエチルシトラート、ヒマシ油、クエン酸エステル、ジブチルフタラート、ジブチルセバカート、ジエチルオキサラート、ジエチルマラート、ジエチルフマラート、ジエチルフタラート、ジエチルスクシナート、ジエチルマロナート、ジエチルタルトラート、ジメチルフタラート、グリセリン、グリセロール、グリセリルトリアセタート、グリセリルトリブチラート、鉱油及びラノリンアルコール、ペトロラタム及びラノリンアルコール、フタル酸エステル、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ナタネ油、ゴマ油、トリアセチン、トリブチルシトラート、トリエチルシトラート、及びトリエチルアセチルシトラート、又は上記のものの任意の2種以上の混合物がある。水性被膜に使用できる可塑剤には、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール (PEG400)、トリアセチン、ポリソルベート80、トリエチルシトラート、及びジエチルd-タルトラートがある。

【0370】

ポリマーとしてのヒドロキシプロピルメチルセルロース及び水性エチルセルロース (例えば、Aquacoat ブランド) 並びに可塑剤としてのジブチルセバカートの混合物を含む被覆溶液を、微小粒子の被覆に使用できる。(Aquacoat は、エチルセルロースの水性ポリマー分散液であり、ラウリル硫酸ナトリウム及びセチルアルコールを含む)

。好ましくは、可塑剤は組成物の約 1 ～ 2 % である。

【0371】

ポリマーに加え、被覆層は、被覆溶液の処方を助ける賦形剤を含んでよい。そのような賦形剤には、潤滑剤又は湿潤剤がある。フィルム被膜のための賦形剤として好適な潤滑剤には、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、コロイド状二酸化ケイ素、グリセリン、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ポリエチレングリコール、及びステアリン酸亜鉛、ステアリン酸アルミニウム、又は上記のものの任意の 2 種以上の混合物がある。好適な湿潤剤には、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、アラビアゴム、塩化ベンザルコニウム、セトマクロゴール乳化ワックス、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、コレステロール、ジエタノールアミン、ドクサートナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、乳化ワックス、グリセリルモノステアラート、ヒドロキシプロピルセルロース、ラノリンアルコール、レシチン、鉱油、モノエタノールアミン、ポリキサマー、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンステアラート、プロピレングリコールアルギナート、ソルビタンエステル、ステアリルアルコール及びトリエタノールアミン、又は上記のものの任意の 2 種以上の混合物がある。

10

【0372】

表 1 の特定の錠剤又はカプセル製剤は（式 I ～ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬に加え）、肥満治療剤との同時処方を含んでよい。使用可能な肥満治療剤には、塩酸シブトラミン（5 ～ 30 mg / 単位）、オルリスタット（50 ～ 360 mg / 単位）、フェンテルミン塩酸塩又は樹脂複合体（15 から 40 mg / 単位）、ゾニサミド（100 から 600 mg / 単位）、トピラメート（64 から 400 mg / 単位）、塩酸ナルトレキソン（50 から 600 mg / 単位）、リモナバン（5 から 20 mg / 単位）、ADP356（5 から 25 mg / 単位）、ATL962（20 から 400 mg / 単位）、又は AOD9604（1 から 10 mg / 単位）があるが、これらに限定されない。これらの製剤は 1 日に 1 回使用されるのが好ましい。1 日 2 回の投薬には、式 I ～ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の量は、1 日 1 回の製剤に含まれる量の半分であり、同時処方される肥満治療剤は指定される量の半分である。代替肥満治療剤には、選択的セロトニン 2 C 受容体作用剤、ドーパミン拮抗剤、カンナビノイド 1 受容体拮抗剤、レプチンアナログ、レプチン輸送及び／又はレプチン受容体プロモーター、ニューロペプチド Y 及びアグーチ関連ペプチド拮抗剤、プロオピオメラノコルチン及びコカイン及びアンフェタミン関連転写プロモーター、メラノサイト刺激ホルモアナログ、メラノコルチン 4 受容体作用剤、及びインスリン代謝／活性に影響する薬剤、例えば、タンパク質チロシンホスファターゼ 1 B 阻害剤、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体拮抗剤、短時間作用型プロモクリプチン（エルゴセット）、ソマトスタチン作用剤（オクトレオチド）、及びアディポネクチンなど、胃腸神経路剤、例えば、コレシストキニン活性を増すもの、グルカゴン様ペプチド 1 活性を増すもの（例えば、エクステンジン 4、リラグルチド、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤）、タンパク質 YY3-36 活性を増すもの及びグレリン活性を低下させるもの、並びにアミリンアナログ、安静時代謝率を上昇させる薬剤（「選択的」 β -3 刺激剤／作用剤、脱共役タンパク質ホモログ、及び甲状腺受容体作用剤）、メラニン凝集ホルモ拮抗剤、フィトスタノールアナログ、アミラーゼ阻害剤、成長ホルモン断片、硫酸デヒドロエピアンドロステロンの合成アナログ、脂肪細胞 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ 1 活性の拮抗剤、コルチコトリピン放出ホルモン作用剤、脂肪酸合成の阻害剤、カルボキシペプチダーゼ阻害剤、インダノン／インダノール、アミノステロール、及び他の胃腸のリパーゼ阻害剤があるが、これらに限定されない。

20

30

40

【0373】

表 1 の特定された錠剤又はカプセル製剤は（式 I ～ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬に加え）、糖尿病治療剤との同時処方を含んでよい。使用可能な糖尿病治療剤には、アカルボース（50 から 300 mg / 単位）、ミグリトール（25

50

から300mg/単位)、塩酸メトホルミン(300から2000mg/単位)、レパグリニド(1~16mg/単位)、ナテグリニド(200から400mg/単位)、ロシグリタゾン(5から50mg/単位)、メタグリダセン(100から400mg/単位)、或いは、インスリン感受性を高める薬剤又はグルコース利用及び取込みを改善する薬剤があるが、これらに限定されない。これらの製剤は1日に1回使用されるのが好ましい。1日2回の投薬には、式I~VIIの化合物の塩から選択されるK_{ATP}チャンネル開口薬の量は、1日1回の製剤に含まれる量の半分であり、同時処方される糖尿病治療剤は指定される量の半分である。

【0374】

表1の特定される錠剤又はカプセル製剤は、コレステロール低下剤との同時処方を含んでよい。使用可能なコレステロール低下剤には、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、又はロバスタチン(全て10から80mg/単位)、フィブラート(50から300mg/単位)、ナイアシン(500から2000mg/単位)、甲状腺受容体活性剤(0.5から100mg/単位)、MTP阻害剤(20から1000mg/単位)、PPARデルタ作用剤及び調節剤(5から400mg/単位)、及びスクアレンシンターゼ阻害剤(10から1000mg/単位)があるが、これらに限定されない。これらの製剤は1日に1回使用されるのが好ましい。これらの種類の活性剤のそれぞれは、HDLコレステロールの上昇のためにも使用できる。1日2回の投薬には、式I~VIIの化合物の塩から選択されるK_{ATP}チャンネル開口薬の量は、好ましくは25から200mg/単位であり、同時処方されるコレステロール低下剤は指定される量の半分である。

【0375】

表1の特定される錠剤又はカプセル製剤は、うつ病治療剤との同時処方を含んでよい。使用可能なうつ病治療剤には、シタロプラム臭化水素酸塩(10から80mg/単位)、エシタロプラム臭化水素酸塩(5から40mg/単位)、フルボキサミンマレイン酸塩(25から300mg/単位)、パロキセチン塩酸塩(12.5から75mg/単位)、フルオキセチン塩酸塩(30から100mg/単位)、セトラリン塩酸塩(25から200mg/単位)、アミトリプチリン塩酸塩(10から200mg/単位)、デシプラミン塩酸塩(10から300mg/単位)、ノルトリプチリン塩酸塩(10から150mg/単位)、デュロキセチン塩酸塩(20から210mg/単位)、ベンラファキシン塩酸塩(37.5から150mg/単位)、フェネルジン硫酸塩(10から30mg/単位)、ブプロピオン塩酸塩(200から400mg/単位)、又はミルタザピン(7.5から90mg/単位)があるが、これらに限定されない。これらの製剤は1日に1回使用されるのが好ましい。1日2回の投薬には、式I~VIIの化合物の塩から選択されるK_{ATP}チャンネル開口薬の量は、好ましくは1日1回の製剤に含まれる量の半分であり、同時処方されるうつ病治療剤は指定される量の半分である。

【0376】

表1の特定される錠剤又はカプセル製剤は、高血圧治療剤との同時処方を含んでよい。使用可能な高血圧治療剤には、エナラプリルマレイン酸塩(2.5から40mg/単位)、カプトプリル(2.5から150mg/単位)、リシノプリル(10から40mg/単位)、ベナゼプリル塩酸塩(10から80mg/単位)、キナプリル塩酸塩(10から80mg/単位)、ペリドプリルエルブミン(4から8mg/単位)、ラミプリル(1.25から20mg/単位)、トランドラプリル(1から8mg/単位)、ホシノプリルナトリウム(10から80mg/単位)、モエキシプリル塩酸塩(5から20mg/単位)、ロサルタンカリウム(25から200mg/単位)、イルベサルタン(75から600mg/単位)、バルサルタン(40から600mg/単位)、カルデサルタンシレキセチル(4から64mg/単位)、オルメサルタンメドキシミル(5から80mg/単位)、テルミサルタン(20から160mg/単位)、エプロサルタンメシル酸塩(75から600mg/単位)、アテノロール(25から200mg/単位)、プロプラノロール塩酸塩(10から180mg/単位)、メトプロロール酒石酸塩、コハク酸塩、又はフマル酸塩

(それぞれ25から400mg/単位)、ナドロール(20から160mg/単位)、ベタキソロール塩酸塩(10から40mg/単位)、アセブトロール塩酸塩(200から800mg/単位)、ピンドロール(5から20mg/単位)、ビソプロロールフマル酸塩(5から20mg/単位)、ニフェジピン(15から100mg/単位)、フェロジピン(2.5から20mg/単位)、アムロジピンベシル酸塩(2.5から20mg/単位)、ニカルジピン(10から40mg/単位)、ニソルジピン(10から80mg/単位)、テラゾシン塩酸塩(1から20mg/単位)、ドキサゾシンメシル酸塩(4から16mg/単位)、プラゾシン塩酸塩(2.5から10mg/単位)、又はアルフゾシン塩酸塩(10から20mg/単位)があるが、これらに限定されない。これらの製剤は1日に1回使用されるのが好ましい。1日2回の投薬には、 K_{ATP} チャネル開口薬の量は、好ましくは1日1回の製剤に含まれる量の半分であり、同時処方される高血圧治療剤は指定される量の半分である。

10

【0377】

表1の特定される錠剤又はカプセル製剤は、浮腫を治療する利尿剤との同時処方を含んでよい。使用可能な利尿剤には、アミロライド塩酸塩(1から10mg/単位)、スピロノラクトン(10から100mg/単位)、トリウムテレン(25から200mg/単位)、ブメタニド(0.5から4mg/単位)、フロセミド(10から160mg/単位)、エタクリン酸又はエタクリン酸ナトリウム(それぞれ10から50mg/単位)、トルセミド(5から100mg/単位)、クロルタリドン(10から200mg/単位)、インダパミド(1から5mg/単位)、ヒドロクロロチアジド(10から100mg/単位)、クロロチアジド(50から500mg/単位)、ベンドロフルメチアジド(5から25mg/単位)、ヒドロフルメチアジド(10から50mg/単位)、メチクロチアジド(1から5mg/単位)、又はポリチアジド(1から10mg/単位)があるが、これらに限定されない。これらの製剤は1日に1回使用されるのが好ましい。1日2回の投薬には、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の量は、好ましくは1日1回の製剤に含まれる量の半分であり、同時処方される利尿剤は指定される量の半分である。

20

【0378】

表1の特定される錠剤又はカプセル製剤は、炎症又は疼痛を治療する薬剤との同時処方を含んでよい。使用可能な炎症又は疼痛を治療するための薬剤には、アスピリン(100から1000mg/単位)、トラマドール塩酸塩(25から150mg/単位)、ガバペンチン(100から800mg/単位)、アセトアミノフェン(100から1000mg/単位)、カルバマゼピン(100から400mg/単位)、イブプロフェン(100から1600mg/単位)、ケトプロフェン(12から200mg/単位)、フェンプロフェンナトリウム(100から600mg/単位)、フルルビプロフェンナトリウム又はフルルビプロフェン(両者とも50から200mg/単位)、或いはこれらのいずれかとステロイド又はアスピリンとの組み合わせがあるが、これらに限定されない。これらの製剤は1日に1回使用されるのが好ましい。1日2回の投薬には、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の量は、好ましくは1日1回の製剤に含まれる量の半分であり、同時処方される炎症又は疼痛を治療する薬剤は指定される量の半分である。

30

40

【0379】

表1の特定される錠剤又はカプセル製剤は、肥満関連併存疾患を治療する薬剤であって、糖尿病、コレステロール、うつ病、高血圧及び浮腫を治療する上記に特定した薬剤、或いは、アテローム性動脈硬化、変形性関節炎、椎間板ヘルニア、膝及び腰の変形、乳ガン、子宮内膜ガン、子宮頸ガン、結腸ガン、白血病及び前立腺ガン、高脂血症、喘息/反応性気道疾患、胆石、GERD、閉塞性睡眠時無呼吸、肥満低換気症候群、再発性腹部ヘルニア、月経不順及び不妊を治療する薬剤との同時処方を含んでよい。

【0380】

表1の特定される錠剤又はカプセル製剤は、抗精神病との同時処方を含んでよい。その

50

組合せは、精神異常の治療に使用され、治療される被験者の体重増加、脂質異常症、又は耐糖能異常を治療又は予防する。種々の精神異常を治療する薬剤には、リチウム又はその塩（250から2500mg／単位）、カルバマゼピン又はその塩（50から1200mg／単位）、バルプロ酸塩、バルプロ酸、又はジバルプロエクス（125から2500mg／単位）、ラモトリジン（12.5から200mg／単位）、オランザピン（5から20mg／単位）、クロザピン（12.5から450mg／単位）、又はリスペリドン（0.25から4mg／単位）があるが、これらに限定されない。好ましくは、これらの製剤は1日に1回投与されるものとする。1日2回の投薬には、式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の量は、好ましくは1日1回の製剤に含まれる量の半分であり、同時処方される抗精神病薬は指定される量の半分である。

10

【0381】

表1の特定される錠剤又はカプセル製剤は、虚血又は再灌流損傷を治療又は予防する薬剤との同時処方を含んでよい。使用可能な、虚血又は再灌流損傷を治療又は予防する薬剤には、低分子量ヘパリン（例えば、デルテパリン、エノキサパリン、ナドロパリン、チンザパリン、又はダナパロイド）、アネクロッド、ペントキシフィリン、ニモジピン、フルナリジン、エブセレン、チリラザド、クロメチアゾール、AMPA作用剤（例えば、GYKI 52466、NBQX、YM90K、ゾナンパネル、又はMPQX）、SYM 2081、セルフォテル、セレストアット、CP-101、606、デキストロファン、デキストロメトर्फアン、MK-801、NPS 1502、レマセミド、ACEA 1021、GV150526、エリプロディル、イフェンプロジル、ルベルゾール、ナロキソン、ナルメフェン、シチコリン、アセチル-1-カルニチン、ニフェジピン、レスベラトロール、ニトロン誘導体、クロピドグレル、ダビガトラン、プラスグレル、トラキソプロジル、AGY-94806、又はKAI-9803があるが、これらに限定されない。

20

【0382】

肥満又は過体重の被験者に1日に1回又は2回連続投与される、体重減少を引き起こすに十分な式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の循環濃度をもたらす製剤が提供される。体重減少は、体脂肪の優先的な減少により起こる。追加の体重減少は、カロリーを低減した食餌と組み合わせて製剤が投与される場合に起こりうる。

【0383】

肥満、過体重又は肥満になりやすい被験者に単一投与量として投与され、約24時間又は約18時間空腹時又はグルコース刺激性インスリン分泌の阻害をもたらす、式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の製剤が提供される。

30

【0384】

肥満、過体重又は肥満になりやすい被験者に単一投与量として投与され、約24時間又は約18時間エネルギー消費の増加をもたらす、式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の製剤が提供される。

【0385】

肥満、過体重又は肥満になりやすい被験者に単一投与量として投与され、約24時間又は約18時間脂質の β 酸化の増加をもたらす、式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の製剤が提供される。

40

【0386】

肥満、過体重又は肥満になりやすい過食の被験者に単一投与量として投与され、約24時間又は約18時間過食の阻害をもたらす、式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の製剤が提供される。

【0387】

β 細胞休息又は向上したインスリン感受性或いはその両方を誘起するに十分な、式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の循環濃度をもたらす、被験者への1日に（24時間あたり）1回又は2回の継続投与に好適な製剤が提供される。そのような β 細胞休息又はインスリン感受性の向上は、1型糖尿病、2型糖尿病、及び糖

50

尿病前症の効果的な治療に寄与できる。そのような β 細胞休息及びインスリン感受性の向上は、2型糖尿病及び糖尿病前症被験者における正常な耐糖能の効果的な回復に寄与できる。

【0388】

式I~VIIの化合物の塩から選択される種々の K_{ATP} チャネル開口薬医薬製剤は、以下を含むがこれらに限定されない種々の用途を有する：(1)糖尿病の治療；(2)肥満の傾向がある被験者における体重増加の予防；(3)高インスリン血症又はインスリン過剰症の治療；(4)低血糖の治療；(5)高脂血症の治療；(6)2型糖尿病の治療；(7)1型糖尿病における膵機能の保存；(8)メタボリックシンドローム（又はシンドロームX）の治療；(9)糖尿病前症から糖尿病への移行の予防、(10)糖尿病前症及び2型糖尿病の一因となるインスリン分泌及びインスリン感受性の欠損の矯正、(11)多嚢胞性卵巣症候群の治療、(12)虚血又は再灌流損傷の予防、(13)抗精神病薬で治療されている被験者の体重増加、脂質異常症又は耐糖能異常の治療、(14)抗精神病薬で治療されている被験者の体重増加、脂質異常症又は耐糖能異常の予防、及び(15)高脂血症、高インスリン血症、インスリン過剰症、高脂血症、過食、又は肥満が、疾病の重症度又は進行の寄与因子である疾病、例えば、プラダー・ウィリー症候群、フレリッヒ症候群、コーエン症候群、サミット症候群、アルストレーム症候群、ボルジェソン症候群、バルデー・ビードル症候群、高リポ蛋白血症I型、II型、III型、及びIV型があるが、これらに限定されない疾病の治療。

【0389】

一実施形態において、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、24時間あたり1回経口投与として過体重又は肥満の被験者に投与され、体重減少を誘起する。さらなる実施形態において、被験者は(a)1型糖尿病でなく、(b)2型糖尿病でなく、(c)慢性、再発性、又は薬剤誘発性低血糖を経験しておらず、(d)メタボリックシンドロームでもなく、(e)悪性高血圧を経験していない。

【0390】

一実施形態において、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、24時間あたり2回経口投与として過体重又は肥満の被験者に投与され、体重減少を誘起する。この治療は、体重減少を誘起する唯一の治療でありうる。さらなる実施形態において、過体重又は肥満の被験者は(a)インスリン分泌性腫瘍を持たず、(b)多嚢胞性卵巣症候群を患っておらず、(c)1型糖尿病でなく、(d)2型糖尿病でなく、(e)メタボリックシンドロームではなく、(f)慢性、再発性、又は薬剤誘発性低血糖を経験しておらず、(g)ハロペリドールにより統合失調症の治療をされたことがなく、(h)悪性高血圧を経験していない。さらなる実施形態において、過体重又は肥満の青年は、(a)1型又は2型糖尿病であると診断されたことがなく、(b)慢性、再発性、又は薬剤誘発性低血糖を経験しておらず、(c)メタボリックシンドロームであると診断されたことがない。

【0391】

他の実施形態において、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、24時間あたり3回経口剤形として過体重又は肥満の被験者に投与され、体重減少を誘起する。この治療は、体重減少を誘起する唯一の治療でありうる。さらなる実施形態において、過体重又は肥満の被験者は、(a)インスリン分泌性腫瘍を持たず、(b)多嚢胞性卵巣症候群を患っておらず、(c)1型糖尿病でなく、(d)2型糖尿病でなく、(e)メタボリックシンドロームではなく、(f)慢性、再発性、又は薬剤誘発性低血糖を経験していない。

【0392】

他の実施形態において、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、24時間あたり3回経口剤形として過体重又は肥満の青年に投与され、体重減少を誘起する。この治療は、体重減少を誘起する唯一の治療であり得る。さらなる実施形態において、過体重又は肥満の青年は、(a)1型でも2型糖尿病でもなく、(b)慢性

、再発性、又は薬剤誘発性低血糖を経験しておらず、(c) メタボリックシンドロームでもない。

【0393】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、24 時間あたり 3 回経口剤形として投与され、(a) グルカゴン注射、トリヨードチリキシン又はフロセミドを同時に投与されておらず、(b) ハロペリドールによる統合失調症の治療をされておらず、(c) 悪性高血糖を経験してもいない過体重又は肥満の成人に体重減少を誘起する。

【0394】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、24 時間あたり 4 回経口剤形として過体重又は肥満の被験者に投与され、体重減少を誘起する。

10

【0395】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、24 時間あたり、1 回、2 回、3 回、又は 4 回投与される経口剤形として過体重又は肥満の被験者に投与され、50 から 700 mg の 1 日投与量で体重減少を誘起する。さらなる実施形態において、過体重又は肥満の被験者は、(a) 1 型糖尿病でなく、(b) 2 型糖尿病でもなく、(c) 慢性、再発性、又は薬剤誘発性低血糖を患っておらず、(d) メタボリックシンドロームでもない。

【0396】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、24 時間あたり、1 回、2 回、3 回、又は 4 回投与される経口剤形として過体重又は肥満の被験者に投与され、130 から 400 mg の 1 日投与量で体重減少を誘起する。さらなる実施形態において、過体重又は肥満の被験者は、(a) 1 型糖尿病でなく、(b) 2 型糖尿病でもなく、(c) 慢性、再発性、又は薬剤誘発性低血糖を患っておらず、(d) メタボリックシンドロームでもない。

20

【0397】

他の実施形態において、一旦いくらかの体重減少が起こったら、他の選択肢が体重を回復することである場合、肥満の被験者において体重を維持することが好ましいので、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、24 時間あたり、1 回、2 回、3 回、又は 4 回経口剤形として過体重又は肥満になりやすい被験者に投与され、体重減少を維持する。さらなる実施形態において、 K_{ATP} チャネル開口薬の投与される 1 日投与量は 50 から 275 mg である。

30

【0398】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、経口剤形として、過体重、肥満又は肥満になりやすい被験者に投与され、(a) エネルギー消費を高め、(b) 脂質の β 酸化を増加し、又は (c) 循環トリグリセリド濃度を低下させる。

【0399】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の経口投与量は、その必要のある被験者に投与され、初期の体脂肪の 25 %、50 %、又は 75 % の減少を誘起する。

40

【0400】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の経口投与量は、その必要のある被験者に投与され、(a) 体脂肪の優先的な減少、又は (b) 内臓体脂肪の優先的な減少を誘起する。

【0401】

追加の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の経口投与量は、24 時間あたり 1 回、2 回、又は 3 回、50 から 700 mg の 1 日投与量で被験者に投与され、(a) 初期の体脂肪の 25 %、50 %、又は 75 % の減

50

少、(b) 体脂肪の優先的な減少、又は(c) 内臓脂肪の優先的な減少を誘起する。

【0402】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の経口投与量は、被験者に投与され、体脂肪の優先的な減少を誘起し、かつ循環トリグリセリドの減少を誘起する。

【0403】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の経口投与量は、シブトラミン、オルリスタット、リモナバン、食欲抑制剤、抗うつ剤、抗てんかん剤、利尿剤、 K_{ATP} チャネル開口薬と異なる機序により体重減少を誘起する薬剤、又は血圧を下げる薬剤と同時投与され、過体重、肥満、又は肥満になりやすい被験者の体重減少を誘起し、かつ/又は肥満関連併存疾患を治療する。さらなる実施形態において、過体重、肥満、又は肥満になりやすい被験者は、(a) 1 型糖尿病であり、(b) 2 型糖尿病ではなく、(c) 慢性、再発性、又は薬剤誘発性低血糖を患っておらず、(d) メタボリックシンドロームでもない。

【0404】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の経口投与量は、抗うつ剤、血圧を下げる薬剤、コレステロールを減少させる薬剤、HDL を上げる薬剤、Cox-2 阻害剤でない抗炎症剤、循環トリグリセリドを減少させる薬剤とともに、過体重、肥満、又は肥満になりやすい被験者に同時投与され、体重減少を誘起し、かつ/又は肥満関連併存疾患を治療する。さらなる実施形態において、過体重、肥満、又は肥満になりやすい被験者は、(a) 1 型糖尿病でなく、(b) 2 型糖尿病でもなく、(c) 慢性、再発性、又は薬剤誘発性低血糖を患っておらず、(d) メタボリックシンドロームでもない。

【0405】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の経口投与量は、血圧を下げる薬剤、コレステロールを減少させる薬剤、HDL を上げる薬剤、Cox-2 阻害剤でない抗炎症剤、循環トリグリセリドを減少させる薬剤と同時投与され、一旦いくらかの体重減少が起こったら、他の選択肢が体重を回復することである場合、肥満の被験者において体重を維持することが好ましいので、過体重、肥満、又は肥満になりやすい被験者の体重を維持し、かつ/又は肥満関連併存疾患を治療する。さらなる実施形態において、過体重、肥満、又は肥満になりやすい被験者は、(a) 1 型糖尿病でなく、(b) 2 型糖尿病でもなく、(c) 慢性、再発性、又は薬剤誘発性低血糖を患っておらず、(d) メタボリックシンドロームでもない。

【0406】

追加の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の経口剤形を使用して、その必要のある肥満、過体重、又は肥満になりやすい被験者に治療上有効な投与量の K_{ATP} チャネル開口薬を投与して、肥満を治療し、(a) β 細胞休息を与え、(b) 1 型又は 2 型糖尿病を治療し、又は(c) 糖尿病の発生を予防する。

【0407】

追加の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の経口剤形は、フェンテルミン又はその誘導体とともに、肥満の成人又は青年に同時投与され、体重減少を誘起し、かつ/又は肥満及び肥満関連併存疾患を治療する。さらなる実施形態において、 K_{ATP} チャネル開口薬の固体経口剤形又は錠剤製剤は、フェンテルミン又はその誘導体とともに肥満の成人又は青年に同時投与され、その必要のある患者のメタボリックシンドロームを治療する。

【0408】

さらなる実施形態において、50 から 700 mg / 日の投与量での、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、1 日投与量 15 から 37.5 mg のフェンテルミン又はその誘導体とともに過体重又は肥満の被

10

20

30

40

50

験者に同時投与され、体重減少を誘起し、メタボリックシンドロームを治療し、又は体重減少を誘起して肥満関連併存疾患を治療する。

【0409】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の迅速溶解製剤を使用して、その必要のある患者に治療上有効な投与量を与える。

【0410】

さらなる実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、50mg から 700mg の投与量で 24 時間あたり 1 回、過体重又は肥満の被験者に投与される。

【0411】

さらなる実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、経口投与用の錠剤又はカプセルとして処方される。錠剤又はカプセルは、メトフォルミンと同時に処方してよい。他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、経口懸濁液又は溶液として処方され、前記経口懸濁液又は溶液は、他の実施形態においてさらにカプセル化してよい。

【0412】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤塩は、経口投与用の錠剤又はカプセルとして、経口懸濁液又は経口溶液として、或いはカプセル化される経口懸濁液又は溶液として処方される。

【0413】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、ヒドロクロチアジド、クロチアジド、シクロチアジド、ベンズチアジド、メチクロチアジド、ベンドロフルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、トリクロロメチアジド、又はポリチアジドとともに、経口投与に好適な医薬製剤中で同時処方される。

【0414】

本明細書に提供される式 I ~ V I I I の化合物の塩を含む製剤の、ヒト又は動物への投与と同時に、以下の効果のいくつか又は全てが観察される：（１）脂肪細胞によるリポタンパクリパーゼの産生が減少する；（２）脂肪細胞による脂質分解の増加；（３）脂肪細胞による脂肪酸シンターゼの発現が減少する；（４）脂肪細胞のグリセルアルデヒドリン酸デヒドロゲナーゼ活性が低下する；（５）脂肪細胞により合成及び貯蔵される新しいトリグリセリドがほとんど又は全くない；（６） $\beta 3$ アドレナリン受容体の（ $\beta 3AR$ ）の発現増加、脂肪細胞中のアドレナリン機能の向上；（７）膵 β 細胞によるインスリンのグルコース刺激性分泌の減少；（８）高インスリン血症の減少；（９）血糖値の上昇；（１０）脂肪細胞中の脱共役タンパク質 1 の発現増加；（１１）白色及び褐色脂肪組織中の熱産生の増加；（１２）血漿トリグリセリド濃度の低下；（１３）循環レプチン濃度の低下；（１４）インスリン受容体の発現増加；（１５）グルコース取込みの増加；（１６）脂肪細胞過形成の減少；（１７）脂肪細胞肥大の減少；（１８）前脂肪細胞の脂肪細胞への転化の速度低下；（１９）過食の速度低下；（２０）虚血又は再灌流損傷からの、CNS、心臓及び他の組織の保護の増大；（２１）インスリン感受性の増大；（２２）CSFインスリン濃度の上昇；（２３）循環アディポネクチン濃度の上昇；（２４）循環トリグリセリド濃度の低下；（２５） β 細胞休息の増大。

【0415】

本発明の閾値濃度には、（１）ある程度の空腹時インスリンレベルの抑制、（２）式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬による治療前の同じ被験者におけるベースライン測定から少なくとも 20 % 空腹時インスリンレベルの抑制、（３）式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬による治療前の同じ被験者におけるベースライン測定から少なくとも 30 % 空腹時インスリンレベルの抑制、（４）式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬による治療前の同じ被験者におけるベースライン測定から少なくとも 40 % 空腹時インスリンレベルの抑制、（５）式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬によ

10

20

30

40

50

る治療前の同じ被験者におけるベースライン測定から少なくとも50%空腹時インスリンレベルの抑制、(6)式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬による治療前の同じ被験者におけるベースライン測定から少なくとも60%空腹時インスリンレベルの抑制、(7)式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬による治療前の同じ被験者におけるベースライン測定から少なくとも70%空腹時インスリンレベルの抑制、(8)式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬による治療前の同じ被験者におけるベースライン測定から少なくとも80%空腹時インスリンレベルの抑制、(9)体重の減少、(10)安静時エネルギー消費の増大、又は(11)脂質又は脂肪酸の酸化の増大をもたらす、過体重又は肥満の被験者への、静脈内製剤、即時放出経口製剤、制御放出製剤、経皮製剤、又は鼻腔内製剤としての、式I~VIIの化合物の塩の投与から生じる K_{ATP} チャネル開口薬の循環濃度がある。本発明の閾値効果は、(1)体重の減少及び(2)体重の維持をもたらす、肥満になりやすい被験者への、薬剤の静脈内製剤、又は薬剤の即時放出経口製剤、又は薬剤の制御放出製剤、又は制御放出製剤、又は経皮製剤、又は薬剤の鼻腔内製剤の投与から生じる、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の循環濃度がある。本発明の閾値効果には、糖尿病への移行の予防をもたらす、糖尿病前症の被験者への、薬剤の静脈内製剤、又は薬剤の即時放出経口製剤、又は薬剤の制御放出製剤、又は持続放出製剤、又は経皮製剤、又は薬剤の鼻腔内製剤の投与から生じる、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の循環濃度がある。本発明の閾値効果には、 β 細胞休息をもたらす、1型糖尿病の被験者への、静脈内製剤、又は即時放出経口製剤、又は制御放出製剤、又は持続放出製剤、又は経皮製剤、又は鼻腔内製剤としての、式I~VIIの化合物の塩の投与から生じる K_{ATP} チャネル開口薬の循環濃度がある。

10

20

【0416】

本明細書に提供される、過体重、肥満、又は肥満になりやすい被験者への式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の長期投与から生じる、体重が維持又は減少する作用機序には、(1)エネルギー消費の増大、(2)脂質及び脂肪酸の酸化の増大、(3)脂肪組織中の脂質分解の増大、(4)組織によるグルコース取込みの増加及びインスリン感受性の上昇、及び(5) β アドレナリン応答の向上の1つ以上があるが、これらに限定されない。本明細書に提供される、肥満、又は肥満になりやすい被験者への式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の長期投与から生じる、体重が維持又は減少する作用機序には、食欲の抑制もある。

30

【0417】

過体重又は肥満のヒト又は動物への、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の医薬製剤の長期投与は、以下の効果のいくつか又は全てを含む、大幅な、持続した体重減少をもたらす：(1)体脂肪の優先的な減少；(2)初期体脂肪量の25%超の減少；(3)初期体脂肪量の50%超の減少；(4)初期体脂肪量の75%超の減少；(5)安静時エネルギー消費の著しい増大；(6)脂質及び脂肪酸の酸化の増大；(7)血圧の低下；(8)脂肪細胞によるリポタンパクリパーゼの産生が低下する；(9)脂肪細胞による脂質分解の増大；(10)脂肪細胞による脂肪酸シンターゼの発現が減少する；(11)脂肪細胞のグリセルアルデヒドリン酸デヒドロゲナーゼ活性が低下する；(12)脂肪細胞により合成及び貯蔵される新しいトリグリセリドがほとんど又は全くない；(13) β 3アドレナリン受容体の(β 3AR)の発現増加及び脂肪細胞中のアドレナリン機能の向上；(14)膵 β 細胞によるインスリンのグルコース刺激性分泌の減少；(15)高インスリン血症の減少；(16)血糖値の上昇；(17)脂肪細胞中の脱共役タンパク質1の発現増加；(18)白色及び褐色脂肪組織中の熱産生の増加；(19)血漿トリグリセリド濃度の低下；(20)循環レプチン濃度の低下；(21)インスリン受容体の発現増加；(22)グルコース取込みの増加；(23)脂肪細胞過形成の減少；(24)脂肪細胞肥大の減少；(25)前脂肪細胞の脂肪細胞への転化の速度低下；(26)過食の速度低下；(27)まず代謝的に最も活性な脂肪組織(内臓)の減少、次いで代謝的に低い活性の脂肪組織の連続的な減少；(28)循環アディポネクチン濃度の

40

50

上昇；（２９）脳脊髄液インスリン濃度の上昇；（３０）膵島インスリンmRNA及びインスリン含有量の上昇；又は（３１）インスリンの代謝効率の上昇。

【０４１８】

種々の肥満外科手術を経験した被験者を含む、肥満になりやすいヒト又は動物への、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の製剤の長期投与は、以下の効果のいくつか又は全てを含む、体重の持続的な維持をもたらす：（１）安静時エネルギー消費の増大；（２）脂質及び脂肪酸の酸化の増大；（３）血圧の低下；（４）脂肪細胞によるリポタンパクリパーゼの産生が低下する；（５）脂肪細胞による脂質分解の増大；（６）脂肪細胞による脂肪酸シンターゼの発現が減少する；（７）脂肪細胞のグリセルアルデヒドリン酸デヒドロゲナーゼ活性が低下する；（８）脂肪細胞により合成及び貯蔵される新しいトリグリセリドがほとんど又は全くない；（９） $\beta 3$ アドレナリン受容体の（ $\beta 3AR$ ）の発現増加及び脂肪細胞中のアドレナリン機能の向上；（１０）膵 β 細胞によるインスリンのグルコース刺激性分泌の減少；（１１）高インスリン血症の減少；（１２）血糖値の上昇；（１３）脂肪細胞中の脱共役タンパク質１の発現増加；（１４）白色及び褐色脂肪組織中の熱産生の増加；（１５）血漿トリグリセリド濃度の低下；（１６）循環レプチン濃度の低下；（１７）インスリン受容体の発現増加；（１８）グルコース取込みの増加；（１９）脂肪細胞過形成の減少；（２０）脂肪細胞肥大の減少；（２１）前脂肪細胞の脂肪細胞への転化の速度低下；（２２）過食の速度低下；（２３）循環アディポネクチン濃度の上昇；（２４）脳脊髄液インスリン濃度の上昇；（２５）膵島インスリンmRNA及びインスリン含有量の上昇；又は（２６）インスリンの代謝効率の上昇。

10

20

【０４１９】

糖尿病前症又は１型糖尿病のヒト又は動物への、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の製剤の即時又は長期投与は、以下の効果のいくつか又は全てを含む、 β 細胞不全の予防、血糖コントロールの向上、及び糖尿病前症からの糖尿病への移行の予防を生み出す：（１）安静時エネルギー消費の増大；（２）脂質及び脂肪酸の酸化の増大；（３）血圧の低下；（４）脂肪細胞によるリポタンパクリパーゼの産生が低下する；（５）脂肪細胞による脂質分解の増大；（６）脂肪細胞による脂肪酸シンターゼの発現が減少する；（７）脂肪細胞のグリセルアルデヒドリン酸デヒドロゲナーゼ活性が低下する；（８）脂肪細胞により合成及び貯蔵される新しいトリグリセリドがほとんど又は全くない；（９） $\beta 3$ アドレナリン受容体の（ $\beta 3AR$ ）の発現増加及び脂肪細胞中のアドレナリン機能の向上；（１０）膵 β 細胞によるインスリンのグルコース刺激性分泌の減少；（１１）高インスリン血症の減少；（１２）血糖値の上昇；（１３）脂肪細胞中の脱共役タンパク質１の発現増加；（１４）白色及び褐色脂肪組織中の熱産生の増加；（１５）血漿トリグリセリド濃度の低下；（１６）循環レプチン濃度の低下；（１７）インスリン受容体の発現増加；（１８）グルコース取込みの増加；（１９）脂肪細胞過形成の減少；（２０）脂肪細胞肥大の減少；（２１）前脂肪細胞の脂肪細胞への転化の速度低下；（２２）過食の速度低下；（２３）循環アディポネクチン濃度の上昇；（２４）脳脊髄液インスリン濃度の上昇；（２５）膵島インスリンmRNA及びインスリン含有量の上昇；又は（２６）インスリンの代謝効率の上昇。

30

40

【０４２０】

心筋梗塞、又は脳卒中になるリスクのある、或いは心臓又は脳へ血流を回復する外科手術を受けるヒト又は動物への、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の製剤の即時又は長期投与は、血流回復後の組織の生存率の向上、組織のスタンニングの減少、及び炎症応答の性質の変化により、術後或いは心筋梗塞又は脳卒中の発生後に治療成績の向上をもたらす。

【０４２１】

本明細書に記載される医薬製剤は、肥満、高脂血症、高血圧、体重維持、１型糖尿病、糖尿病前症、２型糖尿病、メタボリックシンドローム或いは体重減少、循環トリグリセリドの減少又は β 細胞休息が治療成績に寄与する異常の治療に使用されるよう設計されてお

50

り、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の投与される投与量に対する薬力学及び薬物動態学的な応答に、ある種類の重大な変化を与えるが、その変化には以下のものの 1 つ以上がある：（１）インスリン分泌の抑制により測定される、投与された投与量の薬力学的効果の 24 時間以上への延長；（２）小腸での活性医薬成分の大幅な取込みを与える；（３）大腸での活性医薬成分の大幅な取込みを与える；（４）活性医薬成分の同じ投与された投与量で、現行の経口懸濁液又はカプセル製剤に対し低い C_{max} をもたらす；（５）単一の投与された投与量から 24 時間以上、閾値濃度を越えた未結合活性医薬成分の循環濃度を与える；及び（６）既存のカプセル製剤に比べ、治療される被験者による、より持続した薬剤吸収を与える。

【0422】

ヒト及び動物のある種類の異常を治療するように設計された本発明の医薬配合剤は、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬と、（１）利尿剤、（２）血圧を下げる薬剤、（３）食欲を抑制する薬剤、（４）カンナビノイド受容体拮抗剤、（５）胃リパーゼの作用を抑制する薬剤、（６）体重減少を誘起するのに使用される任意の薬剤、（７）コレステロールを減少させる薬剤、（８）LDL 結合コレステロールを減少させる薬剤、（９）インスリン感受性を高める薬剤、（１０）グルコース利用又は取込みを改善する薬剤、（１１）動脈硬化プラークの発生率を低下させる薬剤、（１２）炎症を減少させる薬剤、（１３）抗うつ剤である薬剤、（１４）抗てんかん剤である薬剤、又は（１５）抗精神病薬である薬剤との組み合わせを含む。

【0423】

医薬製剤（式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬を含む）を使用するヒト又は動物の治療は、浮腫、体液貯留、ナトリウム、塩化物及び尿酸の排出速度の低下、高血糖症、ケトアシドーシス、吐き気、嘔吐、消化不良、腸閉塞、及び頭痛があるが、これらに限定されない有害な副作用の発生率の低下をもたらす。有害な副作用の頻度のこのような低下は、（１）治療量以下の投与量で被験者の投薬を開始し、投与量の増大が行われる日数が 2 から 10 で段階的に、治療量が得られるまで毎日の投与量を増やす、（２）所望の治療効果を得る最低の有効投与量の使用、（３）胃通過が完全となるまで活性成分の放出を遅延する医薬製剤の使用、（４）同じ投与量で即時放出経口懸濁液又はカプセル製剤と比べ、より低い循環ピーク薬剤濃度をもたらす医薬製剤の使用、及び（５）1 日の中で、食事に対して、投与量の投与のタイミングを最適にすることにより、達成される。

【0424】

本発明により、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の医薬製剤を利用する、プラダー・ウィリー症候群、フレリッヒ症候群、コーエン症候群、サミット症候群、アルストレーム症候群、ボルジェソン症候群、バルデー・ビードル症候群、並びに高リポ蛋白血症 I 型、I I 型、I I I 型、及び I V 型を患っている患者の治療は、以下の治療成績のいくつか又は全てをもたらす：（１）体重減少、（２）体重増加の速度低下、（３）過食の阻害、（４）耐糖能異常、糖尿病前症、又は糖尿病の発生率低下、（５）鬱血性心不全の発生率低下、（６）高血圧の減少、及び（７）総死亡率の低下。

【0425】

式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の本発明の医薬製剤を利用する、糖尿病前症被験者の治療は、以下の治療成績のいくつか又は全てをもたらす：（１）体重減少、（２）正常な耐糖能の回復、（３）糖尿病への進行の速度低下、（４）高血圧の減少、及び（５）総死亡率の低下。

【0426】

式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の本発明の医薬製剤を利用する、糖尿病被験者の治療は、以下の治療成績のいくつか又は全てをもたらす：（１）体重減少、（２）正常な耐糖能の回復、（３）糖尿病への進行の速度低下、（４）耐糖能の向上、（５）高血圧の減少、及び（６）総死亡率の低下。

【0427】

過体重、肥満、又は肥満になりやすいヒト及び動物被験者の疾病の治療における、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の製剤と薬剤の同時投与には、 K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤と、(1) シブトラミン、(2) オルリスタット、(3) リモナバン、(4) 食欲抑制剤である薬剤、(5) 肥満又は過体重の被験者に体重減少を誘起するのに使用される任意の薬剤、(6) 非チアジド系利尿剤、(7) コレステロールを減少させる薬剤、(8) HDL コレステロールを増加させる薬剤、(9) LDL コレステロールを減少させる薬剤、(10) 血圧を下げる薬剤、(11) 抗うつ剤である薬剤、(12) インスリン感受性を高める薬剤、(13) グルコースの利用及び取込みを改善する薬剤、(14) 抗てんかん剤である薬剤、(15) 抗炎症剤である薬剤、又は(16) 循環トリグリセリドを低下させる薬剤の許容できる製剤との同時投与がある。

10

【0428】

抗精神病薬により治療されている被験者における体重増加、脂質異常症、耐糖能異常又は糖尿病の治療又は予防における、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の製剤と薬剤の同時投与には、 K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤と、リチウム、カルバマゼピン、バルプロ酸及びジバルプロエクス、並びにラモトリジン；イソカルボサキジド、フェネルジン硫酸塩及びトラニルシプロミン硫酸塩を含む一般にモノアミンオキシダーゼ阻害剤と分類される抗うつ剤；ドキセピン、クロミプラミン、アミトリプチリン、マプロチリン、デシプラミン、ノルトリプチリン、デシプラミン、ドキセピン、トリミプラミン、イミプラミン、及びプロトリプチリンを含む三環系抗うつ剤；ミアンセリン、ミルタザピン、マプロチリン、オキサプロチリン、デレクアミン、レボプロチリン、トリフルカルビン (trifluocarbine)、セチプチリン、アジプラミン、アプタザピンマレイン酸塩及びピルリンドールを含む四環系抗うつ剤；ペルフェナジン、チオリダジン、リスペリドン、クロザピン、オランザピン、及びクロルプロマジンを含む主な精神安定剤及び非定型抗精神病薬の許容できる製剤との同時投与がある。

20

【0429】

一実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重又は肥満の被験者に、経口、経皮、又は鼻腔内製剤として投与され、長期間空腹時インスリンレベルをある程度低下させるのに要する閾値濃度に達し、それを維持する。好ましくは、 K_{ATP} チャネル開口薬の製剤は、少なくとも20%空腹時インスリンレベルを低下させ、より好ましくは少なくとも30%、より好ましくは少なくとも40%、より好ましくは少なくとも50%、より好ましくは少なくとも60%、より好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%空腹時インスリンレベルを低下させる。空腹時インスリンレベルは、通常ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を利用して測定される。終夜の断食のあと、患者は既知量のグルコースを摂取する。初期のグルコースレベルは、血及び尿中の試験前のグルコースレベルを測定して決定される。血中インスリンレベルは、グルコースが消費された後3時間まで、毎時間採取される血により測定される。空腹時グルコースアッセイでは、グルコース負荷後2時間で200mg/dlを超える血漿グルコース値を持つ被験者は、耐糖能異常を示している。

30

40

【0430】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重又は肥満の被験者に、経口、経皮、又は鼻腔内製剤として投与され、長期間体重減少を誘起するに要する閾値濃度に達し、それを維持する。

【0431】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重又は肥満の被験者に、経口、経皮、又は鼻腔内製剤として投与され、長期間安静時エネルギー消費を高めるに要する閾値濃度に達し、それを維持する。

【0432】

50

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重又は肥満の被験者に、経口、経皮、又は鼻腔内製剤として投与され、長期間脂質及び脂肪酸の酸化を増大するに要する閾値濃度に達し、それを維持する。

【0433】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、肥満になりやすい被験者に、経口、経皮、又は鼻腔内製剤として投与され、長期間体重減少を誘起するに要する閾値濃度に達し、それを維持する。

【0434】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、肥満になりやすい被験者に、経口、経皮、又は鼻腔内製剤として投与され、長期間体重を維持するに要する閾値濃度に達し、それを維持する。

10

【0435】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重又は肥満の被験者に、経口、経皮、又は鼻腔内製剤として投与され、長期間体重減少を誘起するに要する閾値濃度を超える薬剤濃度に達し、それを維持する。

【0436】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重又は肥満の被験者に、長期間、経口、経皮、又は鼻腔内製剤として投与され、体脂肪を、25%超、より好ましくは少なくとも50%、より好ましくは少なくとも75%減少させる。

20

【0437】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重又は肥満の被験者に、長期間、経口、経皮、又は鼻腔内製剤として投与され、内臓脂肪の蓄積を選択的に減少させる。

【0438】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重又は肥満の被験者に、長期間、経口、経皮、又は鼻腔内製剤として投与され、内臓脂肪の蓄積及び他の脂肪の蓄積を減少させる。

【0439】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、正常インスリン血の過体重又は肥満の被験者に、経口、経皮、又は鼻腔内製剤として投与され、長期間体重減少を誘起するに要する閾値濃度を超える薬剤濃度に達し、それを維持する。

30

【0440】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、糖尿病前症の被験者に、経口、経皮、又は鼻腔内製剤として投与され、糖尿病への移行を長期間予防するに要する閾値濃度を超える薬剤濃度に達し、それを維持する。

【0441】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、1型糖尿病の被験者に、経口、経皮、又は鼻腔内製剤として投与され、 β 細胞休息を長期間誘起するに要する閾値濃度を超える薬剤濃度に達し、それを維持する。

40

【0442】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤の単一用量は、その必要のある被験者に投与され、24時間以上インスリンの分泌を減らすに十分な活性薬剤の循環濃度をもたらす。

【0443】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、その必要のある被験者に24時間あたり1回以下定期的に投与され、連続的にインスリンの分泌を減らすに十分な活性薬剤の循環濃度をもたらす。

50

【0444】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤の単一用量は、その必要のある被験者に投与され、24時間以上循環している非エステル化脂肪酸を増加させるに十分な活性薬剤の循環濃度をもたらす。

【0445】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、その必要のある被験者に24時間あたり1回以下長期的に投与され、連続的に循環している非エステル化脂肪酸を増加させるに十分な活性薬剤の循環濃度をもたらす。

10

【0446】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤の単一用量は、その必要のある被験者に投与され、24時間以上循環している低血糖を治療するに十分な活性薬剤の循環濃度をもたらす。

【0447】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、その必要のある被験者に24時間あたり1回以下長期的に投与され、連続的に低血糖を治療するに十分な活性薬剤の循環濃度をもたらす。

【0448】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、その必要のある被験者に24時間あたり1回以下長期的に投与され、連続的に体重減少を誘起するに十分な活性薬剤の循環濃度をもたらす。

20

【0449】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、その必要のある被験者に24時間あたり1回以下長期的に投与され、一旦いくらかの体重減少が起こったら、他の選択肢が体重を回復することである場合、肥満の被験者において体重を維持することが好ましいので、連続的に体重を維持するに十分な活性薬剤の循環濃度をもたらす。

【0450】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、その必要のある被験者に24時間あたり1回以下長期的に投与され、連続的に循環トリグリセリドレベルを低下させるに十分な活性薬剤の循環濃度をもたらす。

30

【0451】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤の単一用量は、その必要のある被験者に投与され、24時間以上循環している虚血又は再灌流損傷を減少又は予防するに十分な活性薬剤の循環濃度をもたらす。

【0452】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、その必要のある被験者に24時間あたり1回以下長期的に投与され、連続的に虚血及び再灌流損傷を減少又は予防するに十分な活性薬剤の循環濃度をもたらす。

40

【0453】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬による治療により起こる有害作用の頻度は、その必要のある被験者に毎日投与される、第1の投与量が治療量以下であることが知られており、毎日の投与量がその後治療量に達するまで段階的に増加するジアゾキシド又はその誘導体の薬剤的に許容できる製剤を利用して低下する。

【0454】

50

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬による治療により起こる有害作用の頻度は、その必要のある被験者に毎日投与される、胃通過が完全になるまで活性成分が製剤から放出されない薬剂的に許容できる製剤を利用して低下する。

【0455】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬による治療により起こる有害作用の頻度は、その必要のある被験者に毎日投与される薬剂的に許容できる製剤であって、活性成分の最大循環濃度が、Proglycem（登録商標）の経口懸濁液又はカプセル製剤を使用し同じ投与量の投与により実現するであろうより低い、薬剂的に許容できる製剤を利用して低下する。

10

【0456】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬による治療により起こる有害作用の頻度は、その必要のある被験者に毎日投与される薬剂的に許容できる製剤であって、第1の投与量が治療量以下であることが知られており毎日の投与量がその後治療量に達するまで段階的に増加する、胃通過が完全になるまで活性成分が製剤から放出されない、活性成分の最大循環濃度が、Proglycem（登録商標）の経口懸濁液又はカプセル製剤を使用し同じ投与量の投与により実現するであろうより低い、薬剂的に許容できる製剤を利用して低下する。

【0457】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬による治療により起こる有害作用の頻度は、その必要のある過体重又は肥満の被験者に毎日投与される薬剂的に許容できる製剤であって、第1の投与量が治療量以下であることが知られており、毎日の投与量がその後治療量に達するまで段階的に増加する、胃通過が完全になるまで活性成分が製剤から放出されない、活性成分の最大循環濃度が、Proglycem（登録商標）の経口懸濁液又はカプセル製剤を使用し同じ投与量の投与により実現するであろうより低い、最大投与量が5mg/kg/日未満である、薬剂的に許容できる製剤を利用して低下する。

20

【0458】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬による治療により起こる有害作用の頻度は、その必要のある過体重又は肥満の被験者に毎日投与される薬剂的に許容できる製剤であって、第1の投与量が治療量以下であることが知られており毎日の投与量がその後治療量に達するまで段階的に増加する、胃通過が完全になるまで活性成分が製剤から放出されない、活性成分の最大循環濃度が、経口懸濁液又はカプセル製剤を使用し同じ投与量の投与により実現するであろうより低い、最大投与量が2.5mg/kg/日未満である、薬剂的に許容できる製剤を利用して低下する。

30

【0459】

他の実施形態において、過体重又は肥満の被験者の治療は、製剤からの活性成分の放出が、少なくとも6時間の間連続放出を与えるように修飾された、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剂的に許容できる製剤の24時間あたり1回の投与により体重減少について最適化される。

40

【0460】

他の実施形態において、過体重又は肥満の被験者の治療は、製剤からの活性成分の放出が、少なくとも12時間の間連続放出を与えるように修飾された、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剂的に許容できる製剤の24時間あたり1回の投与により体重減少について最適化される。

【0461】

他の実施形態において、過体重又は肥満の被験者の治療は、製剤からの活性成分の放出が、少なくとも8時間の間循環する薬剤濃度の上昇を与えるように修飾された、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剂的に許容できる製剤の

50

24時間あたり1回の投与により体重減少について最適化される。

【0462】

他の実施形態において、過体重又は肥満の被験者の治療は、製剤からの活性成分の放出が、少なくとも12時間の間循環する薬剤濃度の上昇を与えるように修飾された、式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤の24時間あたり1回の投与により体重減少について最適化される。

【0463】

他の実施形態において、過体重又は肥満の被験者の治療は、製剤からの活性成分の放出が、基礎インスリン分泌のパターンに合致するように修飾された、式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤の24時間あたり1回の投与により体重減少について最適化される。

10

【0464】

他の実施形態において、式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬による治療により起こる有害作用の頻度は、その必要のある肥満になりやすい被験者に毎日投与される薬剤的に許容できる製剤であって、第1の投与量が治療量以下であることが知られており毎日の投与量がその後治療量に達するまで段階的に増加する、胃通過が完全になるまで活性成分が製剤から放出されない、活性成分の最大循環濃度が、経口懸濁液又はカプセル製剤を使用し同じ投与量の投与により実現するであろうより低い、最大投与量が5mg/kg/日未満である、薬剤的に許容できる製剤を利用して低下する。

【0465】

他の実施形態において、式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬による治療により起こる有害作用の頻度は、その必要のある肥満になりやすい被験者に毎日投与される薬剤的に許容できる製剤であって、第1の投与量が治療量以下であることが知られており毎日の投与量がその後治療量に達するまで段階的に増加する、胃通過が完全になるまで活性成分が製剤から放出されない、活性成分の最大循環濃度が、経口懸濁液又はカプセル製剤を使用し同じ投与量の投与により実現するであろうより低い、最大投与量が2.5mg/kg/日未満である、薬剤的に許容できる製剤を利用して低下する。

20

【0466】

他の実施形態において、肥満になりやすい被験者の治療は、製剤からの活性成分の放出が、少なくとも6時間の間連続放出を与えるように修飾された、式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤の24時間あたり1回の投与により体重維持について最適化される。

30

【0467】

他の実施形態において、肥満になりやすい被験者の治療は、製剤からの活性成分の放出が、少なくとも12時間の間連続放出を与えるように修飾された、式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤の24時間あたり1回の投与により体重維持について最適化される。

【0468】

他の実施形態において、肥満になりやすい被験者の治療は、製剤からの活性成分の放出が、少なくとも8時間の間循環する薬剤濃度の上昇を与えるように修飾された、式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤の24時間あたり1回の投与により体重維持について最適化される。

40

【0469】

他の実施形態において、肥満になりやすい被験者の治療は、製剤からの活性成分の放出が、少なくとも12時間の間循環する薬剤濃度の上昇を与えるように修飾された、式I～VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤の24時間あたり1回の投与により体重維持について最適化される。

【0470】

他の実施形態において、肥満になりやすい被験者の治療は、製剤からの活性成分の放出

50

が、基礎インスリン分泌のパターンに合致するように修飾された、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤の24時間あたり1回の投与により体重維持について最適化される。

【0471】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、過体重又は肥満の被験者に、シブトラミンとともに同時投与され、体重減少を誘起する。

【0472】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、過体重又は肥満の被験者に、オルリスタットとともに同時投与され、体重減少を誘起する。

10

【0473】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、過体重又は肥満の被験者に、リモナバンとともに同時投与され、体重減少を誘起する。

【0474】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、過体重又は肥満の被験者に、食欲抑制剤とともに同時投与され、体重減少を誘起する。

【0475】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、過体重又は肥満の被験者に、抗うつ剤とともに同時投与され、体重減少を誘起する。

20

【0476】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、過体重又は肥満の被験者に、抗てんかん剤とともに同時投与され、体重減少を誘起する。

【0477】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、過体重又は肥満の被験者に、非チアジド系利尿剤とともに同時投与され、体重減少を誘起する。

30

【0478】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、過体重又は肥満の被験者に、ジアゾキシドとは異なる機序により体重減少を誘起する薬剤とともに同時投与され、体重減少を誘起する。

【0479】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に、血圧を下げる薬剤とともに同時投与され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

40

【0480】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に、コレステロールを減少させる薬剤とともに同時投与され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

【0481】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剤的に許容できる製剤は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に、HDL関連コレステロールを増加させる薬剤とともに同時投与され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

50

【0482】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剂的に許容できる製剤は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に、インスリン感受性を高める薬剤とともに同時投与され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

【0483】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剂的に許容できる製剤は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に、抗炎症剤とともに同時投与され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

【0484】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の薬剂的に許容できる製剤は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に、循環トリグリセリドを減少させる薬剤とともに同時投与され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

【0485】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に投与される薬剂的に許容できる製剤中にシブトラミンと同時処方され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

【0486】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に投与される薬剂的に許容できる製剤中に、オルリスタット又は胃リパーゼの作用を抑制する他の活性剤と同時処方され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

【0487】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に投与される薬剂的に許容できる製剤中に、非チアジド系利尿剤と同時処方され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

【0488】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に投与される薬剂的に許容できる製剤中に、食欲抑制剤と同時処方され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

【0489】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に投与される薬剂的に許容できる製剤中に、カンナビノイド受容体拮抗剤と同時処方され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

【0490】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に投与される薬剂的に許容できる製剤中に、コレステロール低下活性剤と同時処方され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

【0491】

他の実施形態において、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に投与される薬剂的に許容できる製剤中に、降圧活性剤と同時処方され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

【0492】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に投与される薬剤的に許容できる製剤中に、インスリン感受性活性剤と同時処方され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

【0493】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に投与される薬剤的に許容できる製剤中に、抗炎症性活性剤と同時処方され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

【0494】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に投与される薬剤的に許容できる製剤中に、抗うつ活性剤と同時処方され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

【0495】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に投与される薬剤的に許容できる製剤中に、抗てんかん活性剤と同時処方され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

【0496】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に投与される薬剤的に許容できる製剤中に、動脈硬化プラークの発生率を低下させる活性剤と同時処方され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

【0497】

他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、過体重、肥満になりやすい、又は肥満の被験者に投与される薬剤的に許容できる製剤中に、トリグリセリドの循環濃度を低下させる活性剤と同時処方され、体重減少を誘起し、肥満関連併存疾患を治療する。

【0498】

過体重、肥満、又は肥満になりやすい被験者における循環トリグリセリドの低下は、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の経口剤形の有効量の投与により達成される。

【0499】

式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の経口剤形を利用し、過体重又は肥満になりやすいその必要のある被験者に治療上有効な投与量の K_{ATP} チャネル開口薬を投与して、一旦いくらかの体重減少が起こったら、他の選択肢が体重を回復することである場合、肥満の被験者において体重を維持することが好ましいので、体重を維持する。

【0500】

本発明の他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、肥満を治療する薬剤と同時処方される。そのような配合剤は、24時間あたり1回の経口投与のために、胃通過が完全になるまでの活性剤の遅延した放出のために、及び2から24時間の期間にわたる活性剤の持続した放出のために処方できる。そのような肥満治療剤には、シブトラミン塩酸塩（5～30mg）、オルリスタット（50～360mg）、フェンテルミン塩酸塩又は樹脂複合体（15から40mg）、ゾニサミド（100から600mg）、トピラメート（64から400mg）、ナルトレキソン塩酸塩（50から600mg）、又はリモナバン（5から20mg）があるが、これらに限定されない。

【0501】

配合剤のさらなる実施形態は、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬と肥満を治療する薬剤を含む。そのような配合剤は、24時間あたり2回の経口投与のために、胃通過が完全になるまでの活性剤の遅延した放出のために、及び2から12時間の期間にわたる活性剤の持続した放出のために処方できる。そのような肥満治療剤には、シブトラミン塩酸塩（2.5~15mg）、オルリスタット（25~180mg）、フェンテルミン塩酸塩又は樹脂複合体（7.5から20mg）、ゾニサミド（50から300mg）、トピラメート（32から200mg）、ナルトレキソン塩酸塩（25から300mg）、又はリモナバン（2.5から10mg）があるが、これらに限定されない。

【0502】

本発明の他の実施形態において、式 I ~ V I I I の化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬は、肥満、糖尿病、メタボリックシンドローム、又は肥満関連併存疾患を治療する薬剤と同時処方される。これらの異常を治療するそのような薬剤には、 $\alpha 1$ ノルアドレナリン受容体に作用する薬剤； $\beta 2$ ノルアドレナリン受容体に作用する薬剤；ノルアドレナリン放出を刺激する薬剤；ノルアドレナリン取込みを遮断する薬剤；5-HT放出を刺激する薬剤；5-HT取込みを遮断する薬剤；セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン）2C受容体作用剤である薬剤；アセチル-CoAカルボキシラーゼ2に拮抗する薬剤；D1受容体に作用する薬剤；H3受容体に拮抗する薬剤；レプチンアナログである薬剤；レプチン受容体に作用する薬剤；レプチンの作用に対してCNS組織の感受性を増す薬剤；MC4受容体に作用する薬剤；NPY-Y1に作用する薬剤；NPY-Y2に作用する薬剤；NPY-Y4に作用する薬剤；NPY-Y5に作用する薬剤；MCH受容体に拮抗する薬剤；CRH-BPを遮断する薬剤；CRH受容体に作用する薬剤；ウロコリン受容体に作用する薬剤；ガラニン受容体に拮抗する薬剤；オレキシン受容体に拮抗する薬剤；CART受容体に作用する薬剤；アミリン受容体に作用する薬剤；Ap_o (AIV) 受容体に作用する薬剤；CB-1受容体に拮抗する薬剤； α MSHアナログである薬剤；PTP-1Bを阻害する薬剤；PPAR γ 受容体に拮抗する薬剤；短時間作用型プロモクリプチンである薬剤；ソマトスタチンに作用する薬剤；アディポネクチンを増加させる薬剤；CCK活性を高める薬剤；PPY活性を高める薬剤；GLP-1活性を高める薬剤；グレリン活性を低下させる薬剤；選択的B3刺激剤又は作用剤である薬剤；甲状腺受容体に作用する薬剤；胃腸リパーゼ又は他の消化酵素を阻害する薬剤；食事脂肪の吸収を遮断する薬剤；又はデノボ脂肪酸合成を遮断する薬剤がある。さらに、肥満を治療するそのような薬剤には、11Bヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ1；アセチル-CoAカルボキシラーゼ1；ADAM12、ディスインテグリン及びメタロプロテアーゼファミリーのメンバー12又は短い分泌型；アグーチ関連タンパク質；アンジオテンシノーゲン；脂肪細胞脂質結合タンパク質；脂肪細胞脂肪酸結合タンパク質；アドレナリン受容体；アシル化刺激タンパク質；ボンベシン受容体サブタイプ3；C/E_{BP}、C/C/AATエンハンサー結合タンパク質；コカイン及びアンフェタミン調節転写；コレシストキニン；コレシストキニンA受容体；CD36、脂肪酸トランスロカーゼ；コルチコトリピン放出ホルモン；ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ；E2F転写因子；真核生物翻訳開始因子4e結合タンパク質1；エストロゲン受容体；脂肪酸シターゼ；線維芽細胞増殖因子；フォークヘッドボックスC2；グルコース依存性インスリン分泌性ペプチド；GIP受容体；阻害性Gタンパク質 α サブユニット；グルカゴン様ペプチド-1；GLP-1受容体；グリセロール-3-ホスファートアシルトランスフェラーゼ；グリセロール-3-ホスファートデヒドロゲナーゼ；刺激性Gタンパク質 α サブユニット；高移動性基ホスホタンパク質アイソフォームI-C；ホルモン感受性リパーゼ；誘導型一酸化窒素シターゼ；ヤヌスキナーゼ；リポタンパク質リパーゼ；メラノコルチン-3受容体；メラノコルチン-4受容体；ミトコンドリアGPAT；メタロチオネイン-I及び-I_I；ネシエントヘリックスループヘリックス2（Nh1h2）；ニューロペプチドY；ニューロペプチドY-1受容体；ニューロペプチドY-2受容体；ニューロペプチドY-4受容体；ニューロペプチドY-5受容体；プラスミノーゲン活性化因子阻害剤-1；

10

20

30

40

50

P P A R γ 活性化補助因子-1；プロオピオメラノコルチン；ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体；プロテインチロシンホスファターゼ1B；プロテインキナーゼAの調節サブユニットI β ；レチノイドX受容体；ステロイド産生因子1；シングルマインディッド1（S I M 1）；ステロール調節因子結合タンパク質；チロシンヒドロキシラーゼ；甲状腺ホルモン受容体 α 2；脱共役タンパク質；神経成長因子誘導性タンパク質；ロイシンジッパー転写因子； α メラノサイト刺激ホルモンの機能又は発現に拮抗又は作用するものがあるが、これらに限定されない。

【0503】

本発明の他の実施形態において、式I-V I I Iの化合物の塩から選択されるK_{A T P}チャンネル開口薬は、糖尿病を治療する薬剤と同時処方される。そのような配合剤は、24時間あたり1回の経口投与のために、胃通過が完全になるまでの活性剤の遅延した放出のために、及び2から24時間の期間にわたる活性剤の持続した放出のために処方できる。そのような糖尿病治療剤には、アカルボース（50から300mg）、ミグリトール（25から300mg）、塩酸メトホルミン（300から2000mg）、レバグリニド（1～16mg）、ナテグリニド（200から400mg）、又はロシグリタゾン（5から50mg）があるが、これらに限定されない。

10

【0504】

さらなる実施形態において、前記配合剤は、24時間あたり2回の経口投与のために、胃通過が完全になるまでの活性剤の遅延した放出のために、及び2から12時間の期間にわたる活性剤の持続した放出のために処方できる。そのような糖尿病治療剤には、アカルボース（25から150mg）、ミグリトール（12.5から150mg）、塩酸メトホルミン（150から1000mg）、レバグリニド（0.5～8mg）、ナテグリニド（100から200mg）、又はロシグリタゾン（2.5から25mg）があるが、これらに限定されない。

20

【0505】

本発明の他の実施形態において、式I-V I I Iの化合物の塩から選択されるK_{A T P}チャンネル開口薬は、増加したコレステロールを治療する薬剤と同時処方される。そのような配合剤は、24時間あたり1回の経口投与のために、胃通過が完全になるまでの活性剤の遅延した放出のために、及び2から24時間の期間にわたる活性剤の持続した放出のために処方できる。増加したコレステロールを治療するそのような薬剤には、プラバスタチン、シンバスタチン、アトロバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、又はロバスタチン（10から80mg）があるが、これらに限定されない。

30

【0506】

さらなる実施形態において、前記配合剤は、24時間あたり2回の経口投与のために、胃通過が完全になるまでの活性剤の遅延した放出のために、及び2から12時間の期間にわたる活性剤の持続した放出のために処方できる。増加したコレステロールを治療するそのような薬剤には、プラバスタチン、シンバスタチン、アトロバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、又はロバスタチン（5から40mg）があるが、これらに限定されない。

【0507】

本発明の他の実施形態において、式I-V I I Iの化合物の塩から選択されるK_{A T P}チャンネル開口薬は、うつ病を治療する薬剤と同時処方される。そのような配合剤は、24時間あたり1回の経口投与のために、胃通過が完全になるまでの活性剤の遅延した放出のために、及び2から24時間の期間にわたる活性剤の持続した放出のために処方できる。うつ病を治療するそのような薬剤には、シタロプラム臭化水素酸塩（10から80mg）、エシタロプラム臭化水素酸塩（5から40mg）、フルボキサミンマレイン酸塩（25から300mg）、パロキセチン塩酸塩（12.5から75mg）、フルオキセチン塩酸塩（30から100mg）、セトラリン塩酸塩（25から200mg）、アミトリプチリン塩酸塩（10から200mg）、デシプラミン塩酸塩（10から300mg）、ノルトリプチリン塩酸塩（10から150mg）、デュロキセチン塩酸塩（20から210mg）

40

50

）、ベンラファキシン塩酸塩（37.5から150mg）、フェネルジン硫酸塩（10から30mg）、ブプロピオン塩酸塩（200から400mg）、又はミルタザピン（7.5から90mg）があるが、これらに限定されない。

【0508】

さらなる実施形態において、前記配合剤は、24時間あたり2回の経口投与のために、胃通過が完全になるまでの活性剤の遅延した放出のために、及び2から12時間の期間にわたる活性剤の持続した放出のために処方できる。うつ病を治療するそのような薬剤には、シタロプラム臭化水素酸塩（5から40mg）、エシタロプラム臭化水素酸塩（2.5から20mg）、フルボキサミンマレイン酸塩（12.5から150mg）、パロキセチン塩酸塩（6.25から37.5mg）、フルオキセチン塩酸塩（15から50mg）、セトラリン塩酸塩（12.5から100mg）、アミトリプチリン塩酸塩（5から100mg）、デシプラミン塩酸塩（5から150mg）、ノルトリプチリン塩酸塩（5から75mg）、デュロキセチン塩酸塩（10から100mg）、ベンラファキシン塩酸塩（18から75mg）、フェネルジン硫酸塩（5から15mg）、ブプロピオン塩酸塩（100から200mg）、又はミルタザピン（4から45mg）があるが、これらに限定されない。

【0509】

本発明の他の実施形態において、式I~VIIの化合物の塩から選択されるK_{ATP}チャネル開口薬は、高血圧を治療する薬剤と同時処方される。そのような配合剤は、24時間あたり1回の経口投与のために、胃通過が完全になるまでの活性剤の遅延した放出のために、及び2から24時間の期間にわたる活性剤の持続した放出のために処方できる。高血圧を治療するそのような薬剤には、エナラプリルマレイン酸塩（2.5から40mg）、カプトプリル（2.5から150mg）、リシノプリル（10から40mg）、ペナゼプリル塩酸塩（10から80mg）、キナプリル塩酸塩（10から80mg）、ペリドプリルエルブミン（4から8mg）、ラミプリル（1.25から20mg）、トランドラプリル（1から8mg）、ホシノプリルナトリウム（10から80mg）、モエキシプリル塩酸塩（5から20mg）、ロサルタンカリウム（25から200mg）、イルベサルタン（75から600mg）、バルサルタン（40から600mg）、カンデサルタンシレキセチル（4から64mg）、オルメサルタンメドキシミル（5から80mg）、テルミサルタン（20から160mg）、エプロサルタンメシル酸塩（75から600mg）、アテノロール（25から200mg）、プロプラノロール塩酸塩（10から180mg）、メトプロロール酒石酸塩、コハク酸塩、又はフマル酸塩（25から400mg）、ナドロール（20から160mg）、ベタキソロール塩酸塩（10から40mg）、アセプトロール塩酸塩（200から800mg）、ピンドロール（5から20mg）、ピソプロロールフマル酸塩（5から20mg）、ニフェジピン（15から100mg）、フェロジピン（2.5から20mg）、アムロジピンベシル酸塩（2.5から20mg）、ニカルジピン（10から40mg）、ニソルジピン（10から80mg）、テラゾシン塩酸塩（1から20mg）、ドキサゾシンメシル酸塩（4から16mg）、ブラゾシン塩酸塩（2.5から10mg）、又はアルフゾシン塩酸塩（10から20mg）があるが、これらに限定されない。

【0510】

さらなる実施形態において、前記配合剤は、24時間あたり2回の経口投与のために、胃通過が完全になるまでの活性剤の遅延した放出のために、及び2から12時間の期間にわたる活性剤の持続した放出のために処方できる。高血圧を治療するそのような薬剤には、エナラプリルマレイン酸塩（1.25から20mg）、カプトプリル（2から75mg）、リシノプリル（5から20mg）、ペナゼプリル塩酸塩（5から40mg）、キナプリル塩酸塩（5から40mg）、ペリドプリルエルブミン（2から4mg）、ラミプリル（1から10mg）、トランドラプリル（1から4mg）、ホシノプリルナトリウム（5から40mg）、モエキシプリル塩酸塩（2.5から10mg）、ロサルタンカリウム（12.5から100mg）、イルベサルタン（37.5から300mg）、バルサルタン

(20から300mg)、カンデサルタンシレキセチル(2から32mg)、オルメサルタンメドキシミル(2.5から40mg)、テルミサルタン(10から80mg)、エプロサルタンメシル酸塩(37.5から300mg)、アテノロール(12.5から100mg)、プロプラノロール塩酸塩(5から90mg)、メトプロロール酒石酸塩、コハク酸塩、又はフマル酸塩(12.5から200mg)、ナドロール(10から80mg)、ベタキソロール塩酸塩(5から20mg)、アセブトロール塩酸塩(100から400mg)、ピンドロール(2.5から10mg)、ビソプロロールフマル酸塩(2.5から10mg)、ニフェジピン(7.5から50mg)、フェロジピン(1から10mg)、アムロジピンベシル酸塩(1から10mg)、ニカルジピン(5から20mg)、ニソルジピン(5から40mg)、テラゾシン塩酸塩(1から10mg)、ドキサゾシンメシル酸塩(2から8mg)、プラゾシン塩酸塩(1から5mg)、又はアルフゾシン塩酸塩(5から10mg)があるが、これらに限定されない。

10

【0511】

本発明の他の実施形態において、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬は、利尿剤と同時処方される。そのような配合剤は、24時間あたり1回の経口投与のために、胃通過が完全になるまでの活性剤の遅延した放出のために、及び2から24時間の期間にわたる活性剤の持続した放出のために処方できる。そのような利尿剤には、アミロライド塩酸塩(1から10mg)、スピロノラクトン(10から100mg)、トリウムテレン(25から200mg)、ブメタニド(0.5から4mg)、フロセミド(10から160mg)、エタクリン酸又はエタクリン酸ナトリウム(10から50mg)、トセミド(5から100mg)、クロルタリドン(10から200mg)、インダパミド(1から5mg)、ヒドロクロロチアジド(10から100mg)、クロロチアジド(50から500mg)、ベンドロフルメチアジド(5から25mg)、ヒドロフルメチアジド(10から50mg)、メチクロチアジド(1から5mg)、又はポリチアジド(1から10mg)があるが、これらに限定されない。

20

【0512】

さらなる実施形態において、前記配合剤は、24時間あたり2回の経口投与のために、胃通過が完全になるまでの活性剤の遅延した放出のために、及び2から12時間の期間にわたる活性剤の持続した放出のために処方できる。そのような利尿剤には、アミロライド塩酸塩(0.5から5mg)、スピロノラクトン(5から50mg)、トリウムテレン(12から100mg)、ブメタニド(0.2から2mg)、フロセミド(5から80mg)、エタクリン酸又はエタクリン酸ナトリウム(5から25mg)、トセミド(2から50mg)、クロルタリドン(5から100mg)、インダパミド(0.5から2.5mg)、ヒドロクロロチアジド(5から50mg)、クロロチアジド(25から250mg)、ベンドロフルメチアジド(2から12.5mg)、ヒドロフルメチアジド(5から25mg)、メチクロチアジド(0.5から2.5mg)、又はポリチアジド(0.5から5mg)があるが、これらに限定されない。

30

【0513】

本発明の他の実施形態において、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャンネル開口薬は、炎症又は疼痛を治療する薬剤と同時処方される。そのような配合剤は、24時間あたり1回の経口投与のために、胃通過が完全になるまでの活性剤の遅延した放出のために、及び2から24時間の期間にわたる活性剤の持続した放出のために処方できる。炎症又は疼痛を治療するそのような薬剤には、アスピリン(100から1000mg)、トラマドール塩酸塩(25から150mg)、ガバペンチン(100から800mg)、アセトミノフェン(100から1000mg)、カルバマゼピン(100から400mg)、イブプロフェン(100から1600mg)、ケトプロフェン(12から200mg)、フェンプロフェンナトリウム(100から600mg)、フルルビプロフェンナトリウム又はフルルビプロフェン(50から200mg)、或いはこれらとステロイド又はアスピリンとの組み合わせがあるが、これらに限定されない。

40

【0514】

50

さらなる実施形態において、前記配合剤は、24時間あたり2回の経口投与のために、胃通過が完全になるまでの活性剤の遅延した放出のために、及び2から12時間の期間にわたる活性剤の持続した放出のために処方できる。炎症又は疼痛を治療するような薬剤には、アスピリン（100から650mg）、トラマドール塩酸塩（12から75mg）、ガバペンチン（50から400mg）、アセトミノフェン（50から500mg）、カルバマゼピン（50から200mg）、イブプロフェン（50から800mg）、ケトプロフェン（6から100mg）、フェンプロフェンナトリウム（50から300mg）、フルルビプロフェンナトリウム又はフルルビプロフェン（25から100mg）、或いはこれらとステロイド又はアスピリンとの組み合わせがあるが、これらに限定されない。

【0515】

過体重又は肥満の被験者の初期体脂肪の25%超の減少を誘起する方法は、式I~VIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の経口剤形の長期投与により達成できる。

【0516】

過体重又は肥満の被験者の初期体脂肪の50%超の減少を誘起する方法は、式I~VIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の経口剤形の長期投与により達成できる。

【0517】

過体重又は肥満の被験者の初期体脂肪の75%超の減少を誘起する方法は、式I~VIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の経口剤形の長期投与により達成できる。

【0518】

過体重又は肥満の被験者の内臓脂肪の優先的な減少を誘起する方法は、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の経口剤形の長期投与により達成できる。

【0519】

過体重又は肥満の被験者の体脂肪の減少及び循環トリグリセリドの減少を誘起する方法は、式I~VIIの化合物の塩から選択される K_{ATP} チャネル開口薬の経口剤形の長期投与により達成できる。

【0520】

いくつかの実施形態において、本発明は、塩の多形体であって、ジアゾキシド並びにアルカリ金属及び第三級アミン又は第四級アンモニウム基を含む化合物からなる群から選択されるカチオンを含む塩の多形体を提供する。いくつかの実施形態において、カチオンはコリンである。

【0521】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドコリン塩の多形体は、およそ9.8、10.5、14.9、17.8、17.9、18.5、19.5、22.1、22.6、26.2、29.6、及び31.2度の 2θ （Cu K α ，40kV，40mA）の値でXRPDパターン中の特性ピークを有する形態Aである。

【0522】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドコリン塩の多形体は、およそ8.9、10.3、12.0、18.3、20.6、24.1、24.5、26.3、27.1、及び28.9度の 2θ （Cu K α ，40kV，40mA）の値でXRPDパターン中の特性ピークを有する形態Bである。

【0523】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドコリン塩の多形体は、2926、2654、1592、1449、及び1248 cm^{-1} に特性赤外吸収を有する形態Aである。

【0524】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドコリン塩の多形体は、3256、2174、2890、1605、1463、及び1235 cm^{-1} に特性赤外吸収を有する形態B

10

20

30

40

50

である。

【0525】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドの多形体は、カチオンとしてカリウムを含む。

【0526】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドカリウム塩の多形体は、おおよそ6.0、8.1、16.3、17.7、18.6、19.1、22.9、23.3、23.7、24.7、25.4、26.1、28.2、29.6、及び30.2度の 2θ (Cu K α , 40 kV, 40 mA) の値でXRPDパターン中の特性ピークを有する形態Aである。

【0527】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドカリウム塩の多形体は、おおよそ8.5、10.8、16.9、18.2、21.6、25.5、26.1、及び28.9度の 2θ (Cu K α , 40 kV, 40 mA) の値でXRPDパターン中の特性ピークを有する形態Bである。

【0528】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドカリウム塩の多形体は、おおよそ5.7、6.1、17.9、23.9、25.1、及び37.3度の 2θ (Cu K α , 40 kV, 40 mA) の値でXRPDパターン中の特性ピークを有する形態Cである。

【0529】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドカリウム塩の多形体は、おおよそ5.7、6.2、8.1、8.5、8.8、16.9、18.6、23.2、24.5、25.8、及び26.1度の 2θ (Cu K α , 40 kV, 40 mA) の値でXRPDパターン中の特性ピークを有する形態Dである。

【0530】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドカリウム塩の多形体は、おおよそ6.7、7.1、14.1、及び21.2度の 2θ (Cu K α , 40 kV, 40 mA) の値でXRPDパターン中の特性ピークを有する形態Eである。

【0531】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドカリウム塩の多形体は、おおよそ8.5、9.0、18.7、20.6、23.5、27.5、及び36.3度の 2θ (Cu K α , 40 kV, 40 mA) の値でXRPDパターン中の特性ピークを有する形態Fである。

【0532】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドカリウム塩の多形体は、おおよそ5.2、5.5、13.1、16.5、19.3、22.8、24.8、26.4、28.7、及び34.1度の 2θ (Cu K α , 40 kV, 40 mA) の値でXRPDパターン中の特性ピークを有する形態Gである。

【0533】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドカリウム塩の多形体は、1503、1374、1339、1207、1131、1056、及び771 cm⁻¹に特性赤外吸収を有する形態Aである。

【0534】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドカリウム塩の多形体は、1509、1464、1378、及び1347 cm⁻¹に特性赤外吸収を有する形態Bである。

【0535】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドカリウム塩の多形体は、1706、1208、1146、及び746 cm⁻¹に特性赤外吸収を有する形態Cである。

【0536】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドカリウム塩の多形体は、1595、1258、1219、及び890 cm⁻¹に特性赤外吸収を有する形態Dである。

【0537】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドカリウム塩の多形体は、1550、1508、1268、1101、及び1006 cm^{-1} に特性赤外吸収を有する形態Eである。

【0538】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドカリウム塩の多形体は、1643、1595、1234、1145、及び810 cm^{-1} に特性赤外吸収を有する形態Fである。

【0539】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドカリウム塩の多形体は、1675、1591、1504、1458、1432、1266、999、958、905、及び872 cm^{-1} に特性赤外吸収を有する形態Gである。

【0540】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドコリン塩の多形体は、実質的に図16Aに示されるXRPDパターン及び実質的に図17Aに示されるNMRスペクトルの特性ピークを有する形態Aである。

【0541】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドコリン塩の多形体は、実質的に図16Cに示されるXRPDパターン及び実質的に図17Bに示されるNMRスペクトルの特性ピークを有する形態Bである。

【0542】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドカリウム塩の多形体は、形態A～Gのそれぞれが実質的に図18～19に示されるXRPDパターンの特性ピークを有する、形態A～Gの1種以上を含む。

【0543】

本発明のいくつかの実施形態において、ジアゾキシドコリン塩の製造方法であって、ジアゾキシドを溶媒（例えば、メタノール、*i*-BuOH、*i*-AmOH、*i*-BuOHなどのアルコール、ケトン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、*n*-メチルピロリジノンなど）に懸濁してコリン塩（例えば水酸化コリン）と混合する工程、前記ジアゾキシドコリン塩の形成及び沈殿を起こすに十分な条件下で前記懸濁液に共溶媒（例えば、MTBE、EtOA、IPA、*c*-Hexane、ヘプタン、トルエン、 CH_2Cl_2 、ジオキサンなど）、及び沈殿を回収してジアゾキシドコリン塩を提供する工程を含む方法が提供される。

【0544】

いくつかの実施形態において、溶媒はテトラヒドロフランである。いくつかの実施形態において、溶媒は、2-メチルテトラヒドロフラン（2-MeTHF）である。

【0545】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシド及び溶媒は、溶媒1 mLあたり約1 gのジアゾキシドから溶媒5 mLあたり約1 gのジアゾキシドの比で存在する。いくつかの実施形態において、ジアゾキシド及び溶媒は、溶媒3 mLあたり約1 gのジアゾキシドの比で存在する。

【0546】

いくつかの実施形態において、コリン塩はMeOH中の溶液である。いくつかの実施形態において、コリン塩は、MeOH中の約45%溶液（例えば、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%）の水酸化コリンである。

【0547】

いくつかの実施形態において、コリン塩は、ジアゾキシドの1当量として加えられる。

【0548】

いくつかの実施形態において、共溶媒はMTBEである。

【0549】

いくつかの実施形態において、加えられる共溶媒の量は、溶媒の量に対して、約3:14（溶媒:共溶媒）の比である（例えば、3:12、3:13、3:14、3:15、3

10

20

30

40

50

: 16)。

【0550】

いくつかの実施形態において、ジアゾキシドコリン塩の多形体を製造する方法は、回収工程の前に、ジアゾキシドコリン塩多形形態Bの結晶によりシーディングする工程を含む。

【0551】

ジアゾキシドコリン塩を製造する方法のいくつかの実施形態において、塩は、多形形態Aを実質的に含まない、およそ8.9、10.3、12.0、18.3、20.6、24.1、24.5、26.3、27.1及び28.9度の2θ (Cu Kα, 40 kV, 40 mA) の値でXRPDパターン中の特性ピークを有する多形形態Bを含む。

10

【0552】

肥満の患者における肥満または肥満関連併存疾患を治療する方法のいくつかの実施形態において、前記化合物は式Vの化合物である。

【0553】

肥満の患者における肥満または肥満関連併存疾患を治療する方法のいくつかの実施形態において、前記化合物は式VIの化合物である。

【0554】

肥満の患者における肥満または肥満関連併存疾患を治療する方法のいくつかの実施形態において、前記化合物は式VIIの化合物である。

【0555】

肥満の患者における肥満または肥満関連併存疾患を治療する方法のいくつかの実施形態において、前記化合物は式VIIIの化合物である。

20

【0556】

肥満の患者における肥満または肥満関連併存疾患を治療する方法のいくつかの実施形態において、前記方法は、シブトラミン、オルリスタット、リモナバン、食欲抑制剤、非チアジド系利尿剤、コレステロールを減少させる薬剤、HDLコレステロールを増加させる薬剤、LDLコレステロールを減少させる薬剤、血圧を下げる薬剤、抗うつ剤である薬剤、抗てんかん剤である薬剤、抗炎症剤である薬剤、食欲抑制剤である薬剤、循環トリグリセリドを低下させる薬剤、及び過体重又は肥満の個体に体重減少を誘起するのに使用される薬剤からなる群から選択される薬剤を投与する工程をさらに含む。

30

【0557】

肥満の患者における肥満または肥満関連併存疾患を治療する方法のいくつかの実施形態において、前記方法は、K_{ATP}チャネル開口薬以外の薬剤的に活性な薬剤を投与する工程をさらに含む。いくつかの実施形態において、前記の他の薬剤的に活性な薬剤は、肥満、糖尿病前症、糖尿病、高血圧、うつ病、コレステロール上昇、体液貯留、肥満関連併存疾患、虚血及び再灌流損傷、てんかん、認知障害、統合失調症、躁病、及び他の精神病からなる群から選択される異常の治療に有用な薬剤である。

【0558】

アルツハイマー病(AD)を患っている、又はそのリスクのある被験者を治療する方法のいくつかの実施形態において、前記方法は、治療上有効な量の、本明細書に提供される塩を含むジアゾキシドの塩を被験者に投与する工程を含む。ADを患っている、又はそのリスクのある被験者を治療する方法のいくつかの実施形態において、前記方法は、治療上有効な量の、式I~VIIIのいずれかによる化合物を被験者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、前記化合物はジアゾキシド又はその塩である。

40

【0559】

ADは、皮質及び辺縁の脳領域中の細胞内神経原線維変化及び細胞外アミロイド斑の異常な蓄積並びにシナプス及びニューロンの減少により神経病的に特徴づけられる神経変性疾患である。ADは、著しい認知及び記憶障害によりさらに特徴づけられる。βアミロイド斑は、1~40又は1~42ペプチドであるβアミロイドペプチドから形成するが、これはγセクレターゼによる切断の後アミロイド前駆体タンパク質から放出される。斑の

50

形成の他、 β アミロイドペプチドは、モノマーとして、又は短寿命のオリゴマー性中間体として、細胞傷害性である。 β アミロイドペプチド（モノマー、ダイマー、又はオリゴマー）は、CSF（脳脊髄液）又は血清中の両方で確認できる。アミロイド血管障害は、 $A\beta$ 沈着により特徴づけられ、ADの発症に先立つ脳血管の異常の一因になることがある。

【0560】

一実施形態において、治療上有効な量の K_{ATP} チャネル開口薬、又はその薬剤塩が、高コレステロール血症、複合型高脂血症、内因性高脂血症、又は高トリグリセリド血症と診断された患者の治療のために、1日あたり1回、2回、又は3回投与用に処方される。これらの異常には、フレドリックソンIIa型、IIb型、IV型及びV型も含まれる（Fredrickson, DS, Lees, LS, Circulation 1965 31 : 321-327; Beaumont, JL et al. Bull World Health Org 1970 43 (6) : 891-915）。

10

【0561】

治療上有効な量の K_{ATP} チャネル開口薬、又はその薬剤塩、及び以下の一種以上を含む医薬配合剤が提供される：

- a) 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-補酵素A（HMG-CoA）リダクターゼの阻害剤、又はその薬剤塩；
- b) スタチン又はその薬剤塩；
- c) 10mgから100mg当量のアトロバスタチン、又はその薬剤塩；
- d) 10mgから100mg当量のフルバスタチン、又はその薬剤塩；
- e) 10mgから80mg当量のロバスタチン、又はその薬剤塩；
- f) 10mgから100mg当量のメバスタチン、又はその薬剤塩；
- g) ピタバスタチン、又はその薬剤塩；
- h) 10mgから100mg当量のプラバスタチン、又はその薬剤塩；
- i) ロスバスタチン、又はその薬剤塩；
- j) 5mgから100mg当量のシンバスタチン、又はその薬剤塩；
- k) 5mgから20mg当量のエゼチミブ、又はその薬剤塩；
- l) フィブラート、又はその薬剤塩；
- m) 25mgから250mg当量のフェノフィブラート、又はその薬剤塩；
- n) 200mgから600mg当量のクロフィブラート、又はその薬剤塩；
- o) 200mgから700mg当量のゲムフィブロジル、又はその薬剤塩；
- p) 100mgから800mg当量のベンザフィブラート、又はその薬剤塩；
- q) 50mgから400mg当量のシプロフィブラート、又はその薬剤塩；
- r) ヒスタミンH₃拮抗剤、又はその薬剤塩；
- s) ヒスタミンH₃逆作用剤、又はその薬剤塩；
- t) 吸収性又は非吸収性MTP阻害剤、又はその薬剤塩；
- u) 甲状腺受容体活性剤、又はその薬剤塩；或いは
- v) スクアレンシンターゼ阻害剤、又はその薬剤塩。

20

30

【0562】

上記の医薬配合剤のいずれも、高コレステロール血症、複合型高脂血症、内因性高脂血症、又は高トリグリセリド血症と診断された患者の治療のために、1日あたり1回、1日あたり2回、又は1日あたり3回投与できる。これらの異常には、フレドリックソンIIa型、IIb型、IV型及びV型も含まれる。

40

【0563】

本発明を以下の非限定的な実施例に関連して説明する。

【実施例】

【0564】

A. カリウムATPチャネル活性化因子を含む製剤

1. ジアゾキシド塩または誘導体の圧縮錠製剤

重量パーセント濃度約15～30%のジアゾキシド塩またはその誘導体を、重量パーセ

50

ント濃度約55～80%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、重量／容量パーセント濃度約3～10%のエチルセルロース、ならびにそれぞれが重量パーセント濃度約3%未満のステアリン酸マグネシウム（潤滑剤として）およびタルク（流動促進剤として）と混合する。混合物は、Reddy et al., AAPS Pharm Sci Tech 4(4): 1-9 (2003)に記載されているような圧縮錠剤の産生に用いられる。該錠剤は以下の微粒子についての考察のように薄いフィルムでコートされてよい。

【0565】

100mgのジアゾキシド塩またはその誘導体を含む錠剤はまた、おおよそ400mgのヒドロキシプロピルセルロースおよび10mgのエチルセルロースも含んでよい。50mgのジアゾキシド塩またはその誘導体を含む錠剤はまた、おおよそ200mgのヒドロキシプロピルセルロースおよび5mgのエチルセルロースも含んでよい。25mgのジアゾキシド塩またはその誘導体を含む錠剤はまた、おおよそ100mgのヒドロキシプロピルセルロースおよび2.5mgのエチルセルロースも含んでよい。

【0566】

2. ジアゾキシド塩または誘導体の、被包されコートされた微粒子製剤

ジアゾキシド塩またはその誘導体は公知の方法に従って微粒子内へ被包される（例えば米国特許第6,022,562号を参照）。ジアゾキシド塩またはその誘導体を単独あるいは1以上の賦形剤と組み合わせて含む、直径100ないし500ミクロンの微粒子が造粒機の活用によって形成され、その後適当なサイズを有する微粒子を分離するために篩過される。微粒子は市販の器具（例えば、Uniglatt Spray Coating Machine）を用いたスプレードライにより、薄いフィルムでコートされる。該薄いフィルムはエチルセルロース、酢酸セルロース、ポリビニルピロリドンおよび／またはポリアクリルアミドを含む。該薄いフィルムのためのコーティング溶液は、ヒマシ油、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル、およびサリチル酸であってよい可塑剤を含んでよい。該コーティング溶液は、ステアリン酸マグネシウム、オレイン酸ナトリウム、またはポリオキシエチレン化されたラウリン酸ソルビタンであってよい平滑剤もまた含んでよい。該コーティング溶液はさらに、フィルムをコートされた粒子の固化を防ぐため、重量パーセント濃度1.5ないし3%において添加されたタルク、コロイド状シリカ、またはその2種の混合物のような賦形剤もまた含んでよい。

【0567】

3. ジアゾキシドまたは誘導体の制御された放出のための製剤

3.1. 制御された放出のための、ジアゾキシドまたは誘導体の錠剤化された形の製剤

混合に先立ち、有効成分およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（Dow Methocel K4MP）の両方をASTM 80メッシュ篩に通した。混合物は1部のジアゾキシド塩またはその誘導体と4部のヒドロキシプロピルメチルセルロースから形成される。よく混合した後、十分な容量の、造粒剤としてのエチルセルロースのエタノール溶液をゆっくりと加える。最終的な製剤中の、1錠剤あたりのエチルセルロースの量は約1/10部である。造粒剤との混合により得られた塊を22/44メッシュを通して篩過する。得られた顆粒を400℃で12時間乾燥し、その後室温にて12時間デシケーター中に保つ。44メッシュ上に保持された顆粒を一度乾燥し、15%の微細な粒子（44メッシュを通過する顆粒）と混合する。タルクおよびステアリン酸マグネシウムを流動促進剤および潤滑剤として、それぞれ約2%の重量で加える。着色剤もまた加えられる。錠剤は単発式打錠機を用いて圧縮される。

【0568】

3.2. 制御された放出を提供するジアゾキシドまたはその誘導体の圧縮錠剤形の製剤

20～40%重量のジアゾキシド塩またはその誘導体を、30%重量のヒドロキシプロピルメチルセルロース（Dow Methocel K100LV P）および20～40%重量の微粉末ラクトース（impalpable lactose）と混合する。混合物に水を加えて造粒する。粒状の混合物を湿式粉碎し、その後110℃で12時間乾燥させる。乾燥させた混合物を乾式粉碎する。粉碎後、25%重量のエチルセルロース樹脂

(Dow Ethocel 10FPまたはEthocel 100FP)、続いて0.5%重量のステアリン酸マグネシウムを加える。着色剤もまた加えられてよい。錠剤は単発式打錠機を用いて圧縮される(Dasbach et al, AAPS Annual Meeting Nov. 10-14 (2002)のポスターより)。

【0569】

3. 3. 制御された放出を提供するジアゾキシドまたはその誘導体の、圧縮コート錠剤形の製剤

核錠(core tablet)は、100mgのジアゾキシド塩またはその誘導体を10mgのエチルセルロース(Dow Ethocel 10FP)と混合すること、あるいは75mgのジアゾキシドまたはその誘導体を25mgのラクトースおよび10mgのエチルセルロース(Dow Ethocel 10FP)と混合すること、あるいは50mgのジアゾキシドまたはその誘導体を50mgのラクトースおよび10mgのエチルセルロース(Dow Ethocel 10FP)と混合することのいずれかにより処方される。核錠(core tablet)は凹面の工具(concave tooling)を備え、自動化されたプレス機上で形成される。400mgのポリエチレンオキシド(Union Carbide POLYOX WSR Coagulant)から成る圧縮コーティングを適用し、3000psiへ圧縮する(Dasbach et al, AAPS Annual Meeting Oct. 26-30 (2003)のポスターより)。

【0570】

3. 4. ジアゾキシドコリン塩の制御された放出の錠剤形の製剤

3. 4. 1. 制御放出製剤

ジアゾキシドコリン塩の制御された放出の錠剤製剤を、例えば製造の容易さおよび一貫性、外観(例えば光沢、圧縮率、顕微外観)、ならびに溶解特性(例えば溶解の比率、順序、および程度)を含む、錠剤製剤の製剤に関する医薬技術分野において公知の様々な特性に関して開発および検討した。錠剤は個々にプレス機で製造され、圧縮に先立ち、ジアゾキシドコリン塩および賦形剤の最終的な混合物を、望まれる錠剤の全重量へと量り分けた。表2に示すように、製剤A~H、J、およびLは50.0mgのジアゾキシドをコリン塩として含み(すなわち全量72.5mgのジアゾキシドコリン塩が存在する)、製剤IおよびKは200.0mgのジアゾキシドをコリン塩として含み(すなわち全量290.0mgのジアゾキシドコリン塩が存在する)、かつ製剤Uは145mgのジアゾキシドをコリン塩として含んだ。製剤Lの製造は当業者が利用可能な製造法の代表例である。製剤Lについて、ジアゾキシドコリン塩、タルク、および約半量のコロイドシリコンジオキシド(Cab-o-sil)を、KG-5ミキサーボウル内で約300rpmのインペラ速度および約3000rpmのチョッパー速度にて約4分間混合した。混合物を、024Rスクリーン、四角い縁の(square-edged)パドル、および0.175"のスペーサーを備えたco-milに通した。8-qt V-シェルブレンダー内のこの混合物へ、#20メッシュハンドスクリーンを通したEmcompress(二塩基性のリン酸カルシウム)を加え、約10分間混合した。この混合物へ#20メッシュハンドスクリーンを通したPEO N750およびPEO303を加え、約10分間混合した。この混合物へ#20メッシュハンドスクリーンを通したPruvおよびCab-o-silの残りを加え、約5分間混合した。この混合物を0.2220"x0.5720"のカプレット成形工具(セット#21)を用いたプレス機(Manesty Beta Press)へ提供した。

【0571】

表2: ジアゾキシドコリン塩の代表的製剤

製剤	成分	1錠あたりの量 (mg)
A.	ジアゾキシドコリン	72.50
	Kollidon SR	100.0
	PEO N303	25.00
	Emcompress	50.50
	Pruv	2.00
	総量	250.0
B.	ジアゾキシドコリン	72.50
	Methocel K100M	237.3
	Emcompress	35.00
	ステアリン酸マグネシウム	3.50
	Cab-o-sil	1.75
	総量	350.0
C.	ジアゾキシドコリン	72.50
	Kollidon SR	105.0
	PEO N303	35.0
	Emcompress	134.1
	Pruv	3.50
	総量	350.1
D.	ジアゾキシドコリン	72.50
	Methocel K100M	175.1
	Emcompress	97.30
	ステアリン酸マグネシウム	3.50
	Cab-o-sil	1.75
	総量	350.2
E.	ジアゾキシドコリン	72.50
	PEO N750 NF	105.0
	PEO N303 NF	52.50
	Emcompress	116.6
	Pruv	3.50

表2は次頁につづく

10

20

30

40

50

製剤	成分	1錠あたりの量 (mg)
	総量	350.1
F.	ジアゾキシドコリン	72.50
	Kollidon SR	105.0
	PEO N303	7.00
	Emcompress	162.1
	Pruv	3.50
	総量	350.1
G.	ジアゾキシドコリン	72.50
	Methocel K100M	175.1
	Emcompress	105.1
	ステアリン酸マグネシウム	3.50
	Cab-o-sil	1.75
	総量	358.0
H.	ジアゾキシドコリン	72.50
	PEO N750 NF	105.0
	PEO N303 NF	35.01
	Emcompress	134.1
	Pruv	3.50
	総量	350.1
I.	ジアゾキシドコリン	290.0
	Methocel K100M	240.0
	Emcompress	258.0
	ステアリン酸マグネシウム	8.00
	Cab-o-sil	4.00
	総量	800.0
J.	ジアゾキシドコリン	72.50
	PEO N750 NF	105.0
	PEO N303 NF	52.50
	Emcompress	116.6
	Pruv	3.50

表2は次頁につづく

10

20

30

40

50

製剤	成分	1錠あたりの量 (mg)
	タルク	3.50
	Cab-o-sil	1.75
	総量	355.4
K.	ジアゾキシドコリン	290.0
	PEO N750 NF	249.0
	PEO N303 NF	124.5
	Emcompress	145.3
	Pruv	8.30
	タルク	8.30
	Cab-o-sil	4.15
	総量	829.6
K'.	ジアゾキシドコリン	290.0
	PEO N750 NF	249.0
	PEO N303 NF	124.5
	Emcompress	137.0
	Pruv	8.30
	タルク	16.6
	Cab-o-sil	4.15
	総量	830.0
L.	ジアゾキシドコリン	72.51
	PEO N750 NF	105.1
	PEO N303 NF	52.54
	Emcompress	111.4
	Pruv	3.50
	タルク	3.50
	Cab-o-sil	1.75
	総量	350.3
U.	ジアゾキシドコリン	145
	アルファ化デンプン	177
	PEO N750 NF	20
	PEO N303 NF	10

表2は次頁につづく

10

20

30

40

50

製剤	成分	1錠あたりの量 (mg)
	結晶セルロース NF	230
	コロイドシリコン ジオキシド NF	6
	ステアリン酸マグネシウム NF	12
	総量	600

10

【0572】

表2中の処方Uの組成物は核錠（core tablet）のためのものであることに留意しなければならない。核錠（core tablet）Uは2%のOpadry Clearコートに続き、3%のSureleaseコーティングでコートされた。

【0573】

20

製剤Aを有する錠剤の顕微鏡観察はジアゾキシドコリンの粗い粒子の質感を呈し、製剤Aへの29%のジアゾキシドコリン塩の取り込みにより、混合物は低流動性の特性を持った。従って、製剤B中のジアゾキシドコリンの取り込みを減少した。約6mm x 15mmのカプレット成形工具が、許容される錠剤の外観、光沢、および圧縮率の緩和をもたらすことが見出された。しかしながら、製剤Bもまた低流動性を示した。

【0574】

次の製剤（例えば製剤C～L）を、錠剤混合物への取り込みに先立ち、ジアゾキシドコリン塩の粉碎工程へ取り込んだ。適切な粉碎過程を評価および決定するため、異なるスクリーンサイズを備えた試験ミルを用いて粉碎についての研究を行なった。40μmの参照ビーズを用いた可視的な比較により、粒径を決定した。表3.1に示すように、024Rスクリーンの使用が、最も広範囲の粒径を提供する、API（すなわち、"active pharmaceutical ingredient"（有効医薬成分）＝ジアゾキシドコリン塩としてのジアゾキシド）の最高回収率をもたらした。従って、続く製剤には024Rスクリーンを通して粉碎した材料を選択した。

30

【0575】

表3.1：製剤に先立つジアゾキシドコリン塩の粉碎についての研究

スクリーン/パドル/スパーサー/速度	取り込まれたAPI/ 回収されたAPI (g)	粒径 (μm)
018R/ 四角 /0.200"/80%	50.0/36.5	~100-200
024R/ 四角 /0.200"/80%	50.0/42.0	~100-250
039R/ 四角 /0.200"/80%	50.0/42.0	~150-250

40

【0576】

ジアゾキシドコリン塩を含む製剤のさらなる最適化を実行した。以前のPEO製剤は、PEOとジアゾキシドコリンとの相互作用による可能性がある、穿孔器の表面への固着徴候を見せた。非固着性の製剤を発見する試みにおいて、ポリエチレンオキシドおよびセル

50

ロースのような重合体を用いた 5 種のさらなる製剤を準備した。

【0577】

表 3. 2 に示す組成により、500 g の量で製剤 M～P および R～S を調製した。製剤 Q は 5 個の手動圧縮錠剤の小バッチとして調製した。製剤 T は 2 kg の量において調製した。製剤 M において、PEO の量を 45 % から 25 % へ減少させた。製剤 N において PEO を 25 % のヒドロキシプロピルメチルセルロースに置き換え、結晶セルロースを加えた。製剤 O は N と同様であるが、異なる型の HPMC を用い、デンプンを投下した。製剤 P においては、N よりも少ない HPMC および多い結晶セルロースデンプンを用い、デンプンは加えなかった。製剤 Q は、異なる型の HPMC を用いたことを除いては P と同等であった。製剤 R、S、および T はジアゾキシドコリンより多く取り込み (290 mg)、錠剤のサイズを減少させた (R、S、および T それぞれが、400、700、および 830 mg)。

10

【0578】

製剤 M～T は以下の一般的方法に従った。ジアゾキシド錠剤混合法。ジアゾキシドコリン、コロイド状二酸化ケイ素、および半量のタルクを V-シェルブレンダー内で 3 分間混合した。その後混合物を、粒径の縮小および流動性の改善のため comill に通した。粉砕したジアゾキシドコリン混合物を残りのタルク、および結晶セルロースもしくはデンプンと共に V-シェルブレンダー内で 3 分間混合した。顆粒を供給するため、得られた混合物をラインミル内の #12 メッシュによるローラー圧縮へ提供した。顆粒は #16 および #40 メッシュ篩を通して篩過した。#16 メッシュにより保持された材料および #40 を通過した材料を再び圧縮機に通した。適切なサイズの顆粒を半量のステアリン酸マグネシウムと共にローラー圧縮し、V-シェルブレンダー内で 3 分間混合した。PEO および二塩基性のリン酸カルシウムを、得られた混合物と共に V-シェルブレンダー内で 3 分間混合した。残りのステアリン酸マグネシウムを、V-シェルブレンダーを用いて 2 分間混合物内へ混合した。

20

【0579】

製造された全ての錠剤は優れた滑らかな縁による素晴らしい外観を有し、おそらくコーティング過程に容易に耐えられると思われる。固着または擦り傷の徴候は見られなかった。ローラー圧縮法は、これらの製剤によく役立った。製剤 N、O、および P から調製された錠剤は約 8 kp の最大硬度に達したが、製剤 M からの錠剤は約 2.8 から 3.0 kp の最大硬度に達した。後者は製造の間に最大 3 トンの圧縮を受けたことが原因かもしれない。製剤 S および T は圧縮割れの徴候を示したが、これは例えば前圧縮、異なるローラー圧縮スクリーンの使用、および最終混合物中の微細な粒子の量を増加させることにより克服され得る。

30

【0580】

表 3. 2 : 追加のジアゾキシドコリン塩製剤

成分	製剤 (wt %)				
	M	N	O	P	Q
ジアゾキシドコリン	34.94	34.90	34.90	34.90	34.90
ポリエチレンオキシド, N750	17.00	-	-	-	-
ポリエチレンオキシド, 303	8.00	-	-	-	-
Methocel A15	-	-	25.00		15.00
Methocel K100M	-	25.00		15.00	
Avicel PH101	-	10.00	9.50	19.50	19.50
Emcompress	-	24.60	24.60	24.60	24.60
タルク, USP	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
デンプン1500	34.06	16.78	-	-	-
ステアリン酸マグネシウム	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
Cab-o-sil M5P	1.00	0.50	1.00	1.00	1.00
全	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

10

20

成分	製剤 (wt %)		
	R	S	T
ジアゾキシドコリン	72.5	41.43	34.90
ポリエチレンオキシド, N750	2.00	10.00	17.00
ポリエチレンオキシド, 303	1.00	5.00	8.00
Methocel A15	-	-	-
Methocel K100M	-	-	-
Avicel PH101	-	-	-
Emcompress	-	-	-
タルク, USP	2.00	2.00	2.00
デンプン1500	18.5	37.57	34.06
ステアリン酸マグネシウム	3.00	3.00	3.00
Cab-o-sil M5P	1.00	0.50	1.00
全	100.0	100.0	100.0

30

40

3. 4. 2. 溶解試験

表 4 に説明される製剤による錠剤の溶解について検討した。示される錠剤製剤の 1 以上の錠剤（例えば 1 または 2）を、既知の緩衝塩濃度（例えば 0. 0 5 M のリン酸カリウム、p H 8. 6 ; 0. 0 5 M のリン酸カリウム、p H 7. 5）を有し、界面活性剤（例えば 0. 0 5 % C T A B）を含むかまたは含まないある量（例えば 9 0 0 m L）の緩衝液中に、既知の温度（例えば 3 7 °C）において配置した。パドルを用いた攪拌条件は、例えば 5 0 R P M である。分析に先立ち、時間関数の通りに取り除いた一定分量（例えば 1 0 m L）を濾過した（例えば 0. 4 5 μ m G M F フィルター）。

【0 5 8 2】

表 4 : ジアゾキシドコリン塩製剤のための溶解についての研究（項目は溶解したジアゾキシドの %）

10

項目	プロトコル	時間 (時間)								
		0	1	2	3	6	9	12	18	24
C	a	0.0	2.9	4.5	5.7	9.4	13.0	16.6		
D	a	0.0	4.5	7.8	11.0	19.1	25.6	31.3		
F	b				29	36		44		54
G	b				30	39		50		67
H	b				50	75		91		101
I	b				25	37		48		57
J	b				34	53		76		104
K	b				25 24	43 41		64 62		94 92
U	b	0			6	32		77		101
M	b				18	34		57		90
N	b									56
O	b				23	42		61		71
P	b				22	37		51		65
R	b				102	104		105		106
Q	b				27	45		62		74
S	b				30	56		85		106
T	b				24	44		73		99

カラム1: 表2による項目

カラム2: プロトコル a) 0.05 M リン酸 カリウム , pH 8.6, 37 °C; プロトコル b) 0.05 M
リン酸 カリウム , pH 7.5, 0.05% CTAB, 37 °C.

【 0 5 8 3 】

続いて、製剤 R、S、および T の 200 mg 錠剤を 1 ~ 2 % の透明コートの下塗りおよび 1 ~ 7 % のエチルセル (Surelease) によりコートした。この下塗りおよび Surelease の上塗りの組み合わせは、製剤からの薬剤の放出を、続く 24 時間を通しての直線的放出から約 1 時間遅延させる。Surelease の濃度を 7 % から 3 % に調節することは、放出の直線性に影響することなく放出率の増大をもたらす。例えば重合の下塗りおよび 7 % Surelease をコートされた製剤 R は、プロトコル B を用いた

とき24時間までに61%の放出をもたらす(表4.1を参照)。同様に、製剤U(核錠(core tablet))の600mg錠剤を、2%のopadry clear coat、続いて3%のSurelease coatingでコートした。

【0584】

表4.1: 7%、5%、および3%の上塗りによりコートされた錠剤製剤の溶解

時間(時間)	R 7%	S 5%	T 3%
0	0	0	0
1	0	0	1
3	2	4	5
6	8	13	15
12	25	36	39
24	61	73	81

10

【0585】

Proglycem(登録商標)カプセル(100mg)およびここに供給されるジアゾキシドの制御放出錠剤製剤の溶解特性(すなわち時間により溶解した%)を表5に示す。表5の50mg錠剤の項目は製剤J(表2)を指し、ここにおいてタルクおよびcaboosilがそれぞれ2%および1%存在した。表5の200mg錠剤の項目は製剤K(表2)を指し、ここにおいてタルクおよびcaboosilがそれぞれ2%および1%存在した。

【0586】

表5: 100mg Proglycem(登録商標)(カプセル)およびジアゾキシドコリン塩(錠剤)の溶解特性

30

時間(時間)	100 mg カプセル	200 mg ジアゾキシド コリン錠剤	50 mg ジアゾキシド コリン錠剤
	Proglycem®	塩	塩
0	0	0	0
3	79	22	25
6	85	36	39
12	92	54	70
24	98	88	99

40

【0587】

表5において証明されたように、100mg Proglycem(登録商標)カプセルは、ここに示す錠剤と比較して迅速なジアゾキシドの溶解を提供した。Proglycem(登録商標)の約79%のジアゾキシド成分は、3時間後に溶解緩衝液中に回収された。対照的に、表5に示される50および200mg錠剤は、3時間目にそれぞれ25%お

50

よび 22 % のレベルで溶解した。12 時間目に、100 mg Progylcem（登録商標）カプセルは 92 % 溶解したが、50 および 200 mg 錠剤はそれぞれ 70 % および 54 % 溶解した。24 時間目には、100 mg Progylcem（登録商標）カプセルおよび 50 mg 錠剤の、およそその全溶解が観察された。

【0588】

3. 4. 3. 賦形剤の適合性試験

ジアゾキシドコリン塩の様々な賦形剤に対する適合性を決定するための試験を表 6 に要約した。賦形剤（100 mg）およびジアゾキシドコリン塩（100 mg）の各混合物を、アセトニトリル中で 10 mL 作製した。サンプルを直ちに（すなわち表 6 の「最初」カラム）、ならびに条件 a）40 °C / 75 % RH（相対湿度）、および b）50 °C において 1 か月保管後にアッセイした。

【0589】

表 6：ジアゾキシドコリン塩に対する賦形剤適合性についての研究

賦形剤	開始 %(w/w)	1 ヶ月 40 °C/75% RH %(w/w)	1 ヶ月 50 °C %(w/w)
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HMPC)	98.8	101.4	96.6
ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)	103.1	97.4	100.8
エチルセルロース (EC)	90.6 99.5*	102.0	99.7
メチルセルロース (MC)	102.3	100.3	99.1
カルボキシメチルセルロース (CMC Na)	96.8	101.6	99.5
デンプン 1500	103.3	90.6	95.2
Kollidon SR	81.2 100.2*	99.8	100.9
ポリエチレンオキシド N3 03 (PEO)	81.0 99.1*	99.2	99.0
二塩基性のリン酸カルシウム	98.4	102.9	102.2
ステアрилフマル酸ナトリウム	98.9	101.1	103.7
ステアリン酸マグネシウム	100.1	101.4	99.3
コロイドシリコンジオキシド (Cab-o-sil)	99.0	99.4	104.5
結晶セルロース	96.8	98.6	107.0
ラクトース-水和物	94.5	99.2	103.0
マンニトール	111.7	98.1	81.3
ジアゾキシド対照	N/A	99.0	99.4

* 再アッセイ

【0590】

エチルセルロース、Kollidon SR、およびポリエチレンオキシドについての最初の低い結果を、ジアゾキシドコリン塩および賦形剤の再調製サンプルにより検討した。表 6 に示すように、再調製サンプルの最初のサンプル回収率（すなわちカラム「回収率」）は、方法の正確さを示す。

【0591】

いずれのサンプルにも報告できる不純物は検出されず、50 °C における 1 か月の保管後に 81.3 % のジアゾキシドが回収されたマンニトールを除いて、1 か月保管したサンプル中に分解は見られなかった。

【0592】

3. 4. 3. ジアゾキシドコリンの制御放出錠剤のための安定性試験

制御放出錠剤としてのジアゾキシドコリン塩製剤の安定性を決定するための試験を表2に示すサンプル製剤について行った結果を表7に示す。これらの試験において、保管条件は以下の通りである：a) 25℃/60%RH、およびb) 40℃/75%RH。表7における「外観」との語は該研究の錠剤の物理的外観を意味する。「アッセイ(%)」との語は、サンプルの公称（すなわち50mgまたは200mg）含有量に関してアッセイした、ジアゾキシドコリン塩のパーセンテージを意味する。「溶解(%)」との語は、ここに記載される方法によってアッセイされたジアゾキシドコリン塩の、パーセンテージとして表現される量を意味する。

10

【0593】

表7：ジアゾキシドコリン塩製剤の安定性についての研究

試験	時点		
	最初	1 ヶ月	2 ヶ月
50 mg 錠剤, 製剤 J, 25 °C/60% RH,			
外観	白色錠剤	白色錠剤	白色錠剤
アッセイ (%)	95.8	102.9	99.3
溶解 (%):			
3 時間	24	19	15
6 時間	41	30	27
12 時間	62	48	52
24 時間	92	90	94
50 mg 錠剤, 製剤 J, 40 °C/75% RH,			
外観	白色錠剤	白色錠剤	白色錠剤
アッセイ (%)	95.8	103.2	99.4
溶解 (%):			
3 時間	24	10	10
6 時間	41	22	21
12 時間	62	50	46
24 時間	92	90	84
200 mg 錠剤, 製剤 K, 25 °C/60% RH			
外観	白色錠剤	白色錠剤	白色錠剤
アッセイ (%)	95.9	100.9	100.3
溶解 (%):			
3 時間	34	15	13
6 時間	53	31	30
12 時間	76	69	68
24 時間	104	101	96

10

20

30

40

試験	時点		
	最初	1ヶ月	2ヶ月
200 mg 錠剤, 製剤 K, 40 °C/75% RH			
外観	白色錠剤	白色錠剤	白色錠剤
アッセイ (%)	95.9	99.6	100.0
溶解 (%):			
3 時間	34	10	10
6 時間	53	26	28
12 時間	76	60	61
24 時間	104	90	90

10

【0594】

20

3. 5. 浸透圧的に制御された放出システムを用いる、ジアゾキシドまたはその誘導体の制御放出剤形

ジアゾキシド塩またはその誘導体を、浸透圧的に調節された放出システムとして処方する。一般に、2つの成分、および有効薬剤の放出を駆動する拡張可能なヒドロゲルを、ジアゾキシド塩またはその誘導体と共に半透性の二層シェル内へ集合させる。集合に従い、ヒドロゲルの水和による有効成分の放出を促進するため、シェル内に孔を開ける。

【0595】

浸透圧性送達システムとして適合、設計および成形された剤形は以下のように製造される：最初に、ポリエチレンオキシド、ジアゾキシド塩またはその誘導体、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを均一な混合物へと共に混合することにより、ジアゾキシド塩またはその誘導体の組成物が提供される。その後、乾燥質量で70%に秤量された変性無水エタノールの量を、5分間にわたって連続的に混合しながらゆっくりと加える。新たに準備された湿った顆粒は20メッシュスクリーンを通して選別し、室温で16時間乾燥し、再び20メッシュスクリーンを通して選別する。最後に、選別された顆粒を0.5%重量のステアリン酸マグネシウムと共に5分間混合する。

30

【0596】

ヒドロゲル組成物は以下のように調製される：最初に69%重量のポリエチレンオキシド、25%重量の塩化ナトリウム、および1%重量の酸化第二鉄を、40メッシュスクリーンを通して別々に選別する。その後全ての選別された成分を5%重量のヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合して、均一な混合物を産生する。次に、50%の乾燥重量に等しい変性無水アルコールの量を、5分間連続的に混合しながら該混合物へゆっくりと加える。新たに準備された湿った顆粒は20メッシュスクリーンを通し、室温で16時間乾燥させ、再び20メッシュスクリーンを通す。選別された顆粒を0.5%重量のステアリン酸マグネシウムと共に5分間混合する (Kuczynski, et al による米国特許第6,361,795号を参照)。

40

【0597】

ジアゾキシド塩組成物またはその誘導体、ならびにヒドロゲル組成物を二層錠剤へ圧縮する。最初にジアゾキシド塩またはその誘導体の組成物を加えて詰める。その後ヒドロゲル組成物を加え、2トンの圧力水頭下で薄膜を接触する積層配列へとプレスする。

【0598】

50

二層配列は半透性壁（すなわち薄いフィルム）でコートされる。壁形成組成物は、39.8%のアセチル含有量を有する93%セルロースアセテート、および7%ポリエチレングリコールを含む。壁形成組成物は、二層構造の上部および周囲にスプレーされる。

【0599】

最後に、ジアゾキシド塩またはその誘導体の薬剤薄膜と外部の投薬量システムとを連絡させるため、半透性壁を貫いて出口通路の穴を開けることができる。残りの溶媒を50%湿度における50℃の乾燥により除去する。余剰の水分を除去するため、浸透圧システムを50℃で乾燥させる（Kuczynski, et alによる米国特許第6,361,795号を参照）。

【0600】

4. ジアゾキシド塩の調製

4. 1. ナトリウム塩の調製

300mgのジアゾキシドを約45mLのメチルエチルケトン（MEK）に溶解することにより、ジアゾキシドのナトリウム塩を調製した。溶解を確実にするため、ジアゾキシド／MEK溶液をオービタルシェーカー上で75℃に加熱した。溶液に1.3mLの1M NaOHを加えた（1モル濃度に相当）。組み合わせた溶液を75℃で約30分間熱し、室温まで冷却した。混合物を減圧下で濃縮し、真空中で55℃、30in. Hgで乾燥した。基本的分析：計算値、38.03% C、2.39% H、11.09% Nおよび9.1% Na；測定値、38.40% C、2.25% H、10.83% Nおよび7.4% Na。

【0601】

ジアゾキシドのナトリウム塩はまた、300mgのジアゾキシドを約45mLのアセトニトリルに溶解することによっても調製される。溶解を確実にするため、ジアゾキシド／アセトニトリル溶液をオービタルシェーカー上で75℃に加熱した。溶液に1.3mLの1M NaOHを加えた（1モル濃度に相当）。組み合わせた溶液を75℃で約30分間熱し、室温まで冷却した。混合物を減圧下で濃縮し、真空中で55℃、30in. Hgで乾燥した。

【0602】

4. 2. カリウム塩の調製

300mgのジアゾキシドを約45mLのメチルエチルケトン（MEK）に溶解することにより、ジアゾキシドのカリウム塩を調製した。溶解を確実にするため、ジアゾキシド／MEK溶液をオービタルシェーカー上で75℃に加熱した。溶液に約1.3mLの1M KOHを加え（1モル濃度に相当）、該溶液をオービタルシェーカー内へ戻して75℃で約30分間熱し、室温まで冷却した。溶媒を減圧下で除去し、固体を真空中で55℃、30in. Hgで乾燥した。基本的分析：計算値、33.59% C、2.81% H、9.77% Nおよび13.63% K；測定値、34.71% C、2.62% H、9.60% Nおよび10.60% K。

【0603】

ジアゾキシドのカリウム塩はまた、300mgのジアゾキシドを約45mLのテトラヒドロフラン（THF）に溶解することによっても調製した。溶解を確実にするため、ジアゾキシド／THF溶液をオービタルシェーカー上で75℃に加熱した。溶液に約1.3mLの1M KOHを加え（1モル濃度に相当）、得られた溶液をオービタルシェーカー内へ戻して75℃で約30分間熱し、室温まで冷却した。THFを減圧下で除去し、固体を真空中で55℃、30in. Hgで乾燥した。

【0604】

4. 3. コリン塩の調製

4. 3. 1. コリン塩の調整：概念の証明

300mgのジアゾキシドを約45mLのメチルエチルケトン（MEK）に溶解することにより、ジアゾキシドのコリン塩を調製した。溶解を確実にするため、ジアゾキシド／MEK溶液をオービタルシェーカー上で75℃に加熱した。溶液に重量パーセント50%

10

20

30

40

50

の水酸化コリンを約 315 mg 加え（1 モル濃度に相当）、得られた溶液をオービタルシェーカー内へ戻して 75 °C で約 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体を真空中で 55 °C、30 in. Hg で乾燥した。基本的分析：計算値、46.77 % C、5.86 % H、および 12.00 % N；測定値、46.25 % C、6.04 % H、および 12.59 % N。

【0605】

4.3.2. コリン塩の調整過程

ジアゾキシドコリン塩形成を最適化するために必要な溶媒の最小量の検討を、少量の MeCN、THF、MEK、および 2-MeTHF 中で MTBE の存在下および非存在下で行なった。全ての反応の ¹H NMR および XRPD による分析は、ジアゾキシドコリン塩に割り当てられた構造およびフォーム B に一致していた。

10

【0606】

4.3.2.1. 単一溶媒システムによる溶媒効率研究

溶媒 THF、MEK、および 2-MeTHF を用いる、ジアゾキシドコリン塩の単一溶媒システム合成についての検討を行い、結果を表 8 に示す。これらの結果は、沈殿が THF または 2-MeTHF を用いる単一溶媒システムによって達成できることを示唆する。最高の結果は 2-MeTHF により得られた（すなわち表 8 の項目 14～17）。しかしながら、3 倍量以上の 2-MeTHF において、水酸化コリンの添加後に完全な溶解が達成されないことが観察された。

【0607】

20

表 8：単一溶媒システムの溶媒効率

項目	溶媒	溶媒量	収率(%)	多形フォーム
1	THF	1.0	7	B
2	THF	2.0	n/a	n/a
3	THF	3.0	20	B
4	THF	4.0	28	B
5	THF	5.0	32	B
6	THF	6.0	42	B
7	THF	7.0	53	B
8	THF	8.0	50	B
9	MEK	4.0	n/a	n/a
10	2-MeTHF	1.0	n/a	n/a
11	2-MeTHF	2.0	48	B
12	2-MeTHF	3.0	41	B
13	2-MeTHF	4.0	48	B
14	2-MeTHF	5.0	71	B
15	2-MeTHF	6.0	71	B
16	2-MeTHF	7.0	72	B
17	2-MeTHF	8.0	67	B

n/a: サンプルには粘性物質の形成が観察されるか、または沈殿が観察されなかった。

【0608】

4. 3. 2. 2. 二元溶媒システムによる溶媒効率研究

ジアゾキシド塩生成の収率を最適化するため、表8に示す溶媒量への、1～20倍量（すなわち1～8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20）の第2の溶媒の添加が予想された。溶媒THF、MeCN、MEK、および2-MeTHFならびに共溶媒MTBEを用いた、ジアゾキシドコリン塩の二元溶媒システム合成による、沈殿を増大し、収率を増大するための方法の検討結果を表9に示す。1～3倍量のTHF（表8の項目1～3を参照）により得られたジアゾキシドコリン塩の調製のための最適条件は、大量生産においてスラリーを攪拌する間に余剰の薬剤を除去するため、3倍量の比率が選択された。

【0609】

表9：二元溶媒システムの溶媒効率

項目	溶媒	溶媒量	共溶媒 (12 倍量)	収率 (%)	多形フォーム
1	THF	1.0	MTBE	96	B
2	THF	2.0	MTBE	96	B
3	THF	3.0	MTBE	91	B
4	THF	4.0	MTBE	90	B
5	THF	5.0	MTBE	84	B
6	THF	6.0	MTBE	90	B
7	THF	7.0	MTBE	94	B
8	THF	8.0	MTBE	94	B
9	MeCN	1.0	MTBE	92	B
10	MeCN	2.0	MTBE	90	B
11	MeCN	3.0	MTBE	87	B
12	MeCN	4.0	MTBE	79	B
13	MeCN	5.0	MTBE	79	B
14	MeCN	6.0	MTBE	75	B
15	MeCN	7.0	MTBE	70	B
16	MeCN	8.0	MTBE	74	B
17	MEK	4.0	MTBE	83	B
18	2-MeTHF	1.0	MTBE	97	B
19	2-MeTHF	2.0	MTBE	94	B
20	2-MeTHF	3.0	MTBE	94	B
21	2-MeTHF	4.0	MTBE	95	B
22	2-MeTHF	5.0	MTBE	97	B
23	2-MeTHF	6.0	MTBE	94	B
24	2-MeTHF	7.0	MTBE	97	B
25	2-MeTHF	8.0	MTBE	>99	B

10

20

30

40

【 0 6 1 0 】

4. 3. 2. 3. M T B E による共溶媒の効率および最適化

3 倍量の溶媒の存在下における共溶媒 (M T B E) 量の最適化の結果を表 1 0 に示す。

50

【0611】

表10：MTBEによる共溶媒の効率および最適化

項目	溶媒	MTBE 量	収率 (%)	フォーム
1	MeCN	8.0	76	B
2	MeCN	14.0	85	B
3	THF	6.0	93	B
4	THF	8.0	93	B
5	THF	14.0	98	B

10

【0612】

二元溶媒システムにおけるジアゾキシドのコリン塩生成のための最適化された条件は、3：14（すなわち1：4.7）THF／MTBE（v／v）により得られた。

20

【0613】

4.3.2.4. 冷却特性の最適化

冷却温度および保持時間を変化させることにより、ジアゾキシドコリン塩の制御された沈殿の最適化を行った。反応はMTBE（14倍量）と共に、MeCN、THF、および2-MeTHF（3倍量）で行った。表11に結果を示す。これらの結果は、THFおよび2-MeTHF中で、8時間0～5℃に冷却したとき（項目5～6）、これをMeCN中で行ったとき（項目1、2、および4）と比べて最適な結晶成長が達成されたことを示唆する。しかしながらこれらの結果は、スラリーを2時間攪拌して、THFおよび2-MeTHF中で行った以前の試験に比較したとき、沈殿の増大を示さなかった。加えて、-15℃へのさらなる冷却または外気温での濾過による著しい改善は見られなかった。

30

【0614】

表11：制御された沈殿のための冷却特性の最適化

項目	溶媒	冷却温度 (°C)	保持時間 (時間)	収率 (%)	フォーム
1	MeCN	0-5	2	89	B
2	MeCN	-10 → -15	2	85	B
3	THF	RT	2	80	B
4	MeCN	RT	2	85	B
5	THF	0-5	8	94	B
6	2-MeTHF	0-5	8	95	B

40

【0615】

4.3.2.5. 共溶媒添加率の最適化

ジアゾキシドコリン塩の沈殿における共溶媒添加の比率および保持時間の効果を試験した。反応は、3倍量の主溶媒および14倍量のMTBE（THFおよび2-MeTHF）

50

、または1：3の体積比（MeCN）における500mgの量で行った。項目1の一部において共溶媒の添加は滴下により行い、項目2および3については、7mLの添加のために、共溶媒を140分の全保持時間に1mL／20分の比率で加えた。表12に示す結果は、ジアゾキシドコリン塩の最適な沈殿は、THFまたは2-MeTHFの添加の間にMTBEを20分の保持時間で添加することにより達成されたことを示す。

【0616】

表12：共溶媒添加率の最適化

項目	溶媒	保持時間 (分)	添加率 (mL/min)	収率 (%)	フォーム
1	MeCN	60	n/a	87	B
2	THF	140	1.0/20	96	B
3	2-MeTHF	140	1.0/20	96	B

10

【0617】

4. 3. 2. 6. 熱安定性についての研究

分解なしに残りの溶媒を最少にするための最適な乾燥条件を決定するため、分離されたジアゾキシドコリン塩の安定性を検討した。THFおよびMTBE中で調製されたジアゾキシドコリン塩のサンプル（項目1～4）を減圧下40℃において、少量（100mg）につき様々な持続時間で乾燥させた。大量での再現性を示すため、その後研究を5g量（項目5）について30℃8時間、減圧下で行った。結果を表13に示す。¹H NMR、XRPD、およびHPLCによる表13のサンプルの分析は、上昇した温度および延長した乾燥時間が化合物を分解せず、また化合物の形態に影響しないことを示した。

20

【0618】

表13：熱安定性についての研究

項目	乾燥温度 (℃)	時間(時間)	OVI (THF/MTBE) (ppm)	多形フォーム
1	RT	12	376/248	B
2	40	20	317/160	B
3	40	28	276/127	B
4	40	42	268/128	B
5	30	8	241/509	B

30

40

【0619】

4. 3. 2. 6. THF中におけるジアゾキシドコリン塩の50g量での合成の実証

1：4.7の比（溶媒／共溶媒）の量によるTHFおよびMTBEの二元溶媒システムにおいてジアゾキシドコリン塩の調製を行い、攪拌しながら2時間0～5℃まで冷却した。改変された手順を用いる大量生産を実証するための実行は、50g量で行った。THF（140mL）中の熱（62℃）懸濁液としてのジアゾキシド（50g）を、水酸化コリン（45%MeOH溶液、1当量）を30分にわたって添加（2mL／分）することにより処理した。得られた溶液を30分間攪拌し、次にMTBE（14倍量）を45分間にわ

50

たって添加するため、52℃まで冷却した。2倍量の共溶媒の添加により沈殿が観察された。得られたスラリーを外気温まで自然に冷却し、続いて氷／水浴中でさらに2時間攪拌し、0～5℃までさらに冷却した。沈殿を減圧濾過により分離し、濾過ケーキを氷冷したMTBE（～50mL）によりすすぎ、室温にて減圧下で12時間乾燥した。OVI分析は、THF濃度が推奨されるICHガイドライン（799ppm）を超えることを示し、材料を30℃の乾燥機に8時間戻して、白色結晶固体としてのジアゾキシドコリン塩を得た〔70.87g、収率97%、純度AUC97%〕。1H NMR、XRPD、およびHPLCによる分析はフォームBに割り当てられた構造に一致し、その上優れた収率を伴う高い純度を維持していた。

【0620】

4. 3. 2. 7. 2-Me THF中におけるジアゾキシドコリン塩の50g量での合成の実証

上記のジアゾキシドコリン塩の大量生産のためのTHF／MTBEの代替として、2-Me THF／MTBE中で50gレベルの合成を繰り返した。水酸化コリンの添加後に完全な溶解が達成されないことを除いては、反応中に問題または懸念は起こらなかった。共溶媒の添加後に白色沈殿が形成され、これを減圧濾過で分離し、減圧下30℃で8時間乾燥させ、白色結晶固体としてのジアゾキシドコリン塩を得た（71.51g、収率97%）。1H NMR、XRPD、およびHPLCによる分析は、割り当てられた構造およびフォームBに一致した。OVI分析は、2-Me THFおよびMTBEのレベルをそれぞれ125および191ppmと示し、これはICHガイドライン未満であった。

【0621】

4. 3. 2. 8. THF中におけるジアゾキシドコリン塩の250g量での合成

ジアゾキシドコリン塩のより大量の合成を、比率が1：4.7（v／v）量のTHFおよびMTBEの二元溶媒システムにおいて行った。THF（745mL）中の熱（62℃）懸濁液としてのジアゾキシドを、45%MeOH溶液としての水酸化コリン（1当量）を30分にわたって添加することにより処理した。得られた溶液を30分間攪拌し、次にMTBE（14倍量）を45分間にわたって添加するため、52℃まで冷却した。2倍量の共溶媒の添加により沈殿が観察された。得られたスラリーを外気温まで自然に冷却し、続いて氷／水浴中で0～5℃まで冷却した。沈殿を減圧濾過により分離し、濾過ケーキを氷冷したMTBE（約250mL）によりすすぎ、30℃において減圧下で38時間乾燥し、白色結晶固体としてのジアゾキシドコリン塩を得た（350.28g、収率97.7%）。1H NMR、XRPD、およびHPLCによる分析はフォームBに割り当てられた構造に一致し、その上優れた収率を伴う高い純度を維持していた。

【0622】

4. 3. 2. 9. THF中におけるジアゾキシドコリン塩の2kg量での合成

2.0kgのジアゾキシドおよび5.0LのTHFを、12Lの反応フラッシュに供給して攪拌し、55℃に熱した。この反応混合物へ、水酸化コリン（45%メタノール溶液、2.32L）を約2.5時間にわたり攪拌しながら滴下して加えた。温度は60±5℃に維持した。水酸化コリンの添加後、約30分間攪拌を続けた。反応混合物をインラインの10ミクロン濾過により浄化し、前濾過した2LのTHFを予め供給した22L反応フラスコへ移して、前濾過した10LのMTBEを滴下して加えた。この反応混合物を別のフラスコへ移し、温度を<5℃に調節して約2時間攪拌しながら、前濾過した追加の30LのMTBEを滴下しながら供給した。ジアゾキシドコリン塩を減圧濾過により回収した。2.724kg（94%）のジアゾキシドコリン塩（99.8%、HPLC純度）が産出され、これは1H NMR、IR、およびUV／可視光分析により確認された。

【0623】

4. 4. ヘキサメチルヘキサメチレン水酸化二アンモニウム塩の調製

50mgのジアゾキシドを約7.5mLのメチルエチルケトン（MEK）に溶解することにより、ジアゾキシドのヘキサメチルヘキサメチレンアンモニウム塩を調製した。溶解を確実にするため、ジアゾキシド／MEK溶液をオービタルシェーカー上で75℃に加熱

10

20

30

40

50

した。溶液に約 2.17 mL の 0.1 M ヘキサメチルヘキサメチレン水酸化アンモニウム溶液を加え（1 モル濃度に相当）、該溶液を 75 °C でさらに 10 分間攪拌し、その後 30 °C / 時間の比率で室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去し、固体を真空中で 55 °C、30 in. Hg で乾燥した。

【0624】

4. 5. ジアゾキシド塩および誘導体獲得の不成功

4. 5. 1. 水酸化アルカリ金属からの塩の獲得の不成功

米国特許第 2, 986, 573 号（「573 特許」）に、アルカリ金属アルコキシドの存在下での水性または非水性溶液中におけるジアゾキシド金属塩の合成について記載されている。573 特許によれば、ジアゾキシドはアルカリ金属溶液に溶解でき、蒸発によって塩が得られる。また、ジアゾキシドおよびナトリウムメトキシドを無水メタノールに溶解し、溶媒を蒸発させて白色固体としてのジアゾキシドのナトリウム塩を得る、非水性溶媒からの塩形成についての方法もまた記載されている。

【0625】

573 特許に記載される方法により、水酸化アルカリ金属からジアゾキシド塩を調製する試みを行った。ジアゾキシドを塩基性溶液の 1 M NaOH に溶解し、続いて溶媒を蒸発させることにより水性溶媒からの塩調製を行った。固体が得られ、XRPD（X線粉末回析）および NMR によって分析した。しかしながらこの分析は、得られた固体がジアゾキシドの出発物質であって塩ではないことを確認した。

【0626】

ジアゾキシドを、ナトリウムメトキシドまたはカリウムメトキシドの存在下で無水メタノールに溶解し、混合物を 60 °C で 15 分間攪拌することにより、非水性溶媒からの塩調製を行った。その後混合物を攪拌しながら室温に冷却した。約 2 時間後に固体を回収し、濾過により分離して減圧下で乾燥させた。XRPD による分析は、得られた固体がジアゾキシドの出発物質であって塩ではないことを確認した。

【0627】

4. 5. 2. 573 特許によるメタノールまたはエタノール中での塩の調製

573 特許に記載される方法により、22 の異なる対イオンを用いるメタノールまたはエタノール中でのジアゾキシド塩の調製を試みた。例えば、20 mg のジアゾキシドを 5 mL のエタノールに溶解し、溶解を確実にするため攪拌および加熱した。攪拌した溶液に、約 1 モル当量のナトリウムメトキシドを加えた。溶液を 60 °C で約 10 ~ 15 分間攪拌し、約 2 時間室温に冷却した。得られた固体沈殿を窒素気流下で濃縮し、濾過により回収した。産物を減圧下で乾燥させ、XRPD により分析した。図 15 に示すように、ナトリウムメトキシド実験から回収された固体（同様の条件下で行われたカリウムメトキシド実験から回収された固体も同様に）の XRPD は、該固体がジアゾキシドの出発物質であって、ナトリウムまたはカリウム塩は調製されなかったことを明らかにした。図 15 の A は遊離型ジアゾキシドの XRPD パターン、B はメタノール中のカリウムメトキシドの産物の XRPD パターン、および C はメタノール中のナトリウムメトキシドの産物の XRPD パターンである。

【0628】

どのような理論にも制約されようとするものではないが、573 特許（すなわち、アルコール、例えばメタノールまたはエタノールの存在下）の方法によるジアゾキシド塩調製の不成功に対する可能な説明は、アルコールがジアゾキシドのアルカリ塩の安定性に影響する可能性と考えられる。このことはジアゾキシドのアルカリ塩（ナトリウムおよびカリウム）の UV 分光法分析によって支持された。ジアゾキシドのナトリウムおよびカリウム塩の両方は、MEK 中でジアゾキシドを NaOH または KOH と反応させることにより合成された。基本的分析、NMR および XRPD により塩の生成が確認された。

【0629】

アセトニトリルへのナトリウムまたはカリウム塩の溶解に従い、UV スペクトルは、遊離型ジアゾキシドの約 268 nm からカリウムおよびナトリウム塩両方の約 298 nm へ

10

20

30

40

50

と、 $\lambda_{\max}$ について赤色領域スペクトルへのシフトを示す（図1を参照）。同様にこれらの塩は、pHを、9.0を超えて上昇させることにより水性溶液中で安定化できる。UV分光法を用い、pH9.0における吸収極大の同様のシフトが測定される。続くpHの、9.0を超える値から6.2未満の値までの調節は、ジアゾキシドの遊離塩基のUV吸収パターンの回復により測定される、塩の加水分解をもたらす（図2を参照）。対照的に、ナトリウムまたはカリウム塩をメタノールに溶解するとき、塩のUV-可視光スペクトルはジアゾキシド出発物質のそれと同等であった（図3を参照）。

【0630】

これらの結果は、メタノールを溶媒として用いることが、ジアゾキシドのアルカリ塩の合成に適さないことを示す。加えて該結果は、ジアゾキシドのアルカリ金属塩（またはその他のいずれの塩）の分離が、メタノールのようなアルコールの存在下では可能ではないかもしれないことを示す。

【0631】

4. 5. 3. 酸性対イオンからの塩の獲得の不成功

ジアゾキシドによる塩の形成はまた、例えば塩酸、マレイン酸、硫酸、リン酸、スルファミン酸、酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、マロン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、フマル酸、安息香酸、ウンデシレン酸、サリチル酸、およびキナ酸のような酸性対イオンを用いても試みられた。しかしながら、いずれの溶媒中のいずれの酸にも塩の形成は見られなかった。

【0632】

例えば、100mgのジアゾキシドを50mLのアセトンに溶解し、35℃に熱した。攪拌した溶液に約4.65モル当量のHClを加えた。反応混合物を約3時間室温まで冷却したが沈殿は見られなかった。溶媒を減圧下で除去した。得られた固体をXRPDにより分析し、観察されたXRPDパターンは遊離型ジアゾキシド出発物質に一致した。全ての事例において、酸からのジアゾキシド塩合成の試みは、試みた全ての溶媒中で不成功であった。

【0633】

4. 6. 式V~VIIの化合物の塩の調製

3-アミノ-4-メチル-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-1, 1-ジオキシドの塩化物を、約300mg (1.4mmol)を45mLのアセトニトリルに溶解することにより調製する。混合物を約75℃に熱し、30分間攪拌する。攪拌した溶液に約1モル当量のHClを滴下して加え、75℃において約30分間攪拌する。混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去して、固体としての塩化物を産出させる。

【0634】

3-アミノ-4-メチル-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-1, 1-ジオキシドのナトリウム塩を、約300mg (1.4mmol)を45mLのアセトニトリルに溶解することにより調製する。混合物を約75℃に熱し、30分間攪拌する。攪拌した溶液に約1モル当量のNaOHを滴下して加え、75℃において約30分間攪拌する。混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去して、固体としてのナトリウム塩を産出させる。

【0635】

5. 調製されたジアゾキシド塩の性質決定

望まれる塩の合成はX線粉体回析（XRPD）、UV-可視光分光法、およびNMRにより確認した。全てのスペクトルを遊離型ジアゾキシド（すなわち塩ではない）のスペクトルと比較した。示差走査熱量測定（DSC）、熱重量分析（TGA）、FTIR（フーリエ変換赤外分光法）、NMR、UV-可視光分光法、および水分収着分析もまた行われた。

【0636】

5. 1. 実験手順

DSC分析は、Mettler 822 DSCを用い、サンプルを30℃から300

10

20

30

40

50

ないし 500℃まで 10℃/分の比率で熱するに従い、サンプルから放出されるエネルギー量を測定することにより行った。DSC 分析の典型的な応用は、融点温度および融解熱の決定；ガラス転移温度の測定；硬化および結晶化研究；および相変態の同定を含む。

【0637】

TGA 測定は、Mettler 851 SDTA/TGA を用い、サンプルを 30℃から 230℃まで 10℃/分の比率で熱するに従った、温度上昇の機能としての重量減少を測定することにより行った。TGA は脱離および分解作用の分析、酸化作用の特徴づけ、バーンアウトの設定もしくはパラメーター（温度/ランプ速度/時間）の調節、および化学組成の決定に使用できる。

【0638】

XRPD サンプルは、CuK α 、40kV、40mA X 線チューブを用い、Shimadzu XRD-6000 により分析した。発散および散乱スリットは 1.00deg であり、受光スリットは 0.30mm であった。サンプルは、0.04deg の刻み幅による 3.0~45.0deg の範囲において、2deg/min の走査速度で連続的に走査された。

【0639】

フーリエ変換赤外分光法は、Smart Endurance 減衰全反射 (ATR) アタッチメントにより、Thermo-Nicolet Avatar 370 を用いて測定した。バックグラウンドノイズの補正を用いて圧縮サンプルを分析した。IR スペクトルを用い、有機化合物の化学結合および分子構造が同定できる。減衰全反射 (ATR) は、有機または無機で、10~15 ミクロンの範囲ほどに小さな、薄いフィルムの分析を可能にする。

【0640】

核磁気共鳴 (NMR) は、4mm CP/MAS H-X プロブを用いた 400MHz Bruker Avance により行った。1H NMR スペクトルの取得は、約 0.78mL の DMSO-d₆ に溶解した、5ないし 10mg のサンプルを用いて行った。スペクトルは、10 μ 秒 (30°) のパルス幅による、1.0 秒のパルス遅延を用いた 16 または 32 いずれかの走査により取得した。

【0641】

UV 分光法は Perkin-Elmer Lambda 25 分光計を用いて行った。サンプルはアセトニトリル、水、および 5.6 ないし 10 の pH を有する緩衝液システムに溶解した。スペクトルは、バックグラウンド補正した 1cm のパス長を用い、340 ないし 190nm で取得した。

【0642】

水分吸着分析は、Hidden IGAsorp 水分吸着機器を用いて行った。サンプルは、最初に 25℃における 0% 相対湿度で、平衡重量に至るまで、または最大 4 時間まで乾燥させた。その後サンプルを、10% ずつの 10~90% 相対湿度で、等温 (25℃) 走査に提供した。最大 4 時間、サンプルを各点において漸近重量に平衡化させた。吸収に続き、脱離走査を 85% 相対湿度 (25℃における) から 10% ずつ行い、再び最大 4 時間サンプルを平衡化させた。吸収後に得られたサンプルを 80℃で 2 時間乾燥し、XRPD で分析した。

【0643】

5. 2. 遊離型ジアゾキシドの性質決定

塩による比較のベースラインを提供するため、XRPD、示差走査熱量測定 (DSC)、熱重量分析 (TGA)、水分吸着、1H NMR、FTIR、および UV-可視分光法により遊離型ジアゾキシドを特徴付けた。XRPD パターンが示すように、遊離型ジアゾキシドは高度に結晶性である (図 4 (a) を参照)。DSC は 330℃において大きな吸熱現象を示し、TGA は遊離型ジアゾキシドが無水であり、ここでジアゾキシドは 200℃未満で重量減少を示さず、230℃未満での重量減少はわずかに 0.2% であることを示す。遊離型ジアゾキシドの水分吸収は物質が非吸湿性であることを示す。ジアゾキシ

10

20

30

40

50

ドによる水の吸収を、25℃における0ないし90%の相対湿度（RH）で試験し、これは60%のRHで約0.04wt%、および90%のRHで約0.20wt%の吸収を示した。脱離の間の履歴現象の欠如が示すように、該分子は安定な水和物を形成しない。加えて、水の吸収の前および後のジアゾキシドのXRPDパターンは同じであることが示される。

【0644】

中性水性溶液中の遊離型ジアゾキシドに対するUV-可視分光測定法は、約268nmの $\lambda_{\max}$ を示す。アセトニトリル中での $\lambda_{\max}$ は264nmであり、小さなソルバトクロミックシフトを示す。図2に示すように、分子内の電子の変化により、pHが増大すると $\lambda_{\max}$ もまた約265nmから約280nmに増大した。

10

【0645】

試験はまた、熱ストレス下での転換および分解の可能性を評価するためにも行った。サンプルを閉鎖環境で遮光して、60℃において約14日間加熱した。7日目または14日目に、ジアゾキシドの転換または分解は示されなかった。XRPDおよびDSCに関し、ジアゾキシドサンプルは出発物質に一致することが見出された。

【0646】

固体の相互変換の傾向を決定するためのスラリー試験が、遊離型ジアゾキシドについて、室温、遮光下で、水、イソプロピルアルコール、ジクロロメタン、およびトルエンを用いて行われた。約20mgの遊離型ジアゾキシドを14日間攪拌した。XRPD、DSC、およびHPLC分析は出発物質に一致し、遊離型ジアゾキシドは代替の結晶形に転換しなかったことが示された。

20

【0647】

5. 3. ナトリウムジアゾキシド塩の性質決定

ジアゾキシドナトリウム塩のXRPDパターンを分析し、該物質は結晶性となることが示された（図4Dを参照）。DSC分析は、448℃での主要な発熱現象を明らかにした。400℃未満での小さな移行はサンプルの不完全さによる可能性がある。TGA分析は、結合した溶媒の結果であり得る、120℃未満での0.2%および0.03%の重量減少を示した。25℃における0~90%の相対湿度で行われた水分吸収は、90%の相対湿度においてサンプルが潮解したことから、該物質は吸湿性となることを示した。サンプルは60%RHにおいて1.2wt%の水を、80%RHにおいて6.6wt%の水を吸収した。65および55%RHにおける脱離による履歴現象が観察され、水和物形成の可能性が示された（吸収された水の量は0.5モル未満であったが、水和物形成の可能性が注目された）。¹H NMRは、芳香族システムへの変化により予想されたように、ナトリウム塩の芳香族およびメチル共鳴における化学シフトを示した。遊離型ジアゾキシド（A）およびジアゾキシドのナトリウム塩（C）のNMRスペクトルを示す図5を参照のこと。FTIRは予想されるナトリウム塩の変化を示した。

30

【0648】

塩の基本的分析は、ナトリウムのパーセンテージがわずかに低い（約3.4%）塩が約1:1の比率で形成されたことを示した。この欠乏は、サンプルが比較的高い純度を持っていたことがNMRにより示されたことから、マトリクス効果による可能性がある。

40

【0649】

中性水性溶液中のUV-可視分光測定は、約271nmの $\lambda_{\max}$ を示す（図1を参照）。この値は遊離型ジアゾキシド（265nm）よりもわずかに高い。アセトニトリル中では、ナトリウム塩の $\lambda_{\max}$ は約296nmへのソルバトクロミックシフトを示した（図3を参照）。溶液のpHの増大が、約265nmから約280nmへの深色移動を起こすことが予想された。

【0650】

室温における10mMリン酸緩衝液中で、pH2、7および12において行われた溶解性測定は、ジアゾキシドのナトリウム塩の溶解度がそれぞれ13.0mg/mL、18.1mg/mL、および48.6mg/mLとなることを示した。

50

【0651】

熱ストレス下での形の変換および分解を遊離型ジアゾキシドについて記載したように行い、14日の期間にわたって塩は形を変えるかまたは分解する傾向がわずかにあることが示された。同様に、スラリー試験を遊離型ジアゾキシドについて記載したように行い、*n*-ヘプタン、ジクロロメタンおよびトルエン中で相互変換の傾向は見られなかった。Aがジアゾキシドのナトリウム塩のXRPDパターンであり、Bがスラリー研究後のナトリウム塩のXRPDパターンであり、Cが遊離型ジアゾキシドのXRPDである図6を参照のこと。

【0652】

5. 4. カリウムジアゾキシド塩の性質決定

ジアゾキシドカリウム塩のXRPDパターンを分析し、該物質は結晶性となることが示された（図4Bを参照）。DSC分析は、128℃および354℃での2つの主要な発熱現象を明らかにした（図7を参照）。小さな吸熱はサンプルの不純物または溶媒の存在による可能性がある。TGA分析は、水分収着の結果であり得る、220℃未満での7.7%の重量減少を示した（図8を参照）。ジアゾキシド塩の一水和物の理論的重量減少は6.6%である。25℃における0~90%の相対湿度で行われた水分吸収は、38.3wt%の水を示す90%の相対湿度においてサンプルが潮解したことから、該物質は吸湿性となることを示した。サンプルは60%RHにおいて5.4wt%の水を吸収した。脱離による履歴現象が観察されたが、物質は0~30%RHにおいて半水化物、35~75%RHにおいて一水和物となることが決定された。脱離分析に続くXRPDは、サンプルが代替の結晶形に変化したことを示した。1H NMRは、芳香族システムへの変化により予想されたように、ナトリウム塩の芳香族およびメチル共鳴における化学シフトを示した（遊離型ジアゾキシド（A）およびジアゾキシドのカリウム塩（B）のスペクトルを示す図5を参照のこと）。FTIRは予想されるカリウム塩の変化を示した。

【0653】

カリウム塩の基本的分析は、カリウムのパーセンテージがわずかに低い（約1.6%）塩が約1:1の比率で形成されたことを示した。この欠乏は、サンプルが比較的高い純度を持っていたことがNMRにより示されたことから、マトリクス効果による可能性がある。

【0654】

中性水性溶液中のカリウムジアゾキシド塩のUV-可視光測定は、遊離型ジアゾキシドの λ_{max} に等しい約265nmの λ_{max} を示す（図1を参照）。アセトニトリル中では、カリウム塩の λ_{max} は約296nmへのソルバトクロミックシフトを示す（図3を参照）。カリウム塩をpH依存性についての研究に使用し、溶液のpHの増大が、約265nmから約280nmへの λ_{max} の深色移動をもたらすことが示された。

【0655】

室温における10mMリン酸緩衝液中で、pH2、7および12において行われた溶解性測定は、ジアゾキシドのナトリウム塩の溶解度がそれぞれ9.9mg/mL、14.4mg/mL、および43.0mg/mLとなることを示した。カリウム塩は遊離型ジアゾキシドよりも大きな溶解度を示し、かつナトリウムジアゾキシド塩と同等の溶解度を示した。溶解度試験の後に得られた固体のXRPDパターンは、カリウム塩が遊離型ジアゾキシド物質へ戻る形で変化したことを示した。

【0656】

熱ストレス下での形の転換の傾向および分解を、遊離型ジアゾキシドについて記載したように行った。7および14日後のサンプルのXRPDパターンは、カリウム塩の出発物質に比較して独特なピークを示した。14日後のDSCによる分析もまた同様に独特なピークを示した。勾配面積パーセントアッセイを用いたHPLCは、カリウム塩のいずれの著しい分解も示さなかった。

【0657】

スラリー研究を遊離型ジアゾキシドについて記載したように行い、*n*-ヘプタン、ジク

10

20

30

40

50

ロロメタンおよびトルエン中で相互変換の傾向は見られなかった。7および14日後のサンプルのXRPD分析は、熱ストレス試験で観察されたものと同様の独特なピークを示した。Aがジアゾキシドのカリウム塩のXRPDパターンであり、Bがトルエン中でのスラリー試験後のジアゾキシドのカリウム塩のXRPDパターンであり、Cがトルエン中でのスラリー試験から14日後のカリウム塩のXRPDパターンである図9を参照のこと。14日後のDSCによる分析もまた、出発物質に比較して独特なピークを示した。勾配面積パーセントアッセイを用いたHPLCは、研究後にいずれの著しい分解も示さなかった。

【0658】

5. 5. コリンジアゾキシド塩の性質決定

ジアゾキシドのコリン塩のXRPDパターンを分析し、該物質は結晶性となることが示された（図10Bを参照）。DSC分析は、167℃における主要な発熱現象を明らかにした（図11を参照）。小さめの吸熱現象が119℃において見られ、これはサンプルの不純物または残余の溶媒の存在による可能性がある。TGA分析は、残余の溶媒による結果であり得る、100ないし140℃での0.8%の重量減少を示した（図12を参照）。25℃における0~90%の相対湿度で行われた水分吸収は、80%の相対湿度においてサンプルが28%を超えて吸収し、かつ90%RHにおいて潮解したことから、該物質は吸湿性となることを示した。脱離による履歴現象は観察されず、コリン塩は安定な水和物を形成しないことが示された。脱離分析に続くXRPDパターンは、水和およびそれに続く脱離の間に、サンプルが代替の結晶形に変化したことを示した（図13Cを参照）。¹⁰
1H NMRは、ジアゾキシドの対イオンに対するモル比1:1に一致し、かつコリン対イオンの存在による芳香族システムの局所環境における変化により予想されたように、芳香族およびメチル共鳴の化学シフトにおける予想された相違を有していた（図14Bを参照）。FTIRはコリン塩に対し、ナトリウムおよびカリウム塩に見られたものと同様の予想された変化を示した。²⁰

【0659】

コリン塩の基本的分析は、塩が約1:1の比率で形成されたことを示した。これは1H NMRに一致する。

【0660】

中性水性溶液中のコリンジアゾキシド塩のUV-可視光測定は、遊離型ジアゾキシドの λ_{max} の265nmに近い、約268nmの λ_{max} を示す。アセトニトリル中では、コリン塩の λ_{max} は、ナトリウムおよびカリウムジアゾキシド塩に一致する約296nmへのソルバトクロミックシフトを示す。カリウム塩をpH依存性研究に使用し、溶液のpHの増大が、約265nmから約280nmへの λ_{max} の深色移動をもたらすことが示された。³⁰

【0661】

室温における10mMリン酸緩衝液中で、pH2、7および12において行われた溶解性測定は、ジアゾキシドのナトリウム塩の溶解度がそれぞれ28.2mg/mL、41.5mg/mL、および293mg/mLを超える値となることを示した。12時間平衡化させたあと、コリン塩は遊離型ジアゾキシドに比較して大きな溶解度を示した。溶解度試験（pH2および7のみ）の後に得られた固体のXRPDパターンは、コリン塩が遊離型ジアゾキシド物質へ戻る形で変化したことを示した。⁴⁰

【0662】

熱ストレス下でのコリン塩の形の転換の傾向および分解を、遊離型ジアゾキシドについて記載したように行った。7および14日後のサンプルのXRPD分析は、出発物質に一致するXRPDパターン、同様にさらなる独特なピークの存在を示した（さらに独特なピークは、7日後よりも14日後に存在した）。14日後のDSCによる分析はいずれの有意な相違も示さず、117℃において小さな吸熱、および168℃において大きな吸熱が見られた（最初のDSCは119℃において吸熱を示し、167℃において大きな吸熱を示した）。勾配面積パーセントアッセイを用いたHPLCは、コリン塩のいずれの著しい分解も示さなかった。⁵⁰

【0663】

スラリー試験を遊離型ジアゾキシドについて記載したように行い、*n*-ヘプタン、ジクロロメタンおよびトルエン中で相互変換の傾向は見られなかった。7および14日後のサンプルのXRPD分析は、さらなる独特なピークの存在と共に、出発物質に付随するシグナルを示した（図13Cを参照）。*n*-ヘプタンからのスラリー研究サンプルのXRPDパターンは、出発物質に付随するシグナル、同様にその他のさらなる独特なシグナルを示した。ジクロロメタンおよびトルエンからのスラリーサンプルのXRPDパターンは、熱試験および水分収着分析後に得られたスペクトルに一致していた。14日後のDSCによる分析は、109℃における小さな吸熱、および167℃における主要な吸熱を明らかにした。勾配面積パーセントアッセイを用いたHPLCは、研究後にいずれの著しい分解も示さなかった。

10

【0664】

5. 6. ヘキサメチルヘキサメチレン水酸化ニアンモニウム（HHDA DH）のジアゾキシド塩の性質決定

ジアゾキシドのHHDA DH塩のXRPDパターンを分析し、該物質が結晶性固体となることが示された（図10Cを参照）。¹H NMRスペクトルの統合はジアゾキシドの対イオンに対するモル比2：1に一致し（ここでHHDA DH対イオンは二価である）、かつコリン対イオンの存在による芳香族システムの局所環境における変化による、芳香族およびメチル共鳴の化学シフトにおける予想された相違を有していた（図14Cを参照）。UV-可視光により測定されたアセトニトリル中のHHDA DHジアゾキシド塩のλ_{max}は296nmであり、これはナトリウム、カリウム、およびコリンジアゾキシド塩に一致していた。

20

【0665】

遊離型ジアゾキシドならびにカリウム、ナトリウム、およびヘキサメチルヘキサメチレン水酸化ニアンモニウムのジアゾキシド塩の性質決定の要約を表14に示す。

【0666】

表14：ジアゾキシドおよび塩の性質決定および溶解度の要約

試験	遊離型	カリウム ジアゾキシド塩	ナトリウム ジアゾキシド 塩	コリン ジアゾキシド 塩	HHDADH
XRPD	結晶	結晶	結晶	結晶	結晶
FTIR	一致	一致	一致	一致	N/A
DSC	330°Cでの 単一の吸熱	300°C未満での 複数の吸熱	400°Cを 超えての 単一の発熱	200°C 未満での 2つの吸熱	N/A
水性アセト ニトリル中の UV	268 nm 264 nm	265 nm 296 nm	271 nm 296 nm	268 nm 296 nm	N/A 296 nm
TGA	<1%	7.7 (一水和物 6.7%)	<1%	<1%	N/A
水分収着	非吸湿性- 履歴現象は 無	潮解性- 半水化物/ 一水和物	潮解性- 半水化物の 可能性	潮解性- 履歴現象は 無	N/A
溶解度 pH 2.0 pH 7.0 pH 12.0	0.4 mg/mL 0.04 mg/mL 4.8 mg/mL	9.9 mg/mL 14.4 mg/mL 43.0 mg/mL	13.0 mg/mL 18.1 mg/mL 48.6 mg/mL	28.2 mg/mL 41.5 mg/mL >293 mg/mL	N/A

10

20

【0667】

表15に示すように、ジアゾキシドの遊離塩基およびジアゾキシドコリン塩についてさらなる溶解度試験を行った。各決定は二重に行い、各サンプルを100 mMリン酸緩衝溶液、pH 7.00中でスラリー化した。次に0.1 Nリン酸溶液を用いて二重サンプルをpH 7.0からpH 8.8まで滴定し、続いて外気温において18時間攪拌した。この後全てのサンプルを遠心し、上清を移動相により希釈した（MeCN/水）。その後HPLC分析により、ジアゾキシドの検量線を用いて溶解度を求めた。表15において、「ジアゾキシド、遊離型」との語はジアゾキシドの遊離塩基を意味し；「ジアゾキシド、コリン塩」との語は、ここに述べられるジアゾキシドのコリン塩であり；「ジアゾキシド、コリン塩、粉碎」との語は、ここに述べられる方法により粉碎されたジアゾキシドのコリン塩を意味する。表15は、100 mM緩衝液中での0.1 Nリン酸によるpH約6.8から8.8までの滴定における溶解度は、pH 10～11での溶解度に比べて顕著に抑制されることを示す。さらに、ジアゾキシドコリン塩は親である遊離塩基に比べ、溶解度が増大していることが見出された。

30

【0668】

表15：ジアゾキシドおよびジアゾキシドコリン塩の溶解度についての要約

40

サンプル	サンプル量 (mg)	リン酸 緩衝液の量 (mL)	1N H ₃ PO ₄ (mL)	0.1N H ₃ PO ₄ による 滴定後の pH	18時間 スラリー 後のpH	溶解度 [mg/mL]
遊離型 ジアゾキシド	49.23	1	0.01	6.87	6.90	0.07
遊離型 ジアゾキシド	47.64	1	---	7.30	7.31	0.07
ジアゾキシド コリン塩	44.34	1	0.15	7.22	7.45	0.12
ジアゾキシド コリン塩	48.26	1	0.11	8.81	8.64	0.18
ジアゾキシド コリン塩, 粉碎	45.35	1	0.14	7.32	7.36	0.12
ジアゾキシド コリン塩, 粉碎	53.15	1	0.16	8.50	8.52	0.20
ジアゾキシド コリン塩	50.0	1	---	---	10.57	42.11
ジアゾキシド コリン塩, 粉碎	50.0	3	---	---	10.52	32.88

“---”は滴定が行われなかったことを示す。

【0669】

6. ジアゾキシド塩の多形フォーム

ジアゾキシド塩の多形フォームの性質決定、およびその調製について記載する。

【0670】

6. 1. ジアゾキシドコリン塩の多形フォーム

6. 1. 1. ジアゾキシドコリン塩の多形フォーム B の調製の実証

1 L 丸底フラスコにジアゾキシド (5 g)、MEK (750 mL)、および水酸化コリン (5.25 g の 50 wt % 水溶液) を加え、77 °C に加熱した。混合物を約 -30 °C までに冷却し、不溶性の茶色の残渣を除くために濾過した。その後この濾過物を減圧下で濃縮して黄色の油を産出し、これを 55 °C、30 in. Hg の減圧下で乾燥させて約 7.8 g の蠟様の固体を産出した。該固体を 55 °C、30 in. Hg の減圧下で乾燥させて約 7.13 g のジアゾキシドコリン塩を結晶性固体として産出した。基本的分析：理論値、C 46.77 %、H 6.04 %、および N 12.59 %；測定値、C 45.44 %、H 5.98 %、および N 11.46 %。

【0671】

6. 1. 2. ジアゾキシドコリン塩の多形フォーム B の性質決定

ジアゾキシドコリン塩の多形フォーム B を、XRPD、DSC、および ¹H NMR により分析した。図 16 に示すように、ジアゾキシドコリン塩の同定された 2 つの多形フォ

ームは異なるXRPDパターンを示した。図16を参照のこと。ここでAはジアゾキシドコリン塩の多形フォームAを示し、Cはジアゾキシドコリン塩の多形フォームBを示す。

【0672】

図17に示すように、ジアゾキシドコリン塩の多形フォームBの¹H NMRは、多形フォームAとの違いを示さなかった。

【0673】

ジアゾキシドコリン塩の多形フォームB結晶構造の水分吸収を、25℃における相対湿度0～80%にて行い、サンプルが70%の相対湿度において14.5%を超えて吸収し、かつ80%RHにおいて潮解したことから、該物質は吸湿性となることが示された。脱離分析に続くXRPDパターンは、水和およびそれに続く脱離の間にサンプルはフォームB結晶構造を保つことを示した。

10

【0674】

室温における10mMリン酸緩衝液中で、pH2、7および12において行われた溶解性測定は、ジアゾキシドコリン塩のフォームB結晶構造の溶解度がそれぞれ32.8mg/mL、80.1mg/mL、および216mg/mLとなることを示した。溶解度分析（pH2および7における）の後で得られた固体のXRPDパターンは、ジアゾキシドコリン塩のフォームBがまだ存在することを示した。

【0675】

転換の傾向を決定し、可能な新規および／または独特なフォームを探索するため、それぞれのフォームについてスラリー実験を行った。CH₂Cl₂、n-ヘプタン、およびトルエン中でのフォームBのスラリー化によってフォームの転換は見られなかった。

20

【0676】

6. 1. 3. ジアゾキシドコリン塩の多形フォームBからのジアゾキシドコリン塩の多形フォームAの調製の実証

約20mgのジアゾキシドコリン塩の多形フォームBを約1mLのアセトンに加え、約55℃まで加熱した。混合物を熱いうちに濾過し、冷蔵庫（4℃）内に16時間置いた。沈殿は見られなかった。窒素の穏やかな気流を用い、乾燥のため溶媒を蒸発させた。得られた固体を、室温および30in. Hgの減圧下でもまた乾燥させた。XRPD分析は、塩が多形フォームBから多形フォームAへ転換されたことを示した。

【0677】

30

6. 1. 4. ジアゾキシドコリン塩の多形フォームAの性質決定

フォームAはジアゾキシドコリンの無水結晶型であり、DSCでの約165℃における吸熱現象を持つ（図20を参照）。図21に示すように、フォームAのXRPDパターンはフォームBのそれに比べて独特である。FTIR（ATR）分光法はさらにこの2つのフォームの間の違いを示す。¹H NMR分析は、ジアゾキシドに一致し、化合物／対イオンの比が1：1であるスペクトルを産出する。NMRデータもまた、芳香族およびメチルプロトン共鳴の化学シフトにおける運動により証明されるように、ジアゾキシド構造の磁性環境は遊離型および多形フォームの間で変化することを示す。加えて、アミンプロトンによる共鳴は観察されず、このことは溶液中の脱プロトン化を示唆する。TGAによる重量減少は1%未満であり、これはおそらく残余の溶媒によるものである。重量減少の温度は100℃を超え、これは溶媒が結合した可能性を示唆する（すなわち、溶媒和した物質）。25℃において0から80%RH（吸着）、および75から0%RH（脱離）で行われた水分収着分析は、フォームAが60%RHにおいて2.4wt%の水を示す吸湿性固体であることを示す。サンプルは75%RHを超える点で潮解することが見出された。相対的に、フォームBもまた吸湿性であり、60%RHにおいて7.4wt%の水を示し、80%RHにおいて潮解した。水分収着実験に続くXRPD分析は、フォームAに一致するパターンを産出した。リン酸緩衝液中でpH2、7および12において、両フォームについて行われた溶解度試験は、フォームAがそれぞれ28、41、および>293mg/mLであるという違いを示した。溶解度濃度は、HPLC検量線による面積パーセント計算を用いて決定された。転換の傾向を決定し、独特なフォームが産生されるかどうかを

40

50

見るため、それぞれのフォームについてスラリー実験を行った。CH₂Cl₂、*n*-ヘプタン、およびトルエン中でのフォームAのスラリー化によって、7日後にフォームBへの転換が観察された。オストワルドの段階則により、これらの結果はフォームAがこれらの条件下ではフォームBよりも熱力学的に安定ではないことを示唆する。

【0678】

6. 1. 5. ジアゾキシドコリン塩の多形フォームの選別

ジアゾキシドコリン塩の多形フォームの選別についての研究を、一連の結晶化およびスラリー条件により行った。ここに述べるように、この検討の間にジアゾキシドコリン塩のフォームAおよびBの相互変換が観察された。この研究により得られたジアゾキシドコリン塩の各多形フォームを、ここに記載される技術および手順を用いて性質決定した。性質決定試験の要約を表16にリストする。

10

【0679】

表16：選別についての研究におけるジアゾキシドコリン塩のフォームAおよびBの性質決定

実験	フォーム A	フォーム B
XRPD*	結晶	結晶
DSC	吸熱 ≈165 °C	吸熱 ≈160 °C
TGA	<1%	≈1%
FTIR (ATR)**	構造に一致	構造に一致
¹ H NMR	1:1 比に一致	1:1 比に一致
水分収着	90% RH で吸湿性-潮解性	80% RH で吸湿性-潮解性
溶解度	pH 2: 28 mg/mL pH 7: 41 mg/mL pH 12: >293 mg/mL	pH 2: 33 mg/mL pH 7: 80 mg/mL pH 12: 216 mg/mL
熱	60°Cで14日後にフォームBに転換	60°Cで14日後に安定
スラリー	<i>n</i> -ヘプタン,トルエン,およびCH ₂ Cl ₂ 中で7日後にフォームBに転換	CH ₂ Cl ₂ , THF, および <i>t</i> -AmOH 中で14日後に安定

20

30

*主要ピーク (2-θ):

フォームA (9.8, 10.5, 14.9, 17.8, 17.9, 18.5, 19.5, 22.1, 22.6, 26.2, 29.6, 31.2);

40

フォームB (8.9, 10.3, 12.0, 18.3, 20.6, 24.1, 24.5, 26.3, 27.1, 28.9).

** 独特なFTIR (ATR) 吸光度 (cm⁻¹):

フォームA (2926, 2654, 1592, 1449, 1248);

フォームB (3256, 2174, 2890, 1605, 1463, 1235).

【0680】

6. 1. 5. 1. 有機溶媒中の溶解度選別

50

50 wt %水溶液としての水酸化コリンを用いてMEK中に調製したジアゾキシドコリン（上記参照）は、以下の溶媒：アセトニトリル、アセトン、エタノール、IPA、MEK、DMF、およびメタノール中で幾らかの溶解度を示した。これらの溶媒は、官能性、極性、および沸点、ならびにこれらのジアゾキシドの溶解能の違いに基づいて選択された。塩の溶解能に乏しいその他の溶媒は抗溶媒として用い、スラリー実験では幾らかの溶解度が観察された：ジオキサン、MTBE、EtOAc、IPAc、THF、水、シクロヘキサン、ヘプタン、CH₂Cl₂、およびトルエン。

【0681】

選別の間の結晶化のための溶媒は、表17に要約した溶解度選別に基づいて選択した。全ての条件からのジアゾキシドコリンの結晶化は2つのフォーム、AおよびBの総量を産出した。フォームAおよびBはジアゾキシドコリンの無水多形となることが見出された。フォームBはほとんどの溶媒から産生されることが観察された。少量（約50 mgまたはそれ未満）においてフォームAを産生するために観察された条件が、大量においてはフォームBまたは両フォームの混合物をもたらすことが見出されたことから、大量（>50 mg）における純粋なフォームAの分離は困難であった。室温でのスラリー実験に基づき、この研究において無水のフォームBは最も熱力学的に安定な型であることが見出された。利用された全てのスラリー溶媒において、フォームAは容易にフォームBに転換された。

10

【0682】

表17：ジアゾキシドコリン塩の溶解度選別

溶媒	化合物 (mg)	溶媒 (mL)	濃度 (mg/mL)	温度 (°C)	可溶性
MeCN	1.7	0.25	>6.80	rt	可
ジオキサン	1.4	5.00	0.28	55	否
アセトン	1.9	0.25	7.60	55	可
MTBE	2.4	5.00	0.48	55	否
EtOH	1.5	0.25	>6.00	rt	可
EtOAc	1.2	5.00	0.24	55	否
IPAc	1.4	5.00	0.28	55	否
IPA	1.8	0.25	7.20	55	可
THF	1.1	5.00	0.22	55	否
MEK	1.8	1.00	1.80	55	可
DMF	1.2	0.25	>4.80	rt	可
水	2.0	5.00	0.40	55	否
MeOH	1.9	0.25	7.60	55	可
c-ヘキサン	2.0	5.00	0.40	55	否
ヘプタン	1.9	5.00	0.38	55	否
CH ₂ Cl ₂	1.3	5.00	0.26	55	部分的
トルエン	1.4	5.00	0.28	55	否

10

20

30

【0683】

6. 1. 5. 2. 単一溶媒結晶化

急冷手順：ジアゾキシド（約20mg）をバイアル内へ量り入れ、上昇した温度で物質が完全に溶解するまで、十分な溶媒（0.25mLより開始）を加えた。熱濾過の後、バイアルを冷蔵庫内（4℃）に16時間置いた。冷却過程の後、サンプルには沈殿が観察され、これを濾過で分離した。沈殿を示さないバイアルは、窒素の穏やかな気流を用いて蒸発させ、乾燥させた。全ての固体は外気温および30in. Hgにおける減圧下で乾燥させた。

40

【0684】

徐冷手順：ジアゾキシド（約30mgのコリン塩）をバイアル内へ量り入れ、上昇した温度で物質が溶液になるまで、十分な溶媒を加えた。熱濾過の後、バイアルを20℃/時間の割合で室温に冷却し、室温で1～2時間攪拌した。全ての固体は外気温および30in. Hgにおける減圧下で乾燥させた。

【0685】

最初の溶解度研究に基づき、急冷結晶化のために7溶媒：アセトニトリル、アセトン、エタノール、IPA、MEK、DMF、およびメタノールが選択された。表18に使用さ

50

れた溶媒のリストおよび物質の溶解に必要とされた溶媒の量を示す。冷却手順の後、サンプル# 2、3、5および6に沈殿が認められ、固体を濾過により分離した。その他のサンプル（# 1、4および7）は窒素の穏やかな気流を用いて蒸発させ、乾燥させた。サンプル# 2（遊離型に一致）およびサンプル# 5（好ましい配向が観察されるフォームBに一致）を除き、全ての固体に対するXRPD分析によってジアゾキシドコリン塩はフォームAに一致することが見出された。

【0686】

表18：急冷手順を用いたジアゾキシドコリン塩の単一溶媒結晶化

項目	溶媒	BP (°C)	化合物 (mg)	溶媒量 (mL)	濃度 (mg/mL)	温度 (°C)	沈殿	フォーム
1	アセトン	56	21.0	1.00	21.00	55	無/蒸発	A
2	MeOH	64	20.3	0.25	81.20	55	有	FF*
3	EtOH	78	21.3	0.25	85.20	62	有	A
4	MEK	80	19.6	1.25	15.68	75	無/蒸発	A
5	MeCN	81	20.6	0.25	82.40	55	有	独特
6	IPA	82	22.8	0.25	91.20	62	有	A
7	DMF	153	26.0	0.25	104.00	55	無/蒸発	A

10

20

【0687】

急冷実験から得られたデータに従い、固体の沈殿を示した4溶媒：MeOH、EtOH、MeCN、およびIPAが徐冷実験のために選択された（表19）。ジアゾキシドの遊離型に一致した項目# 1および分析不可能であった項目# 2を除き、XRPDによって、得られた全てのコリン塩の分析可能な固体はフォームBに一致することが見出された。項目# 2の母液を濃縮して乾燥させ、残余の固体をXRPDにより分析して、フォームB物質となることが見出された。メタノール中での単一溶媒結晶化から遊離型物質が得られる結果から、急冷および徐冷手順を用いる単一溶媒結晶化のために、さらなる3アルコールを試験した。表20および21に、使用した溶媒のリストおよび物質の溶解に必要とされた溶媒の量を示す。急冷手順のXRPDパターンは、全ての3溶媒からフォームB物質が産出された徐冷手順に比べ、イソブタノールからの遊離型ジアゾキシド、イソアミルアルコールからのフォームB、およびtert-アミルアルコールからのフォームAを示した。

30

【0688】

表19：徐冷手順を用いたジアゾキシドコリン塩の単一溶媒結晶化

40

溶媒	沸点 (°C)	物質質量 (mg)	溶媒量 (mL)	濃度 (mg/mL)	温度 (°C)	沈殿	フォーム
MeOH	64	32.1	0.3	107.00	62	有	FF*
EtOH	78	33.3	0.3	111.00	75	有	NA**
MeCN	81	30.9	0.3	103.00	62	有	B
IPA	82	33.7	0.3	112.33	80	有	B

50

【0689】

表20：急冷手順を用いたジアゾキシドコリン塩の単一溶媒結晶化

溶媒	沸点 (°C)	物質 量 (mg)	溶媒 量 (mL)	濃度 (mg/mL)	温度 (°C)	沈殿	フォーム
<i>i</i> -BuOH	108	29.7	0.3	99.00	78	有	(sm)*
<i>i</i> -AmOH	130	29.6	0.3	98.67	82	有	B
<i>t</i> -AmOH	102	29.5	0.3	98.33	95	無/蒸発	A

10

【0690】

表21：徐冷手順を用いたジアゾキシドコリン塩の単一溶媒結晶化

溶媒	沸点 (°C)	物質 量 (mg)	溶媒 量 (mL)	濃度 (mg/mL)	温度 (°C)	沈殿	フォーム
<i>i</i> -BuOH	108	33.0	0.3	110.00	92	有	B
<i>i</i> -AmOH	130	28.2	0.3	94.00	92	有	B
<i>t</i> -AmOH	102	29.0	0.4	72.50	92	有	B

20

【0691】

コリン塩の単一溶媒急冷および徐冷結晶化の結果（表19から21を参照）は、フォームAが急冷特性から、およびフォームBが徐冷特性からより分離され易いことを示した。

【0692】

6. 1. 5. 3. 二元溶媒結晶化

コリン塩の二元溶媒結晶化は、4つの主溶媒（MeOH、EtOH、IPA、およびMeCN）および9つの共溶媒（MTBE、EtOAc、IPAc、THF、*c*-ヘキサン、ヘプタン、トルエン、CH₂Cl₂、およびジオキサン）を用い、急冷特性（上記）により行った。XRPDパターンは、フォームBがMeOHとMTBE、EtOAc、IPAc、トルエン、およびジオキサンの混合物から得られることを示した。表22に示すように、フォームAは、MeOHとTHF、およびCH₂Cl₂との混合物から溶媒を蒸発させて乾燥させた後に得られた。MeOHとシクロヘキサン、およびヘプタンとの混合物は遊離型ジアゾキシドを供給した。EtOH、IPA、およびMeCNを主溶媒とした急冷手順から得られた全ての固体は、フォームB物質を供給した。

30

【0693】

表22：急冷手順を用い、MeOHを主溶媒とする、ジアゾキシドコリン塩の二元溶媒結晶化

40

ジアゾキシド 量 (mg)	MeOH* (mL)	逆溶媒	量 (mL)	沈殿	フォーム
27.8	0.3	MTBE	1.4	有	B
30.7	0.3	EtOAc	6.0	有	B
32.0	0.3	IPAc	6.0	有	B
31.9	0.3	THF	6.0	無/蒸発から乾燥	A
29.5	0.3	c-ヘキサン	2.0	有(小)	FF**
30.2	0.3	ヘプタン	2.0	有	FF**
29.3	0.3	トルエン	6.0	有	B
32.0	0.3	CH ₂ Cl ₂	6.0	無/蒸発から乾燥	A
28.8	0.3	ジオキサン	6.0	有	B

* 固体は62 °Cにおいて溶解した。

** ジアゾキシドの遊離型

【0694】

徐冷手順によるコリン塩の二元溶媒再結晶化を、2つの主溶媒（IPAおよびMeCN）および9つの共溶媒（MTBE、EtOAc、IPAc、THF、c-ヘキサン、ヘプタン、トルエン、CH₂Cl₂、およびジオキサン）を用いて行った。XRPD分析に基づき、IPAおよびMeCNを主溶媒とした徐冷手順から得られた全ての固体は、フォームB物質を供給した。二元溶媒結晶化の結果は、フォームBがジアゾキシドコリンの最も熱力学的に安定な型であることを示した。

【0695】

6. 1. 5. 4. 水を共溶媒として用いた二元溶媒結晶化

コリン塩の水和物形成を検討する試みにおいて、急冷および徐冷手順、ならびに共溶媒としての水を用いる実験を行った。

【0696】

水と混和性である様々な主溶媒：アセトン、アセトニトリル、DMF、IPA、i-BuOH、i-AmOH、およびt-AmOHを用いることを除いては、急冷手順（上記）を用いた。これらの結晶化において、水を共溶媒として利用した。XRPD分析により、水を共溶媒とした急冷手順から得られた全ての固体は、遊離型ジアゾキシド物質を供給した。

【0697】

急冷手順から得られた結果を比較するため、水を共溶媒とした徐冷手順を用いた実験のセットを行った。得られた全ての固体をXRPDによって分析し、遊離型ジアゾキシド一致するパターンが産出された。理論に制約されようとするものではないが、これらの結果は、結晶化に用いた条件がコリン塩の解離を起こしたことを示唆する。第2の収穫物の少量が各サンプルから得られたが、2つのサンプルのみがXRPDにより分析可能であり、サンプルは遊離型であることが示された。全ての母液を蒸発させて乾燥させ、残余の固体もまたXRPDにより分析し、コリン塩のフォームBに一致するパターンが産出された。

【0698】

6. 1. 5. 5. 準安定帯域幅の推定

フォームB：過程を強固なものにするため、考慮中である様々な固体フォームの溶解度特性の理解が必要とされる。実用的観点から、これは純粋なフォームの準安定帯域幅（M

10

20

30

40

50

S Z W) の測定に關与し、これによって様々なフォームの飽和および過飽和曲線が、よく定義された濃度および温度の範囲にわたって作成される。その後この知識は、望まれるフォームの選択的な結晶成長を理想的に支持するに違いない、結晶化プロトコルの設計に使用できる。

【0699】

ジアゾキシドコリン塩のフォーム B は、MeCN/MeOH/MtBE (10:1:12、容積比) による溶媒混合物中で、中程度の溶解度を示した。表 23 に示される準安定帯域の広幅は、播種の選択肢を多数与える。MSZW 測定の間、結晶化物質からの分割量を除いて XRPD により分析し、実験の間にフォーム転換が起こらなかったことを保証した。実際、実験の間に物質は変化しないままであった。

10

【0700】

表 23: MeCN/MeOH/MtBE (10:1:12) (v/v) 中でのフォーム B ジアゾキシドコリン塩の準安定帯域幅

濃度 (mg/mL)	温度(入) (°C)	温度(出) (°C)	温度範囲 (°C)
30.8	53.2	35.0	18.2
28.5	49.0	33.6	15.4
26.5	47.0	32.0	15.0
24.7	43.8	29.1	14.7
23.2	40.5	28.5	12.0
21.9	38.0	26.0	12.0

20

【0701】

フォーム A: この多形性フォームは実験の間にフォーム B に変換されたため、フォームのための準安定帯域幅は推定できなかった。

30

【0702】

6. 1. 5. 6. ジアゾキシドコリン塩のフォーム A の結晶化

ジアゾキシドのコリン塩 (160.3 mg) を 55°C において 1 mL の IPA に溶解し、その後清浄なバイアル中へ、Millipore 0.45 μm フィルターを通した。バイアルを -20°C のフリーザーに一晩置いた。固体は認められず、フラスコをマイクロスペーテルで擦過した。バイアルをフリーザーに戻し、10 分後に核形成が認められた。固体を減圧濾過により回収し、1 mL の MtBE で洗浄した。固体を 40°C 30 in. Hg において減圧下で乾燥させ、70 mg (回収率 43.6%) のフォーム A の産出が XRPD により決定された。

40

【0703】

6. 1. 5. 7. ジアゾキシドコリン塩のフォーム B の 500 mg 量の結晶化

ジアゾキシドのコリン塩 (524.3 mg) を 78°C において 3 mL の IPA に溶解し、その後この溶液を MtBE 添加のため 55°C まで冷却した。MtBE (4 mL) を核形成が観察されるまで加えた。核形成の後、バッチを 20°C/時間の割合で室温まで冷却した。固体を減圧濾過により回収し、1 mL の MTBE で洗浄した。固体を 40°C 30 in. Hg において減圧下で乾燥させ、426.7 mg (回収率 81.3%) のフォーム B の産出が XRPD により決定された。

【0704】

6. 1. 5. 8. ジアゾキシドコリン塩のフォーム B の 2 g 量の結晶化

50

ジアゾキシドのコリン塩（2.0015 g）を78℃において5.5 mLのIPAに溶解し、透明な溶液を産出した。この溶液をMillipore Millex FH0.45 µmフィルターに通した。その後この溶液を55℃に冷却した。MTBEを1 mLずつ、2分の間隔をおきながら加えた。MTBEの2度目の添加の後に核形成が認められた。この懸濁液を20℃/時間の割合で室温まで冷却し、この温度で16時間攪拌した。固体を減圧濾過により回収し、1 mLのMTBEで洗浄した。固体を40℃30 in. Hgにおいて減圧下で乾燥させ、1.6091 g（回収率80.4%）のフォームBの産出がXRPDにより決定された。

【0705】

6. 1. 5. 9. フォーム不純物の検出

10

微量のフォームAをフォームBに加えることにより、ジアゾキシドコリンフォームAおよびBの混合物を調製した。サンプルを乳鉢と乳棒により、手動で約1分間軽く粉碎した。その後サンプルをXPRD分析により分析した。XRPD分析は、フォームB中に5%のフォームAを適切に検出した。

【0706】

6. 2. ジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム

表24に、ジアゾキシドカリウム塩の3つの一般的な結晶形の性質決定試験についての要約をリストする。結晶化のための溶媒は、以下に要約する溶解度選別に基づいて選択された。ここに提供される全ての条件からのジアゾキシドカリウム塩の結晶化は、全部で7つの独特な結晶フォーム、AからGを産出した。結晶化選別の間に、フォームC、D、およびFは最も一般的に見出され、それ故さらなる性質決定のためにスケールアップした。

20

【0707】

表24：ジアゾキシドカリウム塩の性質決定試験の結果の要約

実験	フォーム C	フォーム D	フォーム F
XRPD*	結晶	結晶	結晶
DSC	187, 360 °C	130, 191, 352 °C	191, 363 °C
TGA	8.4%**	4.5%**	13.1%**
FTIR (ATR)*	構造に一致	構造に一致	構造に一致
¹ H NMR	構造に一致	構造に一致	構造に一致
水分吸着	90% RH で 吸湿性—潮解性	90% RH で 吸湿性—潮解性	
溶解度	N/A	pH 2: 29 mg/mL pH 7: 33 mg/mL pH 12: 59 mg/mL	N/A
熱	安定 (7 日)	安定 (7 日)	安定 (7 日)
スラリー	フォーム D に転換	フォーム D に転換	フォーム D に転換

*XRPD 主要ピーク (2-θ):

フォーム A (6.0, 8.1, 16.3, 17.7, 18.6, 19.1, 22.9, 23.3, 23.7, 24.7, 25.4, 26.1, 28.2, 29.6, 30.2);

フォーム B (8.5, 10.8, 16.9, 18.2, 21.6, 25.5, 26.1, 28.9);

フォーム C (5.7, 6.1, 17.9, 23.9, 25.1, 37.3);

フォーム D (5.7, 6.2, 8.1, 8.5, 8.8, 16.9, 18.6, 23.2, 24.5, 25.8, 26.1);

フォーム E (6.7, 7.1, 14.1, 21.2);

フォーム F (8.5, 9.0, 18.7, 20.6, 23.5, 27.5, 36.3);

フォーム G (5.2, 5.5, 13.1, 16.5, 19.3, 22.8, 24.8, 26.4, 28.7, 34.1);

*独特な FTIR (ATR) 吸光度 (cm⁻¹):

フォーム A (1503, 1374, 1339, 1207, 1131, 1056, 771);

フォーム B (1509, 1464, 1378, 1347);

フォーム C (1706, 1208, 1146, 746);

フォーム D (1595, 1258, 1219, 890);

フォーム E (1550, 1508, 1268, 1101, 1006).

フォーム F (1643, 1595, 1234, 1145, 810).

フォーム G (1675, 1591, 1504, 1458, 1432, 1266, 999, 958, 905, 872).

** データはフォーム C、D、および F それぞれについての、半モル当量のアセトン、水、またはジオキサンを示す。

10

20

30

40

【 0 7 0 8 】

ジアゾキシドカリウムフォーム C、D および F は、それぞれジアゾキシドカリウムのア

50

セトン溶媒和物、半水化物、およびジオキサン溶媒和物であることが観察された。フォーム C は、結晶化にアセトンが用いられたとき主に产生されたアセトン溶媒和物である。半水化物であるフォーム D は、ほとんどの溶媒の使用で产生が観察された。フォーム F は、ジオキサンを抗溶媒として使用したときに产生されたジオキサン溶媒和物である。フォーム A、B、E および G は、結晶化の間に一般的には観察されなかった。基本的分析データは、観察された独特のフォームが混合物であり得ること、および／またはこのフォームが、存在する残余の溶媒を有し得ることを示した。

【0709】

提示される室温でのスラリー実験に基づき、フォーム D はこの研究で発見されたもののうちで最も熱力学的に安定であることが見出された。フォーム C および F は、利用された全てのスラリー溶媒中で容易にフォーム D に転換された。理論に制約されようとするものではないが、非水性溶媒が用いられたことから、物質は溶媒からの除去に従い半水化物のフォーム D に変換された可能性がある。

【0710】

6. 2. 1. ジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム A の調製の実証

ジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム A は上記のように調製した。

【0711】

6. 2. 2. ジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム B の調製の実証

ジアゾキシド (2.95 g) を 450 mL のメチルエチルケトンと組み合わせ、ジアゾキシドを溶解するため約 77°C に加熱した。溶液に約 13 mL の 1 M 水酸化カリウムを約 20 mL / 分の割合で加え、攪拌し、室温まで冷却した。溶液を室温で ~16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残余の固体を 57°C 30 in. Hg において減圧下で乾燥させ、3.7 g のカリウム塩を産出した。

【0712】

6. 2. 3. ジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム B の性質決定

ジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム B を XRPD、および ^1H NMR により分析した。図 18 は A がジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム A、および B がジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム B の XRPD パターンを示す。

【0713】

ジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム B の ^1H NMR は、多形フォーム A からの変化を示さない。

【0714】

6. 2. 4. 多形フォーム B からのジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム A の調製の実証

約 20 mg のジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム B を約 2 mL のアセトンに加え、約 55°C で物質が完全に溶解するまで加熱した。溶液を熱濾過し、冷蔵庫内 (4°C) に 16 時間置いた。沈殿は形成されなかった。溶媒を窒素の穏やかな気流を用いて蒸発、乾燥させ、得られた固体を室温および 30 in. Hg における減圧下で乾燥させた。物理的フォームを決定するため、固体を XRPD により分析した。図 18 A を参照のこと。

【0715】

6. 2. 5. 多形フォーム B からのジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム C の調製

約 20 mg のジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム B を約 6 mL の酢酸エチルに加え、約 75°C で物質が完全に溶解するまで加熱した。溶液を熱濾過し、冷蔵庫内 (4°C) に 16 時間置いた。沈殿は形成されなかった。溶媒を窒素の穏やかな気流を用いて蒸発、乾燥させ、得られた固体を室温および 30 in. Hg における減圧下で乾燥させた。物理的フォームを決定するため、固体を XRPD により分析した。図 18 C を参照のこと。

【0716】

6. 2. 6. 多形フォーム B からのジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム D の調製

約 20 mg のジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム B を約 0.3 mL のイソプロピルアルコールに加え、約 62°C で物質が完全に溶解するまで加熱した。溶液を熱濾過し、冷

10

20

30

40

50

蔵庫内（４℃）に１６時間置いた。沈殿は形成されなかった。溶媒を窒素の穏やかな気流を用いて蒸発、乾燥させ、得られた固体を室温および３０ i n . H g における減圧下で乾燥させた。物理的フォームを決定するため、固体を X R P D により分析した。図 1 9 A を参照のこと。

【 0 7 1 7 】

6 . 2 . 7 . 多形フォーム B からのジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム E の調製

約 2 0 m g のジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム B を約 2 . 5 m L の t e r t - ブルアルコールに加え、約 9 5 ℃ で物質が完全に溶解するまで加熱した。溶液を熱濾過し、冷蔵庫内（４℃）に１６時間置いた。沈殿は形成されなかった。溶媒を窒素の穏やかな気流を用いて蒸発、乾燥させ、得られた固体を室温および３０ i n . H g における減圧下で乾燥させた。物理的フォームを決定するため、固体を X R P D により分析した。図 1 9 B を参照のこと。

10

【 0 7 1 8 】

6 . 2 . 8 . 多形フォーム B からのジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム F の調製

約 2 0 m g のジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム B を約 0 . 6 m L のアセトニトリルに加え、約 8 0 ℃ で物質が完全に溶解するまで加熱した。溶液を熱濾過し、6 m L のジオキサンを加え、該溶液を冷蔵庫内（４℃）に１６時間置いた。沈殿は形成されなかった。溶媒を窒素の穏やかな気流を用いて蒸発、乾燥させ、得られた固体を室温および３０ i n . H g における減圧下で乾燥させた。物理的フォームを決定するため、固体を X R P D により分析した。図 1 9 C を参照のこと。

20

【 0 7 1 9 】

6 . 2 . 9 . 多形フォーム B からのジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム G の調製

約 2 2 . 3 m g のジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム B を約 0 . 5 m L のイソアミルアルコールに加え、約 7 3 ℃ で物質が完全に溶解するまで加熱した。溶液を熱濾過し、6 m L の酢酸イソプロピルを加え、該溶液を冷蔵庫内（４℃）に１６時間置いた。沈殿は形成されなかった。溶媒を窒素の穏やかな気流を用いて蒸発、乾燥させ、得られた固体を室温および３０ i n . H g における減圧下で乾燥させた。物理的フォームを決定するため、固体を X R P D により分析した。図 1 9 D を参照のこと。

【 0 7 2 0 】

表 2 5 および 2 6 に示すように、再結晶化に用いた溶媒および冷却率（すなわち再結晶化の間の急冷対徐冷）の両方が、産物が一旦分離されて得られた結晶構造に効果を及ぼす。

30

【 0 7 2 1 】

表 2 5 : 様々な溶媒中でのジアゾキシドカリウム塩の急冷

溶媒	化合物 (mg)	溶媒 (mL)	回収 (mg)	フォーム
THF	20.8	6.5	14.2	B
EtOAc	21.1	6.0	10.6	C
MeCN	21.2	0.5	n/a	C + D
IPA	22.7	0.3	n/a	D
水	20.6	1.5	n/a	遊離型 ジアゾキシド
tAA	21.9	2.5	16.7	E
IAA	19.7	0.3	n/a	D
DMF	21.6	0.3	15.9	G

10

【 0 7 2 2 】

20

表 2 6 : 様々な溶媒中でのジアゾキシドカリウム塩の徐冷

溶媒	化合物 (mg)	溶媒 (mL)	回収 (mg)	フォーム
EtOAc	20.4	6.0	7.1	D
MeCN	22.8	0.5	13.8	C
IPA	21.5	0.3	13.2	C
水	20.9	1.5	1.2	遊離型 ジアゾキシド
tAA	21.5	2.5	15.4	E
IAA	20.6	0.3	6.6	D

30

【 0 7 2 3 】

40

6. 2. 10. ジアゾキシドカリウム塩の再結晶化により二元溶媒中で得られた多形

表 2 7 に示すように、様々な二元溶媒システムからのジアゾキシドカリウム塩の再結晶化もまた、カリウム塩の代替型への変換を示した。主要な溶媒としてのアセトニトリルの使用を表 2 7 に示し、主溶媒としてのアセトンの使用を表 2 8 に示す。表 2 7 に示すように、メチル tert-ブチルエーテル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、c-ヘキサン、ヘプタン、トルエン、およびジクロロメタンを第 2 溶媒として用いるアセトニトリルからのジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム B の再結晶化は全て、カリウム塩の多形フォーム D を産生した。ジオキサンを第 2 溶媒として用いるアセトニトリルからの再結晶化はジアゾキシドカリウム塩の多形フォーム F を産生した。

【 0 7 2 4 】

50

表 2 7 : アセトニトリル中の再結晶化

アセトニトリル (mL)	第2溶媒	化合物 (mg)	回収 (mg)	フォーム
0.6	MTBE	20.7	13.7	D
0.6	EtOAc	23.4	9.5	D
0.6	IPAc	20.0	13.3	D
0.6	THF	20.3	6.4	D
0.6	c-ヘキサン	20.4	9.6	D
0.6	ヘプタン	20.3	10.8	D
0.6	トルエン	23.6	16.1	D
0.6	ジクロロメタン	21.3	12.7	D
0.6	ジオキサン	20.7	12.6	F

10

20

【0725】

表28に示すように、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、およびc-ヘキサンを第2溶媒として用いるアセトンからのジアゾキシドカリウム塩の多形フォームBの再結晶化は全て、ジアゾキシドカリウム塩の多形フォームAを産生した。酢酸エチル、ヘプタン、トルエンおよびジクロロメタンを第2溶媒として用いるアセトンからの再結晶化は全て、カリウム塩の多形フォームCを産生した。酢酸イソプロピルを第2溶媒として用いるアセトンからの再結晶化は、ジアゾキシドカリウム塩の多形フォームDを産生した。ジオキサンを第2溶媒として用いるアセトンからの再結晶化は、ジアゾキシドカリウム塩の多形フォームFを産生した。

【0726】

30

表28：アセトン中の再結晶化

アセトン (mL)	その他の溶媒	量 (mg)	回収 (mg)	フォーム
2.0	MTBE	20.2	13.9	A
2.0	EtOAc	21.6	4.8	C
2.0	IPAc	20.6	11.6	D
2.0	THF	20.9	12.0	A
2.0	c-ヘキサン	21.3	12.3	A
2.0	ヘプタン	20.6	12.7	C
2.0	トルエン	20.4	13.3	C
2.0	ジクロロメタン	21.1	13.0	C
2.0	ジオキサン	20.4	12.5	F

10

20

【0727】

6. 2. 11. ジアゾキシドカリウム塩の多形フォームの選別

ジアゾキシドカリウム塩の多形選別についての研究を、以下に述べる一連の結晶化条件により行った。

【0728】

6. 2. 11. 1. ジアゾキシドカリウム塩の多形フォームの溶解度選別

1 M水酸化カリウム水溶液を用いてMEK中に調製したジアゾキシドカリウムは、以下の10溶媒：アセトン、THF、EtOAc、MEK、MeCN、IPA、水、t-AmOH、i-AmOH、およびDMF中で幾らかの溶解度を示した。これらの溶媒は、官能性、極性、および沸点、ならびにこれらのジアゾキシドの溶解能の違いに基づいて選択された。相当の溶解度の提供に乏しい溶媒は抗溶媒として二元／三元結晶化、同様にスラリー試験に用いた。表29に溶解度選別の結果を要約した。

30

【0729】

表29：様々な溶媒中でのジアゾキシドカリウム塩の溶解度

溶媒	化合物量 (mg)	溶媒 (mL)	濃度 (mg/mL)	温度 (°C)	可溶性
MeCN	1.7	2.00	0.85	55	可
ジオキサン	1.4	5.00	0.28	55	否
アセトン	1.6	4.00	0.40	55	可
MTBE	1.8	5.00	0.36	55	否
EtOH	2.2	0.75	2.93	55	可
EtOAc	1.8	5.00	0.36	55	否
IPAc	1.7	5.00	0.34	55	否
IPA	2.1	1.00	2.10	55	可
THF	1.8	5.00	0.36	55	部分的
MEK	1.5	5.00	0.30	55	部分的
DMF	1.6	0.25	>6.40	rt	可
水	1.5	5.00	0.30	55	否
MeOH	1.5	0.25	6.00	55	可
<i>c</i> -ヘキサン	1.5	5.00	0.30	55	否
ヘプタン	1.2	5.00	0.24	55	否
CH ₂ Cl ₂	1.3	5.00	0.26	55	否
トルエン	1.4	5.00	0.28	55	否

10

20

30

40

【0730】

6. 2. 11. 2. ジアゾキシドカリウム塩の多形フォームの単一溶媒選別

急冷手順のために10溶媒：アセトン、THF、EtOAc、MEK、MeCN、IPA、水、*t*-AmOH、*i*-AmOH、およびDMFを用い、徐冷手順のために6溶媒（EtOAc、MeCN、IPA、水、*t*-AmOH、および*i*-AmOH）を用いてカリウム塩の単一溶媒結晶化を行った。「急冷」および「徐冷」手順は上記の通りである。4溶媒はそれらが急冷実験の間に固体を供給せず、乾燥のために蒸発させる必要があることから、徐冷実験から除外した。表30および31に、使用した溶媒のリストおよび物質の溶解に必要とされた溶媒の量を示す。物理的フォームを決定するため、全ての固体をXRPDにより分析し、6の独特なパターン（フォームA～E）が観察された。

【0731】

表30：急冷を用いるジアゾキシドカリウム塩の単一溶媒結晶化

溶媒	BP (°C)	化合物量 (mg)	溶媒量 (mL)	濃度 (mg/mL)	温度 (°C)	沈殿	フォーム
アセトン	56	20.7	2.0	10.35	55	無/蒸発	A
THF*	65	20.8	6.5	3.20	63	無/蒸発	B
EtOAc	76	21.1	6.0	3.52	75	有	C
MEK	80	20.2	4.0	5.05	75	無/蒸発	A
MeCN	81	21.2	0.5	42.40	80	有	C+D
IPA	82	22.7	0.3	75.67	62	有	D
水	100	20.6	1.5	13.73	95	有	FF
<i>t</i> -AmOH	103	21.9	2.5	8.76	95	有	E
<i>i</i> -AmOH	130	19.7	0.3	65.67	73	有	D
DMF	153	21.6	0.3	72.00	RT	無/蒸発	G

*固体は完全に溶解しなかった。

10

20

【 0 7 3 2 】

表 3 1 : 徐冷を用いるジアゾキシドカリウム塩の単一溶媒結晶化

溶媒	BP (°C)	化合物量 (mg)	溶媒量 (mL)	濃度 (mg/mL)	温度 (°C)	沈殿	フォーム
EtOAc	76	20.4	6.0	3.40	75	有	D
MeCN	81	22.8	0.5	45.60	80	有	C
IPA	82	21.5	0.3	71.67	80	無/蒸発	C
水	100	20.9	1.5	13.93	95	有	FF
<i>t</i> -AmOH	103	21.5	2.5	8.60	95	有	E
<i>i</i> -AmOH	130	20.6	0.3	68.67	80	有	D

30

40

【 0 7 3 3 】

6. 2. 1 1. 3. ジアゾキシドカリウム塩の多形フォームの二元溶媒選別

MeCN、アセトン、およびイソアミルアルコールを主溶媒として用い、かつ以下の9つの共溶媒：MTBE、EtOAc、IPAc、THF、*c*-ヘキサン、ヘプタン、トルエン、CH₂Cl₂、およびジオキサンを用いる、急冷手順を利用したカリウム塩の二元溶媒結晶化を行った。表 3 2 は、アセトニトリルを主溶媒として用いる代表例である。アセトニトリルを主溶媒として用いる結晶化からの XRPD パターンはフォーム D に一致し、わずかに 1 つの例外は、MeCN/ジオキサンの混合物から得られ、独特なパターンの（フォーム F）物質を産出した固体であった。

50

【0734】

表32：急冷手順および主溶媒としてMeCNを用いる、ジアゾキシドカリウム塩の二元溶媒結晶化

化合物量 (mg)	McCN* (mL)	逆溶媒	量 (mL)	沈殿	フォーム
20.7	0.6	MTBE	1.0	有	D
23.4	0.6	EtOAc	6.0	有	D
20.0	0.6	IPAc	3.0	有	D
20.3	0.6	THF	6.0	無/蒸発から 沈殿へ	D
20.4	0.6	c- ヘキサン	2.0	有	D
20.3	0.6	ヘプタン	2.0	有	D
23.6	0.6	トルエン	1.0	有	D
21.3	0.6	CH ₂ Cl ₂	1.0	有	D
20.7	0.6	ジオキサン	6.0	有	F

* 固体は80℃において溶解した。

【0735】

アセトンの主溶媒として用い、急冷手順を用いる二元結晶化からのXRPDパターンは、4つのフォーム、A、C、D、およびFを産出した。アセトンとMTBE、THF、およびシクロヘキサンとの混合物はフォームA物質を提供し：フォームCはアセトンとEtOAc、ヘプタン、トルエン、およびCH₂Cl₂との混合物から得られた。アセトンとIPAcの混合物はフォームDを産出し、アセトンとジオキサンの混合物はフォームF固体を産出した。

【0736】

イソアミルアルコールを主溶媒として用い、急冷手順を用いる二元結晶化からのXRPDパターンは、5つのフォーム：C、D、E、F、およびGを産出した。フォームCはMTBEおよびEtOAcを共溶媒として用いる結晶化から得られ；フォームDはイソアミルアルコールとヘプタン、トルエン、およびCH₂Cl₂との混合物から得られ；フォームEはi-AmOH/THFおよびi-AmOH/シクロヘキサンから結晶化され；フォームGはi-AmOH/IPAcから得られ、フォームFはi-AmOH/ジオキサンから得られた。フォームDは結晶化から観察された最も一般的なフォームであり、フォームFはジオキサンを抗溶媒として用いたときのみに観察された。

【0737】

3つの主溶媒（MeCN、アセトン、およびi-AmOH）および8つの共溶媒（MTBE、EtOAc、IPAc、c-ヘキサン、ヘプタン、トルエン、CH₂Cl₂、およびジオキサン）を用い、徐冷手順によるカリウム塩の二元溶媒再結晶化を行った。物理的フォームを決定するため、全ての固体をXRPDにより分析した。それぞれフォームCお

よびDである、2つのパターンがさらなるピークの存在により観察された。その他の結晶化によりフォームD、C、またはFが供給された。フォームDは以下の溶媒混合物：MeCN/MTBE、MeCN/IPAc、MeCN/トルエン、MeCN/CH₂Cl₂から得られ、かつi-AmOHとMTBE、IPAc、シクロヘキサン、ヘプタン、およびトルエンの混合物からも得られた。フォームCはMeCN/ヘプタン、i-AmOH/EtOAc、ならびにアセトンとMTBE、EtOAc、IPAc、シクロヘキサン、ヘプタン、トルエン、およびCH₂Cl₂の混合物から得られた。フォームFは、MeCN/ジオキサンおよびi-AmOH/ジオキサンの混合物から結晶化された。MeCN/EtOHの溶媒混合物は非結晶物質を供給した。基本的分析の結果は、観察されたフォームが純粋ではない可能性および/または、結合した、もしくは残余の、存在する溶媒を有することを示した。フォームC、D、およびFは分離されたカリウム塩の最も一般的なフォームであり、この結果に基づき、これらのフォームをスケールアップおよびさらなる性質決定のために選択した。スケールアップロットのXRPDパターンとFTIRスペクトルには違いが見出され、これは不純物の特性、結晶化度、およびフォームの純度の違いに起因した。

10

【0738】

6. 2. 11. 4. ジアゾキシドカリウム塩の多形フォームCの性質決定

ジアゾキシドカリウム塩の多形フォームCは、ジアゾキシド/溶媒が2:1の比のアセトン溶媒和物である。これはDSC中で187および360℃において吸熱現象を有する、ジアゾキシドカリウムの結晶形である。フォームCのXRPDパターンは、観察されたその他の全てのフォームに比較して独特である。FTIR(ATR)分光法は、フォーム間での違いを示した。1H NMRスペクトルは、存在するアセトンの半モル当量を有するジアゾキシドの構造に一致することが見出された。NMRデータもまた、芳香族およびメチルプロトン共鳴の化学シフトにおける運動により証明されるように、ジアゾキシド構造の磁性環境が変化したことを示した。加えて、アミンプロトンによる共鳴は観察されず、これは溶液中の脱プロトン化を示唆した。TGAによる重量減少は8.9%であり、アセトンの半モル当量に一致し、かつDSC実験で観察された吸熱に一致して180℃近くで起こった。25℃において0から90%のRH(吸着)、および85から0%RH(脱離)で行われた水分収着分析は、フォームCが、サンプルの潮解を示す90%RHにおいて約47wt%の水を示す吸湿性固体であることを示した。相対的に、フォームDおよびF(半水化物およびジオキサン溶媒和物)は、90%RHにおいてそれぞれ約26および22wt%の水を示した。水分収着分析実験に続くXRPD分析は、フォームDに一致するパターンを産出した。転換の傾向を決定し、独特なフォームが産生されるかどうかを見るため、フォームC、D、およびFの50/50混合物についてスラリー実験を行った。酢酸エチル、アセトニトリル、およびイソプロパノール中でのフォームC混合物のスラリー化により、全ての溶媒中でフォームDへの転換が観察された。理論に制約されようとするものではないが、これらの結果、同様にこれらの条件下でのフォームFからフォームDへの転換は、オストワルドの段階則に従いフォームDがフォームCおよびFよりも熱力学的により安定であることを示唆する。60℃におけるフォームCの熱安定性実験は、該フォームが安定であることを見出した。別のフォームへの転換は観察されなかった。

20

30

40

【0739】

6. 2. 11. 5. ジアゾキシドカリウム塩の多形フォームDの性質決定

ジアゾキシドカリウム塩のフォームDは半水化物である。これはDSC中で130、191および352℃において吸熱現象を有する、ジアゾキシドカリウムの結晶形である。FTIR(ATR)分光法は、フォーム間での違いを示した。1H NMRスペクトルは、ジアゾキシドの構造に一致することが見出された。NMRデータもまた、芳香族およびメチルプロトン共鳴の化学シフトにおける運動により証明されるように、ジアゾキシド構造の磁性環境が変化したことを示した。加えて、アミンプロトンによる共鳴は観察されず、これは溶液中の脱プロトン化を示唆した。TGAによる重量減少は4.5%であり、水の半モル当量に一致し、かつDSC実験で観察された吸熱に一致して110℃近くで起こ

50

った。25℃において0から90%のRH（吸着）、および85から0%RH（脱離）で行われた水分収着分析は、フォームDが90%RHにおいて約26wt%の水を示す吸湿性であることを示した。相対的に、フォームCおよびF（アセトンおよびジオキサン溶媒和物）は、90%RHにおいてそれぞれ約47および22wt%の水を示した。水分収着分析実験に続くXRPD分析は、フォームDに一致するパターンを産出した。溶解度試験がpH2、7および12においてフォームDについて行われ、それぞれ29、33、および59mg/mLを示した。溶解度濃度は、HPLC検量線による面積パーセント計算を用いて決定された。それらの転換の傾向を決定し、独特なフォームが産生されるかどうかを見るため、フォームC、D、およびFの50/50混合物についてスラリー実験を行った。酢酸エチル、アセトニトリル、およびイソプロパノール中での、フォームDのフォームCまたはフォームFとの混合物のスラリー化により、全ての溶媒中でフォームDへの転換が観察された。

10

【0740】

6. 2. 11. 6. ジアゾキシドカリウム塩の多形フォームFの性質決定

ジアゾキシドカリウム塩フォームFは、ジアゾキシド/溶媒の比が2:1であるジオキサン溶媒和物である。これはDSC中で191および363℃において吸熱現象を有する、ジアゾキシドカリウムの結晶形である。フォームFのXRPDパターンは、観察されたその他の全てのフォームに比較して独特であった。FTIR（ATR）分光法は、フォーム間での違いを示した。1H NMRスペクトルは、存在するジオキサンの半モル当量を有するジアゾキシドの構造に一致することが見出された。NMRデータもまた、芳香族およびメチルプロトン共鳴の化学シフトにおける運動により証明されるように、ジアゾキシド構造の磁性環境が変化したことを示した。加えて、アミンプロトンによる共鳴は観察されず、これは溶液中の脱プロトン化を示唆した。TGAによる重量減少は13.1%であり、ジオキサンの半モル当量に一致し、かつDSC実験で観察された吸熱に一致して180℃近くで起こる。25℃において0から90%のRH（吸着）、および85から0%RH（脱離）で行われた水分収着分析は、フォームFが90%RHにおいて約22wt%の水を示す吸湿性固体であることを示した。相対的に、フォームCおよびD（アセトン溶媒和物および半水化物）は、90%RHにおいてそれぞれ約47および26wt%の水を示した。水分収着分析実験に続くXRPD分析は、フォームDに一致するパターンを産出した。それらの転換の傾向を決定し、独特なフォームが産生されるかどうかを見るため、フォームC、D、およびFの50/50混合物についてスラリー実験を行った。酢酸エチル、アセトニトリル、およびイソプロパノール中での、フォームFのフォームCおよびフォームDとの混合物のスラリー化により、全ての溶媒中でフォームDへの転換が観察された。

20

30

【0741】

B. In vivo 肥満試験

1. 肥満動物モデル

ここに記載される、式I~IVに示されるいずれの化合物の塩の製剤も、Surwit et al. (Endocrinology 141:3630-3637 (2000))により記載される通りに、肥満の動物モデルにおいて有効性を試験できる。簡単に述べると、4週齢のB6雄マウスを、12時間の明、12時間の暗サイクルによる温度制御（22℃）された部屋において5/ケージで飼育する。高脂肪（HF）および低脂肪（LF）実験食餌は、それぞれ58%および11%の脂肪からのカロリーを含む。マウスの1群は、研究の最初の4週間にHF食餌を与えられ；残りの15マウスはLF食餌を与えられた。LF食餌に割り当てられたマウスは痩せた対照マウスの参照群として、試験を通してこの食餌を維持された。4週目に、全てのHF摂食マウスをマウスの2群に再度割り当てた。最初の群は肥満対照群として、研究を通してHF食餌を維持した。マウスの残りの3群はHF食餌を与えられ、式I~IVに示されるいずれの化合物の塩の制御放出製剤を投与された。1日1kgあたり約150mgの有効成分を、経口胃管栄養法により投与される単一用量とした。動物は毎週比較検討し、4週目に食事が変わるまで毎週2回ケー

40

50

ジごとに摂食量を測定し、その上に毎日体重および食物摂取量を決定した。摂食効率（消費された熱量あたりの、得られた体重のグラム数）をケージごとの基準で算出した。インスリン、グルコース、およびレプチンの分析のためのサンプルを、24日目（食餌が変わる4日前）、32日目（変化から4日後）およびその後隔週に採取した。全ての事例において、食物はサンプルを採取する8時間前に取り除いた。グルコースオキシダーゼ法によりグルコースを分析した。インスリンおよびレプチン濃度は二抗体RIAにより決定した。インスリンアッセイはラット標準に基づき、レプチンアッセイはマウス標準を用いる。研究終了時に食後の血漿サンプルを採取し、トリグリセリドおよび非エステル型脂肪酸濃度を分析した。薬剤処置の4週後、各群からの10動物のサブセットを屠殺した。精巢上体白色脂肪組織（EWAT）、後腹膜（RP）脂肪、肩甲骨間茶色脂肪組織（IBAT）、脂肪パッド、および腓腹筋を除去し、トリムし、秤量した。精巢上体脂肪パッドの重量からパーセント体脂肪を推定した。各群からの5動物のサブセットに0.5 g/kgのグルコースを腹腔内注射した。注射30分後に血漿サンプルを採取し、グルコースオキシダーゼ法によりグルコース含量を分析した。

【0742】

2. ヒトにおける肥満の処置

ここに述べられるように調製された、式I～IVに示されるいずれの化合物の塩の製剤は、Almzadeh（Almzadeh et al, J Clin Endocr Metab 83:1911-1915（1998））により記載されるように、肥満であるヒトにおける有効性を試験できる。被験者は、肥満度指数（BMI）が30 kg/m²と同等かまたはそれを超える、中程度から病的な肥満の成人から成る。各被験者は最初の評価において完全な身体検査を受け、体重は標準的な電子はかりによって測定され、体組成はDEXAにより測定された。

【0743】

研究開始前、全ての被験者に導入の1週間低カロリーの食事を与えた。これは協力的でない被験者を除外するため、および処置前に安定した体重を確保するために計画された。薬剤の各投薬量において50被験者までを試験した。一日用量を100、200、および300 mg/日に設定した。一日用量は投与のため2用量に分割した。用量は各投与時に、1、2、もしくは3の50 mgカプセルまたは錠剤のいずれかとして投与した。被験者は12か月まで毎日投与された。被験者は毎週再検討され、秤量され、いずれの副作用または同時発生する疾病について問われた。

【0744】

各被験者からは24時間の食事の追想が得られる。食事の追想は標準的なコンピュータソフトウェアプログラムを用いて分析される。全ての被験者は低カロリーの食事を与えられ、規則的な運動への参加が奨励された。

【0745】

研究の開始前および完了後に、以下の臨床検査：血圧、空腹時血漿グルコース、インスリン、コレステロール、トリグリセリド、遊離脂肪酸（FFA）、およびグリコヘモグロビン、ならびに外観比率および脂肪酸由来の血漿の酸化の測定が得られる。加えて、グルコース不耐性および／または電解質異常の形跡を有する被験者を同定するため、毎週、日常的な化学特性および空腹時血漿グルコースを得た。グルコースオキシダーゼ法により血漿中のグルコースを分析した。

【0746】

インスリン濃度は二抗体キットを用いるRIAにより決定した。コレステロールおよびトリグリセリド濃度は酵素法により測定した。血漿FFAは酵素比色分析法により決定した。SIは改変された最小モデルを用いるivグルコース負荷試験（IVGTT）により評価した。一晚の絶食後、グルコース（300 mg/kg）をivボラス投与し、続いて（20分後）インスリンをボラス投与した。グルコースおよびインスリンを決定するための血液は、反対側の静脈から-30、-15、0、2、3、4、5、6、8、10、19、22、25、30、40、50、70、100、140、および180分に得た。

S I およびグルコース有効性 (S G) は、研究完了の前後に B e r g m a n の改変最小モデルコンピュータプログラムを用いて算出した。グルコースに対する急性インスリン反応を I V G T T の最初の 19 分にわたって決定し、グルコース消失率 (k g) は I V G T T の 8 ~ 19 分から決定した。体組成は、研究完了の前後に生体インピーダンスにより測定した。安静時エネルギー消費量 (R E E) は、一晚の 12 時間絶食の後、被験者が仰臥位で 30 分間横たわる間接熱量測定法により測定した。試験前後に、全窒素測定および基質使用の決定のため、対応する 24 時間にわたって尿を採取した。

【0747】

3. ジアゾキシドおよびフェンテルミンの同時投与によるヒトの肥満処置

式 I ~ I V に示されるいずれの化合物の塩の固形経口剤形とフェンテルミンの組み合わせの長期同時投与の評価は、中程度から病的な肥満であり、かつ肥満度指数 (B M I) が 30 kg/m^2 と同等かまたはそれを超えるヒトにおいて行うことができる。各被験者は最初の評価において完全な身体検査を受け、体重は標準的な電子はかりにより、体組成は D E X A により測定された。

【0748】

研究開始前、全ての被験者に導入の 1 週間低カロリーの食事を与えた。これは協力的でない被験者を除外するため、および処置前に安定した体重を確保するために計画された。100 被験者までを試験した。式 I ~ I V に示されるいずれの化合物の塩の一日投薬量を 200 mg/日 に設定した。一日用量は投与のため 2 用量に分割した。用量は各投与時に、 100 mg カプセルまたは 100 mg 錠剤のいずれかとして投与した。被験者は 12 か月まで毎日投与された。フェンテルミンは 15 mg を一日単一用量として投与した。被験者は隔週に再検討され、秤量され、いずれの副作用または同時発生する疾病について問われた。

【0749】

全ての被験者は低カロリーの食事を続け、規則的な運動への参加が奨励された。研究の開始前および完了後に、上の実施例に記載された臨床検査が得られる。

【0750】

4. 前糖尿病性のヒトにおける糖尿病の予防

この実施例は、糖尿病の発生を予防するための、式 I ~ I V に示されるいずれの化合物の塩の、前糖尿病性の被験者における使用について述べる。研究に含まれる被験者は全て、2 方法のうちの 1 つで測定された糖尿病発生の増大したリスクを有する。空腹時血糖アッセイにおいて、彼らは障害性の空腹時血糖を示す 100 ないし 125 mg/dl の血漿グルコース値を有するか、または経口グルコース負荷試験において彼らは、彼らが障害性の耐糖能を有することを示す、グルコース負荷の 2 時間後において 140 ないし 199 mg/dl の血漿グルコース値を有する。処置はいずれかの基準を満たすいずれの被験者にも開始される。処置される患者は 1 日あたり 200 mg のジアゾキシドを、 100 mg のカプセルもしくは錠剤を 1 日あたり 2 回、または 2 つの 100 mg カプセルもしくは錠剤を 1 日 1 回のいずれかで投与される。プラセボで処置される被験者は、1 つのプラセボカプセルもしくは錠剤を 1 日あたり 2 回、または 2 つのプラセボカプセルもしくは錠剤を 1 日 1 回のいずれかで投与される。

【0751】

処置は、O G T T または空腹時グルコースの測定を毎月行いながら 1 年間継続される。

【0752】

5. 糖尿病患者処置のための、ジアゾキシド H C l およびメトホルミン H C l の持続放出共製剤の使用

ジアゾキシド H C l およびメトホルミン H C l の持続放出共製剤を、 750 mg のメトホルミン H C l および 100 mg のジアゾキシド H C l を含む圧縮錠剤マトリックスを形成することにより産生する。これらの有効成分は、カルボキシメチルセルロースナトリウム (約 5 % (w/w))、ヒプロメロース (約 25 % (w/w))、およびステアリン酸マグネシウム (< 2 % (w/w)) と混合される。水和率および薬剤放出を制御するため

、薄いフィルムとしてのエチルセルロース（80%（w/w））およびメチルセルロース（20%（w/w））の組み合わせにより、圧縮錠剤をさらにコートする。

【0753】

2型糖尿病患者を、2錠剤を1日1回、または1錠剤を12時間ごとに投与することにより、経口剤形で処置する。患者の薬剤による処置は、2つの治療終点のうち1つに達するまでか、または患者が投与からの治療的利点を引き出す限り続けられる。処置を終えるための決定の根拠として役立ち得る2つの治療終点は、患者が肥満指数（BMI（kg/m²））18ないし25に達すること、または処置なしで正常な耐糖能を再確立することを含む。患者は定期的に（a）経口グルコース負荷試験を用いる耐糖能、（b）標準的な血糖アッセイを用いる血糖コントロール、（c）体重増加または減少、（d）糖尿病合併症の進行、および（e）これらの有効成分の使用に関連する有害作用についてモニターされる。

10

【0754】

6. オランザピンで処置される患者における体重増加の予防または処置

統合失調症のDSM-III-R基準を満たす患者に、統合失調症の薬物療法が開始される。患者は10mgのオランザピン（Zyprexa, Lilly）を1日1回投与される。統合失調症の患者への補助的療法は、ジバルプロエクスナトリウム（Depakote, Abbott Labs）の250mg相当物を含む。抗精神病薬のこの組み合わせで処置される患者において、体重増加、脂質代謝異常、および障害性の耐糖能、ならびにメタボリックシンドロームは高頻度の有害事象である。体重増加、脂質代謝異常、障害性の耐糖能、またはメタボリックシンドロームは、治療的に有効な用量のKATPチャネル開口薬の同時投与により処置される。患者は式I～IVに示されるいずれの化合物の塩の200mg/日を、1日1回の錠剤製剤として投与することにより処置される。式I～IVに示されるいずれの化合物の塩の投与は、体重増加、脂質代謝異常、障害性の耐糖能、またはメタボリックシンドロームが是正されるまで、あるいは患者のオランザピンでの処置が中止されるまで継続される。脂質代謝異常は、HDLおよびLDLコレステロール、トリグリセリド、ならびに非エステル型脂肪酸の総循環濃度を測定することにより検出される。障害性の耐糖能は、経口またはIVグルコース負荷試験の使用を通して検出される。メタボリックシンドロームは、中心性肥満、脂質代謝異常、障害性の耐糖能、および重要な炎症促進性サイトカインの循環濃度を含む、その重要な危険因子を測定することにより検出される。

20

30

【0755】

7. Proglycem（登録商標）経口懸濁液として、またはジアゾキシドコリン制御放出錠剤として投与される、ジアゾキシドの単一用量の肥満被験者における比較。

7. 1. 実験計画

7. 1. 1. 研究の目的

肥満被験者においてProglycem（登録商標）（経口懸濁液）およびジアゾキシドコリン塩（制御放出錠剤）の安全性、耐容性、および生物学的利用能（すなわち薬物動態）を比較する、ランダム化され、非盲検で、平行なプロトコルを用いる臨床研究を行なった。この研究は単一200mg用量（約2mg/kg）のジアゾキシドの、安全性および耐容性を評価した。この研究はさらに肥満被験者の空腹条件下で、ジアゾキシドの遊離塩基（Proglycem（登録商標））の経口懸濁液とジアゾキシドコリン塩の制御放出錠剤製剤の単一用量薬物動態を比較した。

40

【0756】

7. 1. 2. 研究の理論的根拠

ジアゾキシドコリンは、ジアゾキシドの遊離塩基を超える著しく大きな水性溶解度、水性環境への曝露によるジアゾキシド塩基への迅速な転換、および持続放出製剤への取り込みの不適合性から、ジアゾキシドの経口投与の代替分子として選択された。in vitroでの水性溶媒中のジアゾキシドコリンの運命は広範に特徴付けられてきた。理論に制約されようとするものではないが、吸収に先立ち制御放出錠剤から一旦可溶化されると、

50

塩はジアゾキシドの遊離塩基へ加水分解する。これはUV／可視光吸光度を用いて広範に特徴付けられ、pH 2.0からpH 8.5までの全ての生理的な関連pH値において起こった。この加水分解は、脱イオン水および水性緩衝溶液中、ならびにわずかな量の水を含んだ極性溶媒中で起こった。従って遊離塩基としてのジアゾキシドは、ジアゾキシドコリン塩の動物またはヒトへの経口投与に続いて吸収される分子型である。TKおよびPK分析において用いられる血清および血漿アッセイは、ジアゾキシド遊離塩基の濃度を測定する。溶解アッセイはジアゾキシド遊離塩基を測定する。ジアゾキシドの血漿濃度－時間特性における違いは、腸管内の錠剤マトリックスからのジアゾキシドコリンの放出の時間経過に依存し得る。歴史的に、ジアゾキシドの経口懸濁液および即時放出カプセル製剤の両方は市販されており、Proglycem（登録商標）として販売されている。経口懸濁液は高度に生物学的に利用可能であり、投与に従い迅速に吸収される。経口懸濁液からの溶解を特徴づけることの困難さから、Proglycem（登録商標）カプセルのin vitroでの溶解を、標準化された条件下でジアゾキシドコリン制御放出錠剤（50 mgおよび200 mg）のそれと比較した。

【0757】

7. 1. 3. 包含基準

本研究の包含基準は、年齢18ないし65歳、およびBMI 30ないし45 kg/m²、ならびにインフォームド Consent にサインしたことを含む。女性の参加者は、閉経後少なくとも1年、外科的な生殖不能（両側卵管結紮、両側卵巢摘出、または子宮摘出）、または医学的に容認される受胎調節方法を実践していることのいずれかが要求された。包含基準はさらに、腎臓、消化システム、心臓および血管、肺、肝臓、眼、神経、脳、皮膚、内分泌システム、骨または血液に関与する重篤な医学疾患を持たないことを含んだ。被験者は、病歴、身体検査、バイタルサイン、12-導出ECG、および臨床検査評価により実証されたように、その肥満状態を除いて一般的に健康であった。研究におけるランダム化された被験者の特性を表33に示す。

【0758】

表33：研究におけるランダム化された被験者の特性

パラメーター	Proglycem 経口懸濁液(n=15)	ジアゾキシドコリン制御放出錠剤(n=15)
	平均±SD (範囲)	平均±SD (範囲)
年齢(yr)	32.5±12.1 (18-56)	27.9±12.6 (19-54)
BMI (kg/m ²)	32.9±4.3 (30.2-44.8)	33.8±3.2 (31.4-42.1)
性別 (男性/女性)	9/6	7/8

【0759】

7. 1. 4. 除外基準

除外基準は、投薬前28日以内の治験薬での処置、臨床的に重篤な疾患の病歴の存在、許容される参照範囲外の臨床検査値、HBV、HCV、またはHIVの反応性の選別、体重に影響するいずれの薬物の使用、2ヵ月以内の脂質またはグルコース代謝、投薬のための選別14日前からの、ホルモン性避妊薬を除くいずれの全身性処方薬の使用、選別28日前から投薬までの、肝薬物代謝を誘導または阻害することが知られているいずれの薬剤の使用、薬物乱用試験の陽性、現在のタバコの使用、妊娠選別の陽性もしくは妊娠、または授乳を含んだ。

【0760】

7. 1. 5. ランダム化

本研究では全部で30の被験者をランダム化した。15被験者を各処置群にランダム化

した。便宜上、30被験者を2つのコホートへ分けた。コホート1は2006年10月12日に診療所で受け付け、2006年10月14日に投薬され、用量投与後72時間診療所内に留まり、用量投与後96および120時間に帰宅した。コホート1は、Proglycem経口懸濁液を投与されるランダム化された10被験者、およびジアゾキシドコリン制御放出錠剤を投与されるランダム化された5被験者を含んだ。コホート2は2006年10月14日に診療所で受け付け、2006年10月16日に投薬され、用量投与後72時間診療所内に留まり、用量投与後96および120時間に帰宅した。コホート2は、Proglycem（登録商標）経口懸濁液を投与されるランダム化された5被験者、およびジアゾキシドコリン制御放出錠剤を投与されるランダム化された10被験者を含んだ。全ての被験者は本研究を完了した。

10

【0761】

7. 1. 6. 投薬

Proglycem（登録商標）経口懸濁液処置群にランダム化された被験者は、単一200mg用量（4mL）を240mLの室温の水と共に与えられた。ジアゾキシドコリン制御放出錠剤処置群にランダム化された被験者は、200mgのジアゾキシドに相当する290mgのジアゾキシドコリンを含む単一錠剤を与えられた。用量は一晩絶食の後に投与され、絶食は、食事供給の標準時である用量投与後約4.25時間まで継続した。

【0762】

7. 1. 7. 安全性モニタリング

研究の選別および終了時に、血液学、臨床血清化学、および検尿を含む臨床検査を行った。血液学は、ヘモグロビン、ヘマトクリットの測定、鑑別を伴う白血球計数、赤血球計数、および血小板計数を含んだ。臨床血清化学は、ナトリウム、カリウム、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク質、アルブミン、アルカリホスファターゼ、AST、ALT、グルコース、総コレステロール、HDL-コレステロール、およびトリグリセリドを含んだ。検尿はpH、比重、タンパク質、グルコース、ケトン、ビリルビン、血液、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、白血球、およびサンプルが尿試験紙陽性であった場合の顕微鏡的尿分析を含んだ。全ての有害事象は記録された。バイタルサインは、選別時、投薬前1時間、および用量投与後1、3、6、9、12、24、48、72および120時間目に収集された。用量投与前24時間（ベースラインデータを確立するため）から用量投与後24時間まで、被験者について継続的な2-導出心モニタリング（テレメトリー）

20

30

【0763】

7. 1. 8. 探索性終点

本研究において、3つの探索性終点が評価された。用量投与前、および用量投与後1、3、6、9、12、24、および48時間に、血糖、インスリン、および非エステル型脂肪酸（NEFA）を測定した。血糖およびインスリン濃度は研究終了時にもまた評価された。用量投与後1、3、24、および48時間に収集されたデータは、空腹状態において得られた。残りのデータ点は食後の測定であった。生物学的利用能を評価する薬物動態分析のためのサンプルは、用量投与前および用量投与後1、2、4、6、8、12、16、20、24、32、40、48、72、96、および120時間に回収された。

40

【0764】

7. 2. 結果

7. 2. 1. 有害事象

2つの製剤それぞれに観察された有害作用を表34および35に要約する。Proglycem（登録商標）経口懸濁液で処置された被験者において、アセトアミノフェンでの治療を必要とする中程度の頭痛が1つの例外であるが、全ての有害作用は軽度であった。本研究において両製剤は十分に許容的であると思われた。ジアゾキシドコリン制御放出錠剤を投与された一被験者が、軽度の食欲低下を経験した。ジアゾキシドの肥満者および肥満糖尿病動物モデルでの研究のほとんどが食物消費の幾らかの減少、食欲減少を示すことから、それ故に有害事象よりもむしろ肥満患者における薬剤への薬力学的反応の一部とみ

50

なされる。

【0765】

表34：Proglycem（登録商標）経口懸濁液を投与された被験者における有害事象（AE）（n = 15）

有害事象	投薬後の時間	状態	治療	予後	
胃腸系					
吐き気 ^a	2.75	軽度	無	回復	10
神経系					
頭痛	20.0	中度	アセトアミノフェンでの治療を必要とした	回復	
頭痛 ^b	6.25	軽度	無	回復	
眩暈 ^c	1.0	軽度	仰臥位への補助	回復	20
眩暈 ^c	3.25	軽度	仰臥位への補助	回復	
眩暈 ^d	1.0	軽度	仰臥位への補助	回復	
眩暈 ^d	4.25	軽度	仰臥位への補助	回復	
その他					
悪寒 ^b	6.25	軽度	無	回復	30
ECGパッチによる皮膚炎 ^a	4.75	軽度	無	回復	

少なくとも1のAEを有する患者数 = 5、後に同じ上付き文字が続くAEは同じ被験者である。

【0766】

表35：ジアゾキシドコリン（200mgジアゾキシド）制御放出錠剤を投与された被験者における有害事象（AE）（n = 15）

40

有害事象	投薬後の 時間		治療	予後
胃腸系				
吐き気 ^e	1.5	軽度	無	回復
空吐き ^e	1.6	軽度	無	回復
神経系				
意識朦朧	12.0	軽度	仰臥位への補助	回復
眩暈 ^g	20.0	軽度	無	回復
その他				
悪寒 ^f	2.0	軽度	無	回復
背痛 ^f	2.0	軽度	無	回復
温感 ^g	20.0	軽度	無	回復

10

20

少なくとも1のAEを有する患者数＝4、後に同じ上付き文字が続くAEは同じ被験者である。

【0767】

加えて、ランダム化された二重盲検の、プラセボで制御された治験が24人の健常志願者に行われた。彼らは処置のプラセボに対する比率2：1でランダム化された。処置被験者は、表2に記載された制御放出製剤Uの3錠を投与されることにより300mg／日のジアゾキシドを与えられた。用量は、朝1日1回、7日間投与された。

【0768】

ジアゾキシドコリン処置群よりもプラセボ対照群において、被験者あたりより多くの有害事象が報告された（表35'）。大部分の作用は軽度であった。最も一般的な有害事象の頻度は、ジアゾキシドコリン処置群および対照群において同等であった。

30

【0769】

表35'：ジアゾキシドコリン（300mgジアゾキシド）制御放出錠剤またはプラセボを投与された被験者における有害事象（AE）

有害事象		
	ジアゾキシドコリン	プラセボ
頭痛	4 (25%)	2 (25%)
吐き気	3 (19%)	2 (25%)
眩暈	2 (13%)	1 (13%)
n	16	8

40

【0770】

7. 2. 2. 臨床化学

空腹時グルコース、空腹時インスリン、NEFA、および血清ナトリウム（Na）、カ

50

リウム（K）、およびクレアチニン濃度の要約を表36に示す。いずれの処置もベースラインから研究終了までに、血清Na、K、またはクレアチニンの、有意な変化はもたらさなかった。ジアゾキシドによる処置は、主に基本的なインスリン分泌よりもグルコース刺激性のインスリン分泌に影響する。空腹時グルコース濃度は、用量投与に続く最初の3時間にわずかに上昇した。この増加は、ジアゾキシドコリン制御放出錠剤処置群に比べ、Proglycem（登録商標）経口懸濁液処置群においてより顕著であった。これらの結果は、これらの製剤からの測定された溶解率（ここでの表5を参照）およびPKレベル（ここでの表24および25を参照）における違いに一致する。本研究において、ジアゾキシドの単一用量投与後の、空腹時インスリン低下の証拠は見られなかった。用量投与後24または48時間に測定された空腹時グルコースの有意な増加の証拠もまた見られなかった。最も鋭敏な薬力学的反応の測定はNEFAである。ジアゾキシド処置は通常NEFAの短期間の増加をもたらし、これは6時間以内にベースラインかまたはそれ未満の濃度に戻る。両製剤はNEFAにおいてこの一過性の増加を示した。Proglycem（登録商標）経口懸濁液による処置は、3時間目にNEFAにおける統計学的に有意な増加（ $p < 0.001$ ）をもたらし、これは用量投与後6時間までに十分にベースライン未満の濃度に戻った。同様に、ジアゾキシドコリン制御放出錠剤の投与後3時間におけるNEFAの増加も統計学的に有意であった（ $p < 0.0012$ ）。ジアゾキシドコリン制御放出錠剤で処置された被験者におけるNEFA濃度もまた、用量投与後6時間までに十分にベースライン未満の濃度に戻った。

10

【0771】

20

表36：被験者の空腹時グルコース、空腹時インスリン、非エステル型脂肪酸（NEFA）、血清ナトリウム（Na）、カリウム（K）、およびクレアチニン

パラメーター	Proglycem 経口 懸濁液 (n=15)	ジアゾキシドコリン 制御放出錠剤 (n=15)
空腹時グルコース (mg/dL)	平均±SD (範囲)	平均±SD (範囲)
ベースライン	93±6 (83-104)	93±6 (83-108)
投薬後1時間	99.4±7 (89-117)	97.9±7 (92-117)
投薬後3時間	102.8±6 (93-113)	98.0±7 (90-112)
投薬後24時間	97±5 (87-106)	98±8 (88-118)
投薬後48時間	92±5 (84-103)	93±5 (83-104)
空腹時インスリン (μIU/ml)		
ベースライン	8.6±5.2 (2.9-24.1)	9.9±3.3 (4.4-16.3)
投薬後24時間	12.0±8.9 (6.1-41.9)	11.1±3.3 (5.5-17.0)
投薬後48時間	9.5±5.7 (4.0-28.9)	11.1±2.9 (5.3-17.8)
NEFA (μmol/L)		
投薬後1時間	0.36±0.11 (0.21-0.65)	0.34±0.14 (0.09-0.67)
投薬後3時間	0.53±0.13 (0.31-0.78)	0.55±0.19 (0.28-0.88)
投薬後6時間	0.13±0.07 (0.07-0.32)	0.11±0.04 (0.07-0.21)
投薬後24時間	0.36±0.10 (0.23-0.62)	0.40±0.18 (0.25-0.97)
投薬後48時間	0.38±0.13 (0.2-0.66)	0.39±0.15 (0.17-0.65)
Na (mEq/L)		
ベースライン	138.0±2.0 (135-142)	138.1±2.6 (134-143)
研究終了時	138.7±1.1 (137-141)	139.3±2.3 (135-144)
K (mmol/L)		
ベースライン	4.4±0.4 (3.9-5.5)	4.2±0.3 (3.8-5.1)
研究終了時	4.4±0.3(3.9-5.2)	4.2±0.3(3.8-5.2)
クレアチニン (mg/dL)		
ベースライン	0.9±0.1 (0.7-1.1)	0.9±0.2 (0.7-1.4)
研究終了時	1.0±0.1 (0.8-1.3)	0.9±0.2 (0.6-1.3)

肥満被験者に対する血液学、臨床血清化学、および検尿を含むその他の全ての臨床検査は正常範囲内であった。

【0773】

7. 2. 3. バイタルサイン

ベースラインおよび用量投与後の様々な時間における座位での血圧を表すグラフを図22に示す。いずれの処置も血圧の持続する低下または上昇に関連せず、ベースラインから用量投与後6、9、12、または24時間においていずれの明らかな傾向も見られなかった。脈拍数は用量投与時から投与後3時間の期間にベースラインレベルから徐々に低下した(図23)。脈拍数は用量投与後6から12時間の期間にベースラインと同等かまたはベースラインをわずかに超えるレベルまで上昇し、用量投与後24時間から研究終了時までベースラインレベルに留まった(図23)。全ての被験者に対するベースライン心テレメトリーデータの再検討を、投薬の朝に行った。臨床的に有意な異常が存在しないことに基づき、全ての被験者は投薬へと進められた。用量投与後の研究時間0~24時間の心テレメトリーデータを評価した。臨床的に有意な異常(例えば不整脈)は観察されなかった。

10

【0774】

7. 2. 4. ジアゾキシド血漿薬物動態の予備的評価

製剤がジアゾキシド200mg相当として経口投与されたとき、Proglycem(登録商標)経口懸濁液に比べ、ジアゾキシドコリン制御放出錠剤は30%低いピーク曝露(Cmax)および15%低い総曝露(AUC)を有した(表37)。ピーク血漿濃度(Tmax)の時期は、経口懸濁液の投与後4時間およびジアゾキシドコリン制御放出錠剤の投与後20時間の中位時間に起こった。ジアゾキシドの終末半減期は両製剤で同様であった(経口懸濁液で29時間、錠剤で32時間)。CmaxおよびAUCについて、この2製剤は同様の患者間での変動性を有した。単一用量に続くこの2製剤の最も著しい違いは、錠剤製剤の濃度時間特性のより低くより広いピークであった(図24および25)。錠剤の平均ピーク濃度は懸濁液よりも約30%少なく、約16時間遅く起こった。図24および25は、ジアゾキシドコリンの投与に続く平均ピーク濃度が、投与後12時間から24時間の間に実質的に変化しなかったことを図示する。さらなる持続放出パターンから、長期投与により、錠剤製剤は経口懸濁液よりも、より大きな蓄積を有すると予想された(3.96対2.84)。2製剤による1日1回投薬の反復のシミュレーション(直線的な薬物動態が予想される)は、2製剤が定常状態において同様のトラフ濃度(22~23μg/mL)を有するであろうことを予想した(図26を参照)。

20

30

【0775】

表37: 2製剤の単回用量後の血漿ジアゾキシド薬物動態統計の要約

ジアゾキシドコリン制御放出錠剤								
	Cmax	Tmax	AUC(0-24)	AUC(0-120)	AUC(0-∞)	λ _z	T1/2	濃縮係数
	μg/mL	時間	μg・hr/mL	μg・hr/mL	μg・hr/mL	1/hr	時間	
N	15	15	15	15	15	15	15	15
平均	9.25	22.1	166	553	618	0.0242	31.9	3.96
幾何平均	9.07	19.6	157	531	588	0.0229	30.2	3.74
標準偏差	1.89	11.5	54	160	198	0.0085	10.6	1.48
標準誤差	0.49	3.0	14	41	51	0.0022	2.7	0.38
CV%	20.5%	52.0%	32.5%	28.9%	32.0%	35.2%	33.3%	37.5%
中央値	9.08	20.0	164	518	586	0.0237	29.3	3.80
最小値	5.53	8.00	74.6	261	274	0.0144	15.9	2.26
最大値	13.2	48.0	266	842	1024	0.0437	48.3	7.84

10

20

ジアゾキシド経口懸濁液 (Proglycem)								
	Cmax	Tmax	AUC(0-24)	AUC(0-120)	AUC(0-∞)	λ _z	T1/2	濃縮係数
	μg/mL	時間	μg・hr/mL	μg・hr/mL	μg・hr/mL	1/hr	時間	
N	15	15	15	15	15	15	15	15
平均	13.5	6.67	245	643	696	0.0256	28.6	2.84
幾何平均	13.3	5.36	243	629	677	0.0249	27.9	2.79
標準偏差	2.3	5.49	35	142	173	0.0068	6.3	0.57
標準誤差	0.6	1.42	9	37	45	0.0018	1.6	0.15
CV%	17.1%	82.3%	14.4%	22.1%	24.9%	26.7%	22.0%	20.0%
中央値	13.3	4.00	245	620	671	0.0234	29.6	2.86
最小値	10.1	2.00	183	464	488	0.0180	16.1	1.84
最大値	18.0	24.0	314	926	1054	0.0430	38.5	4.25

30

40

【 0 7 7 6 】

7. 3. Proglycem (登録商標) 経口懸濁液またはジアゾキシドコリン制御放出

50

錠剤として投与されるジアゾキシドの単回用量の、肥満被験者における比較の結論

ジアゾキシドコリン制御放出錠剤の単回用量とProglycem（登録商標）経口懸濁液として投与されるジアゾキシドの同量の肥満被験者における比較についての本臨床研究は、両製剤が十分に許容されることを示した。Proglycem（登録商標）で処置された被験者において、アセトアミノフェンでの治療を必要とする中程度の頭痛が1つの例外であるが、全ての有害事象は軽度であった。頭痛が存在しないことおよび眩暈の率の減少により明らかなように、ジアゾキシドコリン制御放出錠剤は、Proglycem（登録商標）経口懸濁液よりも、より良いCNS安全性特性を有すると考えられる。探索性終点は有害な影響を示さなかった。予備的薬物動態分析は、同じ200mgジアゾキシド相当量に対し、Proglycem（登録商標）経口懸濁液に比べてジアゾキシドコリン制御放出錠剤は30%低いピーク曝露（Cmax）および15%低い総曝露（AUC）を有することを示した。ピーク血漿濃度（Tmax）の時期は、経口懸濁液の投与後4時間およびジアゾキシドコリン錠剤の投与後20時間の中位時間に起こった。ジアゾキシドの終末半減期は両製剤で同様である（経口懸濁液で29時間、錠剤で32時間）。CmaxおよびAUCについて、この2製剤は同様の患者間での変動性を有した。

10

【0777】

8. インスリン感受性の増大

2型糖尿病は、最終的にベータ細胞の消耗およびインスリン依存による疾患の進行を伴う、インスリン抵抗性の増大により特徴付けられる。ベータ細胞の消耗を助長することなくインスリン感受性を改善することは、2型糖尿病の管理に決定的である。同様に、新たに診断された1型糖尿病における、K_{ATP}チャネル開口薬によるベータ細胞の質量保存は、ベータ細胞を静止させる能力に依存する。非インスリン依存性の個体におけるベータ細胞静止の直接証拠は、空腹時インスリンの減少により提供される。インスリン依存性の個体におけるインスリン分泌は、基本的c-ペプチド濃度として間接的に測定される。

20

【0778】

恒常性モデルアセスメントーインスリン抵抗性（HOMA-IR）の減少および空腹時インスリンの減少により明らかにされる、インスリン感受性の改善およびベータ細胞静止の提供のため、1日1回投与されるジアゾキシドコリン制御放出錠剤の可能性を評価するため、制御された臨床研究を行った。高血圧もしくは脂質代謝異常があるかまたは無く、障害性の空腹時グルコースもしくは障害性の耐糖能もまたあってよい8人までの肥満個体を、薬剤を与えられない群、および100mg/日、200mg/日、または300mg/日のジアゾキシド相当用量をジアゾキシドコリン制御放出錠剤として14日間投与される群にランダム化した。全ての被験者は低カロリーの食事を与えられた。空腹時インスリンを、投薬前、およびジアゾキシドが定常状態の薬物動態に達したと予想される7日目に測定した。インスリン抵抗性は7日目までに量依存性に減少した（表38）。空腹時インスリンの減少は全ての用量濃度において認められた（表39）。従って、ジアゾキシドコリン制御放出錠剤による1日1回の処置は、血糖コントロールを改善する間にベータ細胞の質量および機能の保存をもたらす、空腹時インスリンの減少により提供されるベータ細胞の静止と組み合わせられた、インスリン抵抗性の迅速で劇的な改善をもたらす。

30

【0779】

表38：処置された被験者におけるHOMA-IRの変化

40

コホート	N	Homa-IR				
		投薬前		7日目		パーセント
		平均	標準誤差	平均	標準誤差	変化
対照	6	2.3	0.51	2.7	0.47	17%
100 mg/日	7	4.0	0.73	2.8	0.52	-30%
200 mg/日	5	3.1	0.80	2.1	0.66	-32%
300 mg/日	8	3.2	0.49	2.0	0.44	-38%

10

【0780】

表39：処置された被験者における空腹時インスリンの変化

空腹時インスリン(μIU/mL)						
コホート	N	投薬前		7日目		パーセント
		平均	標準誤差	平均	標準誤差	変化
対照	6	10.9	2.41	13.1	2.13	20%
100 mg/日	7	18.2	3.31	11.7	1.97	-36%
200 mg/日	5	13.7	3.45	9.1	2.72	-34%
300 mg/日	8	13.4	1.97	7.8	1.61	-42%

20

【0781】

9. PKパラメーターと体重および肥満度指数(BMI)との関連性

Proglycem経口懸濁液製品に対し、PKパラメーターを体重およびBMIに係付ける歴史的データは、単回用量に対するジアゾキシドピーク薬剤濃度(Cmax)およびジアゾキシド曲線下面積(AUC)と、投薬された患者の体重および肥満度指数の間に強い負の関連性があったことを示唆した。これらの主要なPKパラメーターの間の強い負の関連性は、処置される患者において一貫した薬物動態特性を達成するために、患者ごとに用量を調節する必要性をもたらすであろう。

30

【0782】

Proglycemまたはジアゾキシドコリン制御放出錠剤のいずれかを投与される被験者におけるCmaxおよびAUCと体重およびBMIとの関連性を、制御された臨床研究において評価した。体重が172lbから345lbの範囲で、かつBMIが30.2から44.8の範囲である15人の体重過剰または肥満の被験者を、Proglycem経口懸濁液として投与される単回200mg用量のジアゾキシドを受けるためにランダム化した。体重が173lbから288lbの範囲で、かつBMIが31.4から42.1の範囲である15人の体重過剰または肥満の被験者を、ジアゾキシドコリン制御放出錠剤として投与される単回200mg用量のジアゾキシドを受けるためにランダム化した。投薬前および用量投与後1、2、4、6、8、12、16、20、24、32、40、48、72、96、および120時間後に回収したサンプルについて、循環ジアゾキシド濃度を測定した。

40

【0783】

体重とCmaxおよびAUC、ならびにBMIとCmaxおよびAUCの相関性を、投薬された被験者コホートそれぞれの中で評価した。Proglycemで処置された被験

50

者において、体重とAUC、体重とCmax、およびBMIとCmaxの間には強い負の関連性があった（表40）。ジアゾキシドコリン制御放出錠剤で処置された被験者においては、体重またはBMIのいずれかとAUCまたはCmaxとの間にこのような関連性は存在しなかった（表41）。

【0784】

表40：Proglycemに対する、PKパラメーターと体重／BMIの間の関連性

Proglycem 経口懸濁液		
	AUC	Cmax
体重	-0.56*	-0.75**
BMI	-0.31	-0.61*

(* p<0.05, ** p<0.01)

10

【0785】

表41：ジアゾキシドコリン制御放出錠剤に対する、PKパラメーターと体重／BMIの間の関連性

ジアゾキシドコリン 制御放出錠剤		
	AUC	Cmax
体重	-0.28	-0.23
BMI	-0.04	0.17

20

【0786】

10. 脂質代謝異常のジアゾキシド処置の臨床研究

脂質代謝異常があるかまたは無い者を含む7人の肥満被験者に、ジアゾキシドコリン制御放出錠剤QD（1日2錠を摂取し、それぞれは処方K'（表2）として調製された、1錠あたり200mg相当のジアゾキシドを含む）として投与される1日あたり400mg相当のジアゾキシドを7日間投薬した。その後彼らへの処置を中止し、さらに7日間モニターした。

【0787】

処置の7日目、およびモニター（処置後）の7日目に収集された脂質特性の結果を、処置された個体の平均として表42に示す。処置7日目に、処置された個体は総コレステロールで8.6%の減少、HDLコレステロールで8.7%の増加、および循環トリグリセリドで57.6%の減少の平均を示した。7日間のモニターの終了時に、以下の影響それぞれについて逆転が見られた。総コレステロールはわずかにベースライン未満の6.9%、HDLコレステロールはベースライン未満の1mg/dLに戻り、かつ循環トリグリセリドはベースライン未満の44.4%であった。最も劇的な変化は、総コレステロール342mg/dL、HDLコレステロール37mg/dL、および循環トリグリセリド1221mmol/Lで処置を開始した、46歳の男性に認められた。処置に従い、この被験者には総コレステロールの60mg/dLの減少、HDLコレステロールの15mg/dLの増加、および循環トリグリセリド980mmol/Lの減少が認められた。処置の中

30

40

50

止 7 日後、この個体の総コレステロールは 1 1 m g / d L まで上昇し、H D L コレステロールは 4 m g / d L まで減少し、かつ循環トリグリセリドは 1 2 4 m m o l / L まで上昇した。

【 0 7 8 8 】

表 4 2 : 処置された肥満脂質代謝異常患者群における血中脂質パラメーターの変化

変動	ベースライン	処置 7 日目	投薬後 7 日
総コレステロール (mg/dL)	233	213	217
HDL コレステロール (mg/dL)	46	50	45
トリグリセリド (mmol/L)	304	129	169

10

【 0 7 8 9 】

1 1 . 高トリグリセリド血症のジアゾキシド処置の臨床研究

空腹トリグリセリドが上昇しており、総コレステロールもしくは L D L - コレステロールが上昇しているかまたはしていない個々の患者を、ジアゾキシドコリン制御放出錠剤として投与されるジアゾキシドで 7 から 4 9 日間処置した。全ての患者は 1 日 1 回、期間中連続して投薬された。投薬量は、処方 J (表 2) として調製された 5 0 m g ジアゾキシド相当のジアゾキシドコリン用量錠剤、および処方 K ' (表 2) として調製された 2 0 0 m g ジアゾキシド相当のジアゾキシドコリン用量錠剤の 2 錠剤の組み合わせにより達成された。表 4 3 にこの情報を示す。

20

【 0 7 9 0 】

表 4 3 : ジアゾキシドコリン制御放出錠剤の組み合わせ

ジアゾキシド相当用量	錠剤 J	錠剤 K'
100 mg	2	0
150 mg	3	0
200 mg	0	1
250 mg	1	1
300 mg	2	1
350 mg	3	1
400 mg	0	2

30

40

【 0 7 9 1 】

数人の患者 (被験者 1 ~ 6 および 8 ~ 9) に、表 4 4 に示すジアゾキシド相当用量を 7 日間または 1 4 日間投与した。患者 7 は、1 5 0 m g のジアゾキシド相当用量を 5 日間、続いて 3 0 0 m g のジアゾキシド相当用量を 9 日間与えられた (表 4 4) 。数人の患者、

50

被験者10、12および13は、150mgのジアゾキシド相当用量を7日間、続いて200mgのジアゾキシド相当用量を7日間、続いて250mgのジアゾキシド相当用量を7日間、続いて300mgのジアゾキシド相当用量を7日間、続いて350mgのジアゾキシド相当用量を21日間投与された（表45）。1人の患者、番号11は、150mg、200mg、250mg、および300mgのジアゾキシド相当量を用いた薬剤の用量設定により、それぞれ7、14、7、および17日間処置された。患者は処置開始から終了まで連続して低脂肪食を与えられた。ジアゾキシドを投与されなかった対象被験者群は、上昇したトリグリセリド濃度の患者群（空腹状態での血中の測定値が150mg/dlを超える）の条件を満たしており、処置群と同じ低脂肪食を与えられた（表46）。

【0792】

10

各被験者の循環トリグリセリド濃度のベースラインを、第2の測定が処置1日目の投薬前に行われた、約2週間離れた空腹時トリグリセリドの2測定の平均として算出した。14日以下の処置をされた患者の空腹時トリグリセリド濃度を、投薬開始に続いて1、3、7、および14日目に測定した。14日を超えて処置された患者の空腹時トリグリセリド濃度を、投薬開始に続いて7、14、21、28、35、42、および49日目に測定した。

【0793】

境界域の高トリグリセリドを有した一例を除いては、対照群の平均は食事期間の開始時に比べ、終了時により高い空腹時トリグリセリドを有した。

【0794】

20

表44：7または14日間処置された患者の空腹時トリグリセリド（mg/dl）反応

		研究日					パーセント 変化
被験者	用量	ベースライン	1	3	7	14	

150 ないし 200 mg/dl のベースライントリグリセリド

2	100 mg	173	139	124	85	109	-37%
3	100 mg	180	231	254	133	181	1%
1	200 mg	168	152	112	129	135	-20%
21	150mg/ 300mg	175	207	109	131	---	-25%
4	300 mg	181	159	124	113	106	-41%
22	300 mg	183	177	94	---	---	-48%
6	300 mg	187	188	162	188	157	-16%
5	400 mg	186	245	200	179	---	-4%

200 ないし 500 mg/dl のベースライントリグリセリド

7	150mg/ 300mg	205.5	207	145	103	104	-49%
23	300 mg	265	152	101	---	---	-62%
24	300 mg	279	328	217	---	---	-22%
8	400 mg	273	284	207	174	---	-36%

500 mg/dl を超えるベースライントリグリセリド

9	400 mg	723	511	279	241	---	-67%
---	--------	-----	-----	-----	-----	-----	------

10

20

30

40

【 0 7 9 5 】

表 4 5 : 3 5 から 4 9 日間処置された患者の空腹時トリグリセリド (m g / d l) 反応

被験者	ベースライン	7	14	21	28	35	42	49	パーセント 変化
150ないし200 mg/dlのベースライントリグリセリドを有する被験者									
MSC	153	114	116	111	129	131	132	95	-38%
10	161	169	111	90	108	104	108	99	-39%
200ないし500 mg/dlのベースライントリグリセリドを有する被験者									
11	202	181	143	155	137	126	---	---	-37%
12	222	194	140	169	161	149	134	139	-37%
13	336	184	230	173	172	176	130	127	-62%

10

【0796】

表46：7から21日間低脂肪食を与えられた患者の空腹時トリグリセリド（mg/dl）反応

20

研究日

被験者	ベースライン	1	3	7	14	21	パーセント 変化
150ないし200 mg/dlのベースライントリグリセリド							
14	158	151	131	93	133	113	-28%
15	199	190	292	184	165	203	2%
200ないし500 mg/dlのベースライントリグリセリド							
16	212	246	194	274	255	246	16%
17	218	223	272	343	251	252	16%
18	234	227	161	229	208	287	23%
19	248	216	202	363	347	342	38%
20	299	425	308	502	275	---	-8%

30

40

【0797】

1日あたり100mgのジアゾキシド相当量で処置された患者は、処置7日目に38%、14日目に18%の空腹時トリグリセリドの減少を経験した。1日あたり200mgのジアゾキシド相当量で処置された患者は、処置7日目に23%、14日目に20%の空腹時トリグリセリドの減少を経験した。1日あたり300mgのジアゾキシド相当量で処置された患者は、処置7日目に18%、14日目に29%の空腹時トリグリセリドの減少を経験した。1日あたり400mgのジアゾキシド相当量で処置された患者は、処置7日目

50

に50%の空腹時トリグリセリドの減少を経験した。150mgおよび300mgのジアゾキシド相当量でそれぞれ5および9日間処置された患者は、処置7および14日目に50%の空腹時トリグリセリドの減少を経験した。150mgから300または350mgに用量設定された患者において、150mg、200mg、250mg、300mg、および350mgのジアゾキシド相当量での処置終了時に、空腹時トリグリセリドはそれぞれ21%、31%、38%、38%、および49%まで減少した。薬剤への反応は、トリグリセリド濃度の上昇したベースラインにおいては、いずれの用量濃度においてもより明白である傾向があった。空腹時トリグリセリドについての最も明白な影響は、ベースライン空腹時トリグリセリド濃度が300mg/dlを超える被験者において認められた。処置された患者のLDLコレステロールには、彼らの開始時のベースラインにおける空腹時トリグリセリド濃度が非常に高かったにもかかわらず、一貫した上昇傾向は見られなかった。例えば、患者8および9にはそれぞれ-8.6%および-15.3%のLDLコレステロールの減少が見られた。患者13には対照的に、21日目に6.7%、および42日目までに11%のLDLコレステロールの上昇が見られた。

10

【0798】

12. 健常志願者における、ランダム化された二重盲検の、プラセボ制御されたジアゾキシドの治験

ランダム化された二重盲検の、プラセボ制御された治験を、24人の健常志願者に対して行った。彼らは処置群対プラセボ群2:1の比率においてランダム化された。処置された被験者は、表2に記載される製剤Uの3錠として投与された、300mg/日のジアゾキシドを与えられた。用量は朝1日1回、7日の期間投与された。空腹時トリグリセリド、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、および非HDLコレステロールを含む幾つかの脂質パラメーターを、ベースラインにおいて、および7日目に再び測定した。加えて、血圧を毎日測定した。

20

【0799】

ジアゾキシドコリンによる7日間の処置に対する脂質反応を表47に示す。被験者のジアゾキシドコリンによる7日間の処置は、13.2%のトリグリセリドの減少をもたらした。対照的に、プラセボ処置群においては11.7%の増加が見られた。両処置群において、ベースラインから7日目までに総コレステロール、LDLコレステロール、および非HDLコレステロールの減少が見られた。ジアゾキシドコリン処置群における各脂質パラメーターに対する減少は、プラセボ処置群における相当する減少よりも大きかった。プラセボ処置群においてHDLコレステロールに変化はなかったが、ジアゾキシドコリン処置群において8.2%のHDLコレステロールの増加が見られた。これらの被験者におけるジアゾキシドコリンによる7日間の処置は、トリグリセリドの著しい減少、LDL、非HDL、および総コレステロールの減少、ならびにHDLコレステロールの著しい増加に関連した。

30

【0800】

表47: ジアゾキシドコリン(300mg ジアゾキシド/日)またはプラセボによる7日間の処置に関連する脂質パラメーターの変化

処置	脂質パラメーター	ベースライン 平均±標準誤差	7日目 平均±標準誤差	ベースライン からの パーセント変化
ジアゾキシド コリン	トリグリセリド (mg/dL)	76±7.8	66±3.9	-13.2%
	総コレステロール(mg/dL)	175±7.5	171±6.4	-2.3%
	LDLコレステロール (mg/dL)	111±5.8	105±4.9	-5.4%
	HDLコレステロール(mg/dL)	49±3.3	53±2.9	8.2%
	非-HDLコレステロール (mg/dL)	126±6.6	118±5.5	-6.3%
プラセボ	トリグリセリド (mg/dL)	60±10.7	67±9.8	11.7%
	総コレステロール(mg/dL)	171±13.7	167±9.9	-2.3%
	LDLコレステロール (mg/dL)	105±11.8	101±11.3	-3.8%
	HDLコレステロール(mg/dL)	53±4.4	53±3.7	0.0%
	非-HDLコレステロール (mg/dL)	117±12.1	114±10.6	-2.6%

10

20

【0801】

処置7日間にわたり、プラセボ処置群において血圧の変化は見られなかった。対照的に、ジアゾキシドコリンによる7日間の処置は6.2 mmHgの拡張期血圧の減少をもたらした。この拡張期血圧の減少はジアゾキシドコリンのその他の研究でも観察されており、処置7週間の終了時まで持続した。2つの別々の臨床研究におけるジアゾキシドコリン処置に対する血圧反応を表48に示す。TR002は、1錠の製剤K'（290 mgのジアゾキシドコリン）、および2錠の製剤J（各72.5 mgのジアゾキシドコリン）から達成された435 mgのジアゾキシドコリンを利用した。PK008において、用量は1ならびに1および1/2錠の製剤K'として投与された。

30

【0802】

表48：2つの臨床研究におけるジアゾキシドコリン処置に反応した血圧の変化

研究	ジアゾキシド コリン用量	処置の 継続	パラメーター	ベースライン	処置 終了時
EC004	435 mg	7日間	収縮期	113.2	113.5
			拡張期	69.4	63.2
TR002	508 mg	49日間	収縮期	118.1	117.0
			拡張期	77.7	67.0

40

【0803】

13. 高トリグリセリド血症患者における臨床研究

50

12人の高トリグリセリド血症患者において臨床研究を行った。患者は435mg/日のジアゾキシドコリン（300mgジアゾキシド/日相当量）を与えられ、朝1日1回投薬された。彼らを2群に分け、1群は最初に低めの生物学的利用能を有する製剤（製剤U）を与えられ、1群は高めの生物学的利用能を有する製剤（製剤K'）を与えられる。8日後、彼らを1製剤からもう1製剤へと交差させた。投薬量は1.5錠の製剤K'（200mgジアゾキシド相当量のジアゾキシドコリン錠）および3錠の製剤U（100mgジアゾキシド相当量のジアゾキシドコリン錠）（表2）の摂取により達成された。処置は16日間継続した。研究の終点はベースラインから15日目までの、トリグリセリド、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、および非HDLコレステロールのパーセント変化であった。脂質パラメーターは、ベースラインならびに7日目および15日目に測定した。血圧は複数の時点において収集した。

10

【0804】

高トリグリセリド血症患者のジアゾキシドコリンによる15日間の処置は、トリグリセリド、総コレステロール、LDLコレステロール、および非HDLコレステロールの著しい減少、ならびにHDLコレステロールの著しい増加をもたらした。製剤の生物学的利用能は、高度の生物学的利用能を有する製剤を与えられる患者が処置に対する改善された反応を示すことにより、治療反応に直接貢献した。一般に、患者がジアゾキシドコリンでより長く処置されると、治療反応はより大きくなる。結果を表49に示す。

【0805】

表49：ジアゾキシドコリンで処置された高トリグリセリド血症患者における脂質反応

20

パラメーター	製剤 U				製剤 K'			
	N	7日目	N	15日目	N	7日目	N	15日目
トリグリセリド	6	- 22%±14%	6	- 24%±17%	6	- 46%±10%	6	-39%±4%
Tot-C	6	-2%±2%	6	-9%±4%	6	-9%±3%	6	-13%±6%
LDL-C	6	1%±4%	6	-11%±4%	6	-7%±5%	6	- 16%±11%
HDL-C	6	5%±13%	6	10%±5%	6	12%±4%	6	13%±4%
非-HDL-C	6	-4%±4%	6	-14%±4%	6	-15%±4%	6	-20%±8%

30

【0806】

ジアゾキシドコリンによる処置はまた、より低い仰臥位および起立血圧をもたらした。本研究のベースライン患者は121mmHgの仰臥位収縮期血圧、および69mmHgの仰臥位拡張期血圧を有した。7日間の処置は仰臥位血圧を116/62.5まで降下させ、仰臥位血圧における平均的降下は6mmHg近くであった。同様に、本研究のベースライン患者は123/80mmHgの起立血圧を有した。処置7日後、これは112/75.5mmHgに降下し、起立血圧における平均的降下は8mmHg近くであった。

40

【0807】

14. 有害事象を減少するための食物との共投与

有害作用の発生率を減少させるためジアゾキシドコリンを食物と共に投与することの利点を確認するため、2つの研究を行った。各研究において、被験者は435mg/日のジアゾキシドコリンを、1錠のそのままの290mg錠剤および2錠のそのままの72.5mg錠剤（1錠の製剤K'（290mgのジアゾキシドコリン）および2錠の製剤J）と

50

して、または1錠のそのままの290mg錠剤（製剤K'）および半錠の290mg錠剤（製剤K'）（後者は145mg用量となる）としてのいずれかで与えられた。用量は空腹時を基本として、または固形食を含む食事の15分以内のいずれかに与えられた。

【0808】

被験者の空腹時に用量を投与した研究において、薬剤を与えられた16被験者の全てが少なくとも1の有害事象を経験した。対照的に、用量を食物と共に投与した研究においては、12被験者のうちわずかに42%が少なくとも1の有害事象を経験した。特に、吐き気、腹痛、腹部膨満、下痢、胃腸逆流、および胸痛を含む胃腸の有害事象の発生率は実質的に減少した（表50）。同様に、薬剤が固形食と共に投与されたとき、頭痛、浮腫、および様々な型の痛みもまた減少もしくは予防された。これらの結果は、PKについて食物の効果が見られなかったという事実にもかかわらず観察された。定常状態において、用量が食物と共にまたは単独で投与されたとき、平均循環薬剤濃度、C_{max}またはT_{max}に違いは見られない。食物と共に投与することは、定常状態の薬物動態および治療反応に不利に影響することなく、広範囲の有害事象の発生率を著しく減少させた。この結論は、ジアゾキシドコリンを食物と共に投与すると、プラセボ処置群に比べ薬剤処置群において被験者あたりの有害事象の発生率がより低かった、CS04からのデータによりさらに支持される（表35'）。

【0809】

表50：空腹または摂食条件下で投与したときの有害事象の発生率

有害事象	空腹時投与での発生率	食物との共投与での発生率
吐き気	25%	8%
腹痛	6%	0%
腹部膨満	6%	0%
下痢	6%	0%
GERD	6%	0%
胸痛	18%	0%
頭痛	68%	8%
痛み（四肢、背中、首、関節、その他）	31%	0%
腫脹及浮腫	38%	17%

【0810】

引用される全ての特許およびその他の参考文献は本発明が属する技術分野の当業者の水準を示しており、かつ、各参考文献が個別にその全体が参照として取り込まれたかのように同じ範囲で、いずれの表および図を含むその全てが参照として取り込まれる。

【0811】

当業者は本発明が、言及された、および固有の目的ならびに利点を得るため、十分に適合していることを容易に認識するであろう。現在の好ましい実施形態の代表としてここに述べられる方法、変動、および組成は模範的なものであり、範囲を限定しようとするものではない。変更およびその他の使用が当業者により起こり得り、それらは本発明の精神に

包含され、請求項の範囲により定義される。

【0812】

ここに提供される定義は、他に記載の無い限り、当業者により一般に理解される意味から限定されようとするものではない。

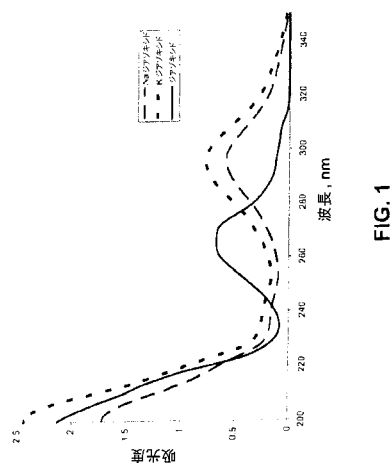
【0813】

ここに例証的に述べられる本発明は、特にここに開示されることなく、いずれの単数または複数の要素、単数または複数の限定の存在無しで適切に実践されてよい。従って、例えば「構成する」、「包含する」、「含有する」などの語は限定なしに拡張的に判断されなければならない。加えて、ここで用いられる語および表現は記述のための語として使用され、限定されず、かつこのような語および表現の使用において、示されかつ記述されるいずれの特徴の均等物またはその一部を除外する意図はないが、本発明の請求の範囲内で可能な様々な改変が可能であることが認識される。従って、本発明は特に好ましい実施形態および任意の特徴により開示されるが、具体化されここに開示される本発明の改変および変動が当業者により用いられてよく、このような改変および変動は本発明の範囲内であるとみなされる。

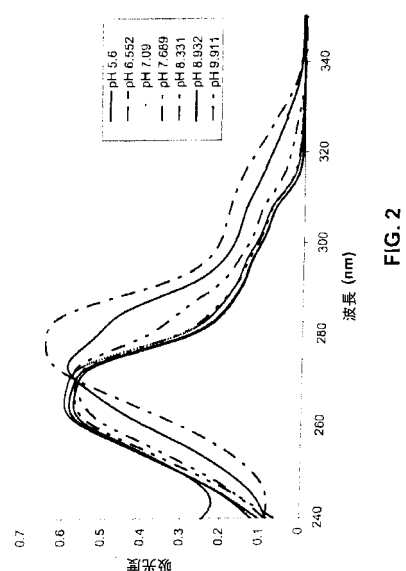
【0814】

本発明はここに広く一般的に述べられる。属の開示の中のものより狭い種および亜族分類のそれぞれもまた、本発明の一部を形成する。これは、本発明の条件付きの属の記述、または属からのいずれかの主題を取り除く負の限定を、削除された材料が特にここに列挙されたか否かに関わらず含む。その他の実施形態は以下の請求項の範囲内である。加えて、本発明の特徴または態様が Markus 群の観点で記述されるとき、当業者はそれにより本発明が Markus 群のメンバーのいずれの個々のメンバーまたは亜群の観点でもまた記述されることを認識するであろう。

【図 1】



【図 2】



【図 3】

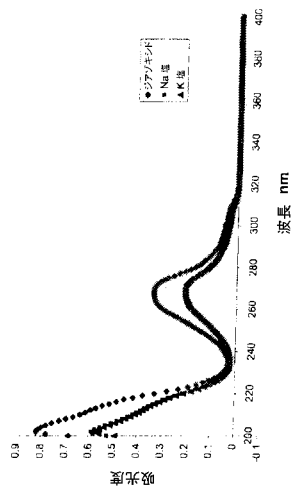


FIG. 3

【図 4 A】

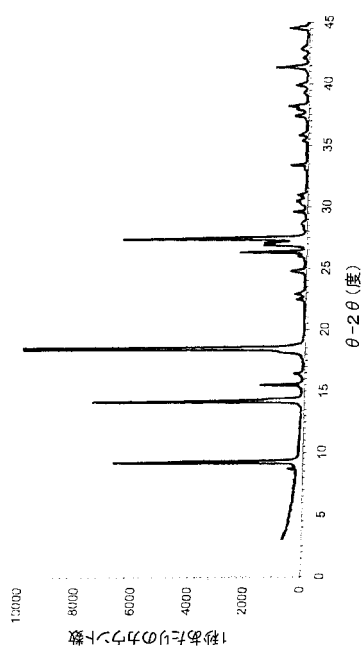


FIG. 4A

【図 4 B】

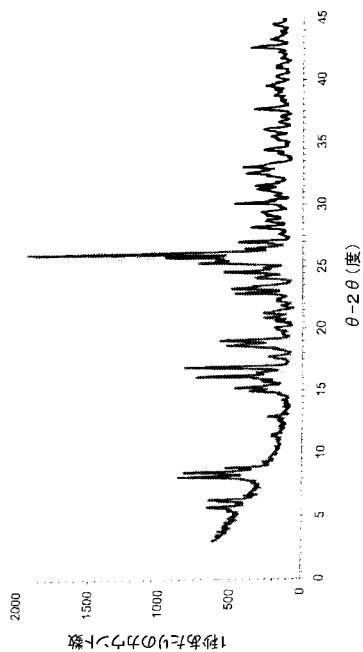


FIG. 4B

【図 4 C】

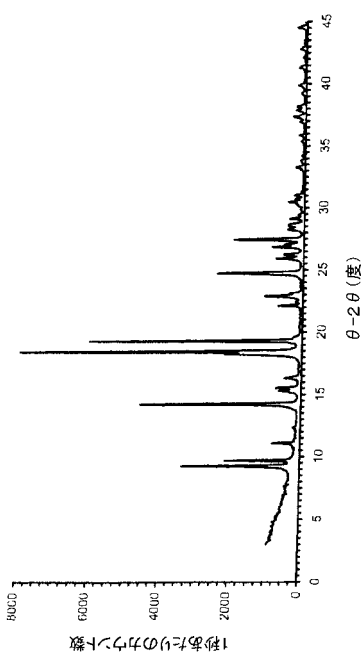
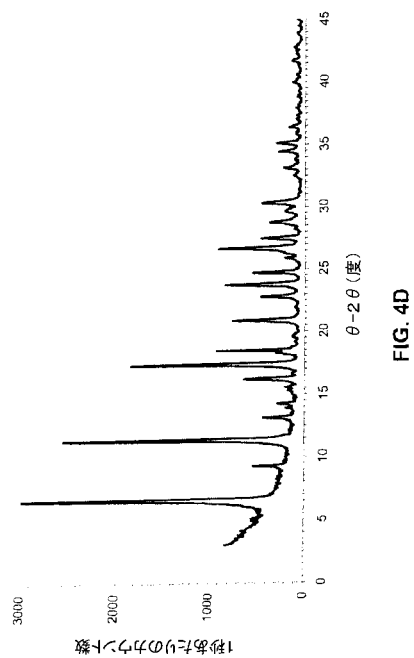
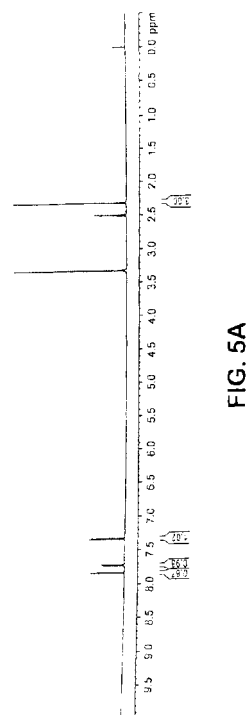


FIG. 4C

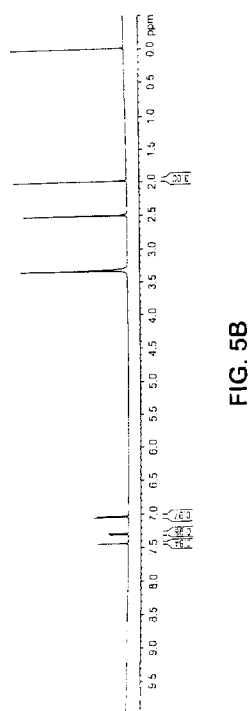
【図 4 D】



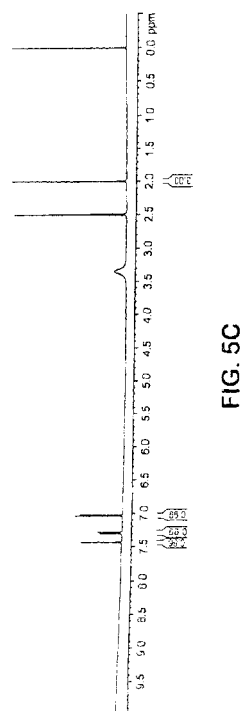
【図 5 A】



【図 5 B】



【図 5 C】



【図 6 A】

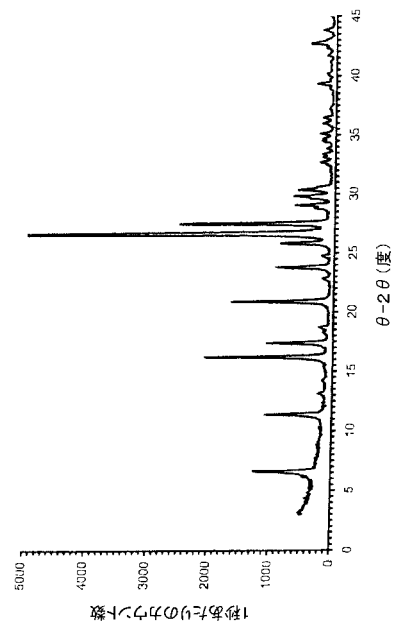


FIG. 6A

【図 6 B】

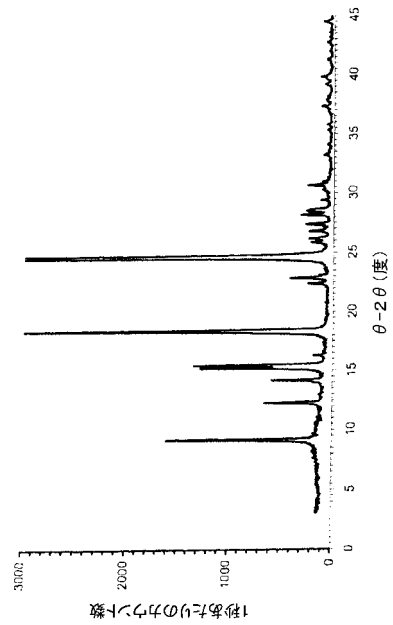


FIG. 6B

【図 6 C】

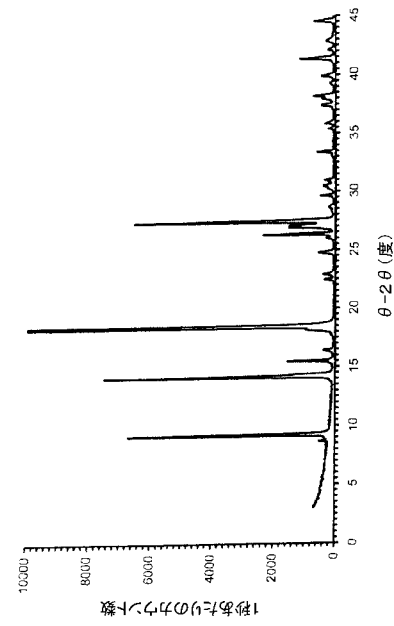


FIG. 6C

【図 7】

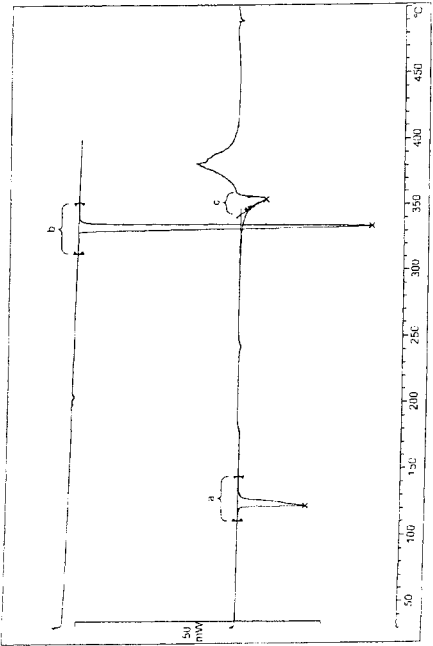


FIG. 7

【図 8】

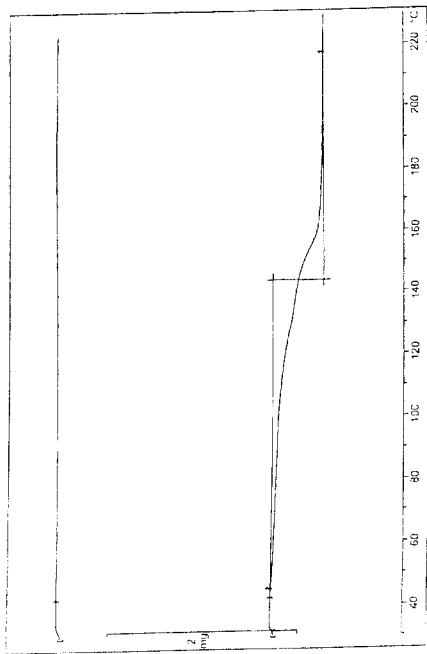


FIG. 8

【図 9 A】

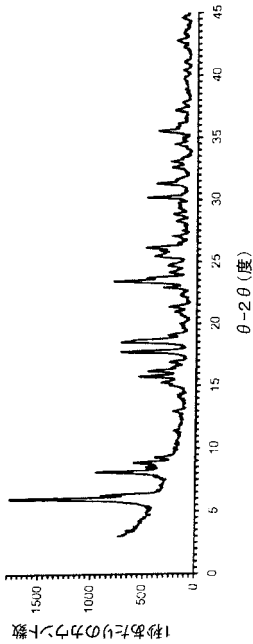


FIG. 9A

【図 9 B】

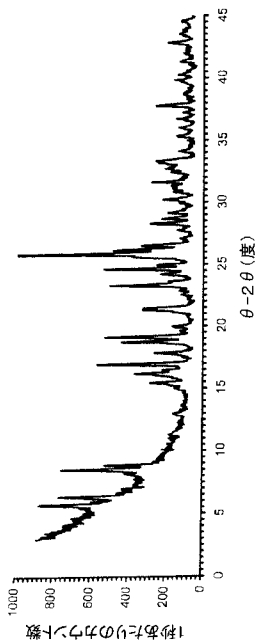


FIG. 9B

【図 9 C】

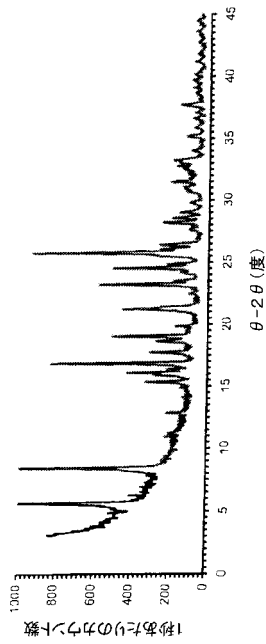


FIG. 9C

【図 10 A】

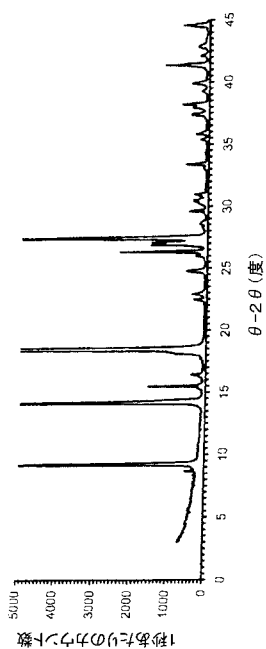


FIG. 10A

【図 10 B】

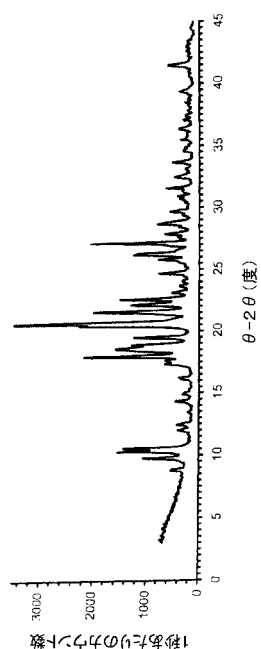


FIG. 10B

【図 10 C】

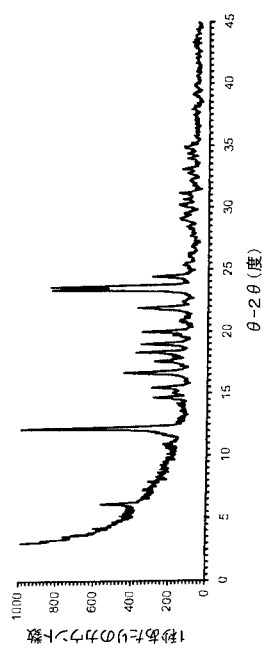


FIG. 10C

【図 11】

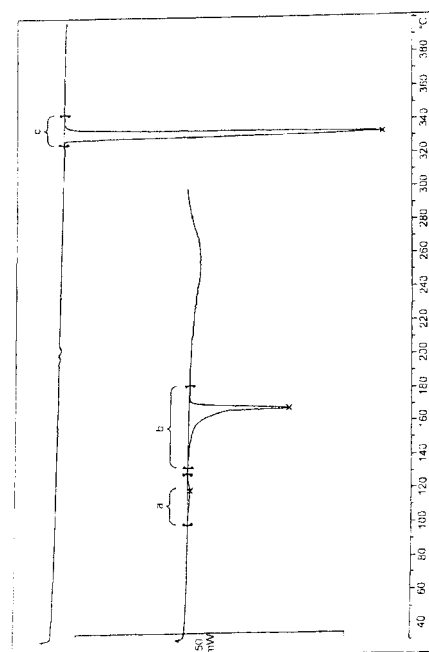


FIG. 11

【図 1 2】

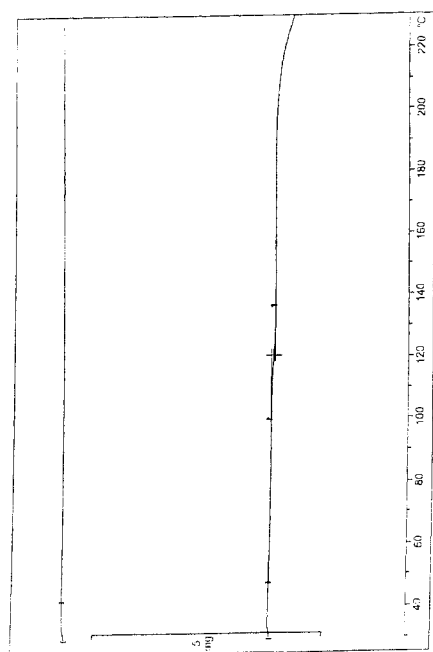


FIG. 12

【図 1 3 A】

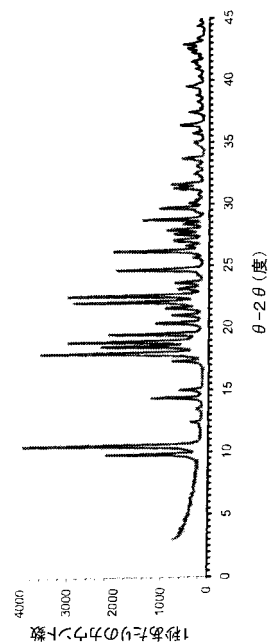


FIG. 13A

【図 1 3 B】

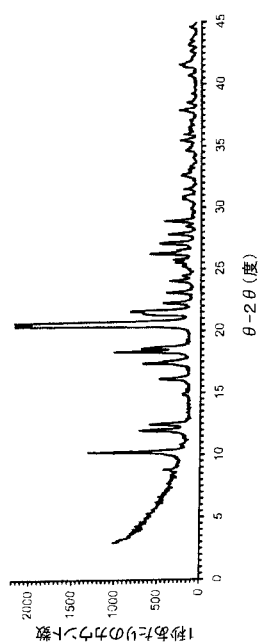


FIG. 13B

【図 1 3 C】

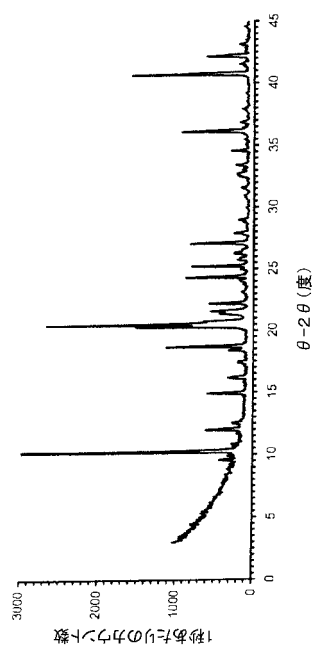


FIG. 13C

【 図 1 4 A 】

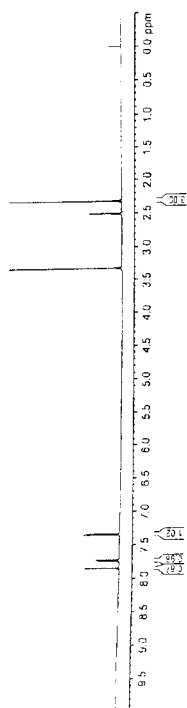


FIG. 14A

【図 1 4 B】

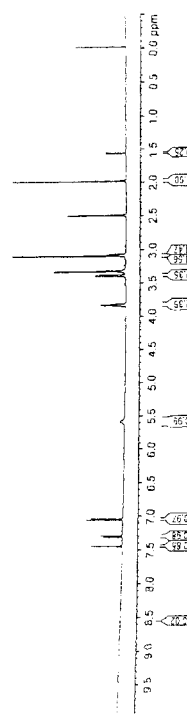


FIG. 14B

【図 1 4 C】

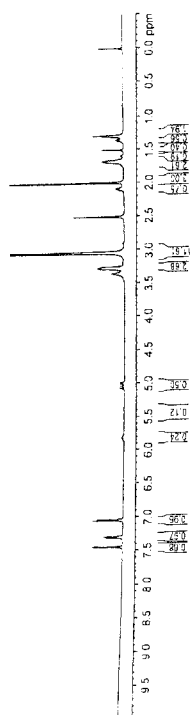


FIG. 14C

【図 15 A】

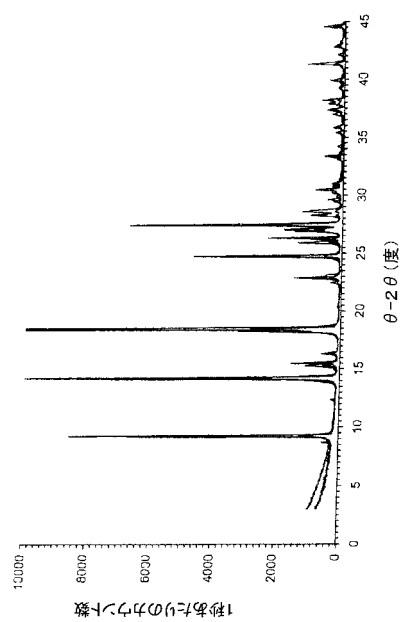


FIG. 15A

【図 15 B】

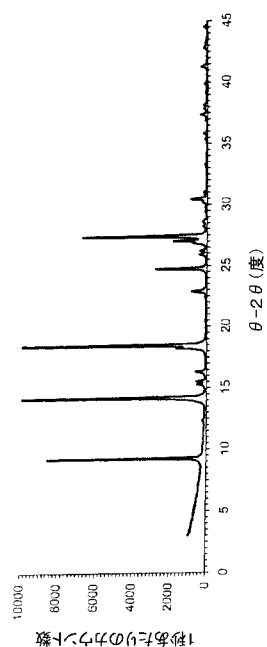


FIG. 15B

【図 15 C】

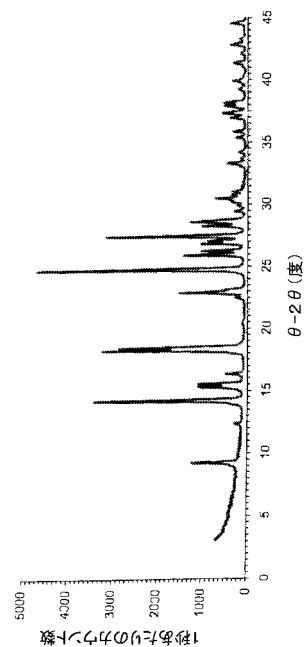


FIG. 15C

【図 15 D】

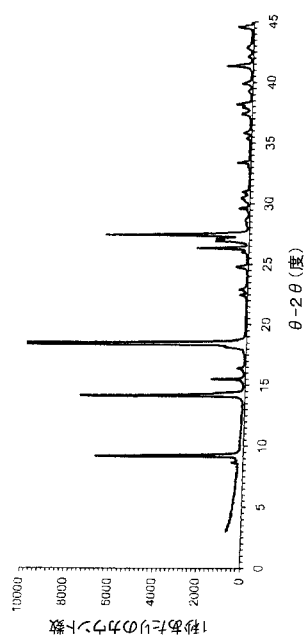


FIG. 15D

【図 16 A】

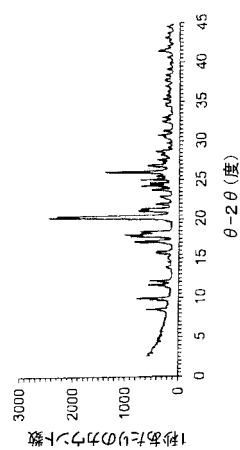


FIG. 16A

【図 18 B】

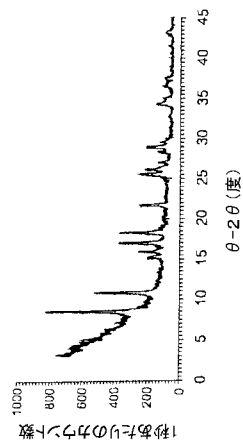


FIG. 18B

【図 18 C】

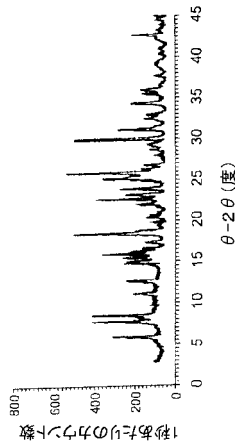


FIG. 18C

【図 19 A】

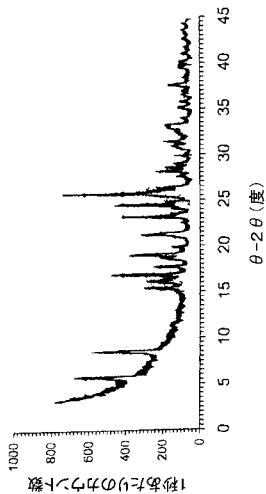


FIG. 19A

【図 19 B】

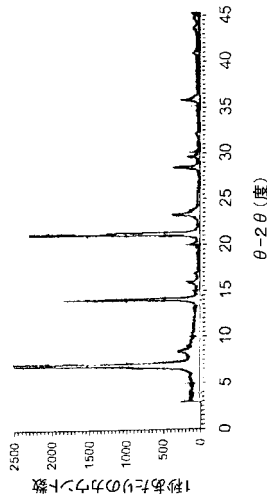


FIG. 19B

【図 19 C】

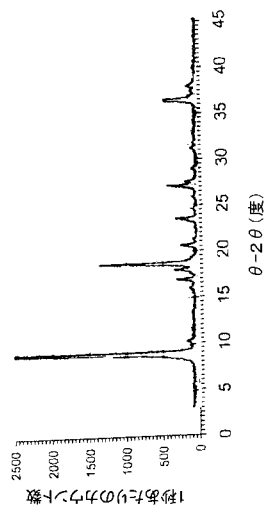


FIG. 19C

【図 19 D】

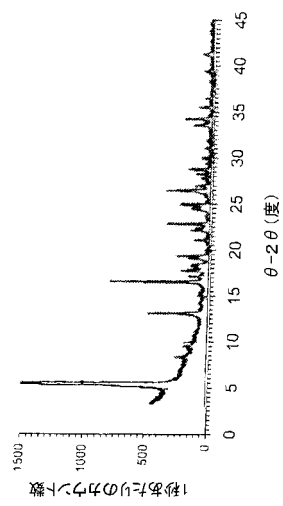


FIG. 19D

【図 20】

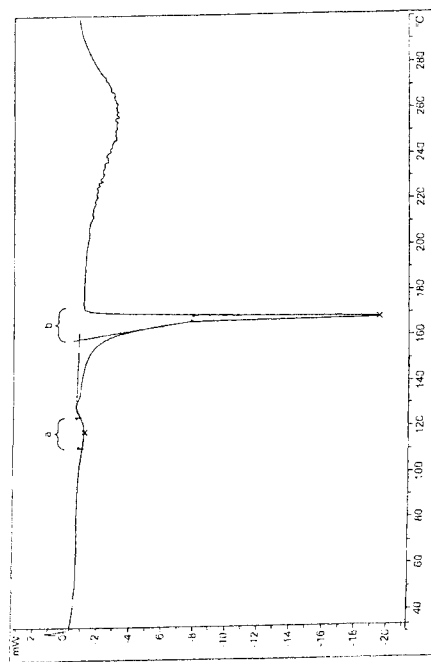


FIG. 20

【図 21】

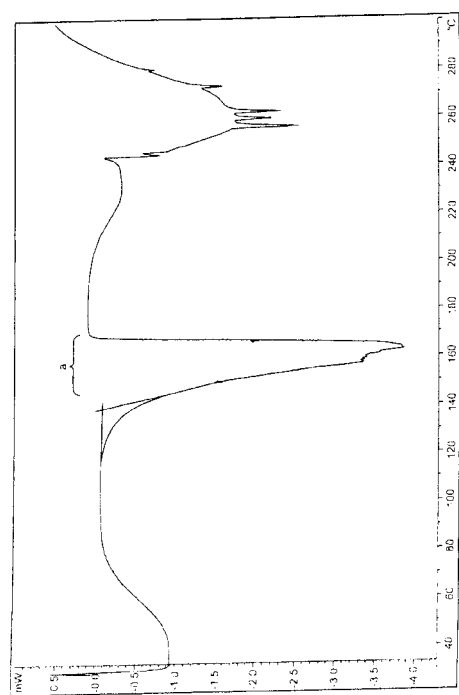


FIG. 21

【図 2 2】

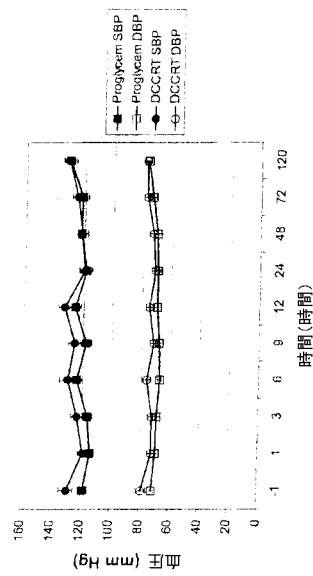


FIG. 22

【図 2 3】

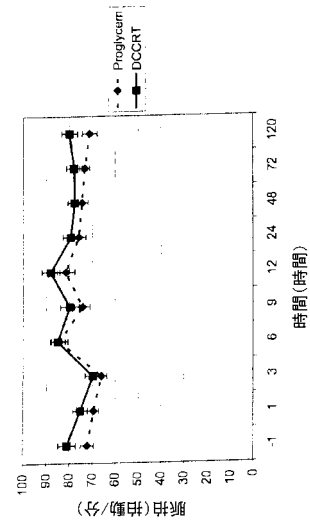


FIG. 23

【図 2 4】

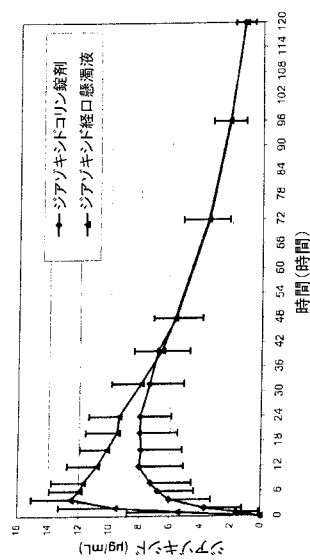


FIG. 24

【図 2 5】

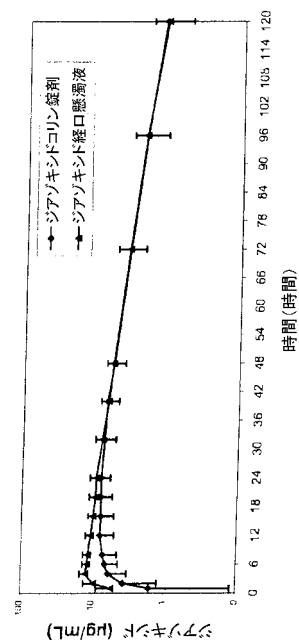


FIG. 25

【図 26】

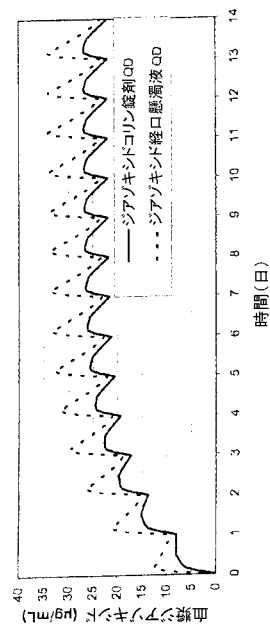


FIG. 26

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 08/68936															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/54 (2008.04) USPC - 514/223.2 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/223.2 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Electronic Databases Searched: USPTO WEST (PGPUB, EPAB, JPAB, USPT), Google Patent, Google Scholar. Search Terms Used: benzothiadiazine, thyroid, pancreatitis or metab\$, alkali metal, diazoxide choline, pharmac\$ salt, channel opener																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2006/026469 A2 (Cowan et al.) 09 March 2006 (09.03.2006)</td> <td>1-9, 12-14, 18, 20-28, 30-38, 40 and 42-75</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>entire document especially abstract; para [0021]-[0039]; [0074]; [0099]; [0140]; [0149]; [0224]; [0226]; [0256]-[0257]; [0274]; [0279]; [0398]</td> <td>15-17, 19, 39 and 41</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 6,140,343 A (DeNinno et al.) 31 October 2000 (31.10.2000) especially col 21, ln 23-33</td> <td>15-16</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 7,091,225 B2 (Sierra) 15 August 2006 ((15.08.2006) especially col 4, ln 06-15; col 7, ln 55-67</td> <td>17, 19, 39 and 41</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2006/026469 A2 (Cowan et al.) 09 March 2006 (09.03.2006)	1-9, 12-14, 18, 20-28, 30-38, 40 and 42-75	-	entire document especially abstract; para [0021]-[0039]; [0074]; [0099]; [0140]; [0149]; [0224]; [0226]; [0256]-[0257]; [0274]; [0279]; [0398]	15-17, 19, 39 and 41	Y	US 6,140,343 A (DeNinno et al.) 31 October 2000 (31.10.2000) especially col 21, ln 23-33	15-16	Y	US 7,091,225 B2 (Sierra) 15 August 2006 ((15.08.2006) especially col 4, ln 06-15; col 7, ln 55-67	17, 19, 39 and 41
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	WO 2006/026469 A2 (Cowan et al.) 09 March 2006 (09.03.2006)	1-9, 12-14, 18, 20-28, 30-38, 40 and 42-75															
-	entire document especially abstract; para [0021]-[0039]; [0074]; [0099]; [0140]; [0149]; [0224]; [0226]; [0256]-[0257]; [0274]; [0279]; [0398]	15-17, 19, 39 and 41															
Y	US 6,140,343 A (DeNinno et al.) 31 October 2000 (31.10.2000) especially col 21, ln 23-33	15-16															
Y	US 7,091,225 B2 (Sierra) 15 August 2006 ((15.08.2006) especially col 4, ln 06-15; col 7, ln 55-67	17, 19, 39 and 41															
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐																	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 24 September 2008 (24.08.2008)		Date of mailing of the international search report 30 SEP 2008															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/68936

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 10-11 and 29
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/216	(2006.01)	A 6 1 K	31/216	
A 6 1 K	31/455	(2006.01)	A 6 1 K	31/455	
A 6 1 K	31/4453	(2006.01)	A 6 1 K	31/4453	
A 6 1 K	31/4985	(2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/7034	(2006.01)	A 6 1 K	31/7034	
A 6 1 K	31/662	(2006.01)	A 6 1 K	31/662	
A 6 1 K	31/4035	(2006.01)	A 6 1 K	31/4035	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P	15/08	

(31)優先権主張番号 60/986,251

(32)優先日 平成19年11月7日(2007.11.7)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 デュークス, レイン

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27707, ダーハム, ダブリュ. フォレストヒルズブルーバール 1062

F ターム(参考) 4C036 AD05 AD13 AD16 AD25 AD30

4C076 AA38 AA94 BB01 DD28A DD41C EE32M

4C084 AA02 AA03 AA17 AA20 MA02 MA17 MA22 MA23 MA34 MA35

MA37 MA52 MA59 MA63 MA66 NA05 NA12 ZA661 ZA701 ZA751

ZA851 ZC202 ZC211 ZC331 ZC351 ZC352 ZC412 ZC422

4C086 AA01 AA02 BC10 BC19 BC21 BC82 BC89 CB05 DA34 EA08

GA08 GA10 MA01 MA02 MA04 MA17 MA23 MA35 MA37 MA52

MA56 MA58 MA59 MA63 MA66 NA05 ZA42 ZA66 ZA70 ZA75

ZA81 ZC20 ZC21 ZC33 ZC35 ZC41 ZC42

4C206 AA01 AA02 DB25 DB43 MA02 MA04 MA14 ZC20 ZC33