



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110693868 A

(43)申请公布日 2020.01.17

(21)申请号 201910957458.9	A61K 31/381(2006.01)
(22)申请日 2012.07.11	A61K 31/341(2006.01)
(30)优先权数据	A61K 31/4196(2006.01)
PCT/US2012/020548 2012.01.06 US	A61K 31/53(2006.01)
13/345135 2012.01.06 US	A61P 3/00(2006.01)
61/649171 2012.05.18 US	A61P 3/10(2006.01)
(62)分案原申请数据	A61P 3/04(2006.01)
201280070968.0 2012.07.11	A61P 3/06(2006.01)
(71)申请人 埃尔舍利克斯治疗公司	A61P 5/50(2006.01)
地址 美国加利福尼亚州	A61P 19/08(2006.01)
(72)发明人 A.D.贝伦 M.S.芬曼 N.R.A.比利	A61P 21/00(2006.01)
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公	A61P 15/00(2006.01)
司 72001	A61P 1/16(2006.01)
代理人 王媛媛 林毅斌	A61P 1/00(2006.01)
(51)Int.Cl.	A61P 1/04(2006.01)
A61K 31/155(2006.01)	A61P 25/02(2006.01)
A61K 31/36(2006.01)	A61P 25/24(2006.01)
A61K 31/40(2006.01)	A61P 25/22(2006.01)
	A61P 25/18(2006.01)

权利要求书39页 说明书187页 附图11页

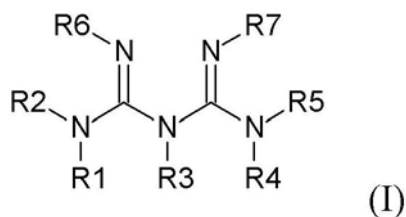
(54)发明名称

双胍组合物和治疗代谢性病症的方法

(57)摘要

双胍组合物和治疗代谢性病症的方法。本文提供了用于通过施用包含双胍或相关杂环化合物例如二甲双胍的组合物来治疗包括糖尿病、肥胖症的某些病状和其它代谢性疾病、病症或病状的方法。本文还提供了双胍或相关杂环化合物组合物以及用于制备它们以用于在本发明的方法中使用的方法。本文还提供了包含二甲双胍及其盐的组合物以及使用方法。

1. 一种包含具有结构式I的双胍或相关杂环化合物的组合物，



其中：

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆以及R₇独立地选自：

H、OH；

O-R_x，其中R_x是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯；

任选取代的烷基；环烷基；烷基环烷基；杂环烷基；烷基杂环烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；

任选取代的芳基；任选取代的烷基芳基；任选取代的杂芳基；任选取代的烷基杂芳基；以及

或者R₆和R₇可以连接在一起形成一个键，从而一起形成包含它们所连接的氮原子的环；

或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环；

或者R₄和R₅可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环：氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基。

其中所述组合物适用于减小所述化合物的平均生物利用度、向受试者的肠的一个或多个区域释放治疗有效量的所述化合物或者其组合。

2. 根据权利要求1所述的组合物，其中

R₂、R₃、R₄、R₅、R₆以及R₇独立地选自H、甲基、乙基、丙基或异丙基；以及

R₁选自：

H；

任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烷基；

任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烯基；

任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链炔基；

C₃至C₇环烷基、C₂至C₆杂环烷基，其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子；

C₄至C₁₂烷基环烷基；

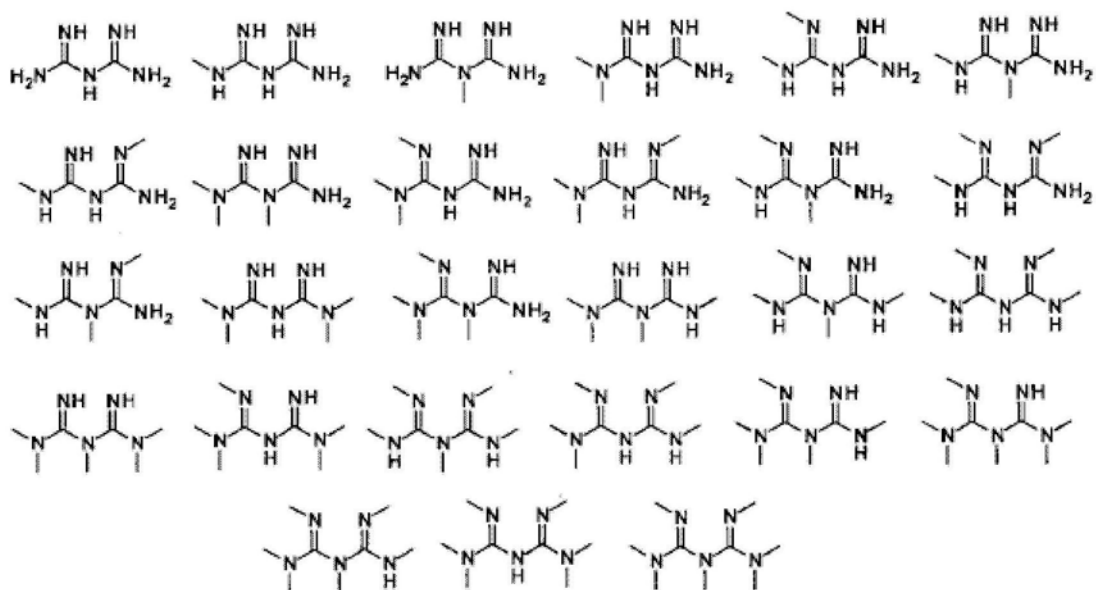
C₃至C₁₁烷基杂环烷基，其中杂环包含选自O、S、或N的一个或两个杂原子并且其中N存在于杂环中，氮原子可以为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式；

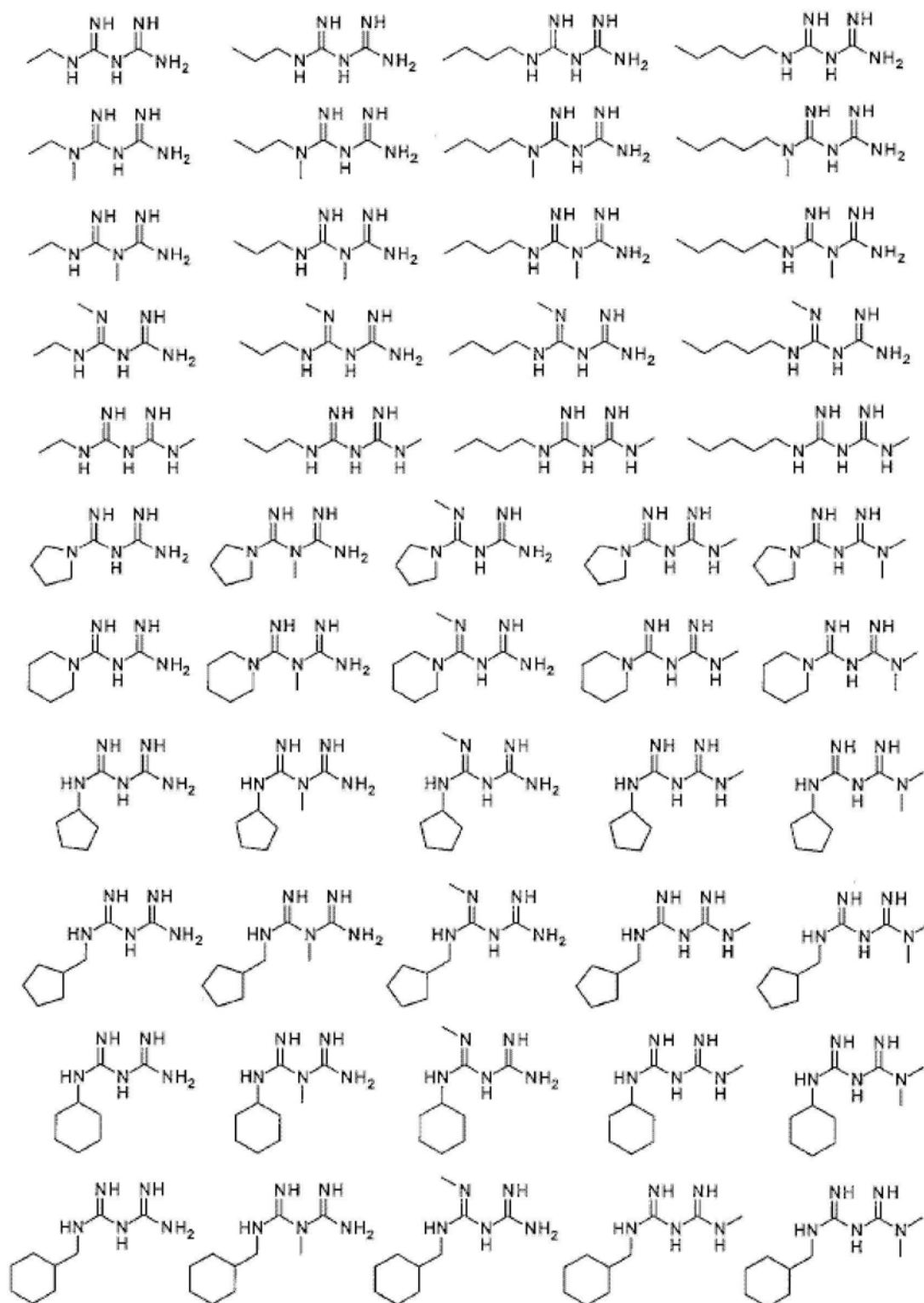
苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基；

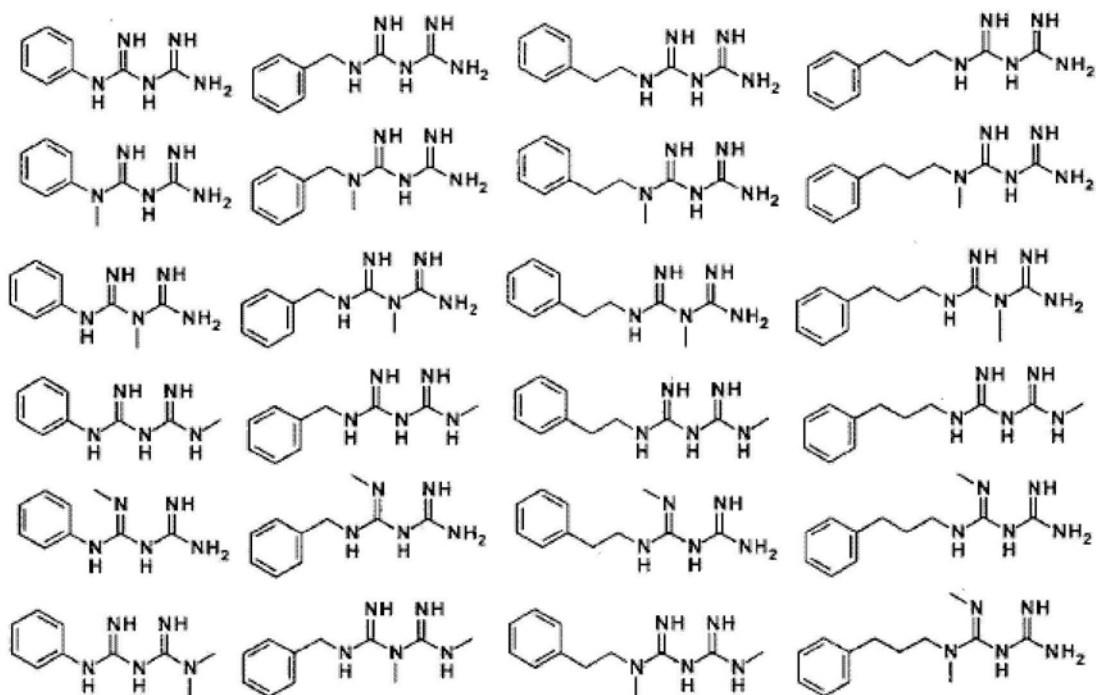
烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基；

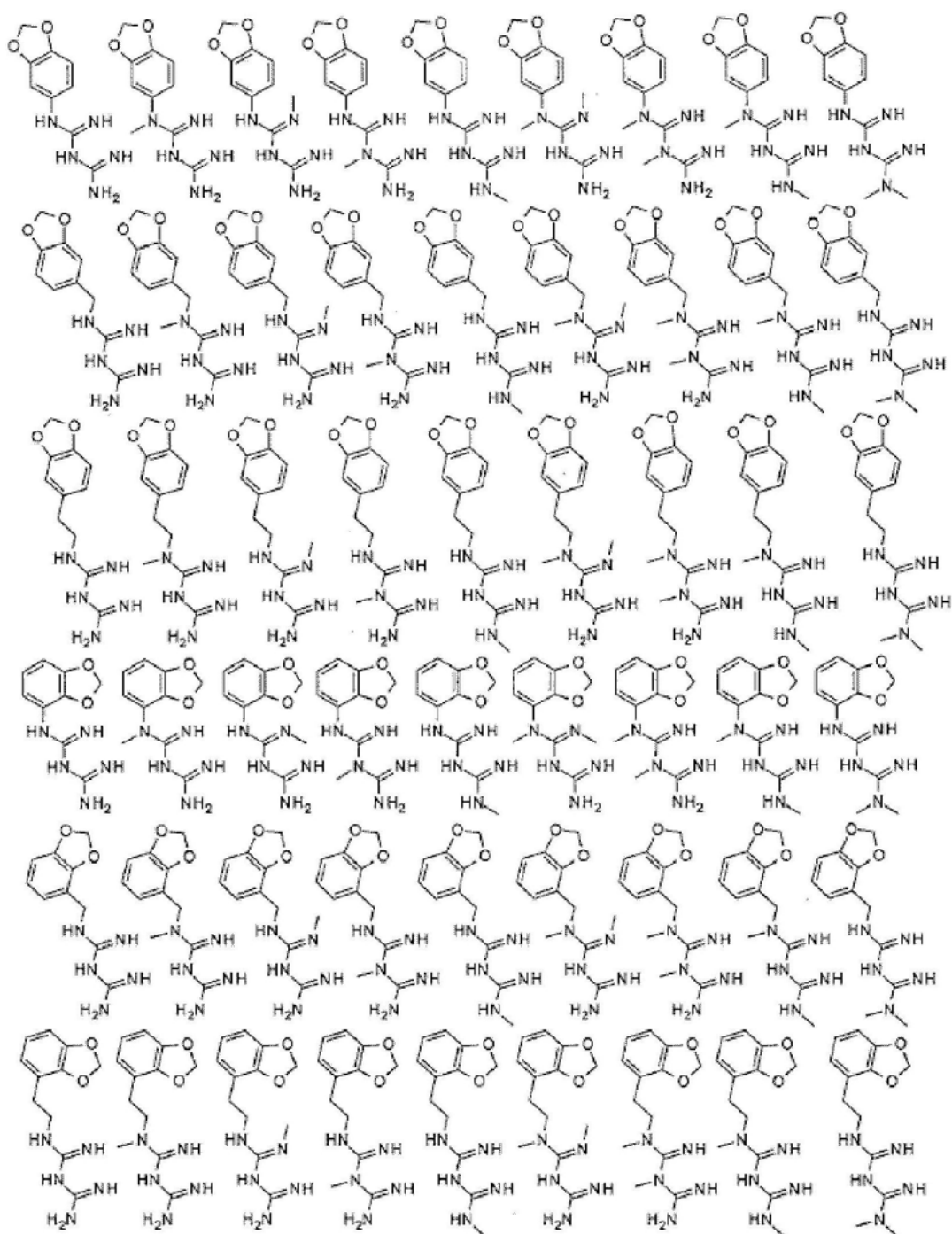
吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基，所有这些都是任选取代的。

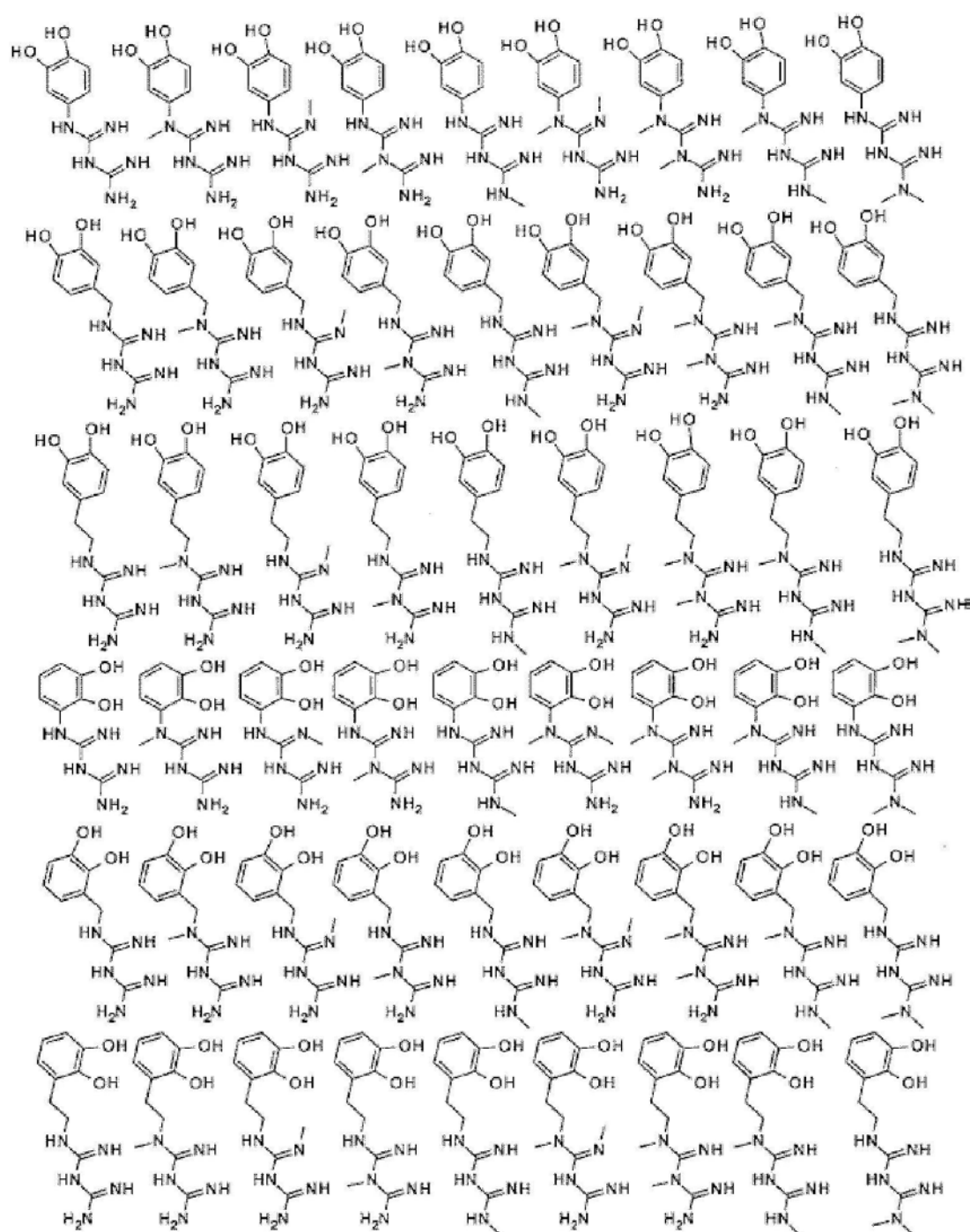
3. 根据权利要求1所述的组合物，其中具有式I的所述化合物选自以下结构：

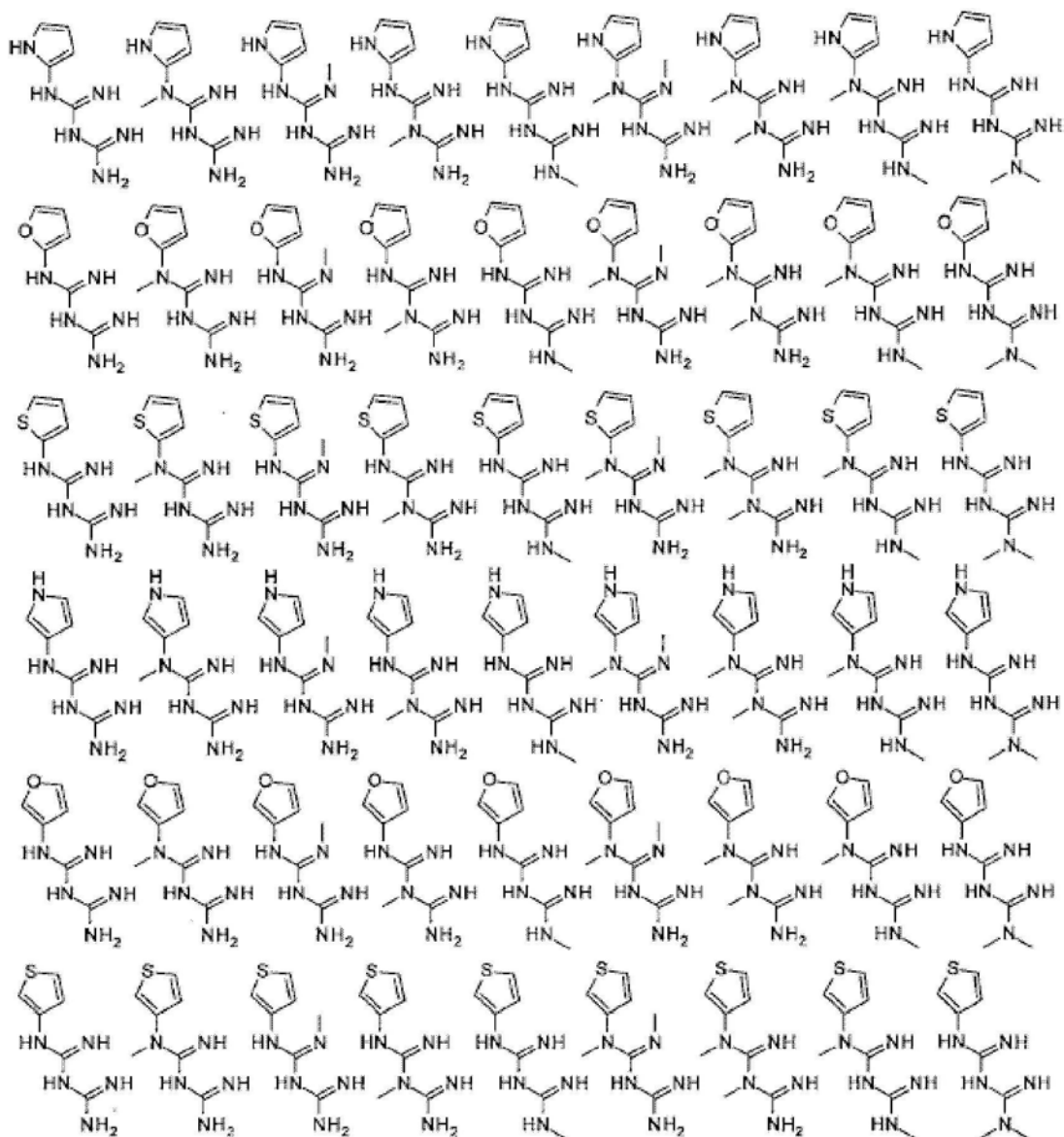


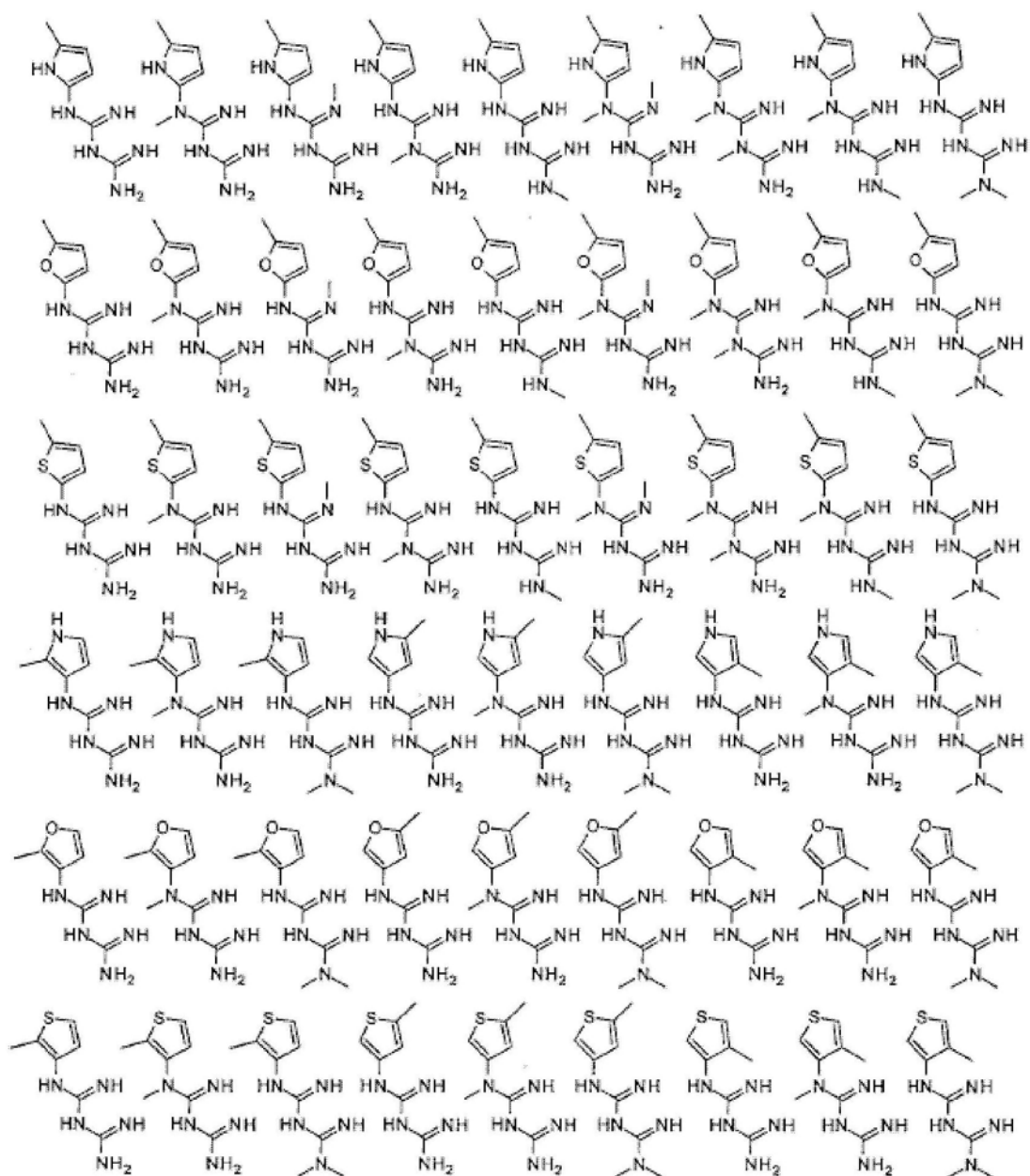


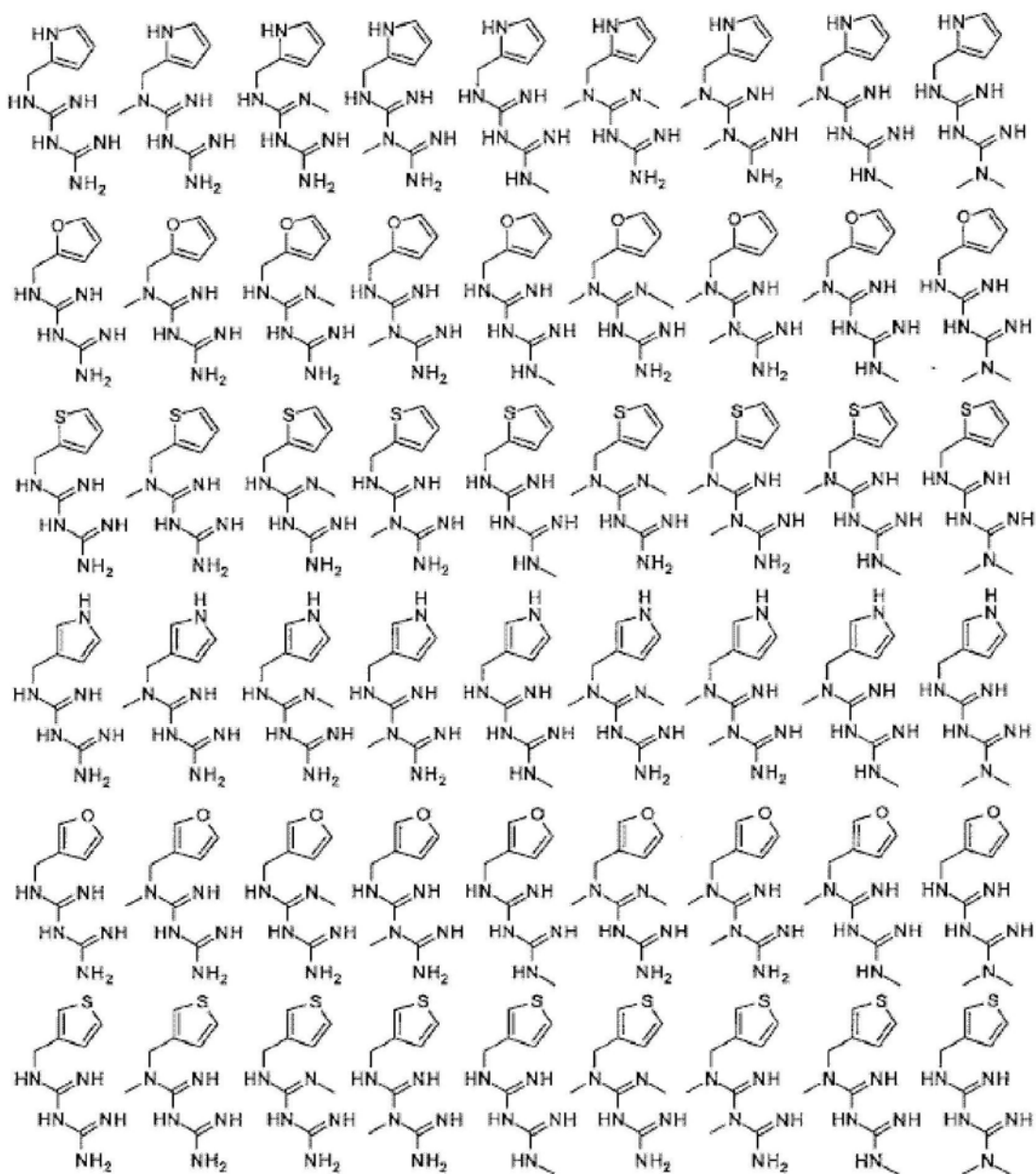


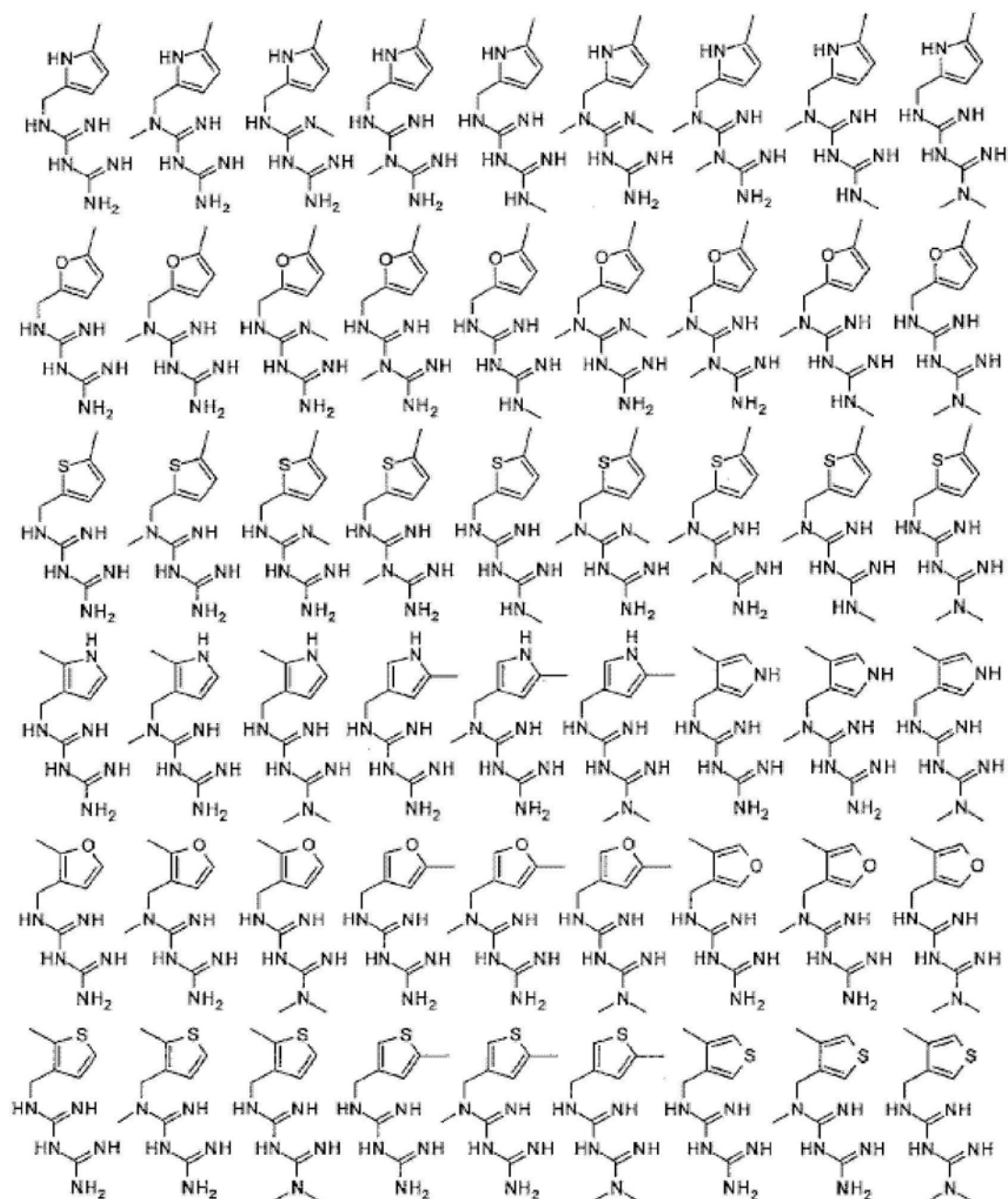


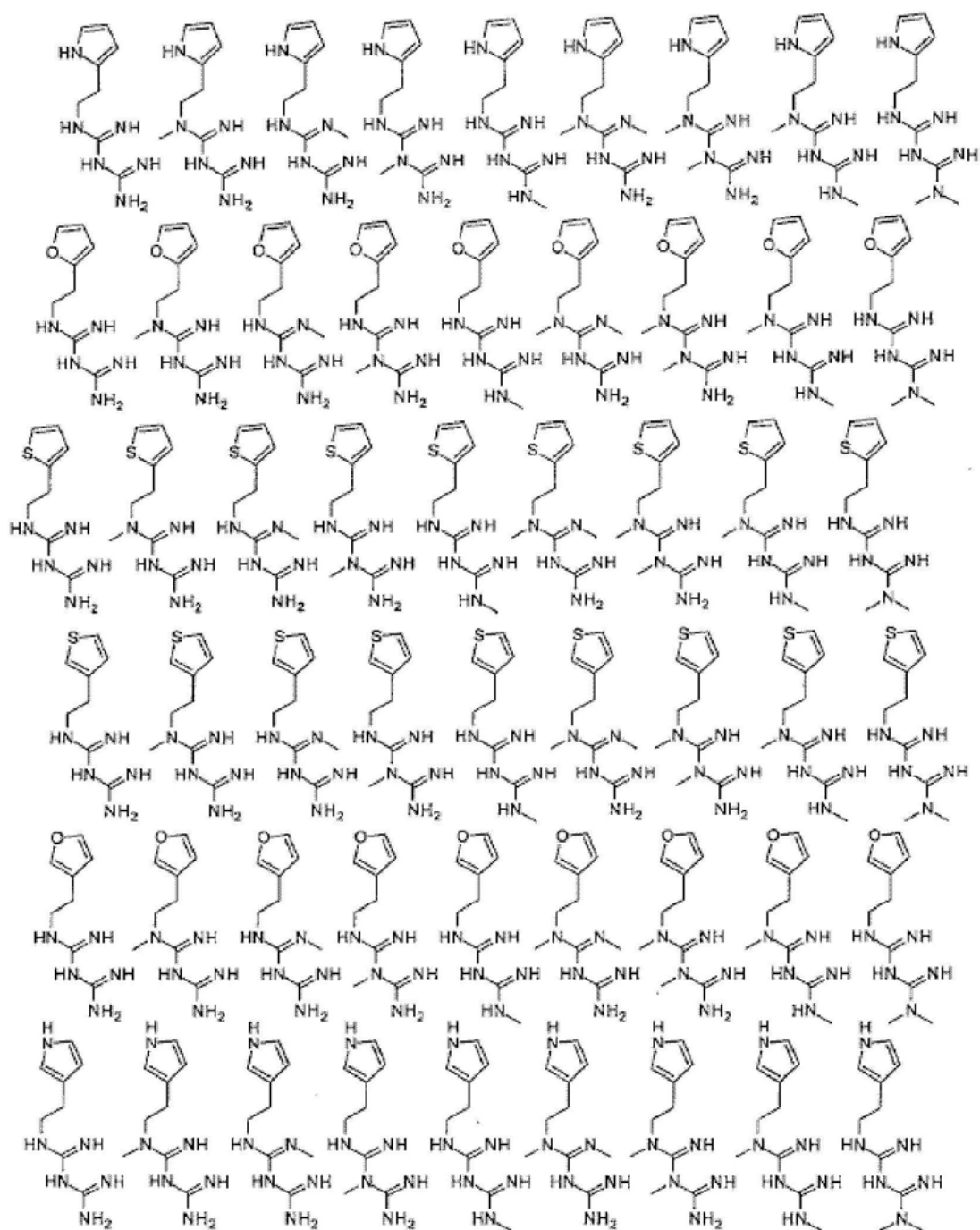


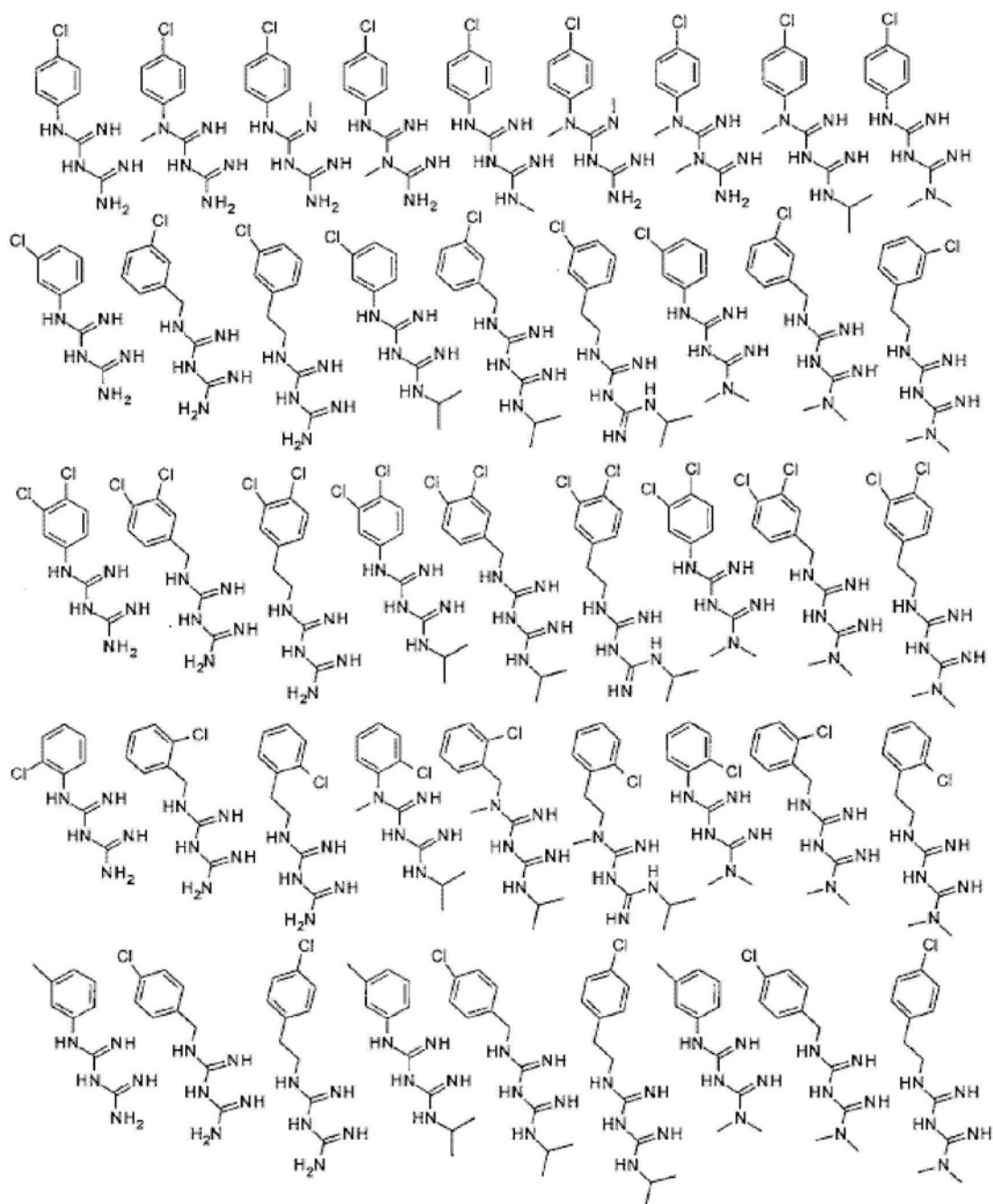


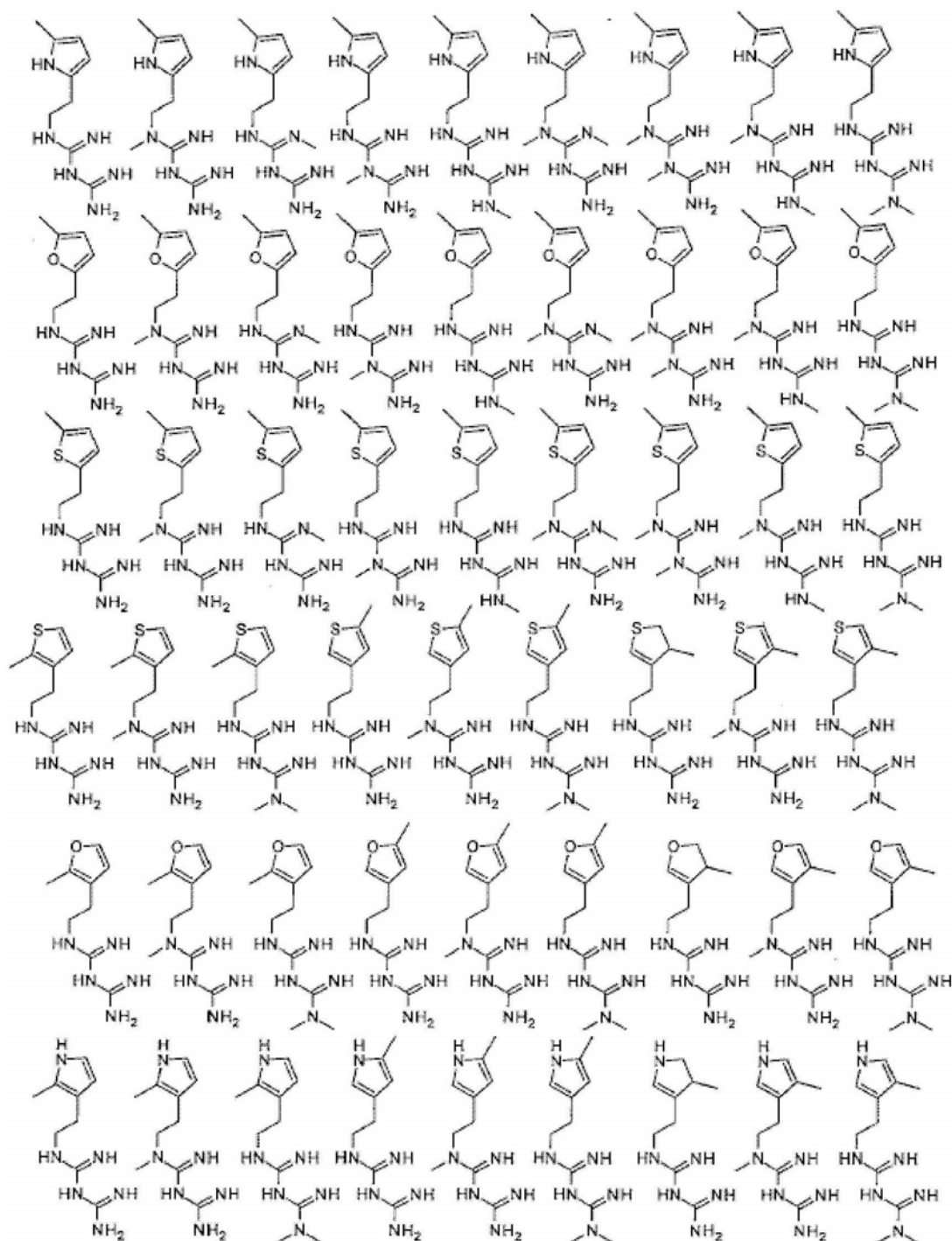




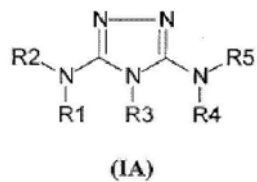








4. 一种包含具有结构式IA的双胍或相关杂环化合物的组合物，



其中：

R₁、R₂、R₃、R₄以及R₅独立地选自：

H、OH;

O-R_x, 其中R_x是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯;

任选取代的烷基; 环烷基; 烷基环烷基; 杂环烷基; 烷基杂环烷基; 任选取代的烯基; 任选取代的炔基;

任选取代的芳基; 任选取代的烷基芳基; 任选取代的杂芳基; 任选取代的烷基杂芳基; 以及

或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环;

或者R₄和R₅可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环: 氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基;

其中所述组合物适用于减小所述化合物的平均生物利用度、向受试者的肠的一个或多个区域释放治疗有效量的所述化合物或者其组合。

5. 根据权利要求4所述的组合物, 其中:

R₂、R₃、R₄以及R₅独立地选自H、甲基、乙基、丙基或异丙基; 以及

R₁选自:

H;

任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烷基;

任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烯基;

任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链炔基;

C₃至C₇环烷基、C₂至C₆杂环烷基, 其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子;

C₄至C₁₂烷基环烷基;

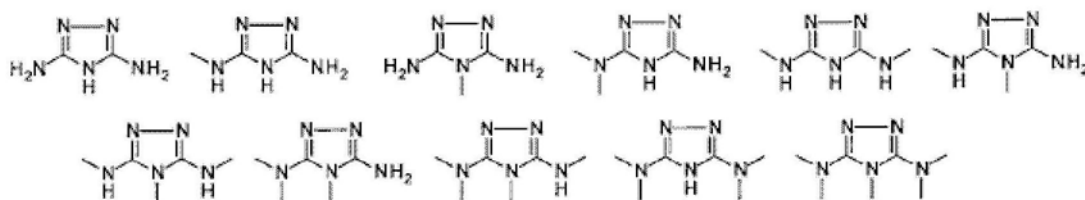
C₃至C₁₁烷基杂环烷基, 其中杂环包含选自O、S、或N的一个或两个杂原子并且其中N存在于杂环中, 氮原子可以为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式;

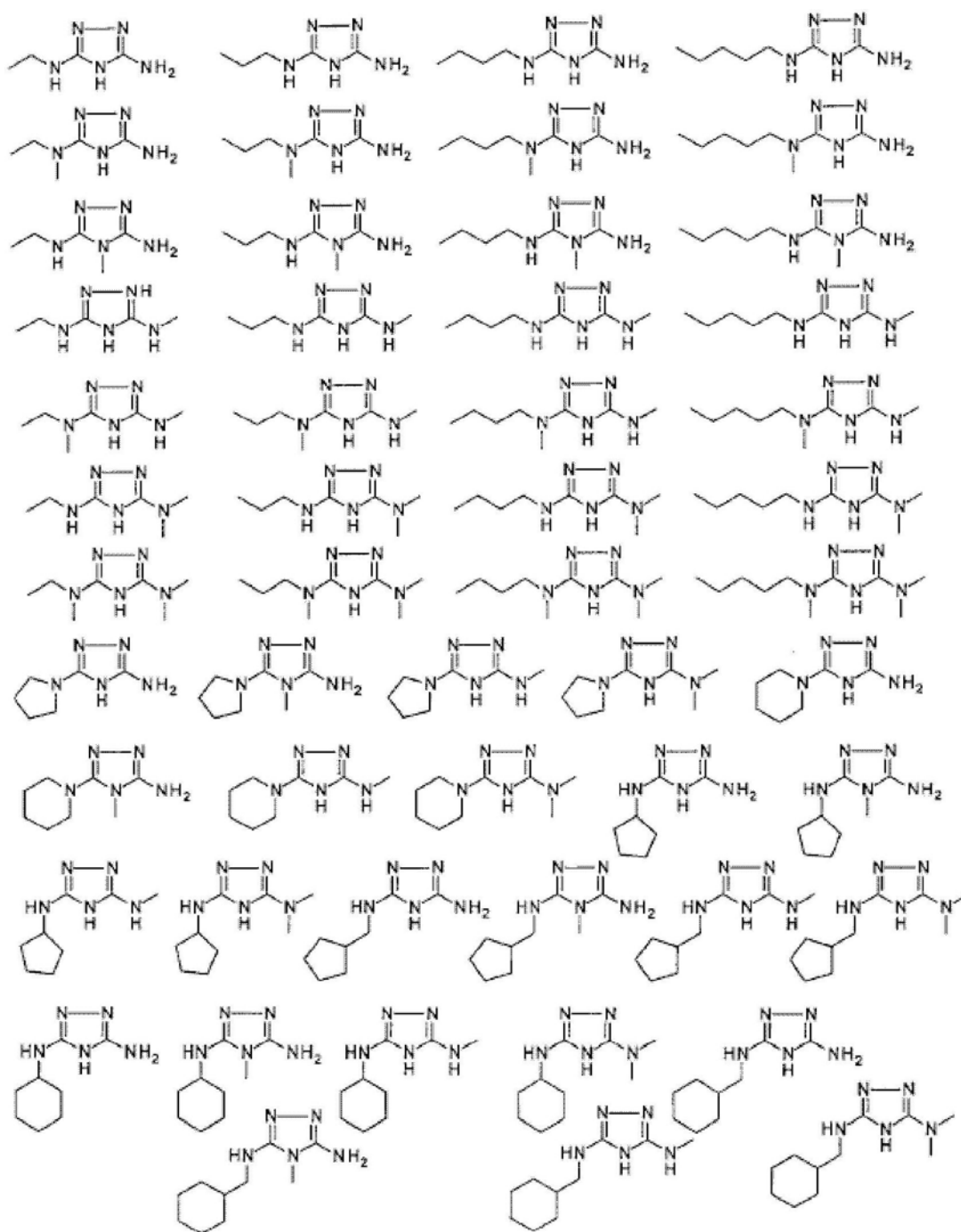
苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基;

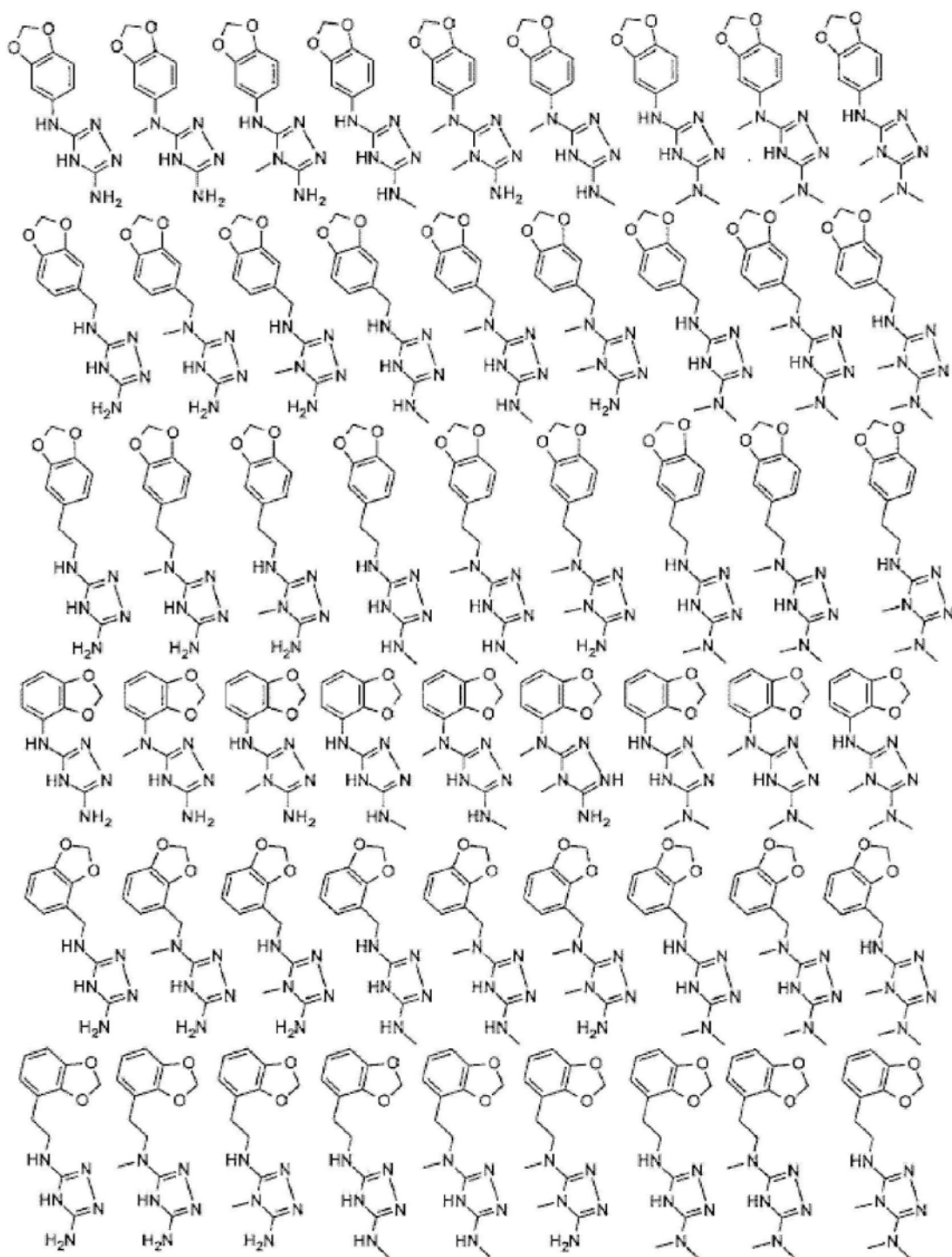
烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基;

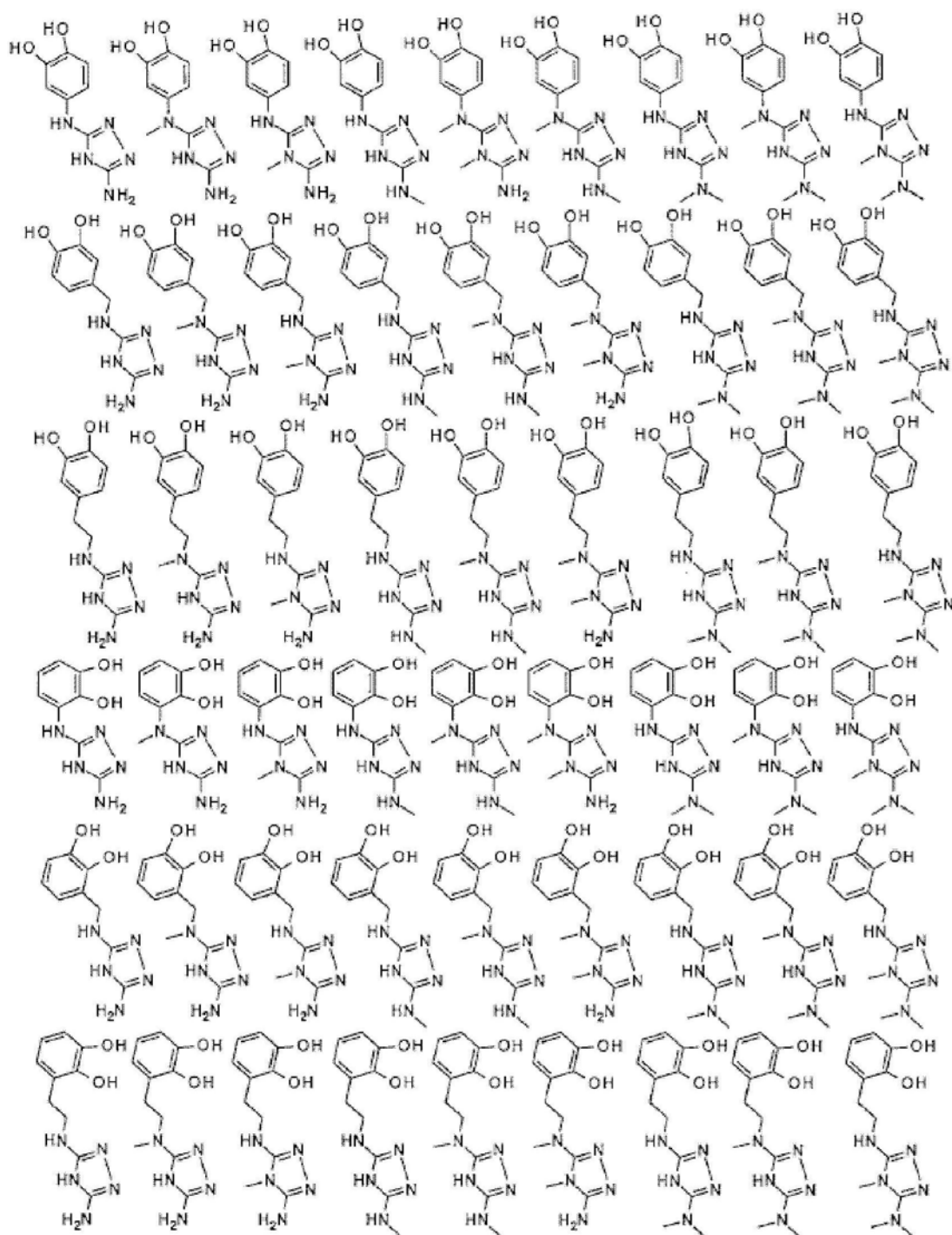
吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基, 所有这些都是任选取代的。

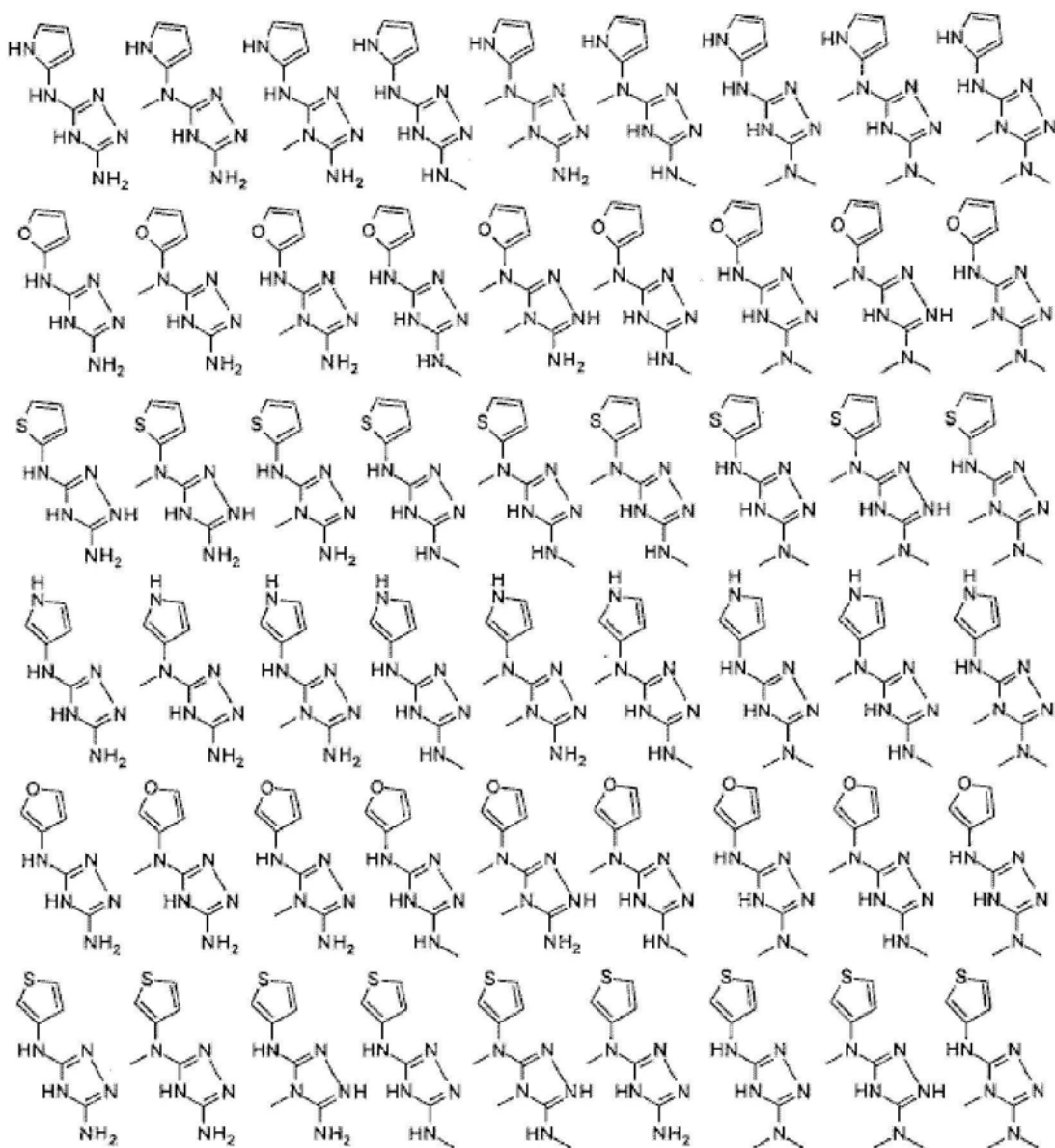
6. 根据权利要求4所述的组合物, 其中具有式IA的所述化合物选自以下结构:

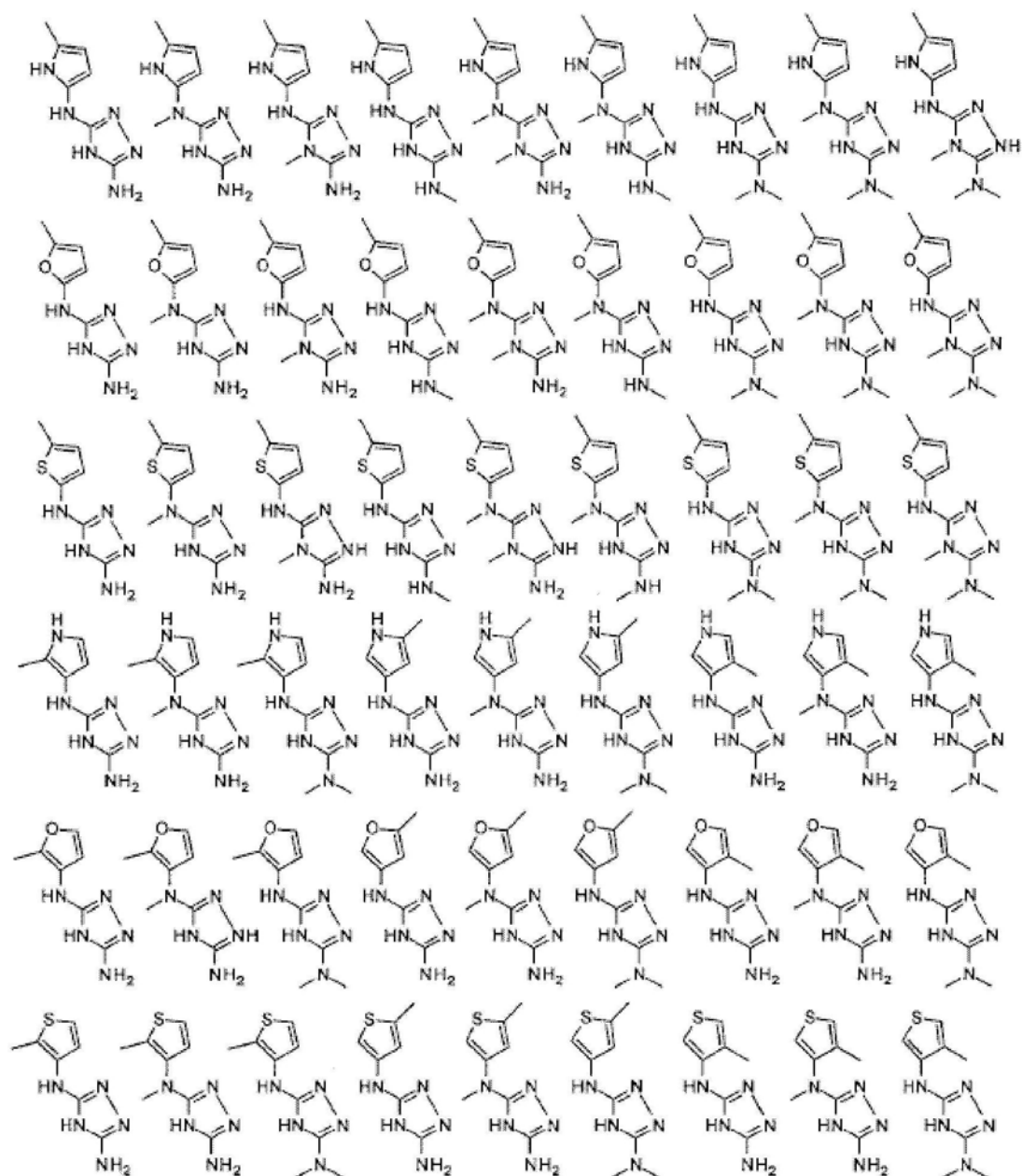


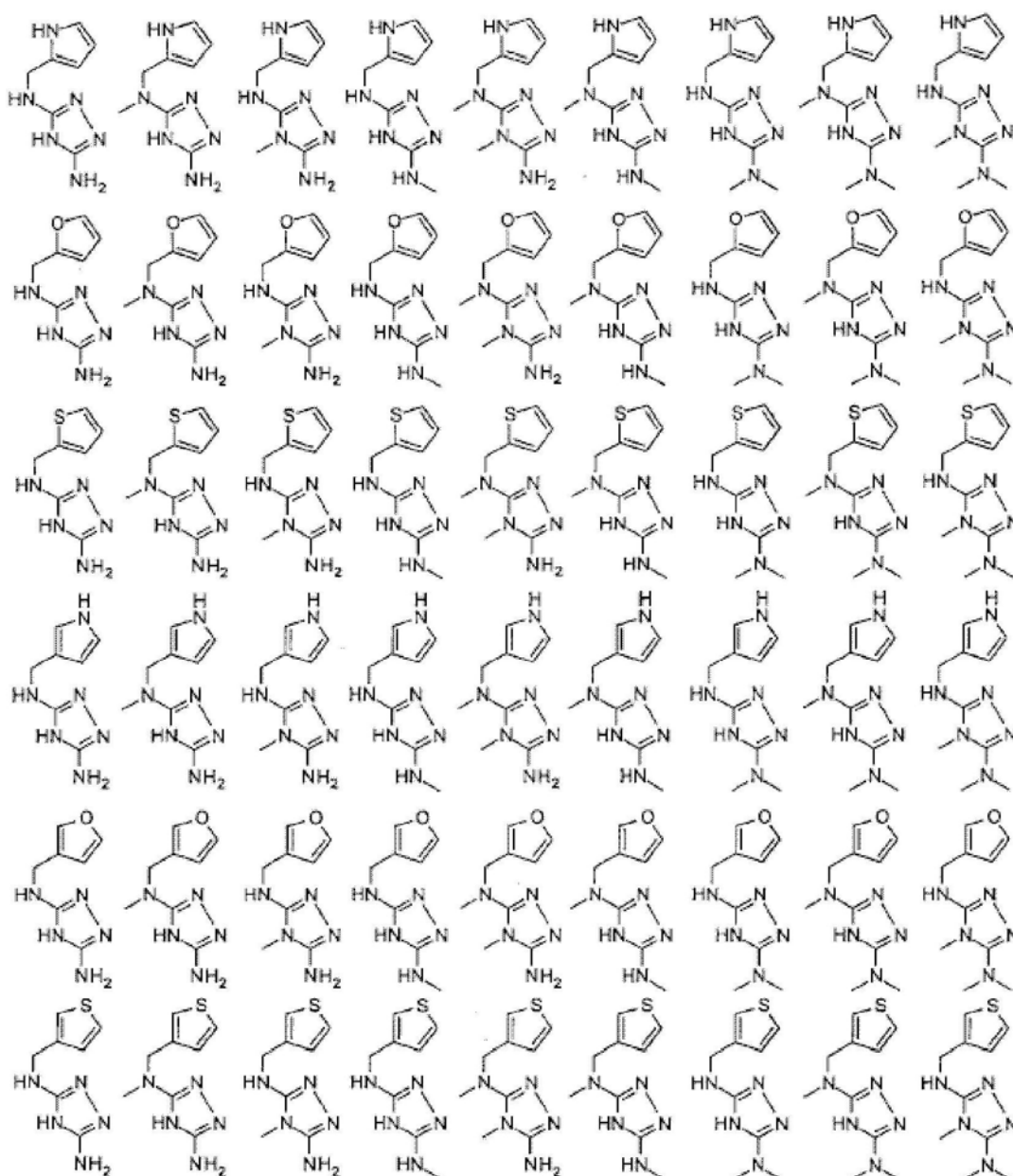


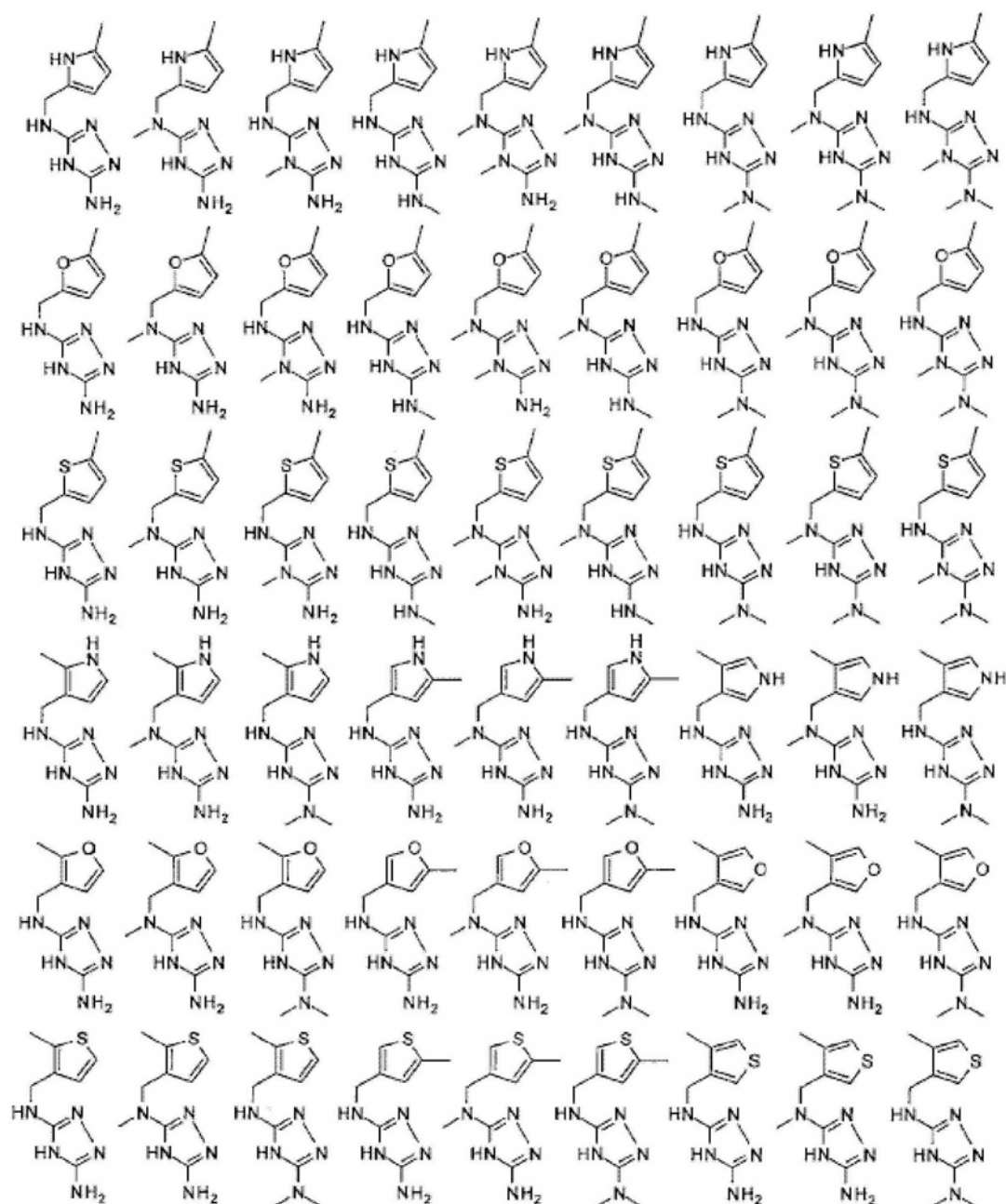


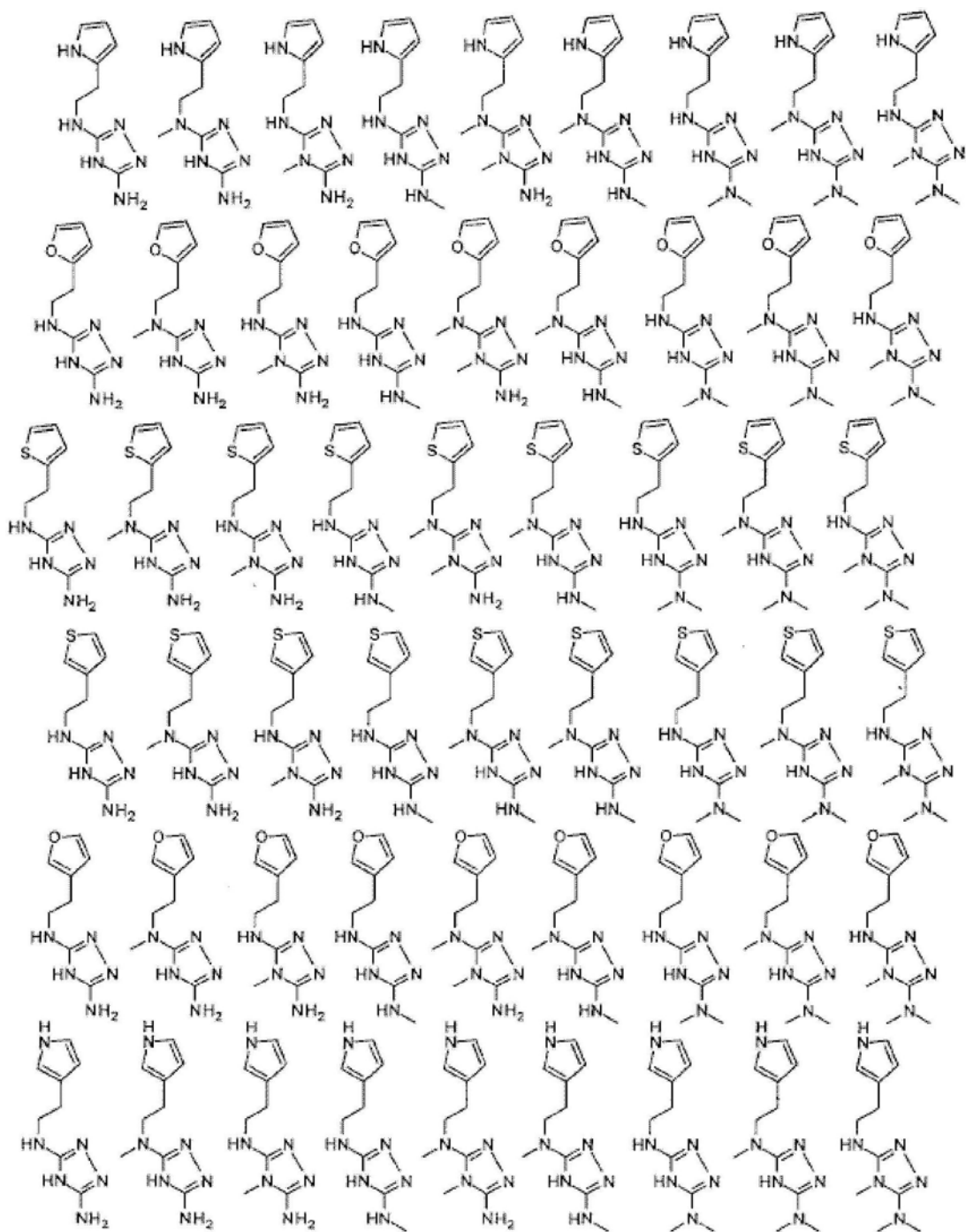


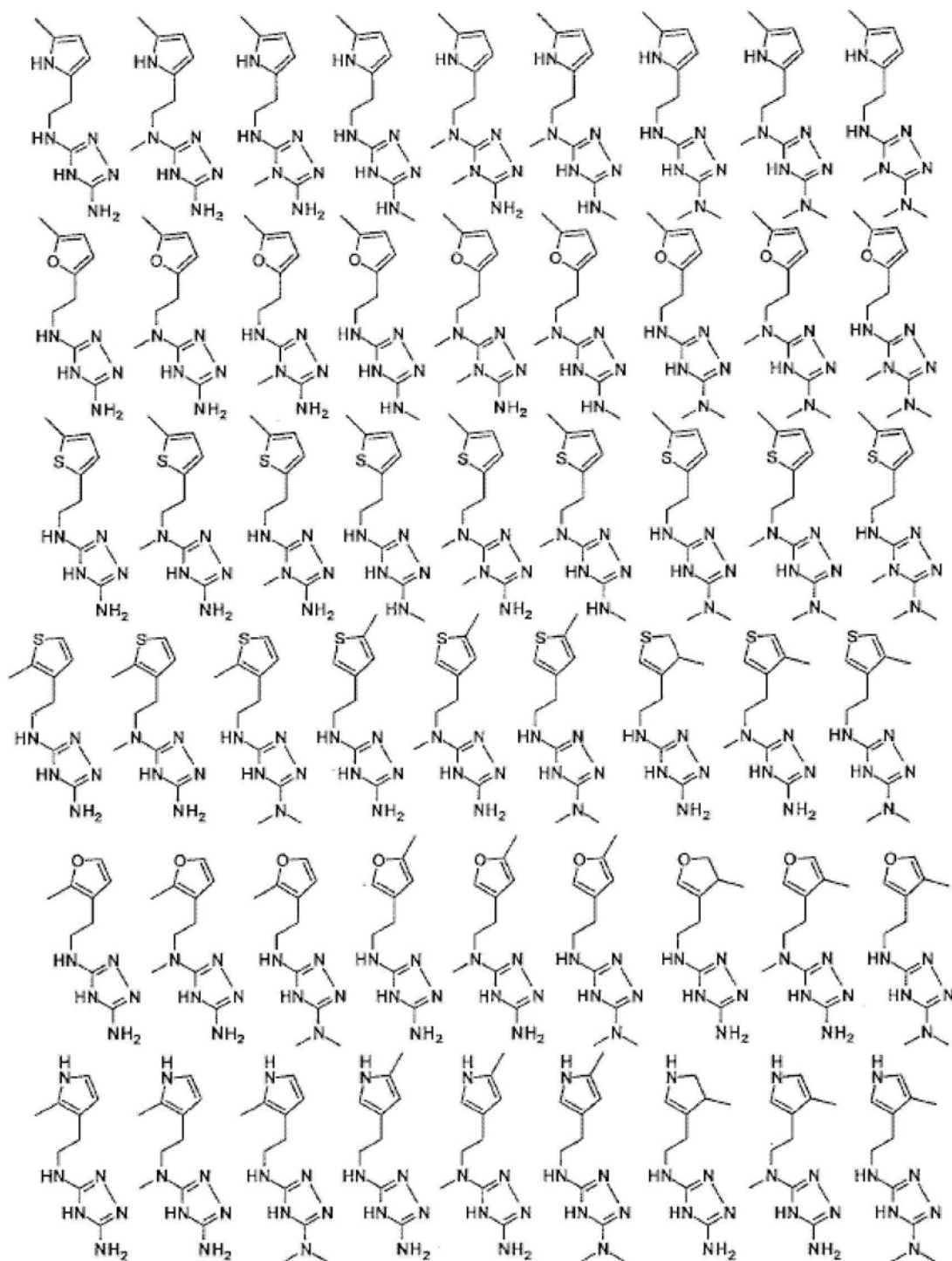


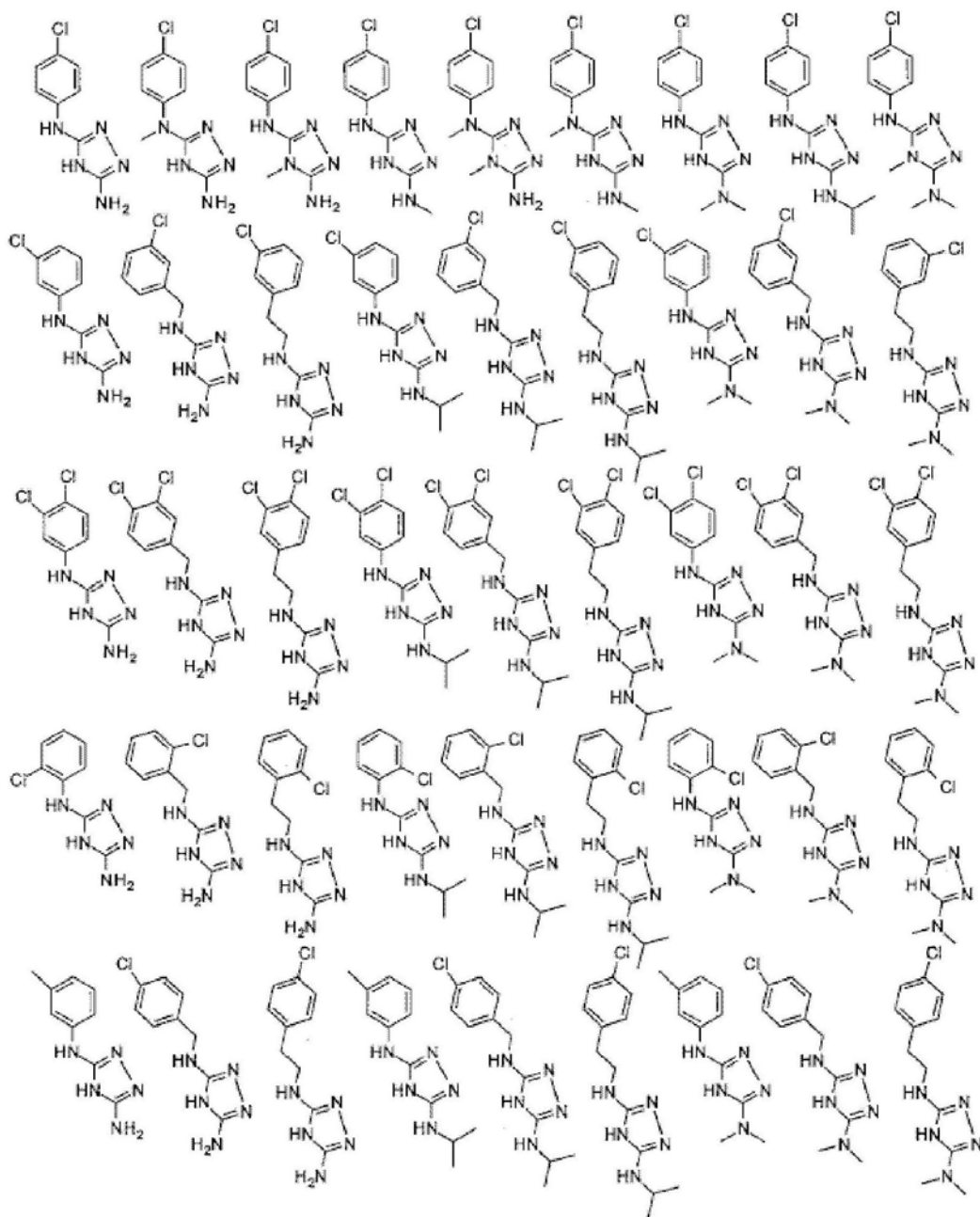




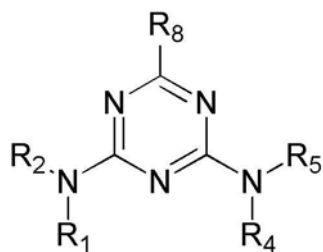








7. 一种包含具有结构式II的双胍或相关杂环化合物的组合物，



II

其中：

R₁、R₂、R₄、以及R₅独立地选自：

H、OH；

O-R_x, 其中R_x是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯;

任选取代的烷基;环烷基;烷基环烷基;杂环烷基;烷基杂环烷基;任选取代的烯基;任选取代的炔基;

任选取代的芳基;任选取代的烷基芳基;任选取代的杂芳基;任选取代的烷基杂芳基;以及

或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环;

或者R₄和R₅可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环:氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基;

R₈选自:

H;任选取代的炔基;环烷基;烷基环烷基;杂环烷基;烷基杂环烷基;任选取代的芳基;任选取代烷基芳基(例如,烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基);任选取代的杂芳基;任选取代的烷基杂芳基;以及-NR_aR_b

其中R_a和R_b独立地选自:

H;任选取代的烷基;任选取代的烯基;任选取代的炔基;环烷基;烷基环烷基;杂环烷基;烷基杂环烷基;任选取代的芳基、任选取代的烷基芳基、任选取代的杂芳基、以及任选取代的烷基杂芳基;

其中所述组合物适用于减小所述化合物的平均生物利用度、向受试者的肠的一个或多个区域释放治疗有效量的所述化合物或者其组合。

8. 根据权利要求7所述的组合物, 其中:

R₂、R₃以及R₄独立地选自H、甲基、乙基、丙基或异丙基;

R₅选自H、CH₃、低级烷基、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、NH-烷基、N(烷基)₂; 以及

R₁选自:

H;

任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烷基;

任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烯基;

任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链炔基;

C₃至C₇环烷基、C₂至C₆杂环烷基, 其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子;

C₄至C₁₂烷基环烷基;

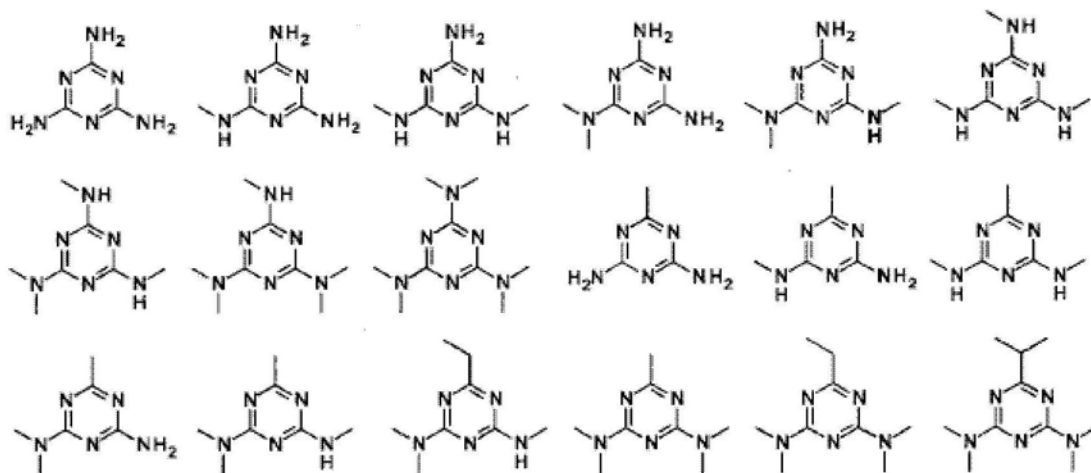
C₃至C₁₁烷基杂环烷基, 其中杂环包含选自O、S、或N的一个或两个杂原子并且其中N存在于杂环中, 氮原子可以为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式;

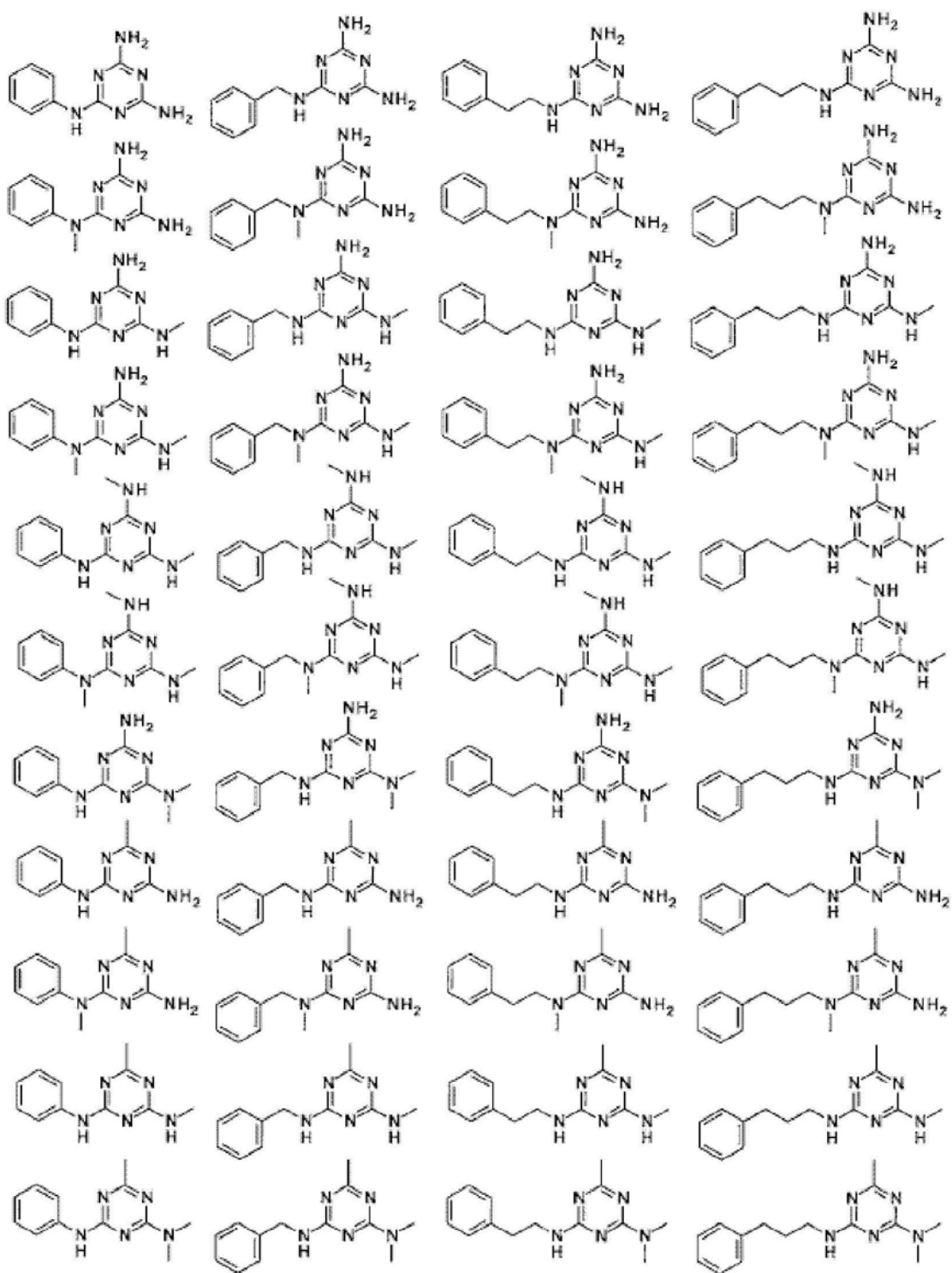
苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基;

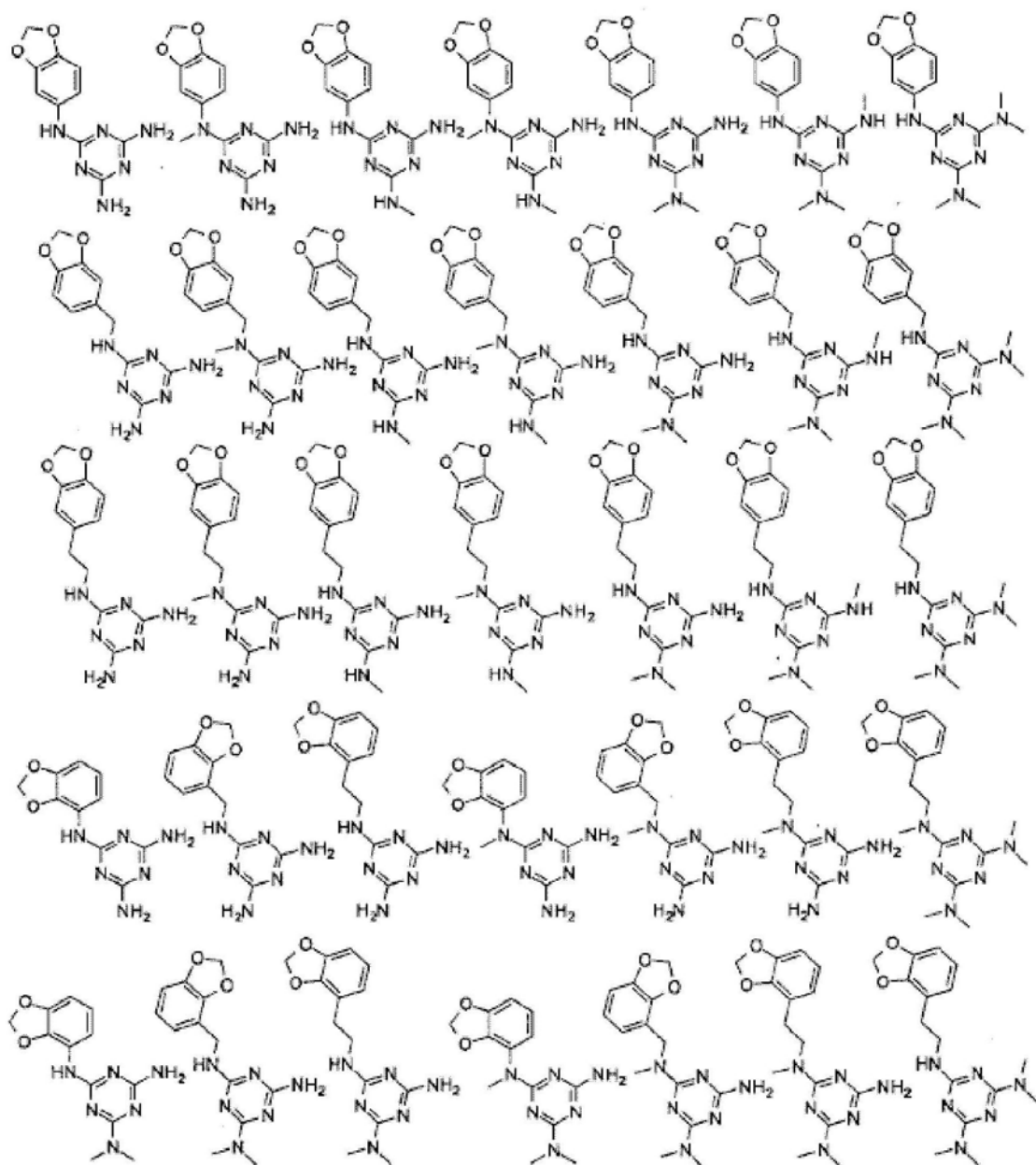
烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基;

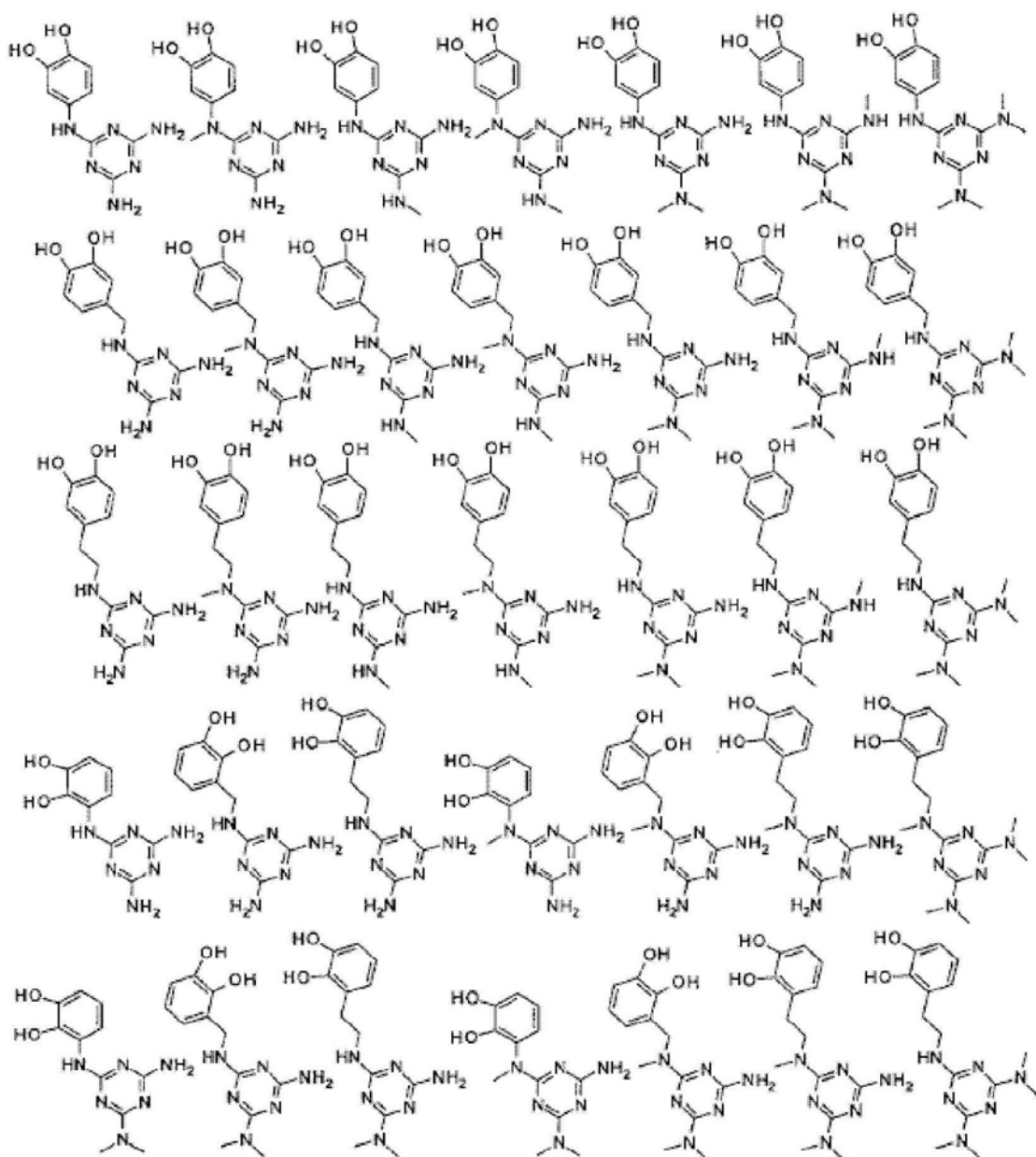
吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基, 所有这些都是任选取代的。

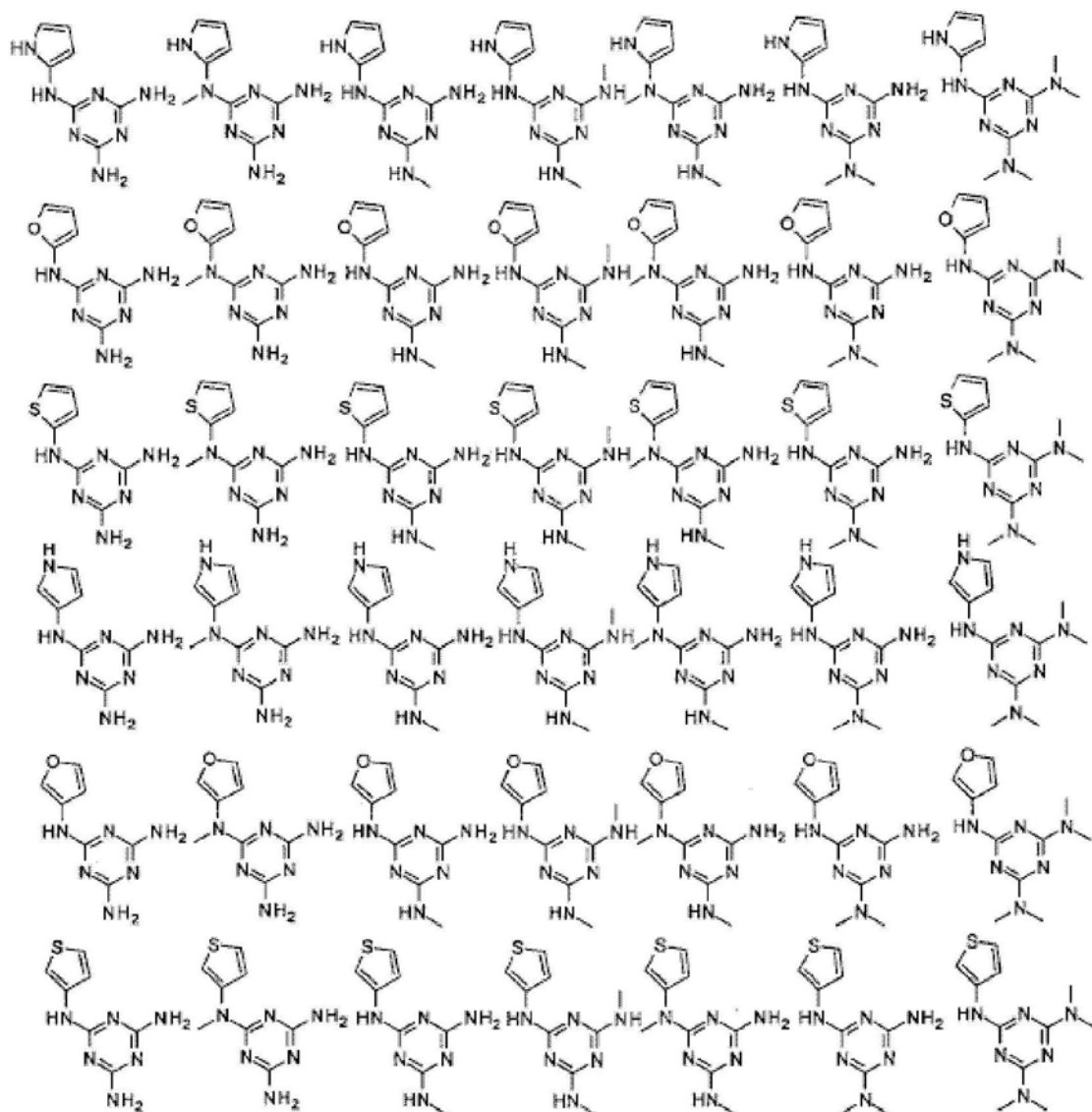
9. 根据权利要求7所述的组合物, 其中具有式II的所述化合物选自以下结构:

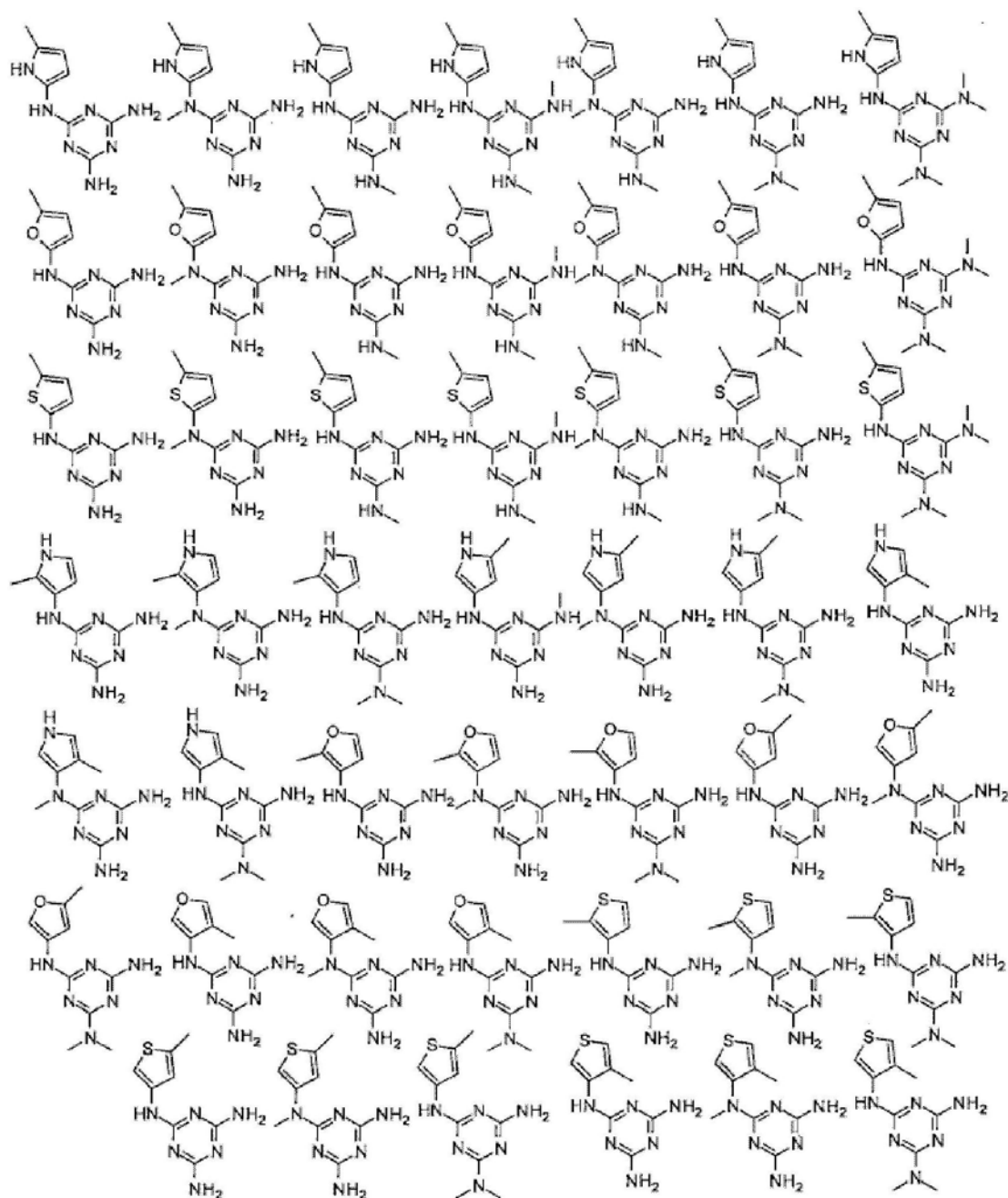


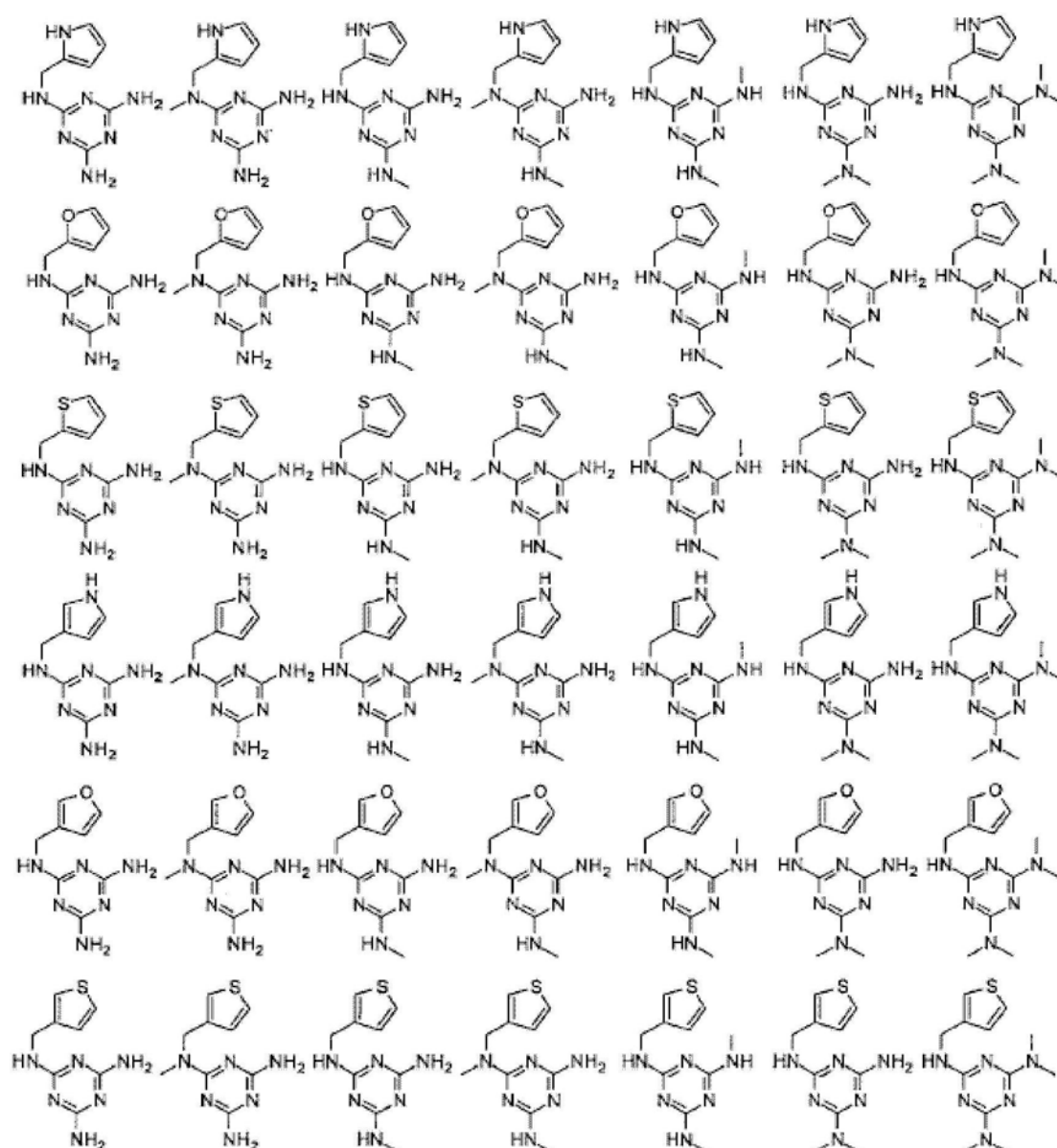


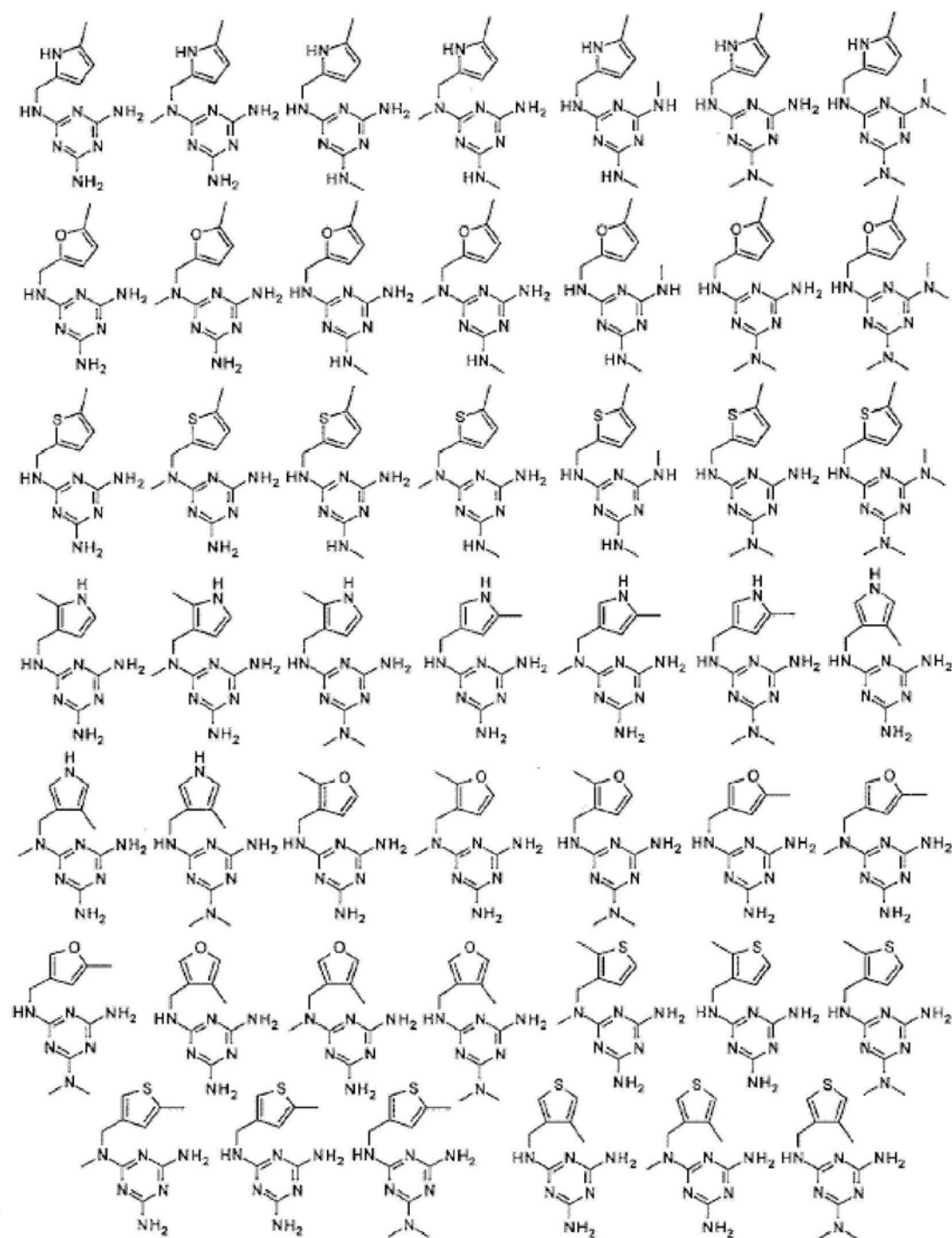


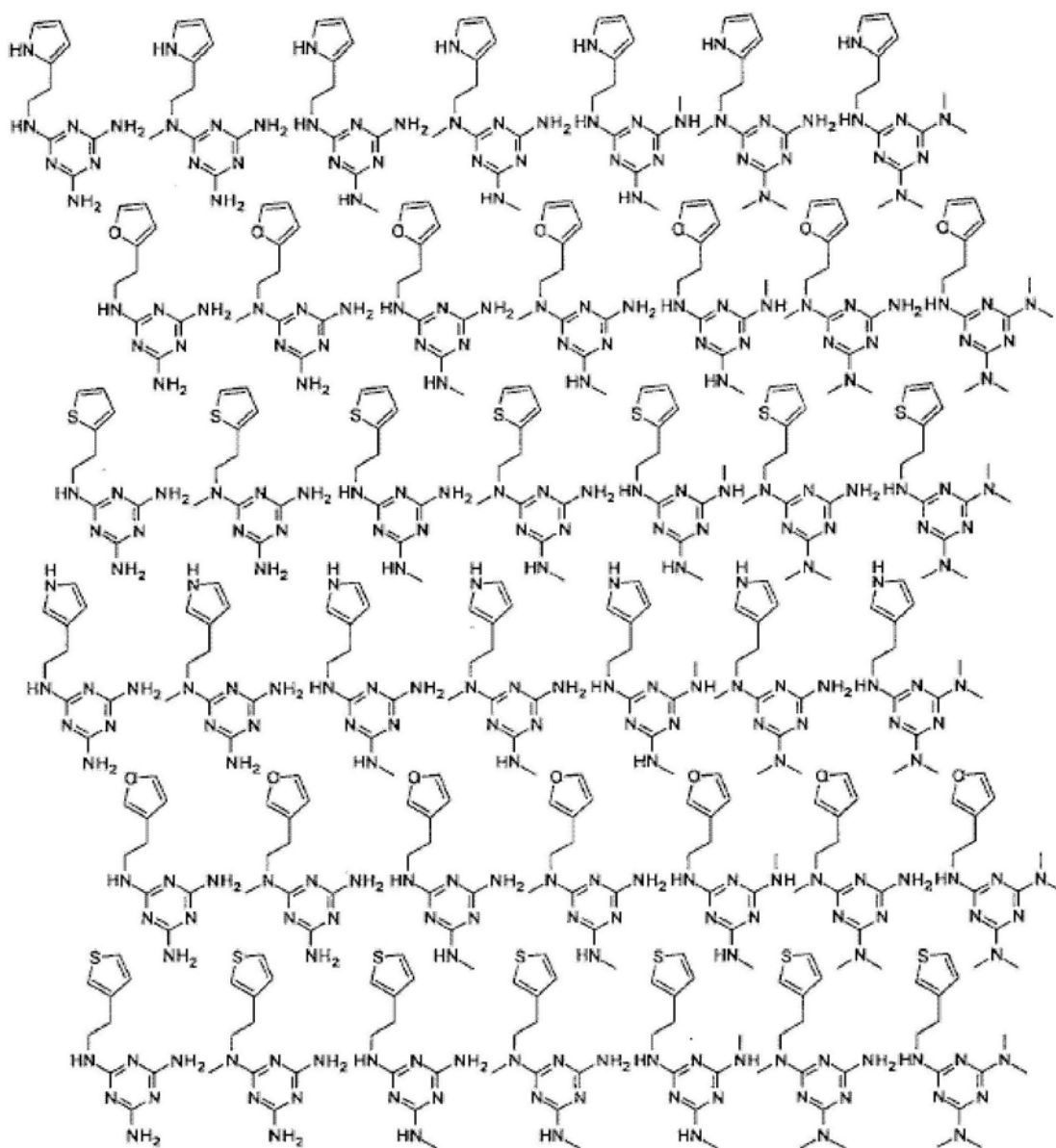


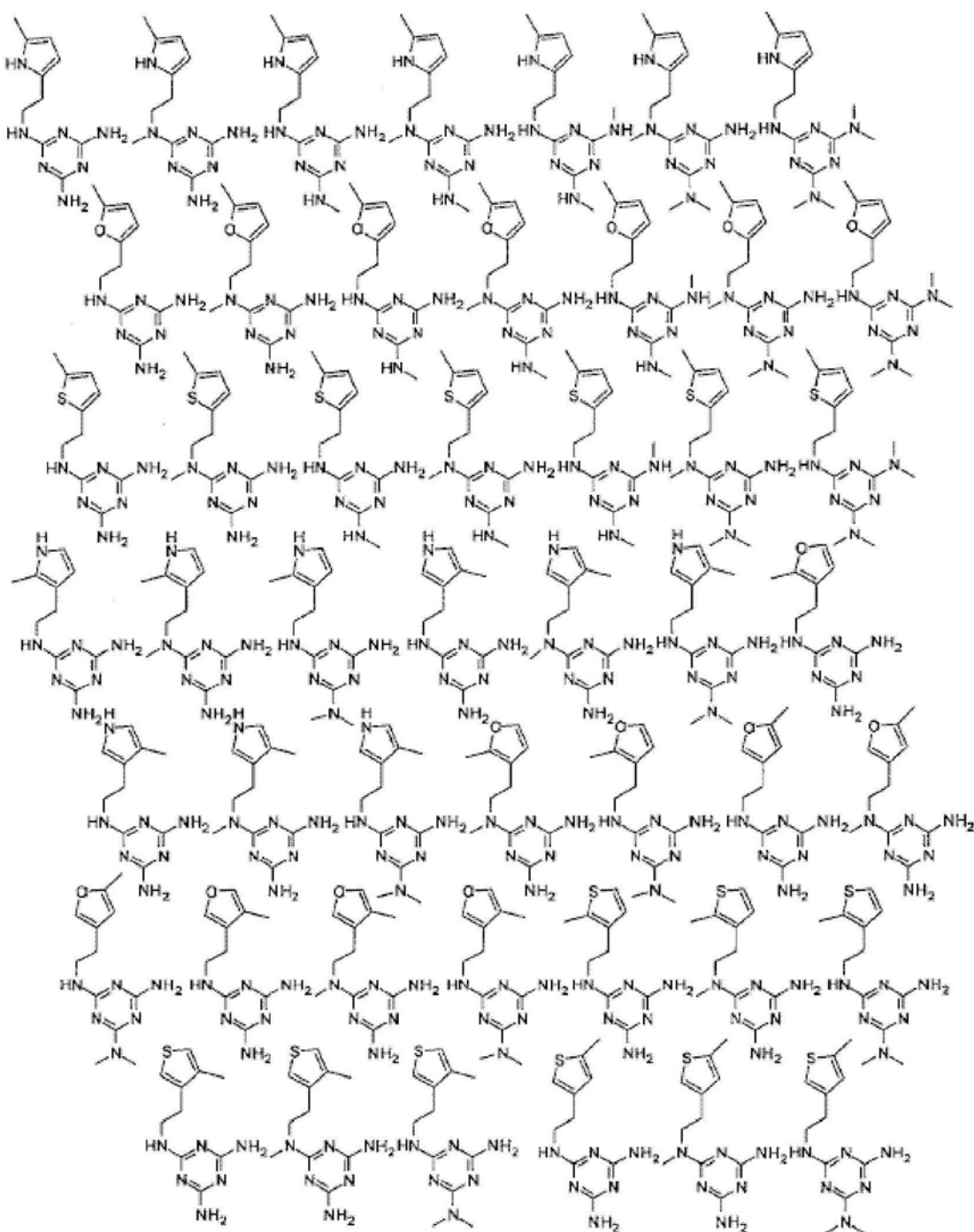


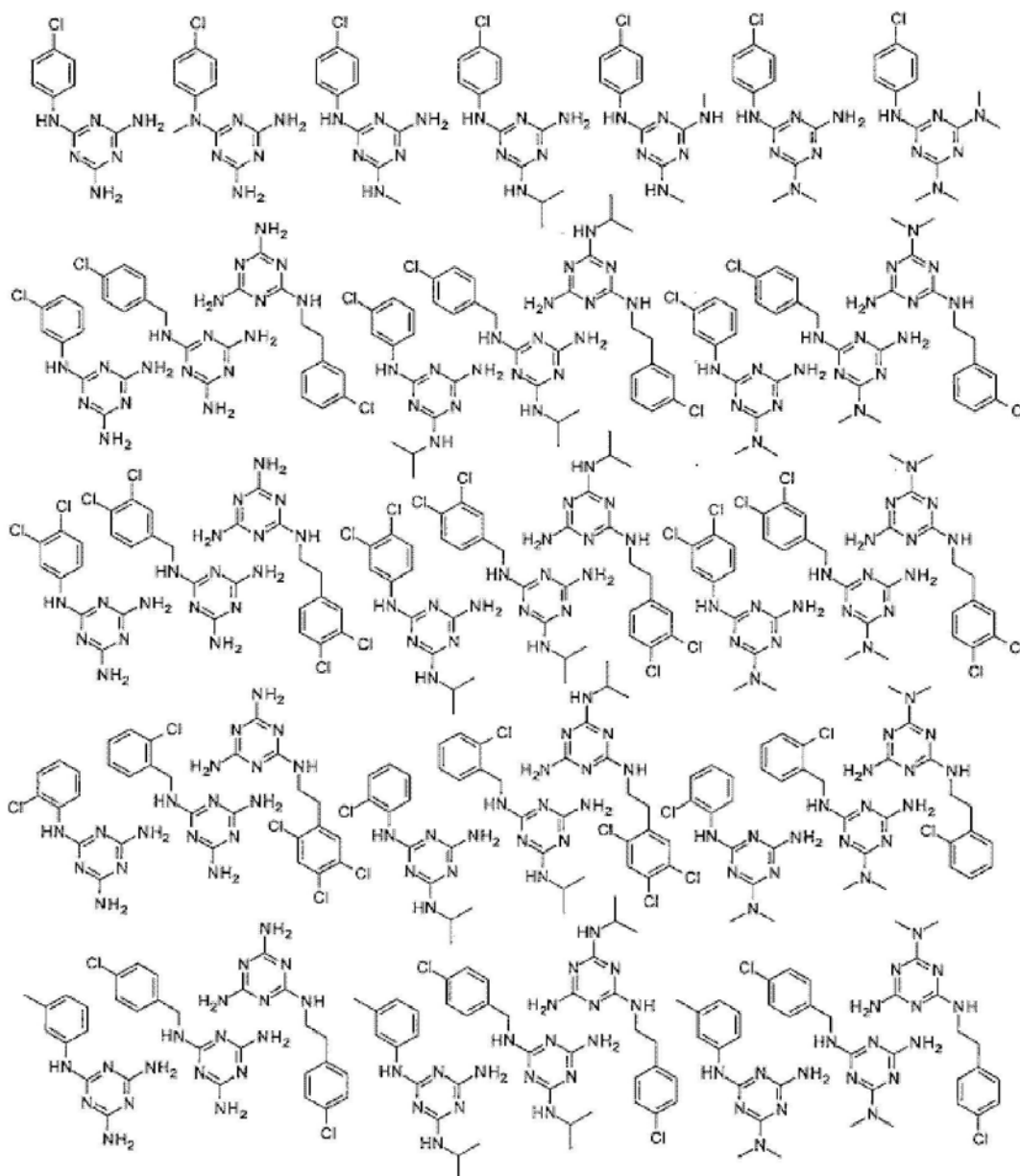




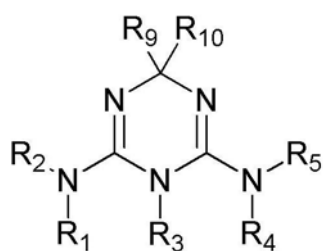








10. 一种包含具有结构式III的双胍或相关杂环化合物的组合物，



(III)

其中：

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₉以及R₁₀独立地选自：

H、OH；

O-R_x，其中R_x是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯；

任选取代的烷基；环烷基；烷基环烷基；杂环烷基；烷基杂环烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；

任选取代的芳基；任选取代的烷基芳基；任选取代的杂芳基；任选取代的烷基杂芳基；以及

或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环；

或者R₄和R₅可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环：氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基；

其中所述组合物适用于减小所述化合物的平均生物利用度、向受试者的肠的一个或多个区域释放治疗有效量的所述化合物或者其组合。

双胍组合物和治疗代谢性病症的方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请是国际申请日为2012年7月11日的发明名称为“双胍组合物和治疗代谢性病症的方法”的PCT/US2012/046335号发明专利申请的分案申请,原申请进入中国国家阶段获得的国家申请号为201280070968.0并且其是2012年1月6日提交的美国申请No.13/345,135和PCT申请No.PCT/US2012/020548的部分继续申请,其还要求2012年5月18日提交的美国申请No.61/649,171的优先权。以上确认的每份申请都以引用的方式整体并入本文。

发明领域

[0003] 本发明大体上涉及用于例如在治疗代谢性病症的方法中向受试者靶向施用双胍或相关杂环化合物的组合物。

[0004] 发明背景

[0005] 尽管长期存在大量的努力来研发用于糖尿病、代谢性综合征、肥胖症、超重以及相关代谢性病状的有效治疗,全世界罹患这些病状的人口数量迅速增长。这些病状导致大量的医疗并发症、生活质量的降低、寿命的缩短、工作效率的失去、医疗系统的紧张、以及医疗保险提供者的负担(这转化为所有人的增加的成本)。此外,维持健康(包括健康体重和健康血糖水平)是希望的。

[0006] 在使用或研发中的II型糖尿病治疗被设计来降低血糖水平。它们包括GLP-1(胰高血糖素样肽-1)的模拟物,所述GLP-1是在调节胰岛素、葡萄糖和饥饿中发挥关键性作用的激素。模拟物的实例为GLP-1受体激动剂艾塞那肽(Exenatide) (**Byetta®**)和GLP-1类似物利拉鲁肽(Liraglutide)。其它药物抑制DPP-IV,所述DPP-IV是迅速降解内源性GLP-1的酶。艾塞那肽为由DPP-IV更缓慢降解的GLP-1受体激动剂。GLP-1类似物利拉鲁肽连接到结合白蛋白的脂肪酸分子并降低GLP-1释放及其降解的速率。(参见,例如,Nicolucci等,2008,“Incretin-based therapies:a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes,”Acta Biomedica 79(3):184-91以及美国专利No.5,424,286“Exendin-3 and exendin-4 polypeptides,and pharmaceutical compositions comprising same.”)

[0007] 双胍类二甲双胍(Metformin)是通过降低基础血糖和餐后血糖二者来改善患有II型糖尿病的患者中的葡萄糖耐受性的抗高血糖药。其药理学作用机制不同于其它类别的口服抗高血糖药。二甲双胍减少肝内葡萄糖产生,降低肠内葡萄糖吸收,并且通过增加外周葡萄糖摄取和利用来改善胰岛素敏感度。然而,据报道,二甲双胍基本上由肾脏排泄,并且二甲双胍积累和乳酸酸中毒的风险随着肾功能损害程度而增加。例如,在具有已知或怀疑的受损肾功能的患者(如那些高龄患者)中,二甲双胍施用需要密集的剂量监控和滴定以预防可能致命的代谢性并发症乳酸酸中毒。患有伴随性心血管病或肝病、败血症以及缺氧的患者也增加了乳酸酸中毒的风险。因此,对于某些患者组,二甲双胍由于其副作用而依然是不可用的和/或危险的治疗。

[0008] 直到最近,肥胖症治疗包括两种FDA批准的药物。奥利司他(Orlistat)

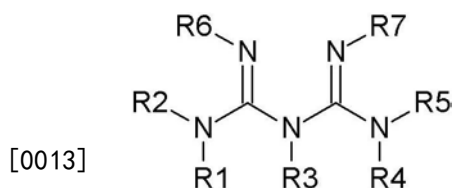
(Xenical®)通过抑制胰脂酶来减少肠内脂肪吸收。从欧洲和美国市场上撤下的西布曲明(Sibutramine)(Meridia®)通过抑制神经递质去甲肾上腺素、5-羟色胺以及多巴胺的灭活来降低食欲。这些药物已报道了不需要的副作用,包括对血压的作用。(参见,例如,“Prescription Medications for the Treatment of Obesity,”NIH公布No.07-4191,2007年12月)。包括胃旁路手术和胃囊带术的手术治疗是可用的,但是仅在极端情况下可用。这些程序可为危险的,并且此外可能不是具有更适度重量减轻目标的患者的适当选项。

[0009] 发明概述

[0010] 本文提供了具有至少一种双胍或相关杂环化合物(包括二甲双胍)的组合物以及使用所述组合物进行治疗的方法。

[0011] 在一些实施方案中,本文的组合物适合于使化合物的全身生物利用度最小化,例如与配制用于立即释放的具有等效量化合物的组合物相比减小了双胍的平均全身生物利用度。在一些实施方案中,本文所述的组合物可适合于释放到上段肠或小肠、下段肠或大肠、或二者处。通过包括口服的任何已知方法将所述组合物施用到肠内。在一些实施方案中,本文所述的组合物包含适用于越过胃部释放治疗有效量的双胍或相关杂环化合物的双胍或相关杂环化合物。

[0012] 在某些实施方案中,所述双胍或相关杂环化合物选自具有结构式I的化合物,



(I)

[0014] 其中:

[0015] R1、R2、R3、R4、R5、R6以及R7独立地选自:

[0016] H、OH;

[0017] O-R_x,其中R_x是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯;

[0018] 任选取代的烷基;环烷基;烷基环烷基;杂环烷基;烷基杂环烷基;任选取代的烯基;任选取代的炔基;

[0019] 任选取代的芳基;任选取代的烷基芳基;任选取代的杂芳基;任选取代的烷基杂芳基;并且

[0020] 或者R6和R7可以连接在一起形成一个键,从而一起形成包含它们所连接的氮原子的环;

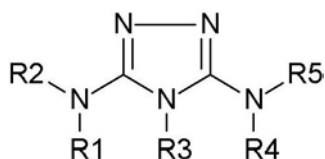
[0021] 或者R1和R2可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环;

[0022] 或者R4和R5可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环:氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基。

[0023] 在一些实施方案中,

[0024] O-R_x选自:O-C1至C8直链或支链烷基;O-C3至C7环烷基;O-C4至C8烷基环烷基;O-酰基;O-酯;以及O-硫酯。

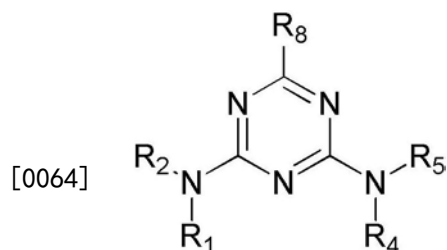
- [0025] 在其它实施方案中，
- [0026] R₂、R₃、R₄、R₅、R₆以及R₇独立地选自H、甲基、乙基、丙基或异丙基；并且
- [0027] R₁选自：
- [0028] H；
- [0029] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烷基；
- [0030] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烯基；
- [0031] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链炔基；
- [0032] C₃至C₇环烷基、C₂至C₆杂环烷基，其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子；
- [0033] C₄至C₁₂烷基环烷基；
- [0034] C₃至C₁₁烷基杂环烷基，其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子并且其中N存在于杂环中，氮原子可以为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式；
- [0035] 苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基；
- [0036] 烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基；
- [0037] 吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基，所有这些都是任选取代的。
- [0038] 在某些实施方案中，所述双胍或相关杂环化合物选自具有结构式IA的化合物，



(IA)

- [0040] 其中：
- [0041] R₁、R₂、R₃、R₄、以及R₅独立地选自：
- [0042] H、OH；
- [0043] O-R_x，其中R_x是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯；
- [0044] 任选取代的烷基；环烷基；烷基环烷基；杂环烷基；烷基杂环烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；
- [0045] 任选取代的芳基；任选取代的烷基芳基；任选取代的杂芳基；任选取代的烷基杂芳基；并且
- [0046] 或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环；
- [0047] 或者R₄和R₅可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环：氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基。
- [0048] 在一些实施方案中，
- [0049] O-R_x选自：O-C₁至C₈直链或支链烷基；O-C₃至C₇环烷基；O-C₄至C₈烷基环烷基；O-酰基；O-酯；以及O-硫酯。

- [0050] 在其它实施方案中，
- [0051] R₂、R₃、R₄以及R₅独立地选自H、甲基、乙基、丙基或异丙基；并且
- [0052] R₁选自：
- [0053] H；
- [0054] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烷基；
- [0055] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烯基；
- [0056] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链炔基；
- [0057] C₃至C₇环烷基、C₂至C₆杂环烷基，其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子；
- [0058] C₄至C₁₂烷基环烷基；
- [0059] C₃至C₁₁烷基杂环烷基，其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子并且其中N存在于杂环中，氮原子可以为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式；
- [0060] 苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基；
- [0061] 烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基；
- [0062] 吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基，所有这些都是任选取代的。
- [0063] 在其它实施方案中，所述双胍或相关杂环化合物选自具有结构式II的化合物，



II

- [0065] 其中：
- [0066] R₁、R₂、R₄、以及R₅独立地选自：
- [0067] H、OH；
- [0068] O-R_x，其中R_x是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯；
- [0069] 任选取代的烷基；环烷基；烷基环烷基；杂环烷基；烷基杂环烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；
- [0070] 任选取代的芳基；任选取代的烷基芳基；任选取代的杂芳基；任选取代的烷基杂芳基；并且
- [0071] 或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环；
- [0072] 或者R₄和R₅可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环：氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基；
- [0073] R₈选自：
- [0074] H；任选取代的炔基；环烷基；烷基环烷基；杂环烷基；烷基杂环烷基；任选取代的芳

基;任选取代的烷基芳基(例如,烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基);任选取代的杂芳基;任选取代的烷基杂芳基;以及-NRaRb

[0075] 其中Ra和Rb独立地选自:

[0076] H;任选取代的烷基;任选取代的烯基;任选取代的炔基;环烷基;烷基环烷基;杂环烷基;烷基杂环烷基;任选取代的芳基、任选取代的烷基芳基、任选取代的杂芳基、以及任选取代的烷基杂芳基。

[0077] 在一些实施方案中,

[0078] 0-R_x选自:0-C1至C8直链或支链烷基;0-C3至C7环烷基;0-C4至C8烷基环烷基;0-酰基;0-酯;以及0-硫酯。

[0079] 在其它实施方案中,

[0080] R₂、R₃以及R₄独立地选自H、甲基、乙基、丙基或异丙基;

[0081] R₅选自H、CH₃、低级烷基、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、NH-烷基、N(烷基)₂;并且

[0082] R₁选自:

[0083] H;

[0084] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、0-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C1至C12直链或支链烷基;

[0085] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、0-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C1至C12直链或支链烯基;

[0086] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、0-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C1至C12直链或支链炔基;

[0087] C3至C7环烷基、C2至C6杂环烷基,其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子;

[0088] C4至C12烷基环烷基;

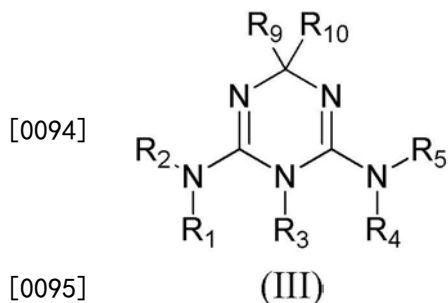
[0089] C3至C11烷基杂环烷基,其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子并且其中N存在于杂环中,氮原子可以为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式;

[0090] 苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基;

[0091] 烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基;

[0092] 吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基,所有这些都是任选取代的。

[0093] 在一些实施方案中,所述双胍或相关杂环化合物选自具有结构式III的化合物,



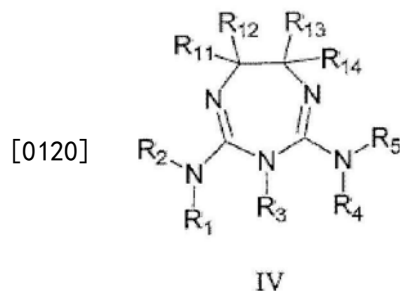
[0095]

[0096] 其中:

[0097] R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₉、以及R₁₀独立地选自:

[0098] H、OH;

- [0099] O-R_x, 其中R_x是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯;
- [0100] 任选取代的烷基; 环烷基; 烷基环烷基; 杂环烷基; 烷基杂环烷基; 任选取代的烯基; 任选取代的炔基;
- [0101] 任选取代的芳基; 任选取代的烷基芳基; 任选取代的杂芳基; 任选取代的烷基杂芳基; 并且
- [0102] 或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环;
- [0103] 或者R₄和R₅可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环: 氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、二氢呋喃基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基。
- [0104] 在一些实施方案中,
- [0105] O-R_x选自: 0-C₁至C₈直链或支链烷基; 0-C₃至C₇环烷基; 0-C₄至C₈烷基环烷基; 0-酰基; 0-酯; 以及0-硫酯。
- [0106] 在一些实施方案中,
- [0107] R₂、R₃、R₄、R₅、R₆以及R₇独立地选自H、甲基、乙基、丙基或异丙基; 并且R₁选自:
- [0108] H;
- [0109] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、0-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烷基;
- [0110] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、0-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烯基;
- [0111] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、0-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链炔基;
- [0112] C₃至C₇环烷基、C₂至C₆杂环烷基, 其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子;
- [0113] C₄至C₁₂烷基环烷基;
- [0114] C₃至C₁₁烷基杂环烷基, 其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子并且其中N存在于杂环中, 氮原子可以为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式;
- [0115] 芳基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基;
- [0116] 烷基芳基、烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基;
- [0117] 杂芳基、吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基, 所有这些都是任选取代的;
- [0118] 烷基杂芳基、吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、二唑基、吡唑基、三唑基, 所有这些都是任选取代的。
- [0119] 在一些实施方案中, 所述双胍或相关杂环化合物选自具有结构式IV的化合物,



- [0121] 其中:
- [0122] 其中R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈以及R₉独立地选自H、甲基、乙基、丙基或异丙基;

[0123] 并且其中R1和R2独立地选自：

[0124] H；任选取代的烷基；环烷基；烷基环烷基；杂环烷基；烷基杂环烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；

[0125] 任选取代的芳基；任选取代的烷基芳基；任选取代的杂芳基；任选取代的烷基杂芳基；并且

[0126] 或者R1和R2可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环。

[0127] 在一个实施方案中，

[0128] O-R_x选自：O-C1至C8直链或支链烷基；O-C3至C7环烷基；O-C4至C8烷基环烷基；O-酰基；O-酯；以及O-硫酯。

[0129] 在另一个实施方案中，

[0130] R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8以及R9独立地选自H或甲基；并且

[0131] R1选自：

[0132] H；

[0133] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C1至C12直链或支链烷基；

[0134] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C1至C12直链或支链烯基；

[0135] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C1至C12直链或支链炔基；

[0136] C3至C7环烷基、C2至C6杂环烷基，其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子；

[0137] C4至C12烷基环烷基；

[0138] C3至C11烷基杂环烷基，其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子并且其中N存在于杂环中，氮原子可以为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式；

[0139] 苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基；

[0140] 烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基；

[0141] 吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基，所有这些都是任选取代的。

[0142] 在一些实施方案中，双胍或相关杂环化合物是二甲双胍或其盐。在另一个实施方案中，双胍或相关杂环化合物是盐酸二甲双胍。

[0143] 在本文所公开的组合物和方法中，双胍或相关杂环化合物可以包含一个或多个不对称中心并且形成外消旋混合物、非对映异构体混合物、单一对映体、对映体的非对映异构体、内消旋化合物、纯差向异构体或其差向异构体的混合物等等的组合物。在其它实施方案中，双胍或相关杂环化合物包含一个或多个双键，其中所述化合物是顺式/反式、E/Z混合物或其E或Z几何异构体。双胍或相关杂环化合物可为选自以下的盐：盐酸盐、氢溴酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、亚磷酸盐、草酸盐、半-草酸盐、丙二酸盐、半-丙二酸盐、富马酸盐、半-富马酸盐、马来酸盐、半-马来酸盐、柠檬酸盐、半-柠檬酸盐、酒石酸盐、半-酒石酸盐、天冬氨酸盐以及谷氨酸盐。

[0144] 在本文公开的方法中，双胍或相关杂环化合物可被配制为含有组分A、B、以及C的组合物，其中：

[0145] A为天然或非天然氨基酸的质子化形式；

[0146] B为酸的二价阴离子；并且

[0147] C为任何双胍或相关杂环化合物的质子化形式。

[0148] 在一些实施方案中，

[0149] A为选自以下的天然氨基酸的质子化形式：丙氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、精氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸赖氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、组氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、半胱氨酸、以及胱氨酸；并且

[0150] B为选自以下的酸的二价阴离子：草酸、丙二酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、酒石酸、天冬氨酸、以及谷氨酸。

[0151] C为双胍或相关杂环化合物的质子化形式。

[0152] 在其它实施方案中，双胍或相关杂环化合物例如二甲双胍或其盐的治疗有效量为约1mg至约2000mg。在其它实施方案中，二甲双胍或其盐的治疗有效量为约10mg至约1500mg。在另外的实施方案中，双胍或相关杂环化合物例如二甲双胍或其盐的治疗有效量为约50mg至约1000mg。在另外的实施方案中，双胍或相关杂环化合物例如二甲双胍或其盐的治疗有效量为约100mg至约500mg。

[0153] 在优选的实施方案中，本文所述的组合物适用于减小或最小化化合物的全身生物利用度，例如最小化双胍化合物在患者中的循环血浆浓度和/或减小化合物的平均全身生物利用度，例如，当与具有等效量化化合物的立即释放组合物相比时。在一些实施方案中，在具有正常或受损的肾功能的受试者中最小化的循环血浆浓度低于约5 μ g/mL、4 μ g/mL、3 μ g/mL、2 μ g/mL、1 μ g/mL、0.5 μ g/mL或0.24 μ g/mL。在其它实施方案中，适用的化合物组合相对于具有相同量的化合物的立即释放组合物具有70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%的相对生物利用度。

[0154] 在一些实施方案中，本文的组合物适用于将治疗有效量的双胍或相关杂环化合物释放到肠的一个或多个区域。

[0155] 在一些实施方案中，所述组合物适用于释放在十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠和/或直肠。在其它实施方案中，所述组合物适用于释放在空肠、回肠、盲肠、结肠和/或直肠。在一些实施方案中，所述组合物被配制来释放在下段肠。在另外的实施方案中，所述组合物被配制来释放在上段肠。仍在另外的实施方案中，所述组合物被配制来释放在上段肠和下段肠。

[0156] 在一个实施方案中，组合物在口服施用给受试者之后约75分钟、约105至约135分钟、约165至约195分钟或者约225至约255分钟、或者其时间的组合开始释放双胍或相关杂环化合物。

[0157] 在其它实施方案中，组合物在口服施用给受试者之后在约pH 5.0、约pH 5.5、约pH 6.0、约pH 6.5、约pH 7.0或其组合下开始释放双胍或相关杂环化合物。

[0158] 本文还提供了包含双胍或相关杂环化合物的组合物，所述组合物进一步包含一种或多种选自以下的化学感应受体配体：甜味受体配体、鲜味受体配体、脂肪受体配体、胆汁酸受体配体、苦味受体配体或其任何组合。在一些实施方案中，所述组合物进一步包含甜味受体配体。在其它实施方案中，所述组合物进一步包含鲜味受体配体。在其它实施方案中，所述组合物进一步包含甜味受体配体和鲜味受体配体。

[0159] 甜味受体配体包括葡萄糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、甜菊苷、瑞鲍迪苷、纽甜(Neotame)、乙酰舒泛-K以及糖精。鲜味受体配体包括谷氨酸盐、谷氨酰胺、乙酰甘氨酸或阿斯巴甜。脂肪受体配体包括亚油酸、油酸、棕榈酸酯、油酰乙醇胺、混合的脂肪酸乳状液、 ω -3脂肪酸以及N-酰基磷脂酰乙醇胺(NAPE)。酸味受体配体包括柠檬酸和羟基柠檬酸。胆汁酸包括脱氧胆酸、牛磺胆酸以及鹅去氧胆酸。在某些实施方案中,化学感应受体配体是非代谢的。在某些实施方案中,化学感应受体配体是激动剂。在某些实施方案中,化学感应受体配体是增强剂。

[0160] 因此,本文还提供了包含双胍或相关杂环化合物的组合物,所述组合物进一步包含选自以下组成的组的化学感应受体增强剂:甜味受体增强剂、苦味受体增强剂、鲜味受体增强剂、脂肪受体增强剂、酸味受体增强剂以及胆汁酸受体增强剂。在某些实施方案中,感应受体增强剂是在肠内增强食物对鲜味受体的作用的鲜味受体增强剂。

[0161] 本文所述的组合物可以配制为具有肠溶包衣。在另一方面,本文所述的组合物可以配制为具有改进的释放系统。在又一方面,本文所述的组合物可以配制为具有定时释放系统。在另一方面,本文所述的组合物可以配制为具有改进的释放和肠溶包衣。在又一方面,本文所述的组合物可以配制为具有定时释放系统和肠溶包衣。

[0162] 本文提供了一种治疗受试者中的某些病状的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含本文所述的双胍或相关杂环化合物的组合物。

[0163] 一方面,所述方法包括向所述受试者施用包含选自任何本文所述的化合物的至少一种双胍或相关杂环化合物,并且其中所述组合物适用于使化合物的全身生物利用度最小化和/或向肠的一个或多个区域释放治疗有效量的双胍或相关杂环化合物。

[0164] 在优选的实施方案中,所述施用引起减小的或最小化的化合物全身生物利用度,例如当与具有等量化化合物的立即释放组合物相比时,例如患者中的最小化的双胍化合物循环血浆浓度和/或减小的化合物平均全身生物利用度。在一些实施方案中,在具有正常或受损的肾功能的受试者中最小化的循环血浆浓度低于约5 μ g/mL、4 μ g/mL、3 μ g/mL、2 μ g/mL、1 μ g/mL、0.5 μ g/mL或0.25 μ g/mL。在其它实施方案中,所述化合物与具有等量化化合物的立即释放组合物相比具有60%、50%、40%、30%或20%的较小相对生物利用度。

[0165] 本文提供了一种通过向受试者下段肠施用具有至少一种双胍或相关杂环化合物的组合物来治疗某些病状的方法。在另一个实施方案中,向受试者的上段肠施用包含至少一种双胍或相关杂环化合物的组合物。在又一个实施方案中,向受试者的上段肠和下段肠施用包含至少一种双胍或相关杂环化合物的组合物。在某些情况下,在上段肠和下段肠内的双胍或相关杂环化合物是相同的双胍或相关杂环化合物。在某些情况下,在上段肠和下段肠内的双胍或相关杂环化合物是不同的。

[0166] 本文提供了一种通过向十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠和/或直肠施用具有至少一种双胍或相关杂环化合物的组合物来治疗某些病状的方法。在其它实施方案中,向受试者的十二指肠施用包含至少一种双胍或相关杂环化合物的组合物。在另一个实施方案中,向受试者的空肠施用包含至少一种双胍或相关杂环化合物的组合物。在另一个实施方案中,向受试者的回肠施用包含至少一种双胍或相关杂环化合物的组合物。在另一个实施方案中,向受试者的盲肠施用包含至少一种双胍或相关杂环化合物的组合物。在另一个实施方案中,向受试者的结肠施用包含至少一种双胍或相关杂环化合物的组合物。在另一个实

施方案中,向受试者的直肠施用包含至少一种双胍或相关杂环化合物的组合物。在另一个实施方案中,向受试者的十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠和/或直肠施用包含至少一种双胍或相关杂环化合物的组合物。

[0167] 本文提供了一种通过施用一种或多种双胍或相关杂环化合物组合物治疗某些病状的方法,所述组合物在向受试者口服施用之后约75分钟、105至约135分钟、约165至约195分钟、约225至约255分钟或其时间的组合开始释放。

[0168] 本文提供了一种通过施用一种或多种双胍或相关杂环化合物组合物治疗某些病状的方法,所述组合物在向受试者口服施用之后约120分钟、约180分钟、约240分钟或其时间的组合开始。在一个实施方案中,所述组合物在向受试者施用之后约120分钟开始释放。在一个实施方案中,所述组合物在向受试者施用之后约180分钟开始释放。在一个实施方案中,所述组合物在向受试者施用之后约240分钟开始释放。在一个实施方案中,所述组合物在向受试者口服施用之后约120分钟、约180分钟以及约240分钟开始释放。

[0169] 在某些实施方案中,一种或多种双胍或相关杂环化合物组合物在约pH 5.5、约pH 6.0、约pH 6.5、和/或约pH 7.0下开始释放。

[0170] 在某些实施方案中,双胍或相关杂环化合物组合物在两个不同pH范围内开始释放,其中所述两个pH范围选自约pH 5.0至约pH 6.0、约pH 6.0至约pH 7.0以及约pH 7.0至约pH 8.0。

[0171] 本文提供了通过向受试者施用包含至少一种本文所述的双胍或相关杂环化合物的组合物来调节一种或多种激素的循环浓度的方法,所述激素包括但不限于GLP-1、GLP-2、GIP、胃肠激素、PYY、CCK、活性肠高血糖素(glycetin)、胰岛素、胰高血糖素、饥饿素、胰淀素、胰岛素、C-肽以及尿鸟苷素。本文提供了通过向受试者的下段肠施用具有至少一种双胍或相关杂环化合物的组合物来调节下段肠的激素特性的方法。在一个实施方案中,激素特性为GLP-1、胃肠激素、以及PYY的特性。

[0172] 本文提供了通过向受试者的上段肠施用具有至少一种双胍或相关杂环化合物的组合物来调节上段肠的激素特性的方法。在一个实施方案中,激素特性是GLP-1、GLP-2、胃肠激素、PYY、GIP、C-肽、胰高血糖素、胰岛素、CCK或其任何组合的特性。

[0173] 本文进一步提供了通过用双胍或相关杂环化合物刺激上段肠内的苦味受体来使下段肠化学感应受体敏感的方法。

[0174] 本文提供了用本文所述的双胍或相关杂环化合物组合物治疗某些病状的方法。这些病状包括代谢性综合征、I型糖尿病、II型糖尿病、肥胖症、暴食、不希望的嗜食、食瘾、减少食物摄取或减轻体重或维持体重减轻的需要、维持健康体重的需要、维持正常血糖代谢的需要、厌食、前期糖尿病、葡萄糖耐受不良、妊娠期糖尿病(GDM)、空腹血糖受损(IFG)、餐后高血糖症、加速胃排空、倾倒综合征、胃排空延迟、血脂异常、餐后血脂异常、高脂血症、高甘油三酯血症、高甘油三酯血症后期、胰岛素抗性、骨损失症、骨质减少症、骨质疏松症、肌肉消耗性疾病、肌肉退行性障碍、多囊卵巢综合征(PCOS)、非酒精性脂肪性肝病(NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肠道免疫紊乱(例如,乳糜泻)、肠不规则症(bowel irregularity)、肠道易激综合征(IRS)、炎症性肠病(IRD)(包括例如溃疡性结肠炎)、克罗恩氏病(Crohn's disease)、短肠综合征以及周围神经病变(例如,糖尿病神经病变)。在一些实施方案中,所述病状是肥胖症。在某些实施方案中,所述病状是糖尿病。在另外的实施

方案中,受试者已经历肥胖治疗手术。在其它实施方案中,本文所提供的方法进一步包括施用用于糖尿病或者肥胖症的药物。

[0175] 在某些实施方案中,这些病状包括忧郁、压力、悲痛、焦虑、焦虑症(例如,广泛性焦虑症、强迫性精神障碍、恐慌症、创伤后应激障碍或社交焦虑症或者情绪障碍(例如,抑郁症、躁郁症、心境恶劣障碍以及循环情绪症)。在某些实施方案中,本文所述的组合物可用于引起高兴、幸福或满足的感觉。

[0176] 另外,本文所述的组合物可用于以上所列出的病状的饮食管理。

[0177] 本文还提供了用于治疗受试者中的能量平衡的疾病、病症或缺陷的方法,所述方法包括施用本文所述的组合物。一方面,所述组合物适用于将治疗有效量的双胍或相关杂环化合物释放到肠的一个或多个区域。

[0178] 本文还提供了用于治疗受试者中的超重的方法,所述方法包括施用本文所述的组合物。一方面,所述组合物适用于将治疗有效量的双胍或相关杂环化合物释放到肠的一个或多个区域。

[0179] 本文还提供了用于治疗受试者中的肥胖症的方法,所述方法包括施用本文所述的组合物。一方面,所述组合物适用于将治疗有效量的双胍或相关杂环化合物释放到肠的一个或多个区域。

[0180] 本文还提供了用于减少受试者中的食物摄取的方法,所述方法包括施用本文所述的组合物。一方面,所述组合物适用于将治疗有效量的双胍或相关杂环化合物释放到肠的一个或多个区域。

[0181] 本文还提供了用于治疗受试者中的II型糖尿病的方法,所述方法包括施用本文所述的组合物。一方面,所述组合物适用于将治疗有效量的双胍或相关杂环化合物释放到肠的一个或多个区域。

[0182] 本文还提供了用于维持受试者中的健康体重的方法,所述方法包括施用本文所述的组合物。一方面,所述组合物适用于将治疗有效量的双胍或相关杂环化合物释放到肠的一个或多个区域。

[0183] 本文还提供了用于治疗受试者中的前期糖尿病的方法,所述方法包括施用本文所述的组合物。一方面,所述组合物适用于将治疗有效量的双胍或相关杂环化合物释放到肠的一个或多个区域。

[0184] 本文还提供了用于增加受试者中的GLP-1浓度的方法,所述方法包括施用本文所述的组合物。一方面,所述组合物适用于将治疗有效量的双胍或相关杂环化合物释放到肠的一个或多个区域。

[0185] 本文还提供了用于增加受试者中的PYY浓度的方法,所述方法包括施用本文所述的组合物。一方面,所述组合物适用于将治疗有效量的双胍或相关杂环化合物释放到肠的一个或多个区域。

[0186] 在本文所提供的方法的一些实施方案中,在施用组合物之前,针对内源性化学感应受体水平和类型预筛选受试者以用于调节施用的组合物的量。

[0187] 本文公开的方法还可以进一步包括施用DPP-IV抑制剂、化学感应受体配体(例如,甜味受体配体、苦味受体配体、鲜味受体配体、酸味受体配体、脂肪受体配体或胆汁酸受体配体或其组合、化学感应受体拮抗剂(例如,拉克替醇)、化学感应受体增强剂)、抗肥胖症药

或抗糖尿病药。

[0188] 本文还提供了包括以下的药物剂型：(a) 含有盐酸二甲双胍和药学上可接受的赋形剂的pH 6.5肠溶包衣立即释放组分；以及(b) 含有盐酸二甲双胍和药学上可接受的赋形剂的pH 6.5肠溶包衣的延长释放组分；并且其中来自两种组分的二甲双胍总量小于400mg并且其中所述二甲双胍具有亚治疗血浆AUC和亚治疗血浆C_{max}。

[0189] 在一些实施方案中，在立即释放组分中的盐酸二甲双胍与在延迟释放组分中的盐酸二甲双胍的比例为约20/80、30/70、35/65、40/60、45/55或50/50。在其它实施方案中，剂型在口服施用75分钟之后展示80%-100%量的盐酸二甲双胍的溶出释放特性。

[0190] 在一些实施方案中，由施用剂型引起的血浆AUC和血浆C_{max}为50%或者小于由施用单剂量500mg的GLUMETZA引起的血浆AUC和C_{max}。

[0191] 在一些实施方案中，在(a)、(b)或二者中剂型进一步包含DPP-IV抑制剂。在其它实施方案中，剂型进一步包含抗糖尿病药或抗肥胖症药。

[0192] 在一些实施方案中，剂型进一步包括(c) 含有盐酸二甲双胍的立即释放组分。在一些情况下，(c) 立即释放组分具有pH 5.0肠溶包衣。在一些情况下，来自组分(a)至(c)的二甲双胍的总量小于600mg。

[0193] 在一些实施方案中，在延长释放组分中的赋形剂选自由以下组成的组：乙基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟丙纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶、海藻酸钠、聚山梨醇酯-80以及其混合物。

[0194] 在一些实施方案中，盐酸二甲双胍总量为约250mg。

[0195] 在一些实施方案中，剂型为双层片剂。在其它实施方案中，剂型为具有两种组分作为包囊化微型片剂的胶囊。

[0196] 本文还提供了包括以下的药物剂型：(a) pH 6.5肠溶包衣的立即释放组分，包含盐酸二甲双胍和药学上可接受的赋形剂；以及(b) pH6.5肠溶包衣的延长释放组分，包含盐酸二甲双胍和药学上可接受的赋形剂；并且其中所述盐酸二甲双胍具有减小的平均全身生物利用度。

[0197] 在一些实施方案中，平均全身生物利用度小于具有等效量二甲双胍的立即释放二甲双胍制剂的平均全身生物利用度。在其它实施方案中，平均全身生物利用度小于15%。

[0198] 在一些实施方案中，盐酸二甲双胍总量小于400mg。

[0199] 通过引用并入

[0200] 在此说明书中提到的所有出版物、专利以及专利申请以引用的方式并入本文，其程度与犹如每个单独的公布、专利或专利申请被特别并单独地表示以引用的方式并入的程度相同。

[0201] 附图简述

[0202] 图1示出了实施例5所述的研究的设计。

[0203] 图2示出了在实施例5所述的研究的治疗期期间的事件。

[0204] 图3示出了在t=-240的摄取之后和在t=0min的进餐之后作为时间函数(y-轴；min)的二甲双胍(●)和缓释二甲双胍(Re-Metformin)(■)的血浆浓度(x-轴；ng/mL)。

[0205] 图4A示出了在基线处(□,○)或在二甲双胍(●)或者缓释二甲双胍(■)摄取之后以及在t=0min的进餐之后在受试者中作为时间函数(y-轴；min)的PYY血浆浓度(x-轴；pg/

mL)。图4B示出了在基线处(□,○)或在二甲双胍(●)或者缓释二甲双胍(■)摄取之后以及在t=0min的进餐之后在受试者中作为时间函数(y-轴;min)的活性GLP-1血浆浓度(x-轴;GLP-1A pmol/L)。图4C示出了在基线处(□,○)或在二甲双胍(●)或者缓释二甲双胍(■)摄取之后以及在t=0min的进餐之后在受试者中作为时间函数(y-轴;min)的总GLP-1血浆浓度(x-轴;GLP-1T pmol/L)。对于图4A至图4C,Abs AUC增加的百分比是相对于基线值。

[0206] 图5A示出了在基线处(□,○)或在二甲双胍(●)或者缓释二甲双胍(■)摄取之后以及在t=0min的进餐之后在受试者中作为时间函数(y-轴;min)的葡萄糖血浆浓度(x-轴;mg/dL)。图5B示出了在基线处(□,○)或在二甲双胍(●)或者缓释二甲双胍(■)摄取之后以及在t=0min的进餐之后在受试者中作为时间函数(y-轴;min)的胰岛素血浆浓度(x-轴;pmol/L)。对于图5A至图5B,Abs AUC减小的百分比是相对于基线值。

[0207] 图6是示出在二甲双胍(●)或者缓释二甲双胍(■)摄取之后作为二甲双胍曲线下面积(ng/mL*min)的函数的PYY曲线下面积(x-轴;对数转换)的图表。

[0208] 图7A示出了在t=-240的摄取之后和t=0min的进餐之后作为时间(y-轴;min)的函数的二甲双胍(●)和缓释二甲双胍(■)的血浆浓度(x-轴;ng/mL)。图7B示出了在基线处(□,○)或在摄取二甲双胍(●)或者缓释二甲双胍(■)之后以及在t=0min的进餐之后在受试者中作为时间函数(y-轴;min)的PYY血浆浓度(x-轴;pg/mL)。

[0209] 图8是确定在患有2型糖尿病的受试者中每天两次施用缓释二甲双胍的安全性和效力的12-周、随机、双盲、安慰剂对照、平行组、多中心研究的流程图。

[0210] 发明详述

[0211] 本发明涉及用于使用双胍或相关杂环化合物或者双胍或相关杂环化合物的组合来治疗某些病状(例如,代谢性病状,包括肥胖症和糖尿病)的方法和组合物。一种或多种双胍或相关杂环化合物调节激素的合成、分泌和/或储存,所述激素例如GLP-1、GLP-2、胃肠激素、PYY、GIP、胰岛素、C-肽、活性肠高血糖素、胰高血糖素、胰淀素、饥饿素、尿鸟苷素和/或CCK,它们是能量和代谢过程(如葡萄糖代谢)的关键调节剂。

[0212] 本文所述的这些实施方案另外涵盖将双胍或相关杂环化合物靶向施用到整个肠内的特异性位点。响应于化学感应刺激而各自分泌一组不同的代谢性激素的肠内分泌细胞例如L细胞、K细胞以及I细胞存在于整个肠长度内。这些肠内分泌细胞类型的浓度和比例在不同肠区段内是不同的,并且如以上所述的,各种细胞类型具有不同的代谢性激素表达特性。例如通过使用设计用于在一个或多个需要的肠区段内释放的制剂来将本发明的组合物靶向施用给特定肠区段,以对此类组合物的作用(例如调节涉及代谢的激素)提供另一个水平的控制。

[0213] 因此本文所述的这些实施方案包括通过例如使用双胍或相关杂环化合物经由肠内分泌细胞化学感应受体活化来调节代谢性激素的分泌以治疗某些病状的新方法。实施方案进一步包括选择适用于具有变化的激素特性的个体的特定需要的组合治疗的能力。

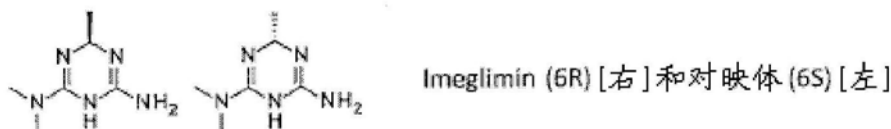
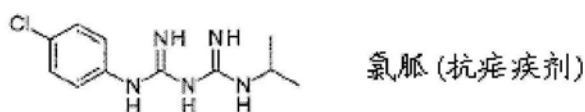
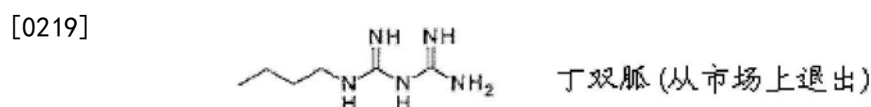
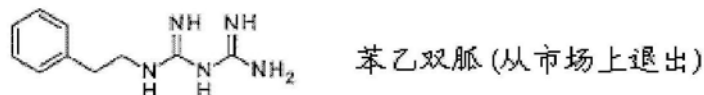
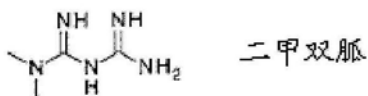
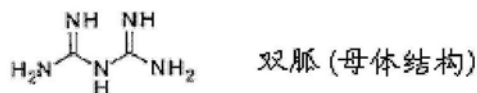
[0214] 双胍或相关杂环化合物可与一种或多种化学感应受体配体组合来用于调节个体内的激素特性。示例性化学感应受体配体以及它们在调节激素特性方面的用途描述于例如美国申请公布No.:20100267643、20110065660以及20120094942;以及PCT申请公布No.WO2010123930、WO2011133180、WO2012054523、WO2012054526、WO2012054527、WO2012054528、以及WO2012054530,每份公布以引用的方式整体并入本文。

[0215] 本文所述的实施方案包括用于调节循环肠内分泌细胞激素的浓度的组合和方法,所述激素包括但不限于GLP-1、GLP-2、GIP、胃肠激素、PYY、CCK、活性肠高血糖素、胰岛素、胰高血糖素、C-肽、饥饿素、胰淀素、尿鸟苷素等等,此类组合和方法包括向受试者施用至少一种双胍或相关杂环化合物以治疗某些病状。激素调节可通过施用包含双胍或相关杂环化合物的组合作用于苦味受体来实现。

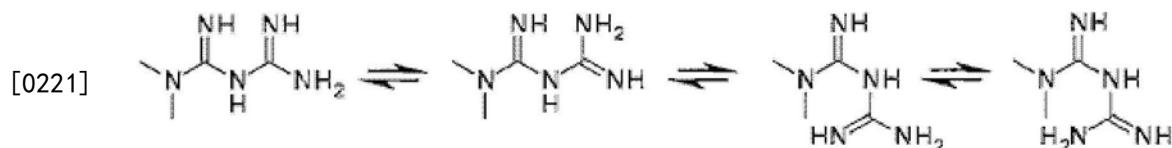
[0216] 在具体实施方案中,双胍或相关杂环化合物与甜味、鲜味、苦味、游离脂肪酸以及胆汁酸受体的一种或多种激动剂的组合将刺激来自肠内分泌细胞的重要激素和神经信号的同时释放并且因此有助于膳食营养物的同化和处理。在另外的实施方案中,双胍或相关杂环化合物与甜味、鲜味、苦味、游离脂肪酸以及胆汁酸受体的一种或多种激动剂的组合抑制了饥饿素合成、活性或作用或其翻译后修饰(饥饿素辛酰基酰基转移酶活性或GOAT)和/或饥饿素分泌或释放。

[0217] 双胍和相关杂环化合物

[0218] 本文公开的组合物和方法涉及双胍和相关杂环化合物。作为背景技术,二甲双胍是被称为双胍的一类化合物的最简单结构变体之一。从结构透视图上,二甲双胍类似于具有较大生物活性的化学结构的药效基团或片段。母体双胍结构以及二甲双胍、苯乙双胍、丁双胍、氯胍、imeglimin以及其对映体的结构示出如下。

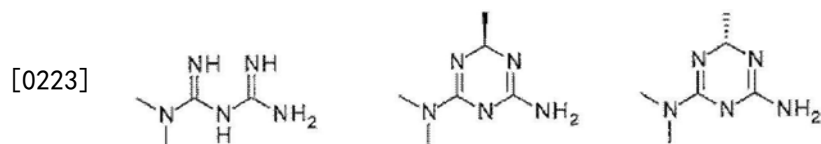


[0220] 在不意图受到理论限制的情况下,虽然二甲双胍和相关开口链双胍的几何结构在其与生物靶标的相互作用的背景下不能充分理解,几何结构预期被限制为以下所示的顺式和反式形式。

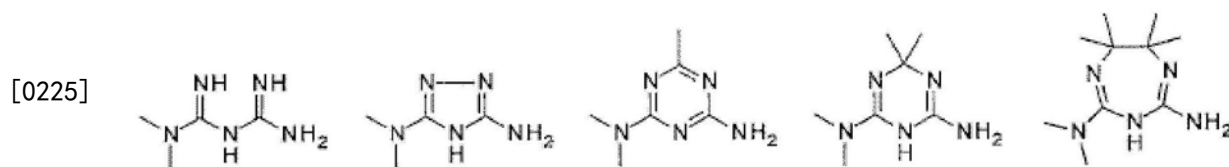


[0222] 此外,在不意图受到理论限制的情况下,这两种形式表示具有针对关键键旋转的

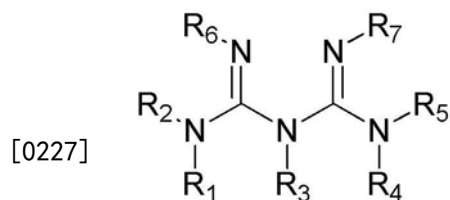
固有能量势垒的结构低能形式,所述键旋转允许顺式形式与反式形式相互转变。二硝酸二甲双胍的X-射线晶体研究示出了在固相中为有利的构象异构体的“顺式”结构。Fridrichová M、Čísařová I、Němec I. 1,1-Dimethyl-biguanidium (2+) dinitrate. Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online. 2012年1月1日; 68 (Pt 1): o18-9. 电子出版2011年12月3日。一组相关结构双氢三嗪,例如被称为Imeglimin的化合物(目前处于Poxel Pharmaceuticals的后期临床评价阶段)具有固定于其结构内的“顺式”构象,如以下所示的:



[0224] 在一个公开方面,提供了双胍和相关杂环化合物,包括含有使“顺式”双胍构象固定或固化的元素的那些化合物,如以下所示,具有每种示例性结构类型的二甲双胍变体。更具体地说,示出了二甲双胍系列[在本文中表示为式(I)]、三唑系列[在本文中表示为式(IA)]、三嗪系列[在本文中表示为式(II)]、双氢三嗪系列[在本文中表示为式(III)]以及7-元环系列[在本文中表示为式(IV)]之间的关系。



[0226] 在一个实施方案中,具有式I的化合物可与公开的组合物和方法组合来使用。



I

[0228] 其中:

[0229] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、以及 R_7 独立地选自:

[0230] H、OH;

[0231] O- R_x , 其中 R_x 是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯;

[0232] 任选取代的烷基(例如,任选被氧、硅、硫取代或任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烷基);环烷基(例如, C_3 至 C_7 环烷基);烷基环烷基(例如, C_4 至 C_{12} 烷基环烷基);杂环烷基(例如,其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子,包括 C_2 至 C_6 杂环烷基);烷基杂环烷基(例如,其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子,包括 C_3 至 C_{11} 烷基杂环烷基,并且包括其中当N存在于杂环中时,氮原子可为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式);任选取代的烯基(例如,任选被氧、硅、硫取代的或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烯基);任选取代的炔基(例如,任选被氧、硅、硫取代的或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链

炔基)；

[0233] 任选取代的芳基(例如,苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基);任选取代的烷基芳基(例如,烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基);任选取代的杂芳基(例如,吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基,所有这些都是任选取代的);任选取代的烷基杂芳基;并且

[0234] 或者R₆和R₇可以连接在一起形成一个键,从而一起形成包含它们所连接的氮原子的环;

[0235] 或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环;

[0236] 或者R₄和R₅可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环:氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基。

[0237] 在某些实施方案中,0-R_x可选自:0-C₁至C₈直链或支链烷基;0-C₃至C₇环烷基;0-C₄至C₈烷基环烷基;0-酰基;0-酯;以及0-硫酯。

[0238] 在其它实施方案中,任选的取代基可包括例如OH、0-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基。此外,烷基、烯基、炔基等可被氧、硅、硫等取代以形成杂烷基、杂烯基、杂炔基等。

[0239] 在某些实施方案中,R₃、R₆和R₇;或者R₃、R₄、R₅和R₇;或者R₃、R₄、R₅和R₇;或者R₃、R₄、R₅、R₆和R₇;或者R₂、R₃、R₄、R₅、R₆和R₇中的每一个都独立地选自:

[0240] H、甲基、乙基、丙基或异丙基;

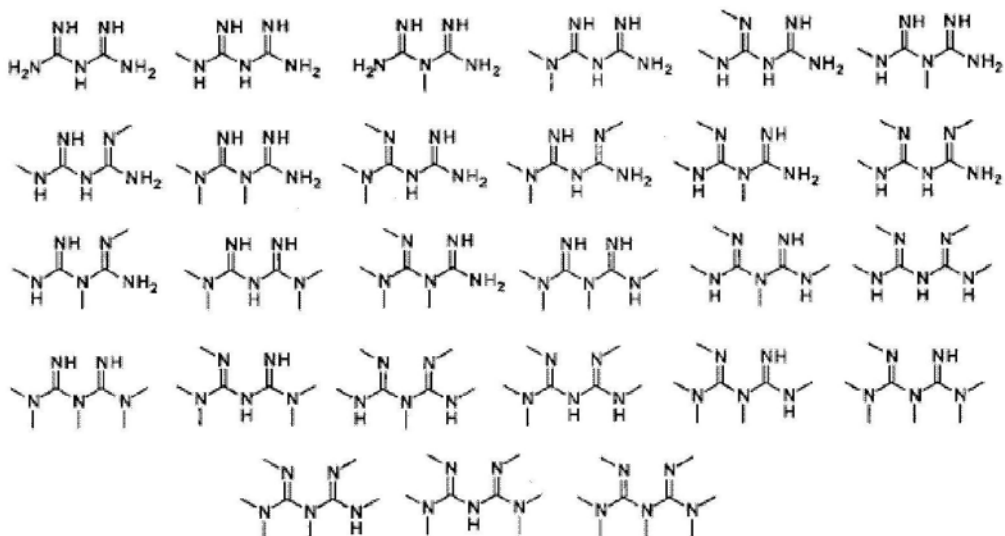
[0241] 并且其余取代基团R₁、R₂、R₄和R₅;或者R₁、R₂和R₆;或者R₁、R₂和R₆;或者R₁和R₂;或者R₁中的每一个分别独立地选自:

[0242] H;任选取代的烷基(例如,任选被氧、硅、硫杂取代或任选被OH、0-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烷基);任选取代的烯基(例如,任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、0-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烯基);任选取代的炔基(例如,任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、0-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链炔基);环烷基(例如,C₃至C₇环烷基);烷基环烷基(例如,C₄至C₁₂烷基环烷基);杂环烷基(例如,其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子,包括C₂至C₆杂环烷基);烷基杂环烷基(例如,其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子,包括C₃至C₁₁烷基杂环烷基,并且包括其中当N存在于杂环中时,氮原子可为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式);芳基(例如,苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基);烷基芳基(例如,烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基);杂芳基(例如,吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基,所有这些都是任选取代的);烷基杂芳基;

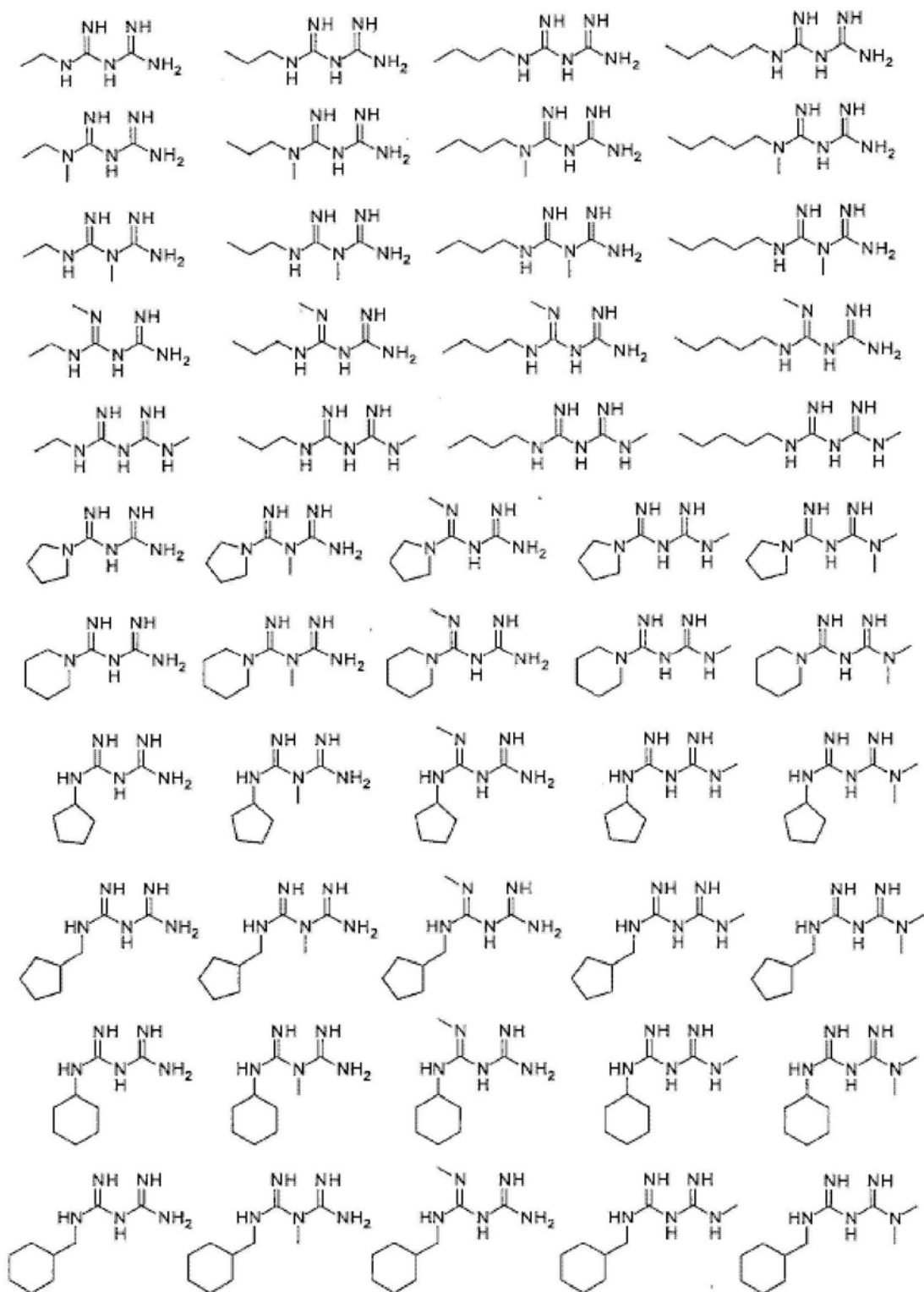
[0243] 或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环;

[0244] 或者R₄和R₅可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环:氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基。

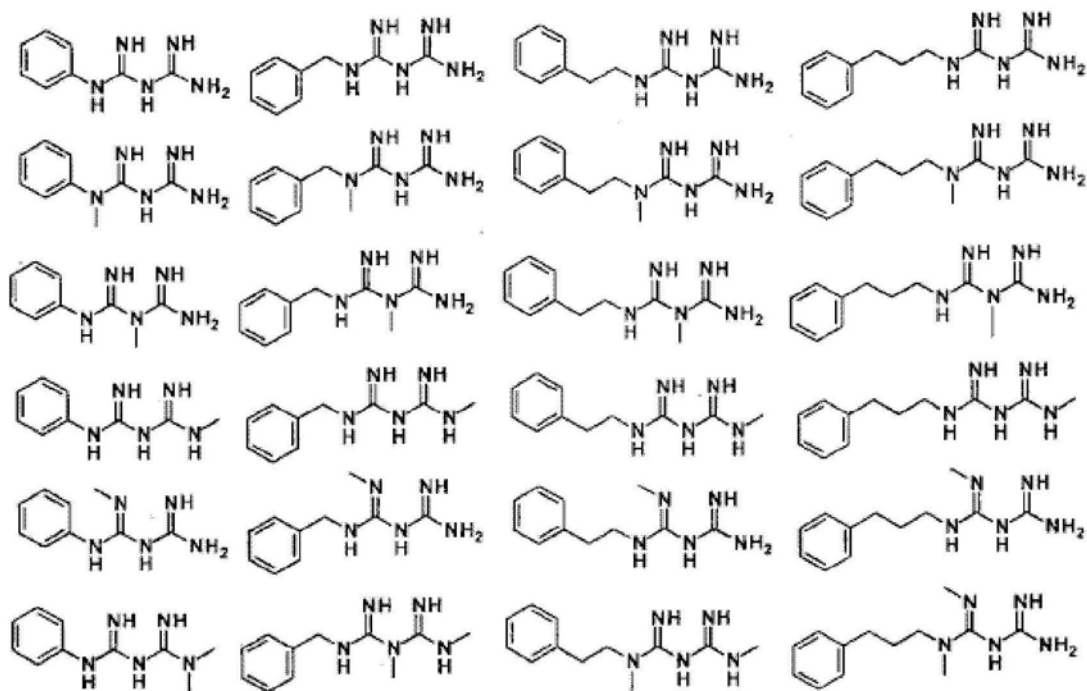
[0245] 具有式I的示例性化合物和取代基R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆以及R₇示出如下。然而,可预见取代基R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆以及R₇的选择的其它组合。



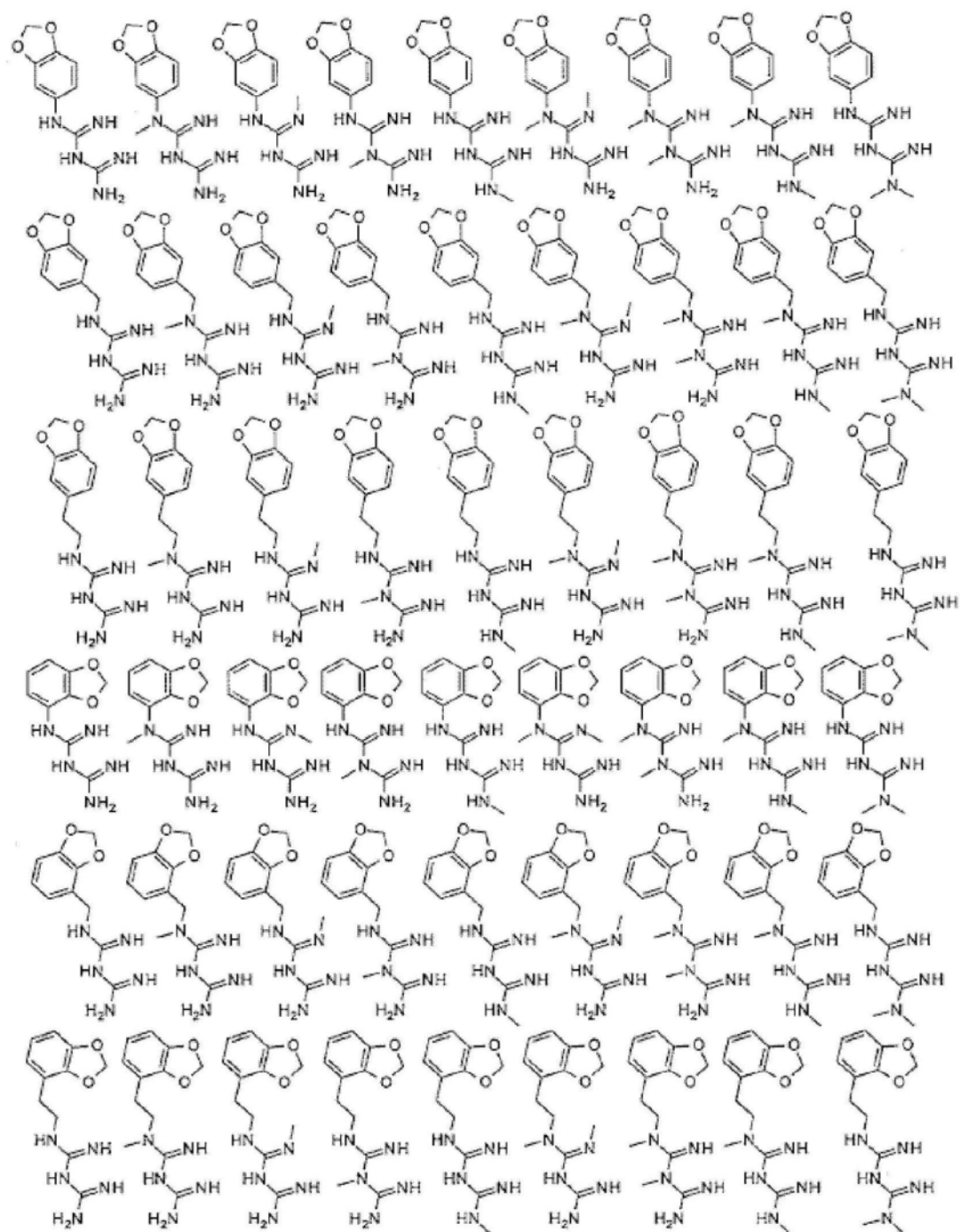
[0247]



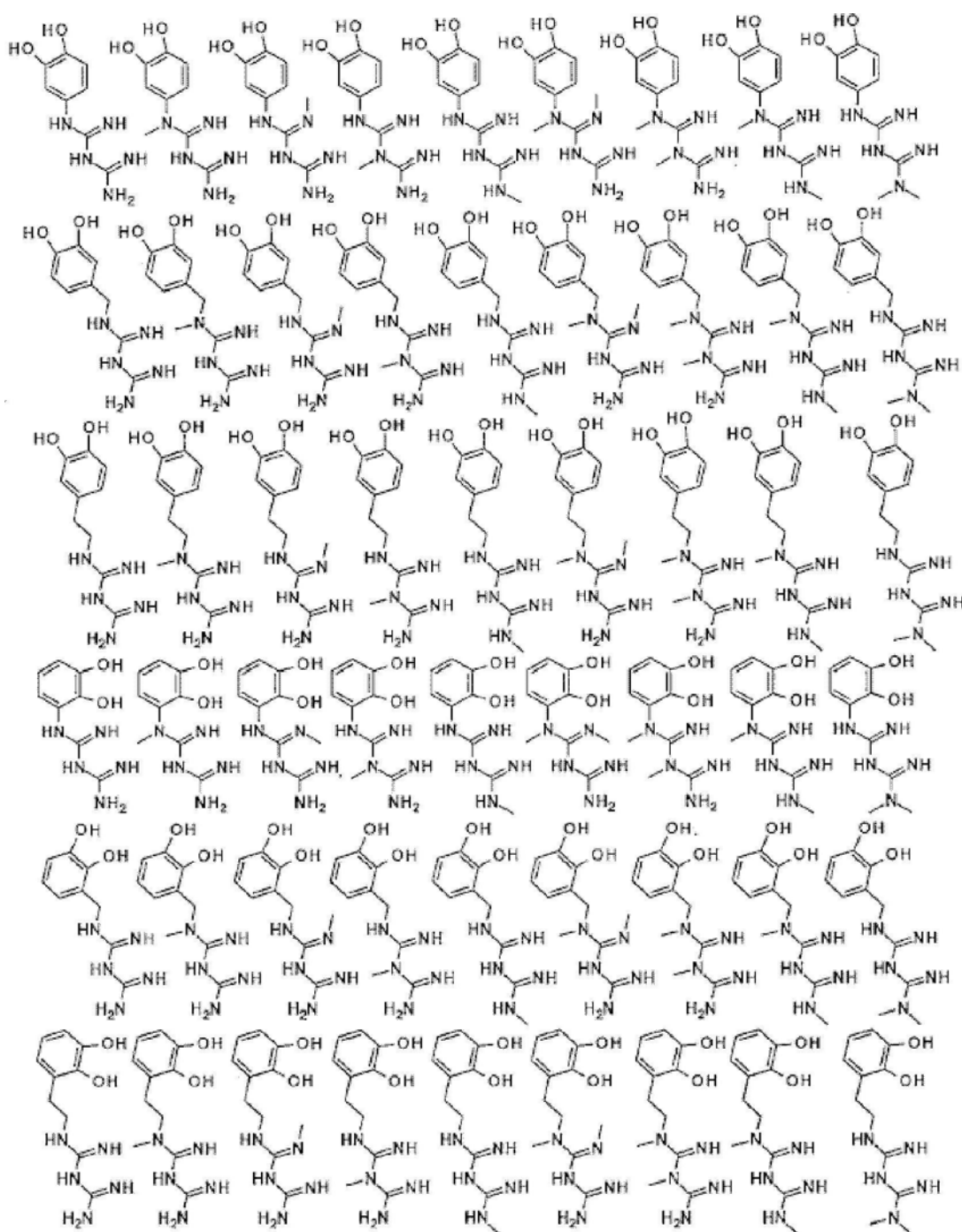
[0248]



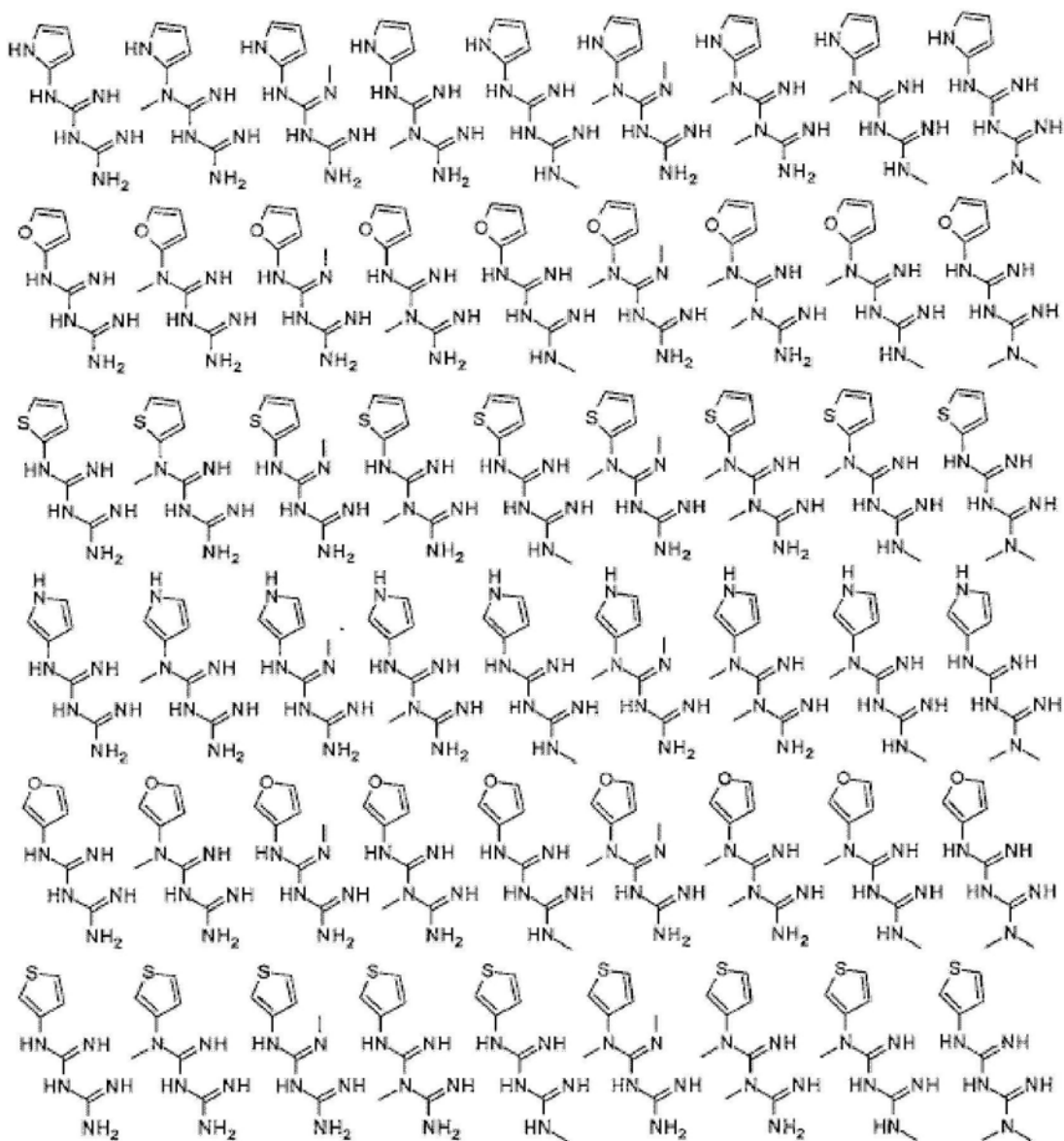
[0249]



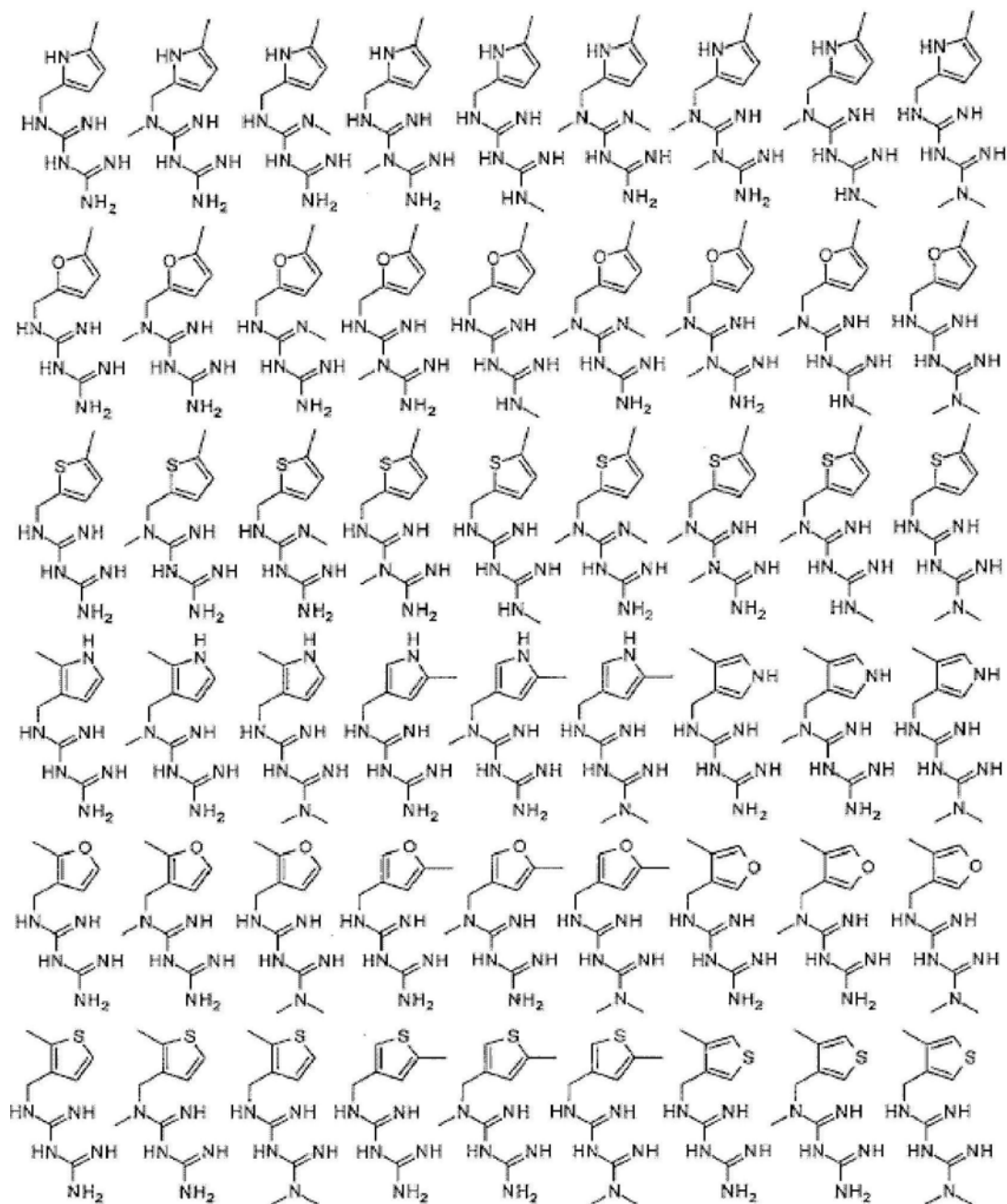
[0250]



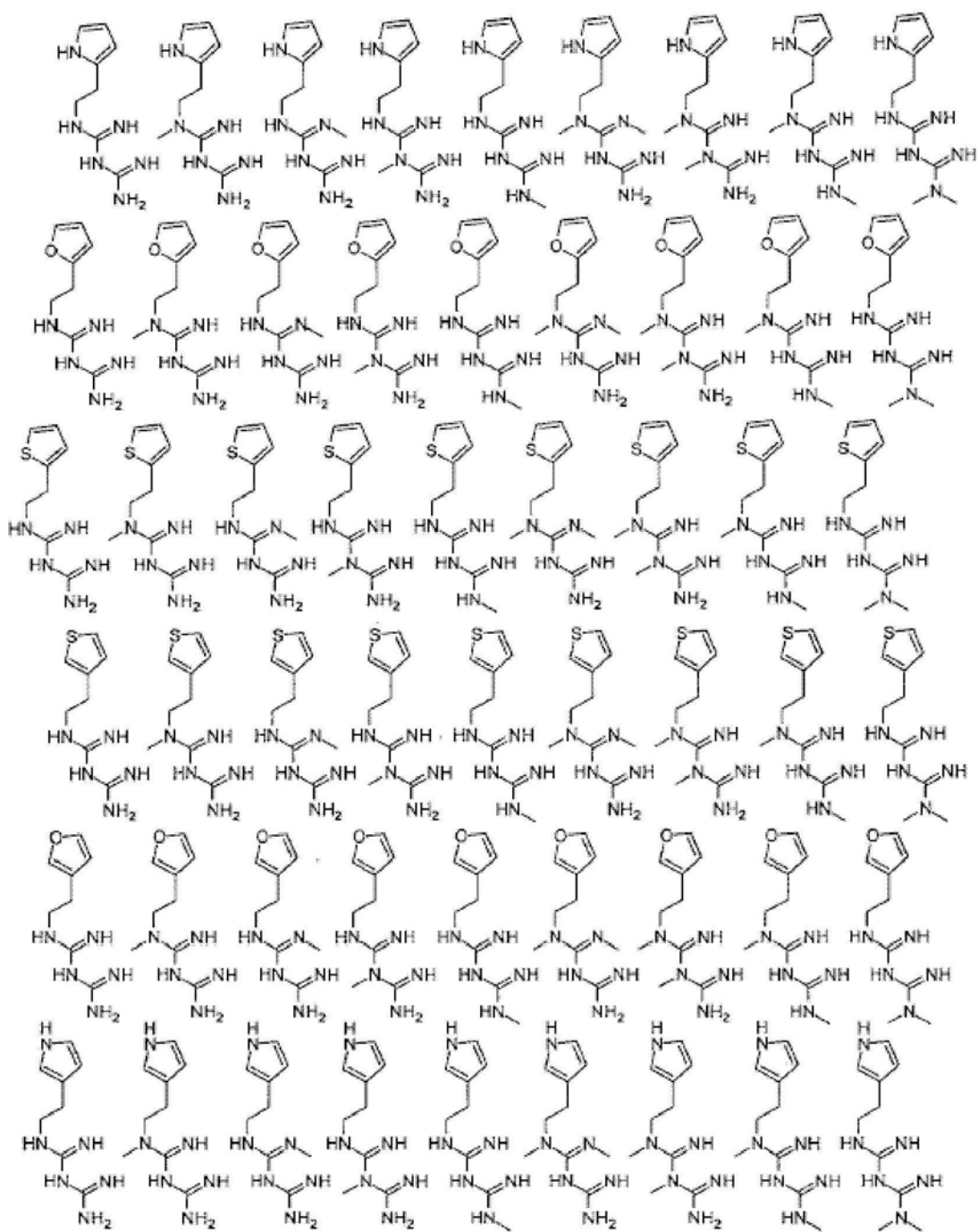
[0251]



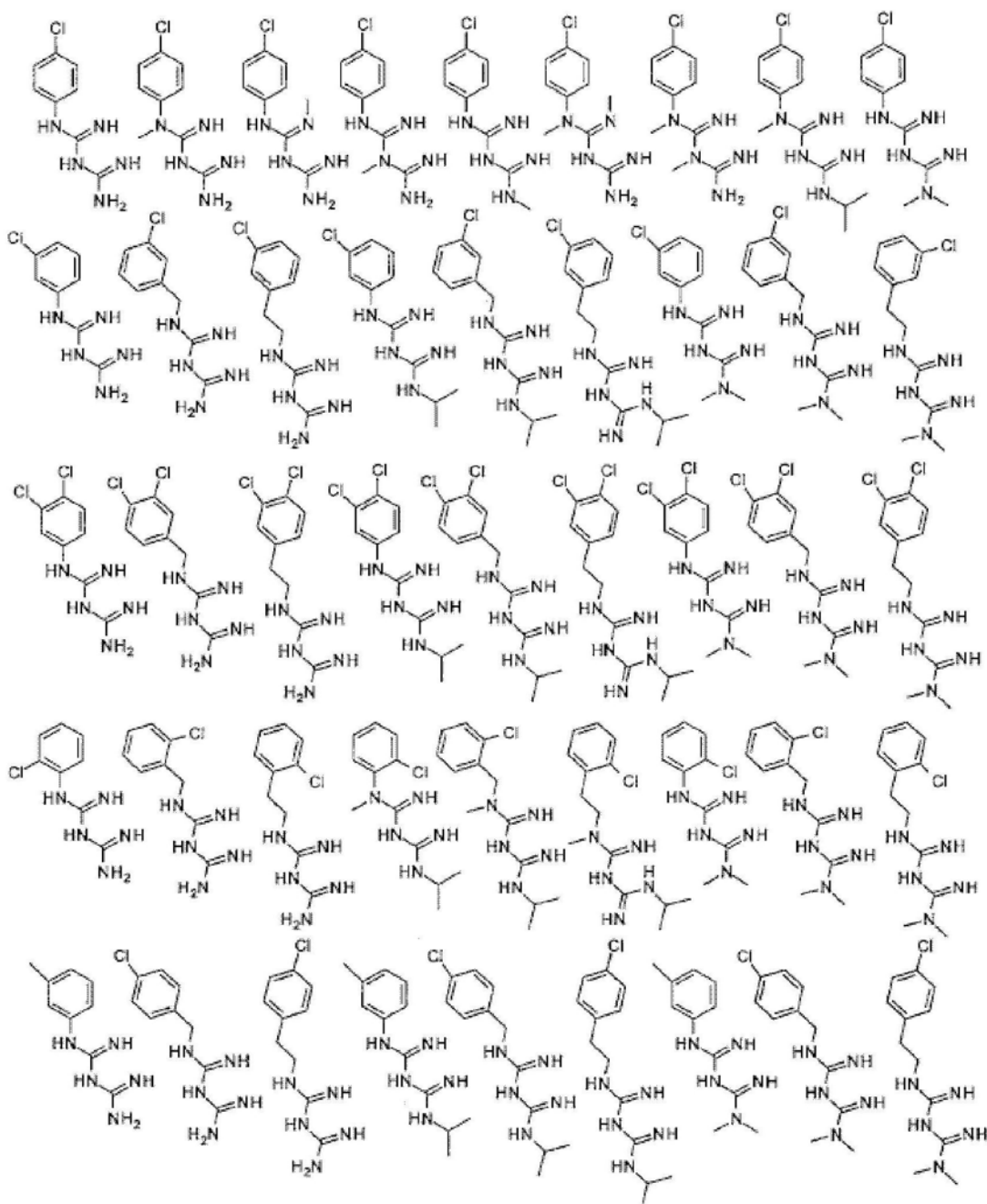
[0254]



[0255]

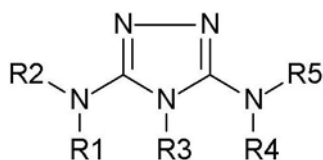


[0257]



[0258] 在具有式I的化合物的其它实施方案中, R_6 和 R_7 连接在一起形成一个键,以一起形成包含它们所连接的氮原子的环,从而提供具有式IA的三唑化合物,所述化合物可与公开的组合物和方法结合来使用。除非另外指明,否则取代基定义与参照式I提供的取代基定义相同。

[0259]

**IA**

[0260] 其中:

[0261] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 以及 R_5 独立地选自：

[0262] H、OH；

[0263] O- R_x ，其中 R_x 是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯；

[0264] 任选取代的烷基(例如，任选被氧、硅、硫取代或任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烷基)；环烷基(例如， C_3 至 C_7 环烷基)；烷基环烷基(例如， C_4 至 C_{12} 烷基环烷基)；杂环烷基(例如，其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子，包括 C_2 至 C_6 杂环烷基)；烷基杂环烷基(例如，其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子，包括 C_3 至 C_{11} 烷基杂环烷基，并且包括其中当N存在于杂环中时，氮原子可为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式)；任选取代的烯基(例如，任选被氧、硅、硫取代的或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烯基)；任选取代的炔基(例如，任选被氧、硅、硫取代的或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链炔基)；

[0265] 任选取代的芳基(例如，苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基)；任选取代的烷基芳基(例如，烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基)；任选取代的杂芳基(例如，吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基，所有这些都是任选取代的)；任选取代的烷基杂芳基；并且

[0266] 或者 R_1 和 R_2 可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环；

[0267] 或者 R_4 和 R_5 可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环：氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基。

[0268] 在某些实施方案中，O- R_x 可选自：O- C_1 至 C_8 直链或支链烷基；O- C_3 至 C_7 环烷基；O- C_4 至 C_8 烷基环烷基；O-酰基；O-酯；以及O-硫酯。

[0269] 在其它实施方案中，任选的取代基可包括例如OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基。此外，烷基、烯基、炔基等可被氧、硅、硫等取代以形成杂烷基、杂烯基、杂炔基等。

[0270] 在某些实施方案中， R_3 ；或者 R_3 和 R_4 ；或者 R_3 、 R_4 和 R_5 ；或者 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 中的每一个独立地选自：

[0271] H、甲基、乙基、丙基或异丙基；

[0272] 并且其余取代基团： R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 ；或者 R_1 、 R_2 和 R_5 ；或者 R_1 和 R_2 ；或者 R_1 和 R_2 ；或者 R_1 中的每一个分别独立地选自：

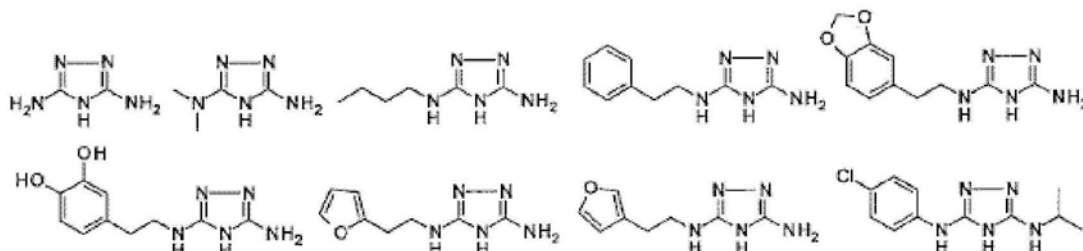
[0273] H；任选取代的烷基(例如，任选被氧、硅、硫取代或任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烷基)；任选取代的烯基(例如，任选被氧、硅、硫取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烯基)；任选取代的炔基(例如，任选被氧、硅、硫取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链炔基)；环烷基(例如， C_3 至 C_7 环烷基)；烷基环烷基(例如， C_4 至 C_{12} 烷基环烷基)；杂环烷基(例如，其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子，包括 C_2 至 C_6 杂环烷基)；烷基杂环烷基(例如，其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子，包括 C_3 至 C_{11} 烷基杂环烷基，并且包括其中当N存在于杂环中时，氮原子可为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式)；芳基(例如，苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基)；烷基芳基(例如，烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基)；杂芳基(例如，吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基，所有这些都是任选取代的)；烷基杂芳

基；

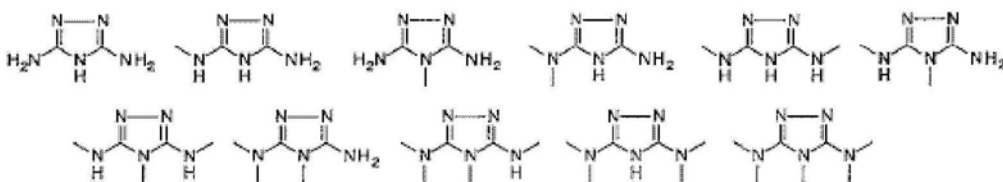
[0274] 或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环；

[0275] 或者R₄和R₅可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环：氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、二氢呋喃基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基。

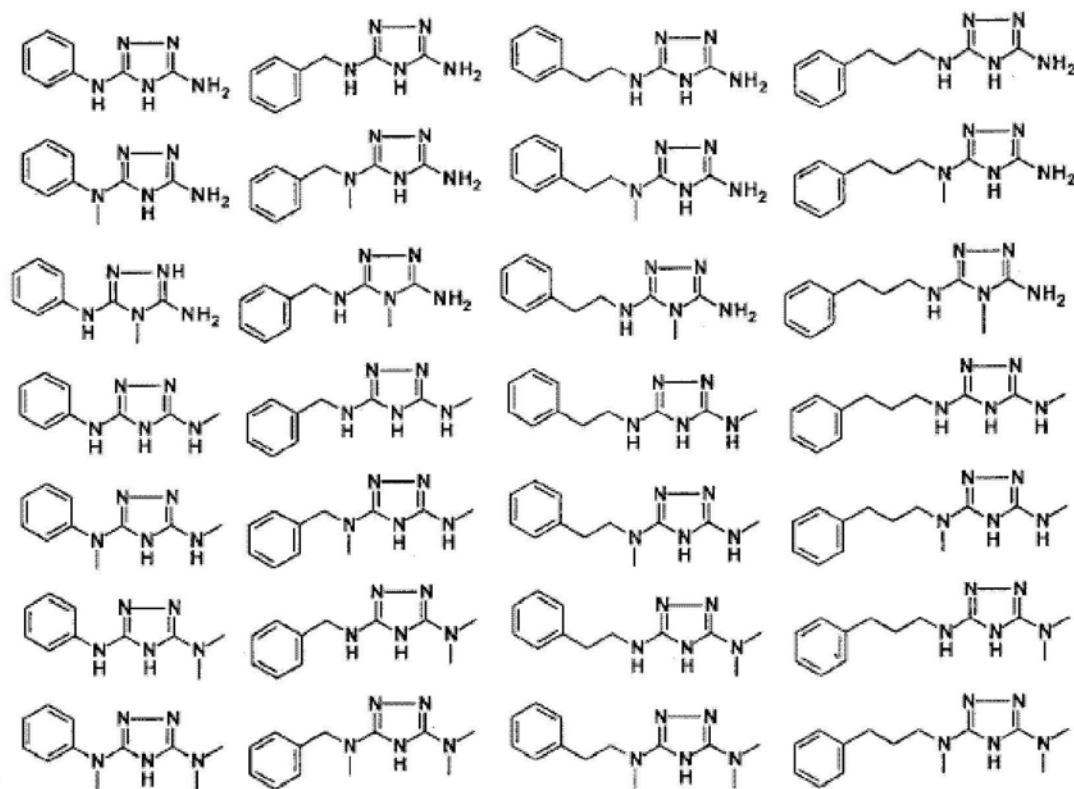
[0276] 具有式IA的示例性化合物和取代基R₁、R₂、R₃、R₄以及R₅示出如下。然而，可预见取代基R₁、R₂、R₃、R₄以及R₅的选择的其它组合。



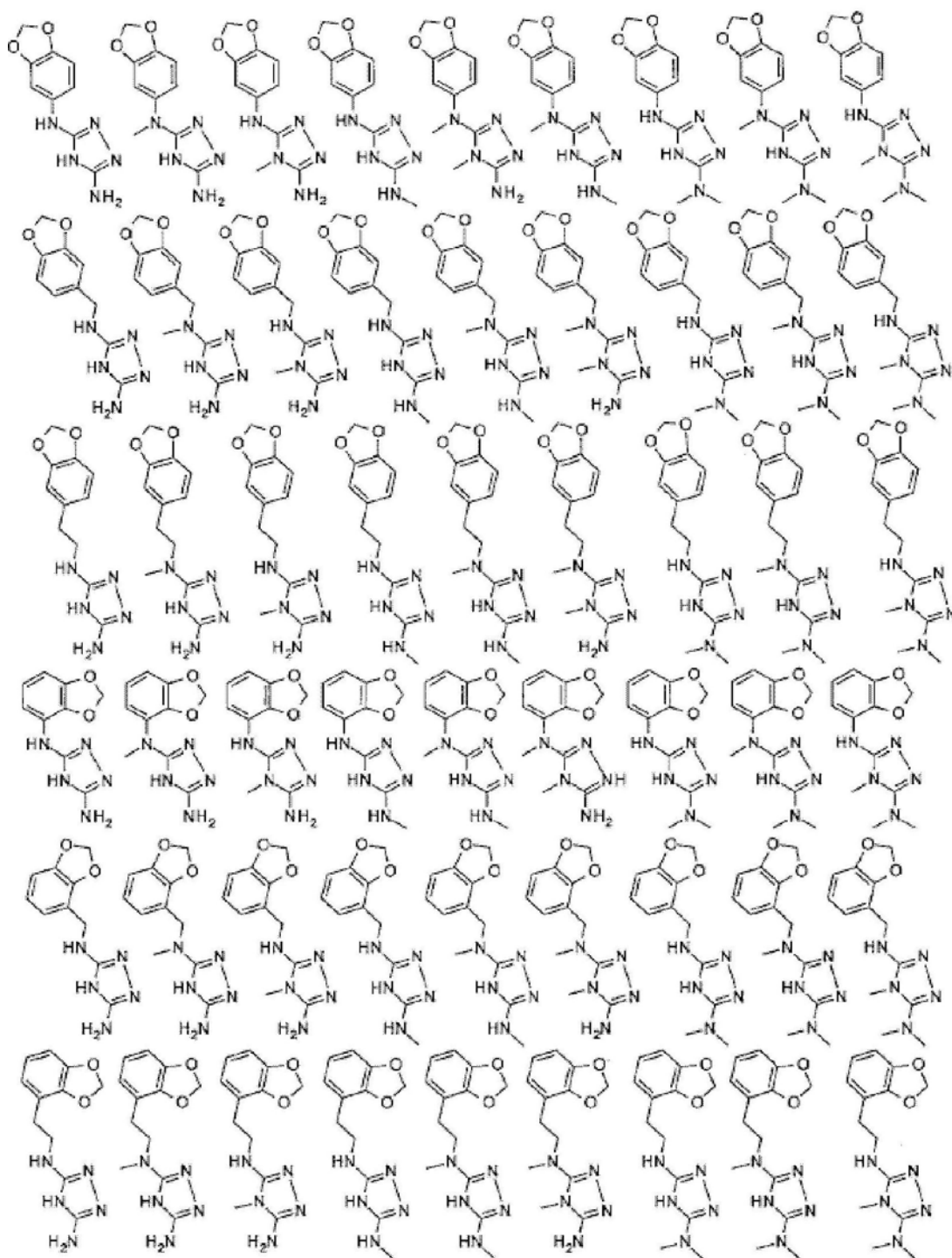
[0277]



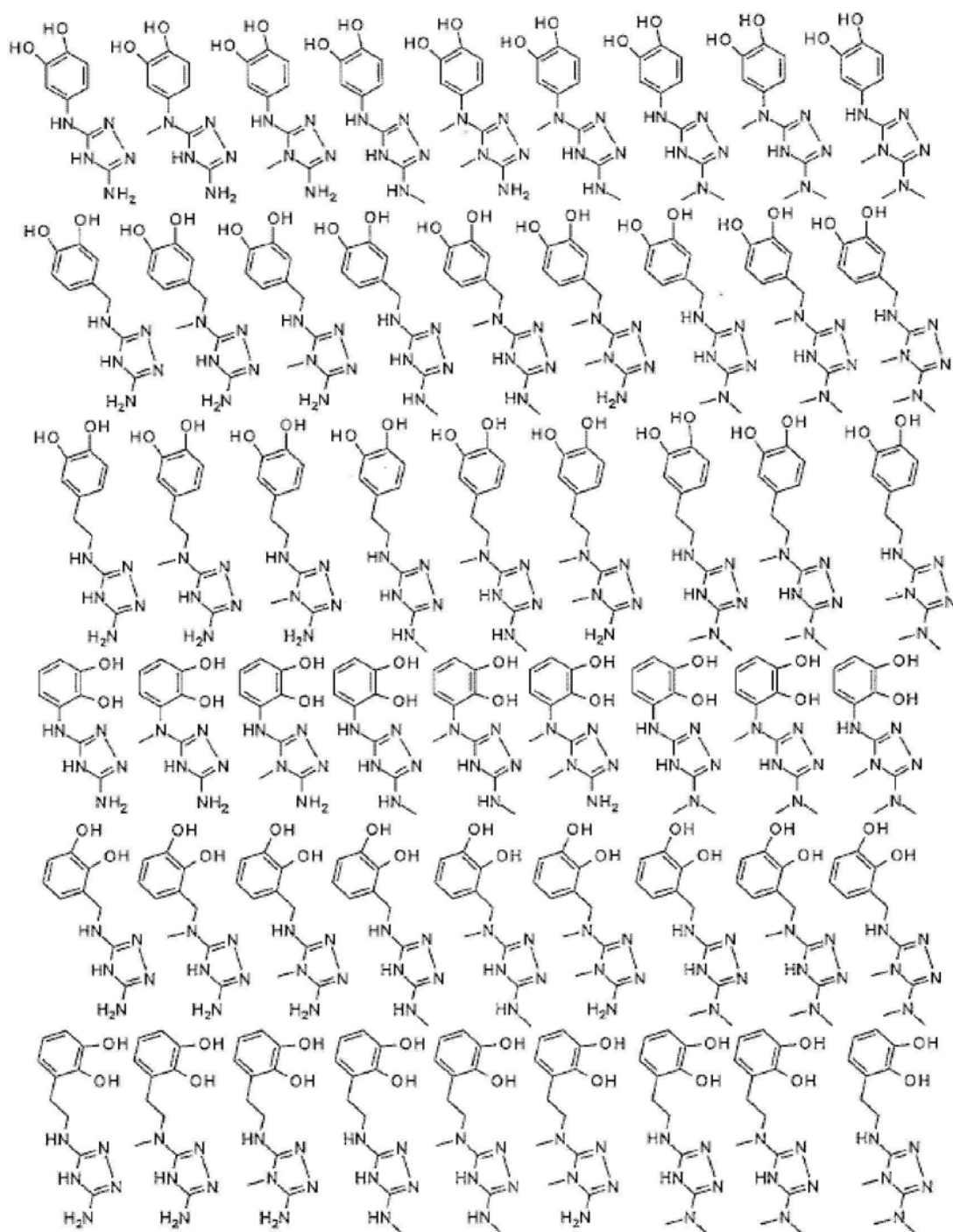
[0279]



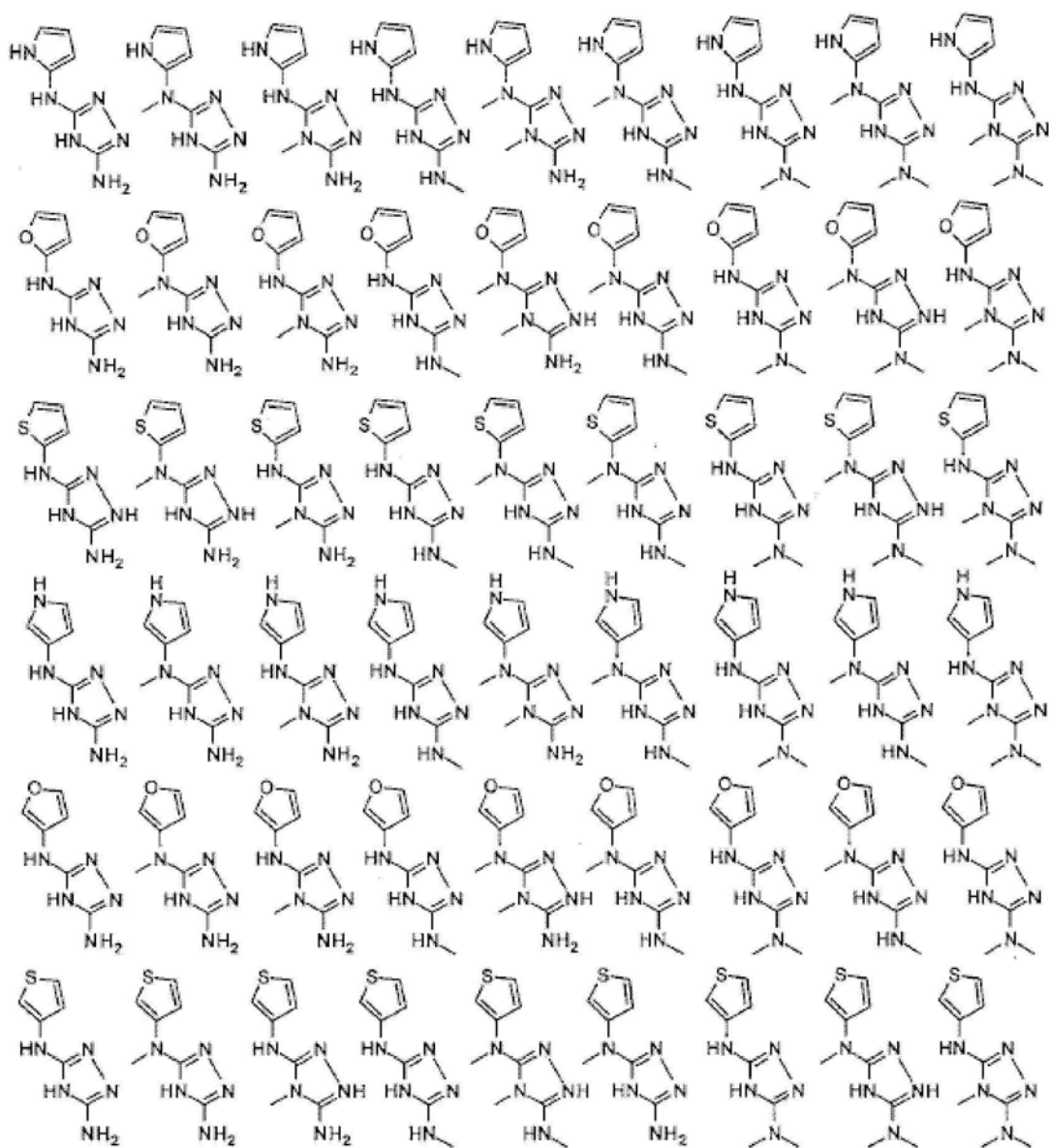
[0280]



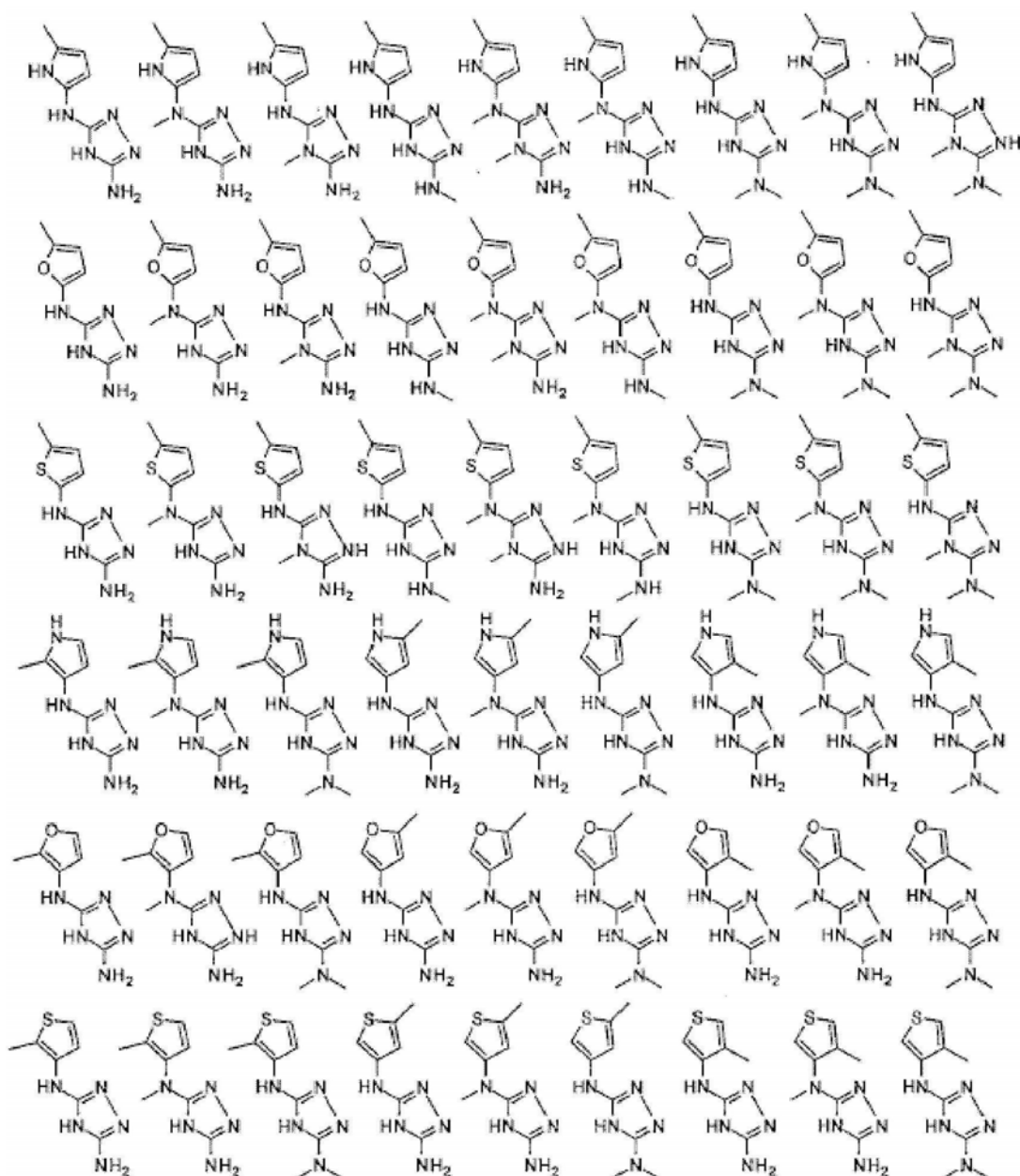
[0281]



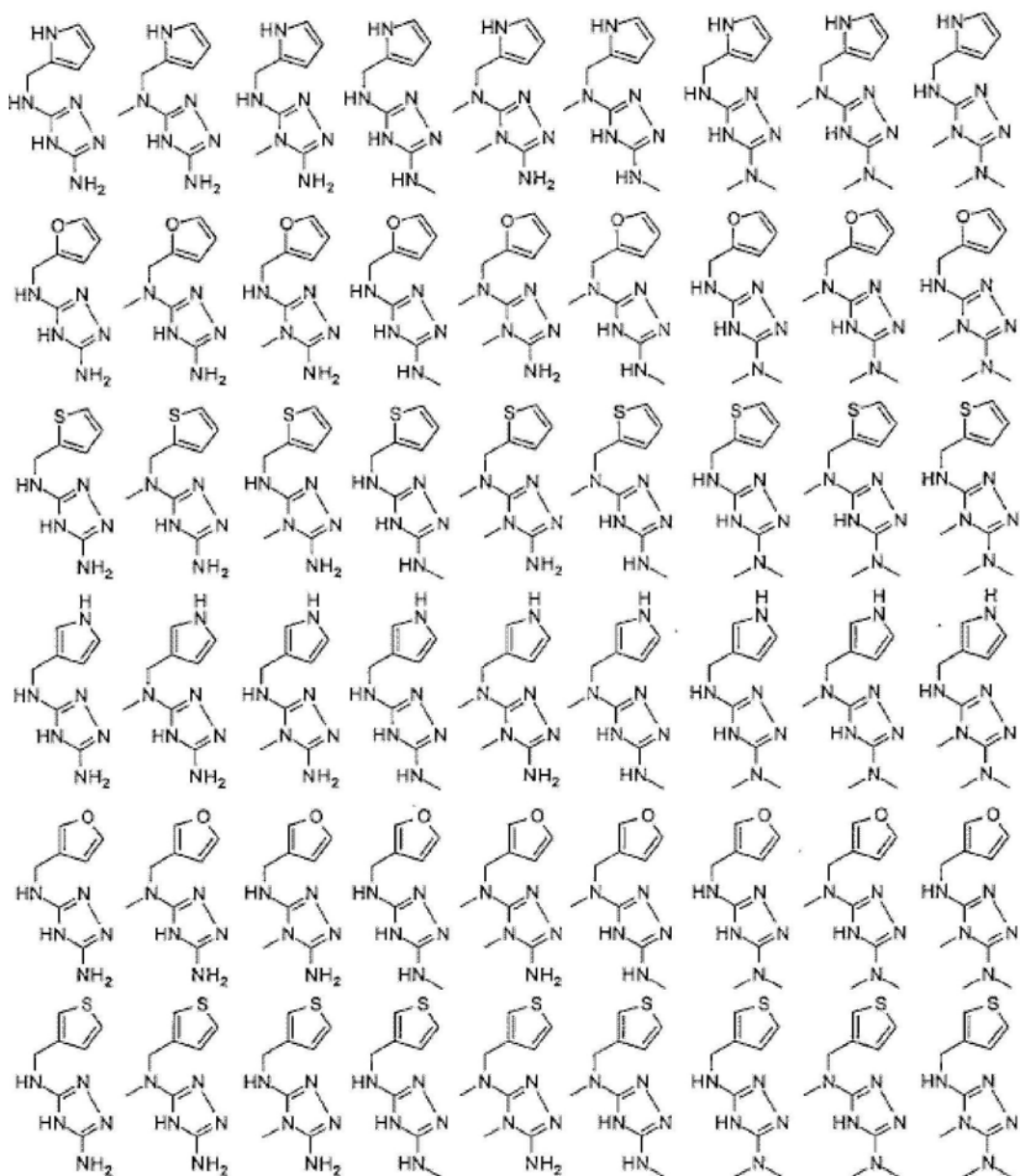
[0282]



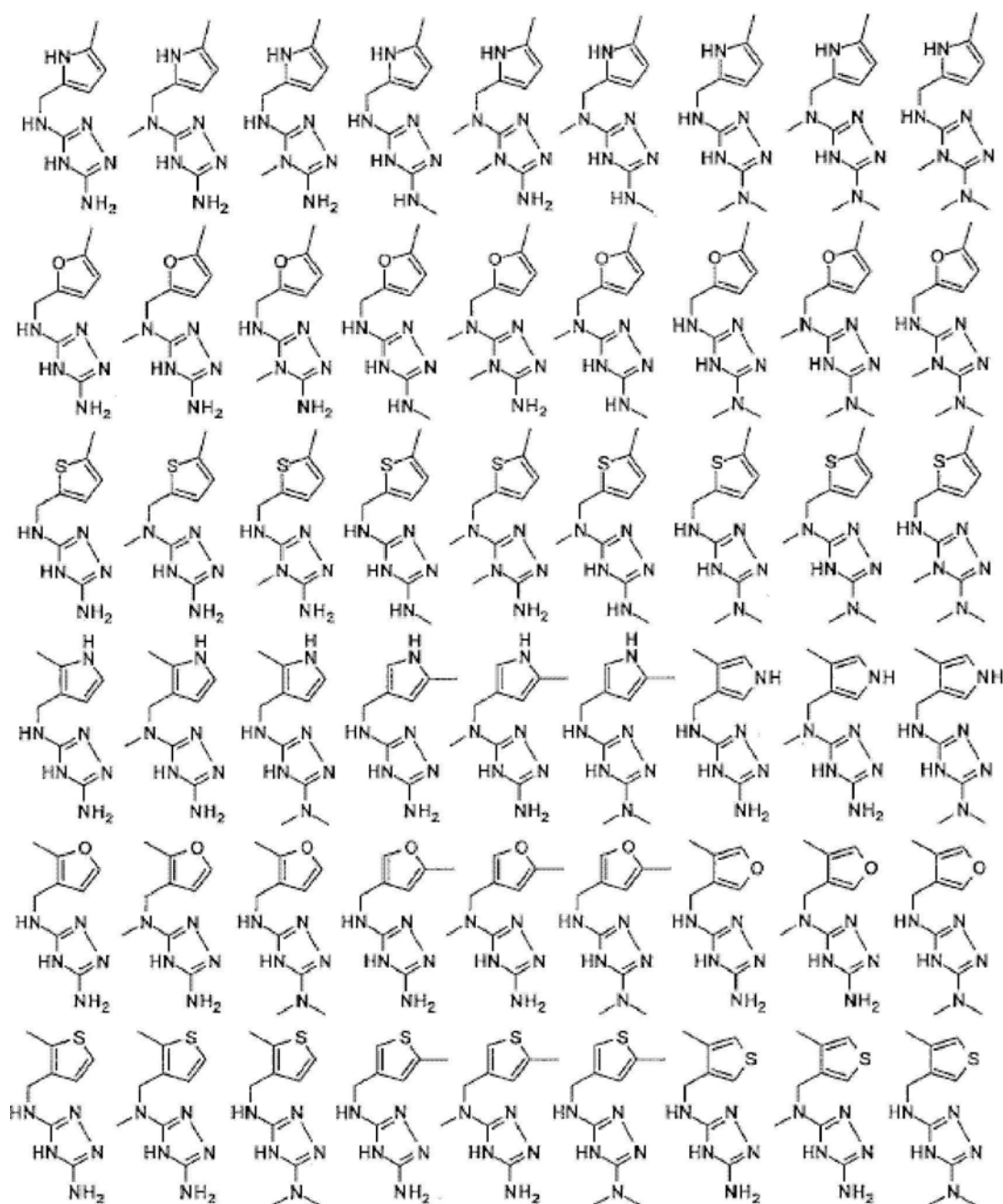
[0283]



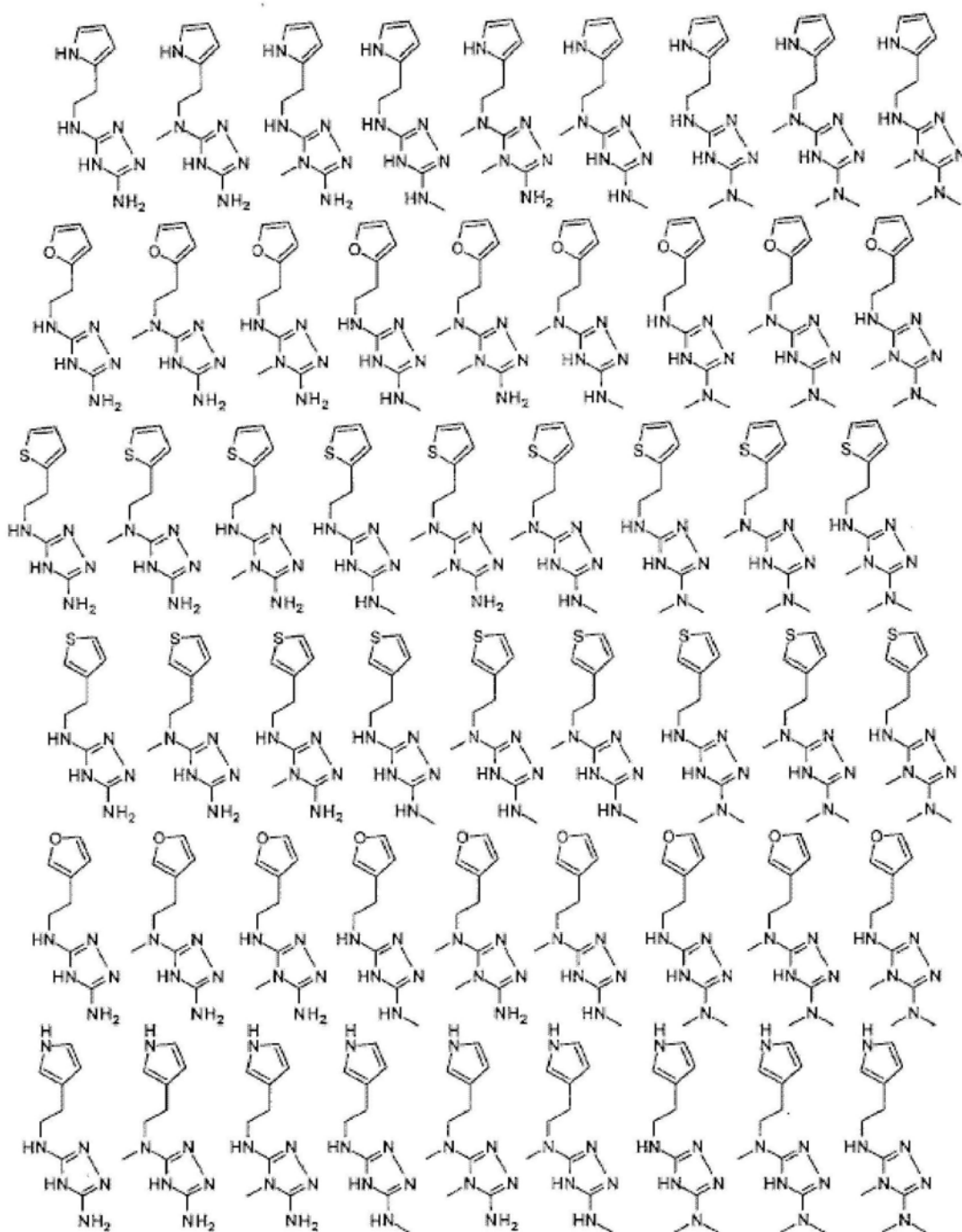
[0284]



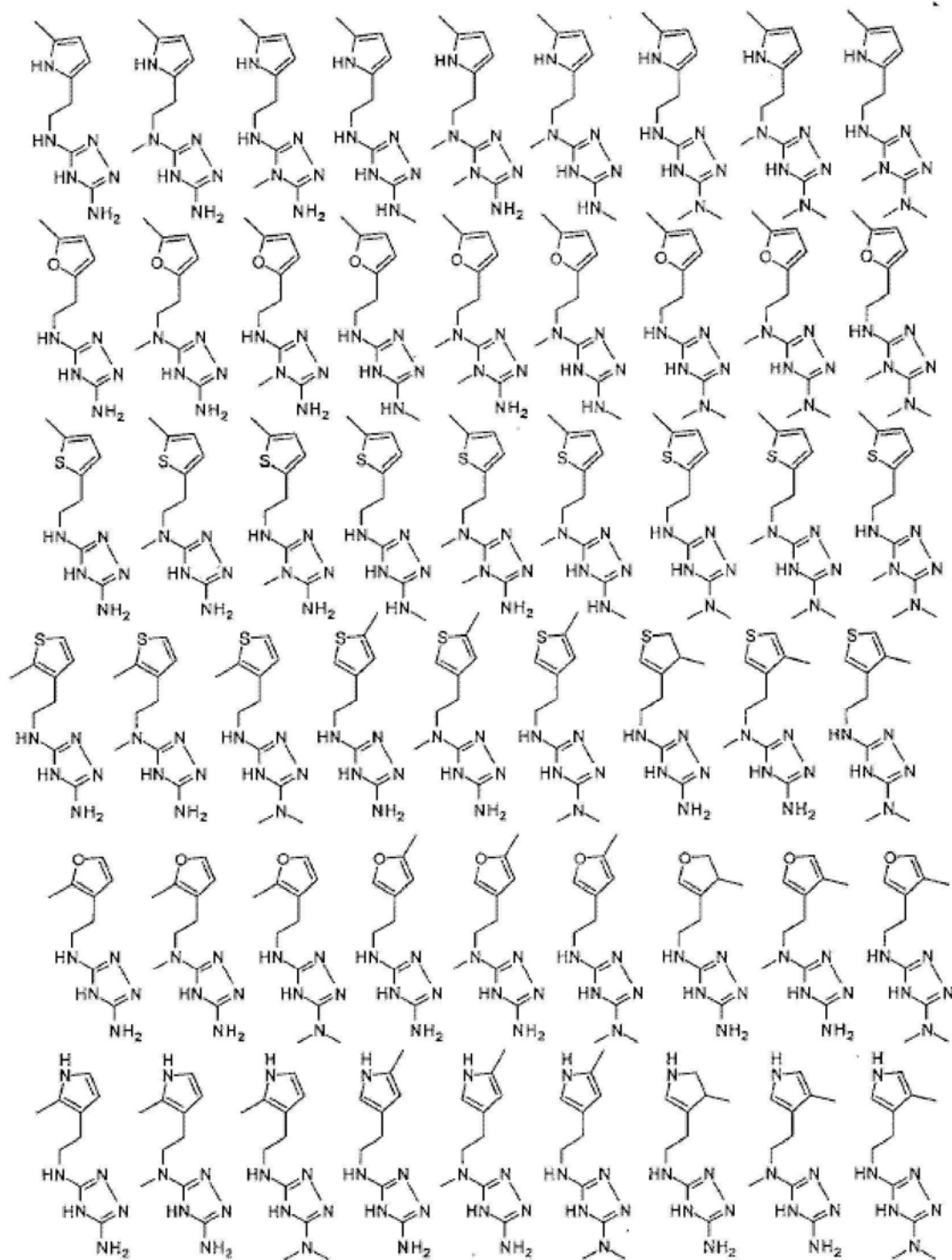
[0285]



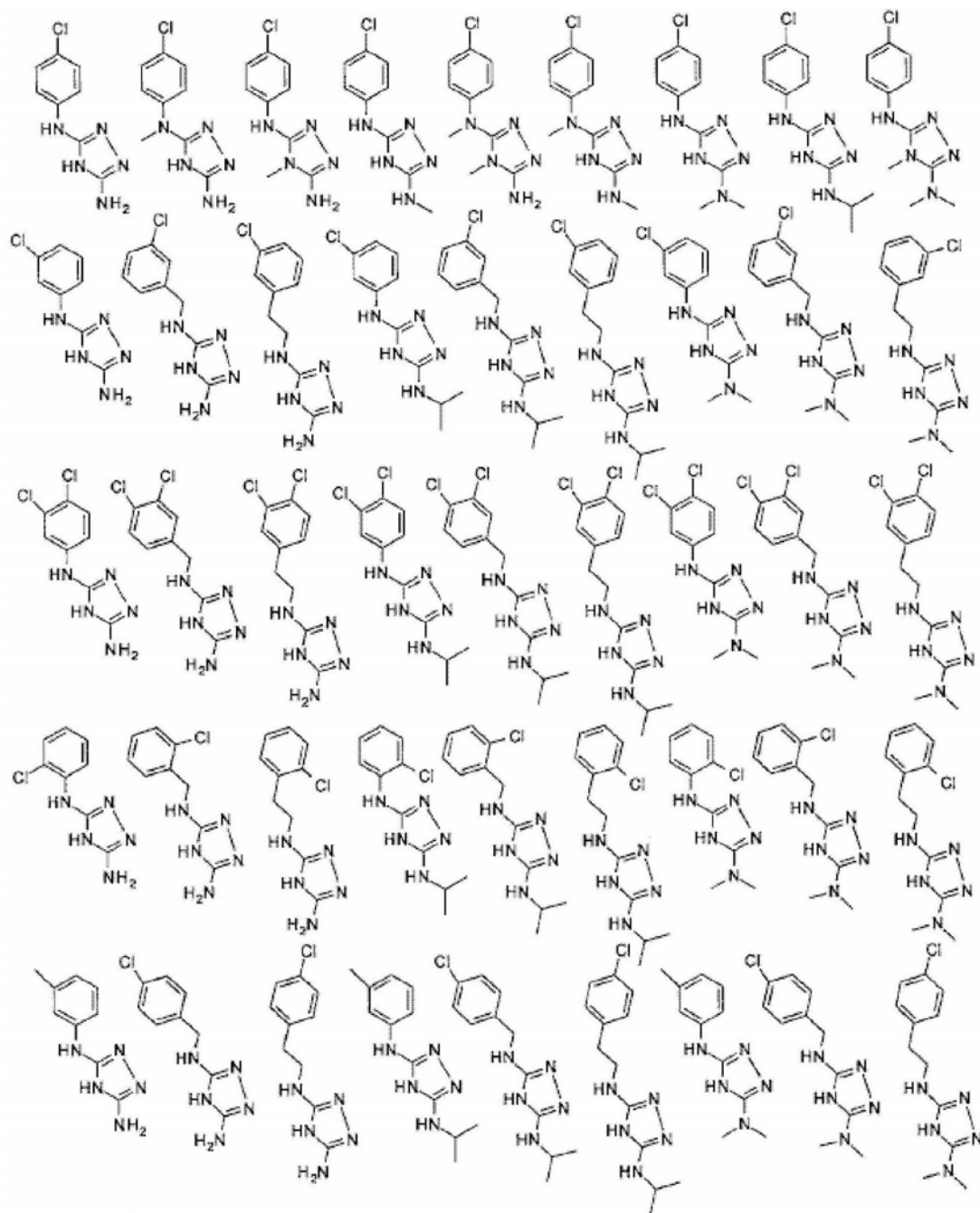
[0286]



[0287]

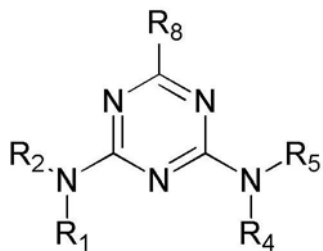


[0288]



[0289] 在其它实施方案中,具有式II的三嗪化合物可与公开的组合物和方法结合来使用。除非另外指明,否则取代基定义与参照式I提供的取代基定义相同。

[0290]



II

[0291] 其中:

[0292] R_1 、 R_2 、 R_4 以及 R_5 独立地选自：

[0293] H、OH；

[0294] O- R_x ，其中 R_x 是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯；

[0295] 任选取代的烷基（例如，任选被氧、硅、硫取代或任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烷基）；环烷基（例如， C_3 至 C_7 环烷基）；烷基环烷基（例如， C_4 至 C_{12} 烷基环烷基）；杂环烷基（例如，其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子，包括 C_2 至 C_6 杂环烷基）；烷基杂环烷基（例如，其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子，包括 C_3 至 C_{11} 烷基杂环烷基，并且包括其中当N存在于杂环中时，氮原子可为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式）；任选取代的烯基（例如，任选被氧、硅、硫取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烯基）；任选取代的炔基（例如，任选被氧、硅、硫取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链炔基）；

[0296] 任选取代的芳基（例如，苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基）；任选取代的烷基芳基（例如，烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基）；任选取代的杂芳基（例如，吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基，所有这些都是任选取代的）；任选取代的烷基杂芳基；并且

[0297] 或者 R_1 和 R_2 可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环；

[0298] 或者 R_4 和 R_5 可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环：氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基；

[0299] R_8 选自：

[0300] H；任选取代的炔基（例如，任选被氧、硅、硫取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链炔基）；环烷基（例如， C_3 至 C_7 环烷基）；烷基环烷基（例如， C_4 至 C_{12} 烷基环烷基）；杂环烷基（例如，其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子，包括 C_2 至 C_6 杂环烷基）；烷基杂环烷基（例如，其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子，包括 C_3 至 C_{11} 烷基杂环烷基，并且包括其中当N存在于杂环中时，氮原子可为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式）；任选取代的芳基（例如，苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基）；任选取代的烷基芳基（例如，烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基）；任选取代的杂芳基（例如，吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基，所有这些都是任选取代的）；任选取代的烷基杂芳基；以及 $-NR_aR_b$

[0301] 其中 R_a 和 R_b 独立地选自：

[0302] H；任选取代的烷基（例如，任选被氧、硅、硫取代或任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烷基）；任选取代的烯基（例如，任选被氧、硅、硫取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烯基）；任选取代的炔基（例如，任选被氧、硅、硫取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链炔基）；环烷基（例如， C_3 至 C_7 环烷基）；烷基环烷基（例如， C_4 至 C_{12} 烷基环烷基）；杂环烷基（例如，其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子，包括 C_2 至 C_6 杂环烷基）；烷基杂环烷基（例如，其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子，包括 C_3 至 C_{11} 烷基杂环烷基，并且包括其中当N存在于杂环中时，氮原子可为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式）；任选取代的芳基（例如，苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基）、任选取代的烷基芳基（例如，

烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基)、任选取代的杂芳基(例如,吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基,所有这些是任选取代的)、以及任选取代的烷基杂芳基。

[0303] 在某些实施方案中,0-R_x可选自:0-C₁至C₈直链或支链烷基;0-C₃至C₇环烷基;0-C₄至C₈烷基环烷基;0-酰基;0-酯;以及0-硫酯。

[0304] 在其它实施方案中,任选的取代基可包括例如OH、0-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基。此外,烷基、烯基、炔基等可被氧、硅、硫等取代以形成杂烷基、杂烯基、杂炔基等。

[0305] 在某些实施方案中,R₈可选自H;低级烷基,包括CH₃;NH₂;NH-烷基、N(烷基)₂,包括NHCH₃、N(CH₃)₂。在某些方面,如果需要,与R₈的这些特定选择组合,R₁、R₂、R₄和R₅;或者R₂、R₄和R₅;或者R₄和R₅;或者R₅中的每一个可独立地选自:

[0306] H、甲基、乙基、丙基或异丙基;

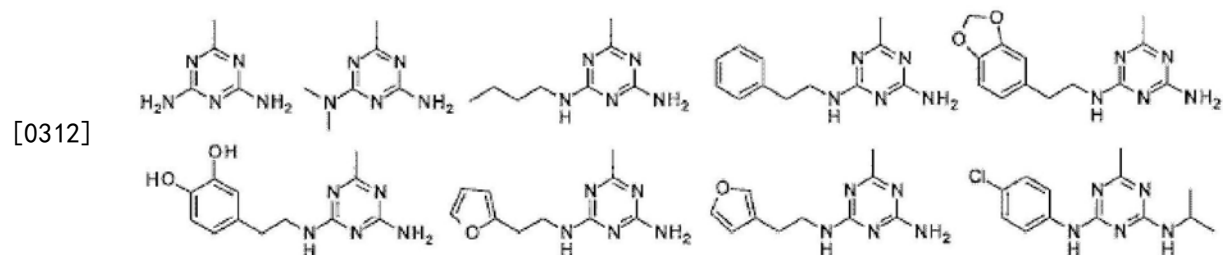
[0307] 并且其余取代基:R₁;或者R₁和R₂;或者R₁、R₂和R₅中的每一个分别独立地选自:

[0308] H;任选取代的烷基(例如,任选被氧、硅、硫杂取代或任选被OH、0-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烷基);任选取代的烯基(例如,任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、0-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烯基);任选取代的炔基(例如,任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、0-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链炔基);环烷基(例如,C₃至C₇环烷基);烷基环烷基(例如,C₄至C₁₂烷基环烷基);杂环烷基(例如,其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子,包括C₂至C₆杂环烷基);烷基杂环烷基(例如,其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子,包括C₃至C₁₁烷基杂环烷基,并且包括其中当N存在于杂环中时,氮原子可为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式);芳基(例如,苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基);烷基芳基(例如,烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基);杂芳基(例如,吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基,所有这些是任选取代的);烷基杂芳基;

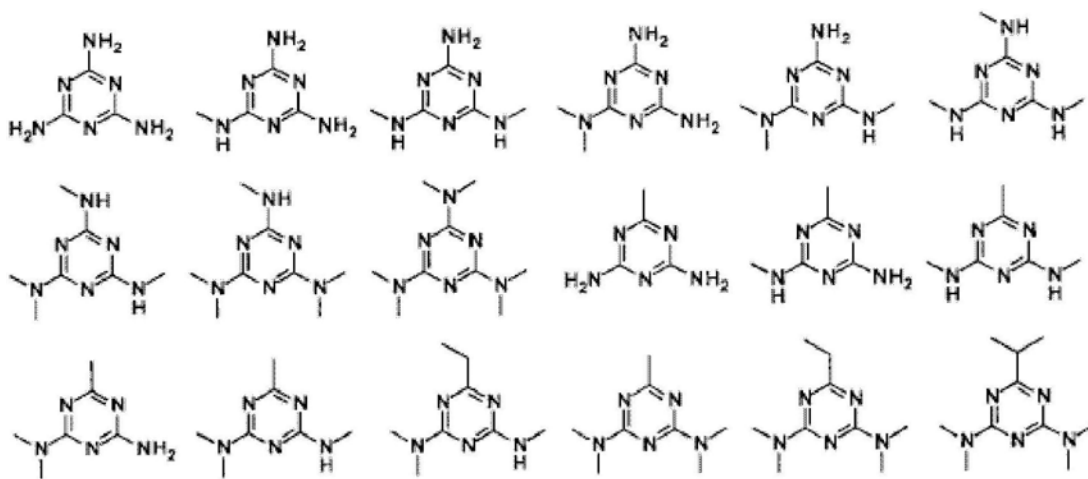
[0309] 或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环;

[0310] 或者R₄和R₅可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环:氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基。

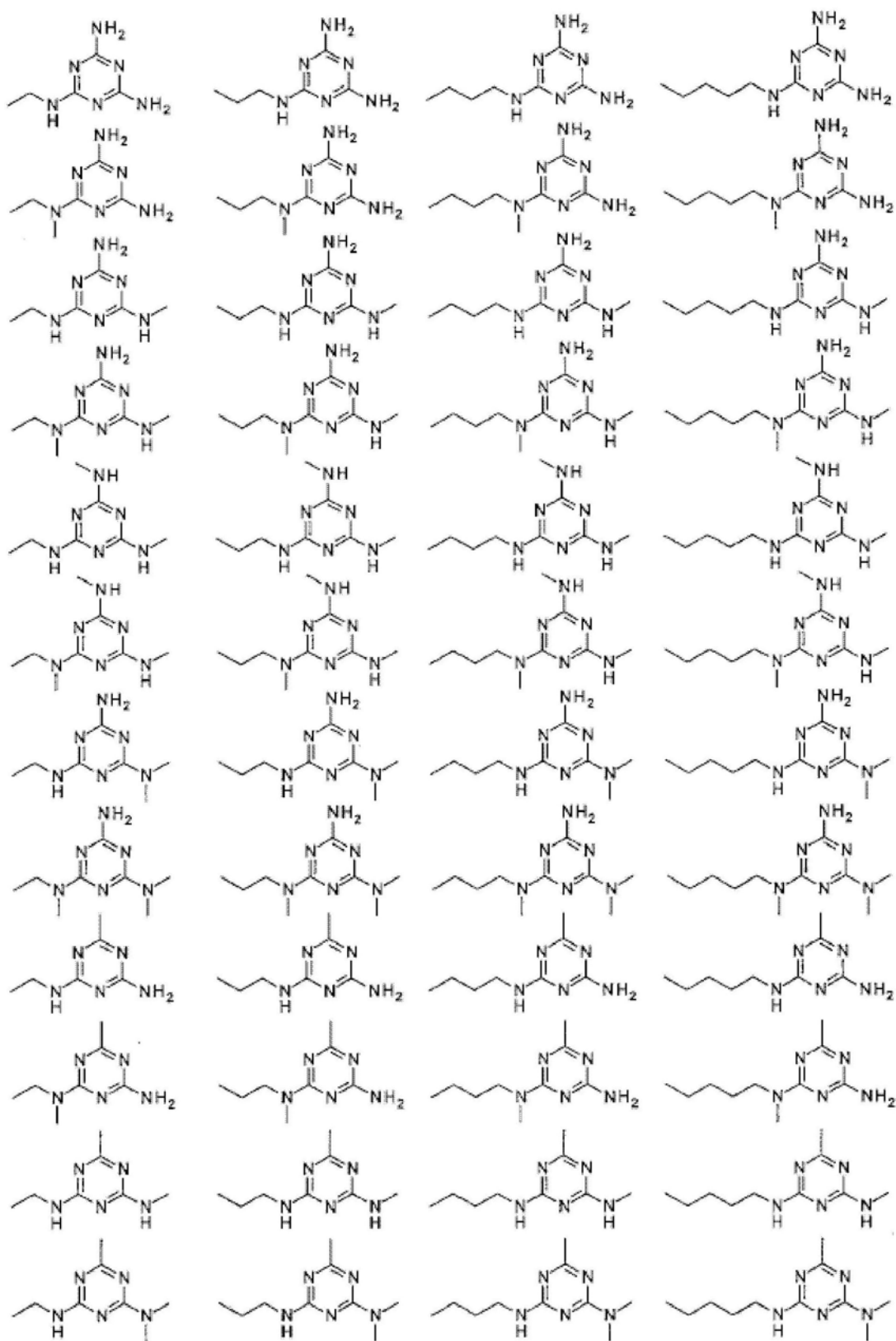
[0311] 具有式II的示例性化合物和取代基R₁、R₂、R₄、R₅以及R₈示出如下。然而,可预见取代基R₁、R₂、R₄、R₅以及R₈的选择的其它组合。



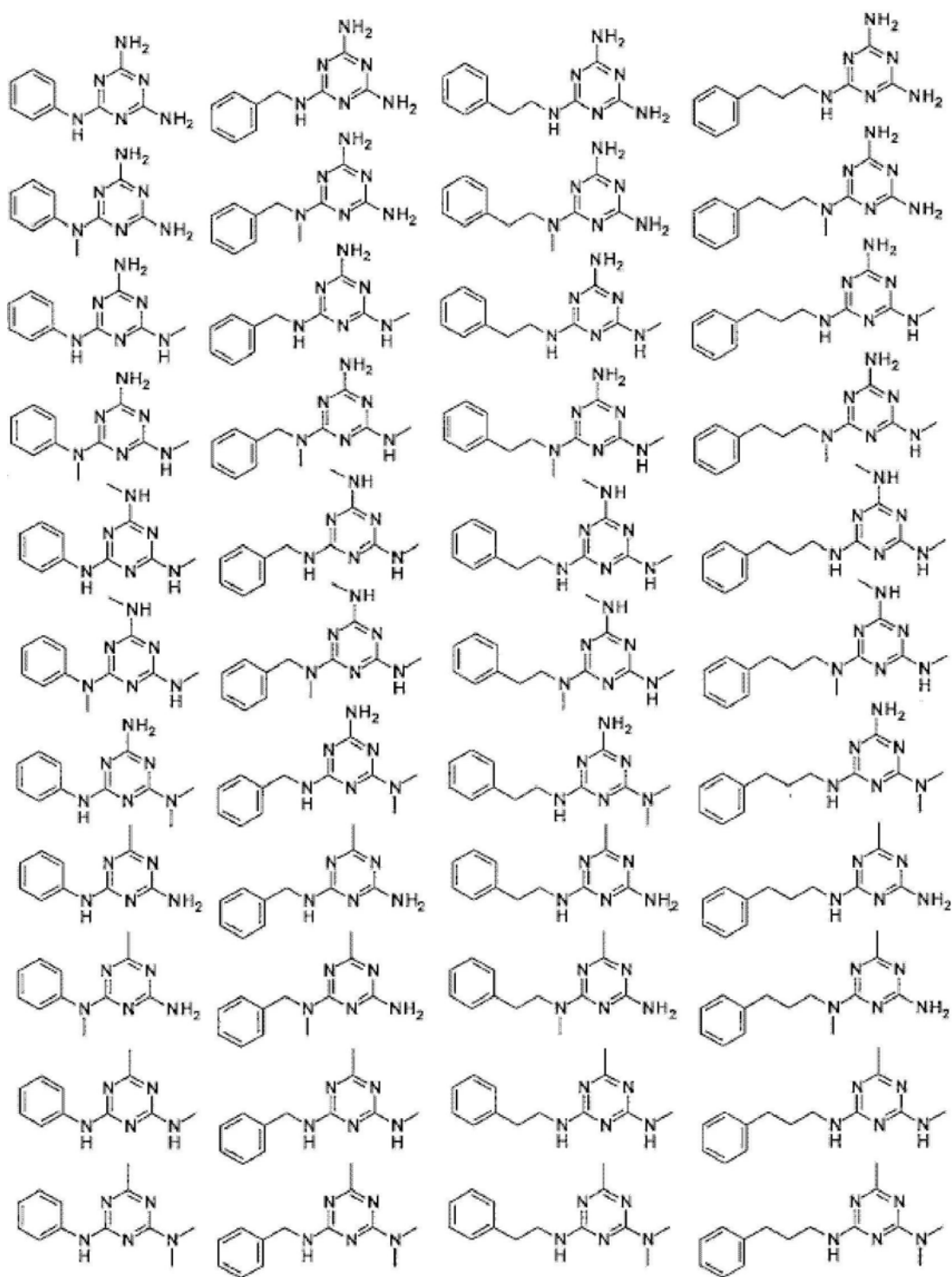
[0313]



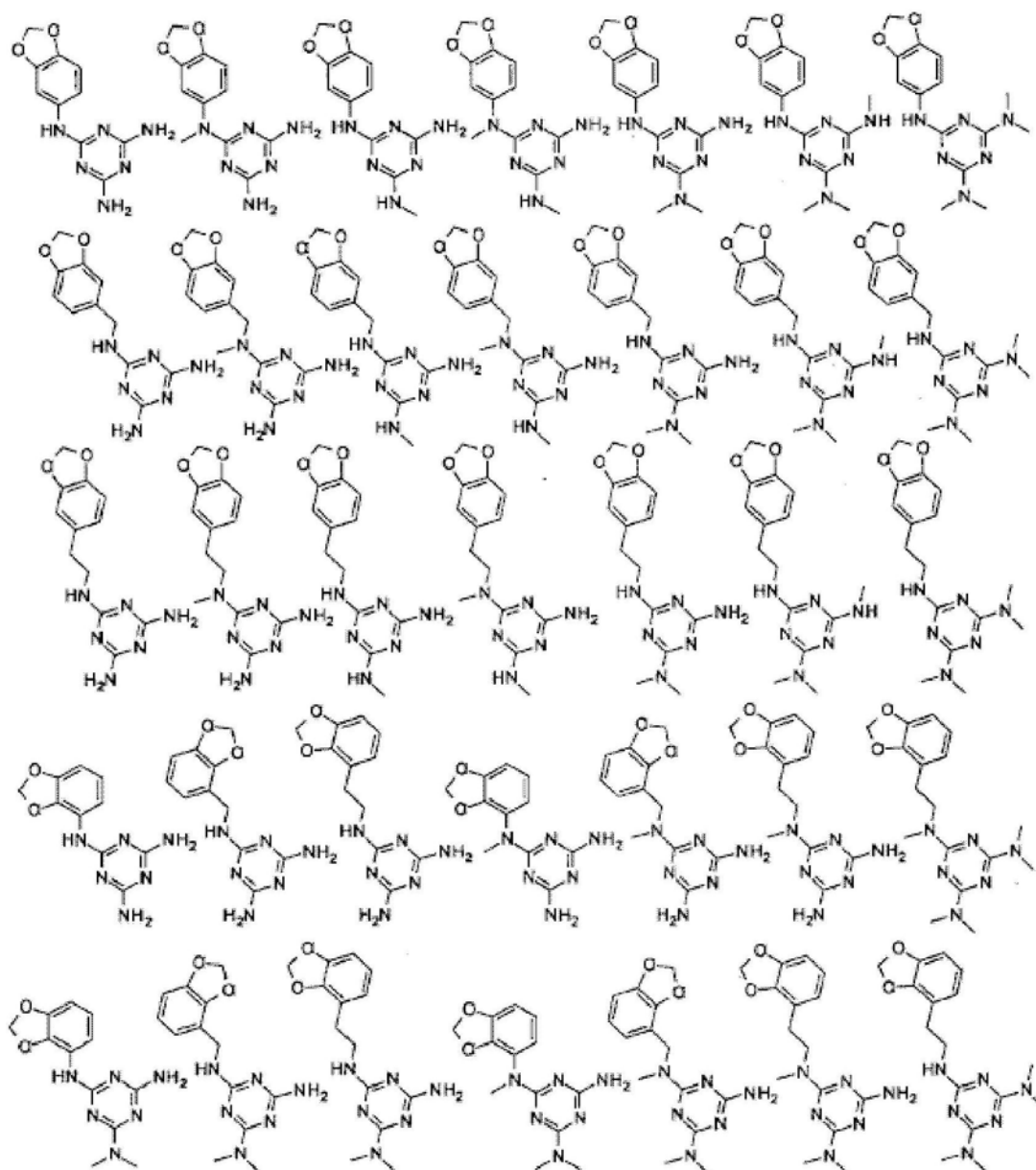
[0314]



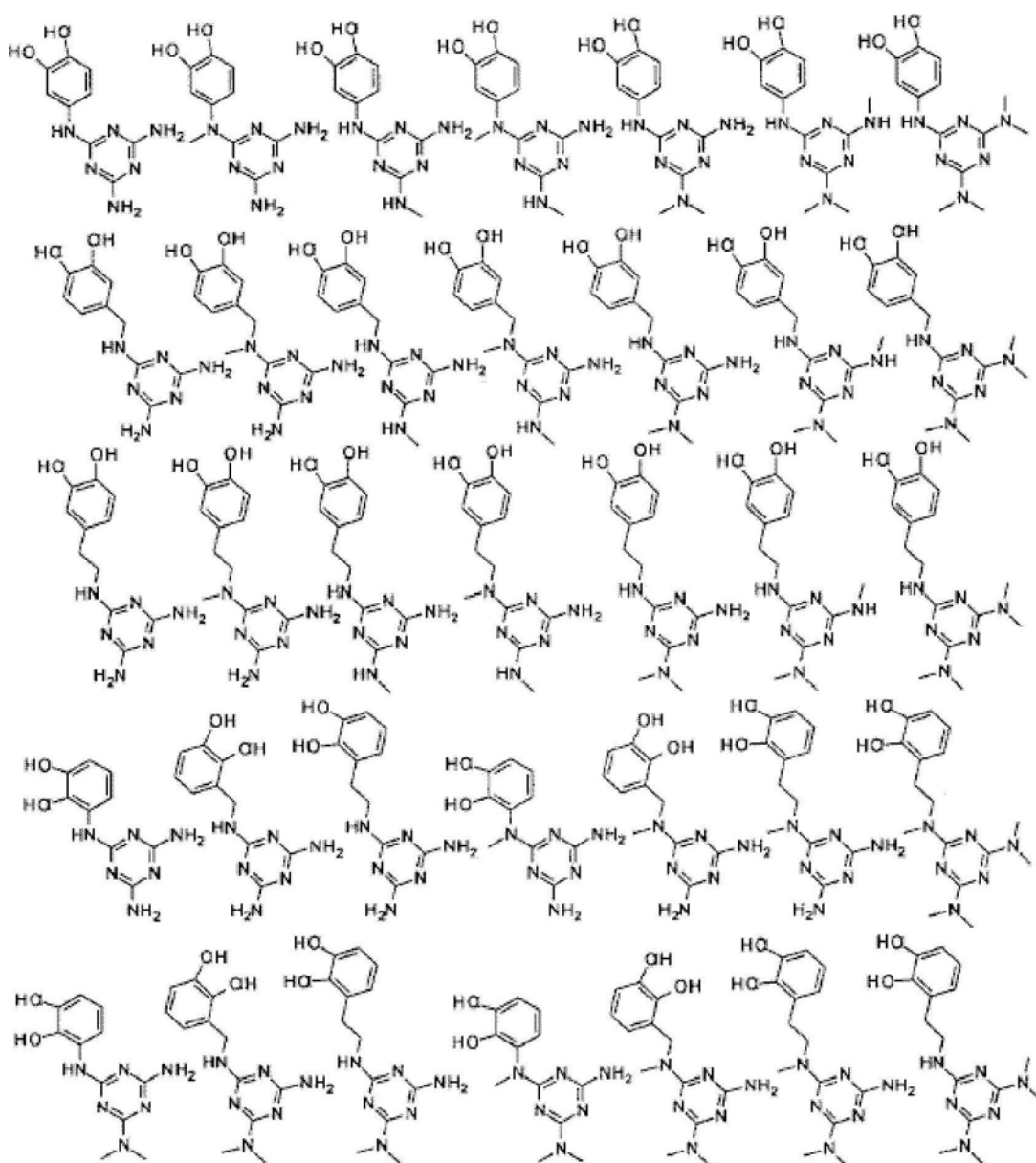
[0315]



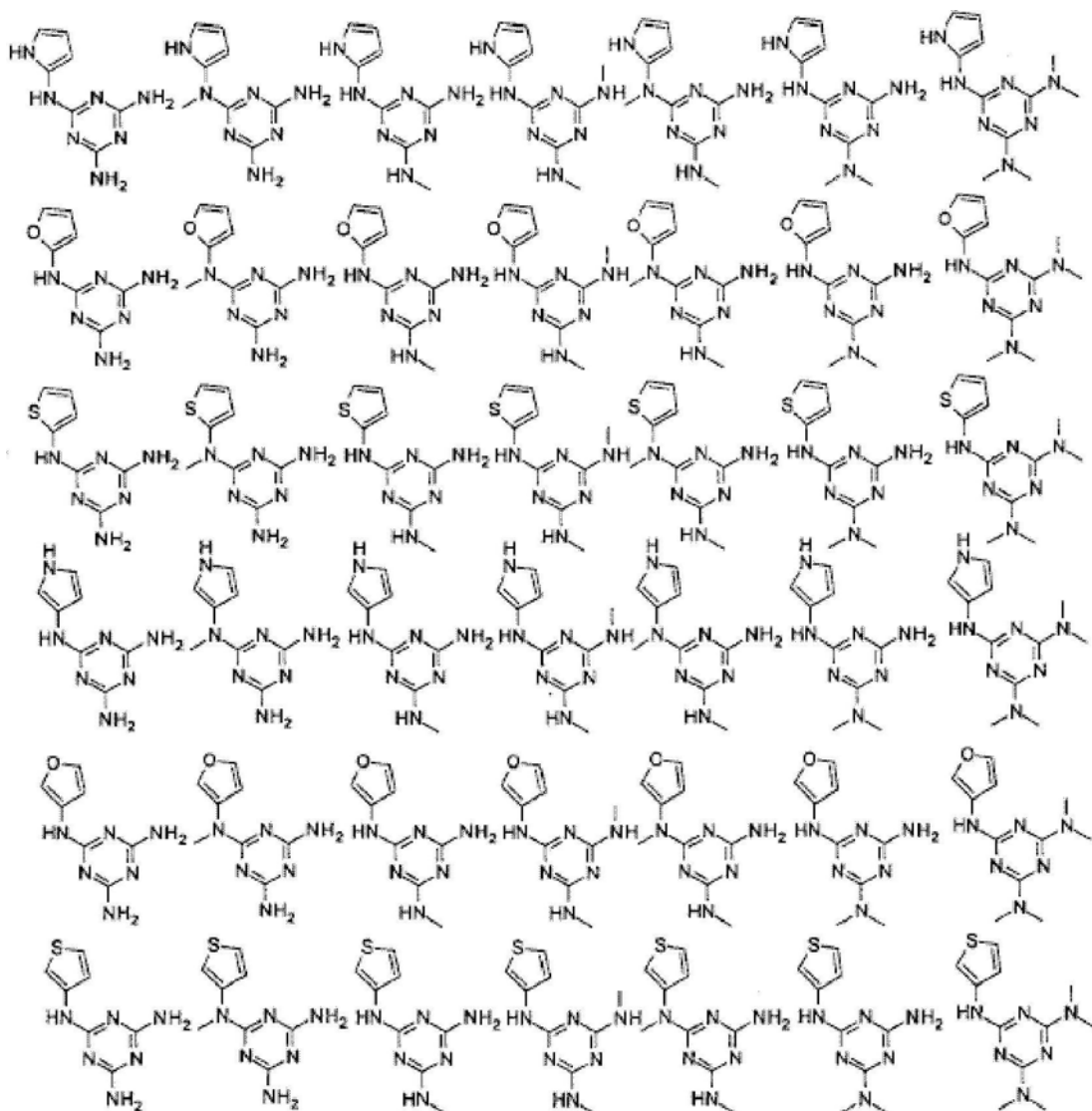
[0316]

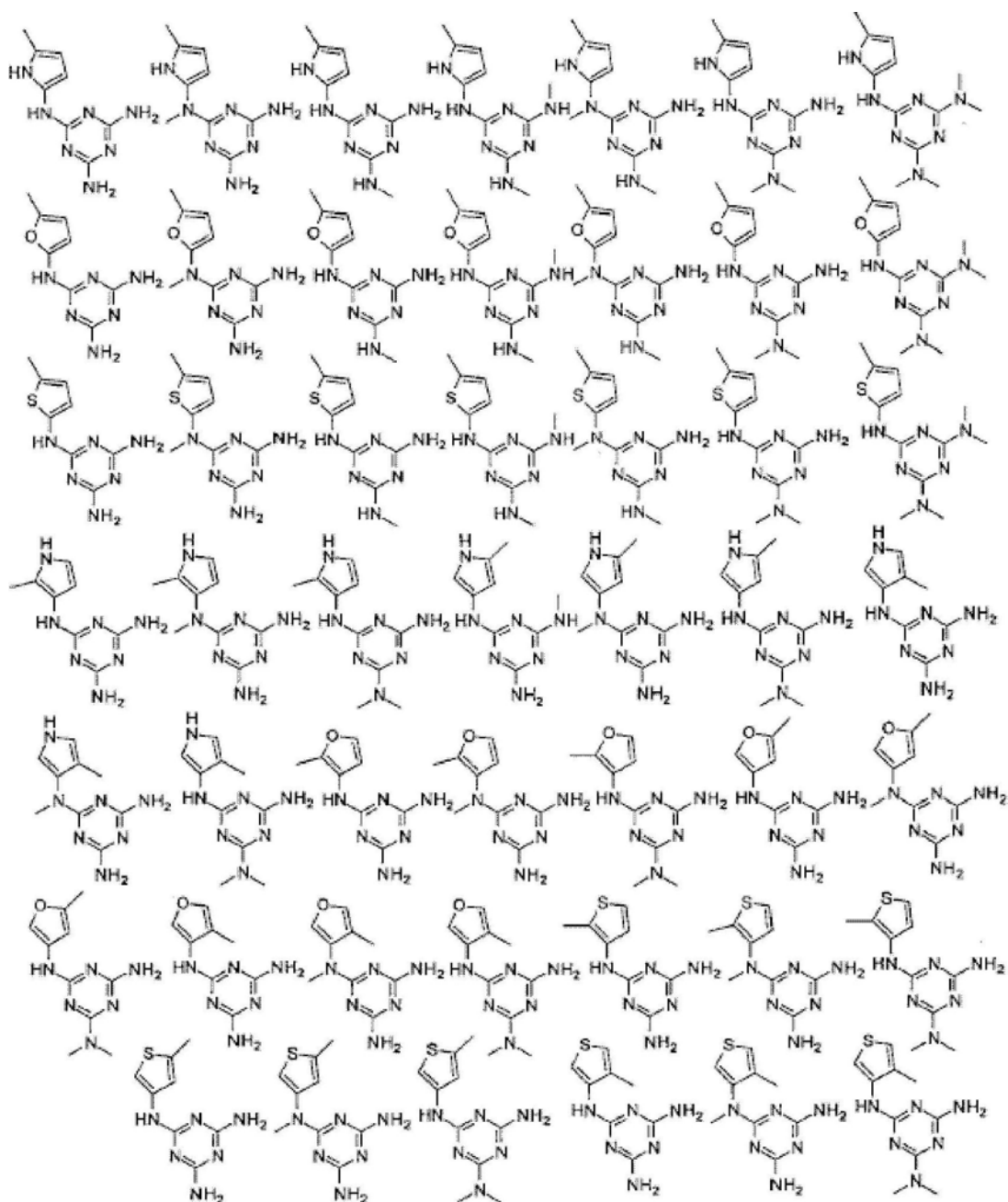


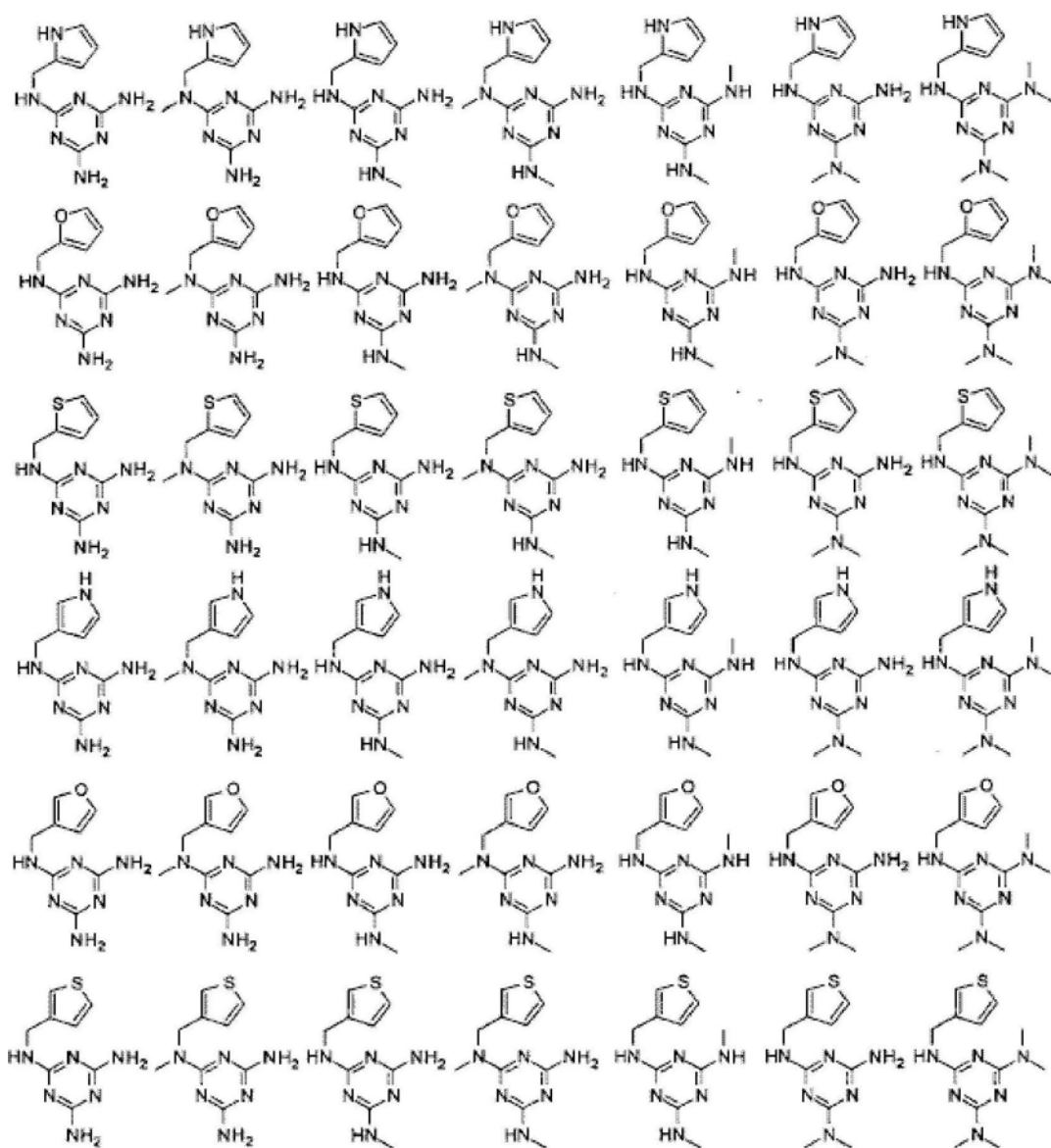
[0317]



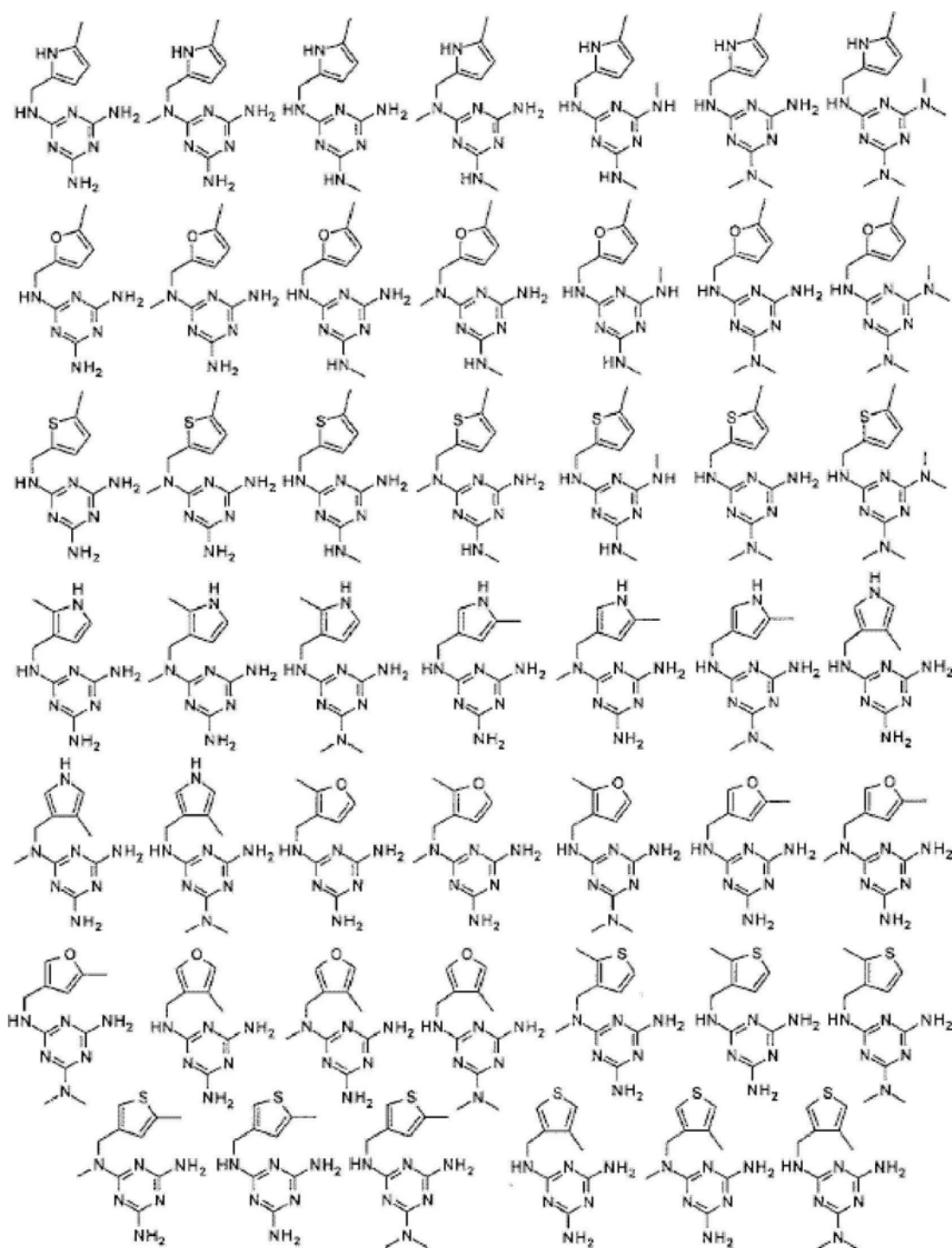
[0318]



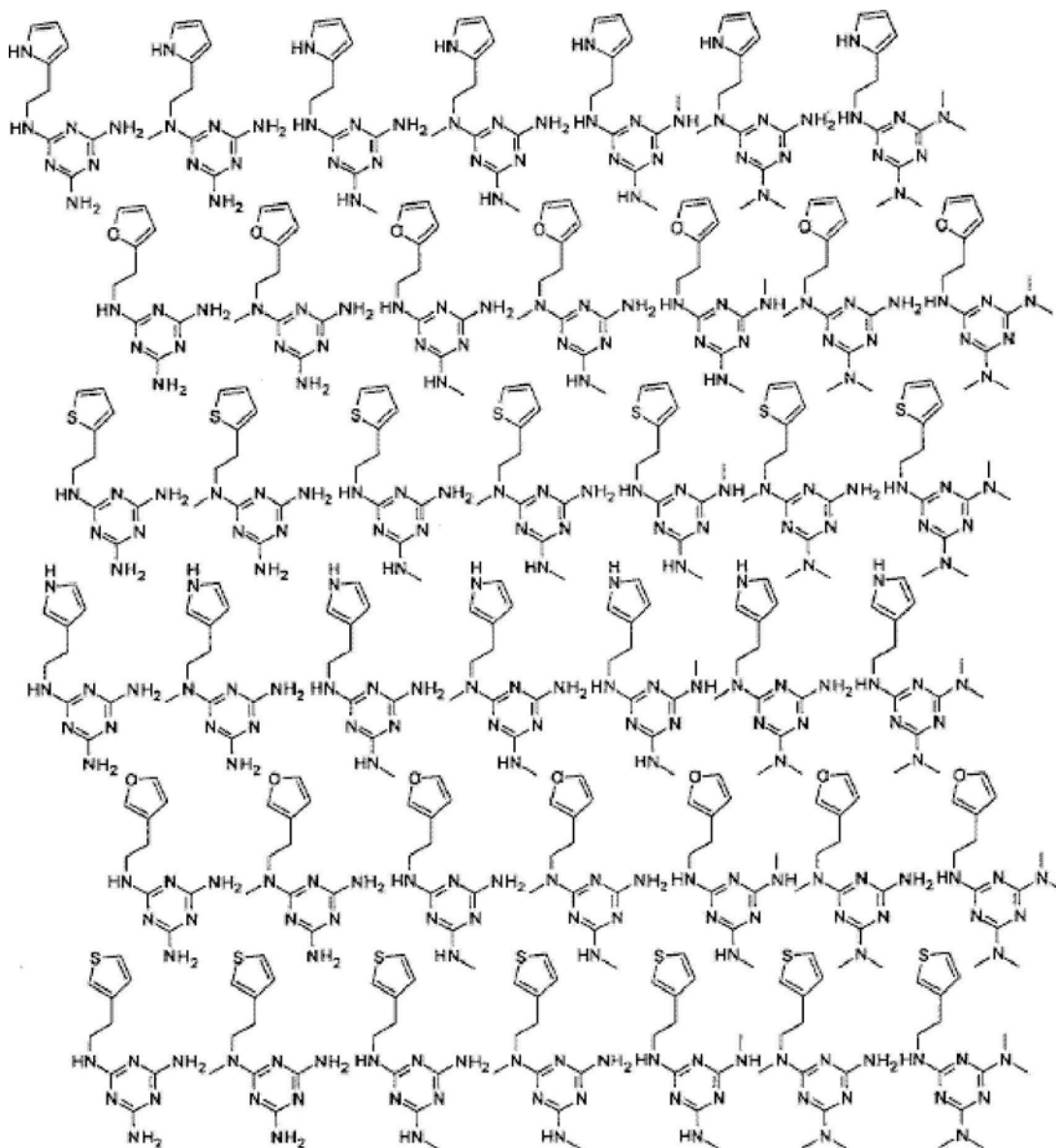




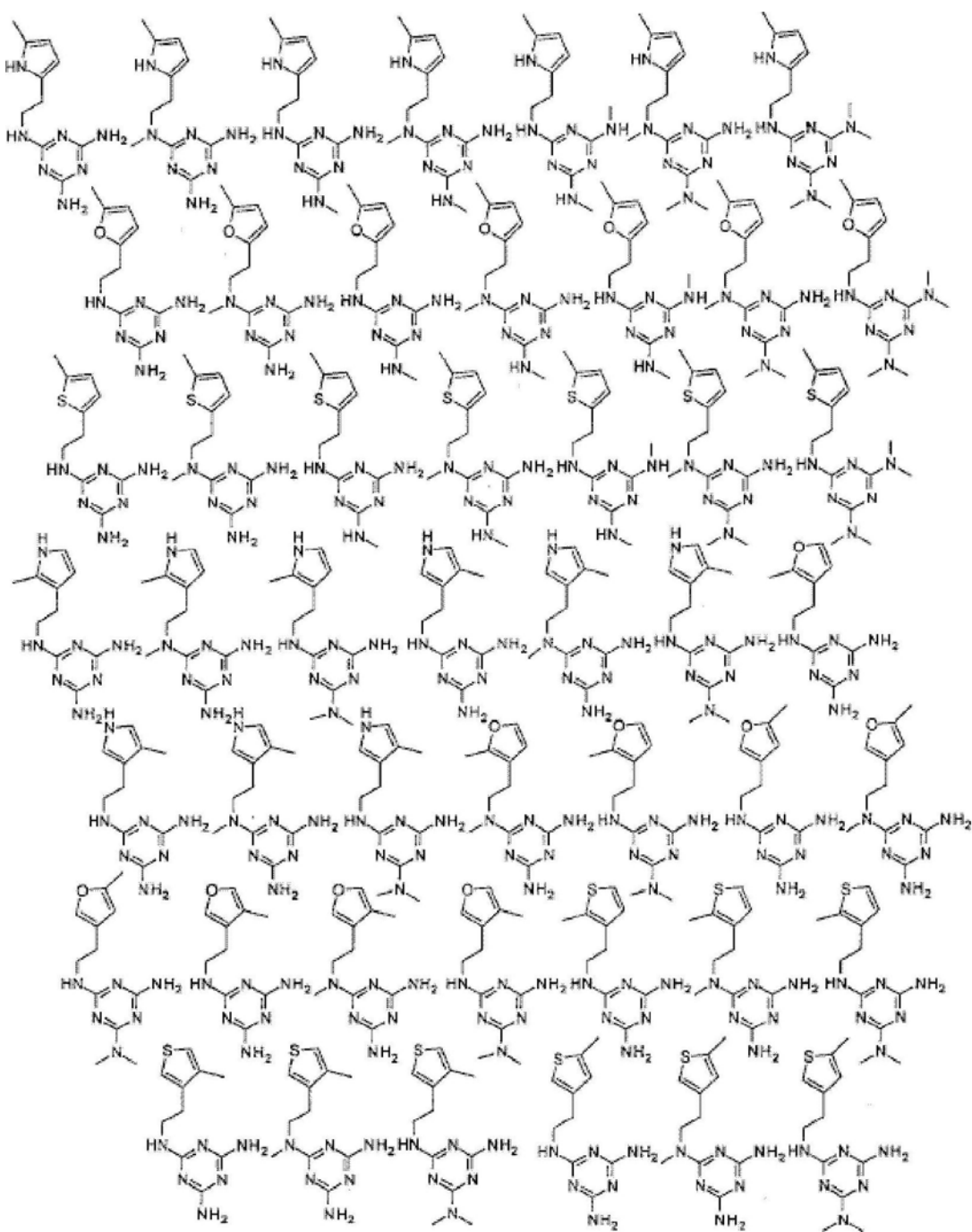
[0321]



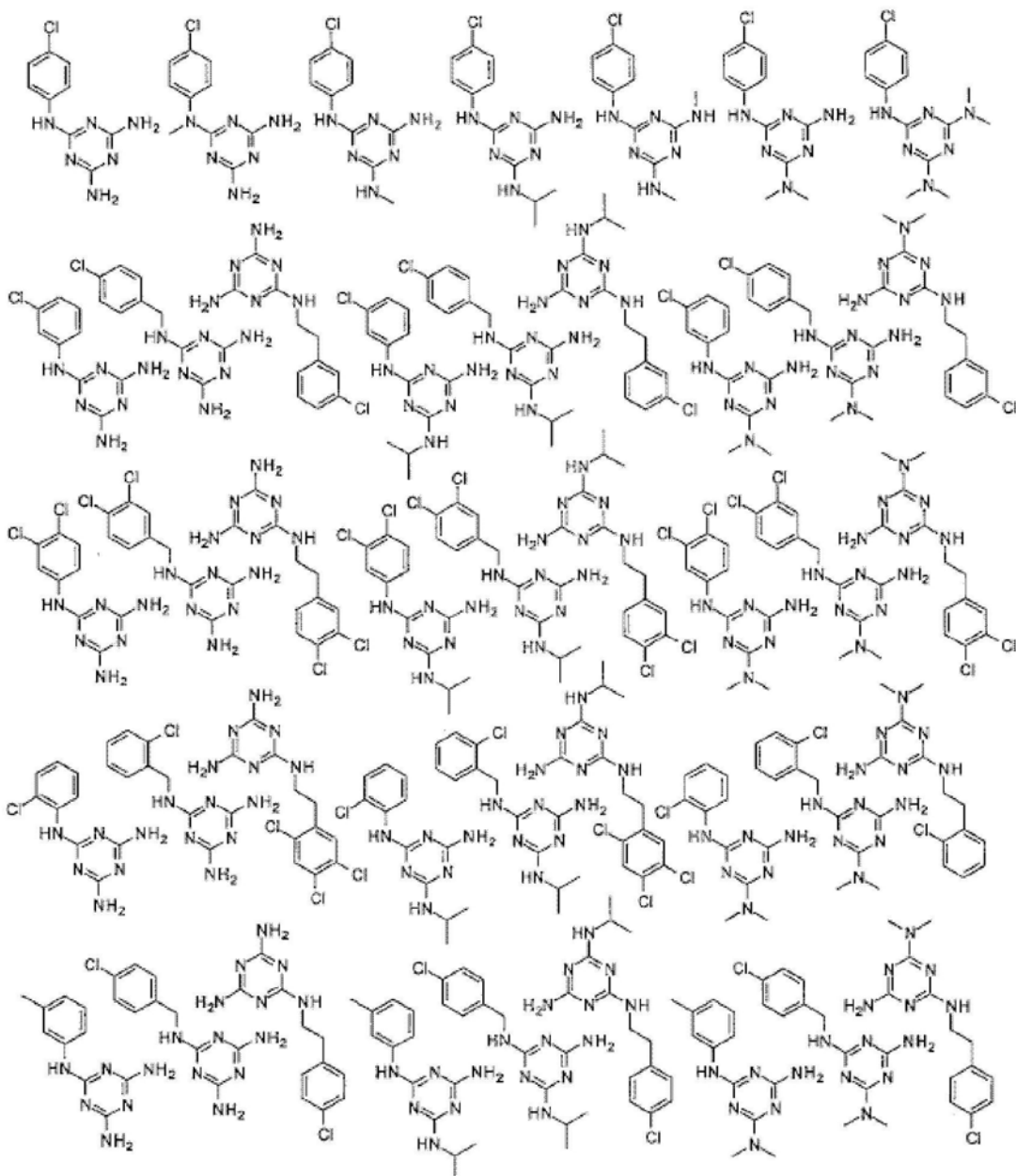
[0322]



[0323]

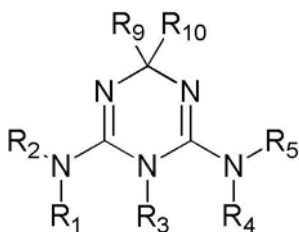


[0324]



[0325] 在其它实施方案中,具有式III的双氢三嗪化合物可与公开的组合物和方法结合起来使用。除非另外指明,否则取代基定义与参照式I提供的取代基定义相同。

[0326]



III

[0327] 其中:

[0328] R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₉以及R₁₀独立地选自:

[0329] H、OH;

[0330] O-R_x, 其中R_x是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯;

[0331] 任选取代的烷基(例如, 任选被氧、硅、硫取代或任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烷基); 环烷基(例如, C₃至C₇环烷基); 烷基环烷基(例如, C₄至C₁₂烷基环烷基); 杂环烷基(例如, 其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子, 包括C₂至C₆杂环烷基); 烷基杂环烷基(例如, 其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子, 包括C₃至C₁₁烷基杂环烷基, 并且包括其中当N存在于杂环中时, 氮原子可为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式); 任选取代的烯基(例如, 任选被氧、硅、硫取代的或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烯基); 任选取代的炔基(例如, 任选被氧、硅、硫取代的或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链炔基);

[0332] 任选取代的芳基(例如, 苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基); 任选取代的烷基芳基(例如, 烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基); 任选取代的杂芳基(例如, 吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基, 所有这些都是任选取代的); 任选取代的烷基杂芳基; 以及

[0333] 或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环;

[0334] 或者R₄和R₅可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环: 氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基。

[0335] 在某些实施方案中, O-R_x可选自: O-C₁至C₈直链或支链烷基; O-C₃至C₇环烷基; O-C₄至C₈烷基环烷基; O-酰基; O-酯; 以及O-硫酯。

[0336] 在其它实施方案中, 任选的取代基可包括例如OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基。此外, 烷基、烯基、炔基等可被氧、硅、硫等取代以形成杂烷基、杂烯基、杂炔基等。

[0337] 在某些方面, R₃或者R₃、R₄、R₅和R₁₀; 或者R₃、R₄、R₅、R₉和R₁₀; 或者R₂、R₃、R₄、R₅、R₉和R₁₀中的每一个可独立地选自:

[0338] H、甲基、乙基、丙基或异丙基;

[0339] 并且其余取代基团: R₁、R₂、R₄、R₅、R₉和R₁₀; 或者R₁、R₂和R₉; 或者R₁和R₂; 或者R₁中的每一个分别独立地选自:

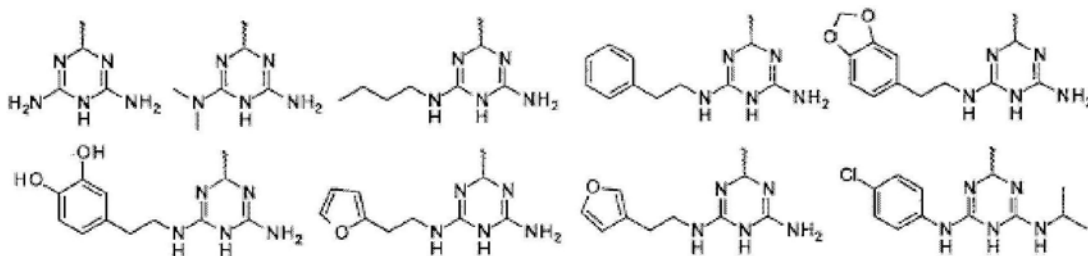
[0340] H; 任选取代的烷基(例如, 任选被氧、硅、硫取代或任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烷基); 任选取代的烯基(例如, 任选被氧、硅、硫取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烯基); 任选取代的炔基(例如, 任选被氧、硅、硫取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链炔基); 环烷基(例如, C₃至C₇环烷基); 烷基环烷基(例如, C₄至C₁₂烷基环烷基); 杂环烷基(例如, 其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子, 包括C₂至C₆杂环烷基); 烷基杂环烷基(例如, 其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子, 包括C₃至C₁₁烷基杂环烷基, 并且包括其中当N存在于杂环中时, 氮原子可为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式); 芳基(例如, 苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基); 烷基芳基(例如, 烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基); 杂芳基(例如, 吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基, 所有这些都是任选取代的); 烷基杂芳基;

[0341] 或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环;

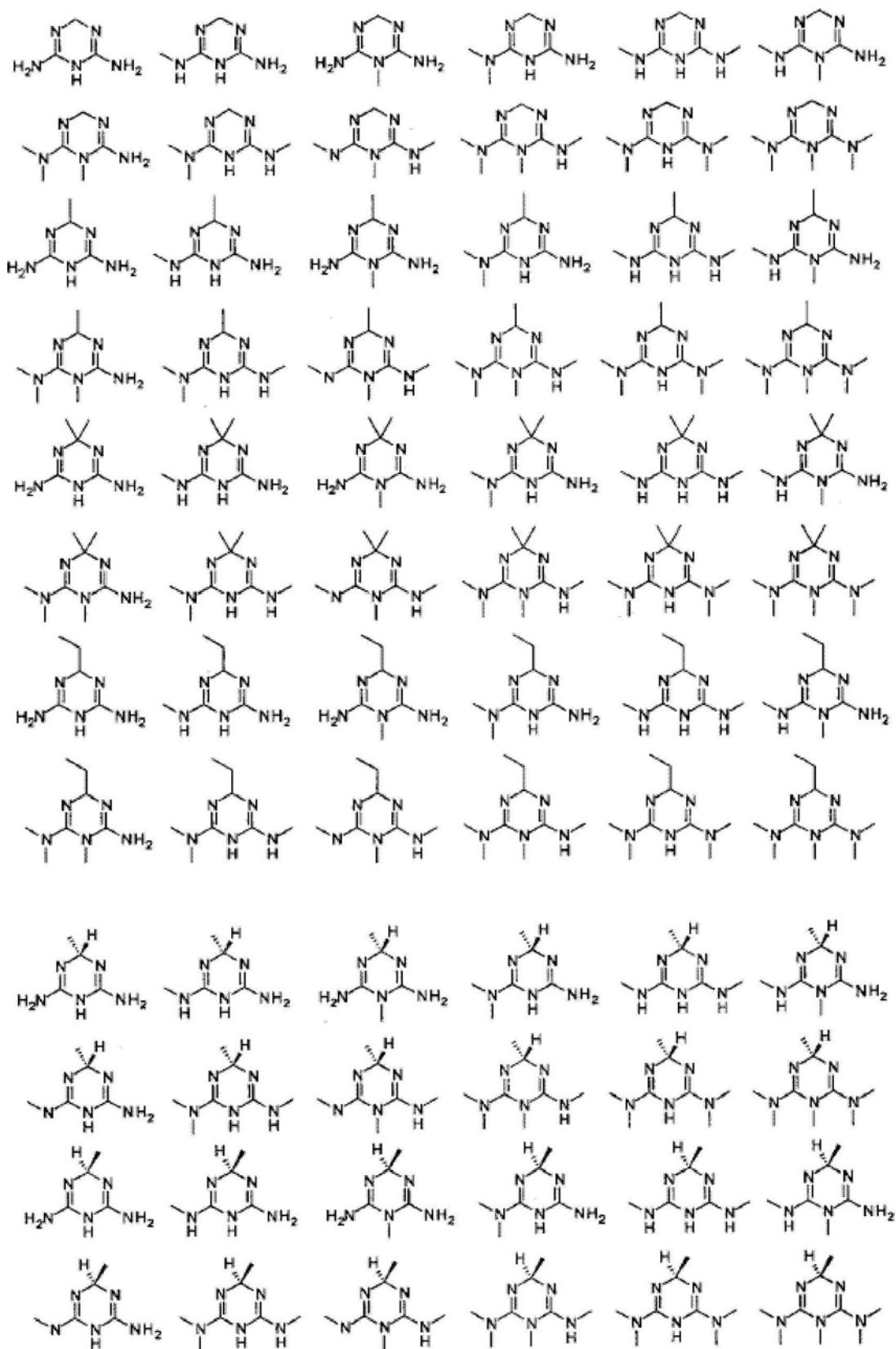
[0342] 或者R₄和R₅可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环：氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、𫏓唑基、二氢𫏓唑基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基。

[0343] 具有式III的示例性化合物和取代基R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₉以及R₁₀示出如下。然而，可预见取代基R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₉以及R₁₀的选择的其它组合。

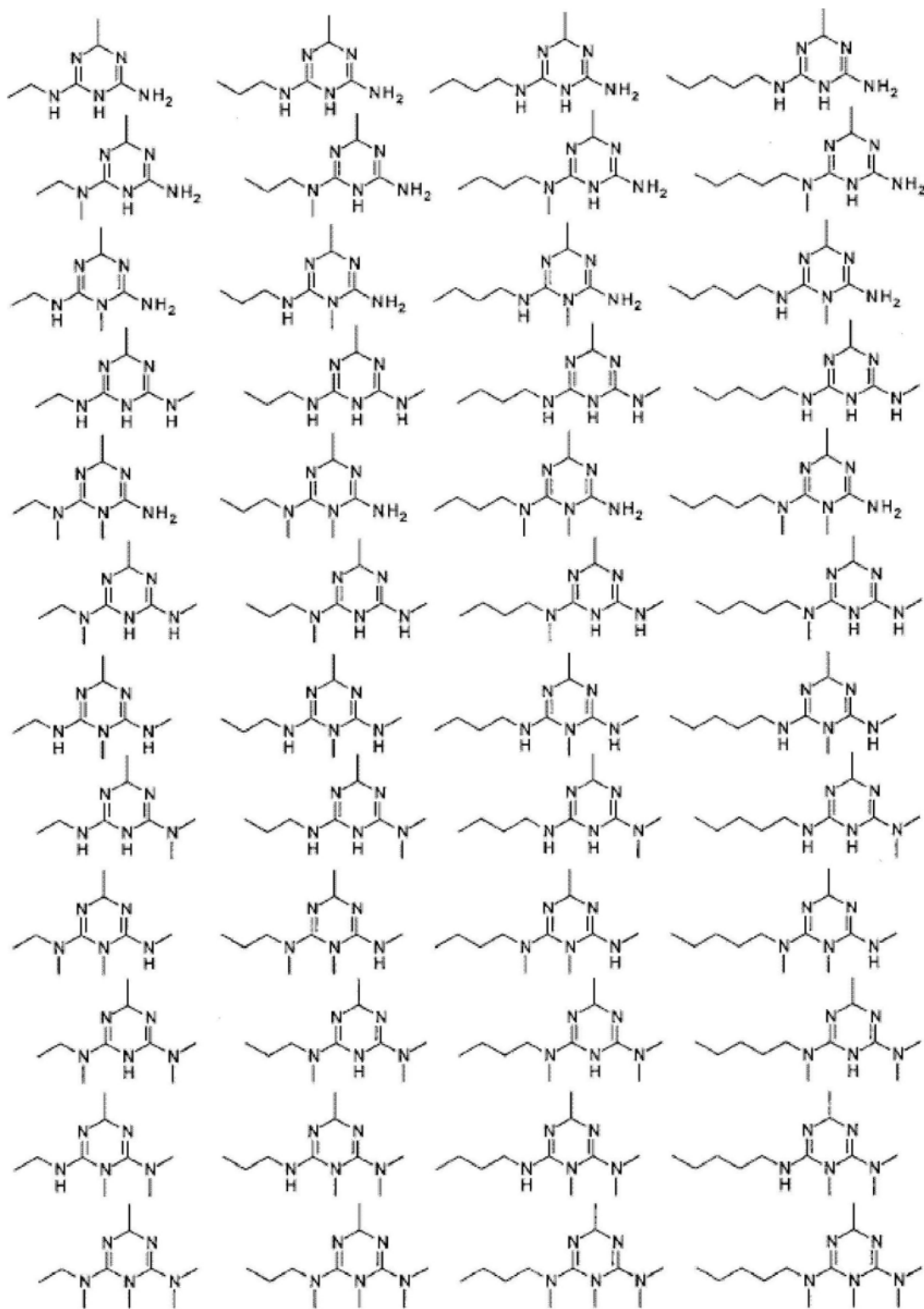
[0344]



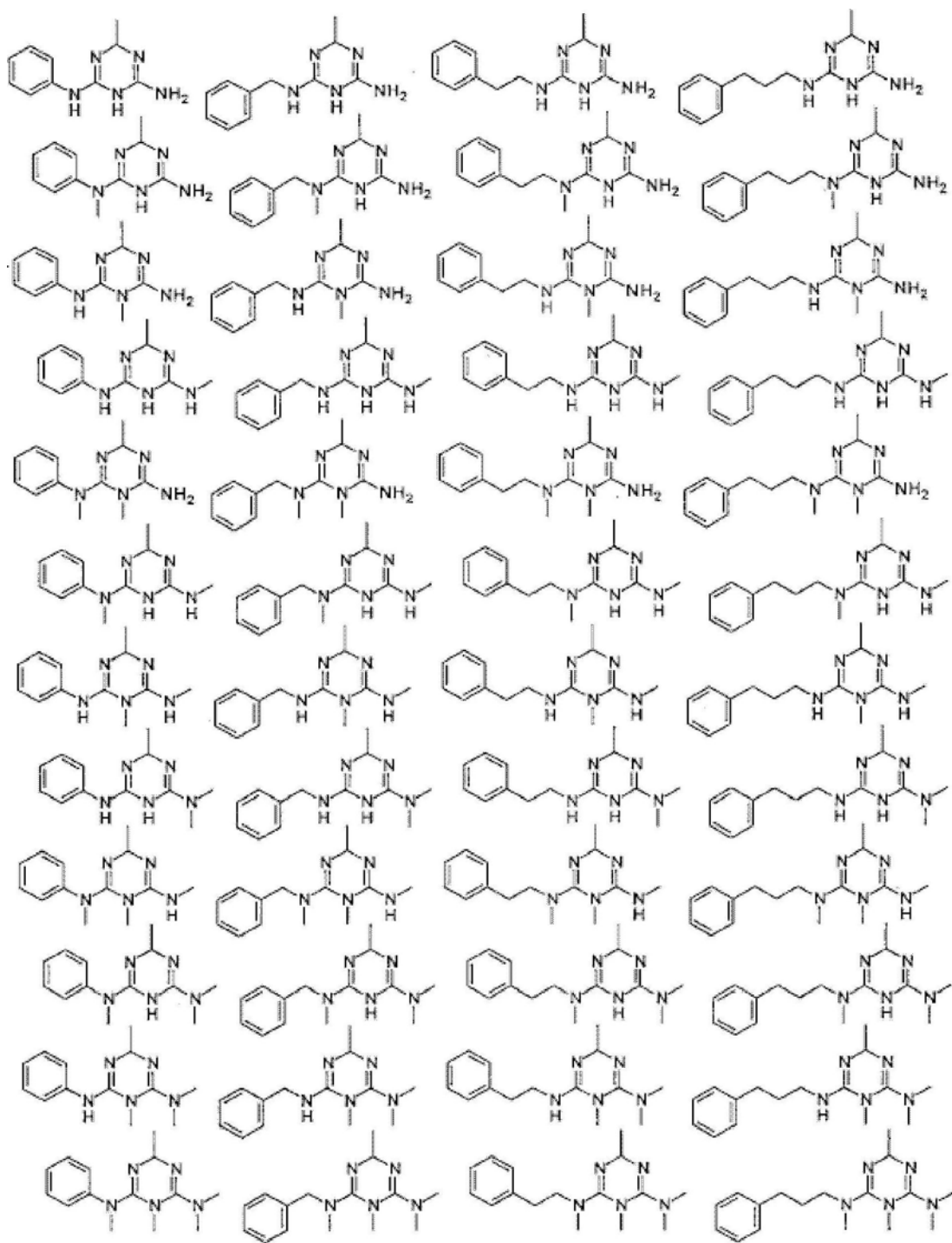
[0345]



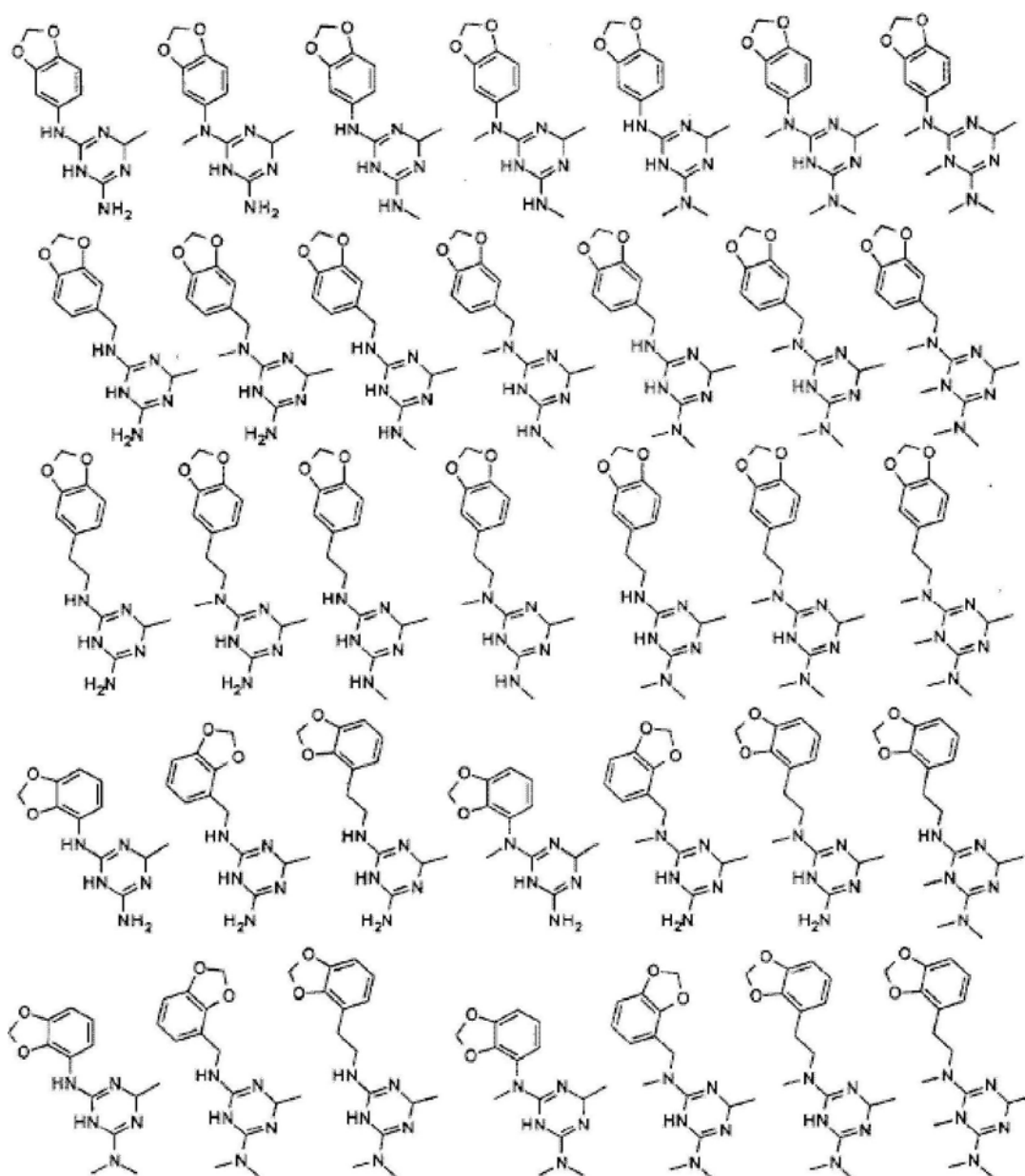
[0346]



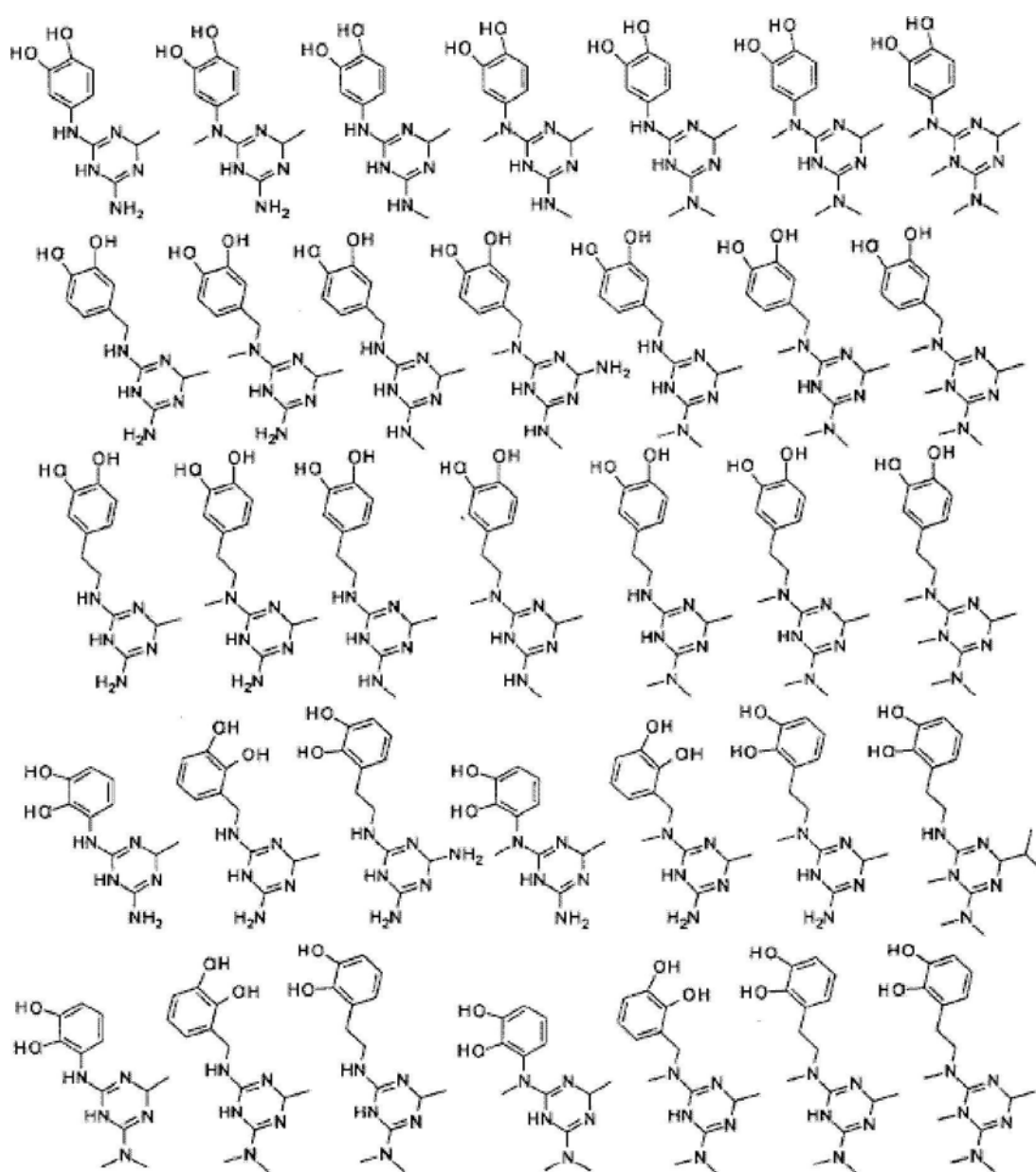
[0347]



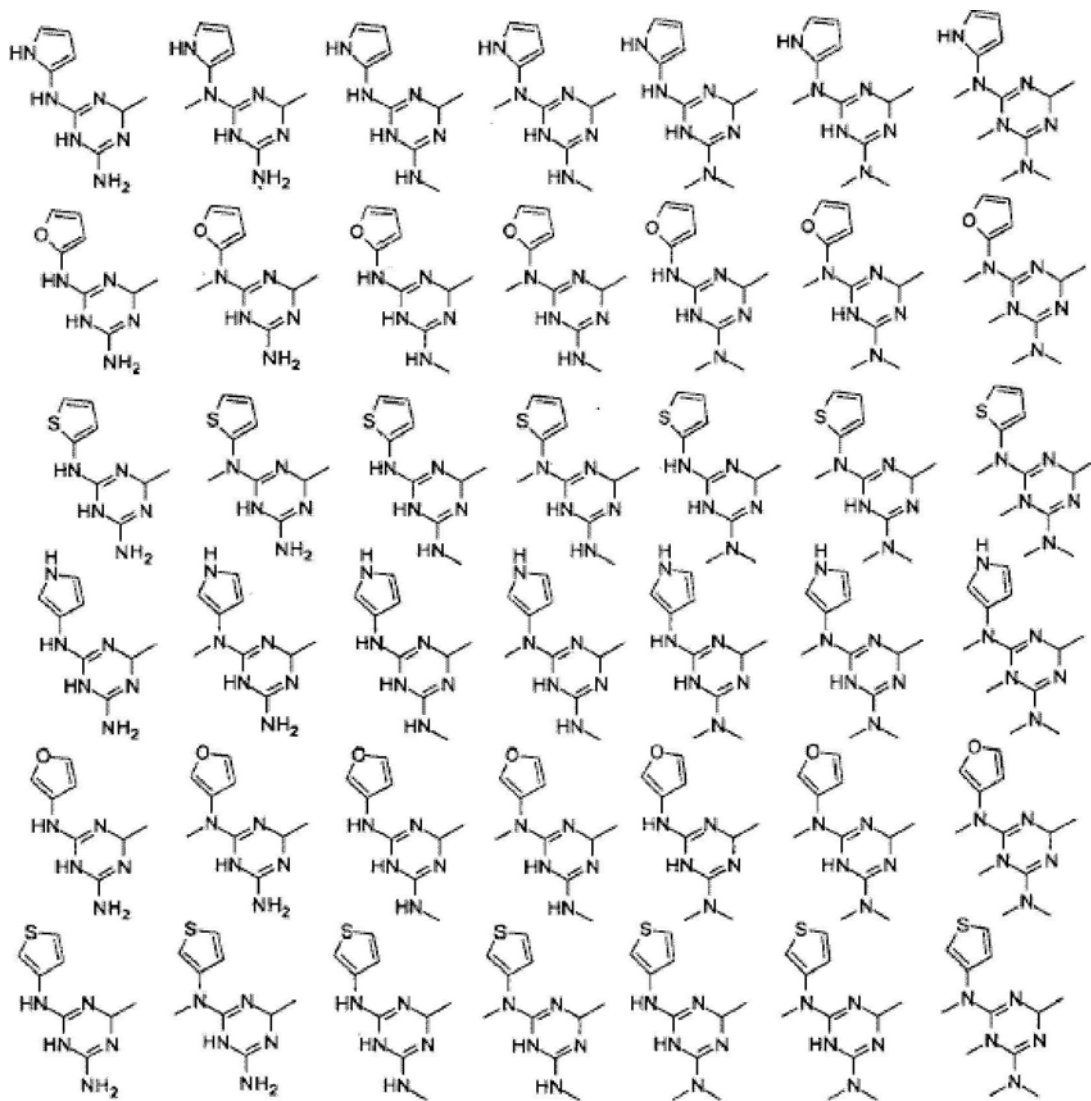
[0348]



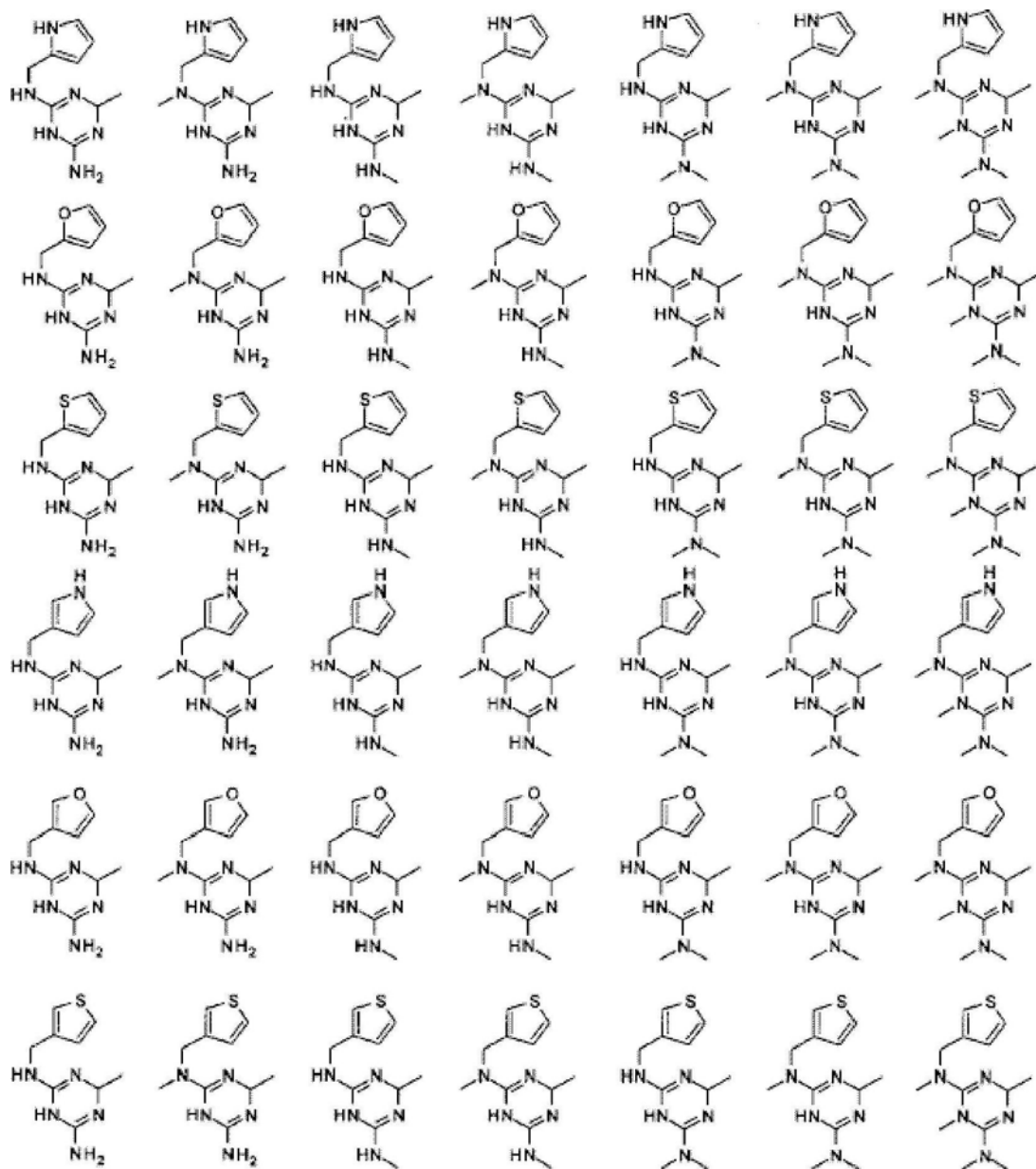
[0349]



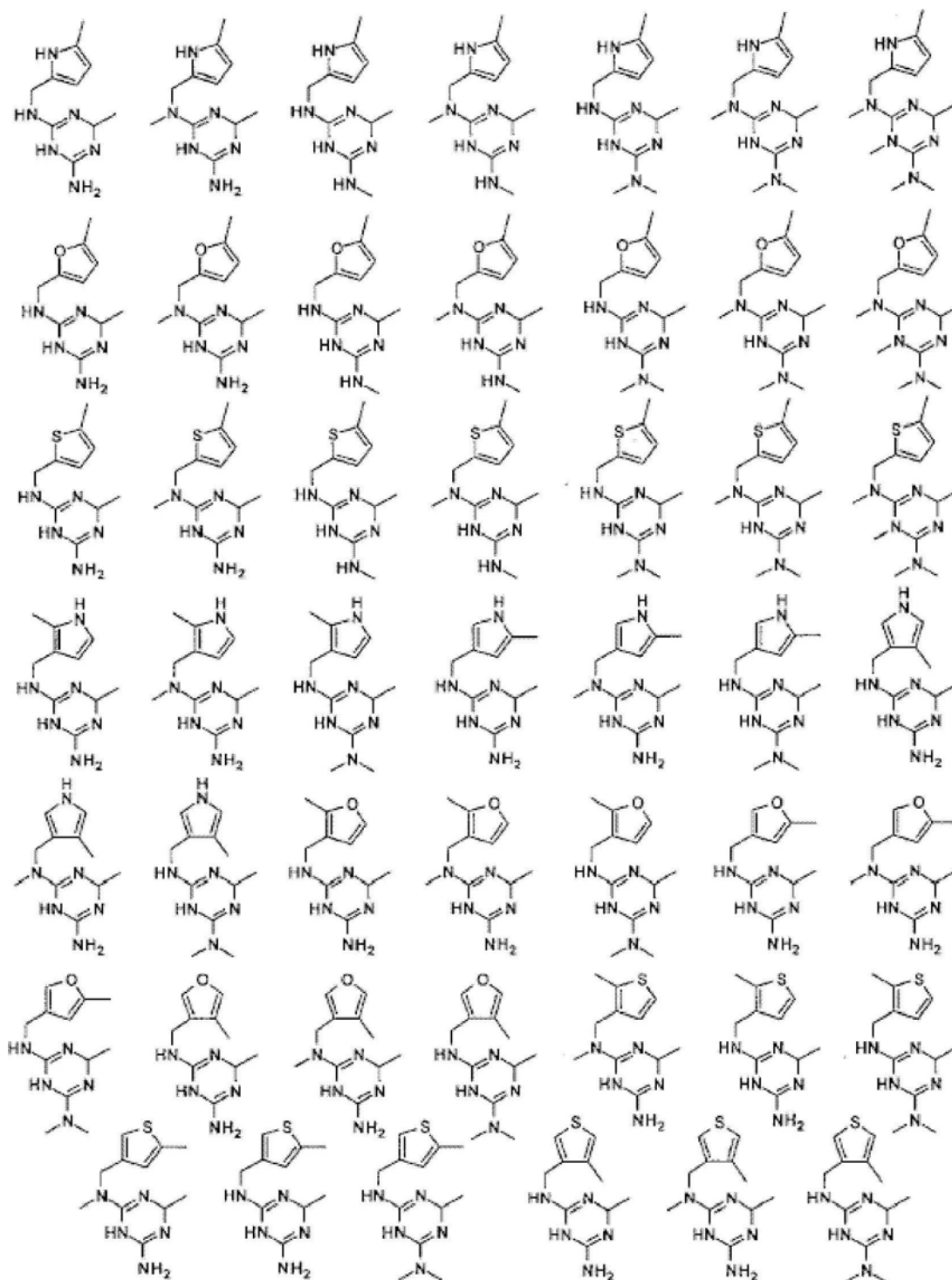
[0350]



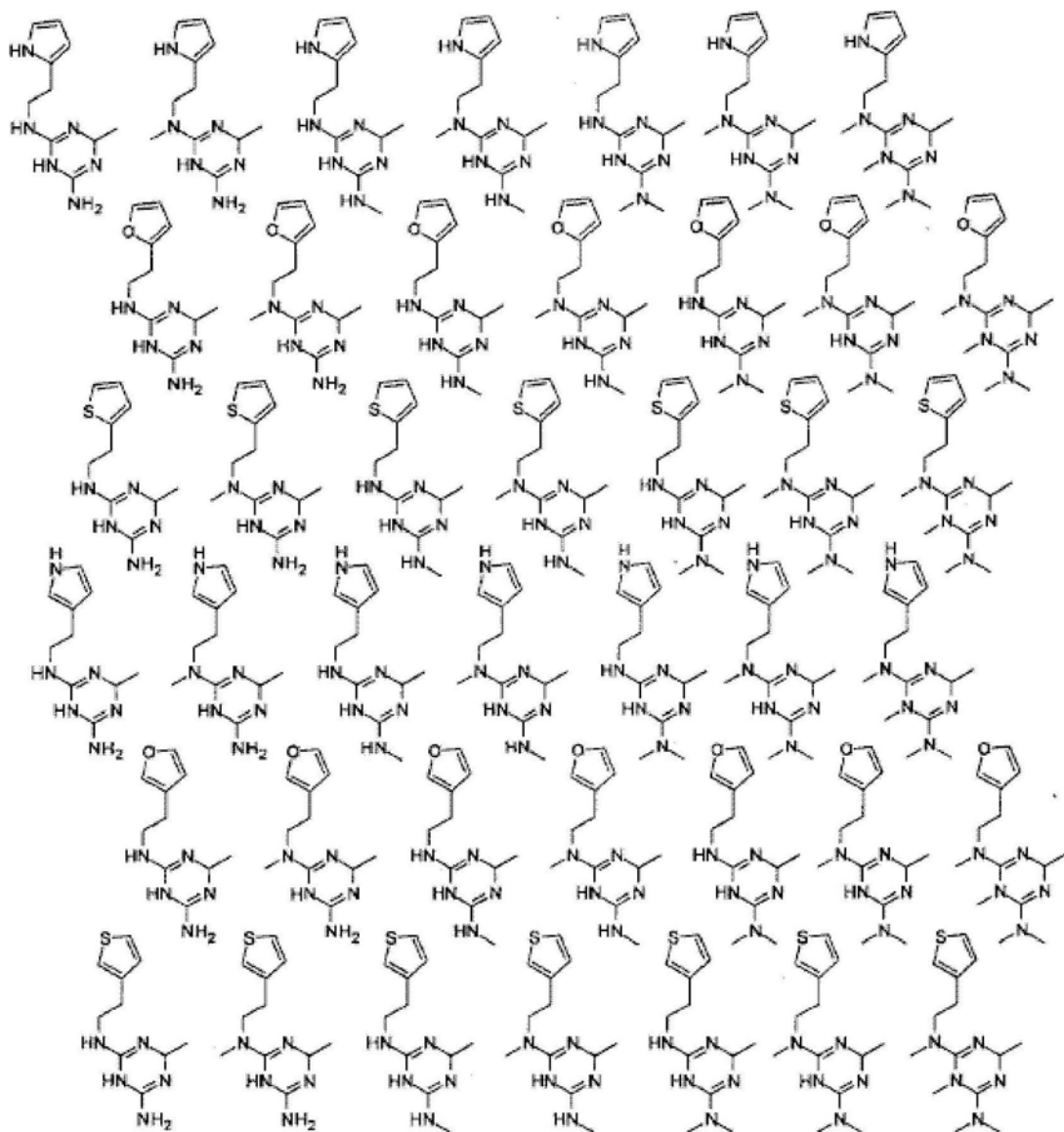
[0352]



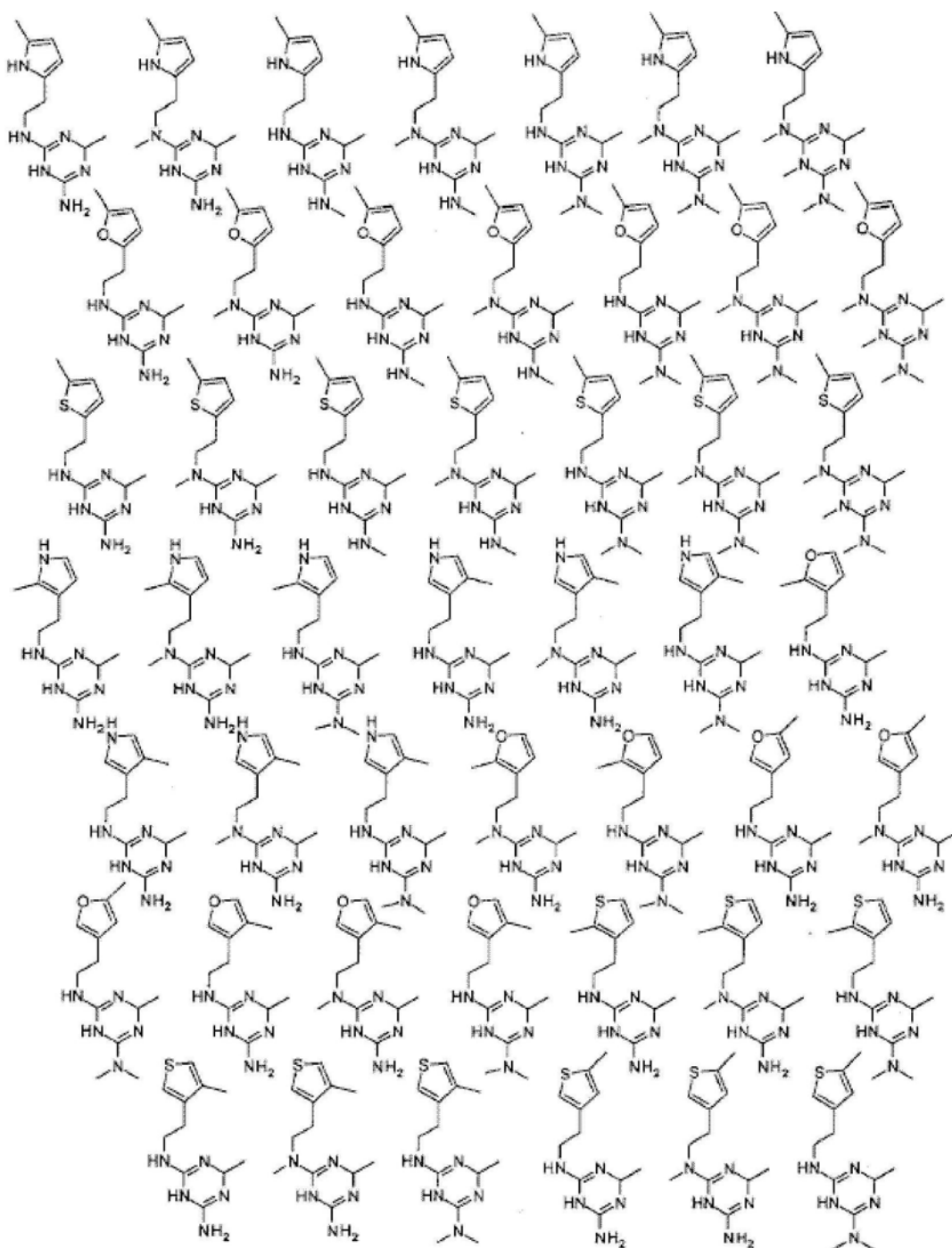
[0353]



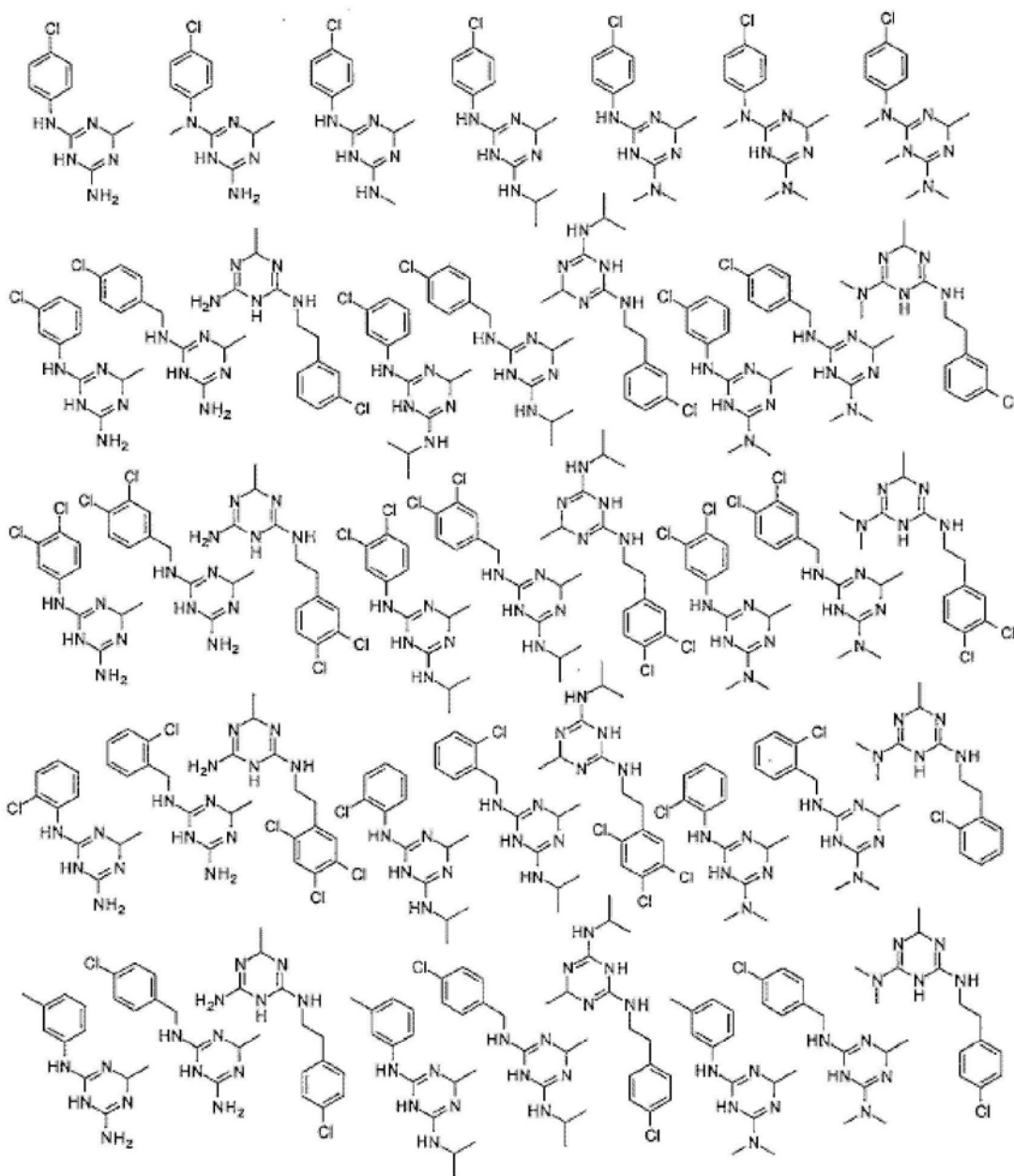
[0354]



[0355]

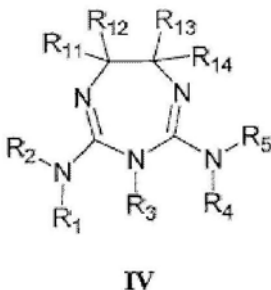


[0356]



[0357] 在其它实施方案中,具有式IV的7-元环系列化合物可与公开的组合物和方法结合起来使用。除非另外指明,否则取代基定义与参照式I提供的取代基定义相同。

[0358]



[0359] 其中:

[0360] 其中R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈以及R₉独立地选自H、甲基、乙基、丙基或异丙基;

[0361] 并且其中R₁和R₂独立地选自:

[0362] H;任选取代的烷基(例如,任选被氧、硅、硫取代或任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、

NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烷基)；环烷基(例如，C₃至C₇环烷基)；烷基环烷基(例如，C₄至C₁₂烷基环烷基)；杂环烷基(例如，其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子，包括C₂至C₆杂环烷基)；烷基杂环烷基(例如，其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子，包括C₃至C₁₁烷基杂环烷基，并且包括其中当N存在于杂环中时，氮原子可为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式)；任选取代的烯基(例如，任选被氧、硅、硫取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烯基)；任选取代的炔基(例如，任选被氧、硅、硫取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链炔基)；

[0363] 任选取代的芳基(例如，苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基)；任选取代的烷基芳基(例如，烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基)；任选取代的杂芳基(例如，吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基，所有这些都是任选取代的)；任选取代的烷基杂芳基；以及

[0364] 或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环。

[0365] 在其它实施方案中，任选的取代基可包括例如OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基。此外，烷基、烯基、炔基等可被氧、硅、硫等取代以形成杂烷基、杂烯基、杂炔基等。

[0366] 在某些方面，R₂、R₃、R₄、R₅、R₁₁、R₁₂、R₁₃以及R₁₄中的每一个独立地选自：

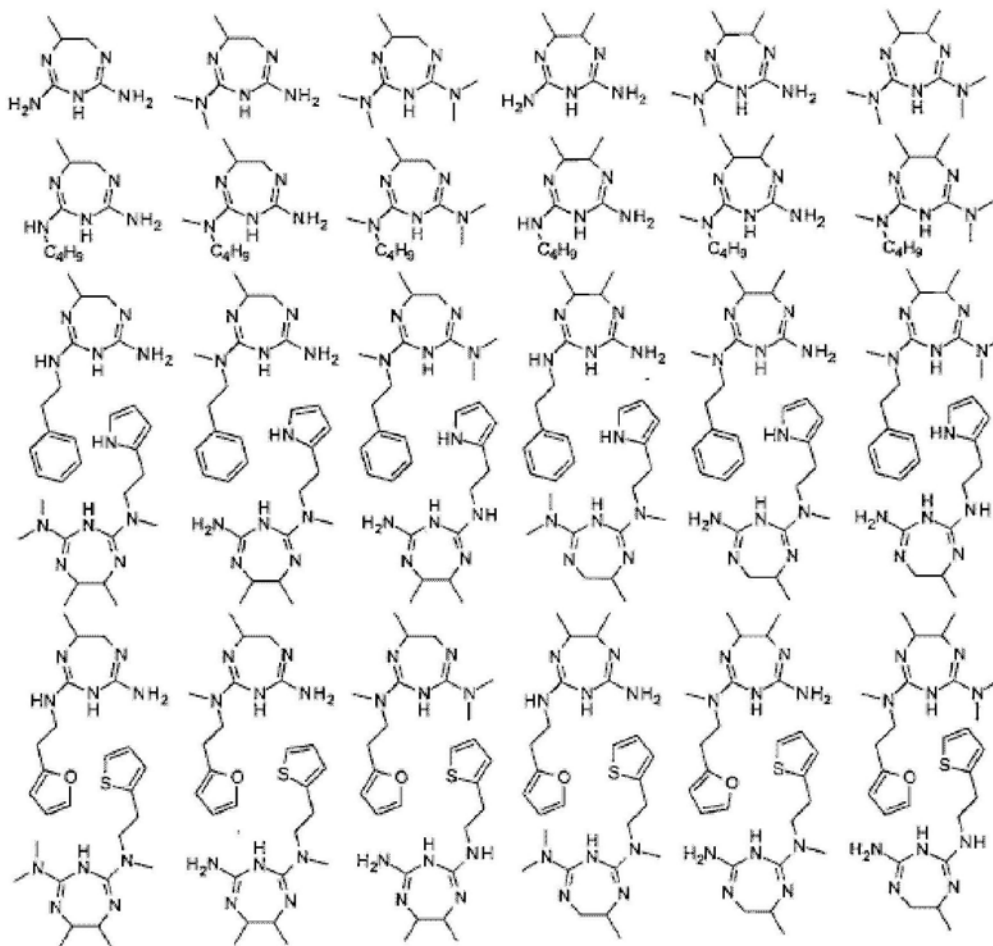
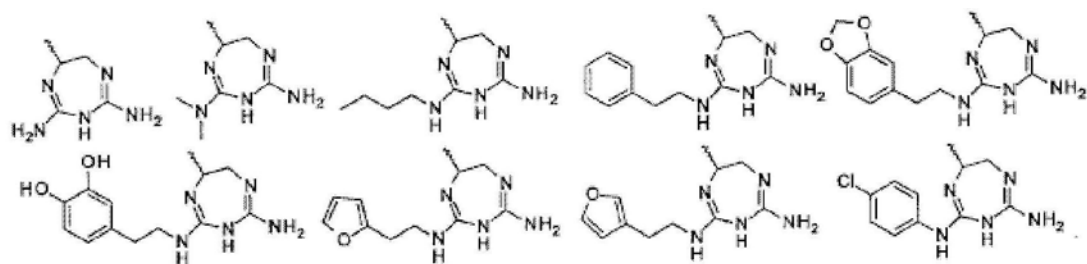
[0367] H、甲基、乙基、丙基或异丙基；

[0368] 并且R₁选自：

[0369] H；任选取代的烷基(例如，任选被氧、硅、硫杂取代或任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烷基)；任选取代的烯基(例如，任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烯基)；任选取代的炔基(例如，任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链炔基)；环烷基(例如，C₃至C₇环烷基)；烷基环烷基(例如，C₄至C₁₂烷基环烷基)；杂环烷基(例如，其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子，包括C₂至C₆杂环烷基)；烷基杂环烷基(例如，其中杂环包含一个或两个选自O、S或N的杂原子，包括C₃至C₁₁烷基杂环烷基，并且包括其中当N存在于杂环中时，氮原子可为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式)；芳基(例如，苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基)；烷基芳基(例如，烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基)；杂芳基(例如，吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基，所有这些都是任选取代的)；烷基杂芳基；

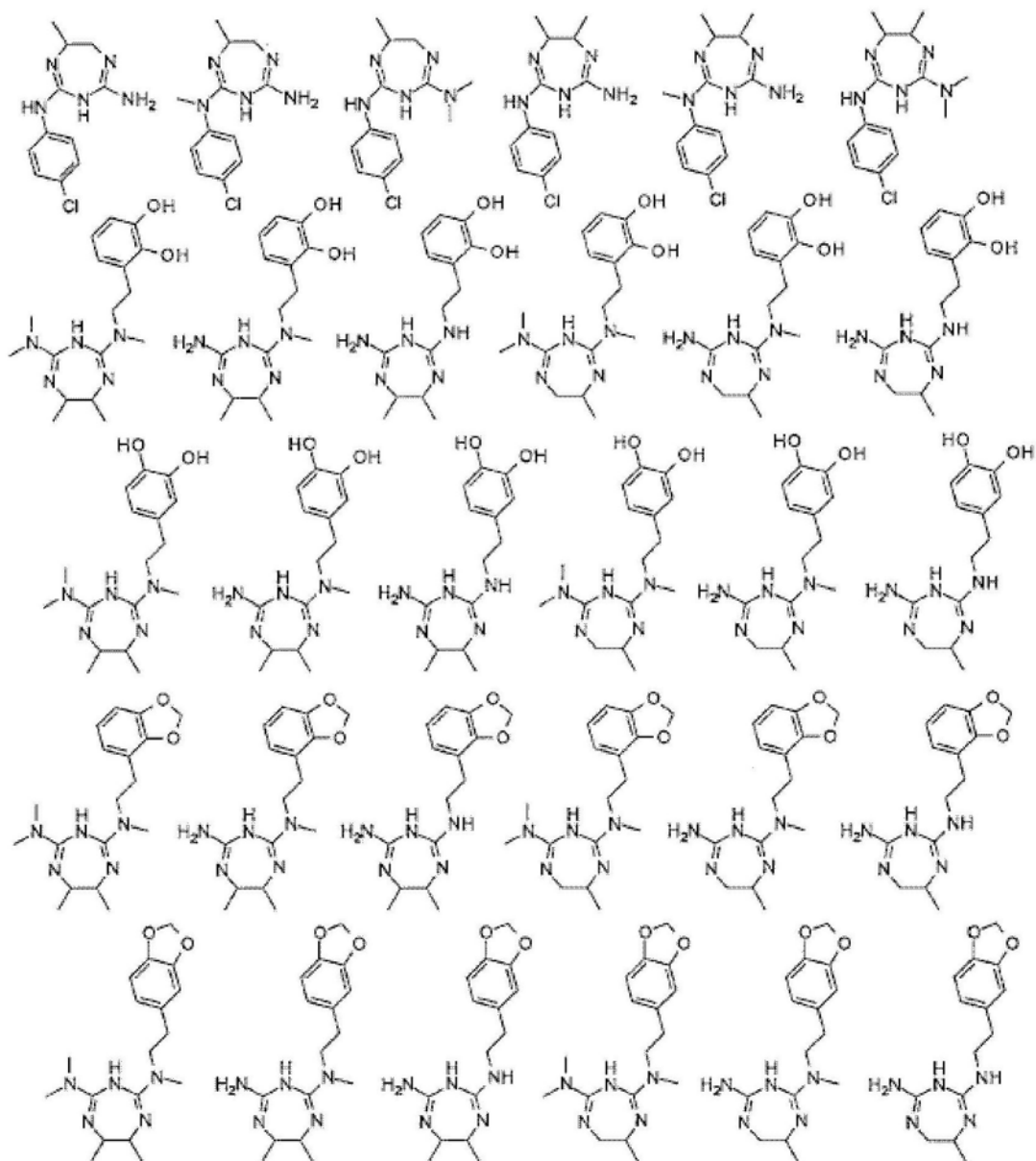
[0370] 或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环。

[0371] 具有式IV的示例性化合物和取代基R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₁₁、R₁₂、R₁₃以及R₁₄示出如下。然而，可预见取代基R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₁₁、R₁₂、R₁₃以及R₁₄的选择的其它组合。



[0372]

[0373]



[0374] 在某些实施方案中,具有式I、IA、II、III或IV的化合物可以包含一个或多个不对称中心并且可为外消旋混合物、非对映异构体混合物、单一对映体、对映体的非对映异构体、内消旋化合物、纯差向异构体、或其差向异构体的混合物等等的组合物形式。此外,具有式I、IA、II、III或IV的化合物可具有一个或多个双键并且可为顺式/反式、E/Z混合物或其E或Z几何异构体的形式。

[0375] 具有式I、IA、II、III以及IV的化合物也可被制备成盐形式,例如药学上可接受的盐,包括合适酸形式,例如选自以下的盐形式:盐酸盐、氢溴酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、亚磷酸盐、草酸盐、半-草酸盐、丙二酸盐、半-丙二酸盐、富马酸盐、半-富马酸盐、马来酸盐、半-马来酸盐、柠檬酸盐、半-柠檬酸盐、酒石酸盐、半-酒石酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐等。

[0376] 在一个实施方案中,公开的化合物可被制备成包含组分A、B以及C的三种组分盐形式,其中:

[0377] A为天然或非天然氨基酸的质子化形式;

[0378] B为酸的二价阴离子;并且

[0379] C为具有式I、IA、II、III或IV的化合物的质子化形式。

[0380] 在某些方面,可包括化学计量的量的A、B、以及C,其中:

[0381] A为选自以下的天然氨基酸的质子化形式:丙氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、精氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸赖氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、组氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、半胱氨酸或胱氨酸;

[0382] B为选自以下的酸的二价阴离子:草酸、丙二酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、酒石酸、天冬氨酸、以及谷氨酸等;并且

[0383] C为具有式I、IA、II、III或IV的化合物的质子化形式。

[0384] 化合物的合成

[0385] 可使用本领域技术人员已知的标准合成技术或者使用本领域已知的方法组合本文所述的方法来合成本文所述的化合物。此外,本文所提供的溶剂、温度以及其它反应条件可根据本领域技术人员的实践和知识发生改变。

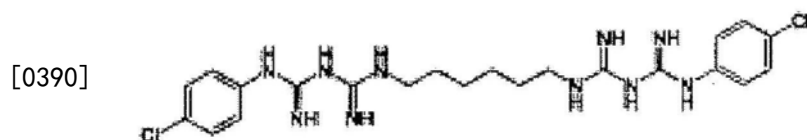
[0386] 用于合成本文所述的化合物的起始材料可从商业来源获得,如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.)、Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.), 或者可合成起始材料。本文所述化合物和具有不同取代基的其它相关化合物可使用本领域技术人员已知的技术和材料来合成,如在例如以下文献中所述的: March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第4版, (Wiley 1992); Carey和Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第4版, A卷和B卷 (Plenum 2000, 2001); 以及Green和Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS第3版 (Wiley 1999) (所有这些文献以引用的方式整体并入本文)。用于制备如本文所公开的化合物的一般方法可源于本领域中已知的反应, 并且所述反应可通过使用适当试剂和条件来进行修改, 如技术人员所认知的, 以用于引入见于本文所提供的式中的各个部分。

[0387] 另外的双胍或相关杂环化合物以及本文所述化合物的合成方法和方案见于美国申请序列No. 12/593,479 (公布为U.S. 2010/0130498); 美国申请序列No. 12/593,398 (公布为U.S. 2010/0184796); 美国专利No. 7,829,299; 美国申请序列No. 11/578,013 (公布为U.S. 2010/0056621); 美国专利No. 7,416,867; 美国申请序列No. 11/455,693 (公布为U.S. 2007/0037212); 美国申请序列No. 13/059,730 (公布为U.S. 2011/0143376); 美国申请序列No. 12/996,670 (公布为U.S. 2011/0311991); 美国专利No. 7,811,788; 美国申请序列No. 11/182,942 (公布为U.S. 2006/0019346); 美国申请序列No. 12/993,542 (公布为U.S. 2011/0086138); 美国申请序列No. 12/373,235 (公布为U.S. 2010/0055209); 国际申请序列No. PCT/IL2007/000454 (公布为WO 2007/116404); 美国申请序列No. 10/472,056 (公布为U.S. 2004/0138189); 美国专利No. 5,891,919; 美国专利No. 6,376,657; 美国申请序列No. 11/554,982 (公布为U.S. 2007/0104805); 美国申请序列No. 11/926,745 (公布为U.S. 2008/0108604); 国际申请序列No. PCT/CA2009/001688 (公布为WO 2010/060198); 美国申请序列No. 12/735,557 (公布为U.S. 2010/0330205); 国际申请序列No. PCT/CA2007/001066 (公布为WO 2008/000063); 美国申请序列No. 11/438,204 (公布为U.S. 2006/0269617); 美国申请序列No. 10/563,713 (公布为U.S. 2006/0172020); 美国申请序列No. 10/902,352 (公布为U.S. 2006/0024335); 美国申请序列No. 10/538,038 (公布为U.S. 2006/0275765); 美国申请序列No. 11/555,617 (公布为U.S. 2008/0187936); 美国申请序列No. 12/

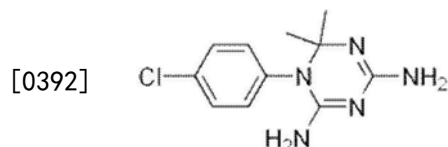
739,264 (公布为U.S.2010/0316736);美国申请序列No.12/215,609 (公布为U.S.2009/0042813);美国申请序列No.11/893,088 (公布为U.S.2008/0050499);美国专利No.7,807,204;美国申请序列No.11/811,166 (公布为U.S.2008/0003268);美国专利No.6,376,657;国际申请序列No.PCT/US2011/041183 (公布为W0 2011/163183);国际申请序列No.PCT/EP2011/059814 (公布为W0 2011/157692);美国申请序列No.12/790,292 (公布为U.S.2011/0293753);国际申请序列No.PCT/JP2009/071700 (公布为W0 2010/076879);美国申请序列No.13/032,530 (公布为U.S.2011/0217394);国际申请序列No.PCT/EP2011/000110 (公布为W0 2011/085979);国际申请序列No.PCT/US2010/058467 (公布为W0 2011/068814);美国申请序列No.13/060,996 (公布为U.S.2011/0152361);美国申请序列No.12/09,253 (公布为U.S.2011/0124609);美国申请序列No.12/687,962 (公布为U.S.2011/0119499);以及国际申请序列No.PCT/EP2010/004623 (公布为W0 2011/012298);其各自以引用的方式整体并入本文。

[0388] 其它已知双胍和相关化合物包括:

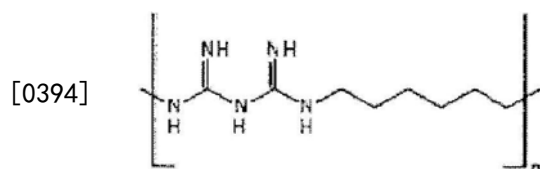
[0389] 氯己定,一种具有抗菌特性的化合物:



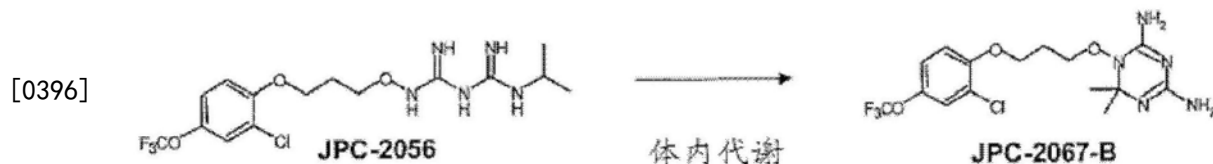
[0391] 恩波环氯胍,一种具有抗疟疾特性的化合物:



[0393] 聚六亚甲基双胍,一种具有抗菌特性的化合物:



[0395] 指定为JPC-2067-B的化合物,所述化合物被称为冈氏弓形虫 (*Toxoplasma Gondi*) 抑制剂:



[0397] 可预见这些以及其它双胍和相关杂环化合物处于本公开的范围。在其它实施方案中,双胍和相关杂环化合物为二甲双胍或其盐。

[0398] 二甲双胍

[0399] 二甲双胍就循环血液浓度而言相对于很多其它口服施用的药物具有较低生物利用度。例如,二甲双胍被报道具有30%至60%的平均全身生物利用度,而很多可比较的小分子具有大于60%的生物利用度。参见,例如,Tucker等,“Metformin kinetics in healthy

subjects and in patients with diabetes mellitus”Br.J.Clin.Pharmacol.1981,12 (2) 235-246.已报道,二甲双胍的施用增加了GLP-1从位于肠内的L细胞中的释放。然而,通过在肠的上皮方面上的内腔信号触发从L细胞的GLP-1释放(和肠内分泌细胞的活化)。没有已知实例的血源性或循环信号可以活化肠内分泌细胞以释放它们的激素内含物。因此,涵盖的是,二甲双胍没有通过其在血浆循环本身中的存在来起作用。二甲双胍可通过与L细胞的空腔或上皮方面的相互作用来引起肠内分泌细胞的活化(例如,通过结合L细胞或其它肠内分泌细胞上的苦味受体),包括从L细胞中释放GLP-1。

[0400] 使全身暴露最小化

[0401] 在某些实施方案中,本文提供了适用于通过例如将化合物递送到肠使化合物的全身生物利用度最小化的双胍或相关杂环化合物(例如,二甲双胍或其盐)的组合物。在一些实施方案中,适用于递送到本文所述的肠内分泌细胞的双胍或相关杂环化合物(例如,二甲双胍或其盐)的组合物使受试者中的二甲双胍血浆吸收最小化。在其它实施方案中,双胍或相关杂环化合物(例如,二甲双胍或其盐)的组合物使血浆C_{max}和/或AUC水平最小化。在其它实施方案中,双胍或相关杂环化合物(例如,二甲双胍或其盐)的组合物具有可忽略的二甲双胍血浆吸收、C_{max}和/或AUC水平。在其它实施方案中,与报道的化合物已知制剂的C_{max}和/或AUC相比,双胍或相关杂环化合物(例如,二甲双胍或其盐)的C_{max}和/或AUC水平为先前被认为是所述组合物的亚治疗的C_{max}和/或AUC。

[0402] 在优选的实施方案中,本文所公开的组合物适用于减小或最小化化合物的全身生物利用度,例如当与具有等效量化化合物的立即释放组合物相比时,例如最小化双胍化合物在患者中的循环血浆浓度和/或减小化合物的平均全身生物利用度。在一些实施方案中,在具有正常或受损的肾功能的受试者中最小化的循环血浆浓度低于约5μg/mL、4μg/mL、3μg/mL、2μg/mL、1μg/mL、0.5μg/mL或0.25μg/mL。在其它实施方案中,适用的化合物相对于具有等效量化化合物的立即释放组合物提供70%、60%、50%、40%、30%或20%的较小化合物相对生物利用度。

[0403] 可忽略的或亚治疗的二甲双胍血浆C_{max}和/或AUC水平包括已知二甲双胍制剂(例如, GLUMETZA、GLUCOPHAGE、GLUCOPHAGE XR、RIOMET、FORTAMET、OBIMET、GLUFORMIN、DIANBEN、DIABEX、DIAFORMIN、Metformm IR、Metformin SR等)的50%、40%、30%、20%以及10%的报道的C_{max}和/或AUC水平。例如,已知延长释放二甲双胍制剂GLUMETZA对于500mg、1000mg、500mg、以及2500mg单剂量具有分别为473±145ng/mL、868±223ng/mL、1171±297ng/mL、以及1630±399ng/mL的平均C_{max}值。关于AUC,对于500mg、1000mg、1500mg以及2500mg单剂量(GLUMETZA产品标签),GLUMETZA的平均值分别为3501±796ng·hr/mL、6705±1918ng·hr/mL、9299±2833ng·hr/mL以及14161±4432ng·hr/mL。

[0404] 在另外的实施方案中,二甲双胍或其盐的组合物具有减小的平均全身生物利用度。在一些实施方案中,减小的平均全身生物利用度相对于具有等效量二甲双胍的立即释放二甲双胍制剂(相对生物利用度)为更低的平均全身生物利用度。在其它实施方案中,减小的平均全身生物利用度为平均全身生物利用度,例如,相对生物利用度小于40%、30%、小于25%、小于15%、小于10%以及小于5%时。在某些情况下,平均全身生物利用度小于15%。

[0405] 为了实现这些作用,二甲双胍的递送被设计为改进的释放,所述二甲双胍例如保

留在胃肠道中和/或以使血浆吸收最小化的量释放二甲双胍剂量。二甲双胍向肠的一个或多个区域的递送是通过任何已知的方法,包括例如口服、直肠、鼻胃管、胃肠外注射(如管腔内肠内注射)。在一些情况下,所述递送为口服。二甲双胍组合物的口服递送在改进释放的制剂部分中进行描述并且包括定时释放系统、肠溶包衣和pH依赖系统、胃滞留系统、漂浮系统、生物粘附系统、溶胀系统等。在一些实施方案中,本文所述的双胍组合物利用多组分系统,其中二甲双胍在施用之后被递送到胃肠道的若干个位置,如十二指肠、空肠、回肠、下段肠或其组合。例如,二甲双胍组合物可通过使用立即释放和定时或延迟(肠溶)释放组分来递送到小肠。二甲双胍组合物的多组分系统可为单元剂型,如双层或三层或多层片剂或多颗粒形式,如包囊化微型片剂,或者作为单独的剂型,例如一起服用或周期性服用的单独片剂。

[0406] 在一些实施方案中,适用于递送到肠的一个或多个区域的双胍或其盐的组合物包含用于递送二甲双胍的两种组分,其中第一组分为立即释放并且第二组分为立即释放或被肠溶包衣覆盖的定时释放。第二组分由于肠溶包衣而在所需pH开始之后进行释放。涵盖的pH包括约pH 5.0、约pH 5.5、约pH 6.0、约pH 6.5以及约pH 7.0。在所需pH开始之后,第二组分开始释放。第二组分包括在所需pH开始之后约15分钟、约20分钟、约25分钟或约30分钟内立即释放二甲双胍,同时第二组分包括在一段较长时间段内(如约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时或约8小时)定时、延长或缓慢释放。在一些实施方案中,示例性两种组分的双胍递送系统可为双层片剂。在所述实施方案内涵盖了三种、四种以及另外的组分。例如,第三或第四组分可包括胃滞留组分或者将二甲双胍特异性递送并释放到下段肠的一种组分。

[0407] 对于包含二甲双胍或其盐的组合物,二甲双胍的剂量范围可为从每天约1mg至约2000mg、约10mg至约1500mg、约50mg至约1000mg或约100mg或约500mg。在一些情况下,二甲双胍或其盐的剂量为每天约2000mg、约1500mg、约1000mg、约800mg、约600mg、约500mg、约400mg、约300mg、约250mg、约200mg、约150mg、约100mg、约75mg、约50mg、约25mg、约10mg或约1mg。在一些实施方案中,二甲双胍或其盐的剂量小于400mg。在一些实施方案中,二甲双胍或其盐的剂量为250mg。

[0408] 二甲双胍的盐包括但不限于、盐酸盐、磷酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、水杨酸盐、马来酸盐、苯酸盐、琥珀酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、羟乙酸盐、双羟萘酸盐、乳清酸盐、乙酸盐、异丁酸盐、乙酰水杨酸盐、烟酸盐、金刚酸盐、叶绿素锌盐、羧酸盐、苯甲酸盐、二氯乙酸盐、茶碱-7-乙酸盐、安妥明(clofibrate)、酒石酸盐、草酸盐、丹宁酸盐以及羟基酸盐。在某些情况下,二甲双胍盐是盐酸二甲双胍。

[0409] 在一些实施方案中,施用适用于递送到肠的一个或多个区域内的二甲双胍或其盐的组合物或者将其与另外的药剂如本文所述的抗肥胖症药和/或抗糖尿病药组合。与本文所述的双胍组合物组合的重要药剂包括DPP-IV抑制剂(例如,西他列汀(sitagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、黄连素、维达列汀(vildagliptin)、利拉利汀(linagliptin)、阿格列汀(alogliptin)等)、噻唑烷二酮(例如,吡格列酮(pioglitazone)、来格列酮(rivoglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)、曲格列酮(troglitazone)等)、磺脲类(例如,格列吡嗪(glipizide)、格列本脲(glibenclamide)(优降糖(glyburide))、格列喹酮(gliquidone)、格列吡脲(glycypyramide)、格列美脲(glimepiride)、格列齐特

(gliclazide)、醋磺己脲、氨磺丁脲、氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲等)、以及双PPAR激动剂(阿格列扎(aleglitazar)、莫格他唑(muraglitazar)、替格列扎(tesaglitazar)等)。

[0410] 在其它实施方案中,将化学感应受体调节剂与双胍或相关杂环化合物一起施用以更改或改变受体针对化合物的活性。在另外的实施方案中,将化学感应受体增强剂与双胍或相关杂环化合物一起施用以提高、增强或增加所述化合物的作用。在某些情况下,在施用化合物之前施用调节剂和/或增强剂以提高、增强或增加所述化合物的作用。在其它情况下,将调节剂和/或增强剂与化合物一起施用以提高、增强或增加所述化合物的作用。

[0411] 调节剂和增强剂对于一种化学受体类型和/或多种化学受体类型可为特异性的。特定化学受体调节剂和增强剂可包括但不限于鲜味受体调节剂和增强剂、甜味受体调节剂和增强剂、苦味受体调节剂和增强剂、脂肪受体调节剂和增强剂、胆汁酸受体调节剂和增强剂、酸味受体调节剂和增强剂等。

[0412] 在一些实施方案中,苦味受体增强剂选自本文所述或本领域已知的增强剂化合物。苦味受体增强剂包括但不限于亚苦味(sub-bitter)量的甜味受体配体,即不会引发苦味响应的量。在一些实施方案中,苦味受体增强剂为银盐。银盐包括乙酸银和乳酸银。

[0413] 组合

[0414] 双胍或相关杂环化合物可以单独施用或者彼此组合来施用。每种双胍或相关杂环化合物的剂量可通过本领域已知的方法来确定。最大反应剂量和最大耐受剂量可通过本文所述的动物和人实验方案来确定。通过所述方案容易获得表示为最大反应或最大耐受剂量百分比的额外相对剂量。

[0415] 在一个示例性剂量反应实验中,在动物模型(糖尿病或肥胖症的大鼠模型)中单独地施用双胍或相关杂环化合物以确定每种双胍或相关杂环化合物的最佳剂量。以增加的量(mg/kg/min)单独施用双胍或相关杂环化合物,其中向每位受试者施用一组mg/kg/min剂量并且将剂量维持在此组水平下,持续限定的时段。在整个时段内以频繁的时间间隔(例如,每1分钟、2分钟或5分钟)收集血液样品并且对激素浓度进行测定。测定的激素包括CCK、GIP、GLP-1、胃肠激素、PYY、胰岛素、C-肽、以及GLP-2。对每种双胍或相关杂环化合物测定50%最大反应剂量和50%最大耐受剂量。

[0416] 在一些实施方案中,以50%最大反应剂量的浓度施用至少一种双胍或相关杂环化合物。在其它实施方案中,以50%最大耐受剂量的浓度施用至少一种双胍或相关杂环化合物。可作为最大反应或最大耐受剂量(其中包括所有整数)的5%、10%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%施用双胍或相关杂环化合物。

[0417] 可以单一组合物或多种组合物形式施用双胍或相关杂环化合物的组合。多种组合物可同时施用或在不同的时间施用。所述组合物可以不同递送形式(即,片剂、粉剂、胶囊、凝胶、液体、营养补充剂、可食用食品制备物(例如,医用食品、棒、凝胶、喷洒剂(sprinkle)、口香糖(gum)、糖锭、糖果、液体等)以及这些形式的任何组合来施用。

[0418] 在一个非限制性实例中,同时施用含有至少一种双胍或相关杂环化合物的片剂与含有至少一种双胍或相关杂环化合物的另一种片剂以提供所需的剂量。在另一个实例中,在不同时间施用两种片剂。在另一个非限制性实例中,施用含有一种或多种双胍或相关杂环化合物的所需组合的片剂以提供全部剂量。本文涵盖了递送形式、组合物和递送时间的

任何组合。

[0419] 由本发明提供的组合物的成分可相对于单独成分和成分的相对比例二者而变化。在实施方案中,优化成分的相对比例以从药物组合中产生所需的协同活性。例如,在包含两种成分(例如,两种双胍或相关杂环化合物,或者作为另一个非限制性实例,双胍或相关杂环化合物和化学感应受体配体)的组合物或者包括施用所述两种成分的方法中,所述成分可以以下比例存在:约例如1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20、1:25、1:30、1:35、1:40、1:45、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90、1:100、1:200、1:300、1:400、1:500、1:1000等。在包含三种成分(例如,两种双胍或相关杂环化合物和一种代谢性化学感应受体配体)的组合物或包括施用所述三种成分的方法中,所述成分可以以下比例存在:约例如1:1:1、2:1:1、2:2:1、3:1:1、3:3:1、3:2:2、3:3:2、3:2:1、4:1:1、4:4:1、4:2:2、4:4:2、4:2:3、4:3:3、4:4:3、4:2:1、5:1:1、5:5:1、5:2:1、5:3:1、5:3:2、5:3:4、5:5:2、5:5:3、5:5:4、10:1:1、10:10:1等。

[0420] 当多于一种双胍或相关杂环化合物与至少一种其它化学感应受体配体或化合物组合来使用时,应理解,组合治疗方案包括其中在用组合中的第二或另外的药剂治疗之前、期间或之后开始施用一种化合物并且继续直到在用组合中的任何其它药剂治疗期间或在终止用任何其它药剂治疗之后的任何时间的治疗方案。治疗方案还包括其中同时或在不同时间和/或在治疗期期间以减小或增大的时间间隔施用组合使用的所述药剂的那些方案。组合治疗包括在不同时间开始和停止以帮助临床管理患者的定期治疗。

[0421] 适应症

[0422] 涵盖的使用本文的实施方案的组合和方法进行治疗的病状为代谢性综合征、I型糖尿病、II型糖尿病、肥胖症、暴食、不希望的嗜食、食瘾、减少食物摄取或减轻体重或维持体重减轻的需要、维持健康体重的需要、维持正常血糖代谢的需要、厌食、前期糖尿病、葡萄糖耐受不良、妊娠期糖尿病(GDM)、空腹血糖受损(IFG)、餐后高血糖症、加速胃排空(倾倒综合征)、胃排空延迟、血脂异常、餐后血脂异常、高脂血症、高甘油三酯血症、高甘油三酯血症后期、胰岛素抗性、骨损失症、骨质减少症、骨质疏松症、肌肉消耗性疾病、肌肉退行性障碍、多囊卵巢综合征(PCOS)、非酒精性脂肪性肝病(NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肠道免疫紊乱(例如,乳糜泻)、肠不规则症、肠道易激综合征(IBS)或炎症性肠病(IBD)(包括例如溃疡性结肠炎)、克罗恩氏病、以及短肠综合征、周围神经病变(例如,糖尿病神经病变)。在某些实施方案中,所述方法包括通过施用包含本文所提供的双胍或相关杂环化合物的组合物来治疗患有忧郁、压力、悲痛、焦虑、焦虑症(例如,广泛性焦虑症、强迫性精神障碍、恐慌症、创伤后应激障碍或社交焦虑症)或者情绪障碍(例如,抑郁症、躁郁症、心境恶劣障碍以及循环情绪症)的受试者。在某些实施方案中,所述方法包括通过施用包含本文提供的双胍或相关杂环组合物的组合物在受试者中引起高兴、幸福或满足的感觉的方法。

[0423] 另外,本文所述的组合物和方法可用于以上所列出的病状的饮食管理。在一些实施方案中,本文提供的组合物和方法被指示用于治疗、预防和或维持代谢性病症、疾病或缺陷。代谢性病症、疾病或缺陷可包括能量平衡的病症、疾病或缺陷以及燃料平衡方面的病症、疾病或缺陷。

[0424] 在某些实施方案中,本文提供的组合物和方法被指示用于治疗、预防和或维持与能量平衡有关的病症、疾病和缺陷。能量平衡大体上涉及与食物摄取和能量消耗有关的信

号途径、分子和激素。与能量平衡有关的病症、疾病和缺陷包括但不限于I型糖尿病、II型糖尿病、前期糖尿病、空腹血糖受损 (IFG)、餐后葡萄糖受损、以及妊娠期糖尿病。在一些情况下,本文提供的组合物和方法被指示用于治疗、预防和或维持I型糖尿病或II型糖尿病。

[0425] 在某些实施方案中,本文提供的组合物和方法被指示用于治疗、预防和或维持与燃料平衡有关的病症、疾病和缺陷。与燃料平衡有关的病症、疾病和缺陷包括但不限于非酒精性脂肪性肝病 (NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、高脂血症、高甘油三酯血症后期、高甘油三酯血症、胰岛素抗性以及多囊卵巢综合征 (PCOS)。

[0426] 实施方案还提供了适用于治疗以下病状的组合物和方法:在所述病状中,由肠内分泌细胞激素(例如,GLP-1或GIP)的调节所引起的胰岛素分泌增加或葡萄糖浓度控制为有利的。这些病状包括但不限于代谢性综合征、I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠期糖尿病、葡萄糖耐受不良、以及相关病状(包括其中患者罹患葡萄糖耐受不良的那些病状)。

[0427] 实施方案还提供了用于通过响应于空腔化学感应刺激而释放从肠内发出的神经和激素信号来调节胰岛素产生和分泌细胞(β 细胞)的生长(增殖)、和/或生成(再生)、和/或预防细胞死亡(细胞凋亡)的组合物和方法。肠激素如GLP-1、PYY、GLP-2以及胃泌激素全部都涉及 β 细胞保存或 β 细胞团块膨胀的过程。一方面,化学感应刺激提供了偶联至神经信号的激素信号。激素信号可发生在与神经信号相似的时间范围之前、之后或与神经信号相似的时间范围内。

[0428] 实施方案还提供用于治疗以下病状的组合物和方法:在所述病状中,由调节例如PYY、胃肠激素和/或CCK所引起的食欲抑制是有利的。这些病状包括但不限于肥胖、暴食、不希望的嗜食、减少食物摄取或减轻体重或维持体重减轻的需要、以及相关病状。

[0429] 进一步提供用于治疗以下病状的组合物和方法:在所述病状中,由调节例如GLP-2引起的肠细胞增殖是有利的,如短肠综合征、克罗恩氏病、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、以及由肠损伤引起的其它病状(包括骨质疏松症)。

[0430] 治疗方法

[0431] 葡萄糖代谢性病症

[0432] 本文所述的实施方案提供了用于治疗和预防葡萄糖代谢性病症以及其相关病状的组合物和方法。

[0433] 例如,本文提供了用于治疗患有糖尿病的哺乳动物受试者的方法,所述糖尿病包括原发性基本糖尿病如I型糖尿病或II型糖尿病 (NIDDM) 和继发性非基本糖尿病,所述方法包括向受试者施用至少一种如本文所述的双胍或相关杂环化合物。根据本发明的方法,可以减少糖尿病的症状或者发展糖尿病症状的机会,如动脉粥样硬化、肥胖症、高血压、高脂血症、脂肪肝、肾病、神经病、视网膜病、足部溃疡以及白内障,每种此类症状都与糖尿病有关。

[0434] 由本发明提供的方法和组合物适用于预防或改善与高血糖症和胰岛素抗性或低胰岛素浓度有关的疾病和症状。虽然一组相关信号和症状可共存于单个患者中,在很多情况下,仅一种症状可占主导地位,这是由于由胰岛素抗性所影响的很多生理系统在易受攻击性方面存在个体差异。尽管如此,由于高血糖症和胰岛素抗性是很多疾病病状的主要原因,解决这些细胞和分子缺陷的药剂适用于预防或改善任何器官系统中的几乎任何症状,这些症状可归因于高血糖症和胰岛素抗性或者由高血糖症和胰岛素抗性加重。

[0435] 代谢性综合征是一组代谢异常,包括腹部肥胖、胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病、高血压以及血脂异常。已知这些异常与增加的血管事件风险有关。

[0436] 除与以上指示的胰岛素抗性有关的代谢性病征之外,继发于高血糖症的疾病症状也发生在患有NIDDM的患者中。这些包括肾病、周围神经病变、视网膜病变、微血管病变、四肢溃疡、以及蛋白质非酶糖基化结果(例如,对胶原和其它结缔组织的损害)。高血糖症的减轻减小了糖尿病的这些结果的初始速率和严重性。因为本发明的组合物和方法帮助减轻糖尿病的高血糖症,它们适用于预防和改善慢性高血糖症的并发症。

[0437] 血液中提高的甘油三酸酯和游离脂肪酸浓度影响了相当大一部分人群并且是动脉粥样硬化和心肌梗死的重要风险因素。本文提供了适用于减少高脂血症患者中的循环甘油三酸酯和游离脂肪酸的组合物和方法。高脂血症患者通常还具有提高的血胆固醇浓度,这也增加了心血管疾病的风险。除本发明的双胍或相关杂环化合物组合物之外,可向高脂血症患者施用降胆固醇药如HMG-CoA还原酶抑制剂(“他汀类”),任选将其并入相同的药物组合物中。

[0438] 相当大一部分人群被脂肪肝(也被称为非酒精性脂肪肝炎(NASH))所影响;NASH通常与肥胖症和糖尿病有关。肝性脂肪变性,具有肝细胞的甘油三酸酯液滴的存在使肝脏易于患有慢性炎症(在活检样品中检测为炎性白细胞的渗透),这可导致纤维化和肝硬化。脂肪肝通常通过观察提高的肝特异性酶如转氨酶ALT和AST的血清浓度(这用作肝细胞损伤指标)以及通过展示在肝区域内包括疲劳和疼痛的症状来检测,尽管确定性诊断常常需要活检。预期的益处为肝脏炎症和脂肪含量的减小,从而引起NASH向纤维化和肝硬化发展的减轻、停止或反转。

[0439] 低胰岛素血症是其中低于正常量的胰岛素在整个身体内循环并且其中通常不涉及肥胖症的病状。此病状包括I型糖尿病。

[0440] 2型糖尿病或不正常葡萄糖代谢可由多种因素引起并且可表现出不同症状。先前,2型糖尿病被认为是相对明显的疾病实体,但是现有理解已揭示2型糖尿病(以及其相关高血糖症或血糖代谢障碍)通常是更广泛的潜在病症的表现,这包括如以上所述的代谢性综合征。此综合征有时被称为综合征X,并且是一组心血管疾病风险因素,这除了葡萄糖耐受不良之外,包括高胰岛素血症、血脂异常、高血压、内脏肥胖、凝固性过高、以及微白蛋白尿。

[0441] 本文还提供了用于治疗肥胖症的组合物和方法,所述方法包括以有效于治疗所述病状的量向受试者施用至少一种如本文所述的双胍或相关杂环化合物。可口服施用药剂,并且可选地,可根据本发明使用的其它施用路径包括直肠和胃肠外给药(通过注射(例如,通过管腔内肠内注射))。

[0442] 可根据本发明的方法治疗人和非人哺乳动物受试者。在实施方案中,本发明提供了用于在广泛范围的受试者哺乳动物、特别是患有、已患有、怀疑患有糖尿病或者预先有发展糖尿病倾向的人患者中预防或治疗糖尿病的组合物和方法。糖尿病选自由以下组成的组:胰岛素依赖型糖尿病(IDDM或I型糖尿病)和非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM或II型糖尿病)。已描述了与糖尿病有关的病症的实例并且所述实例包括但不限于葡萄糖耐受性受损(IGT);青年成人糖尿病(MODY);矮怪病(胰岛素受体突变)、热带糖尿病、继发于胰腺疾病或手术的糖尿病;与遗传综合征有关的糖尿病(例如,普拉德-威利综合征(Prader-Willi syndrome));胰腺炎;继发于内分泌病的糖尿病;肥胖(adipositas);以及代谢性综合征(综

合征X)。

[0443] 适合于使用本发明所提供的组合物和方法进行治疗的糖尿病受试者可容易由医生识别并且其特征在于例如空腹高血糖、葡萄糖耐受性受损、糖基化血红蛋白、以及(在一些情况下)与创伤或疾病有关的酮酸中毒。高血糖症或高血糖是其中过量葡萄糖在血浆中循环的病状。这通常为10+mmol/L的血糖水平,但是症状和影响不会开始变得显而易见直到随后的数值如15-20+mmol/L。当空腹以及在进餐之后或者在被称为葡萄糖耐受性测试的诊断测试之后葡萄糖细胞摄取延迟时,NIDDM患者具有不正常的高血糖浓度。基于已认知的标准诊断NIDDM(美国糖尿病协会,胰岛素依赖(I型糖尿病)糖尿病的医师指导,1988;美国糖尿病协会,非胰岛素依赖(II型糖尿病)糖尿病的医师指导,1988)。可在临床环境中由专业的临床医生确定用于特定受试者的特定双胍或相关杂环化合物的最佳剂量。

[0444] 慢性肾病、糖尿病肾病、黄斑变性以及糖尿病相关的病状

[0445] 本文所提供的组合物和方法可用于预防或治疗肾病。糖尿病是最常见的慢性肾病和肾衰竭原因,占新病例的几乎44%。甚至当糖尿病受到控制时,所述疾病可导致慢性肾病和肾衰竭。大多数患有糖尿病的人不会发展严重到足以演进成肾衰竭的慢性肾病。在美国将近2400万人患有糖尿病,并且将近180,000人罹患由糖尿病引起的肾衰竭。高血压或血压过高是在患有糖尿病的人中发展肾脏问题的主要因素。

[0446] 导致肾小球硬化症的肾小球系膜细胞外基质(ECM)的积累是糖尿病肾病和其它慢性肾病中的常见发现。若干条证据表明在此类慢性肾病中的ECM积累由ECM组分合成的增加和降解的减少二者所引起,并且广泛接受的是,通过纤溶酶原活化剂-纤溶酶-基质金属蛋白酶-2(MMP)-2串联介导肾小球和肾小球细胞中的ECM降解。此外,在从具有已知的实验诱导的肾小球损伤以导致肾小球系膜基质积累的动物中获得的肾小球中,多个研究已报道了减小的纤溶酶原活化剂(PA)活性、减小的纤溶酶活性或增加的PA抑制剂1(PAI-1;主要PA抑制剂)浓度(Baricos等,"Extracellular Matrix Degradation by Cultured Mesangial Cells:Mediators and Modulators"(2003)Exp.Biol.Med.228:1018-1022)。

[0447] 黄斑变性(AMD)是中央视网膜部分(称为黄斑)中的光感受器损失,所述黄斑是高敏锐视觉的原因。黄斑变性与细胞外基质组分和其它碎片在视网膜色素上皮细胞和血管脉络膜之间的膜中的不正常沉积有关。此碎片样物质被称为脉络膜小疣。使用眼底镜眼睛检查来观察脉络膜小疣。正常眼睛可具有不含脉络膜小疣的黄斑,然而在视网膜周边可有丰富的脉络膜小疣。在没有黄斑视力的任何损失的情况下,软脉络膜小疣在黄斑中的存在被认为是AMD早期。

[0448] 脉络膜新生血管(CNV)通常发生在除其它眼部病症之外的黄斑变性中并且与脉络膜内皮细胞的增生、细胞外基质的过度产生、以及维管组织视网膜下膜的形成有关。视网膜色素上皮细胞增殖和血管生成因子的产生似乎影响了脉络膜新生血管。

[0449] 糖尿病视网膜病变(DR)是由于毛细血管基底膜变厚和毛细血管周皮细胞与内皮细胞之间的接触的缺乏而在糖尿病中发展的眼部病症。周皮细胞的损失增加了毛细血管的渗漏并且导致血-视网膜屏障的瓦解。

[0450] 增殖性玻璃体视网膜病变与玻璃体膜内和视网膜表面上的细胞和纤维膜的细胞增殖有关。视网膜色素上皮细胞增殖和迁移常见于此眼部病症。与增殖性玻璃体视网膜病变有关的膜包含细胞外基质组分,如I型、II型、以及IV型胶原和纤连蛋白,并且逐渐纤维变

性。

[0451] 本文所述的实施方案的组合物可以按需要与一种或多种本领域已知的标准治疗方法组合来施用。例如,对于糖尿病肾病的治疗,本发明的化合物可与例如ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻滞剂(ARBS)或任何其它常规治疗(例如,葡萄糖管理)组合来施用。

[0452] 肥胖和饮食病症

[0453] 本文进一步提供可用于减轻体重或预防或治疗肥胖的组合物和方法。特征在于其高腰臀比的向心性肥胖是代谢性综合征的重要风险。如以上所述的代谢性综合征是通常包括以下的医学病症的组合:2型糖尿病、高血压、高血胆固醇、以及甘油三酸酯浓度(Grundy SM(2004), J.Clin.Endocrinol.Metab.89(6):2595-600)。肥胖和其它饮食病症描述于例如美国专利申请公布No.2009/0062193,“Compositions and Methods for the Control, Prevention and Treatment of Obesity and Eating Disorders”中。

[0454] “超重”和“肥胖症”二者都是大于通常对于给定高度被视为健康的重量的重量范围的标签。术语还确定已显示增加某些疾病和其它健康问题的可能性的重量范围。具有在25与25.9之间的BMI的成人通常被认为是超重的。具有30或更高的BMI的成人通常被认为是肥胖的。然而,需要或希望减轻体重或防止体重增加的任何人可被认为是超重或肥胖的。病态肥胖通常是指其中BMI为40或更大的状态。在本文所述的方法的实施方案中,受试者具有小于约40的BMI。在本文所述的方法的实施方案中,受试者具有小于约35的BMI。在本文所述的方法的实施方案中,受试者具有小于约35但大于约30的BMI。在其它实施方案中,受试者具有小于约30但大于约27的BMI。在其它实施方案中,受试者具有小于约27但大于约25的BMI。在实施方案中,受试者可罹患或易于患有与饮食有关的病状如暴食或嗜食。

[0455] 与心理健康有关的病状、病症或疾病可由心理健康专家进行诊断,所述与心理健康有关的病状、病症或疾病如忧郁、压力、悲痛、焦虑、焦虑症(例如,广泛性焦虑症、强迫性精神障碍、恐慌症、创伤后应激障碍或社交焦虑症)或者情绪障碍(例如,抑郁症、躁郁症、心境恶劣障碍以及循环情绪症)。类似地,可由心理健康专家进行高兴、幸福或满足的感觉的测量。

[0456] “受试者”可包括任何哺乳动物,包括人。“受试者”还可包括作为宠物或牲畜饲养的其它哺乳动物(例如,狗、猫、马、牛、绵羊、猪、山羊)。可得益于本文所提供的方法的受试者可作为超重或肥胖的;然而,它们也可作为瘦的。可得益于本文所提供的方法的受试者可作为希望减轻重量或者可患有饮食病症如暴食或饮食病状如嗜食。可得益于本文所提供的方法的受试者可作为希望改变食物偏好。除这些病状之外,它们可患有代谢性病症或病状。示例性代谢性病症包括糖尿病、代谢性综合征、胰岛素抗性、以及血脂异常。受试者可作为任何年龄。因此,这些病症可见于青年和成年(例如,65岁或以下的那些人)以及婴儿、儿童、青少年、以及老年人(例如,超过65岁的那些人)。

[0457] “代谢速率”意指每单位时间释放/耗费的能量的量。每单位时间的代谢可通过食物消耗、作为热量释放的能量或者在代谢过程中使用的氧来评价。当某人想要减轻重量时,通常希望具有较高的代谢速率。例如,具有高代谢速率的人能够比具有较低代谢速率以进行活动的人消耗更多的能量(并且燃烧更多的卡路里)来执行所述活动。

[0458] 如本文使用的“瘦质量(lean mass)”或“瘦体重”是指肌肉和骨骼。瘦体重不一定指示去脂肪质量。在中枢神经系统(大脑和脊髓)、骨髓、以及内脏器官中瘦体重包含少量百

分比的脂肪(大约3%)。在密度方面测量瘦体重。测量脂肪质量和瘦质量的方法包括但不限于水下称重、排气量体积描记器、x-射线、双能量x-射线吸光测定法(DEXA)扫描、MRI以及CT扫描。在一个实施方案中,使用水下称重测量脂肪质量和瘦质量。

[0459] “脂肪分布”意指脂肪沉积物在身体中的位置。此类脂肪沉积物位置包括皮下、内脏以及异位脂肪贮存。

[0460] “皮下脂肪”意指刚好在皮肤表面下方的脂质沉积物。在受试者中皮下脂肪的量可使用可用于测量皮下脂肪的任何方法进行测量。测量皮下脂肪的方法在本领域是已知的,例如,在美国专利No.6,530,886中描述的那些。

[0461] “内脏脂肪”意指作为腹内脂肪组织的脂肪沉积物。内脏脂肪围绕着重要器官并且可由肝脏代谢以产生血胆固醇。内脏脂肪与增加的如多囊卵巢综合征、代谢性综合征以及心血管疾病的病状风险有关。

[0462] “异位脂肪存积”意指在构成瘦体重的组织和器官(例如,骨骼肌、心脏、肝脏、胰腺、肾脏、血管)内部和周围的脂质沉积物。通常,异位脂肪存积是在身体内的经典脂肪组织贮存之外的脂质积累。

[0463] 脂肪质量可被表示为总身体质量的百分比。在一些方面,脂肪质量在治疗过程中减少了至少1%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%或至少25%。在一方面,受试者的瘦质量在治疗过程中没有减小。

[0464] 在另一方面,受试者的瘦质量在治疗过程中维持不变或者有所增加。在另一方面,受试者食用低卡路里饮食或者限卡路里饮食。“低卡路里饮食”意指受试者与同一位受试者的正常饮食相比每天摄取更少的卡路里。在一种情况下,受试者每天少消耗至少50卡路里。在其它情况下,受试者每天少消耗至少100、150、200、250、300、400、500、600、700、800、900、1000卡路里。在一些实施方案中,所述方法涉及以比皮下脂肪更大的至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%或50%的速率代谢内脏脂肪或异位脂肪或二者。在一方面,所述方法引起有利的脂肪分布。在一个实施方案中,有利的脂肪分布是增加的皮下脂肪与内脏脂肪、异位脂肪或二者之比。在一方面,所述方法涉及例如由于肌肉细胞质量的增加而引起的瘦体重增加。在一个实施方案中,受试者中的皮下脂肪的量减少了至少约5%。在某些实施方案中,与在施用双胍或相关杂环化合物组合物之前的受试者相比,皮下脂肪的量减少了至少约10%、15%、20%、25%、30%、40%或50%。

[0465] 本文所述的方法可用于减少受试者中的内脏脂肪的量。在一种情况下,受试者中的内脏脂肪减少了至少约5%。在其它情况下,与在施用双胍或相关杂环化合物组合物之前的受试者相比,受试者的内脏脂肪减少了至少约10%、15%、20%、25%、30%、40%或50%。可通过可用于确定受试者中的内脏脂肪的量的任何手段测量内脏脂肪。测量方法包括例如通过CT扫描和MRI的腹部断层摄影术。用于确定内脏脂肪的其它方法在例如美国专利No.6,864,415、6,850,797以及6,487,445中进行描述。

[0466] 在一个实施方案中,提供了一种用于预防受试者中的异位脂肪积累或减少异位脂肪的量的方法,其中所述方法包括向有需要的受试者施用有效于预防受试者中的异位脂肪积累或减少异位脂肪的量的双胍或相关杂环化合物组合物。应理解,治疗可为在一段时间内向受试者提供的一系列单独的剂量或治疗方案。在一种情况下,与未治疗的受试者相比,受试者中的异位脂肪的量减少至少约5%。在其它情况下,异位脂肪的量减少至少约10%、

15%、20%、25%、30%、40%或50%。可选地,与受试者中的皮下脂肪相比,异位脂肪的量成比例地减少5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。可使用可用于测量异位脂肪的任何方法测量受试者中的异位脂肪。

[0467] 在另一个实施方案中,提供了用于改变人体测量参数例如腰围、臀围、以及腰臀比的方法。腰围是腹部肥胖的量度。在一个实施方案中,提供了用于减小受试者的腰围的方法,其中所述方法包括以有效于减小受试者腰围的量向有需要的受试者施用双胍或相关杂环化合物组合物。在一个实施方案中,受试者的腰围减小至少约1%。在某些实施方案中,与在施用本文所提供的双胍或相关杂环化合物组合物之前的受试者相比,受试者的腰围减小了至少约2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%。在一个实施方案中,受试者的腰围减小至少约1cm。在其它实施方案中,与在施用双胍或相关杂环化合物组合物之前的受试者相比,受试者的腰围减小了至少约2cm、3cm、4cm、5cm或6cm。

[0468] 在另一个实施方案中,提供了用于减小受试者的臀围的方法,其中所述方法包括以有效于减小受试者臀围的量向有需要的受试者施用本文所提供的双胍或相关杂环化合物组合物。在一个实施方案中,受试者的臀围减小至少约1%。在某些实施方案中,与在施用双胍或相关杂环化合物组合物之前的受试者相比,受试者的腰围减小了至少约2%、3%、4%、5%或6%。在一个实施方案中,受试者的腰围减小至少约1cm。在某些实施方案中,与在施用双胍或相关杂环化合物组合物之前的受试者相比,受试者的腰围减小了至少约2cm、3cm、4cm、5cm或6cm。

[0469] 还提供了通过首先将受试者的重量减轻至低于病态肥胖的重量水平下、随后施用有效量的双胍或相关杂环化合物组合物以进一步减轻受试者的重量来减轻病态肥胖受试者的重量的方法。用于将受试者的重量减轻至病态肥胖重量水平以下的方法包括减少卡路里摄取、增加身体活动、药物治疗、肥胖治疗手术(如胃囊带术)或者前述方法的任何组合。在一方面,施用所述治疗引起卡路里摄取减少,这进一步减轻了受试者的重量。在另一个实施方案中,提供了通过以有效于进一步减轻受试者重量的量和方案施用双胍或相关杂环化合物组合物来减小具有40或更小的BMI的受试者的身体质量指数(BMI)的方法。在另一个实施方案中,提供了通过以有效于进一步减轻受试者重量的量和方案施用双胍或相关杂环化合物组合物来减小具有35或更小的BMI的受试者的身体质量指数(BMI)的方法。

[0470] 在实施方案中,提供了用于减小发展代谢性病症的风险的方法,其中所述方法包括以有效于减轻重量或控制受试者血糖的量向受试者施用双胍或相关杂环化合物组合物。本文还提供了用于维持健康或正常重量和/或葡萄糖浓度的方法,其中所述方法包括以有效于维持健康或正常重量和/或葡萄糖浓度的量向受试者施用双胍或相关杂环化合物组合物。

[0471] 在另一个实施方案中,提供了用于控制或改变饮食行为的方法,其中所述方法包括向有需要的受试者施用有效于控制或改变受试者的饮食行为的双胍或相关杂环化合物组合物。在一个实施方案中,提供了用于控制暴食的方法,其中所述方法包括以有效于控制或抑制受试者的暴食的量向有需要的受试者施用双胍或相关杂环化合物组合物。在一个实施方案中,在每天受试者最可能暴食的时候施用双胍或相关杂环化合物组合物。在一方面,暴食的特征在于1)在不连续的时间段内(例如,在任何2小时时段内),以明显大于大多数人在相似时间段内和相似环境下所吃的食物量进食;以及2)在发作期间感觉缺乏对进食的控

制(例如,某人不能停止进食或控制吃什么或吃多少的感觉)。暴食的减轻包括暴食发作频率的减少、暴食发作持续时间的减少、暴食发作期间消耗的总量的减少、抵抗暴食发作开始的难度减小、以及其任何组合,如与在缺乏双胍或相关杂环化合物组合物的情况下的此类频率、持续时间、量以及抵抗相比。例如,在一个实施方案中,方法可包括暴食发作频率的减少。在另一个实施方案中,方法可包括暴食发作持续时间的减少。在又一个实施方案中,方法可包括在暴食发作期间消耗总量的减少。在又一个实施方案中,方法可包括抵抗暴食发作开始的难度的减小。

[0472] 暴食的一些信号包括当身体不饿时进食大量食物、快速进食、由于某人为他或她吃多少感到羞愧而隐藏食物、进食直到有不舒服的饱胀感(uncomfortably full)或其任何组合。很多暴食者是情绪性暴食者,即他们的暴食由其情绪状态所触发(例如,一些暴食者当他们感到悲伤时会进食,一些当他们感到高兴时会进食,并且一些当他们处于压力下时会进食)。大量的暴食者患有焦虑症,如强迫性精神障碍;冲动控制的问题;或人格障碍,如边缘型人格障碍或抑郁症。在一个实施方案中,暴食响应于压力条件。其它暴食者是物质滥用者,如药物滥用者或酒精滥用者。不是每个患有暴食症的人都是超重的,如诊断患有易饿病的那些暴食者。

[0473] 暴食的受试者通常在每天的特定时间进食,并且因此应根据受试者最可能暴食的时间来调整治疗。例如,如果受试者主要在晚上7p.m.之后暴食,则应在7p.m.时或在此前不久向受试者施用双胍或相关杂环化合物组合物。在一个实施方案中,在受试者易于发生暴食时向其施用双胍或相关杂环化合物组合物。在某些实施方案中,在受试者易于发生暴食之前至少约5分钟、至少约15分钟、至少约30分钟、至少约45分钟、至少约1小时、至少约1小时30分钟或者至少约2小时向其施用双胍或相关杂环化合物组合物。在此实施方案中,双胍或相关杂环化合物组合物的有效量为有效于抑制或控制受试者对暴食的欲望的量。因此,双胍或相关杂环化合物组合物的有效量将根据受试者以及其对暴食的欲望水平发生改变。此外,如果受试者对暴食的欲望在每天的一个时间点比另一个时间点小,则可因此调整剂量以在受试者每天具有更低暴食欲望的时间提供更低的剂量并且在受试者每天具有更高暴食欲望的时间提供更高的剂量。在一个实施方案中,在受试者具有高暴食欲望时向其施用一峰剂量的双胍或相关杂环化合物组合物。在某些实施方案中,在受试者具有高暴食欲望之前至少约5分钟、至少约15分钟、至少约30分钟、至少约45分钟、至少约1小时、至少约1小时30分钟或者至少约2小时向其施用峰剂量的双胍或相关杂环化合物组合物。

[0474] 在另一个实施方案中,提供了用于改变受试者的食物偏好的方法,其中所述方法包括以有效于改变受试者的食物偏好的量向有需要的受试者施用双胍或相关杂环化合物组合物。由组合物靶向的化学感应受体可影响受试者进食对应食物的欲望。

[0475] 食物偏好的改变可包括对此类食物的偏好减小、此类食物的摄取量减少、对一种食物类型的偏好强过另一种食物类型、对此类食物的渴望频率的改变、对此类食物的渴望持续时间的改变、对此类食物的渴望强度的改变、抵抗对此类食物的渴望的难度的改变、响应于对此类食物的渴望的进食频率的改变、以及其任何组合物,如与在缺乏治疗情况下的此类频率、持续时间、强度或抵抗相比。在另一个实施方案中,方法可包括减小受试者对甜味食物、香味食物、高脂肪食物、成味食物、酸味食物、以及其任何组合的偏好。

[0476] 在一个实施方案中,方法可包括减少受试者对甜味食物、香味食物、高脂肪食物、

成味食物、酸味食物、以及其任何组合的渴望频率。在另一个实施方案中,方法可包括减少受试者对甜味食物香味食物、高脂肪食物、成味食物、酸味食物以及其任何组合等的渴望持续时间。在又一个实施方案中,方法可包括减小受试者对甜味食物、香味食物、高脂肪食物、成味食物、酸味食物以及其任何组合的渴望强度。在又一个实施方案中,方法可包括减小受试者抵抗对甜味食物、香味食物、高脂肪食物、成味食物、酸味食物以及其任何组合的渴望的难度。在又一个实施方案中,方法可包括减小受试者响应于对甜味食物、香味食物、高脂肪食物、成味食物、酸味食物以及其任何组合的渴望而进食的频率。在又一个实施方案中,方法可包括减少受试者对甜味食物、香味食物、高脂肪食物、成味食物、酸味食物、以及其任何组合的摄取。

[0477] 肠损伤的治疗

[0478] 本文提供的组合物和方法可用于治疗短肠综合征和受损的肠功能(例如,小肠切除、结肠炎、回肠炎、炎症性肠综合征、缺血性肠、以及对肠的化学治疗损伤)。短肠综合征是指由肠切除术引起的症状集合。其症状包括顽固性腹泻、脱水、大量营养素吸收不良、重量减轻、维生素和微量元素吸收不良以及营养失调。已知GLP-2使胃排空变慢、增加肠转运时间并且抑制假饲养诱导的胃酸分泌。具有空肠造口的患者通常具有受损的膳食刺激的GLP-2反应和因此受损的吸收。已显示GLP-2在具有空肠造口的患者中的施用改善了能量的肠吸收和肠湿重吸收并且延长固体和液体的胃排空。参见,Jeppesen, P.B., 2003, "Clinical significance of GLP-2 in short-bowel syndrome," *Journal of Nutrition* 133(11): 3721-4。除抑制胃分泌和胃运动之外,还报道了GLP-2刺激肠生长。Burrin等, 2001, "Glucagon-like peptide 2: a nutrient-responsive gut growth factor," *Journal of Nutrition* 131(3): 709。通过施用本文所述的组合物调节GLP-2分泌可提供短肠综合征和受损肠功能(包括但不限于小肠切除、结肠炎、回肠炎、炎症性肠综合征、缺血性肠、以及对肠的化学治疗损伤)的治疗。

[0479] 递送至特定肠位置

[0480] L-细胞的密度沿着肠的长度逐渐增加,其中在十二指肠水平处具有最低密度并且在直肠中具有最大密度。从十二指肠到直肠L-细胞密度增加了大约80倍,如通过肽YY含量所评估的。参见Adrian等, *Gastroenterology* 1985;89:1070-77。鉴于营养物或胆汁酸预期不会到达结肠,更不用说直肠,这些L-细胞在代谢调节中的机制并不完全清楚。虽然推测,可能为由结肠菌群产生的产物会通过L-细胞传感器通知肠的微生物质量和组合物并且随后可通过从与小肠完全不同地受神经支配的结肠和直肠区域发出的激素和神经信号将此信息传递给CNS。无论神经内分泌细胞在结肠和直肠中起什么作用,本发明的基础在于,出于治疗代谢性病症的目的,通过提供一种或多种味觉和/或营养物受体刺激物以及其它刺激剂来刺激可位于任何位置的这些细胞(例如,患有糖尿病的不同个体和患者可预期具有不同分布和数量的这些细胞)。

[0481] 上段肠具有与下段肠不同的EEC。例如,CCK和GIP从上段肠而通常不从下段肠释放,与主要位于上段肠的I-细胞和K-细胞相对应。相反地,L-细胞主要位于下段肠。在肠内激素释放模式不仅是化学感应受体配体特异性和组合特异性的,而且是位点特异性的。

[0482] 在实施方案中,涵盖的是,营养物在上段肠内的感测和/或代谢放大了来自下段肠的某些反应。此外,位于上段肠内的L-细胞可与下段区域内的那些细胞表现不同,以提供用

于靶向双胍或相关杂环化合物的另一个水平的控制。例如,在实施方案中,递送到上段肠的某些双胍或相关杂环化合物组合或双胍和化学感应受体配体组合可更有利于激素释放模式以用于治疗一种病症(例如,糖尿病),而递送到下段肠内的相同组合可更适合于不同的病症(例如,肥胖症)。还涵盖的是,相同组合当提供给上段肠和下段肠二者时可产生更有利的激素特性。

[0483] 因此,本文所述的实施方案提供了一种治疗方法,所述方法包括组合经过设计来将某些双胍或相关杂环化合物递送到肠的一个或多个位置处的双胍或相关杂环化合物,例如以优化所获得的激素模式。

[0484] 在本文提供的一些实施方案中,将双胍或相关杂环化合物递送到肠的一个或多个区域内。在本文提供的一些实施方案中,将双胍或相关杂环化合物递送到胃下游或末端的一个或多个区域内。在某些实施方案中,将双胍或相关杂环化合物递送到上段肠的一个或多个区域内。在某些实施方案中,将双胍或相关杂环化合物递送到十二指肠、空肠、回肠或其组合内。在某些实施方案中,将双胍或相关杂环化合物递送到下段肠的一个或多个区域内。在某些实施方案中,将双胍或相关杂环化合物递送到盲肠、结肠、直肠或其组合内。在其它实施方案中,将双胍或相关杂环化合物递送到十二指肠下游或末端。在另外的实施方案中,将双胍或相关杂环化合物递送到空肠下游或末端。

[0485] 在其它实施方案中,将双胍或相关杂环化合物递送到上段肠的一个或多个区域和下段肠的一个或多个区域。例如,可将双胍或相关杂环化合物递送到十二指肠和结肠。在另一个非限制性实例中,可将双胍或相关杂环化合物递送到十二指肠、空肠、回肠以及结肠。更多实施方案在制剂部分进行描述。

[0486] 通过任何已知的方法完成双胍或相关杂环化合物到肠的某些区域或位置的施用。在某些实施方案中,例如在啮齿动物或人中进行双胍或相关杂环化合物的肠内施用。在轻微麻醉的患者中使用硅橡胶管进行插管术/套管插入术。将管置于幽门后区域内和直肠内并且尽可能深地推进。单独并一起地研究这些位置,因为上段肠中感测的食物可将信号提供给下段肠,并且反之亦然。在某些实施方案中,将双胍或相关杂环化合物配制在改进释放的组合物以用于口服递送,所述口服递送将双胍或相关杂环化合物递送到肠的靶向区域或位置上。在其它实施方案中,将双胍或相关杂环化合物配制来作为栓剂、灌洗剂、洗液等用于直肠递送,以递送到肠道的靶向区域或位置上,例如直肠或结肠。

[0487] 当将双胍或相关杂环化合物递送到胃肠道的两个或更多个区域时,化合物可以任何比例和方式进行递送。在一些实施方案中,可将某些双胍或相关杂环化合物靶向并且递送到特定区域,例如,一种化合物递送到回肠并且另一种化合物递送到结肠,或者在另一个实例中,一种或多种化合物递送到胃部,一种或多种不同化合物递送到十二指肠并且一种或多种其它化合物递送到结肠。在某些实施方案中,以某些比例将双胍或相关杂环化合物递送在肠的每个区域内。

[0488] 施用

[0489] 组合治疗

[0490] 本文所述的实施方案的组合物可与已知治疗剂共同施用以用于治疗本文所述的任何病状。共同施用也可以提供附加作用或协同作用,从而引起对较低剂量的已知治疗、本文所述的组合物或二者的需要。共同施用的额外益处包括减小与任何已知治疗有关的毒

性。

[0491] 共同施用包括在单独的组合物中同时施用、在单独的组合物中在不同时间施用、或者在其中存在两种药剂的组合物中施用。因此，在一些实施方案中，在单次治疗中施用本文所述的组合物和已知治疗剂。在一些实施方案中，在所得的组合物中混入本文所述的组合物和已知治疗剂。在一些实施方案中，在单独的组合物或施用中施用本文所述的组合物和已知治疗剂。

[0492] 可通过任何合适手段进行本文所述的组合物和本文所述的已知治疗剂的施用。可通过任何合适手段进行本文所述的组合物和第二化合物(例如，糖尿病药物或肥胖症药物)的施用。如果将本文所述的组合物和第二化合物作为单独的组合物施用，则可通过相同路径或通过不同路径施用它们。如果在单一组合物中施用本文所述的组合物和第二化合物，则可通过任何合适路径(例如，口服施用)来施用它们。在某些实施方案中，可将双胍或相关杂环化合物和第二化合物的组合物施用到胃肠道的相同区域或不同区域。例如，可将双胍或相关杂环化合物与待递送到十二指肠、空肠、回肠或结肠的抗糖尿病药物组合来施用。

[0493] 适用于治疗糖尿病、代谢性综合征(包括葡萄糖耐受不良、胰岛素抗性以及血脂异常)、和/或与其有关的疾病或病状的治疗、药物和化合物可与双胍或相关杂环化合物一起施用。糖尿病治疗药物和化合物包括但不限于减小甘油三酸酯浓度、减小葡萄糖浓度、和/或调节胰岛素(例如，刺激胰岛素产生、模拟胰岛素、提高葡萄糖依赖的胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌或作用、增加胰岛素作用或胰岛素增敏剂、或者为外源胰岛素形式中)的那些药物和化合物。

[0494] 减小甘油三酸酯水平的药物包括但不限于抗坏血酸、天冬酰胺酶、安妥明、降胆宁(colestipol)、非诺贝特(fenofibrate)美伐他汀(mevastatin)、普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)或者 ω -3脂肪酸。减小LDL胆固醇水平的药物包括但不限于安妥明、吉非贝齐(gemfibrozil)和非诺贝特、烟酸、美维诺林、美伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、消胆胺(cholestyrene)、降胆宁或普罗布考。

[0495] 另一方面，本文所述的实施方案的组合物可与降血糖化合物组合来施用。

[0496] 噻唑烷二酮(也被称为格列酮)、磺脲、氯茴苯酸、双胍、 α -葡糖苷酶抑制剂、DPP-IV抑制剂、以及肠促胰岛素模拟物的药物类别已用作高血糖症和糖尿病(2型)以及相关疾病的辅助治疗。

[0497] 降低葡萄糖水平的药物包括但不限于格列吡嗪、格列本脲、艾塞那肽(Byetta®)、肠促胰岛素、西他列汀(Januvia®)、匹格列酮(pioglitazone)、格列美脲、罗格列酮、二甲双胍、维达列汀、沙格列汀(Onglyza™)、磺脲类、氯茴苯酸(例如，Prandin®)、葡糖苷酶抑制剂、双胍类(例如，Glucophage®)、瑞格列奈、阿卡波糖、曲格列酮、那格列奈、天然、合成或重组的胰岛素及其衍生物、以及胰淀素和胰淀素衍生物。

[0498] 当依次施用时，可在两次或更多次施用中施用所述组合。在一个替代的实施方案中，可能通过不同路径施用一种或多种双胍或相关杂环化合物以及一种或多种另外的活性成分。熟练的技术人员也将认识到，多种活性成分可与一种或多种双胍或相关杂环化合物组合来施用，所述活性成分可用于增大或协同地增强对肥胖症或饮食病症或病状的控制、预防、改善、减轻或治疗。

[0499] 根据本文所提供的方法,当与至少一种其它减轻肥胖症(或抗肥胖症)的或减轻重量的药物共同施用时,一种或多种双胍或相关杂环化合物可为:(1)以组合制剂的形式共同配制并同时施用或递送;(2)作为单独的制剂交替地或并行地递送;或(3)通过本领域已知的任何其它组合治疗方案。当在交替治疗中递送时,所提供的方法可包括例如以单独的溶液、乳液、混悬液、片剂、丸剂或胶囊的形式或者通过单独注射器的不同注射来依次施用或递送活性成分。通常,在交替治疗期间,按顺序即连续地施用有效剂量的每种活性成分,而在同时治疗中,则一起施用有效剂量的两种或更多种活性成分。还可以使用各种顺序的间歇性组合治疗。

[0500] 在某些实施方案中,本文提供的组合物可与其它可商购获得的饮食助剂或其它抗肥胖症药一起使用,所述助剂或药剂例如PYY和PYY激动剂、GLP-1和GLP-1激动剂、DPP-IV抑制剂、CCK和CCK激动剂、促胰岛素分泌肽(exendin)和促胰岛素分泌肽激动剂、GIP和GIP激动剂、胰淀素和胰淀素激动剂、胃饥饿素调节剂(例如,抑制剂例如但不限于由Aeterna Zentaris Inc.开发的皮质抑素(Cortistatin)-8、AEZ-123(JMV2959);由Bayer(参见,例如,Esler等(2007)Endocrinology 148:5175-85)开发的[D-Arg(1),D-Phe(5),D-Trp(7,9),Leu(11)]-物质P、D-Lys3-GHRP-6、YIL-781以及YIL870;以及由Elixer Pharmaceuticals开发的EX-1350)、以及瘦素和瘦素激动剂。在某些情况下,本文所提供的双胍或相关杂环化合物组合物与胰淀素、胰淀素激动剂或模拟物组合来使用。示例性胰淀素激动剂或模拟物包括普兰林肽和相关化合物。在某些情况下,本文所提供的双胍或相关杂环化合物组合物与瘦素、瘦素激动剂或模拟物组合来使用。可使用以引用的方式并入本文的美国专利No.7,247,427所述方法鉴别另外的瘦素激动剂或模拟物。在其它情况下,本文提供的双胍或相关杂环化合物组合物增加瘦素敏感度并且增加瘦素、瘦素激动剂或模拟物的效力。

[0501] 在所提供的方法中使用的目前开发的其它抗肥胖症药在本发明的方法中也是感兴趣的。其它抗肥胖症药包括单独的芬特明、氟苯丙胺、西布曲明、利莫那班、托吡酯、唑尼沙胺、丁氨苯丙酮、纳曲酮、氯卡色林(lorcaserin)、以及奥利司他或其任何组合。适用于治疗重量减轻、暴食、食瘾以及嗜食的治疗剂、药物以及化合物可与本文所述的组合物一起施用。例如,可对受试者进一步施用至少一种已知抑制饥饿或控制食欲的其它药物。此类治疗药物和化合物包括但不限于酚妥拉明(phenteramine),如Meridia®和Xenical®。另外的治疗剂、药物和化合物是本领域已知并且本文所涵盖的。

[0502] 这样,在一方面,可将双胍或相关杂环化合物用作用于控制、预防或治疗肥胖症、饮食病症或病状的组合治疗的一部分。用作治疗肥胖症或减轻重量的组合治疗的一部分的化合物包括但不限于:影响神经递质或神经离子通道的中枢神经药剂,包括抗抑郁剂(丁氨苯丙酮)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(GW320659)、选择性5-羟色胺2c受体激动剂、选择性5HT_{2c}受体激动剂、抗癫痫剂(托吡酯、唑尼沙胺)、一些多巴胺拮抗剂、以及大麻素-1受体拮抗剂(CB-1受体拮抗剂)(利莫那班);瘦素/胰岛素/中枢神经系统路径药剂,包括瘦素类似物、瘦素转运和/或瘦素受体促进剂、睫状神经营养因子(阿索开(Axokine))、神经肽Y以及刺鼠相关肽拮抗剂、阿黑皮素原和可卡因与苯丙胺调控的转录促进剂、 α -黑素细胞-刺激的激素类似物、melanocortin-4受体激动剂、以及影响胰岛素代谢/活性的药剂,所述药剂包括蛋白质-酪氨酸磷酸酶-1B抑制剂、过氧化物酶体增生物活化的受体- γ 受体拮抗剂、作

用时间短的溴麦角环肽(ergoset)、促生长素抑制素激动剂(奥曲肽)、以及脂联素/Acrp30(Famoxin或脂肪酸代谢氧化诱导物);胃肠道神经路径药剂,包括增加肠促胰酶肽活性(CCK)、PYY活性、NPY活性、以及PP活性、增加胰高血糖素样肽-1活性(促胰岛素分泌肽4、利拉鲁肽、二肽基肽酶IV抑制剂)的那些药剂、以及减小胃饥饿素活性的那些药剂、以及胰淀素类似物(普兰林肽(pramlintide));可增大静息代谢速率的药剂(选择性 β -3刺激剂/激动剂、未偶联蛋白质同系物、以及甲状腺受体激动剂);其它更多不同的药剂,包括黑色素浓集的激素拮抗剂、植物甾烷醇类似物、功能性油、P57、淀粉酶抑制剂、生长激素片段、硫酸脱氢表雄酮的合成类似物、脂肪细胞11 β -羟化类固醇脱氢酶1型活性的拮抗剂、促肾上腺皮质激素释放激素激动剂、脂肪酸合成的抑制剂(浅蓝菌素和C75)、羧肽酶抑制剂、茛酮/茛醇、氨基甾醇(曲度奎明(trodesquamine)/trodulamine)、以及其它胃肠道脂肪酶抑制剂(ATL962);安非他明,如右旋安非他明;其它拟交感肾上腺素,包括芬特明、苄甲苯丙胺、苯甲曲秦、马吲哚、以及二乙胺苯酮。

[0503] 其它化合物包括依考匹洋(ecopipam);胃肠激素(OM);葡萄糖依赖的促胰岛素多肽(GIP)抑制剂;胃泌激素释放肽;神经介肽B;肠抑素;安非他酮、SR-58611;CP-045598;AOD-0604;QC-BT16;rGLP-1;1426(HMR-1426);N-5984;ISIS-113715;索拉贝隆(solabegron);SR-147778;Org-34517;美拉诺坦(melanotan)-II;新利司他(cetilistat);c-2735;c-5093;c-2624;APD-356;雷达法辛(radafaxine);氟甾酮(flusterone);GP-389255;856464;S-2367;AVE-1625;T-71;油酰基-雌酮;鼻内肽YY[3-36];雄激素受体激动剂;PYY 3-36;DOV-102677;塔格糖;SLV-319;1954(Aventis Pharma AG);胃肠激素, Thiakis;溴麦角环肽, PLIVA;糖尿病/高血脂治疗剂, Yissum;CKD-502;甲状腺受体 β 激动剂; β -3肾上腺受体激动剂;CDK-A激动剂;甘丙肽拮抗剂;多巴胺D1/D2激动剂;黑皮质素调节剂;verongamine;神经肽Y拮抗剂;黑色素浓集激素受体拮抗剂;双PPAR α/γ 激动剂;CGEN-P-4;激酶抑制剂;人MCH受体拮抗剂;GHS-R拮抗剂;胃饥饿素受体激动剂;DG70抑制剂;可铁宁(cotinine);CRF-BP抑制剂;尿皮素激动剂;UCL-2000;依喷他明(impentamine); β -3肾上腺素受体;五肽MC4激动剂;曲度奎明(trodesquamine);GT-2016;C-75;CPOP;MCH-1受体拮抗剂;RED-103004;氨基甾醇;阿立新素(orexin)-1拮抗剂;神经肽Y5受体拮抗剂;DRF-4158;PT-15;PTP酶抑制剂;A37215;SA-0204;糖脂类代谢物;MC-4激动剂;produlistan;PTP-1B抑制剂;GT-2394;神经肽Y5拮抗剂;黑皮质素受体调节剂;MLN-4760;PPAR γ/δ 双激动剂;NPY5RA-972;5-HT_{2C}受体激动剂;神经肽Y5受体拮抗剂(苯基脲类似物);AGRP/MC4拮抗剂;神经肽Y5拮抗剂(苯并咪唑);糖皮质激素拮抗剂;MCHR1拮抗剂;乙酰-CoA羧化酶抑制剂;R-1496;HOB1调节剂;NOX-B11;肽YY 3-36(eligen);5-HT₁调节剂;胰脂肪酶抑制剂;GRC-1087;CB-1拮抗剂;MCH-1拮抗剂;LY-448100;蛙皮素BRS3激动剂;胃饥饿素拮抗剂;MC4拮抗剂;硬脂酰-CoA去饱和酶调节剂;H3组胺拮抗剂;PPAR全激动剂;EP-01492;激素敏感的脂肪酶抑制剂;脂肪酸结合蛋白4抑制剂;硫代内酯衍生物;蛋白质酪氨酸磷酸酶1B抑制剂;MCH-1拮抗剂;P-64;PPAR γ 配体;黑色素浓集激素拮抗剂;噻唑类促胃肠动力药;PA-452;T-226296;A-331440;免疫药物疫苗;糖尿病/肥胖症治疗剂(Bioagency, Biofrontera Discovery GmbH);P-7(Genfit);DT-011M;PTP1B抑制剂;抗糖尿病肽缀合物;KATP激动剂;肥胖症治疗剂(Lexicon);5-HT₂激动剂;MCH-1受体拮抗剂;GMAD-1/GMAD-2;STG-a-MD;神经肽Y拮抗剂;血管生成抑制剂;G蛋白偶联受体激动剂;烟碱治疗剂

(ChemGenex); 抗肥胖症药 (Abbott); 神经肽Y调节剂; 黑色素浓集激素; GW-594884A; MC-4R 激动剂; 组胺H3拮抗剂; 孤独GPCR调节剂; MITO-3108; NLC-002; HE-2300; IGF/IBP-2-13; 5-HT2C激动剂; ML-22952; 神经肽Y受体拮抗剂; AZ-40140; 抗肥胖症治疗剂 (Nisshin Flour); GNTI; 黑皮质素受体调节剂; α -淀粉酶抑制剂; 神经肽Y1拮抗剂; β -3肾上腺受体激动剂; ob 基因产物 (Eli Lilly&Co.); SWR-0342-SA; β -3肾上腺受体激动剂; SWR-0335; SP-18904; 口服胰岛素模拟物; β 3肾上腺受体激动剂; NPY-1拮抗剂; β -3拮抗剂; 肥胖症治疗剂 (7TM Pharma); 11 β -羟化类固醇脱氢酶 (HSD) 1抑制剂; QRX-431; E-6776; RI-450; 黑皮质素4拮抗剂; 黑皮质素-4受体激动剂; 肥胖症治疗剂 (CuraGen); 瘦素模拟物; A-74498; 第二代瘦素; NBI-103; CL-314698; CP-114271; β -3肾上腺受体激动剂; NMI-8739; UCL-1283; BMS-192548; CP-94253; PD-160170; 烟碱激动剂; LG-100754; SB-226552; LY-355124; CKD-711; L-751250; PPAR抑制剂; G-蛋白治疗剂; 肥胖症治疗剂 (Amylin Pharmaceuticals Inc.); BW-1229; 单克隆抗体 (ObeSys/CAT); L-742791; (S)-西布曲明; MBU-23; YM-268; BTS-78050; 桶状 (tubby-like) 蛋白基因; 基因组 (饮食病症; Allelix/Lilly); MS-706; GI-264879A; GW-409890; FR-79620类似物; 肥胖症治疗剂 (Hybrigenics SA); ICI-198157; ESP-A; 5-HT2C激动剂; PD-170292; AIT-202; LG-100641; GI-181771; 抗肥胖症治疗剂 (Genzyme); 瘦素调节剂; GHRH模拟物; 肥胖症治疗剂 (Yamanouchi Pharmaceutical Co.Ltd.); SB-251023; CP-331684; BIBO-3304; 胆甾烯-3-酮; LY-362884; BRL-48962; NPY-1拮抗剂; A-71378; .RTM.-二去甲基西布曲明; 酰胺衍生物; 肥胖症治疗剂 (Bristol-Myers Squibb Co.); 肥胖症治疗剂 (Ligand Pharmaceuticals Inc.); LY-226936; NPY拮抗剂; CCK-A激动剂; FPL-14294; PD-145942; ZA-7114; CL-316243; SR-58878; R-1065; BIBP-3226; HP-228; 他利贝隆 (talibegron); FR-165914; AZM-008; AZM-016; AZM-120; AZM-090; 犁骨信息素 (vomeronpherin); BMS-187257; D-3800; AZM-131; 基因发现物 (gene discovery) (Axys/Glaxo); BRL-26830A; SX-013; ERR调节剂; 抑渴蛋白 (adipsin); AC-253; A-71623; A-68552; BMS-210285; TAK-677; MPV-1743; 肥胖症治疗剂 (Modex); GI-248573; AZM-134; AZM-127; AZM-083; AZM-132; AZM-115; exopipam; SSR-125180; 肥胖症治疗剂 (Melacure Therapeutics AB); BRL-35135; SR-146131; P-57; AZM-140; CGP-71583A; RF-1051; BMS-196085; manifaxine; β -3激动剂; DMNJ (Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology); BVT-5182; LY-255582; SNX-024; 甘丙肽拮抗剂; 神经激肽-3激动剂; 右芬氟拉明; 马吲哚; 二乙胺苯丙酮; 苯甲曲秦; 苄甲苯丙胺; amfebutmone; 舍曲林; 二甲双胍; AOD-9604; ATL-062; BVT-933; GT389-255; SLV319; HE-2500; PEG-axokine; L-796568; 以及 ABT-239。

[0504] 在一些实施方案中, 用于与本文提供的双胍或相关杂环化合物组合物组合来使用的化合物包括利莫那班 (rimonabant)、西布曲明、奥利司他、PYY或其类似物、CB-1拮抗剂、瘦素、芬特明以及促胰岛素分泌肽类似物。示例性剂量范围包括芬特明树脂 (在早晨为30mg)、盐酸氟苯丙胺 (20mg, 每天三次)、以及芬特明树脂 (在早晨为15mg) 和盐酸氟苯丙胺 (在晚餐之前为30mg) 的组合、以及西布曲明 (10mg-20mg)。Weintraub等 (1984) Arch. Intern. Med. 144:1143-1148。

[0505] 在另外的实施方案中, 用于与本文提供的双胍或相关杂环化合物组合物组合来使用的化合物包括GPR119激动剂 (例如, 花生四烯乙醇胺 (anandamide); AR-231, 453; MBX-

2982;油酰乙醇胺;PSN-365,963;PSN-632,408;十六酰胺乙醇)、GPR120激动剂(例如, ω -3脂肪酸,包括但不限于 α -亚麻酸、二十二碳五烯酸、二十二碳六烯酸、二十碳三烯酸、二十碳四烯酸、二十碳五烯酸、二十一碳五烯酸、十六碳三烯酸、十八碳四烯酸、二十四碳六烯酸以及二十四碳五烯酸)、以及GPR 40激动剂(例如,游离脂肪酸,包括短链、中链、以及长链饱和和不饱和脂肪酸)。

[0506] 在一些实施方案中,将本文提供的双胍或相关杂环化合物组合物用作肥胖治疗手术程序的辅助治疗。肥胖治疗手术是用于减轻重量的程序并且涉及关于胃肠道的改变,并且包括如以下的此类程序:胃囊带术、袖状胃减容术、GI旁路程序(例如,鲁氏Y型(roux en Y)、胆十二指肠旁路、环形胃旁路)、胃内气囊、垂直束带、胃成形术、肠腔内套管置入术(endoluminal sleeve)、胰胆管转向等等。在某些情况下,双胍或相关杂环化合物组合物是胃囊带术的辅助剂。在某些情况下,双胍或相关杂环化合物组合物是GI旁路程序的辅助剂。在其它情况下,双胍或相关杂环化合物组合物是袖状胃减容术的辅助剂。在某些实施方案中,在肥胖治疗手术之前施用作为肥胖治疗手术的辅助治疗的双胍或相关杂环化合物组合物。在某些实施方案中,在肥胖治疗程序之后施用作为肥胖治疗手术的辅助治疗的双胍或相关杂环化合物组合物。在某些情况下,当用作辅助治疗时,可按照肥胖治疗程序的需要调整双胍或相关杂环化合物组合物的剂量和总量。例如,作为肥胖治疗程序的辅助治疗施用的双胍或相关杂环化合物组合物的量可减少正常剂量的一半或者如医学专家所指导的。

[0507] 可以将组合治疗用于例如调节代谢性综合征(或治疗代谢性综合征及其相关综合征、并发症和病症),其中本文提供的双胍或相关杂环化合物组合物可与例如以上讨论的活性药剂组合来有效地用于调节、预防或治疗糖尿病、肥胖症、高脂血症、动脉粥样硬化、和/或其对应相关的症状、并发症和病症。

[0508] 制剂

[0509] 用于本文提供的组合物的制剂包括适用于口服或直肠施用的那些制剂,并且通过最适用路径的施用可取决于例如接受者的病状和病症。制剂可便利地以单位剂量形式提供并且可通过药剂学领域已熟知的任何方法来制备。所有方法包括将活性成分与构成一种或多种必需成分的载体结合的步骤。

[0510] 适用于口服施用的制剂可作为各自含有预定量的活性成分的离散单元提供,所述离散单元如胶囊、扁囊剂或片剂;作为粉剂或颗粒剂;作为处于含水液体或无水液体中的溶液或混悬液;或者作为水包油液体乳液或油包水液体乳液。

[0511] 可以口服使用的组合物制剂包括由明胶制成的片剂、套合(push-fit)胶囊以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨醇)制成的软密封胶囊。片剂可通过任选用一种或多种辅助成分进行压制或模塑来制备。压制的片剂可通过在适合的机器中对处于自由流动形式(如粉剂或颗粒)中的活性成分进行压制来制备,所述活性成分任选与粘合剂(例如,聚维酮、明胶、羟丙基甲基纤维素)、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羟乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠)或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合。模塑的片剂可通过在适合的机器中对用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物进行模塑来制备。片剂可为任选包衣或刻痕的并且可被配制以便在其中提供缓慢或受控的活性成分释放。片剂可任选被提供有肠溶包衣以在肠的部分而不是胃内提供释放。用于口服施用的所有制剂都应处于适用于此类施用的剂量。所述套合胶囊可以含有与填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或

硬脂酸镁以及任选稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可溶解或悬浮于合适液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外,可添加稳定剂。糖衣丸核芯提供有合适的包衣。出于此目的,可使用浓集糖溶液,所述糖溶液可任选含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇、和/或二氧化钛、漆溶液、以及适合的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中以用于鉴别或表征不同活性化合物剂量的组合。

[0512] 对于经颊或舌下施用,组合物采用以常规方式配制的片剂、糖锭、软锭剂或凝胶的形式。此类组合物可在调味基础上包含活性成分,如蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶。此类组合物可被配制来将双胍或相关杂环化合物递送到胃肠道系统的所需区域内。

[0513] 应理解,除以上特别提到的成分之外,本文所述的化合物和组合物可包含与所讨论剂剂类型有关的本领域常见的其它试剂,例如适用于口服施用的那些可包括调味剂。

[0514] 本文所述的组合物还可包含处于适用于口服使用形式的双胍或相关杂环化合物,所述形式例如片剂、锭剂、糖锭、水性或油性混悬液、可分散粉剂或颗粒、乳液、硬胶囊或软胶囊或糖浆剂或酏剂。意图用于口服使用的组合物可根据本领域已知的用于制造药物组合物的任何方法来制备,并且此类组合物可包含一种或多种选自作为非限制性实例的增甜剂、调味剂、着色剂以及防腐剂的试剂,以便提供药学上优良且可口的制剂。

[0515] 片剂包含与药学上可接受的赋形剂混合的活性成分,所述赋形剂适用于制造片剂。这些赋形剂可为例如惰性稀释剂,如碳酸钙、碳酸钠、乳酸、磷酸钙或磷酸钠;制粒和崩解剂,如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可为未包衣的,或通过已知技术进行包衣以掩饰药物的味道或延迟在胃肠道内的崩解和吸收并且因此在较长时段内提供持续作用。例如,可适当采用水溶性掩味材料(如羟丙甲基纤维素或羟丙基纤维素)或者延时材料(如乙基纤维素或纤维素乙酸丁酸酯)。用于口服使用的制剂还可被提供为硬明胶胶囊,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合;或者被提供为软明胶胶囊,其中活性成分与水溶性载体(如聚乙二醇)或油介质(例如,花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0516] 在不同实施方案中,本文所提供的双胍或相关杂环化合物组合物呈液体形式。液体形式包括(作为非限制性实例)纯液体、溶液、悬浮液、分散液、胶质、泡沫体等。在某些情况下,液体形式也包含营养组分或基底(例如,源于牛奶、酸奶、奶昔或果汁)。在一些方面,双胍或相关杂环化合物被微粉化或者作为液体形式中的纳米粒子。在某些情况下,对双胍或相关杂环化合物进行包衣以掩饰味觉特性。在其它情况下,对双胍或相关杂环化合物进行包衣以改变向肠和结肠的递送。

[0517] 水性溶液或悬浮液包含与适用于制造水性悬浮液的赋形剂混合的一种或多种活性成分。此类赋形剂为助悬剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶以及阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂可为天然存在的磷脂(例如,卵磷脂)、或者环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、或者环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七元环氧乙基十六醇)、或者环氧乙烷与源于脂肪酸和己糖醇的部分酯的缩合产物(如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯)、或者环氧乙烷与源于脂肪酸和己糖醇酐的部分酯的缩合产物(例如,聚乙烯山梨聚糖单油酸酯)。水性溶液或悬浮液也可包含

一种或多种防腐剂(例如,乙基或正丙基对羟基苯甲酸酯)、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂以及一种或多种增甜剂(如蔗糖、糖精或阿斯巴甜)。在某些情况下,调味剂为双胍或相关杂环化合物。

[0518] 含油悬浮液可通过使一种或多种活性成分悬浮于植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(如液体石蜡)中来配制。含油悬浮液可包含增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或十六醇。可以添加增甜剂(如以上列出的那些)和调味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂如丁羟茴香醚或 α -生育酚来保存。

[0519] 适用于通过添加水来制备水性溶液或悬浮液的可分散粉剂和颗粒提供了与分散剂或润湿剂、助悬剂以及一种或多种防腐剂混合的活性成分。适合的分散剂或润湿剂和助悬剂通过以上已列出的那些来举例说明。还可存在另外的赋形剂,例如增甜剂、调味剂以及着色剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

[0520] 组合物还可呈水包油乳液的形式。油相可为植物油(例如,橄榄油或花生油)或矿物油(例如,液体石蜡或这些的混合物)。适合的乳化剂可为天然存在的磷脂(例如,大豆卵磷脂)以及源于脂肪酸和己糖醇酐的酯或部分酯(例如,山梨聚糖单油酸酯)以及所述部分酯与环氧乙烷的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨聚糖单油酸酯)。乳液还可包含增甜剂、调味剂、防腐剂以及抗氧化剂。

[0521] 可用增甜剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制糖浆和酏剂。此类制剂还可包含缓和剂、防腐剂、调味剂和着色剂以及抗氧化剂。

[0522] 组合物还可被配制为例如含有常规栓剂基质如可可脂、聚乙二醇或其它甘油酯的直肠组合物,如栓剂或滞留灌肠剂。这些组合物可通过将抑制剂与适合的无刺激赋形剂混合来制备,所述赋形剂在常温下为固体但是在直肠温度下为液体并因此在直肠中熔融以释放药物。此类材料包括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、不同分子量的聚乙二醇的混合物以及聚乙二醇的脂肪酸酯。

[0523] 组合物可例如为适用于作为片剂、胶囊、扁囊剂、丸剂、糖锭、粉剂或颗粒、持续释放的制剂、溶液、液体或悬浮液口服施用的形式。药物组合物可为适用于单次施用精确剂量的单位剂型。药物组合物将包含常规药物载体或赋形剂以及作为活性成分的根据本发明的化合物。此外,它可包含其它药物或药剂、载体、佐剂等。

[0524] 适合的载体可包括惰性稀释剂或填充剂、水以及不同有机溶剂。如果需要,组合物可包含另外的成分,如调味剂、粘合剂、赋形剂等。因此,对于口服施用,片剂含有的各种赋形剂如柠檬酸可与各种崩解剂(如淀粉或其它纤维材料、藻酸和某些复合硅酸盐)和粘合剂(如蔗糖、明胶和阿拉伯胶)一起使用。此外,润滑剂如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石通常适用于压片目的。还可添加其它试剂,如抑制剂、表面活性剂或增溶剂、塑化剂、稳定剂、增稠剂或成膜剂。相似类型的固体组合物可用于软填充和硬填充的明胶胶囊中。材料包括乳糖或奶糖和高分子量聚乙二醇。当需要水性悬浮液或酏剂用于口服施用时,其中的活性化合物可与各种增甜剂或调味剂、着色剂或染料以及(如果需要)乳化剂或助悬剂、连同稀释剂(如水、乙醇、丙二醇、甘油或其组合)一起组合。

[0525] 本发明还涵盖了食物组合物,包括含有本文所述的本发明的组合物的医疗食物组合物和制剂以及并入本发明的组合物的营养或饮食补充剂。掺入双胍或相关杂环化合物组合物的食物如医疗食物包括可食用形式,如棒、糖果、粉剂、凝胶、点心、汤以及液体。口香糖

也涵盖在食物组合物的范围内。医疗食物双胍或相关杂环化合物组合物可被配制来控制一种或多种双胍或相关杂环化合物的量和类型以及其它可食用添加剂和成分(例如,碳水化合物、蛋白质、脂肪、填充剂、赋形剂)的含量。示例性医疗食物组合物包括但不限于具有有限和/或有限的双胍或相关杂环化合物的棒。食物组合物可被包装为立即可食用或立即可消费的,其中设定量的双胍或相关杂环化合物以预定剂量存在。实例包括冷冻食物产品、酸奶、奶昔等。在另一方面,食物组合物可为“半成品”,其中个体将各种组分如调味剂、酱汁、提取液等组装为最终的可消耗产品,例如汤料、预先包装的面条、甜点明胶。双胍或相关杂环化合物在食物制备或将其喷洒在完成制备的食物上期间可存在于半成品食物组合物的一种或多种组分中,所述组分适用于混合在一种或多种双胍或相关杂环化合物中。

[0526] 改进释放的制剂

[0527] 在不同实施方案中,以控制的、持续的、或延长的释放制剂(总称为“改进释放”的制剂)形式提供了针对双胍或相关杂环化合物的方法与组合物。组合物可通过改进释放的手段或者通过本领域普通技术人员已知的递送装置来施用。实例包括但不限于在美国专利 No. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 以及 5,733,566 中描述的那些。此类剂型可用于使用例如不同比例的羟丙甲基纤维素、其它聚合物基质、凝胶、可渗透膜、渗透系统、多层包衣、微粒、脂质体、微球体或其组合来提供所需的释放特性,以提供一种或多种活性成分的改进的释放。可容易选择本领域普通技术人员已知的适合的改进释放的制剂(包括本文所述的那些)来与本发明的活性成分一起使用。本发明因此涵盖了适用于口服施用的单个单元剂型,例如但不限于适用于控制释放或持续释放的片剂、胶囊、胶囊锭(gelcap)以及囊片(caplet)。

[0528] 可寻求很多策略来获得改进的释放,其中释放的速率超过(如果有的话)化合物的代谢速率和/或释放的位置是受控的。例如,可通过适当选择制剂参数和成分(例如,适当的控制释放组合物和包衣)来获得改进的释放。实例包括单个或多个单位片剂或胶囊组合物、油溶液、悬浮液、乳液、微胶囊、微球体、纳米粒子、贴剂以及脂质体。当一种特定药剂的提早释放优于另一种或者释放的位置受到控制时,可控制释放机制以使得在一定时间间隔内释放化合物,释放可为同时的,组合中的药剂之一的延迟释放可受到影响。本文所述的不同递送系统可与在多个时间间隔(例如,口服施用之后约30分钟、约120分钟、约180分钟以及约240分钟)或不同位置(例如,在下段肠道、上段肠道、十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠和/或直肠处释放)开始的释放或其组合一起组合。例如,pH依赖的系统可与定时释放系统或本文所述的任何其它系统组合以实现所需的释放特性。

[0529] 在一些实施方案中,改进的释放系统被配制来以开始释放之后约75分钟、约80分钟、约90分钟、约100分钟、约110分钟、约120分钟、约130分钟、约140分钟、约150分钟、约160分钟、约170分钟、约180分钟、约190分钟、约200分钟、约210分钟、约220分钟、约230分钟、约240分钟、约250分钟、约260分钟、约270分钟、约280分钟、约290分钟、约300分钟、约310分钟、约320分钟、约330分钟、约340分钟、约350分钟、约360分钟、约370分钟、约380分钟、约390分钟、约400、约400、约410或约420分钟的持续时间释放化合物。在具有多次释放的实施方案中,改进的释放系统被配制来在不同时间点以多于一个的持续时间进行释放。

[0530] 在不同实施方案中,以在单元剂型中与立即释放组分结合的改进释放的制剂形式

提供一种或多种化合物组合物。可通过任何已知方法配制立即释放组分,如包围改进的释放组分或类似物的层。立即释放(“IR”)的活性剂与改进释放(“MR”)的活性剂的示例性比率为约10% IR比约90% MR、约15% IR比约85% MR、约20% IR比约80% MR、约25% IR比约75% MR、约30% IR比约70% MR、约35% IR比约65% MR、约40% IR比约60% MR、约45% IR比约55% MR或约50% IR比约50% MR。在某些实施方案中,立即释放的活性剂与改进释放的活性剂之比为约25% IR比约75% MR。在某些实施方案中,立即释放的活性剂与改进释放的活性剂之比为约20% IR比约80% MR。具有IR和MR组分的单元剂型包括任何已知的制剂,如双层片剂、包衣丸剂等。

[0531] 定时释放系统

[0532] 在一个实施方案中,释放机制为“定时”或暂时释放(“TR”)系统,所述系统在施用之后的某些时间点释放活性剂,例如一种或多种双胍或相关杂环化合物。定时释放系统在本领域是熟知的并且适合的定时释放系统可包含任何已知的赋形剂和/或包衣。例如,基质、层或包衣中的赋形剂可通过减慢活性剂到环境中的扩散来延迟活性剂的释放。适合的定时释放赋形剂包括但不限于阿拉伯胶(阿拉伯树胶)、琼脂、硅酸镁铝、藻酸盐(藻酸钠)、硬脂酸钠、墨角藻、膨润土、卡波姆、角叉菜胶、卡波普、纤维素、微晶纤维素、角豆胶、角叉菜胶、右旋糖、红藻胶、明胶、印度树胶、瓜尔豆胶、半乳甘露聚糖、锂蒙脱石、乳糖、蔗糖、麦芽糖糊精、甘露醇、山梨醇、蜂蜜、玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、刺梧桐树胶、黄原胶、山嵛酸甘油酯(例如,Compritol 888ato)、二硬脂酸甘油酯(例如,Precirol ato 5)、聚乙二醇(例如,PEG 200-4500)、聚环氧乙烷、己二酸、黄耆胶、乙基纤维素(例如,乙基纤维素100)、乙基羟乙基纤维素、乙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素(例如,K100LV、K4M、K15M)、羟丙基纤维素、聚(羟乙基甲基丙烯酸酯)、乙酸纤维素(例如,醋酸纤维素CA-398-10NF)、邻苯二甲酸乙酸纤维素、乙酸丙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸琥珀酸羟丙甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素、丁酸纤维素、硝酸纤维素、氧化聚明胶、果胶、聚明胶肽、聚维酮、碳酸丙烯酯、聚酞(polyandride)、甲基乙烯基醚/马来酸酐共聚物(PVM/MA)、聚(甲氧基乙基甲基丙烯酸酯)、聚(甲氧基乙氧基乙基甲基丙烯酸酯)、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠(CMC)、二氧化硅、乙烯基聚合物(例如,聚乙烯基吡咯烷酮(PVP:聚维酮))、聚乙酸乙烯酯、或者聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯和混合物、Kollidon SR、丙烯酰基衍生物(例如,聚丙烯酸酯,例如交联聚丙烯酸酯、甲基丙烯酸共聚物)、Splenda®(右旋糖、麦芽糖糊精以及三氯蔗糖)或其组合。定时释放赋形剂可处于具有活性剂的基质中、处于制剂的另一个隔室或层中,作为包衣的一部分、或其任何组合。可使用不同量的一种或多种定时释放赋形剂来实现指定的释放时间。

[0533] 在一些实施方案中,定时释放系统被配制来在施用之后约75分钟、约80分钟、约90分钟、约100分钟、约110分钟、约120分钟、约130分钟、约140分钟、约150分钟、约160分钟、约170分钟、约180分钟、约190分钟、约200分钟、约210分钟、约220分钟、约230分钟、约240分钟、约250分钟、约260分钟、约270分钟、约280分钟、约290分钟、约300分钟、约310分钟、约320分钟、约330分钟、约340分钟、约350分钟、约360分钟、约370分钟、约380分钟、约390分钟、约400、约400、约410或约420分钟开始释放一种或多种双胍或相关杂环化合物。在具有多次释放的实施方案中,定时释放系统被配制来在多于一个的时间点进行释放。在某些实施方案中,定时释放系统被配制来在施用之后约120分钟、约180分钟以及约240分钟开始释

放。在某些实施方案中，定时释放系统被配制来在向受试者施用之后约5分钟至约45分钟、约105分钟至约135分钟、约165分钟至约195分钟、约225分钟至约255分钟或其时间的组合开始释放。

[0534] 在不同实施方案中，以在单元剂型中与立即释放组分结合的定时释放制剂形式提供针对一种或多种双胍或相关杂环化合物的方法和组合物。可通过任何已知方法配制立即释放组分，如包围定时释放组分或类似物的层。定时释放组分可被配制来在所述示例性时间进行释放。立即释放（“IR”）的活性剂与定时释放（“TR”）的活性剂的示例性比率为约10% IR比约90% TR、约15% IR比约85% TR、约20% IR比约80% TR、约25% IR比约75% TR、约30% IR比约70% TR、约35% IR比约65% TR、约40% IR比约60% TR、约45% IR比约55% TR、或约50% IR比约50% TR。在某些实施方案中，立即释放的活性剂比定时释放的活性剂为约25% IR比约75% TR。在某些实施方案中，立即释放的活性剂比定时释放的活性剂为约20% IR比约80% TR。

[0535] 肠溶包衣和pH依赖的系统

[0536] 还可用肠溶包衣对制剂进行包衣，这可在酸性环境如胃中保护活性剂例如一种或多种双胍或相关杂环化合物免于降解并且允许延迟释放到目标区域例如十二指肠中以进行摄取。

[0537] 肠溶包衣可为（作为非限制性实例）蜡或蜡样物质，如巴西棕榈蜡、脂肪醇、氢化植物油、玉米蛋白、虫胶、蔗糖、阿拉伯树胶、明胶、糊精、洋车前子壳粉、聚甲基丙烯酸酯、阴离子聚甲基丙烯酸酯、聚（甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯）的混合物、源于丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯的聚合物或共聚物、邻苯二甲酸乙酸纤维素、乙酸苯三酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素（HPMCP）、丙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸马来酸纤维素、邻苯二甲酸聚乙二醇、乙酸琥珀酸羟丙甲基纤维素（HPMCAS）、六氢化邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、聚（甲基丙烯酸、乙基丙烯酸）的混合物、乙基纤维素、甲基纤维素、丙基纤维素、壳聚糖琥珀酸酯、壳聚糖琥珀酸酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯（PVAP）、聚乙酸乙烯酯聚合物、羧甲基乙基纤维素以及其相容性混合物。此外，可在活性剂例如一种或多种双胍或相关杂环化合物与肠溶包衣之间提供无活性中间膜以防止活性剂与肠溶包衣相互作用。

[0538] 肠溶包衣可使用肠溶聚合物的组合来配制来在所需pH下释放活性剂，例如一种或多种双胍或相关杂环化合物。已熟知的是，胃肠道系统的不同位置具有特定pH。例如，十二指肠可与pH 5.5环境相对应并且空肠可与pH 6.0环境相对应。在一些实施方案中，肠溶包衣被配制来在开始的pH下（包括约pH 5、约pH 5.5、约pH 6、约pH 6.5或约pH 7）释放一种或多种双胍或相关杂环化合物。在具有多次释放的实施方案中，肠溶包衣被配制来在开始的两个或更多个pH值下进行释放。在某些实施方案中，肠溶包衣被配制来在开始的pH 5.5、6.0、6.5以及7.0下进行释放。在某些实施方案中，肠溶包衣被配制来在开始的pH 5.5、6.0以及6.5下进行释放。在某些实施方案中，肠溶包衣被配制来在十二指肠、空肠、回肠以及下段肠内进行释放。在其它实施方案中，肠溶包衣与其它释放系统如定时释放系统组合来使用。

[0539] 在其它实施方案中，肠溶包衣与立即释放/改进释放的单元剂型组合来使用。例如，单元剂型如具有20% IR/80% MR组分的一种或多种双胍或相关杂环化合物的双层片剂可用肠溶包衣进行包衣，所述肠溶包衣在pH 6.5下进行释放以使得所述释放延迟直到剂型

达到pH 6.5,从而立即释放IR组分并根据其MR释放性质释放MR组分。在某些情况中,肠溶包衣与立即释放/定时释放的单元剂型组合来使用。

[0540] 微胶囊胃滞留系统

[0541] 在美国专利No.6,022,562、5,846,566和5,603,957中描述的微胶囊胃滞留系统可用于本文所述的持续释放递送方法中。活性剂或药物的微粒通过用由成膜聚合物衍生物、疏水塑化剂、功能性试剂以及含氮聚合物的混合物组成的材料喷雾来进行包衣。所得的微胶囊的尺寸小于或等于1000微米(gm)并且在某些情况下此类微胶囊为100微米与500微米之间。这些微胶囊在小肠内保留至少5小时。

[0542] 在此类微胶囊中使用的成膜聚合物衍生物包括但不限于乙基纤维素、乙酸纤维素以及非水溶性纤维素衍生物。含氮聚合物包括但不限于聚丙烯酰胺、聚-N-乙基酰胺、聚-N-乙基-N-内酰胺以及聚乙烯吡咯烷酮。在此类微胶囊中使用的塑化剂包括但不限于甘油酯、邻苯二甲酸酯、柠檬酸酯、癸二酸酯、十六烷基醇酯、蓖麻油以及角质。在此类微胶囊中使用的表面活性剂和/或润滑剂包括但不限于阴离子型表面活性剂,例如脂肪酸、硬脂酸和/或油酸的碱金属或碱土金属盐;非离子型表面活性剂,例如山梨聚糖的聚氧乙烯酯和/或山梨聚糖的聚氧乙烯酯和/或蓖麻油的聚氧乙烯衍生物;和/或润滑剂,如硬脂酸酯,例如硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸铝、硬脂酸锌、硬脂酰富马酸盐、硬脂酰富马酸钠以及山嵛酸甘油酯。

[0543] 其它改进的释放/胃滞留系统

[0544] 以下示例性改进的释放和胃滞留系统适用于双胍或相关杂环化合物组合物。在一个非限制性实例,壳聚糖和壳聚糖与羧甲基纤维素钠(CMC-Na)的混合物已用作用于持续释放活性成分的媒介物,如Inouye等,Drug Design and Delivery 1:297-305,1987所述的。这些化合物与本发明的组合试剂的混合物当在200kg/cm²下进行压制时形成片剂,活性剂在施用给患者时从所述片剂中缓慢释放。可通过改变壳聚糖、CMC-Na、以及一种或多种活性剂的比率来改变释放特性。片剂还可包含其它添加剂,包括乳糖、CaHPO₄二水合物、蔗糖、结晶纤维素或交联羧甲基纤维素钠。

[0545] 在另一个非限制实例中,Baichwal在美国专利No.6,245,356中描述了持续释放的口服固体剂型,所述固体剂型包括无定形的治疗活性的药物、胶凝剂、可电离凝胶强度增强剂以及惰性稀释剂的团聚粒子。胶凝剂可为黄原胶与当黄原胶暴露于环境流体时能够与黄原胶交联的槐树豆胶的混合物。优选地,可电离凝胶增强剂用于增强黄原胶与槐树豆胶之间的交联强度并因此延长制剂的药物组分的释放。除黄原胶与槐树豆胶之外,还可使用可接受的胶凝剂,包括本领域已熟知的那些胶凝剂。实例包括天然存在或修饰的天然存在的树胶,如藻酸酯、角叉菜胶、果胶、瓜尔豆胶、改性淀粉、羟丙甲基纤维素、甲基纤维素以及其它纤维素材料或聚合物,例如羧甲基纤维素钠和羟丙基纤维素以及前述的混合物。

[0546] 在适用于本发明的组合的另一种非限制性制剂中,Baichwal和Staniforth在美国专利No.5,135,757中描述了用作药物赋形剂的自由流动的缓慢释放颗粒,所述颗粒包含:约20重量%至约70重量%或更多的亲水性材料,所述材料包括杂多糖(例如,黄原胶或其衍生物)和在水溶液存在下能够与杂多糖交联的多糖材料(例如,半乳甘露聚糖和最优选地槐树豆胶);以及约30重量%至约80重量%的惰性药物填充剂(例如,乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、木糖醇、果糖或其混合物)。在将赋形剂与本发明的三环化合物/皮质类固醇组合或组合

剂混合之后,将混合物直接压制成固体剂型如片剂。因此形成的片剂当摄取并暴露于胃液时能缓慢释放药物。通过相对于药物改变赋形剂的量,可实现缓慢释放特性。

[0547] 在另一个非限制性实例中,Shell在美国专利No.5,007,790中描述了持续释放的口服药物剂型,所述药物剂型在溶液中以受到活性成分溶解度控制的速率释放活性成分。所述剂型包括片剂或胶囊,所述片剂或胶囊包含具有有限溶解度的活性成分在亲水性、遇水膨胀的、交联聚合物中分散的多个粒子,所述聚合物在整个给药时间内维持其物理完整性,但是在此之后迅速溶解。一旦摄取,粒子膨胀以促进胃滞留并允许胃液渗透到粒子中,溶解活性成分并将其从粒子中过滤出来,以确保活性成分以具有比固体状态活性成分更少损害的溶液状态到达胃部。程序化的聚合物最终溶解取决于聚合物性质和交联程度。聚合物为非纤维状的并且在其未交联状态下基本上是水溶性的,并且交联程度足以使聚合物在所需的时间段内保持不溶,所述时间段通常至少从约4小时至8小时至高达12小时,其中选择取决于并入的活性成分和涉及的医学治疗。可用于本发明的适合的交联聚合物的实例为明胶、白蛋白、藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙烯醇以及壳多糖。根据所述聚合物,交联可通过热处理或辐射处理或者通过使用交联剂如醛、聚氨基酸、金属离子等来实现。

[0548] 在另一个非限制实例中,用于pH控制的胃肠道药物递送的硅氧烷微球体已由Carelli等,Int.J.Pharmaceutics 179:73-83,1999进行描述。所述微球体为由不同比率的被包封到硅氧烷微球体中的聚(甲基丙烯酸-共-甲基甲基丙烯酸酯)(丙烯酸树脂L100或丙烯酸树脂S100)和交联聚乙二醇8000制成的pH敏感型半互穿聚合物水凝胶。缓慢释放制剂可包括不容易溶于水但被水缓慢侵袭并除去或者水可通过它缓慢渗透的包衣。因此,例如本发明的组合可在连续流化条件下用粘合剂溶液进行喷雾包衣,如Kitamori等,美国专利No.4,036,948所述的。水溶性粘合剂的实例包括预胶凝淀粉(例如,预胶凝玉米淀粉、预胶凝白马铃薯淀粉)、预胶凝改性淀粉、水溶性纤维素(例如,羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、糊精、阿拉伯树胶以及明胶、可溶于有机溶剂的粘合剂(如纤维素衍生物(例如,乙酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素、乙基纤维素))。

[0549] 具有持续释放特性的本发明的组合或其组分可通过喷雾干燥技术进行配制。持续释放组合的另一种形式可通过在用作微量透析单元的膜中对组合剂粒子进行微囊化来制备。在这种制剂中,胃液渗透到微胶囊壁中并且使微胶囊膨胀,以允许一种或多种活性剂透析出来(参见,例如,Tsuei等,美国专利No.5,589,194)。这种制剂的一种可商购获得的持续释放系统由具有阿拉伯树胶/明胶/乙醇的膜的微胶囊组成。这种产品可从Eurand Limited(法国)商购获得,其商品名为Diffucaps™。如此配制的微胶囊可被装入常规明胶胶囊中或被压制成片剂。可为本发明的组合配制双层片剂,其中对每种组合剂进行不同的常规制粒并且在双层压片机上压制两种药剂以形成单一片剂。

[0550] 当需要时,可用适用于持续或控制释放施用的活性成分的肠溶包衣来制备制剂。可出于本发明的目的使用的常见类型的控制释放制剂包含被含活性成分的内层和控制活性成分从内层释放的外膜所包衣的惰性核心,如糖球状物。用于在胃肠道中靶向释放化合物的其它制剂在本领域也是已知的并且涵盖用于本文所述的发明的用途。用于将物质靶向递送到上段和/或下段胃肠道的示例性系统包括TIMERx®系统的制剂。此控制释放的制剂系统提供了改变的暂时释放(SyncroDose™)以及双相释放(Geminex®)。(参见,例如,

Staniforth和Baichwal, **TIMERx®**: novel polysaccharide composites for controlled/programmed release of active ingredients in the gastrointestinal tract, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2 (3) :587-89 (2005))。使用制剂,如用于本文所述的本发明的这些制剂,可形成靶向上段胃肠道、下段胃肠道或二者的组合物,除暂时控制此类化合物在任何这些位置的释放之外。

[0551] 下段GI递送制剂的一个非限制性实例包括用于下段GI递送的片剂。片剂的内部组合物包含约0.01重量%至约10.0重量%的适合活性成分;约50重量%至约98重量%的水解胶体树胶,其可从高等植物中获得;以及约2重量%至约50重量%的药理学上可接受的赋形剂,如粘合剂。可存在其它任选材料,所述材料将有助于建立所需的药物组合物特征。这些包括可增强活性成分在下段GI中的吸收、可保护活性成分使其免受降解、可防止溶解等的材料。任选围绕着片剂的内部组合物的是优选为肠溶聚合物材料的包衣。

[0552] 制剂被设计来利用:(1)可从高等植物中获得的水解胶体在上段GI中的保护性特征以及(2)水解胶体在下段GI中的崩解性特征。因此,片剂的内部组合物可为以下若干设计之一:(a)它可为全部均匀分散的治疗有效量的活性成分与高百分比水解胶体和通常较少量的其它赋形剂组合的基质;(b)它可具有核心,其中活性成分被浓集,由不含活性成分并具有高百分比水解胶体和通常较少量的其它赋形剂的材料层所包围;(c)它可具有一个浓度梯度的活性成分,以使得在片剂核心中存在较大的量,在包围核心的多个层中具有较少的量并且在外层中具有极少或没有活性成分。无论片剂的设计是否为以上(a)、(b)或(c)的设计,对于局部递送到下段GI中的特异性通过用适当的肠溶包衣材料对片剂进行肠溶包衣来增强。

[0553] 水解胶体可从高等植物中获得。“高等植物”一词意指植物界有机体,其没有移动的力量,具有纤维素细胞壁,通过合成无机物质进行生长并且包括种子植物门的维管植物(或导管植物),特别是被子植物类的那些植物。树胶可从根、豆类、荚果、浆果、树皮等中获得。可从高等植物中获得的代表性水解胶体树胶包括瓜尔豆胶、黄蓍胶、刺梧桐树胶(也被称为梧桐胶)以及槐树豆胶(也被称为角豆胶)。其它对于本领域技术人员将是显而易见的。参见,例如,Smith和Montgomery,“The Chemistry of Plant Gums and Mucilages”,来自ACS Monograph序列No.141,1959,Reinhold Publishing Company并且为Merck Index的第18版。特别方便且有用的水解胶体为瓜尔豆胶,其为中性多糖并且由具有一些侧链连接物的长半乳糖甘露聚糖分子组成。在本发明中使用的水解胶体通常具有在水合作用时展示的高粘度,一般为线性的(至少约50重量%的化合物为主链),并且一般将具有高分子量,通常约 3×10^5 道尔顿,更通常为大于约 1×10^6 道尔顿。通常,水解胶体为粉状水解胶体树胶并且在24小时之后,使用90rpm的具有3号轴的Brookfield粘度计(模型LDF),它在25℃下在中性水溶液的1%浓度下展示至少约75厘泊每秒(cps)的粘度,优选至少 1×10^3 cps并且最优选至少约 2×10^3 cps。通常,粘度随着分子量增大而增大。参见Meer Corporation,“An Introduction to Polyhydrocolloids”。最有力的水解胶体树胶为以下那些,其中水解胶体是化学指定为半乳糖甘露聚糖的多糖水解胶体。半乳糖甘露聚糖是由通过(1-6)键连接至单个单元侧链 α -D-吡喃半乳糖苷的长链(1-4)-D-吡喃甘露糖基单元组成的多糖。半乳糖甘露聚糖见于多种植物中,但其分子尺寸和D-半乳糖基侧链数目不同。适用于本发明的半乳糖甘露聚糖通常见于豆科植物的胚乳中。

[0554] 半乳甘露聚糖可例如从瓜儿豆 (*Cyamopsis tetragonolobus*) (一般被称为瓜尔豆) 中获得。这展示约64%的甘露糖残基百分比和约36%的半乳糖残基百分比。可商购获得的瓜尔豆胶为约66%–82%的半乳甘露聚糖多糖, 其中杂质构成组合物的其余部分。根据国家处方集 (NF) 标准, 瓜尔豆胶可包含高达15%w水、高达10%w蛋白质、高达7%w酸不溶性材料以及高达约1.5%灰。可商购获得的瓜尔豆胶的来源为Aqualon Company, Wilmington, Del.; Meer Corporation, Cincinnati, Ohio; Stein Hall & Company 和 TIC Gums, Inc., Belcamp, Md。

[0555] 其它水解胶体在本领域是已知的。参见, 例如, Smith 和 Montgomery 的 “The Chemistry of Plant Gums and Mucilages”, 来自 A.C.S. Monograph 序列号 141, 1959, Reinhold Publishing Co. 并且为 Merck Index 的第十八版。通常, 可使用的水解胶体的量为允许组合物穿过上段 GI 道而不显著崩解并且不在上段 GI 道中释放大量的活性成分 (即, 以便提供延迟释放特性) 的量。通常, 水解胶体的所述量将大于约 50% 但小于约 98%。根据个体变异性 (无论患者是进食还是空腹) 和其它因素, 片剂将在约 3 小时至 6 小时内穿过胃部和上段肠道。在此时间期间, 从本发明的片剂中释放少量的活性成分 (少于 20%, 优选少于 10%)。一旦片剂到达下段 GI, 则通过酶促降解半乳甘露聚糖树胶来触发活性成分的释放。

[0556] 用于上段胃肠道递送的制剂的一个非限制性实例包括用作药物赋形剂的自由流动的缓慢释放颗粒, 所述颗粒包含: 约 20 重量% 至约 70 重量% 或更多的亲水性材料, 所述材料包括杂多糖 (例如, 黄原胶或其衍生物) 和在水溶液存在下能够与杂多糖交联的多糖材料 (例如, 半乳甘露聚糖和最优选地槐树豆胶); 以及约 30 重量% 至约 80 重量% 的惰性药物填充剂 (例如, 乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、木糖醇、果糖或其混合物)。在将赋形剂与本发明的化合物混合之后, 将混合物直接压制成固体剂型如片剂。因此形成的片剂当摄取并暴露于胃液时能缓慢释放。通过相对于药物改变赋形剂的量, 可实现缓慢释放特性。

[0557] 持续胃肠道递送制剂的一个非限制性实例包含具有有限溶解度的活性成分在亲水性、遇水膨胀的交联聚合物中分散的多个粒子, 所述聚合物在整个给药时间内维持其物理完整性, 但是在此之后迅速溶解。一旦摄取, 粒子膨胀以促进胃滞留并允许胃液渗透到粒子中, 溶解活性成分并将其从粒子中过滤出来, 以确保活性成分以具有比固体状态活性成分更少损害的溶液状态到达胃部。程序化的聚合物最终溶解取决于聚合物性质和交联程度。聚合物为非纤维状的并且在其未交联状态下基本上是水溶性的, 并且交联程度足以使聚合物在所需的时间段内保持不溶。可用于本发明的适合的交联聚合物的实例为明胶、白蛋白、藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙烯醇以及壳多糖。根据所述聚合物, 交联可通过热处理或辐射处理或者通过使用交联剂如醛、聚氨基酸、金属离子等来实现。

[0558] 在另一个非限制性实例中, Villa 等在美国专利 No. 6, 773, 720 中描述了含有内亲脂性基质 (其中包有活性成分) 和外亲水性基质 (其中分散了亲脂性基质) 的改进释放系统。首先将活性成分如双胍或相关杂环化合物包在低熔融亲脂性赋形剂或赋形剂混合物内, 同时加热以使赋形剂本身软化和/或熔融, 从而通过简单分散来掺入活性成分中。在室温下冷却之后, 形成惰性基质, 可减小所述基质的尺寸以获得含有活性成分粒子的基质颗粒。随后将惰性基质颗粒与一种或多种亲水性遇水可膨胀的赋形剂一起混合。在此方面, 当组合物与生物流体接触时, 形成高粘度膨胀层, 所述膨胀层与溶剂分子配位并且用作含水流体本身渗透到新结构内的屏障。所述屏障拮抗由包在惰性基质内的活性成分的溶解所引起的起

始“突释效应”，所述惰性基质进而处于亲水性基质内。这种类型的一种可商购获得的系统来自CosmoTechnologies Limited(意大利)，其商品名为MMX®technology。可进一步对亲脂性/亲水性基质进行肠溶包衣以进行pH特异性递送。

[0559] 用于上段肠递送、下段肠递送或二者的制剂在本领域是已知的。例如以下描述了活性成分向肠的不同区域的靶向：The Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, James Swarbrick和James Boylan, Informa Health Care, 1999, 第287-308页。用于位点特异性递送和/或特异性暂时递送(即, 延迟的、控制的、延长的或持续的释放)的胃肠道递送的任何适合制剂可用于本发明中并且被包括在本文中。在一个非限制性实例中, 单一组合物包括用于将至少一种化合物递送到上段胃肠道的第一制剂和用于将至少一种化合物递送到下段胃肠道的第二制剂。因此, 单一组合物可提供一种或多种双胍或相关杂环化合物到上段胃肠道和下段胃肠道的递送。另外的非限制性实例包括具有用于将至少一种化合物递送到上段胃肠道的制剂的组合物以及具有将至少一种化合物递送到下段胃肠道的制剂的组合物。如本文所述的, 可配制不同组合的化合物以用于治疗特定病状并用于递送到肠道的特定位置处。

[0560] 本文所述的任何递送系统可与其它系统组合来使用以实现多次释放和/或特定释放特性。在一些实施方案中, 一种或多种活性剂处于在施用之后实现在胃肠道位置的多次释放的制剂中。在某些实施方案中, 一种或多种活性剂处于在施用之后约120分钟、约180分钟、约240分钟或其组合开始释放的多次释放制剂中。在某些实施方案中, 一种或多种活性剂处于在施用之后约75分钟、约105分钟至约135分钟、约165分钟至约195分钟、约225分钟至约255分钟或其组合开始释放的多次释放制剂中。在某些实施方案中, 一种或多种活性剂处于在施用之后释放到十二指肠、空肠、回肠、下段肠或其组合中的多次释放制剂中。在其它实施方案中, 一种或多种活性剂处于在施用之后在约pH 5.5、约pH 6.0、约pH 6.5、约pH 7.0或其组合下开始释放的多次释放制剂中。在其它实施方案中, 一种或多种活性剂处于在施用之后在约pH 5.0至约pH 6.0、约pH 6.0至约pH 7.0、约pH 7.0至约pH 8.0或其组合的范围内进行释放的多次释放制剂中。在其它实施方案中, 一种或多种活性剂处于作为立即释放来释放一小部分或一部分一种或多种活性剂并且通过本文所述的改进方式来释放其余的一种或多种活性剂的多次释放制剂中。

[0561] 赋形剂

[0562] 本文所述的任何组合物或制剂包含制药学中的任何常用赋形剂, 并且基于与一种或多种活性剂的相容性和所需剂型的释放特性性能进行选择。赋形剂包括但不限于粘合剂、填充剂、流动性助剂/助流剂、崩解剂、润滑剂、稳定剂、表面活性剂等。本文所述的赋形剂概述可见于例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版 (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, (Easton, PA: Mack Publishing Co 1975); Liberman, H.A. 和 Lachman, L. 编辑, Pharmaceutical Dosage Forms (New York, NY: Marcel Decker 1980); 以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版 (Lippincott Williams&Wilkins 1999), 这些文献以引用的方式整体并入本文。

[0563] 粘合剂赋予粘合性质并且包括藻酸及其盐; 纤维素衍生物, 如羧甲基纤维素、甲基纤维素(例如, Methocel®)、羟丙甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如,

Klucel®、乙基纤维素(例如,**Ethocel®**)以及微晶纤维素(例如,**Avicel®**);微晶右旋糖;直链淀粉;硅酸镁铝;多糖酸;膨润土;明胶;聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物;交联聚维酮;聚维酮;淀粉;预胶凝淀粉;黄蓍胶,糊精,糖,如蔗糖(例如,**Dipac®**)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨醇、木糖醇(例如,**Xylitab®**)以及乳糖;天然或合成的树胶,如阿拉伯胶、黄蓍胶、印度树胶、isapol皮的粘液、聚乙烯吡咯烷酮(例如,**Polyvidone®CL**、**Kollidon®CL**、**Polyplasdone®XL-10**)、落叶松阿拉伯半乳糖、**Veegum®**、聚乙二醇、蜡、藻酸钠等。

[0564] 崩解剂有助于在口服施用之后分解或崩解口服固体剂型。崩解剂的实例包括淀粉,例如天然淀粉(如玉米淀粉或马铃薯淀粉)、预胶凝淀粉(如National 1551或**Amijel®**)或者羟乙酸淀粉钠(如**Promogel®**或**Explotab®**);纤维素,如木制品、甲基结晶纤维素(例如,**Avicel®**、**Avicel® PH101**、**Avicel® PH102**、**Avicel® PH105**、**Elcema® P100**、**Emcocel®**、**Vivacel®**、**MingTia®**、以及**Solka-Floc®**)、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素或交联纤维素(如交联羧甲基纤维素钠(**Ac-Di-Sol®**))、交联羧甲基纤维素或交联的交联羧甲基纤维素);交联的淀粉,如羟乙酸淀粉钠;交联的聚合物,如交联聚维酮;交联的聚乙烯吡咯烷酮;藻酸盐,如藻酸或藻酸盐,如藻酸钠;粘土,如**Veegum®HV**(硅酸镁铝);树胶,如琼脂、瓜尔豆、槐树豆胶、刺梧桐树胶、果胶或黄蓍胶;羟乙酸淀粉钠;膨润土;天然海绵;树脂,如阳离子交换树脂;柑橘渣;月桂基硫酸钠;与淀粉组合的月桂基硫酸钠;等。

[0565] 润滑剂为防止、减少或抑制材料粘附或摩擦的化合物。示例性润滑剂包括例如硬脂酸;氢氧化钙;滑石;硬脂酰富马酸钠;烃,如矿物油、氢化蓖麻油或氢化植物油(如氢化大豆油(**Sterotex®**));高级脂肪酸以及其碱金属盐和碱土金属盐,如铝盐、钙盐、镁盐、锌盐;硬脂酸、硬脂酸钠、硬脂酸镁、甘油、滑石、蜡、**Stearowet®**硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇(如Carbowax™)、环氧乙烷聚合物、油酸钠、山萘酸甘油酯(如Compritol 888Ato)、二硬脂酸甘油酯(Precirol Ato 5)、聚乙二醇、月桂基硫酸镁或硫酸钠、硅胶(如Syloid™、**Carb-O-Sil®**)、DL-亮氨酸、淀粉(如玉米淀粉)、硅油、表面活性剂等。

[0566] 流动性助剂或助流剂改善了粉状混合物的流动特征。此类化合物包括例如胶体二氧化硅,如**Cab-o-sil®**;磷酸三钙、滑石、玉米淀粉、DL-亮氨酸、月桂基硫酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、高岭土以及微粒化无定形二氧化硅(**Syloid®**)等。

[0567] 塑化剂有助于口服固体剂型的包衣。示例性塑化剂包括但不限于柠檬酸三乙酯、三醋精(三乙酸甘油酯)、柠檬酸乙酰基三乙酯、聚乙二醇(PEG 4000、PEG 6000、PEG 8000)、Carbowax 400(聚乙二醇400)、邻苯二甲酸二乙酯、癸二酸二乙酯、乙酰基三乙基柠檬酸酯、油酸、单硬脂酸甘油酯、柠檬酸三丁酯、乙酰化单甘油酯、甘油、脂肪酸酯、聚丙二醇以及邻苯二甲酸二丁酯等。

[0568] 上述赋形剂仅作为实例给出并且并不旨在包括所有可能的选择。其它适合的赋形剂类别包括着色剂、成粒剂、防腐剂、消泡剂、增溶剂等。另外,很多赋形剂可具有多于一种的作用或功能,或者可被分类为多于一个组;类别仅为描述性的并且并不旨在限制特定赋

形剂的任何使用。

[0569] 用于评价治疗的方法

[0570] 激素特性

[0571] 本文提供的一种或多种双胍或相关杂环化合物组合物的施用调节激素浓度(hormone concentrations)和/或激素的浓度(concentrations of hormones),所述激素包括但不限于GLP-1、GLP-2、GIP、胃肠激素、PYY、CCK、活性肠高血糖素、胰岛素、胰高血糖素、胃饥饿素、胰淀素、C-肽以及尿乌苷素。在施用化合物期间可频繁地进行激素取样。在二肽基-肽酶IV(DPP-IV)受到或未受到全身抑制的情况下研究测试动物和受试者以增大可由DPP-IV降解的相关激素的循环半衰期。

[0572] 作为实例,本文所述方法的某些实施方案提供了葡萄糖降低,其中适合于治疗高血糖的激素特性由以下组成但不限于以下:1)具有大于1.5倍基础浓度的循环浓度的GLP-1;2)具有大于1.5倍基础浓度的循环浓度的GIP;以及3)具有大于1.5倍基础浓度的循环浓度的PYY 3-36。

[0573] 在另一个实例,本文所述方法的某些实施方案提供了重量减轻,其中适合于重量减轻的激素特性由以下组成但不限于以下:1)具有大于3倍基础浓度的循环浓度的PYY;2)具有大于2倍基础浓度的循环浓度的胃肠激素;3)具有大于3倍基础浓度的循环浓度的GLP-1;以及4)具有大于2倍基础浓度的循环浓度的CCK。

[0574] 在另一个实例中,所述方法的某些实施方案,激素特性包括:1)具有大于3倍基础浓度的循环浓度的PYY(总计);以及2)具有大于3倍基础浓度的循环浓度的GLP-1(活性)。

[0575] 在本文所述的某些实施方案中,提供了用于调节受试者中的激素浓度的方法,所述方法包括施用包含双胍或相关杂环化合物的组合物,所述组合物适用于将所述化合物递送到所述受试者的肠的一个或多个区域内。在一些实施方案中,如本文所提供的一种或多种双胍或相关杂环化合物组合物的施用调节至少一种、至少两种、至少三种、至少四种、至少五种、至少六种、至少七种、至少八种、至少九种、至少十种、至少十一种、至少十二种或至少十三种激素的循环激素浓度。在某些实施方案中,如本文所提供的一种或多种双胍或相关杂环化合物组合物的施用增加至少一种、至少两种、至少三种、至少四种、至少五种、至少六种、至少七种、至少八种、至少九种、至少十种、至少十一种、至少十二种或至少十三种激素的循环激素浓度。在某些实施方案中,如本文所提供的一种或多种双胍或相关杂环化合物组合物的施用减小至少一种、至少两种、至少三种、至少四种、至少五种、至少六种、至少至少七种激素的循环激素浓度。在一些实施方案中,双胍或相关杂环化合物组合物的施用调节GLP-1。在一些实施方案中,双胍或相关杂环化合物组合物的施用调节GLP-2。在一些实施方案中,双胍或相关杂环化合物组合物的施用调节GIP。在一些实施方案中,双胍或相关杂环化合物组合物的施用调节胃肠激素。在一些实施方案中,双胍或相关杂环化合物组合物的施用调节PYY。在一些实施方案中,双胍或相关杂环化合物组合物的施用调节CCK。在一些实施方案中,双胍或相关杂环化合物组合物的施用调节活性肠高血糖素。在一些实施方案中,双胍或相关杂环化合物组合物的施用调节胰岛素。在一些实施方案中,双胍或相关杂环化合物组合物的施用调节胰高血糖素。在一些实施方案中,双胍或相关杂环化合物组合物的施用调节胃饥饿素。在一些实施方案中,双胍或相关杂环化合物组合物的施用调节胰淀素。在一些实施方案中,双胍或相关杂环化合物组合物的施用调节胰岛素。在一些实施方

案中,双胍或相关杂环化合物组合物的施用调节C-肽。在一些实施方案中,双胍或相关杂环化合物组合物的施用调节尿鸟苷素。

[0576] 激素测定

[0577] 在实施方案中,根据文献中所述的标准方法检测与本发明方法联合来测定的激素水平,所述激素包括但不限于GLP-1、GLP-2、GIP、胃肠激素、PYY、CCK、活性肠高血糖素、胰岛素、胰高血糖素、胃饥饿素、胰淀素、C-肽和/或其组合。例如,可通过免疫学测定测量蛋白质并通过核酸扩增技术测量转录产物。适当时也可使用本领域所述的功能性测定。在实施方案中,所测定的样品包括培养的细胞、患者细胞或组织样品、患者体液(例如,血液或血浆)等。类似地,根据任何已知方法检测与本发明方法联合来测定的分析物(例如,葡萄糖、甘油三酸酯、HDL、LDL、apoB等)水平。

[0578] 例如,免疫荧光法可用于测定GLP-1。在12孔板中在37℃下细胞在基质胶覆盖的盖玻片上生长至融合单层,在4%低聚甲醛的磷酸盐缓冲液(PBS)中进行固定并且在4℃下用初级抗血清(例如,兔抗-α味转导素,1:150;Santa Cruz Biotechnology,以及兔抗-GLP-1,Phoenix)孵育过夜,随后用PBS中的0.4%Triton-X透化处理10分钟并且在室温下封闭1小时。随后用封闭缓冲液进行三次洗涤步骤,在室温下将适当第二抗体应用(AlexaFluor 488抗-兔免疫球蛋白,1:1000;Molecular Probes)1小时。在三次洗涤步骤之后,可将细胞固定在Vectashield培养基中并且可看见免疫荧光。

[0579] 可使用RT-PCR测定从细胞中分离的GLP-1RNA。可使用标准方法进行RT-PCR RNA从细胞中的分离。可在Peltier热循环仪(PTC-225DNA Engine Tetrad Cyclers;MJ Research)中在50μl体积中使用公布的引物序列(Integrated DNA Technologies)进行RT-PCR反应。可在50℃下进行30分钟的逆转录;在95℃下进行15分钟的初始活性步骤之后。可通过40个循环的在94℃变性1分钟、在55℃退火1分钟并且在72℃下延伸1分钟、随后在72℃进行10分钟最后的延伸步骤来进行PCR。适当时可包括阴性对照,例如通过用水替代省略的逆转录酶或模板。对照可为从例如大鼠舌上皮中分离的RNA。PCR产物可在具有溴化乙锭的2%琼脂糖胶中分离并且在UV光下为可见的。

[0580] 在本领域中,可以如(例如)Laferrere等,“Incretin Levels and Effect are Markedly Enhanced 1Month after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Patients with Type 2Diabetes,Diabetes Care 30(7):1709-1716(使用从Phoenix Pharmaceutical,Belmont,CA获得的可商购获得的材料)所述地进行患者血液样品中的总GLP-1的放射免疫测定(RIA)。作者描述了通过测量响应于口服葡萄糖耐受性测试和异血糖静脉血糖测试的胰岛素分泌差异(曲线下面积或AUC)来测量GIP和GLP-1对胰岛素分泌的作用。

[0581] 例如通过Toft-Nielsen等,2001,“Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 in Type 2Diabetic Patients,”J.Clin.End.Met.86(8):3717-3723描述了GLP-1、GIP、胰高血糖素、胰岛素、C肽、胰肽、未酯化脂肪酸、谷氨酸脱羧酶抗体以及胰岛抗原抗体的血浆浓度测量。作者描述了对于GLP-1使用放射免疫测定来用抗体编号89390测量酰胺化GLP-1-(7-36)的血浆浓度。此测定测量了GLP-1-(7-36)的总量及其代谢物GLP-1-(9-36)。作者描述了使用C-末端定向的抗体编号R65(RIA)的GIP测量,所述抗体与人GIP而不是与8-kDAGIP 100%反应。

[0582] 可在来自静脉流出物的上清液中直接测定GLP-1和PYY,如由例如Claustre等,(1999,“Stimulatory effect of β -adrenergic agonists on ileal L cell secretion and modulation by α -adrenergic activation,J.Endocrin.162:271-8)所述的。(还参见,Plaisancie'等,1994,“Regulation of glucagon-like peptide-1-(7-36)amide secretion by intestinal neurotransmitters and hormones in the isolated vascularly perfused rat colon,”Endocrinology 135:2398-2403以及Plaisancie'等,1995,“Release of peptide YY by neurotransmitters and gut hormones in the isolated,vascularly perfused rat colon,”Scandinavian Journal of Gastroenterology 30:568-574。)在此方法中,使用在1:250000稀释液中的199D抗-GLP-1抗体。此抗体与GLP-1-(7-36)酰胺反应100%,与GLP-1-(1-36)酰胺反应84%,并且与GLP-1-(1-37)、GLP-1-(7-37)、GLP-2、以及胰高血糖素反应小于0.1%。使用1:800000稀释液中的A4D抗猪PYY抗血清来测定PYY。

[0583] 用于测定GLP-1和GIP的方法还在本领域其它地方进行描述,例如通过Jang等,PNAS,2007等进行描述。

[0584] 还可使用放射免疫测定法测定血液中的PYY,如由例如Weickert等,2006,“Soy isoflavones increase preprandial peptide YY (PYY),but have no effect on ghrelin and body weight in healthy postmenopausal women”Journal of Negative Results in BioMedicine,5:11所述的。将血液收集在冰冷的EDTA管中以用于分析葡萄糖、胃饥饿素以及PYY。随后在4℃下在1600g下进行10分钟离心作用,将等分试样立即冷冻在-20℃下直到测定。在相同测定中测量来自单个受试者的所有样品。通过可商购获得的放射免疫测定(Phoenix Pharmaceuticals,Mountain View,CA,USA)测量作者所述的测量的免疫反应性胃饥饿素总量。(还参见,Weickert等,2006,“Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women,”Diabetes Care 29:775-780)。通过可商购获得的放射免疫测定(LINCO Research,Missouri,USA)、使用125I-标记的生物活性PYY作为示踪物以及PYY抗血清以通过双抗体/PEG技术确定活性PYY水平来测量免疫反应性人PYY总量。豚鼠中的PYY抗体升高并且识别PYY 1-36和PYY 3-36(活性)两种形式的人PYY。

[0585] SGLT-1是肠内钠依赖型葡萄糖运转子1,它是涉及向身体提供葡萄糖的蛋白质。已报道的是,它通过涉及T1R3的路径响应于肠腔内的糖来表达(Margolskee等,2007“T1R3and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1,”Proc Natl Acad Sci USA 104,15075-15080”)。可如(例如)由Margolskee等所述地使用本领域已知的定量PCR和蛋白质印迹法检测SGLT-1的表达。葡萄糖转运的测量已描述于文献中,例如Dyer等,1997,Gut 41:56-9以及Dyer等,2003,Eur.J.Biochem 270:3377-88。可以例如通过经由将含有100mM NaSCN(或KSCN)、100mM甘露醇、20mM Hepes/Tris(pH 7.4)、0.1mM MgSO₄、0.02% (wt/vol) NaN₃以及0.1mM D-[U14C]葡萄糖的100 μ l孵育培养基添加到BBMV(100 μ g蛋白质)来开始D-葡萄糖摄取以进行刷状缘膜囊中的葡萄糖转运测量。通过添加1ml含有以下的冰冷终止缓冲液在3秒之后停止反应:150mM KSCN、20mM Hepes/Tris(pH 7.4)、0.1mM MgSO₄、0.02% (wt/vol) NaN₃以及0.1mM根皮苷。在真空下通过0.22- μ m孔的乙酸/硝酸纤维素过滤器(GSTF02500;Millipore,

Bedford, MA) 来除去并过滤掉0.9-ml部分的反应混合物。用1ml终止缓冲液将过滤器洗涤五次,并且通过液体闪烁计数测量在过滤器上保留的放射性。

[0586] 糖尿病治疗的评价

[0587] 可根据本领域已知的和治疗糖尿病受试者的医师一般实践的方法评价本发明的双胍或相关杂环化合物治疗对糖尿病方面的作用。

[0588] 可使用本领域已知的测定和方法来评估使用本文所述的组合物和方法治疗糖尿病/代谢性综合征和糖尿病相关病状的效力。作为实例,肾功能的定量测定和肾功能障碍的参数在本领域是已熟知的。用于确定肾功能/肾功能障碍的测定实例包括血清肌酐水平;肌酐清除率;半胱氨酸蛋白酶抑制剂(cystatin) C清除率、24-小时尿肌酐清除、24-小时尿蛋白质分泌;肾小球滤过率(GFR);尿白蛋白肌酐比率(ACR);白蛋白排泄率(AER);以及肾活检。

[0589] 胰腺功能的定量测定和胰腺功能障碍或胰腺功能不全的参数在本领域是已熟知的。用于确定胰腺功能/胰腺功能障碍的测定的实例包括使用生物学和/或生理学参数评价胰腺功能,如评估郎格罕氏岛(islets of Langerhan)的尺寸、生长和/或分泌活性、 β -细胞尺寸、生长和/或分泌活性、胰岛素分泌和循环血液水平、血糖水平、胰腺成像、以及胰腺活检、通过口服葡萄糖激发的葡萄糖摄取研究、细胞因子特性的评估、血气分析、组织血液灌注范围以及组织内的血管新生。

[0590] 用于治疗糖尿病和糖尿病相关的病状的其它测定在本领域是已知的并且被包括在本文中。

[0591] 肥胖症和饮食病症的治疗的评价

[0592] 在肥胖症治疗中,希望的是,受试者的重量和/或脂肪有所减少。减轻重量意指在治疗过程中(无论治疗过程为天、周、月或年)受试者减轻他/她的总体重的一部分。可选地,减轻重量可被定义为脂肪质量与瘦质量的比例减小(换言之,受试者损失了脂肪质量,但维持瘦质量不变或增加瘦质量,而无需对应地减轻总体重)。在此实施方案中施用的双胍或相关杂环化合物治疗的有效量为在治疗过程中有效于减轻受试者体重的量或者可选地为在治疗过程中有效于减小受试者脂肪质量百分比的量。在某些实施方案中,在治疗过程中,受试者的体重减少了至少约1%、至少约5%、至少约10%、至少约15%或至少约20%。可选地,在治疗过程中,受试者的脂肪质量百分比减少了至少1%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%或至少25%。

[0593] 可在饮食时间结束时测量总体重和脂肪含量。在大鼠中,频繁使用的确定总体脂肪的方法为手术移去腹膜后脂肪垫并称量腹膜后脂肪垫,所述脂肪垫为位于腹膜后腔的脂肪体,所述腹膜后腔为后腹壁与后腹膜壁层之间的区域。垫重量被认为与动物的体脂肪百分比直接相关。由于大鼠中的体重与体脂肪之间的关系为线性的,肥胖的动物具有相应较高的体脂肪百分比和腹膜后脂肪垫重量。

[0594] 在其中提供治疗、减轻或预防受试者嗜食的方法的实施方案中,可通过使用本领域已知或由研究嗜食的人员建立的调查表测量嗜食。此调查表优选在数值刻度上对嗜食水平进行排名,其中如果受试者没有嗜食,则受试者排名为0,并且如果受试者患有严重的嗜食,则排名为10(如果刻度为1至10)。调查表还优选包括如受试者所渴望的食物类型等问题。

[0595] 可通过使用调查表和暴食刻度表(BES)来确定或测量暴食。暴食严重程度基于总BES分数(通过对每个单个项目的分数求和计算)可被分为三类(轻度、中度以及重度)。因此,提供了用于减小受试者BES分数的方法,所述方法包括以有效于减小受试者BES分数的量向有需要的受试者施用双胍或相关杂环化合物治疗。在一些实施方案中,双胍或相关杂环化合物治疗的施用改变了受试者的BES类别,例如,从重度到中度、从重度到轻度或者从中度到轻度。

[0596] 患者激素特性的预治疗评价

[0597] 在一些实施方案中,使用本文所述的方法预先评价患者的代谢性激素的表达。因此,向个体提供的治疗剂可靶向他或她的特定需要。在实施方案中,预先评价患者的激素特性并且根据医师所希望实现的变化,施用某种双胍或相关杂环化合物/代谢物组合。可重复评价过程并且因此在治疗期间或治疗之后的任何时间内调节治疗。

[0598] 定义

[0599] 如本文使用的“化学感应受体”包括例如在受试者的胃肠道中表达的G-蛋白偶联受体(GPCR)。化学感应受体包括味觉受体家族并且根据其味觉特征被进一步分类。它们包括甜味受体、鲜味受体(也被称为香味受体)、苦味受体、脂肪受体、胆汁酸受体、成味受体以及酸味受体。化学感应受体可为例如经由存在于味蕾、胃肠道等中的味觉受体或味觉相关受体而与化学感应感觉或化学感应配体触发的信号转导有关的任何受体。

[0600] 在公开的配体和用于测试调节化学感应受体(例如,增加化学感应受体家族成员介导的信号转导,如甜味、鲜味、苦味、脂肪、胆汁酸、酸味或成味受体功能作用或活性)的化合物的测定的背景下,“活性”或“功能作用”包括确定直接或间接处于特定化学感应受体的影响下的任何参数。它包括但不限于体外、体内以及离体的配体结合、离子流变化、膜电位、电流、转录、G蛋白结合、GPCR磷酸化或脱磷酸化、信号转导、受体-配体相互作用、第二信使浓度(例如,cAMP、cGMP、IP3或细胞内Ca²⁺)并且还包括其它生理作用,如神经递质或激素释放的增加或减少以及此类释放的下游生理作用的测量。

[0601] 术语“确定功能作用”或受体“活性”意指对于化合物的测定,所述化合物增加或减小间接或直接处于化学感应受体的影响下的参数,如功能作用、物理作用以及化学作用。此类参数还包括激素如GIP、GLP-1、GLP-2、胃肠激素、胰岛素、胰高血糖素、胰岛素肽C、肽YY以及CCK的分泌。此类功能作用可通过本领域技术人员已知的任何手段进行测量,例如,光谱特征的(例如,荧光、吸收、折射率)的改变;水动力(例如,形状)、色谱或溶解特性;膜片钳;电压敏感染料;全细胞电流;放射性同位素流出;可诱导标记;卵母细胞化学感应受体,例如T1R基因表达;组织培养细胞化学感应受体,例如T1R表达;化学感应受体的转录活化,例如T1R基因;配体结合测定;电压、膜电位以及电导率变化;离子流测定;细胞内第二信使的变化,如cAMP、cGMP以及三磷酸肌醇(IP3);细胞内钙水平的变化;神经递质释放等。还包括确定激素或神经递质分泌和/或活性的增加或减少的测定。还可通过由激素或神经递质分泌的变化引起的生理作用间接确定激素或神经递质分泌和/或活性的变化。可用于确定功能作用或受体活性的功能参数和物理参数包括但不限于食欲抑制和重量减轻。

[0602] 化学感应受体配体包括可作为能量来源进行代谢的代谢性化学感应受体配体(例如食物或代谢物)以及不能作为能量来源进行代谢的非代谢性化学感应受体配体(例如,促味剂)。如本文使用的术语非代谢性化学感应受体包括在小程度上代谢但基本上不代谢的

化学感应受体配体。即,非代谢性化学感应受体配体包括具有微不足道的热值的配体。化学感应受体配体包括激动剂、拮抗剂、调节剂以及增强剂以及调节化学感应受体的其它化合物。很多化学感应受体配体在本领域是已知的并且在文献中进行了报道。

[0603] 如本文使用的“促味剂”是指在受试者中引起味道或味觉(包括甜味、酸味、咸味、苦味、鲜味以及其它)的任何配体。促味剂就没有显著卡路里值的意义而言大体上也是不代谢的。

[0604] 如本文使用的“代谢物”为代谢的化学感应受体配体,例如葡萄糖、谷氨酸盐、脂肪酸以及胆汁酸。在某些方面,代谢物可源于食物来源。代谢物可作为化学感应受体配体组合物的一部分进行施用或者单独施用。

[0605] 拮抗剂/抑制剂为例如结合、部分或完全阻断刺激、减少、预防、延迟活化、灭活、脱敏或下调化学感应受体和/或味觉转导的化合物。激动剂/活化剂为例如结合、刺激、增加、打开、活化、促进、增强活化、致敏或上调化学感应受体信号转导的化合物。

[0606] 调节剂包括例如直接或间接改变受体活性或受体与其配体(例如,受体配体、双胍或相关杂环化合物)的相互作用、以及任选结合活化剂或抑制剂或与其相互作用的化合物;G蛋白;激酶(例如,涉及受体的失活和脱敏的视紫红质激酶和 β 肾上腺素受体激酶的同系物);以及停滞剂,它也使受体失活和脱敏。调节剂包括例如具有改变的活性的基因修饰形式的化学感应受体(例如,T1R家族成员)以及天然存在和合成的配体、拮抗剂、激动剂、小化学分子等。在本发明中,这包括而不限于甜味受体配体、鲜味受体配体、苦味受体配体、脂肪酸配体、胆汁受体配体(激动剂或拮抗剂)。调节剂还包括变构结合受体并改变受体活性的化合物。调节剂还包括增强剂。根据结构、功能和活性特性,调节剂可提高、增强、诱导和/或阻断其它化学感应受体配体的生理活性。

[0607] 如本文使用的增强剂为一种类型的调节剂并且是指提高、增强或增加另一种化学感应受体配体的作用的化学感应受体配体。例如,甜味受体增强剂当与甜味受体配体结合来使用时可增大或增加化学感应受体配体组合物的甜味(例如,增甜剂,如蔗糖、果糖、葡萄糖、糖精、阿斯巴甜、三氯蔗糖等)。虽然甜味受体增强剂在缺乏甜味受体配体的情况下使用时在一些组合中可以或不可以具有甜味特性,当甜味受体增强剂与另一种甜味受体配体组合来使用时发生甜味受体增强,因此受试者感知的所得甜味大于由甜味受体增强剂本身的甜味特性(如果有的话)引起的相加作用加上由甜味受体配体的存在所引起的甜味。

[0608] 如本文使用的术语“胃肠道”和“肠”是指胃部和肠。“小”肠或“上段”肠包括十二指肠、空肠以及回肠并且“大”肠或“下段”肠包括盲肠、结肠以及直肠。“越过胃部”是指小肠和下段肠。

[0609] 在一些实施方案中,“治疗了”或“治疗”任何病状、疾病或病症是指改善疾病、病症或病状(即,使疾病、病症或病状或其至少一种临床症状的发展停止或减轻)。在其它实施方案中,“治疗了”或“治疗”是指改善至少一个可以或不可以由受试者辨别的身体参数,包括不希望的但临床上并不重要的身体参数。在其它实施方案中,“治疗了”或“治疗”是指抑制疾病、病症或病状,在身体上(例如,使可辨别症状稳定)、在生理上(例如,使身体参数稳定)或者二者。在其它实施方案中,“治疗了”或“治疗”是指预防或延迟疾病、病症或病状的发生。

[0610] “治疗有效量”或“有效量”意指组合物、化合物、治疗剂或治疗过程在向受试者施

用以用于治疗疾病、病症或病状时足以实现对疾病、病症或病状的此类治疗的量。“治疗有效量”将根据组合物、化合物、治疗剂、治疗过程、疾病、病症或病状、以及其严重程度、以及待治疗的受试者的年龄、重量等发生改变。

[0611] 当本文所述的化合物(例如,具有式I至IV的化合物以及具有所述化学结构的其它化合物)包含一个或多种手性中心时,此类手性中心的立体化学可独立地处于R或S构型中或者为二者的混合物。手性中心可进一步被指示为R或S、或R,S;或者d、D、l、L或d、l、D、L。相应地,如果本发明的酰胺、胍、双胍以及相关杂环化合物可以光学活性形式存在,则它们实际上可以对映体的外消旋混合物形式或者以基本上分离和纯化的形式的单独对映体之一的形式或作为包含任何相对比例的对映体的混合物存在。

[0612] 如果本发明的酰胺、胍、双胍以及相关杂环化合物可以围绕着(例如)胍键的几何异构体形式存在,那么它们实际上可以包含任何相对比例的异构体的几何异构体混合物形式或者在一些情况下以基本上分离和纯化形式中的单独几何异构体之一的形式存在。

[0613] 当本文所述的化合物(例如,具有式I至IV的化合物以及具有所述化学结构的其它化合物)包含一个或多个分离或线性缀合的双键时,围绕着此类双键的几何结构可独立地为顺式/反式、E/Z混合物或其E或Z几何异构体。

[0614] “烷基”意指直链或支链饱和一价烃基。作为实例,烃链可具有一个至二十个碳、一个至十六个碳、一个至十四个碳、一个至十二个碳、一个至十个碳、一个至八个碳、一个至六个碳、一个至四个碳等。“低级烷基”可以是指具有例如一个至六个碳、一个至四个碳等的烷基。在某些实例中,直链烷基可具有一个至六个碳原子并且支链烷基可具有三个至六个碳原子,例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基(包括所有同分异构形式)、戊基(包括所有同分异构形式)等。“Me”意指甲基,“Et”意指乙基,并且“iPr”意指异丙基。

[0615] “芳基”意指例如具有6个至20个或者6个至10个环原子的一价单环或双环芳族烃基,例如苯基或萘基。

[0616] “烷基芳基”意指-(亚烷基)-R基,其中R为如以上所定义的芳基。

[0617] “环烷基”意指环饱和或部分饱和一价烃基(或脂环基)。作为实例,环烷基可具有三个至二十个碳原子、三个至十六个碳原子、三个至十四个碳原子、三个至十二个碳原子、三个至十个碳原子、三个至八个碳原子、三个至六个碳原子等,其中一个或两个碳原子可被氧基置换,例如,金刚烷基(admantanyl)、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、茛满基等。

[0618] “烷基环烷基”意指-(亚烷基)-R基,其中R为如以上所定义环烷基;例如环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基乙基或环己基甲基等。

[0619] “杂环基”或“杂环烷基”意指饱和或不饱和一价单环基,其中一个或两个环原子为选自N、O或S的杂原子,其余环原子为C。杂环基环任选被稠合到如本文所定义的(一个)芳基或杂芳基环上。在本申请中,稠合到单环芳基或杂芳基环上的杂环基环被称为“双环杂环基”环。此外,在杂环基环中的一个或两个环碳原子可任选被-CO-基置换。更确切的说,术语杂环基包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代哌啶基、吗啉代、哌嗪基、四氢吡喃基、硫代吗啉代等。当杂环基环为不饱和的时,它可包含一个或两个环双键。当杂环基包含至少一个氮原子时,它在本文中也称为杂环氨基并且是杂环基的子集。当杂环基为饱和环并且未被稠合到如以上所说明的芳基或杂芳基环上时,它在

本文中也被称为饱和单环杂环基。

[0620] “烷基杂环烷基”意指-(亚烷基)-R基,其中R为如以上所定义的杂环基环,例如四氢呋喃基甲基、哌嗪基甲基、吗啉基乙基等。

[0621] “杂芳基”意指一价单环或双环芳族基,其中一个或多个,优选一个、两个或三个环原子为选自N、O或S的杂原子,其余环原子为碳。代表性实例包括但不限于吡咯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、异吡啶基、噁唑基、异噁唑基、二唑基、吡唑基、三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、四唑基等。

[0622] “氧代”或“羧基”分别意指=O基或C=O基。

[0623] 术语“取代的”意指参考基团被一个或多个另外的基团单独地取代并且独立地选自本文所述的基团。在一些实施方案中,任选取代基选自:氧代、卤素、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、烷基(包括直链、支链和/或不饱和烷基)、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、氟烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的烷氧基、氟烷氧基、-S-烷基、-S(O)₂-烷基、-CONH((取代或未取代的烷基)或者(取代或未取代的苯基))、-CON(H或烷基)₂、-OCON(取代或未取代的烷基)₂、-NHCONH((取代或未取代的烷基)或者(取代或未取代的苯基))、-NHC(=O)烷基、-N(取代或未取代的烷基)C(=O)(取代或未取代的烷基)、-NHC(=O)(取代或未取代的烷基)、-C(OH)(取代或未取代的烷基)₂以及-C(NH₂)(取代或未取代的烷基)₂。在一些实施方案中,作为实例,任选取代基选自氧代、氟、氯、溴、碘、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-S(O)₂-CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-NHCONHCH₃、-COCH₃、-COOH等。在一些实施方案中,取代的基团被一个、两个或三个前述基团取代。在一些实施方案中,取代的基团被一个或两个前述基团取代。在一些实施方案中,取代的基团被一个前述基团取代。此外,除非相反地说明,否则具有仅作为实线而不作为实线或虚线显示的化学键的式涵盖了每种可能的异构体(例如每种对映体和非对映体)以及异构体的混合物(如外消旋和非外消旋混合物)。

[0624] 在一些实施方案中,公开的化合物(例如,具有式I至IV的化合物以及具有所述化学结构的其它化合物)作为盐存在于组合物中。在一些实施方案中,通过将公开的化合物与酸反应来获得盐。在一些其它的实施方案中,通过将公开的化合物与碱反应来获得药学上可接受的盐。在其它实施方案中,将化合物作为游离酸或游离碱形式用于制造本文所述的组合物。盐的类型包括但不限于:(1)通过将化合物的游离碱形式与以下药学上可接受的酸反应来形成的酸加成盐:无机酸,例如,盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、偏磷酸等;或者有机酸,例如,乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、三氟乙酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基二环-[2.2.2]辛-2-烯基-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯基-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、丁酸、苯乙酸、苯基丁酸、丙戊酸等;(2)当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子例如碱金属离子(例如,锂、钠、钾)、碱土金属离子(例如,镁或钙)或铝离子置换时形成的盐。在一些情况下,将本文所述的双胍或相关杂环化合物与有机碱反应,所述有机碱例如但不限于乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺、二环己胺、三(羟基甲

基)甲胺。在其它情况下,本文所述的化合物与氨基酸形成盐,所述氨基酸例如但不限于精氨酸、赖氨酸等。用于与化合物(包括酸性质子)形成盐的可接受无机碱包括但不限于氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。

[0625] 术语“氨基酸”包括二十种天然存在的氨基酸中的任一种或者任一种天然存在的氨基酸的D-形式。此外,术语“氨基酸”还包括除D-氨基酸之外的其它非天然存在的氨基酸,它们是天然存在的氨基酸的功能等效物。此类非天然存在的氨基酸包括例如正亮氨酸(“Nle”)、戊氨酸(“Nva”)、L-或D-茶胺、鸟氨酸(“Orn”)、高精氨酸(homoArg)以及肽领域熟知的其它氨基酸,如以下所述的那些:M.Bodanzsky,“Principles of Peptide Synthesis,”第1次和第2次修订版,Springer-Verlag,New York,N.Y,1984和1993以及Stewart和Young,“Solid Phase Peptide Synthesis,”第2版,Pierce Chemical Co.,Rockford,Ill.,1984,二者都以引用的方式并入本文。

[0626] 可商业购买(Sigma Chemical Co.;Advanced Chemtech)或使用本领域已知的方法合成氨基酸或氨基酸类似物。

[0627] 在实施方案的范围内,本文所述的化合物(例如,具有式I-V的化合物等)包括其它形式的化合物,如药学上可接受的盐、溶剂合物(包括水合物)、无定形相、部分结晶和结晶形式(包括所有的多晶型物)、前药、代谢物、N-氧化物、同位素标记的、差向异构体、纯差向异构体、差向异构体混合物、对映体(包括但不限于单个对映体和对映体的非对映异构体)、内消旋化合物、立体异构体、外消旋混合物以及非对映异构体混合物。具有一个或多个双键的本文所述的化合物包括顺式/反式异构体、E/Z异构体以及立体异构体。本文所述的化合物可被制备为药学上可接受的盐,所述盐在存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子置换;或者与有机碱配位时形成。此外,可使用起始材料或中间体的盐来制备公开的化合物的盐形式。

[0628] 在一些实施方案中,本文所述的化合物包括溶剂加成形式或其晶体形式、特别是溶剂合物或多晶型物。溶剂合物包含化学计量或者非化学计量的量的溶剂,并且可在使用药学上可接受的溶剂如水、乙醇等的结晶过程期间形成。当溶剂为水时形成水合物,或者当溶剂为醇时形成醇化物。

[0629] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有一个或多个立体中心并且每个中心以R或S构型独立地存在。本文提供的化合物包括所有的非对映体形式、对映体形式和差向异构体形式以及其适当的混合物。

[0630] 在一些实施方案中,在本文公开的化合物上的位点易于受到各种代谢性反应的影响。因此,在代谢性反应的位置上并入适当取代基将减少、最小化或消除代谢性途径。在特定实施方案中,仅作为实例,减小或消除芳族环对代谢性反应的易感性的适当取代基为卤素、氘或烷基。

[0631] 在一些实施方案中,本文所述的化合物是同位素标记的,这与本文提供的各种式和结构中所述的那些相同,但是事实是一个或多个原子被具有不同于自然界中通常发现的原子量或质量数的原子量或质量数的原子所置换。在一些实施方案,一个或多个氢原子被氘置换。在一些实施方案中,在本文所述的化合物上的代谢位点为氘化的。在一些实施方案中,具有氘的取代基提供由较大代谢稳定性所引起的一些治疗优势,例如,体内半衰期的增大或剂量需要的减少。在整篇说明书中,可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供

稳定部分和化合物。

实施例

[0632] 实施例1

[0633] 示例性二甲双胍组合物及其施用。

[0634]	组合物A		
	化学感应受体 配体	每份口服固 体剂型(mg)	每日两次, 每日 总量
	盐酸二甲双胍	50	200

[0635] 单一口服固体剂型(例如,片剂、丸剂、胶囊等)包括所列出的一种或多种组分。用于施用的单一剂量为一组4个单位的口服固体剂型(例如,4粒片剂或4粒胶囊)。4个单位中的每一个都包含相同的一种或多种活性组分;然而,每个单个单位被配制来在以下不同pH下进行释放:pH 5.5、pH 6.0或pH 6.5。一个单位在遇到大约5.5的肠pH之后约15min至约60min内释放大约20%的组分,并且在约2h内释放其余80%的组分。另一个单位在遇到大约6.0的肠pH之后约15min至约60min内释放大约20%的组分,并且在约4h内释放其余80%的组分。第三个单位在遇到大约6.5的肠pH之后约15min至约60min内释放大约20%的组分,并且在约4h内释放其余80%的组分。第四个单位在遇到大约6.0的肠pH之后约15min至约60min内释放大约20%的组分,并且在约7h内释放其余80%的组分。在进餐时间进行每日两次给药,通常是在早餐或每天的第一餐以及晚餐或每天的第三餐。

[0636] 组合物A的双层片剂

[0637] 组合物A的双胍或相关杂环化合物(二甲双胍)被配制为具有如下表(以比例单位表示)所指示的赋形剂的双层片剂核心。

[0638]		IR	CR7	CR4	CR2
	盐酸二甲双胍	60.29	65.2	65.2	65.2
	Prosol HD90	28.71	9.6	12.0	15.6
	硬脂富马酸钠 (Pruv)	3.0	3.0	3.0	3.0
	交联羧甲纤维素钠	4.0	-	-	-
	甲基纤维素 (Methocel)K4M	-	11.0	8.6	5.0
	羟丙基纤维素 (Klucel)EXF	4.0	4.0	4.0	4.0

[0639] 上表的IR列是指在约15分钟至约60分钟内释放其内含物的双层片剂的20%的质量。CR2、CR4以及CR7是指在大约2h、4h或7h内释放的其余80%的组分。双层片剂核心具有IR化合物和CR、CR4或CR7组分之一。所有成分的纯度为>99.8%,并且所有成分的所有杂质的浓度显著低于国际协调会议(International Conference on Harmonisation)(ICH)指导所设定的限度。

[0640] 双层片剂核心被以下包衣组合物包衣,以在下表(以比例单位表示)中的指定pH下

进行释放。

组合物	IR/C	IR/CR	IR/CR	IR/CR
	R 2 h pH 5.5	4 h pH 6.0	4 h pH 6.5	7 h pH 6.0
[0641] 丙烯酸树 (Eudragit)L30 D55	833.4	750.06	625.05	750.06
丙烯酸树脂FS 30D	0	83.34	208.35	83.34
滑石	125.0			
柠檬酸三乙酯	25.0			
水	1016			

[0642] 实施例2

[0643] 与另外的化学感应受体配体组合的示例性二甲双胍组合物及其施用。

组合物D			
化学感应受 体配体	每份口服固 体剂型(mg)	剂量(mg)	每日两次, 每日 总量
[0644] 瑞鲍迪苷 (Rebaudiosid e)A	200	800	1600
甜菊苷	100	400	800
三氯蔗糖	100	400	800
盐酸二甲胍	25	100	200
L-谷氨酸	50	200	400

[0645] 单一口服固体剂型(例如,片剂、丸剂、胶囊等)包括所列出的组分。用于施用的单一剂量为一组4个单位的口服固体剂型(例如,4粒片剂或4粒胶囊)。4个单位中的每一个都包含相同的活性组分;然而,每个单个单位被配制来在以下不同pH下进行释放:pH 5.5、pH 6.0或pH 6.5。一个单位在遇到大约5.5的肠pH之后约15min至约60min释放大约20%的组分,并且在约2h内释放其余80%的组分。另一个单位在遇到大约6.0的肠pH之后约15min至约60min释放大约20%的组分,并且在约4h内释放其余80%的组分。第三个单位在遇到大约6.5的肠pH之后约15min至约60min释放大约20%的组分,并且在约4h内释放其余80%的组分。第四个单位在遇到大约6.0的肠pH之后约15min至约60min释放大约20%的组分,并且在约7h内释放其余80%的组分。在进餐时间进行每日两次的给药,通常是在早餐或每天的第一餐以及晚餐或每天的第三餐。

[0646] 组合物B的双层片剂

[0647] 组合物B的化学感应受体配体(瑞鲍迪苷A、甜菊苷、三氯蔗糖、盐酸二甲双胍以及L-谷氨酸)被配制为具有如下表(以比例单位表示)所指示的赋形剂的双层片剂核心。

[0648]

	IR	CR7	CR4	CR2
甜菊苷	12.65	13.72	13.72	13.72
三氯蔗糖	12.65	13.72	13.72	13.72
盐酸二甲双胍	3.17	3.43	3.43	3.43
L-谷氨酸				

[0649]

	6.35	6.86	6.86	6.86
瑞鲍迪苷A	25.38	27.45	27.45	27.45
Prosol HD90	28.71	9.6	12.0	15.6
硬脂富马酸钠	3.0	3.0	3.0	3.0
交联羧甲纤维素钠	4.0	-	-	-
甲基纤维素K4M	-	11.0	8.6	5.0
羟丙基纤维素EXF	4.0	4.0	4.0	4.0

[0650] 上表的IR列是指在约15分钟至约60分钟内释放其内含物的双层片剂的20%的质量。CR2、CR4以及CR7是指在大约2h、4h或7h内释放的其余80%的组分。双层片剂核心具有IR化合物和CR、CR4或CR7组分之一。除甜菊苷(>90纯度)之外,所有成分的纯度为>99.8%,并且所有成分的所有杂质的浓度显著低于国际协调会议(ICH)指导所设定的限度。

[0651] 双层片剂核心被以下包衣组合物包衣以在下表(以比例单位表示)中的指定pH下进行释放。

[0652]

组合物	IR/CR 2 h pH 5.5	IR/CR 4 h pH 6.0	IR/CR 4 h pH 6.5	IR/CR 7 h pH 6.0
丙烯酸树脂L30 D55	833.4	750.06	625.05	750.06
丙烯酸树脂FS 30D	0	83.34	208.35	83.34
滑石	125.0			
柠檬酸三乙酯	25.0			
水	1016			

[0653] 实施例3

[0654] 示例性二甲双胍双层片剂组合物及其施用。

[0655]

组合物C			
化学感应受体 配体	每一层 IR层/肠溶层 (mg)	总剂量(mg)	每日两次, 每日总 量
盐酸二甲双胍	50/200	250	500

[0656] 组合物C的双胍或相关杂环化合物(二甲双胍)被配制为具有如下表(以比例单位

表示) 所指示的赋形剂的双层片剂核心。

[0657]

	IR	CR4
盐酸二甲双胍	60.29	65.2
Prosol HD90	28.71	12.0
硬脂富马酸钠	3.0	3.0
交联羧甲纤维素钠	4.0	—
甲基纤维素K4M	—	8.6
羟丙基纤维素EXF	4.0	4.0

[0658] 上表的IR列是指在约15分钟至约60分钟内释放其内含物(20%二甲双胍)的双层片剂的立即释放组分。CR4是指在大约4小时内释放的其余80%二甲双胍。所有成分的纯度为>99.8%,并且所有成分的所有杂质的浓度显著低于国际协调会议(ICH)指导所设定的限度。

[0659] 双层片剂的立即释放和延长释放片剂核心二者都被以下包衣组合物之一包衣,以在下表(以比例单位表示)中的指定pH下进行释放。

组合物	pH 5.5	pH 6.0	pH 6.5	pH 6.0
丙烯酸树脂L30 D55	833.4	750.06	625.05	750.06
丙烯酸树脂FS 30D	0	83.34	208.35	83.34
滑石	125.0			
柠檬酸三乙酯	25.0			
水	1016			

[0661] 实施例4

[0662] 二甲双胍的血浆吸收对于PYY、GLP-1A和GLP-1T的肠内分泌细胞产生以及葡萄糖和胰岛素的减少是不需要的

[0663] 实施例4.1材料与amp;方法

[0664] 群体:在此研究中随机选取大约18位合格的男性和女性受试者,其年龄为18至65周岁,BMI为25.0kg/m²至35.0kg/m²。为了符合要求,每位受试者还需满足以下标准:(a)未母乳喂养;(b)具有阴性妊娠测试结果(人绒毛膜促性腺激素,β亚基);(c)手术绝育的、绝经后的或者如果具有生育能力,则在整个研究持续时间内实行适当节育;(d)进行身体检查以确定没有临床显著异常,包括但不限于以下病状:(i)肝病;(ii)肾病;(iii)胃肠道病;(iv)内分泌病症,包括糖尿病;(v)心血管疾病;(vi)癫痫病症;(vii)器官移植;以及(viii)慢性感染;以及(e)理解和愿意遵循协议要求的的能力。

[0665] 制剂

[0666] 引起血浆吸收的二甲双胍制剂EFB0026(500mg二甲双胍,无包衣;在图中标记为“二甲双胍”)和使血浆吸收最小化的二甲双胍制剂EFB0027(500mg二甲双胍,具有pH 6.5肠溶包衣;在图中标记为“缓释二甲双胍”)作为装在标记有容器号和批号的螺帽容器中的散装片剂被供应到位点。所有的研究药物都如标签上所指示地储存在冷却且干燥的条件下并且仅如研究人员所指示地使用。

[0667] 施用

[0668] 根据随机化方案在第2次和第4次就诊时由非盲选的站点药剂师或研究人员分发研究药物。在第2次和第4次就诊结束时,受试者拿着分配的研究药物和用于自我施用的说明书离开诊所,直到他们返回以进行下一次研究就诊(第3次或第5次就诊)。

[0669] 将研究药物作为完整片剂(整体吞下,不用嚼碎或压碎)并用水口服施用。由合格的研究站点人员向受试者施用用于每个治疗期的第一个剂量和最后两个剂量(在第2次和第4次就诊时的第一个剂量以及第3次和第5次就诊时的最后两个剂量)的研究药物。受试者根据说明书自我施用分配的研究药物,直到他们返回以进行下一次研究就诊(第3次或第5次就诊)。

[0670] 研究站点人员在每个治疗期的给药的第二天通过电话与受试者联系,以通过非针对性提问来评估依从性和不良事件。如果受试者经历显著的胃肠道症状,在研究者的判断下,指示受试者不要逐步增大剂量。用于自我施用研究药物的说明书如下:

[0671] • 今晚在睡觉之前用一些水口服一粒片剂,明天早上再服用一粒,并且在明天晚上睡觉之前再服用一粒

[0672] • 研究站点人员明天(第2天)将打电话给您以提醒您将下一天(第3天)的剂量增加为早上两粒片剂和睡觉之前两粒片剂,以及对于后一天(第4天),在那天早上您返回来进行下一次就诊之前为两粒片剂

[0673] • 当您服用片剂时,用水经口整体吞下它们并且不要压碎或嚼碎片剂。

[0674] 在研究期间进行的程序列出在以下三张表格中。

[0675] 表1:研究计划(方案LCP0C6)

[0676]

评价	筛选	第1治疗期			第2治疗期			提前终止
		第1治疗期第2次就诊的基线	治疗期第2天电话呼叫[1]	第1治疗期第3次就诊结束	第2治疗期第4次就诊的基线	治疗期第2天电话呼叫[1]	第2治疗期结束/第5次就诊时研究终止	
空腹(≥ 8 小时整夜)	X	X		X	X		X	
知情同意	X							
完整病历	X							
身体检查和身高	X							
体重与生命体征	X	X		X	X		X	X
化学、血液学、尿分析	X						X	X
妊娠测试(女性)[2]	X						X	X
随机化		X						
定时血液取样[3]		X		X	X		X	
研究药物施用[4]		X		X	X		X	
分发研究药物		X			X			
研究药物依从性评估和收集				X			X	
剂量递增电话			X			X		
伴随药物评估	X	X		X	X		X	X

[0677] [1] 电话呼叫以通过非针对性提问评估依从性和不良事件并提醒受试者逐渐增大剂量

[0678] [2] 除非受试者已切除子宫或者为绝经后的,否则所有女性受试者都需要进行妊娠测试。

[0679] [3] 在第2次和第4次就诊时的GLP-1、PYY、血糖、胰岛素以及甘油三酸酯;在第3次和第5次就诊时的GLP-1PYY、血糖、胰岛素、甘油三酸酯以及二甲双胍。

[0680] 在第2次和第4次就诊的膳食激发之后。在第3次就诊和第5次就诊时,在第4天的晚剂量和第5天的早剂量。

[0681] 表2:第2次就诊与第4次就诊的标准化早餐和血液取样特性的安排表

时间(分钟)	收集 6-mL 血液样品 [1]	标准化早餐施用[2]
-15	X	
-5	X	
0		X
30	X	
45	X	
60	X	
90	X	
120	X	
150	X	
180	X	
210	X	
240	X	
270	X	
300	X	
330	X	

[0683] [1]每个取样时间点总计6-mL血液体积,以用于评估PYY, GLP-1、血糖、胰岛素以及甘油三酸酯。

[0684] [2]指示受试者在20分钟内消耗标准化早餐。

[0685] 表3:第3次就诊与第5次就诊的给药、标准化早餐以及血液取样特性的第5天安排表

时间(分钟)	收集 6-mL 血液样品[1]	标准化早餐施用 [2]	给予研究药物	收集 2-mL 血液 样品[3]
-245				X
-240			X	
-120				X
-15	X			
-5	X			X
0		X		
30	X			X
45	X			X
60	X			X
90	X			X
120	X			X
150	X			X
180	X			X
210	X			X
240	X			X
270	X			X
300	X			X
330	X			X
360				X
420				X
480				X

[0688] [1]每个取样时间点总计6-mL血液体积,以用于评估PYY、GLP-1、血糖、胰岛素以及甘油三酸酯。

- [0689] [2]指示受试者在20分钟内消耗的标准化早餐。
- [0690] [3]每个取样时间点总计2-mL血液体积以用于评估二甲双胍。
- [0691] 研究程序
- [0692] 第1次就诊筛选程序
- [0693] 在第1次就诊时,受试者在整夜空腹至少8小时之后到达诊所并进行以下程序:
- [0694] • 获得签署的知情同意书
- [0695] • 评估基于入选和排除标准的合格受试者
- [0696] • 获得完整病历,包括绝经状态(女性)
- [0697] • 查看伴随药物
- [0698] • 进行身体检查
- [0699] • 测量体重和身高
- [0700] • 测量生命体征(坐位收缩和舒张血压、心率以及体温)
- [0701] • 收集用于临床化学和血液学的血液样品(空腹样品)
- [0702] • 收集用于尿分析的尿
- [0703] • 对具有生育能力的女性受试者进行血清或尿妊娠测试
- [0704] 如果任何实验室测试是异常的并且在临床上重要的,如由研究者或医疗监控者所判断的,则个体为不合格的。可在筛选的2周内通过将所述测试重复一次以具有可接受的结果来重新评价具有异常测试的个体以进行研究登记,如由研究者和医疗监控者(或被指定者)所判断的。
- [0705] 当所有筛选结果为可用时,通过电话或其它方式通知个体其合格情况。合格的那些人在从开始筛选的14天内返回临床研究站点以在第2次就诊时登记并随机化。
- [0706] 第2次就诊(第1治疗期的基线):登记和随机化
- [0707] 受试者在标准膳食激发之前的晚上到达诊所。进行以下程序:
- [0708] • 确认研究合格者
- [0709] • 使合格受试者的治疗顺序随机化
- [0710] • 查看伴随药物和不良事件
- [0711] • 测量生命体征(坐位收缩和舒张血压、心率以及体温)和体重
- [0712] • 在 $t=0\text{min}$ 时,受试者开始消耗约1000千卡标准化早餐,所述早餐在20分钟内被完全消耗
- [0713] • 对于PYY、GLP-1、葡萄糖、胰岛素以及甘油三酸酯,在相对于施用标准化早餐的以下时间点抽取十四份6-mL血液样品(参见表2): $t=-15\text{min}$ 、 -5min 、 30min 、 45min 、 60min 、 90min 、 120min 、 150min 、 180min 、 210min 、 240min 、 270min 、 300min 以及 330min
- [0714] • 通过站点人员施用第一剂量的随机研究药物(1粒片剂),随后在330分钟时进行最后一次血液抽取
- [0715] • 将分配的研究药物和自我施用分配的研究药物直到他们下一次诊所就诊的说明书分发给受试者
- [0716] • 受试者在治疗期的第四天带上其余的研究药物返回研究站点以进行第3次就诊
- [0717] 在治疗期的第2天,研究站点人员进行安排好的电话呼叫以解决任何问题、评价研究药物施用以及提醒受试者在治疗第3天增加剂量。

[0718] 第3次就诊(第1治疗期结束)

[0719] 受试者在第一治疗期的第四天在标准化膳食激发之前的晚上到达诊所。在第3次就诊时进行以下程序:

[0720] • 查看伴随药物和不良事件

[0721] • 测量生命体征(坐位收缩和舒张血压、心率以及体温)和体重

[0722] • 在研究站点为受试者提供第一治疗期的第四天的晚餐

[0723] • 在研究站点的晚餐之后施用治疗期的第四天的晚剂量

[0724] • 在此晚剂量之后从受试者中收集所有未使用的研究药物

[0725] • 在下一个早上 $t=-240\text{min}$ 时,向受试者施用第一治疗期的最后一个剂量的分配的研究药物

[0726] • 在 $t=0\text{min}$ 时,受试者开始消耗约1000千卡标准化早餐,所述早餐应在20分钟内被完全消耗

[0727] • 对于二甲双胍和PYY、GLP-1、葡萄糖、胰岛素以及甘油三酸酯,在相对于施用标准化早餐的 $t=-245\text{min}$ 、 -120min 、 -15min 、 -5min 、 30min 、 45min 、 60min 、 90min 、 120min 、 150min 、 180min 、 210min 、 240min 、 270min 、 300min 、 330min 、 360min 、 420min 以及 480min 时抽取血液(详细信息,参见表3)

[0728] • 可在血液抽取的360min之后向受试者提供午餐

[0729] • 受试者在完成第3次就诊程序之后离开站点,并且在第2治疗期基线评估的至少7天但不多于14天的清除期之后返回站点以进行第4次就诊

[0730] 第4次就诊(第2治疗期的基线)

[0731] 受试者在标准膳食激发之前的晚上到达诊所。进行以下程序:

[0732] • 查看伴随药物和不良事件

[0733] • 测量生命体征(坐位收缩和舒张血压、心率以及体温)和体重

[0734] • 在 $t=0\text{min}$ 时,受试者开始消耗约1000千卡标准化早餐,所述早餐在20分钟内被完全消耗

[0735] • 对于PYY、GLP-1、葡萄糖、胰岛素以及甘油三酸酯,在相对于施用标准化早餐的以下时间点抽取十四份6-mL血液样品(参见表2): $t=-15\text{min}$ 、 -5min 、 30min 、 45min 、 60min 、 90min 、 120min 、 150min 、 180min 、 210min 、 240min 、 270min 、 300min 以及 330min

[0736] • 通过站点人员施用第二治疗期的第一剂量的随机研究药物(1粒片剂),随后在330分钟时进行最后一次血液抽取

[0737] • 将第二治疗期的分配的研究药物和自我施用研究药物直到他们下一次诊所就诊的说明书分发给受试者

[0738] • 受试者在第二治疗期的第四天带上其余的研究药物返回研究站点以进行第5次就诊

[0739] 在治疗期的第2天,研究站点人员进行安排好的电话呼叫以解决任何问题、评价研究药物施用以及提醒受试者在治疗的第3天增加剂量。

[0740] 第5次就诊(第2治疗期结束):研究终止

[0741] 受试者在第二治疗期的第四天的晚剂量之前到达诊所。在第5次就诊时进行以下程序:

- [0742] • 查看伴随药物和不良事件
- [0743] • 测量生命体征 (坐位收缩和舒张血压、心率以及体温) 和体重
- [0744] • 在研究站点为受试者提供第二治疗期的第四天的晚餐
- [0745] • 在研究站点的晚餐之后施用第二治疗期的第4天的晚剂量
- [0746] • 在此晚剂量之后从受试者中收集所有未使用的研究药物
- [0747] • 收集用于临床化学、血液学以及血清妊娠测试 (具有生育能力的女性) 的血液样品
- [0748] • 收集用于尿分析的尿
- [0749] • 在下一个早上 $t = -240\text{min}$ 时, 向受试者施用第二治疗期的最后一个剂量的分配的研究药物
- [0750] • 在 $t = 0\text{min}$ 时, 受试者开始消耗约1000千卡标准化早餐, 所述早餐在20分钟内被完全消耗
- [0751] • 对于二甲双胍和PYY、GLP-1、葡萄糖、胰岛素以及甘油三酸酯, 在相对于施用标准化早餐的 $t = -245\text{min}$ 、 -120min 、 -15min 、 -5min 、 30min 、 45min 、 60min 、 90min 、 120min 、 150min 、 180min 、 210min 、 240min 、 270min 、 300min 、 330min 、 360min 、 420min 以及 480min 时收集血液 (详细信息, 参见附录3)
- [0752] • 可在血液抽取的360min之后提供午餐
- [0753] 在第5次就诊时完成所有研究程序的受试者被视为研究完成者。
- [0754] 提前终止
- [0755] 在完成第5次就诊之前从研究中退出的受试者以适时的方式提前完成终止程序, 如下:
 - [0756] • 不良事件 (AE) 和伴随药物的查看
 - [0757] • 体重的测量
 - [0758] • 生命体征 (坐位收缩和舒张血压、心率以及体温) 的测量
 - [0759] • 使用和未使用的研究药物的收集
 - [0760] • 用于临床化学、血液学以及血清妊娠测试 (具有生育能力的女性) 的血液样品收集
 - [0761] • 用于尿分析的尿样品收集
- [0762] 药效动力学评估
- [0763] 根据表1、表2和表3中提供的以及如以上所述的安排表来收集血液样品。通过分析方法测量肠激素如GLP-1和PYY的空腹和餐后血浆浓度以及血糖、胰岛素和甘油三酸酯的浓度。在 -70°C 下对来自每次就诊的血液样品进行加工和储存以用于将来探索性分析另外的激素。
- [0764] 药代动力学评估
- [0765] 根据表1、表2和表3中提供的以及如以上所述的安排表来收集血液样品。通过分析方法测量血浆二甲双胍浓度。在 -70°C 下对来自每次就诊的血液样品进行加工和储存以用于将来探索性分析另外的激素。
- [0766] 临床实验室评价
- [0767] 根据表1、表2和表3和前述部分中提供的安排表来收集血液样品。

[0768] 化学

[0769] 化学评估包括以下：尿素氮、肌酐、总蛋白质、白蛋白、尿酸、总胆红素、碱性磷酸酶、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、 γ 谷氨酰转肽酶、肌酸磷酸激酶、葡萄糖、钠、钾、氯、碳酸氢盐、磷、乳酸以及钙(或如由赞助者所批准的其它常规化学组合)。

[0770] 血液学

[0771] 血液学评估包括以下：红细胞计数、血红蛋白、血细胞比容、白细胞计数、血小板、分类计数、平均细胞体积、平均血球血红蛋白量以及平均血球血红蛋白浓度(或如由赞助者所批准的其它常规血液学评估)。

[0772] 尿分析

[0773] 尿分析评估包括以下：pH、比重、葡萄糖、血液、酮以及蛋白质(或如由赞助者所批准的其它常规尿分析)。

[0774] 妊娠测试

[0775] 所有女性受试者，不管是否为生育状态(除非受试者为绝经后的或者已切除子宫)，都提供用于妊娠测试的血液或尿。除非获得阴性结果，否则不施用研究药物。

[0776] 生命体征和与安全性有关的其它观察

[0777] 由研究者追踪生命体征和与安全性有关的其它观察的临床显著异常并且如果需要，使用另外的测试进行评价，直到诊断出根本原因或者得到解决。

[0778] 生命体征

[0779] 生命体征测量包括坐位收缩和舒张血压、心率以及体温。在受试者静息大约5分钟之后并且在受试者处于静坐位置上的情况下测量生命体征。在至少30秒之后重复血压测量并且记录两次读数的平均值。

[0780] 实施例4.2:结果

[0781] 在图1至图2中示出了研究设计和事件时间线。在以下表4和表5中示出了所得受试者分布和群体(表4)以及18位受试者的人口统计和基线特征(表5)。

[0782] 表4:受试者分布和群体

[0783]	参数	结果
	随机的	18
	完成	17
	退出(阳性药物测试)	1
	评价的群体	16

[0784] • 2位受试者从可评价群体中排除；1位退出并且1位在第2治疗期结束时不能完成测试餐

[0785] 表5:人口统计和基线特征 (n=18)

[0786]	参数	结果
	性别 (M/F)	9/9
	平均年龄 (yr) $\pm$ SD	44 $\pm$ 10
	种族	9位白种人、7位西班牙人、2位黑人
	平均BMI (kg/m ²) $\pm$ SD	29.3 $\pm$ 2.8

[0787] 图3表明缓释二甲双胍的摄取与二甲双胍相比使血浆中的二甲双胍吸收最小化。

在以下表6中提供了缓释二甲双胍和二甲双胍的曲线下面积 (AUC) 和C_{max}值。

[0788] 二甲双胍血浆药代动力学

	LS 平均比 缓释二甲双胍/二甲双胍	P 值
[0789] Abs AUC	0.83	0.02
Abs C_{max}	0.73	0.003
增量 C_{max}	0.45	<0.001

[0790] 图4A至图4C示出了与二甲双胍治疗相比在缓释二甲双胍治疗之后16位受试者中的膳食增加的肠激素的增加,尽管与二甲双胍相比使用缓释二甲双胍的治疗使全身二甲双胍水平最小化(图3)。此外,图5A至图5B示出了与二甲双胍治疗相比在用缓释二甲双胍治疗之后16位受试者中的膳食增加的葡萄糖和胰岛素的减少。图6示出了用缓释二甲双胍治疗引起与二甲双胍相似的PYY反应,但具有较低的全身暴露。图7A至图7B示出了在至少一位受试者中的二甲双胍PK/PD关系为可分离的。

[0791] 实施例5

[0792] 评价配制用于释放在下段肠内的化合物的效力,包括可伴随不良吸收的那些化合物。

[0793] 待进行的关键性测量包括测试化合物的血浆浓度、对GLP-1水平的影响、对PYY水平的影响、来自急性葡萄糖耐受性测试的葡萄糖水平的不同(胰岛素水平也一样)以及肠道菌群组成的不同,如通过基于16S RNA的测序或芯片分析所测量的。

[0794] 材料与方法(改编自:Dao T-MA,Waget A,Klopp P,Serino M,Vachoux C,Pechere L,Drucker DJ,Champion S,Barthélemy S,Barra Y,Burcelin R,Sérée E.Resveratrol Increases Glucose Induced GLP-1 Secretion in Mice:A Mechanism which Contributes to the Glycemic Control PLoS One 2011;6(6):e20700)。

[0795] 代表性测试化合物制剂和剂量

[0796] 可以制备两个版本的代表性测试化合物,即常规版本的200微米粒子尺寸固体材料和包衣版本的被设计在pH 6.5的下段肠内释放材料的200微米粒子尺寸。每种版本都与适当载体(包括但不限于聚山梨醇酯20和聚甘油基-3-二油酸酯)一起配制。对于一些实验,以1mg/Kg/天至60mg/kg/天的剂量范围将代表性测试化合物与用于动物实验的食物混合。对于其它实验,配制1mg/kg至60mg/kg的剂量范围以在溶液中或者作为细粒子的均匀悬浮液通过口服强饲法进行递送。

[0797] 此外,评价具有靶向6%肠溶包衣的在下段肠内在pH 6.5下释放的500mg GLUCOPHAGE® XR(盐酸二甲双胍)延长释放片剂;如与标准的未包衣 GLUCOPHAGE® XR(盐酸二甲双胍)延长释放片剂相比。

[0798] 动物与处理

[0799] 一般方法

[0800] 在单个通风笼中在特定无病原体条件下饲养八周大的雄性C57B1/6J野生型小鼠(Charles River),其中周期为12-/12-小时白日(10p.m.)/黑夜(10a.m.)并且随时获得水和食物。持续五周用标准饲料(能量含量:12%脂肪、28%蛋白质以及60%碳水化合物)或高

脂肪饮食(能量含量:大致72%脂肪(包含玉米油和猪油)、28%蛋白质以及1%碳水化合物)喂养小鼠。这种饮食在开始肥胖之前引起糖尿病(参见,Canı PD、Amar J、Iglesias MA、Poggi M、Knauf C等,(2007)“Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance.”*Diabetes* 56:1761-1772;Canı PD、Bibiloni R、Knauf C、Waget A、Neyrinck AM等,(2008)“Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice.”*Diabetes* 57:1470-1481;Knauf C、Canı PD、Ait-Belgnaoui A、Benani A、Dray C等,(2008)“Brain glucagon-like peptide 1 signaling controls the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and reduces energy expenditure.”*Endocrinology* 149:4768-4777;Canı PD、Neyrinck AM、Fava F、Knauf C、Burcelin RG等,(2007)“Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia.”*Diabetologia* 50:2374-2383。)通过如先前所述的标准方法测量食物摄取、体重以及葡萄糖耐受性(Riant E、Waget A、Cogo H、Arnal J、Burcelin R等,(2009)“Estrogens protect against high-fat diet-induced insulin resistance and glucose intolerance in mice.”*Endocrinology* 150:2109-2117)。所有动物实验程序都在AAALAC合格设备中进行并且进一步由本地动物伦理委员会批准。通常通过在每次研究的每一组(包括对照)中具有n=6或更大来实现统计显著性。

[0801] 急性实验

[0802] 对于急性实验,配制代表性测试化合物来进行如以上所述的口服强饲并且在24h至48h的时段内每天施用两次。

[0803] 慢性实验

[0804] 对于慢性实验,将代表性测试化合物配制在如以上所述的食物中并且在28天时段内在每天两次的基础上与食物一起施用。在肠道菌群分析为方案的一部分的情况下,在第1天结束、第28天结束时从所有研究组的每只小鼠中收集粪便并且通过在-80℃下冷冻来保存以用于随后的分析/运输。此外,在实验结束时,从每只小鼠中切除盲肠,将其收集并通过在-80℃下冷冻来保存以用于随后的分析/运输。

[0805] 口服葡萄糖耐受性测试和胰岛素测定

[0806] 在急性或慢性处理之后,在先前空腹6h的小鼠中进行口服葡萄糖耐受性测试(OGTT,2g/kg葡萄糖)。在如先前所述的口服葡萄糖施用之后,在-30min、0min、30min、60min、90min以及120min时使用标准便携式血糖仪(来自Life Scan的Onetouch或等效物)从尾静脉尖端监控血糖浓度。为每组小鼠计算曲线下面积(AUC) (30-90)。通过ELISA(例如Mercodia,Uppsala,Sweden)经由使用10μl来自正常食物和HFD代表性测试样品处理的小鼠的血浆来确定血浆胰岛素浓度。

[0807] 在来自门静脉血液样品的血浆中的GLP-1测量

[0808] 对于血浆门静脉GLP-1定量,通过腹膜内注射(0.1ml/10mg体重)氯胺酮(Vibrac)和盐酸甲苯噻嗪2%RompunH(Bayer)的氯化钠(0.9%;2:1:7 v/v/v)溶液来迅速麻醉小鼠(在进食状态下),将其解剖并在含有酶抑制剂(包括DPP-4抑制剂(Linco Research,St Charles,MO,USA))混合物的EDTA管(Sarstedt,Numbrecht,Germany)中收集门静脉血液样

品。使用ELISA方法(胰高血糖素-样-肽-1活性ELISA试剂盒,Millipore)确定GLP-1 (7-36) 酰胺的浓度。

[0809] 通过LC-MS或LC-MS/MS的PK测量

[0810] 使用PE Sciex 4000、PE Sciex 5000 (三重四级串联质谱仪) 或者Thermo LCQ离子阱质谱仪,为血浆或者全血中的每种代表性测试化合物建立适当灵敏度测定。在研究(慢性和急性)的第1天和研究(仅慢性)的第28天以规定的时间间隔从每只小鼠的尾静脉收集血液样品,将其与酶抑制剂混合物和EDTA混合,随后直接进行分析(LC/MS/MS)。

[0811] RNA提取和实时PCR

[0812] 使用Trizol试剂(Life Technologies)从组织中分离总RNA并通过NanoDrop (NanoDrop technologies Inc.) 进行定量。在42℃下使用Moloney鼠白血病病毒逆转录酶(Life Technologies)和随机引物将总RNA(1μg) 逆转录1h。使用Stratagene Mx 3005p确定靶基因的表达。将靶基因的mRNA浓度标准化至β2-肌动蛋白mRNA水平并且将结果表示为相对表达水平(REL)。通过2-DDCt方法对数据进行定量。

[0813] 肠道菌群特征

[0814] 使用Trizol试剂(Life Technologies)从盲肠中分离全部的DNA并且通过使用通用细菌引物HDA1-GC和HDA2靶向V3版本的16SrRNA基因的PCR来进行扩增(表1)。每种反应混合物(25μl) 包含稀释至50ng/μl的4μl DNA、浓度为200mM的脱氧核苷三磷酸(Sigma-Aldrich)、0.3μM的每种引物以及0.07μl的Taq聚合酶(Sigma-Aldrich)。使用以下扩增程序:94℃持续5min、由94℃持续30s、55℃持续45s以及72℃持续60s组成的30个循环以及在72℃下30min。随后通过使用DGGE 2401系统(CBS&Scientific Co.) 和8%聚丙烯酰胺凝胶进行变性梯度凝胶电泳(DGGE),其中尿素(99.0%-100.5%-Sigma-Aldrich) 和甲酰胺(99+%-Sigma-Aldrich) 的梯度为35%-55%,所述梯度在电泳方向上增大。在60V和60℃下在Tris-乙酸酯-EDTA缓冲液(40mmol/lTris、20mmol/l乙酸以及1mmol/l EDTA) 中运行电泳18h。用SYBR Safe 16(Life Technologies) 对凝胶染色30min,用去离子水冲洗,随后通过使用Typhoon 9400Variable Mode Imager(Amersham Biosciences) 进行扫描和分析。通过使用Permutmatrix 1.9.3.0进行分级聚类(Caroux G、Pinloche S(2005) “PermutMatrix:a graphical environment to arrange gene expression profiles in optimal linear order.”Bioinformatics 21:1280-1281)。

[0815] 重量减轻

[0816] 定期称量处理和未处理的动物以测量处理的动物相对于对照组的重量增加或减轻。

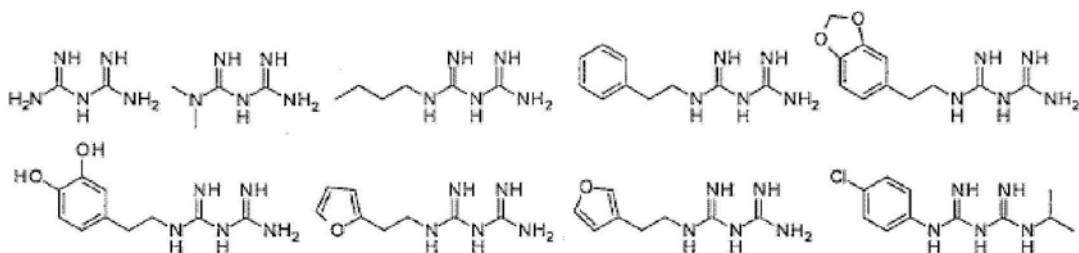
[0817] 统计分析

[0818] 结果表示为平均值±SEM。使用windows版本5.0的GraphPad Prism(GraphPad Software, San Diego, CA; www.graphpad.com) 进行统计分析。显著性水平被设为p<0.05。

[0819] 在以上测定中测试具有由式I、IA、II、III以及IV表示的示例性测试化合物,如下所示。例如:

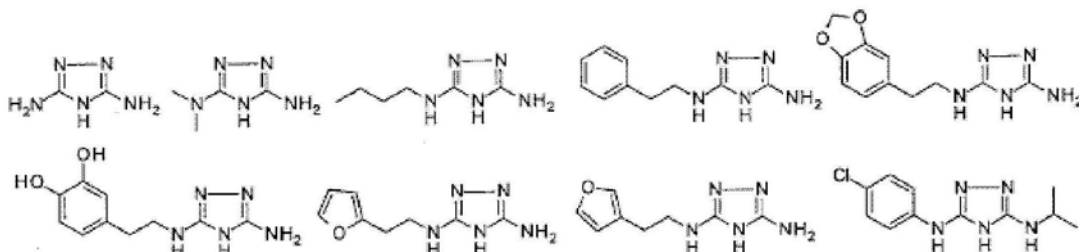
[0820] 双胍:式(I)

[0821]



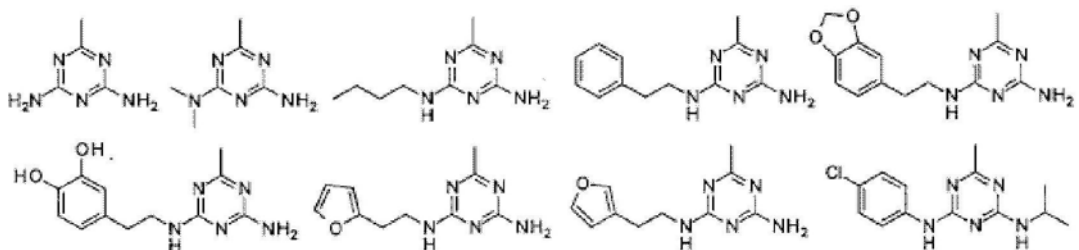
[0822] 三唑:式(IA)

[0823]



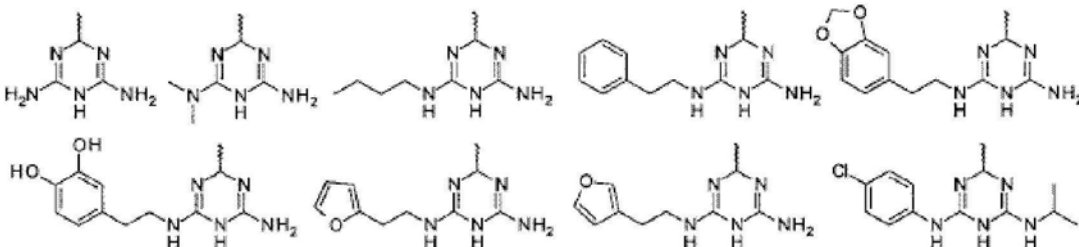
[0824] 三嗪:式(II)

[0825]



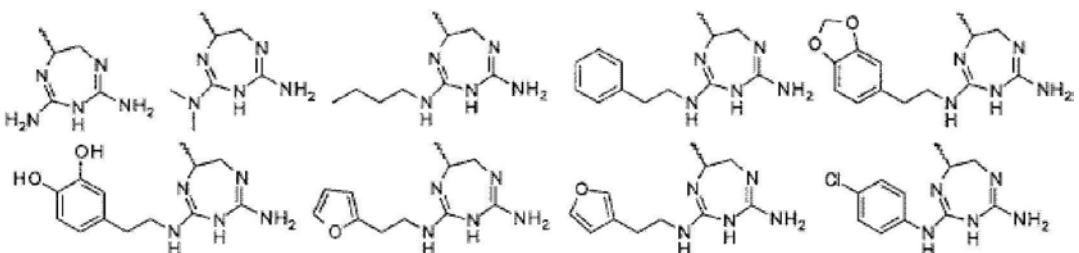
[0826] 双氢三嗪:式(III)

[0827]



[0828] 7-元环状双胍:式(IV)

[0829]



[0830] 实施例5

[0831] 确定在患有2型糖尿病的受试者中每日两次施用EFB0027的安全性和效力的12周、随机、双盲、安慰剂对照、平行组、多中心研究

[0832] 实施例5所述的实验会 (1) 比较持续12周在患有2型糖尿病的受试者中在早餐和晚餐之前每日两次 (BID) 施用的EFB0027与安慰剂对血糖控制的作用, 如由HbA1c所评估的; (2) 评估持续12周在患有2型糖尿病的受试者中BID施用EFB0027的剂量范围的安全性和耐受性; (3) 评估持续12周在患有2型糖尿病的受试者中BID施用的EFB0027对HbA1c的作用的

剂量依赖性;以及(4)比较持续12周在患有2型糖尿病的受试者中BID施用的EFB0027、EFB0026、EFB0026与EFB0027的组合以及安慰剂对以下各项的作用:

[0833] -二甲双胍药代动力学(PK)

[0834] -HbA1c的基线随着时间的变化

[0835] -在12周内达到HbA1c<7%的受试者的比例

[0836] -体重

[0837] -空腹血糖、胰岛素、甘油三酸酯、肽YY (PYY) 以及胰高血糖素样肽1 (GLP-1) 的基线随着时间的变化

[0838] 实施例5.1:材料与方法

[0839] 实施例5.1.1:研究设计:

[0840] 将进行8次研究就诊;一次筛选就诊(第1次就诊),随后2次进入稳定期就诊(第2次和第3次就诊)以及5次随机治疗期就诊(第4次至第8次就诊)。

[0841] 在单盲、6周进入稳定期期间,将持续2周向受试者施用EFB0026 500mg BID (1000mg/天),随后持续4周施用1000mg BID (2000mg/天)。

[0842] 在第4次就诊时,将大约250位受试者中的每一位以1:1:1:1:1的比例随机分入5个治疗组之一。随机化将通过第3次就诊(第-1周)HbA1c进行分层。

治疗组

	治疗组	N	治疗*
[0843]	A	50	安慰剂 BID
	B	50	EFB0026 500 mg BID
	C	50	EFB0027 500 mg BID
	D	50	EFB0026 1000 mg BID
[0844]	E	50	EFB0027 1000 mg BID
	F	50	EFB0026 500 mg 加上 EFB0027 1000 mg BID

[0845] *EFB0026=盐酸二甲双胍片剂(非肠溶包衣);EFB0027=具有pH6.5肠溶包衣的盐酸二甲双胍片剂(肠溶包衣)

[0846] 治疗组B和C每剂量将包括2粒安慰剂片剂,并且治疗组D和E每剂量将包括1粒安慰剂片剂以保护单盲。

[0847] 在进入稳定期和随机治疗期就诊(第2、3、4、5、6、7和8次就诊)时:

[0848] • 受试者将在整夜空腹至少10小时之后到达研究诊所

[0849] • 将指示受试者在研究就诊的这几天不要服用早剂量的研究产品(IP),直到完成空腹抽血。早剂量将在研究就诊(仅第2次至第7次就诊)的这几天在研究站点处施用

[0850] • 在筛选、第1天和第12周(第1次、第3次和第7次就诊)时收集血脂(lipid panel)

[0851] • 将在所有研究就诊时收集空腹血液样品(一种6-mL样品和一种2-mL样品)以用于测量血浆二甲双胍、葡萄糖、胰岛素、GLP-1以及PYY。还在就诊时评估甘油三酸酯,其中没有安排全血脂(第2次、第3次、第5次、第6次以及第7次就诊)

[0852] • 在筛选、第-6周、第-1周、第1天以及第4周、第8周和第12周(第1次、第2次、第3次、第4次、第6次、第7次和第8次就诊)时,将测量HbA1c

[0853] 如果在随机治疗中受试者的基础糖尿病受到不适当的控制并且如果受试者经历

从基线病状显著恶化的高血糖症(如由HbA1c值 $\geq 10\%$ 或者从第3次就诊的值增加1.0%以上所指示的),受试者将退出研究并且施用适当的替代治疗。

[0854] 实施例5.1.2:就诊组成

[0855] 研究将由8次研究就诊组成,其中一次筛选就诊(第1次就诊)、2次进入稳定期就诊(第2次和第3次就诊)以及5次随机治疗期就诊(第4次、第5次、第6次、第7次以及第8次就诊)。可在 >1 天内进行第1次就诊程序。分开第1次就诊程序和第2次就诊的开始间隔将为 ≤ 28 天。第2次和第3次就诊(第-6周和第-1周)将被安排在相对于第4次就诊(第1天)的-6周 ± 3 天和-1周 ± 3 天。第5次、第6次、第7次以及第8次就诊将被安排在相对于第4次就诊(第1天)的2周、4周、8周以及12周 ± 3 天内。在完成每个就诊程序之后,受试者可离开诊所。在完成第8次就诊程序之后,受试者将完成研究。

[0856] 实施例5.1.3:研究持续时间

[0857] 根据研究就诊之间的间隔天数,总研究持续时间将为132天至163天之间。

[0858] 实施例5.1.3:研究群体

[0859] 每位研究受试者将满足以下标准:

[0860] 1.在筛选(第1次就诊)时为18周岁至65周岁。

[0861] 2.诊断患有2型糖尿病并且通过仅节食和运动、仅二甲双胍、仅DPP-4抑制剂或者二甲双胍与DPP-4抑制剂的组合进行治疗(稳定方案为在第1次就诊之前持续最少2个月)。

[0862] 3.在第1次就诊和第3次就诊时具有6.5%至9.0%(包括端点)的HbA1c。

[0863] 4.在第1次就诊时具有低于正常上限的血清肌酐和使用Cockcroft和Gault等式($CrCl = [(140 - \text{年龄}) \times \text{以kg计体重}] / (\text{血清肌酐} \times 72) \times (0.85 \text{ (对于女性)})$)估算的大于80的肌酐清除率。

[0864] 5.在第1次就诊时具有25.0kg/m²至45.0kg/m²(包括端点)的BMI。

[0865] 6.在第1次就诊之前至少6个月具有稳定的体重,即变化不 $>10\%$,如由研究者记录的。

[0866] 7.为男性或女性并且满足所有以下标准:

[0867] a.未母乳哺育

[0868] b.在第1次就诊(筛选)时为阴性妊娠测试结果(人绒毛膜促性腺激素, β 亚基)

[0869] c.手术绝育的、绝经后的或者如果具有生育能力,则在整个研究持续时间内必须实行并且愿意继续实行适当节育

[0870] 8.进行身体检查以确定没有临床显著异常,如由研究者所判断的。

[0871] 9.在第1次就诊时具有 $<240\text{mg/dL}$ 的空腹葡萄糖浓度。

[0872] 10.在第1次就诊(筛选)之前未用任何以下药物治疗最少3个月或者处于使用任何以下药物最少3个月的稳定治疗方案中:

[0873] a.激素替代治疗(女性受试者)

[0874] b.口服避孕药(女性受试者)

[0875] c.抗高血压药

[0876] d.降脂药

[0877] e.甲状腺替代治疗

[0878] f.抗抑郁药

- [0879] 11. 愿意并能够遵循研究程序。
- [0880] 12. 能够阅读、理解并签署知情同意书 (ICF) 和授权使用和公开受保护健康信息表 (Authorization to Use and Disclose Protected Health Information form) (与1996年的健康保险携带和责任法案 (Health Insurance Portability and Accountability Act) [HIPAA] 法律一致), 回答研究问题, 与研究者沟通, 并且理解和遵守协议要求。
- [0881] 将排除满足任何以下标准的受试者:
- [0882] 1. 患有临床上严重的可能会影响研究参与和/或个人幸福的医疗病状, 如由研究者所判断的, 所述病状包括但不限于以下病状:
- [0883] a. 肝病
- [0884] b. 肾病
- [0885] c. 胃肠道疾病
- [0886] d. 除糖尿病之外的内分泌病症
- [0887] e. 心血管疾病
- [0888] f. 癫痫病症
- [0889] g. 器官移植
- [0890] h. 慢性感染 (例如, 肺结核、人免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒)
- [0891] 2. 患有需要药物的任何慢性疾病, 所述药物在过去的90天已经过调整 (如果需要, 受试者可服用急性间歇性非处方药物, 如泰勒诺 (Tylenol))。
- [0892] 3. 在第1次就诊 (筛选) 的2天内, 具有影响胃部pH的任何药物治疗 (处方药或非处方药), 包括任何抗酸药或药物, 如罗来滋 (Rolaids) 或法莫替丁 (Pepcid)。
- [0893] 4. 患有肾病或肾功能障碍 (例如, 如由血清肌酸酐水平 $\geq 1.5\text{mg/dL}$ [男性]、 $\geq 1.4\text{mg/dL}$ [女性] 或异常肌酸酐清除率所表明的)。
- [0894] 5. 对盐酸二甲双胍或任何研究治疗组分具有已知过敏症或变态反应。
- [0895] 6. 在第1次就诊 (筛选) 时具有除患有糖尿病受试者中预期的那些之外并且由研究者判断为临床上重要的临床实验室测试 (临床化学、血液学或尿分析) 异常。
- [0896] 7. 具有在研究者看来会使受试者不适合于所述研究的身体上、心理上或历史发现。
- [0897] 8. 最近滥用药物或酒精或者具有滥用历史, 这在研究者看来会引起个体不依从研究程序。
- [0898] 9. 在第1次就诊 (筛选) 的2个月内献过血或者计划在研究期间去献血。
- [0899] 10. 在第1次就诊 (筛选) 的3个月内已使用了胰岛素。
- [0900] 11. 在第1次就诊 (筛选) 的6个月内已接受GLP-1受体激动剂和/或噻唑烷二酮治疗。
- [0901] 12. 在第1次就诊 (筛选) 的6个月内已接受呋塞米、硝苯地平、噻嗪类或其它利尿药、皮质类固醇、阳离子药物或甲状腺产品。
- [0902] 13. 在第1次就诊 (筛选) 的6个月内已进行大手术或输血。
- [0903] 14. 在第1次就诊 (筛选) 的1个月内 (或者胃肠道药物的五个半衰期, 无论哪一个都更大) 已接受任何胃肠道药物。
- [0904] 15. 为直接隶属于临床研究站点的研究的人员的直系亲属 (配偶、父母、孩子或兄

弟姐妹;生物或法律上收养的)或者直接隶属于临床研究站点的研究。

[0905] 16.受雇于Elcelyx Therapeutics, Inc (Elcelyx) (即负责执行研究的雇员、临时合同工或被指定者)。

[0906] 一旦筛选并且获得进入资格,将如下地指示受试者:

[0907] 在每次就诊之前空腹至少10小时(除了水,没有食物或饮料)

[0908] 在没有研究者(可联系赞助者以进行咨询)批准之前不要服用新处方药或非处方制剂。

[0909] 在研究期间除研究药物之外不要服用抗糖尿病药物。在登记(第2次就诊)之前停止使用任何DPP-4抑制剂或处方的二甲双胍

[0910] 在研究就诊之前(至少10小时)或期间不要服用咖啡因

[0911] 在研究就诊的这几天,在就诊之前在家中不要服用研究产品剂量

[0912] 每次就诊都携带所有先前分发的空的、部分使用或未使用的研究产品容器

[0913] 在研究期间不要开始节食或重量减轻计划

[0914] 在每次安排的就诊之前24小时避免剧烈运动和酒精。

[0915] 在研究就诊期间禁止吸烟(即在完成所有就诊程序之前不要吸烟)

[0916] 实施例5.1.4:研究产品

[0917] • 安慰剂

[0918] • EFB0026:500mg 盐酸二甲双胍片剂(非肠溶包衣的)

[0919] • EFB0027:具有pH6.5肠溶包衣的500mg 盐酸二甲双胍(肠溶包衣的)

[0920] 实施例5.1.5:研究方法

[0921] 在进入稳定期期间,将持续2周施用EFB0026500mg BID(1000mg/天),随后持续4周施用1000mg BID(2000mg/天)。在12周内将BID施用随机治疗。将在安排的时间点收集HbA1c、二甲双胍PK、空腹葡萄糖、胰岛素、GLP-1、PYY、脂质以及体重。效力评估将为HbA1c和体重,药代动力学评估将为血浆二甲双胍,并且药效动力学评估将为空腹血糖、胰岛素、GLP-1、PYY以及脂质。安全性将通过经由心电图和临床化学监控不良事件来评估。

[0922] 实施例5.1.6:统计考虑

[0923] 在统计分析计划中将选择和描述分析群体

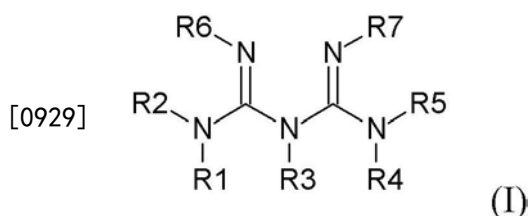
[0924] 研究端点包括HbA1c、二甲双胍PK、空腹葡萄糖、胰岛素、GLP-1、PYY、脂质以及体重

[0925] 将叙述地总结人口统计和基线特征

[0926] 虽然本文已示出并描述了本发明的某些实施方案,对本领域技术人员而言将显而易见的是,仅通过实例的方式提供此类实施方案。在不背离本发明的情况下,本领域技术人员将做出多种变化、修改以及取代。应理解,本文所述的本发明的实施方案的各种替代方案可用于实行本发明。意图在于,以下权利要求书定义本发明的范围并且因此可涵盖处于这些权利要求书范围内的方法和结构以及其等效物。

[0927] 综上所述,本发明提供了下述技术方案:

[0928] 1.一种包含具有结构式I的双胍或相关杂环化合物的组合物,



[0930] 其中：

[0931] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 以及 R_7 独立地选自：

[0932] H、OH；

[0933] O- R_x ，其中 R_x 是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯；

[0934] 任选取代的烷基；环烷基；烷基环烷基；杂环烷基；烷基杂环烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；

[0935] 任选取代的芳基；任选取代的烷基芳基；任选取代的杂芳基；任选取代的烷基杂芳基；以及

[0936] 或者 R_6 和 R_7 可以连接在一起形成一个键，从而一起形成包含它们所连接的氮原子的环；

[0937] 或者 R_1 和 R_2 可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环；

[0938] 或者 R_4 和 R_5 可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环：氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基。

[0939] 其中所述组合物适用于减小所述化合物的平均生物利用度、向受试者的肠的一个或多个区域释放治疗有效量的所述化合物或者其组合。

[0940] 2. 根据技术方案1所述的组合物，其中

[0941] R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 以及 R_7 独立地选自H、甲基、乙基、丙基或异丙基；以及

[0942] R_1 选自：

[0943] H；

[0944] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烷基；

[0945] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烯基；

[0946] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、 NH_2 、NH-烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链炔基；

[0947] C_3 至 C_7 环烷基、 C_2 至 C_6 杂环烷基，其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子；

[0948] C_4 至 C_{12} 烷基环烷基；

[0949] C_3 至 C_{11} 烷基杂环烷基，其中杂环包含选自O、S、或N的一个或两个杂原子并且其中N存在于杂环中，氮原子可以为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式；

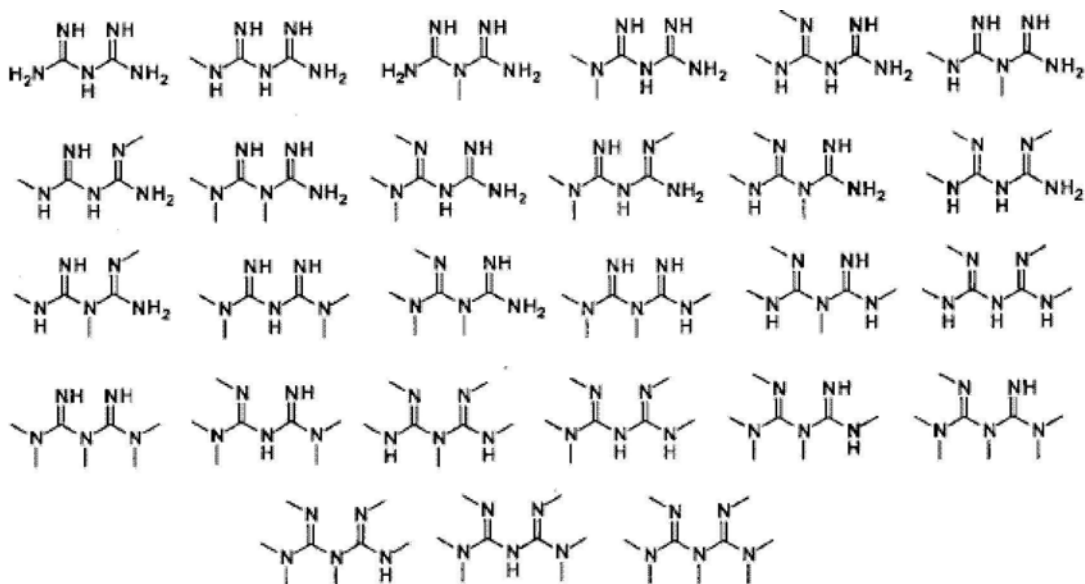
[0950] 苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基；

[0951] 烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基；

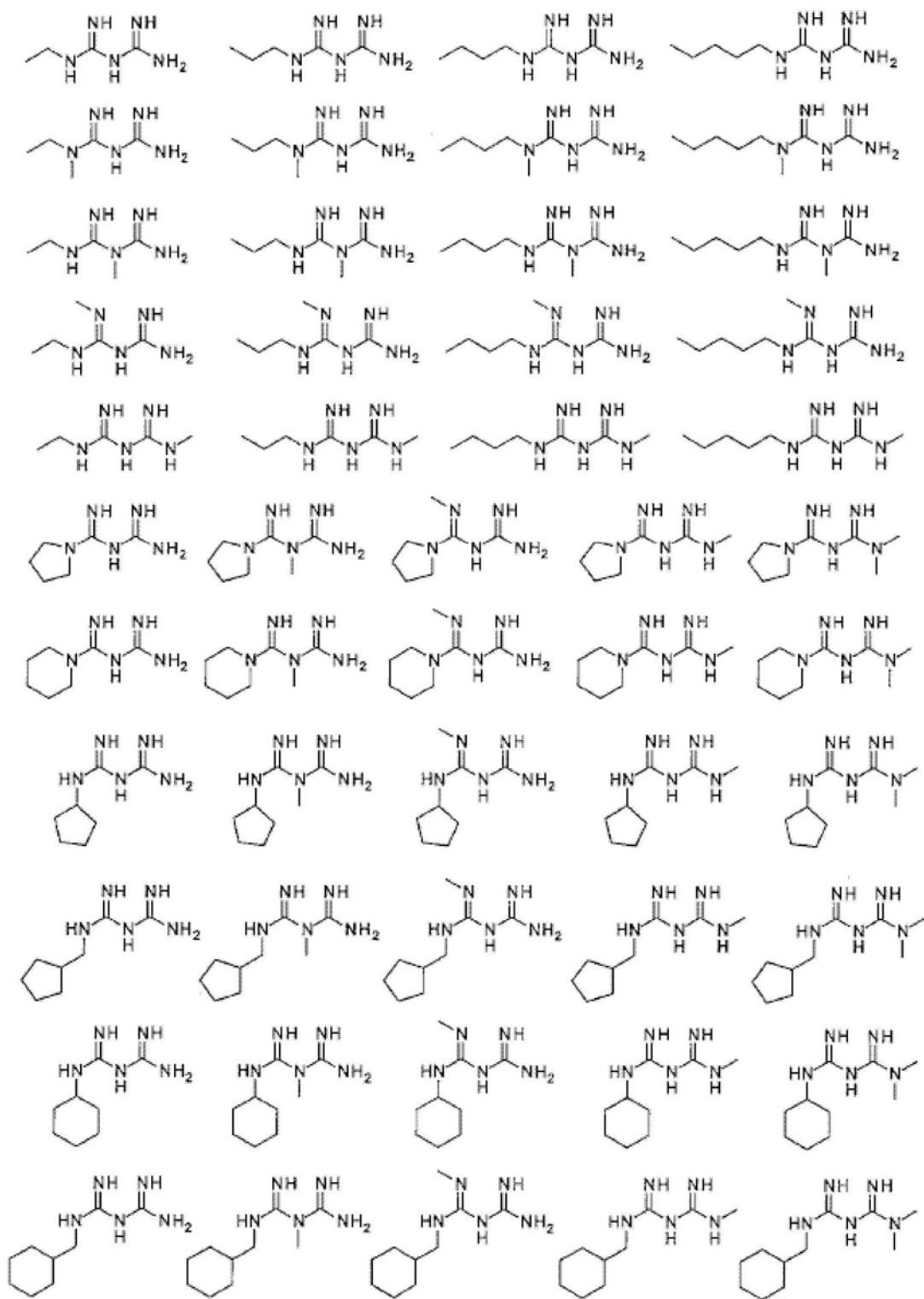
[0952] 吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基，所有这些都是任选取代的。

[0953] 3. 根据技术方案1所述的组合物，其中具有式I的所述化合物选自以下结构：

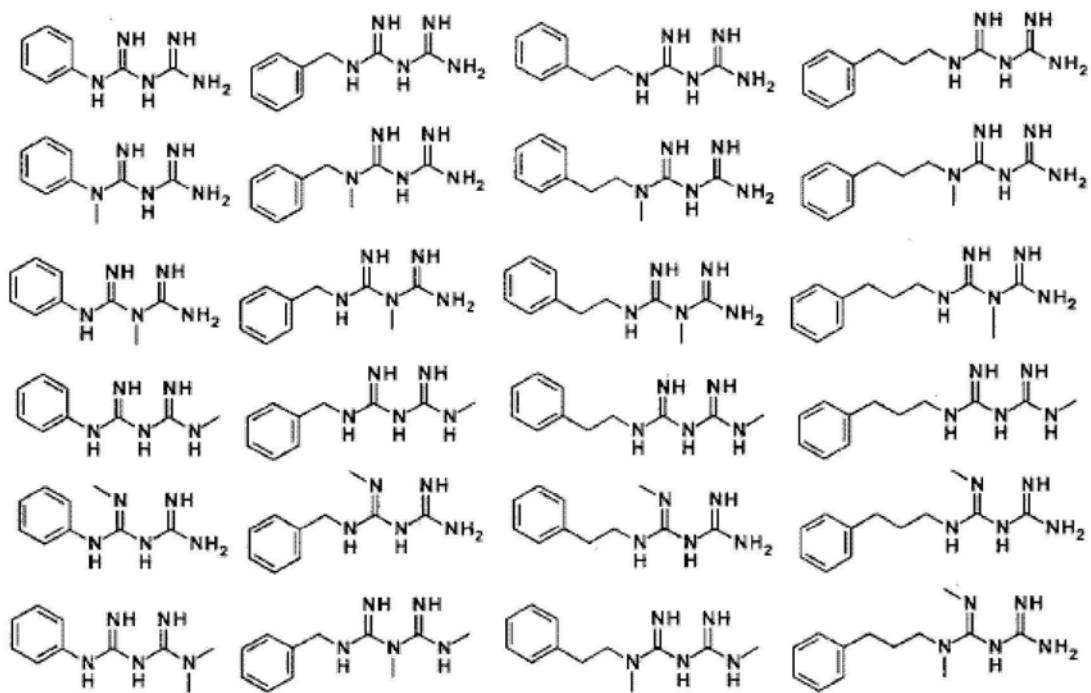
[0954]

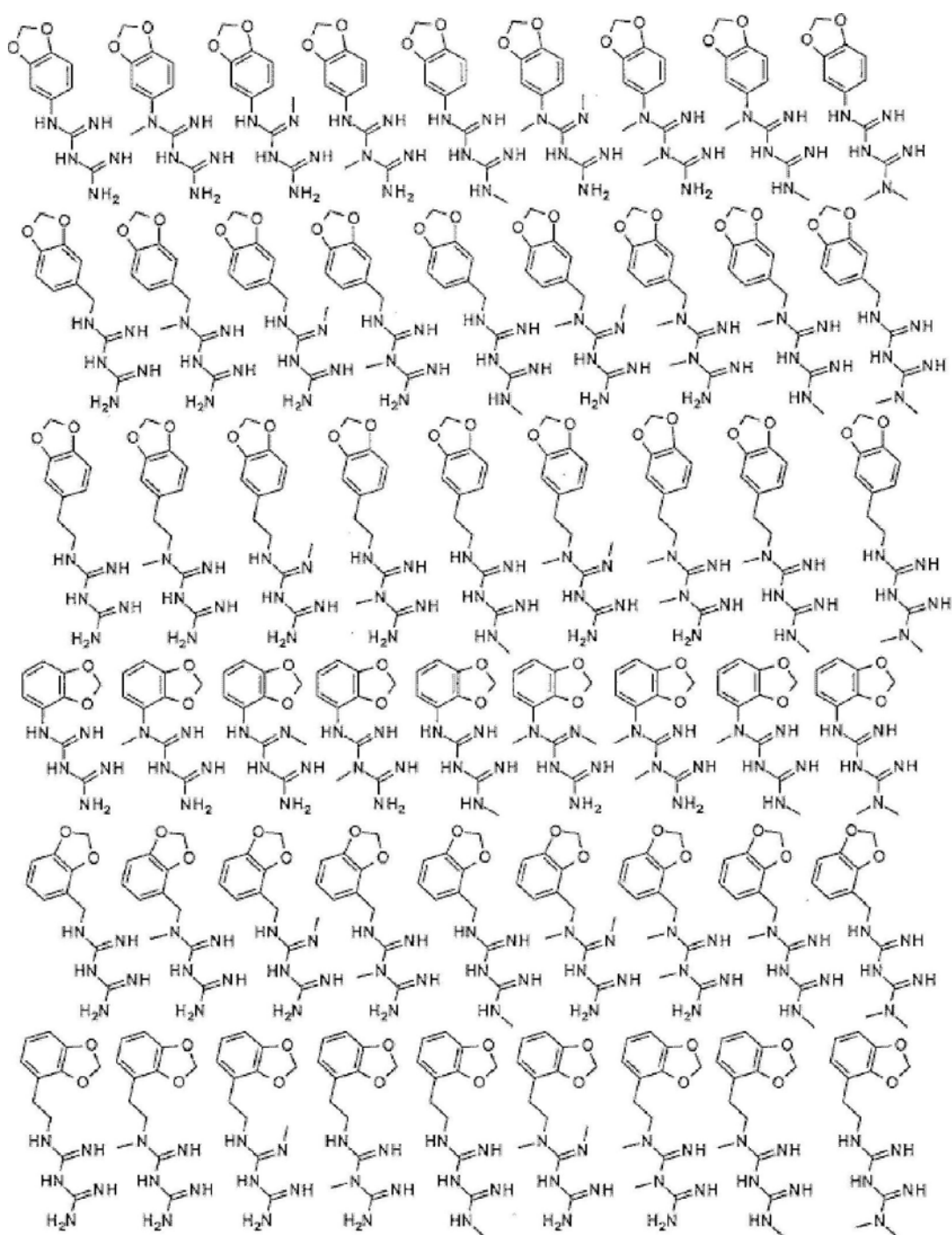


[0955]

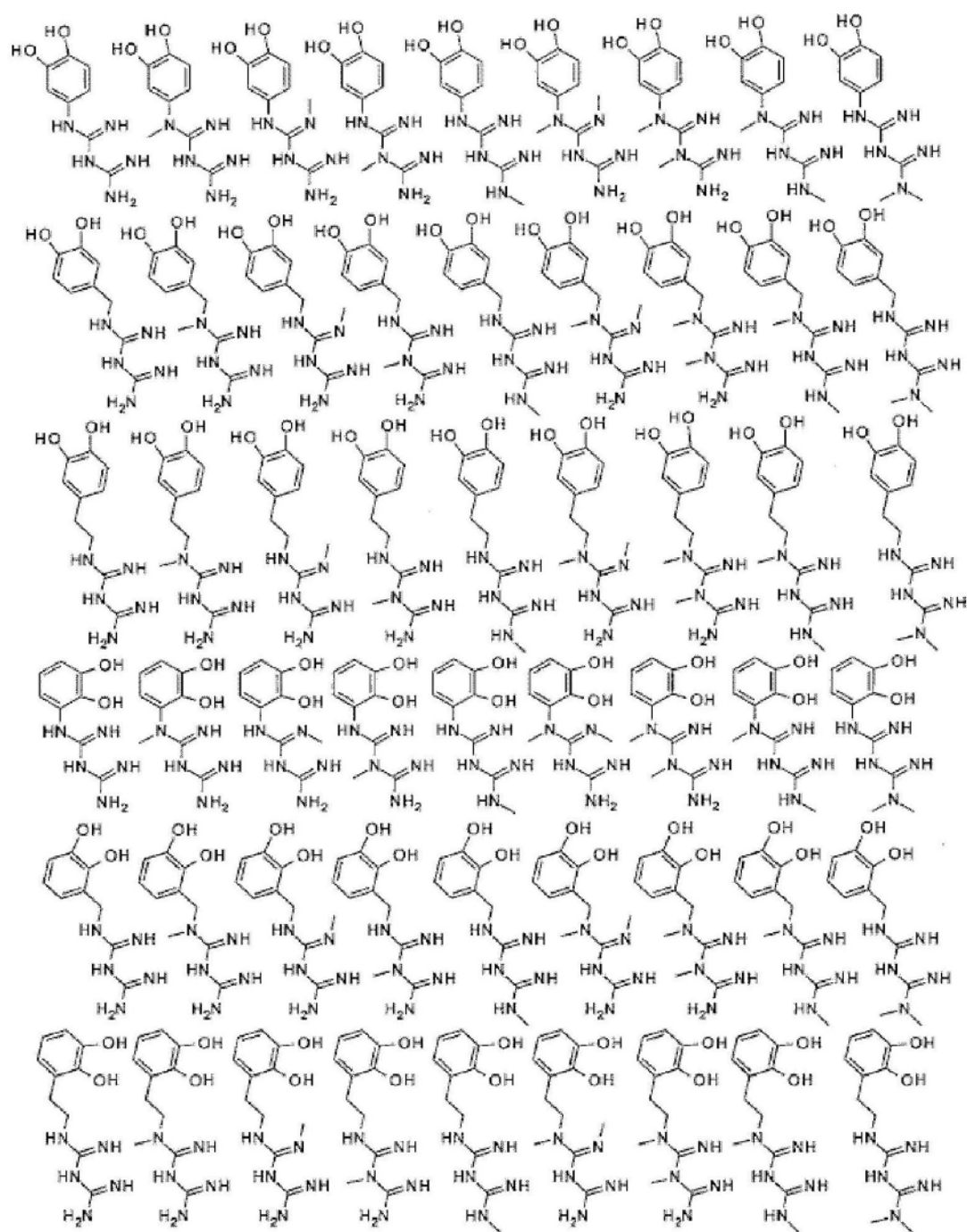


[0956]

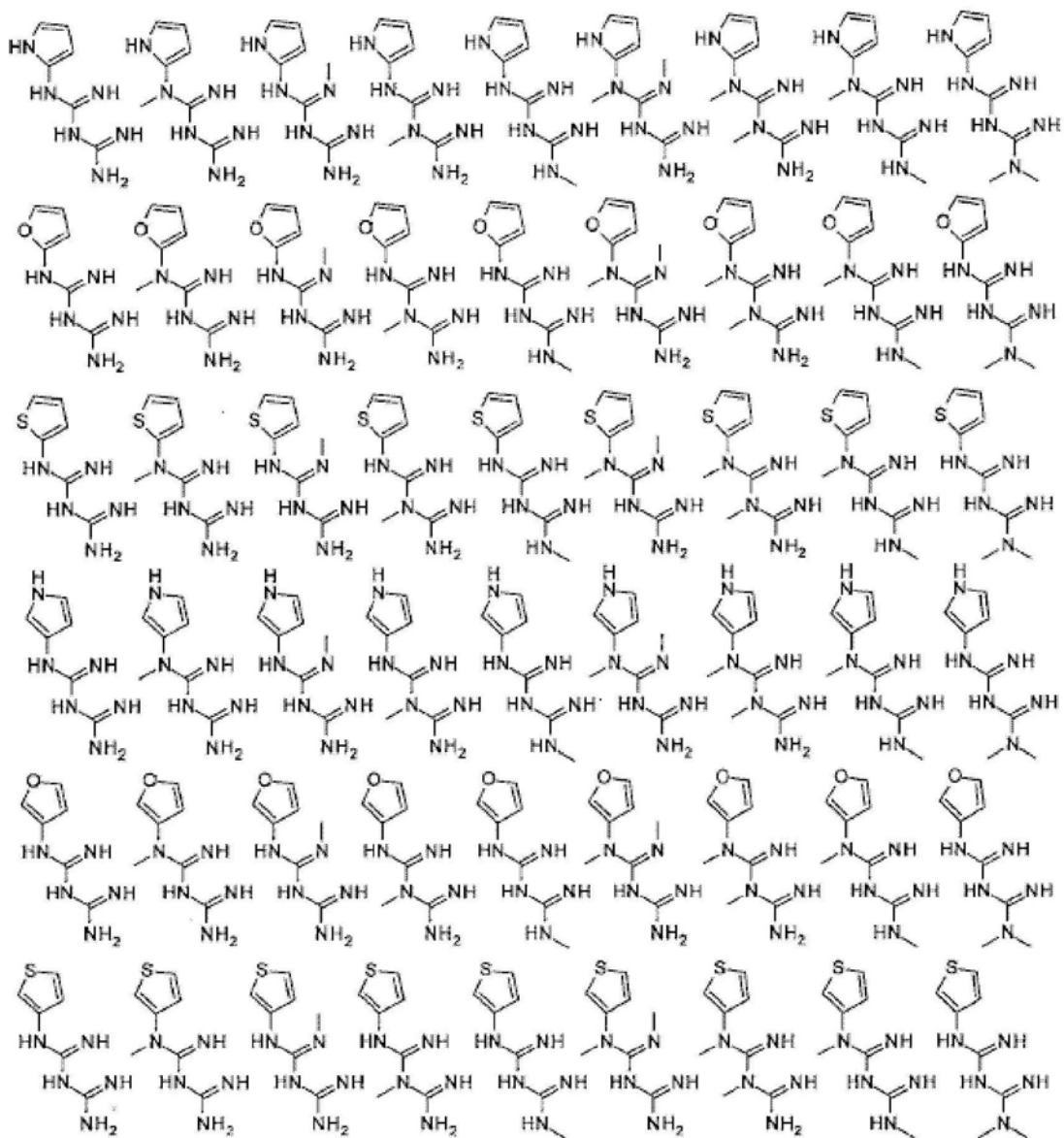




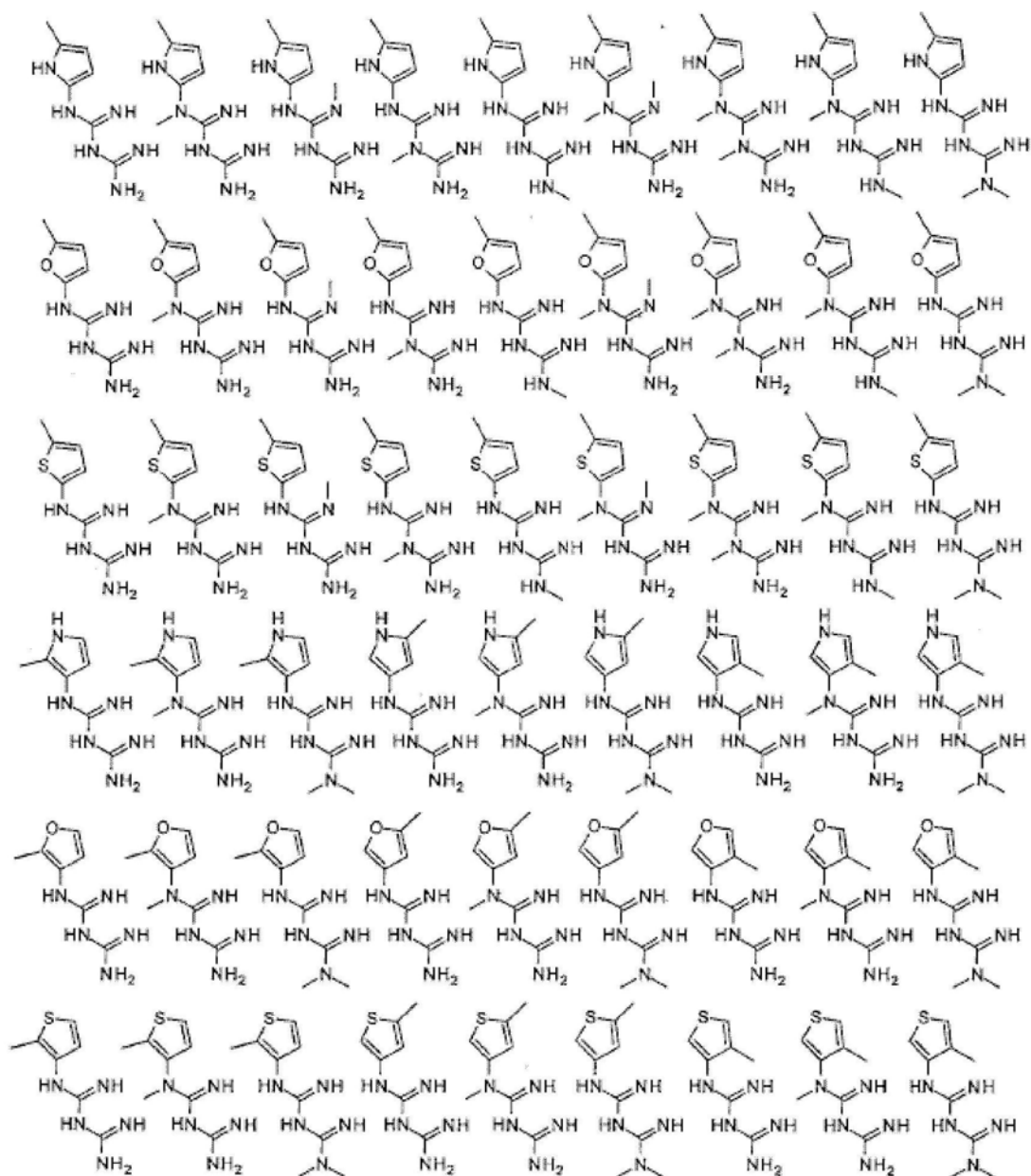
[0958]



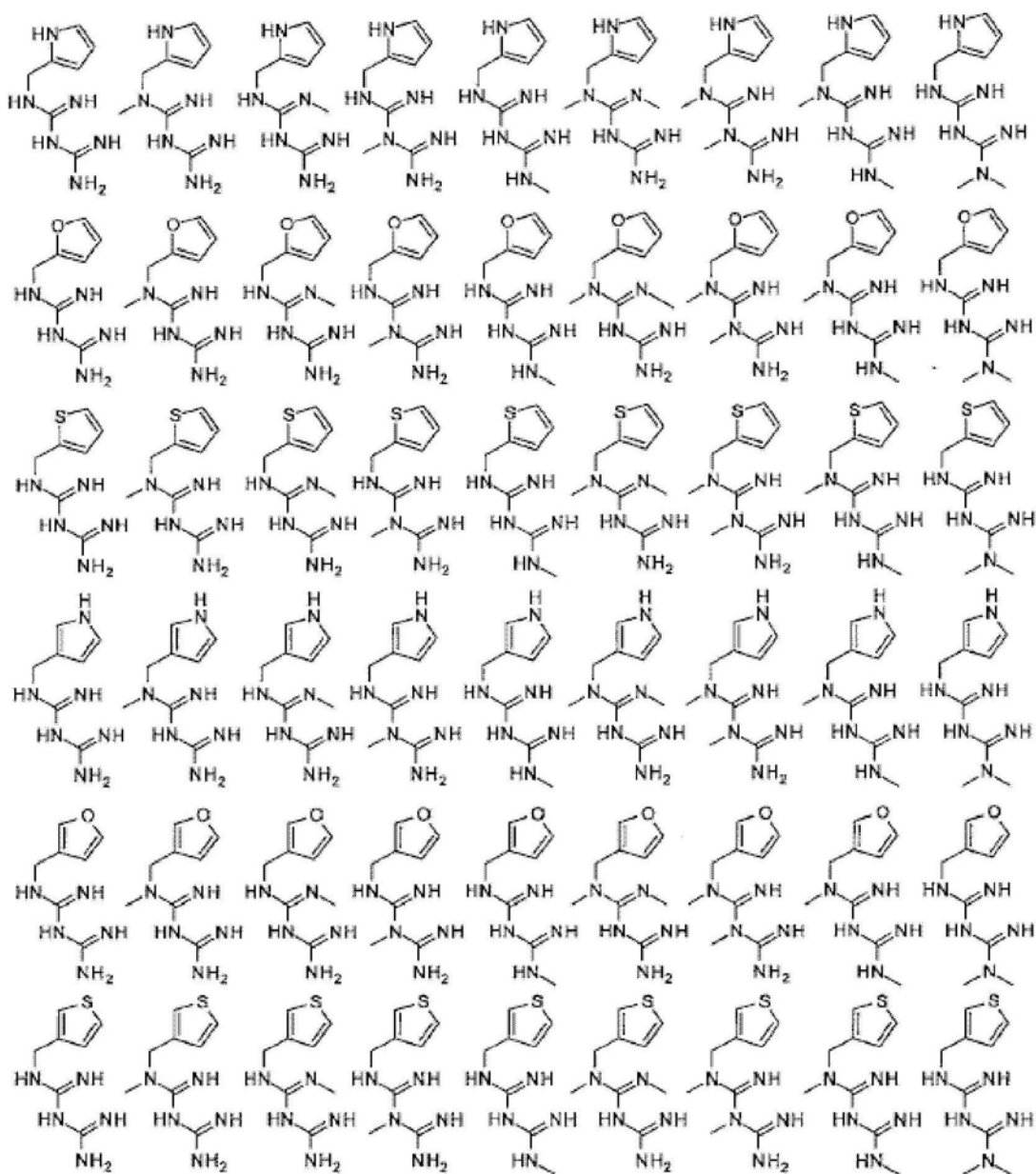
[0959]



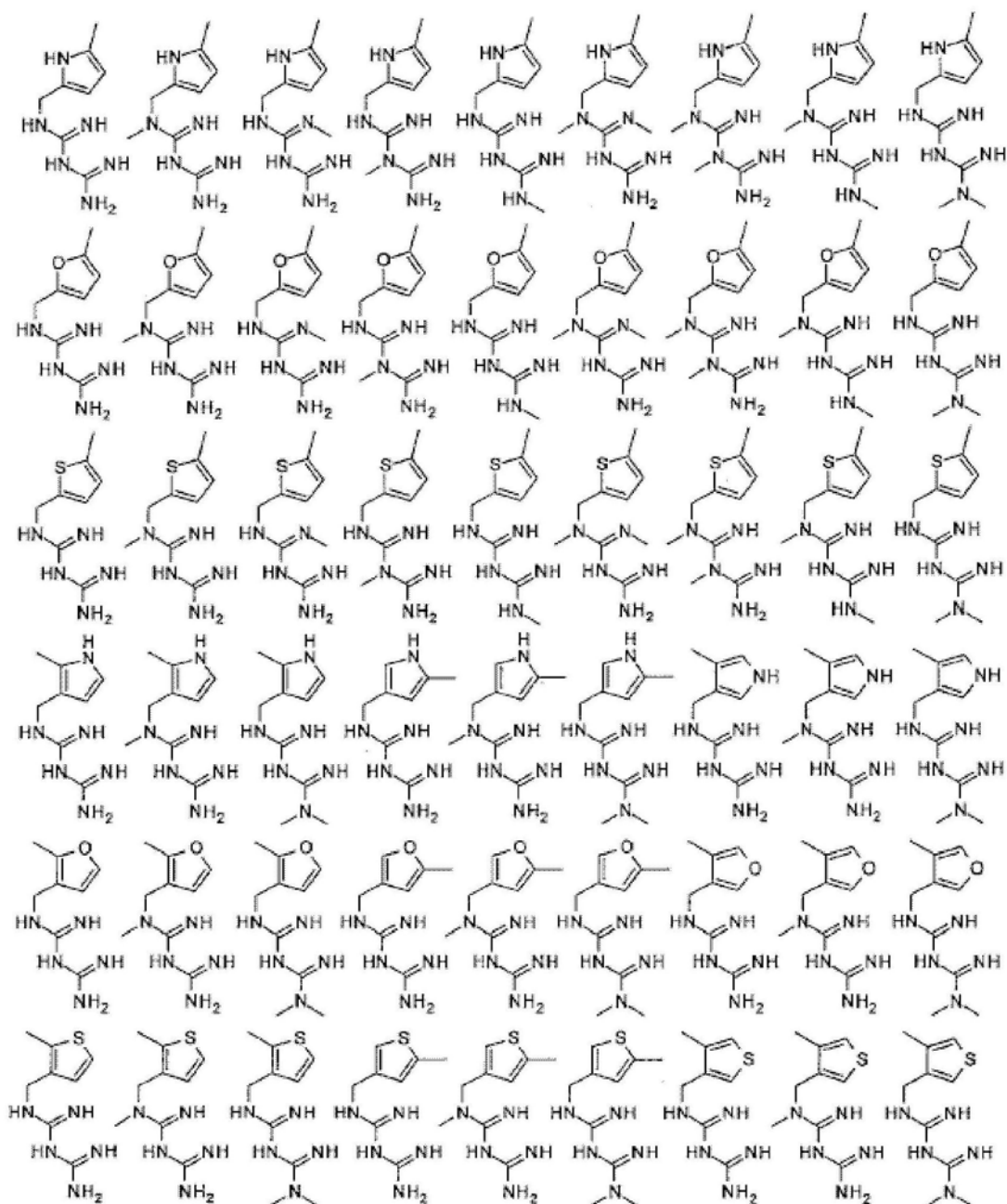
[0960]



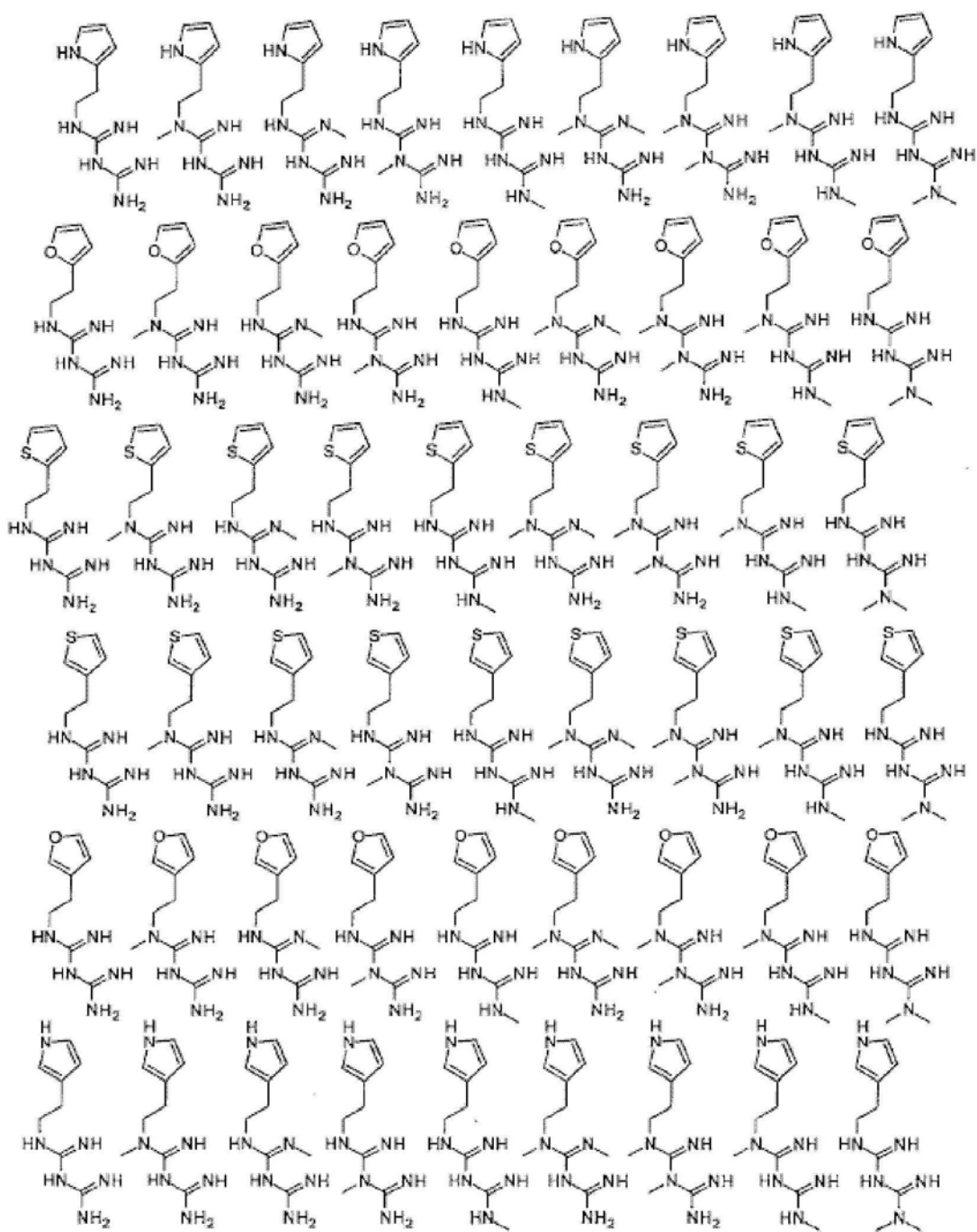
[0961]



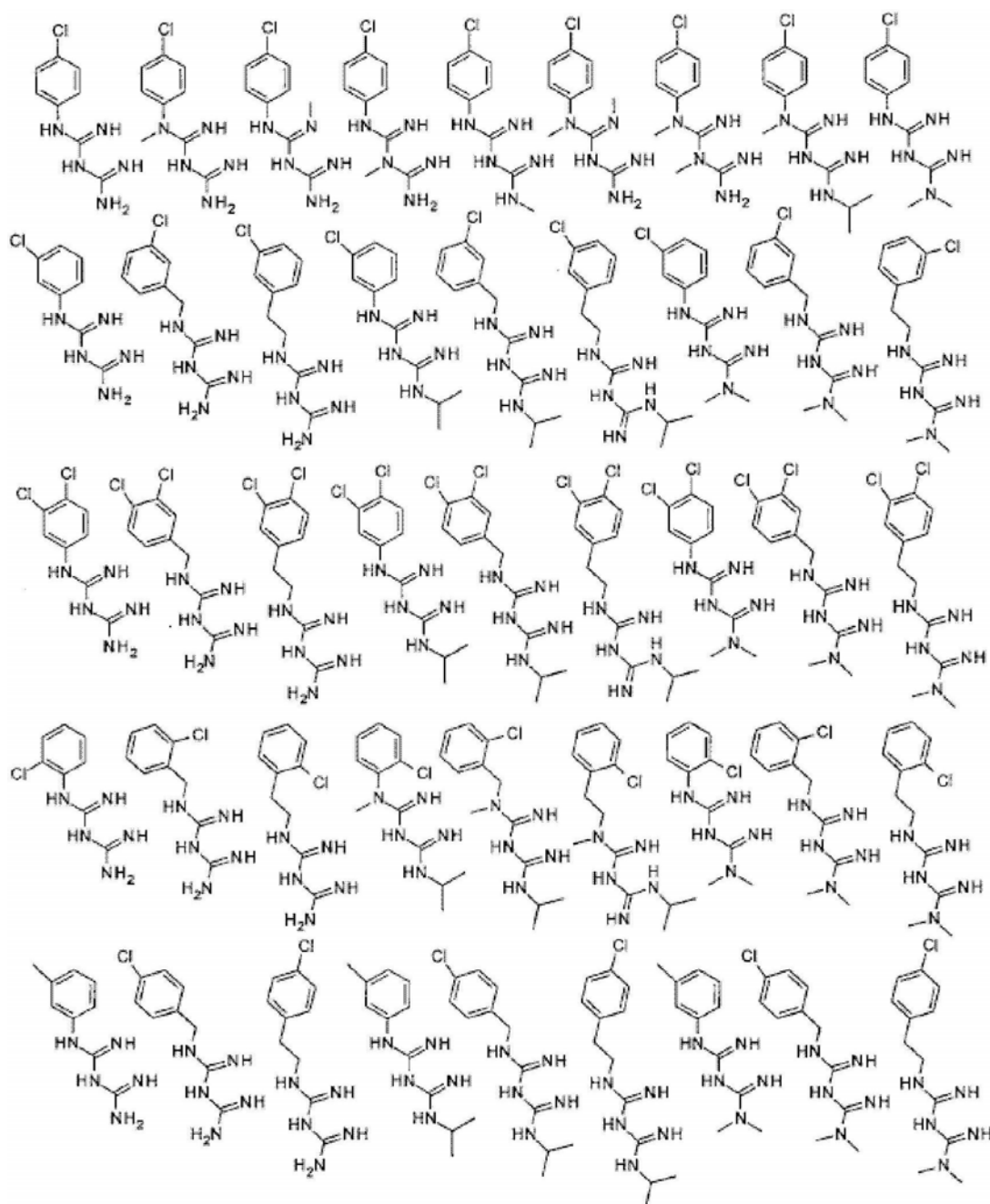
[0962]



[0963]



[0964]



[0970] H、OH;

[0971] O-R_x, 其中R_x是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯;

[0972] 任选取代的烷基; 环烷基; 烷基环烷基; 杂环烷基; 烷基杂环烷基; 任选取代的烯基; 任选取代的炔基;

[0973] 任选取代的芳基; 任选取代的烷基芳基; 任选取代的杂芳基; 任选取代的烷基杂芳基; 以及

[0974] 或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环;

[0975] 或者R₄和R₅可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环: 氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基;

[0976] 其中所述组合物适用于减小所述化合物的平均生物利用度、向受试者的肠的一个或多个区域释放治疗有效量的所述化合物或者其组合。

[0977] 5. 根据技术方案4所述的组合物, 其中:

[0978] R₂、R₃、R₄以及R₅独立地选自H、甲基、乙基、丙基或异丙基; 以及

[0979] R₁选自:

[0980] H;

[0981] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烷基;

[0982] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烯基;

[0983] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链炔基;

[0984] C₃至C₇环烷基、C₂至C₆杂环烷基, 其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子;

[0985] C₄至C₁₂烷基环烷基;

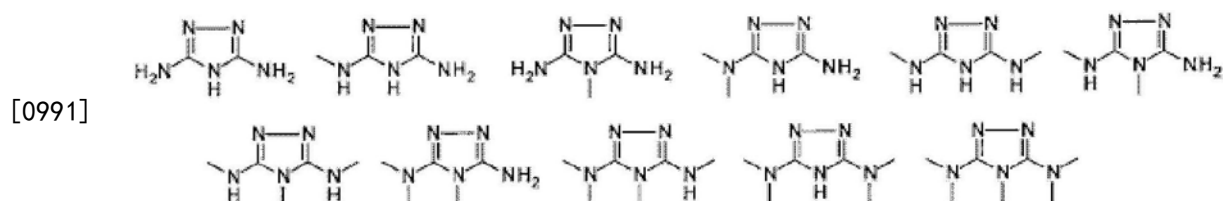
[0986] C₃至C₁₁烷基杂环烷基, 其中杂环包含选自O、S、或N的一个或两个杂原子并且其中N存在于杂环中, 氮原子可以为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式;

[0987] 苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基;

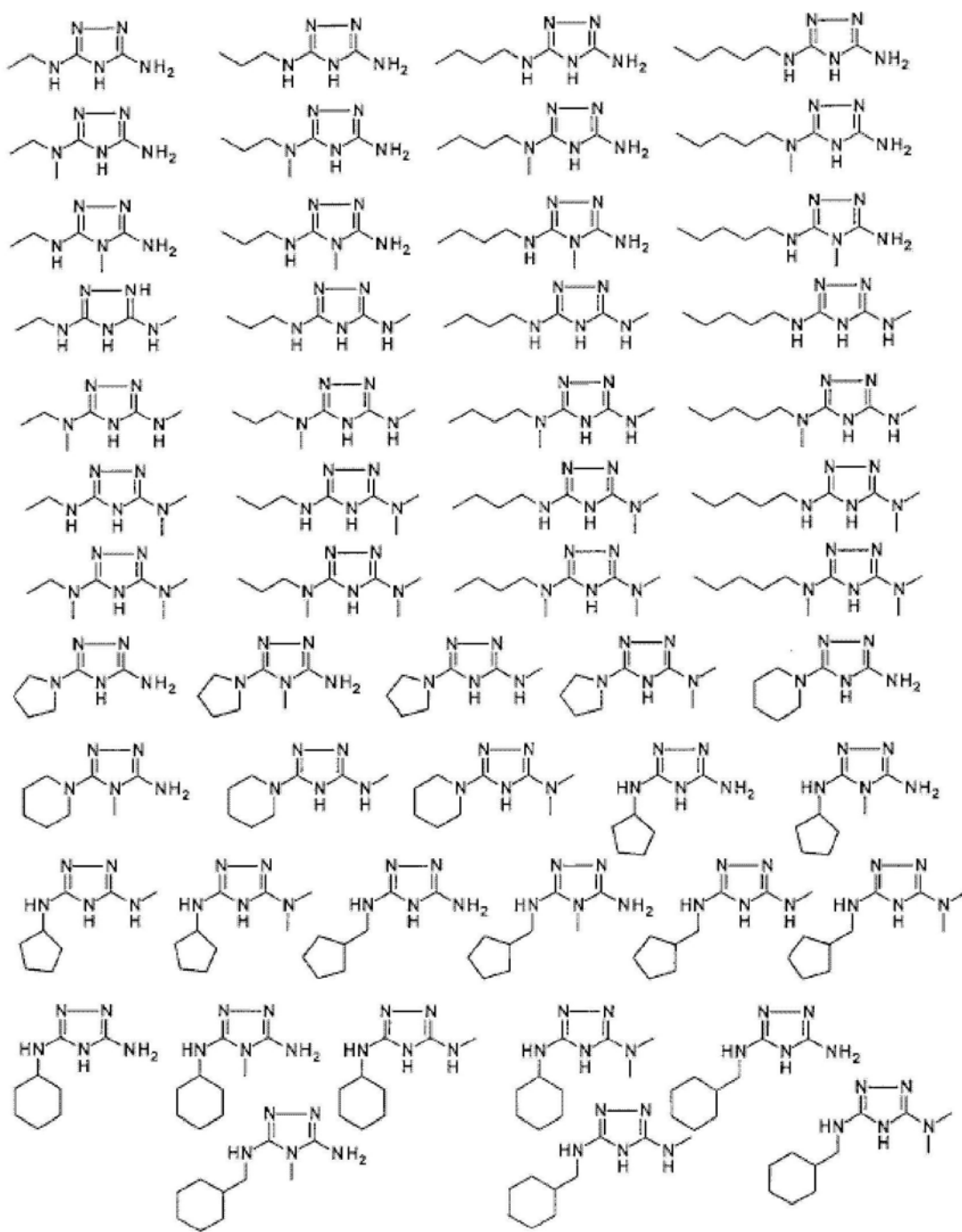
[0988] 烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基;

[0989] 吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基, 所有这些都是任选取代的。

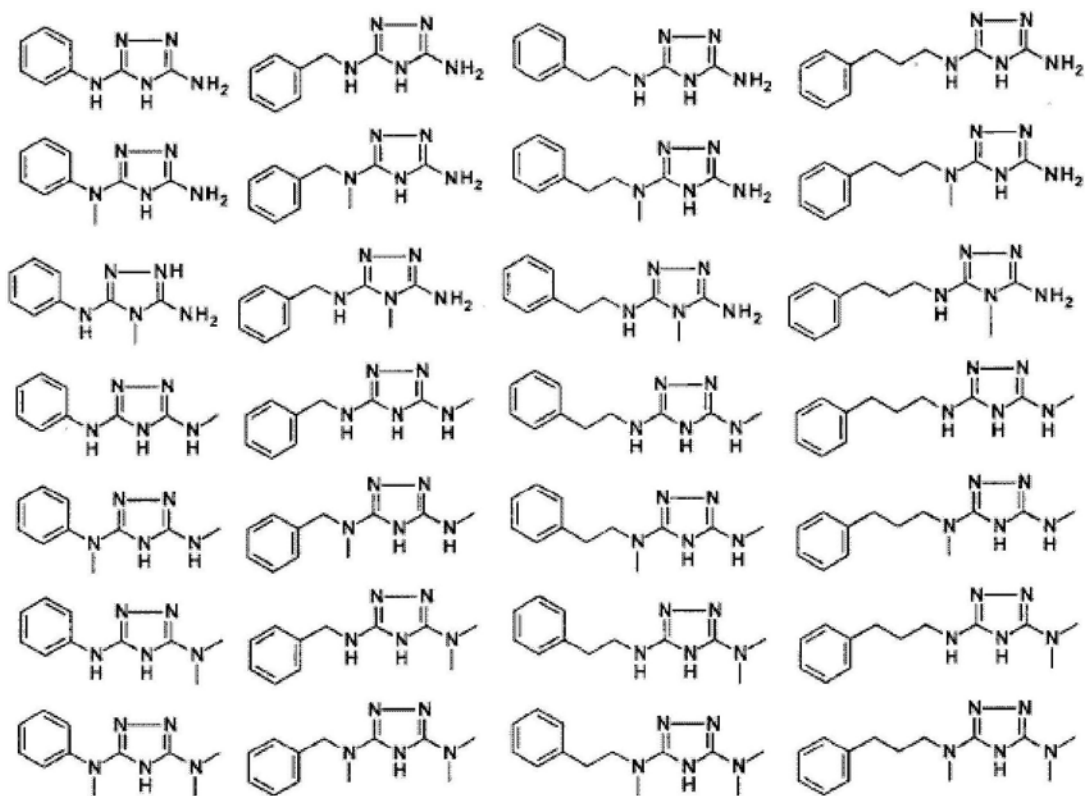
[0990] 6. 根据技术方案4所述的组合物, 其中具有式IA的所述化合物选自以下结构:



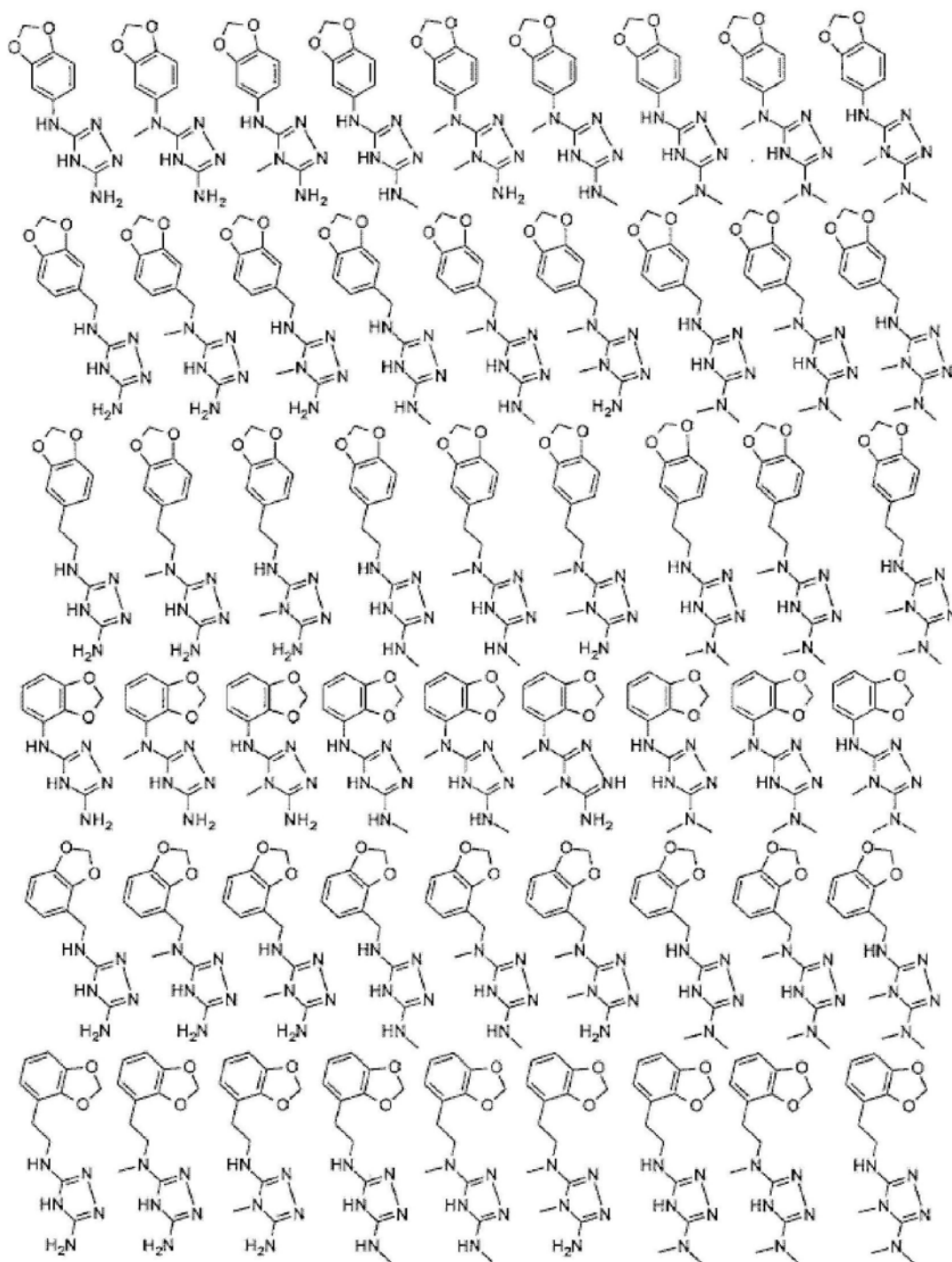
[0992]



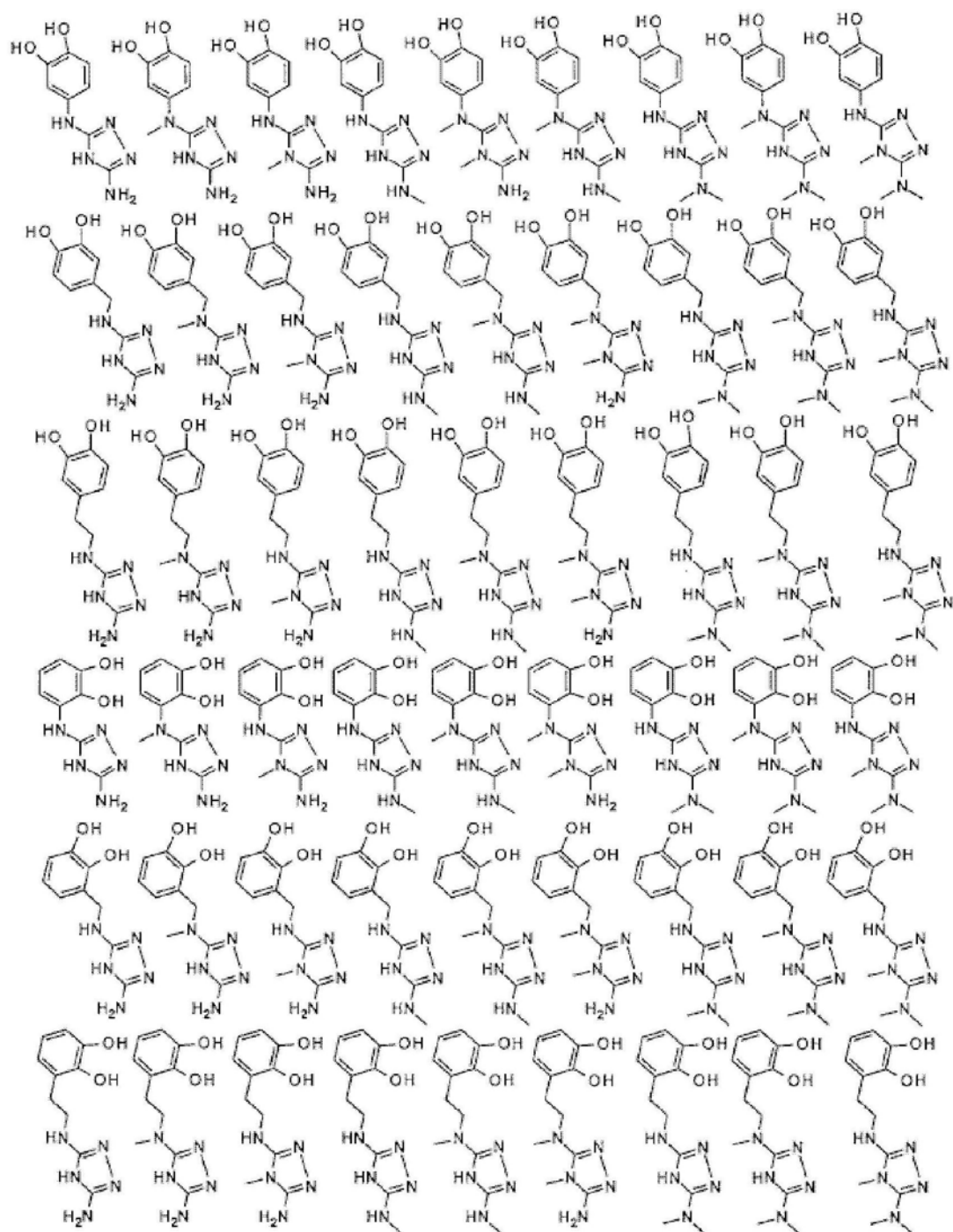
[0993]



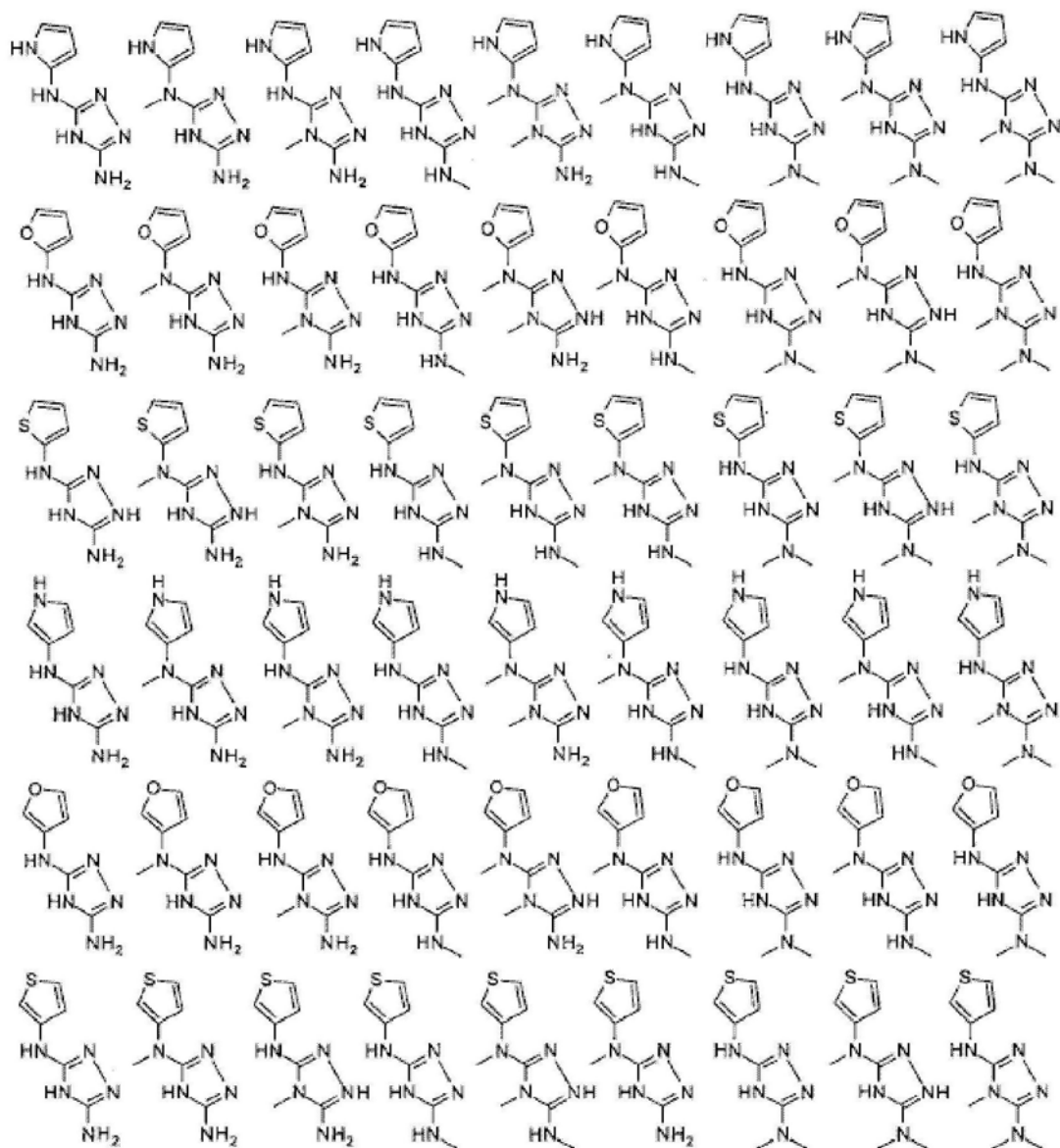
[0994]



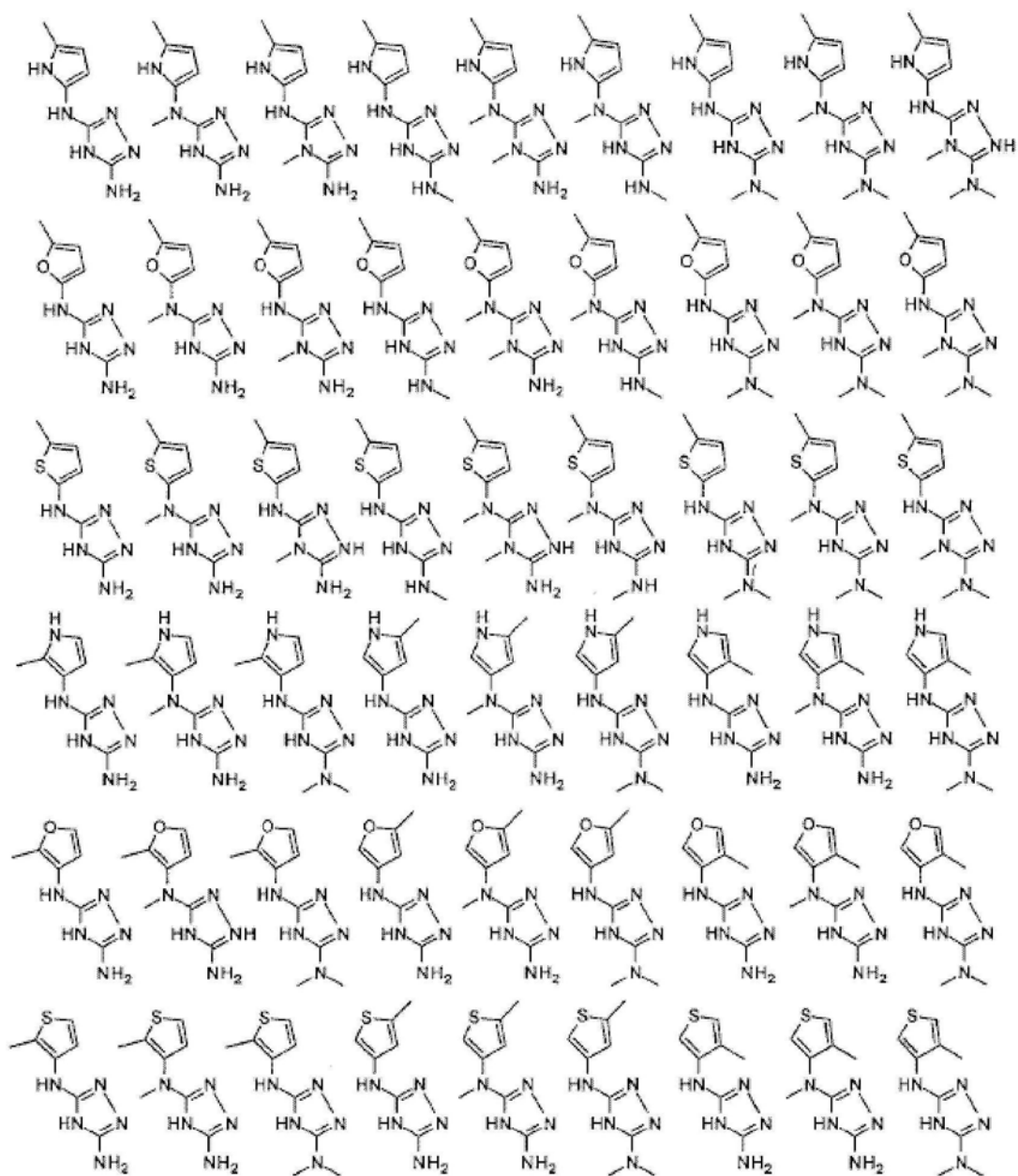
[0995]



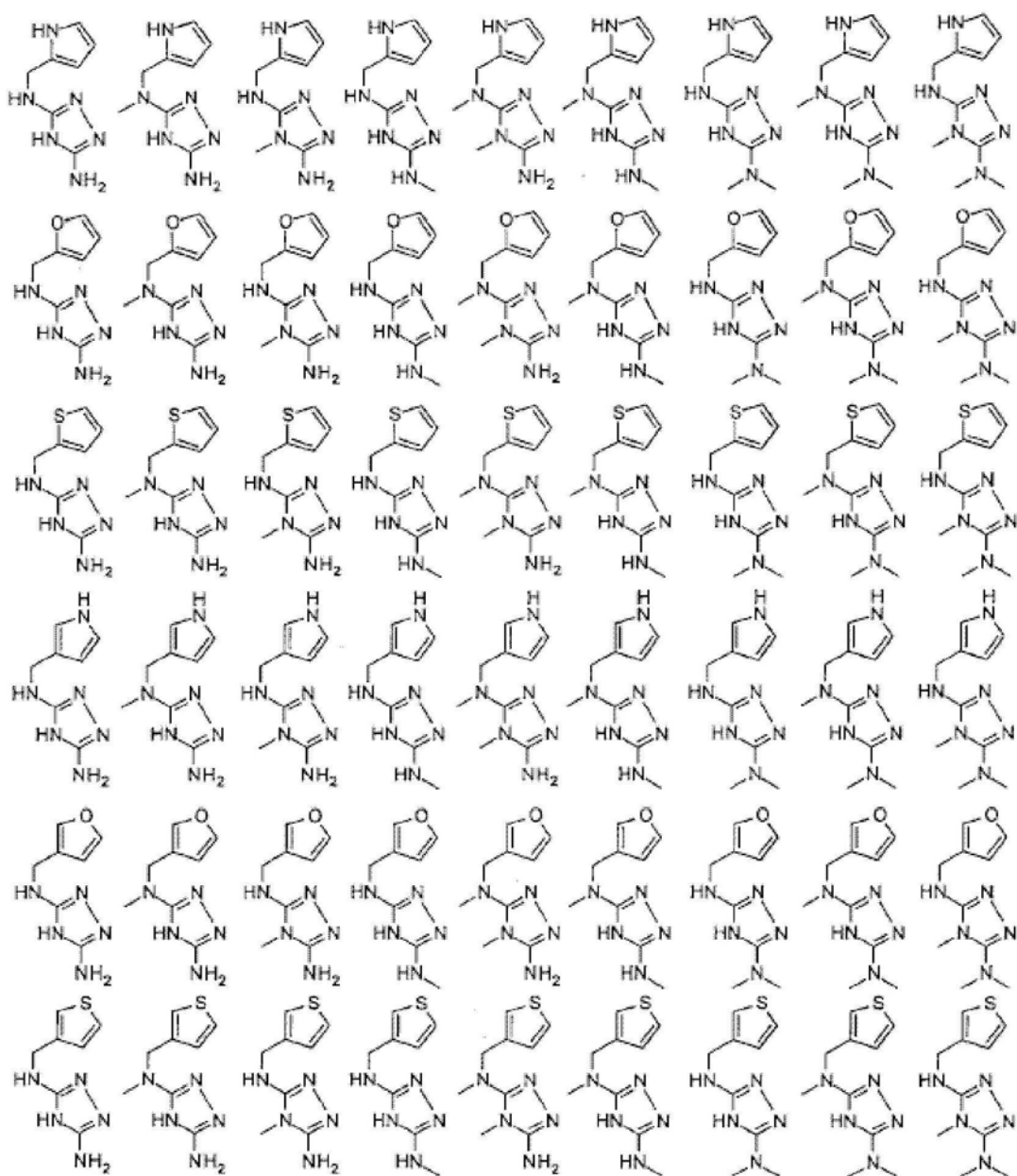
[0996]



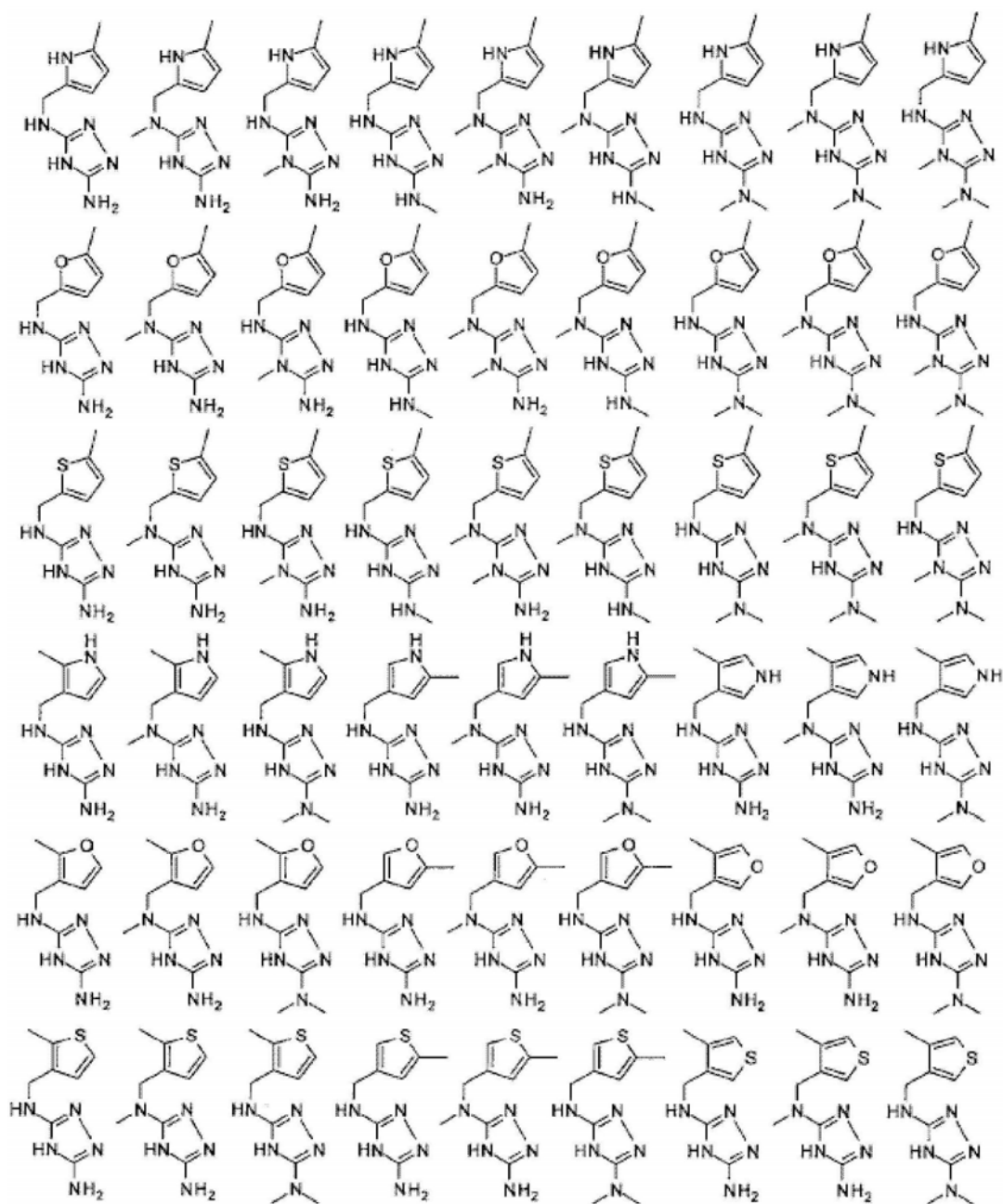
[0997]



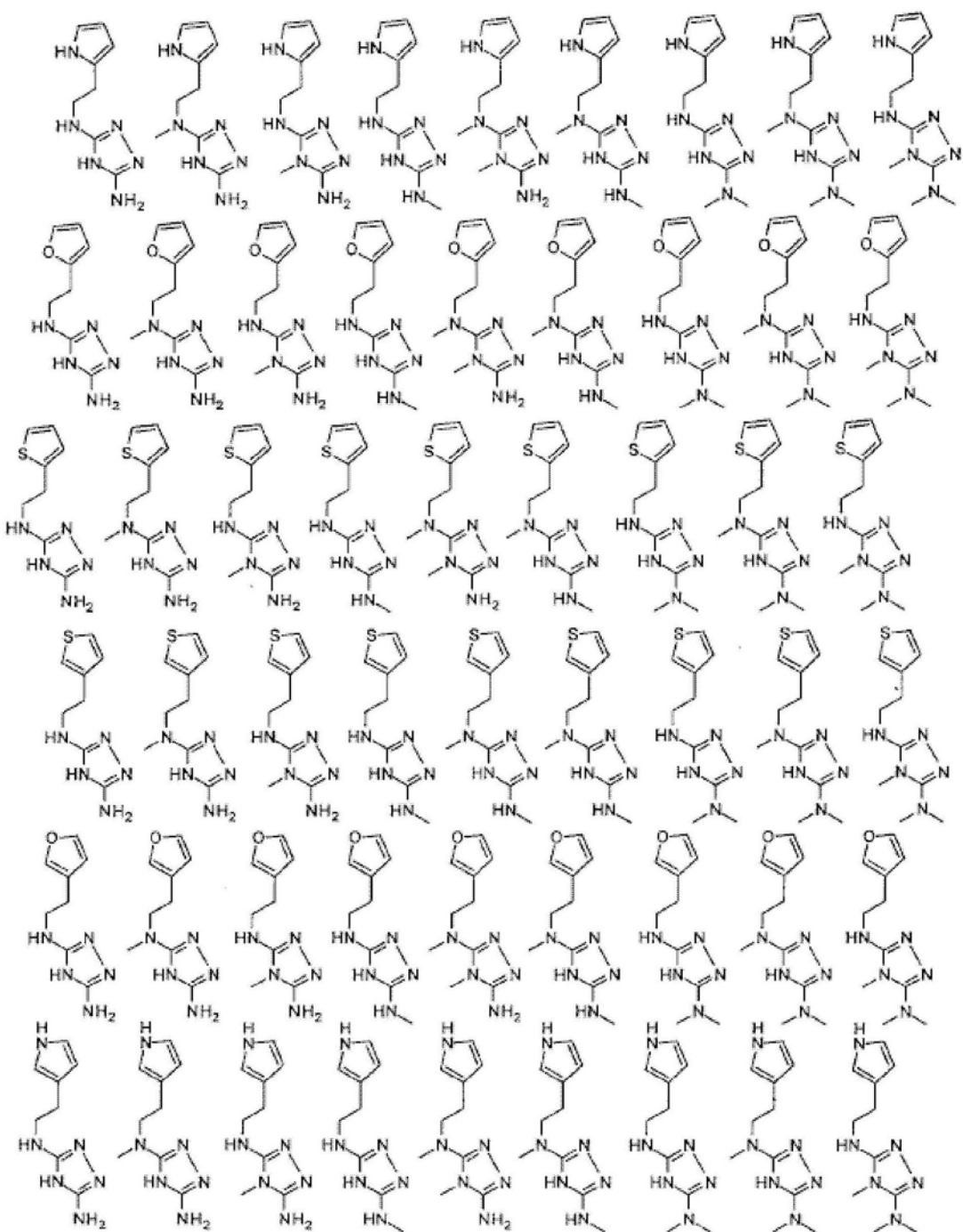
[0998]



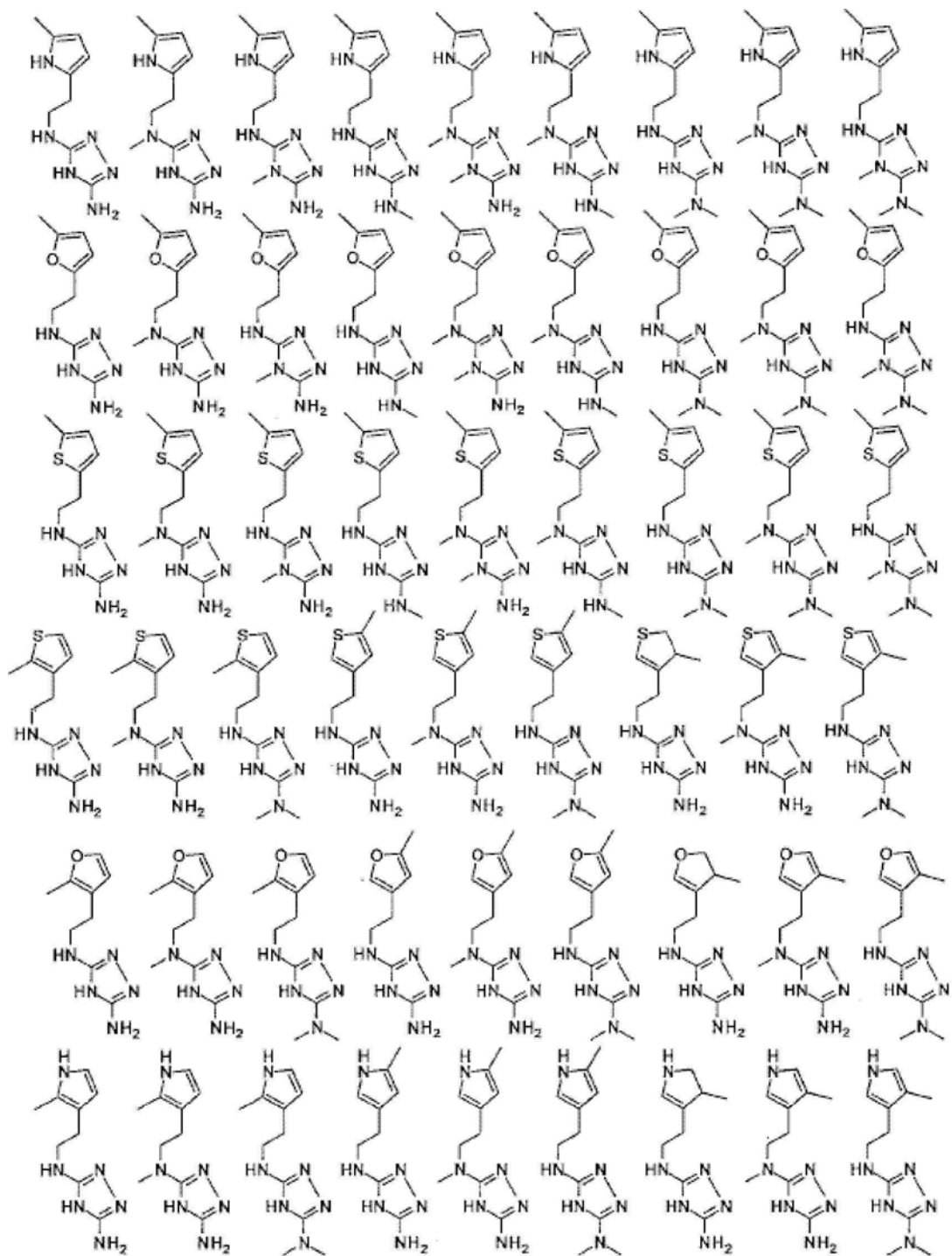
[0999]



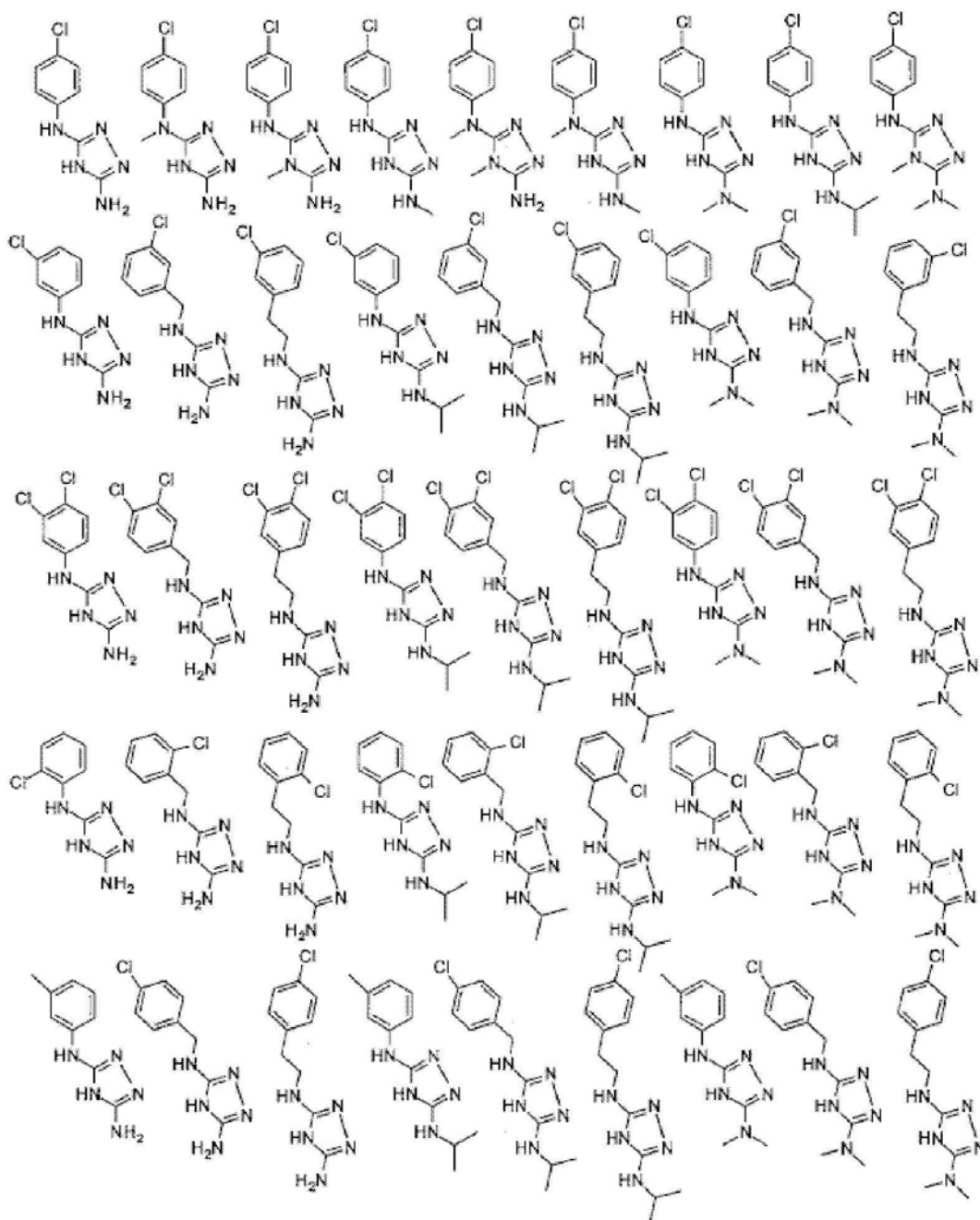
[1000]



[1001]

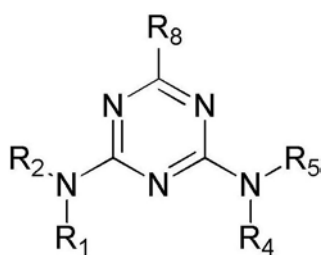


[1002]



[1003] 7. 一种包含具有结构式II的双胍或相关杂环化合物的组合物，

[1004]



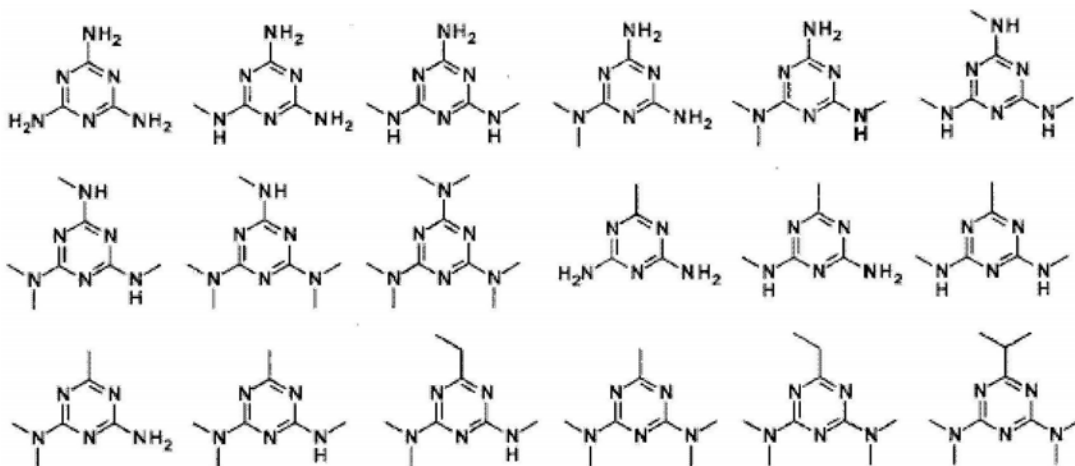
II

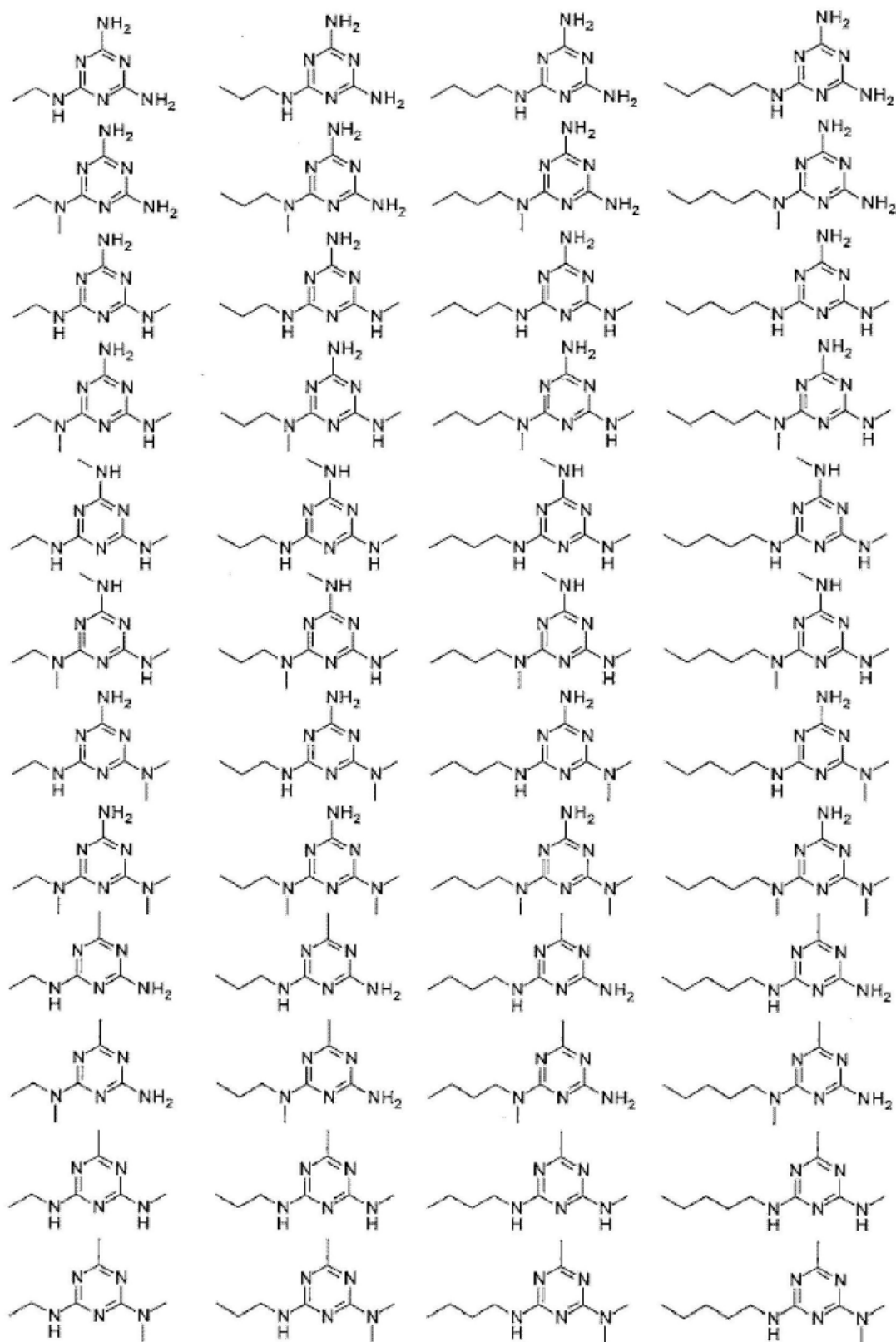
[1005] 其中：

[1006] R₁、R₂、R₄、以及R₅独立地选自：

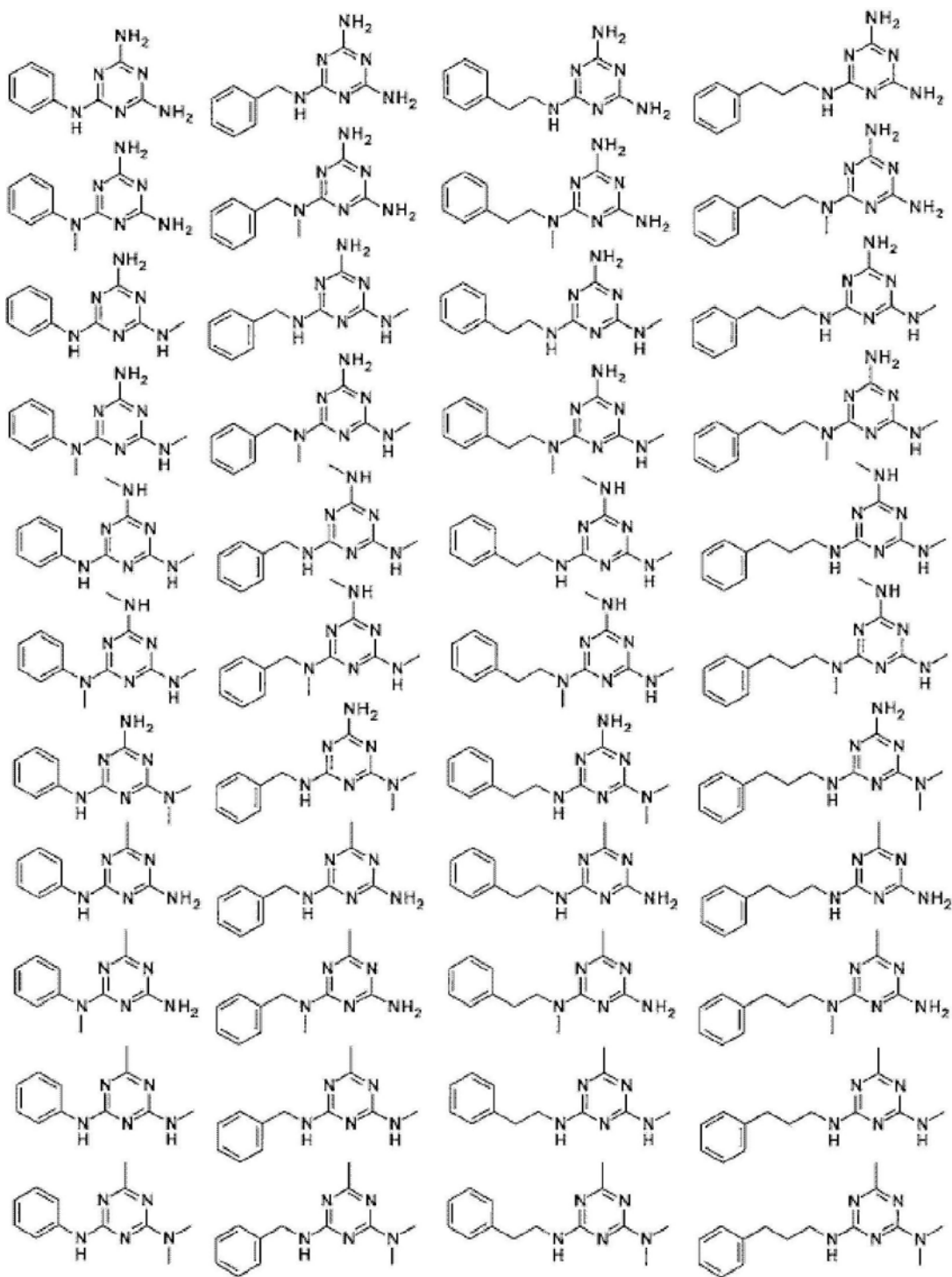
- [1007] H、OH；
- [1008] O-R_x，其中R_x是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯；
- [1009] 任选取代的烷基；环烷基；烷基环烷基；杂环烷基；烷基杂环烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；
- [1010] 任选取代的芳基；任选取代的烷基芳基；任选取代的杂芳基；任选取代的烷基杂芳基；以及
- [1011] 或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环；
- [1012] 或者R₄和R₅可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环：氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基；
- [1013] R₈选自：
- [1014] H；任选取代的炔基；环烷基；烷基环烷基；杂环烷基；烷基杂环烷基；任选取代的芳基；任选取代烷基芳基（例如，烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基）；任选取代的杂芳基；任选取代的烷基杂芳基；以及-NR_aR_b
- [1015] 其中R_a和R_b独立地选自：
- [1016] H；任选取代的烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；环烷基；烷基环烷基；杂环烷基；烷基杂环烷基；任选取代的芳基、任选取代的烷基芳基、任选取代的杂芳基、以及任选取代的烷基杂芳基；
- [1017] 其中所述组合物适用于减小所述化合物的平均生物利用度、向受试者的肠的一个或多个区域释放治疗有效量的所述化合物或者其组合。
- [1018] 8. 根据技术方案7所述的组合物，其中：
- [1019] R₂、R₃以及R₄独立地选自H、甲基、乙基、丙基或异丙基；
- [1020] R₅选自H、CH₃、低级烷基、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、NH-烷基、N(烷基)₂；以及
- [1021] R₁选自：
- [1022] H；
- [1023] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烷基；
- [1024] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烯基；
- [1025] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链炔基；
- [1026] C₃至C₇环烷基、C₂至C₆杂环烷基，其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子；
- [1027] C₄至C₁₂烷基环烷基；
- [1028] C₃至C₁₁烷基杂环烷基，其中杂环包含选自O、S、或N的一个或两个杂原子并且其中N存在于杂环中，氮原子可以为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式；
- [1029] 苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基；
- [1030] 烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基；
- [1031] 吡啶基、咪唑基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基，所有这些都是任选取代的。
- [1032] 9. 根据技术方案7所述的组合物，其中具有式II的所述化合物选自以下结构：

[1033]

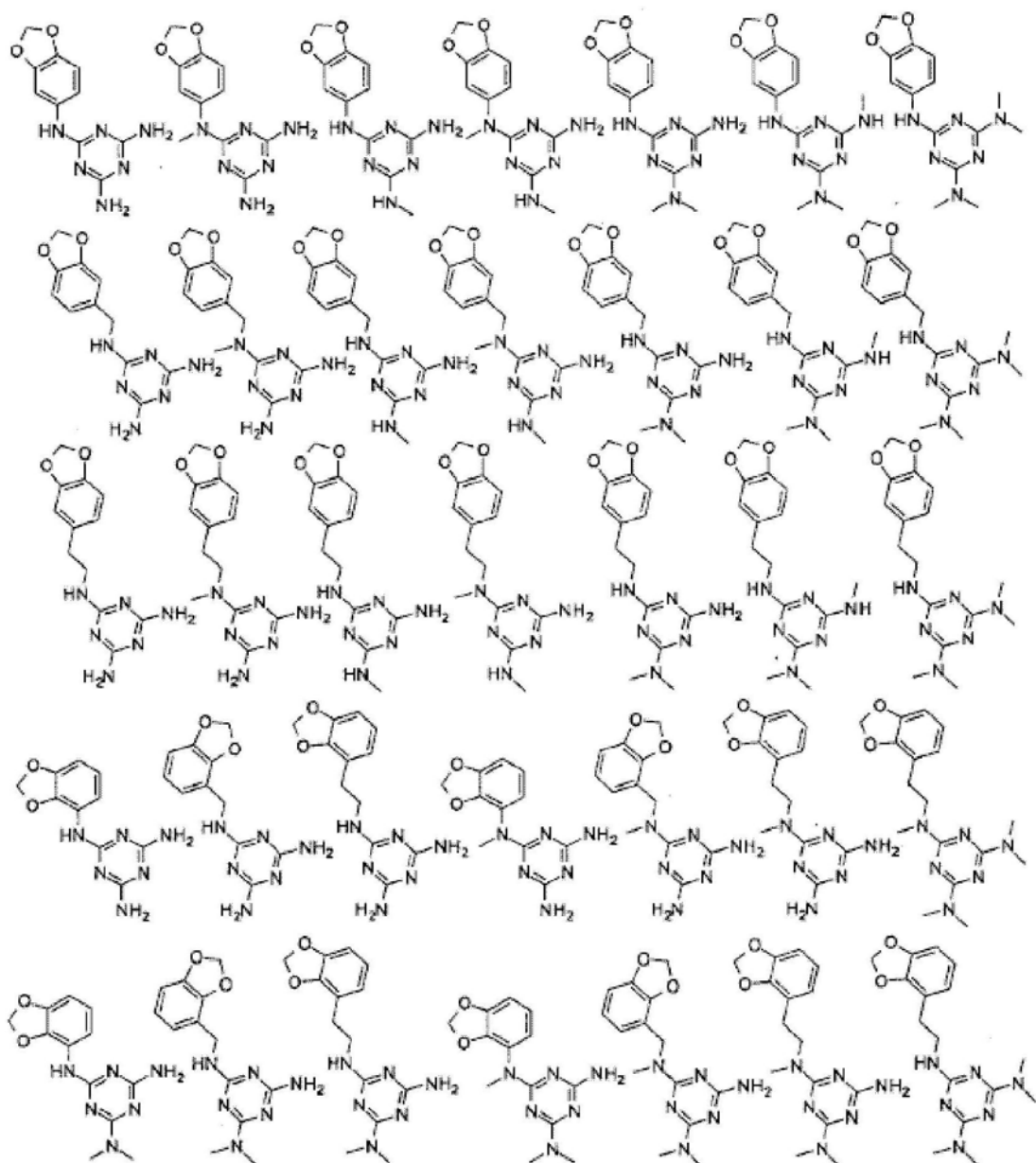




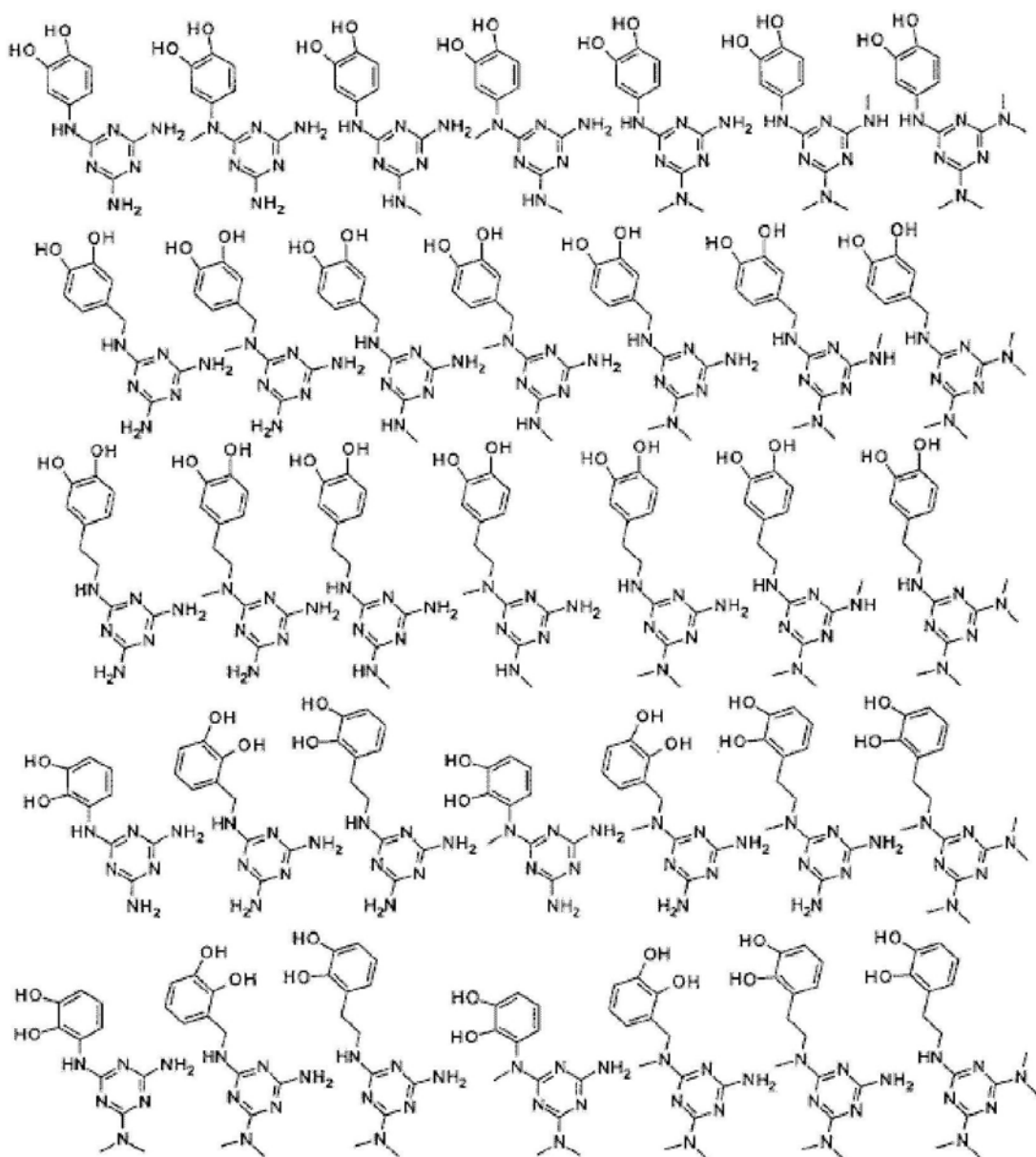
[1035]



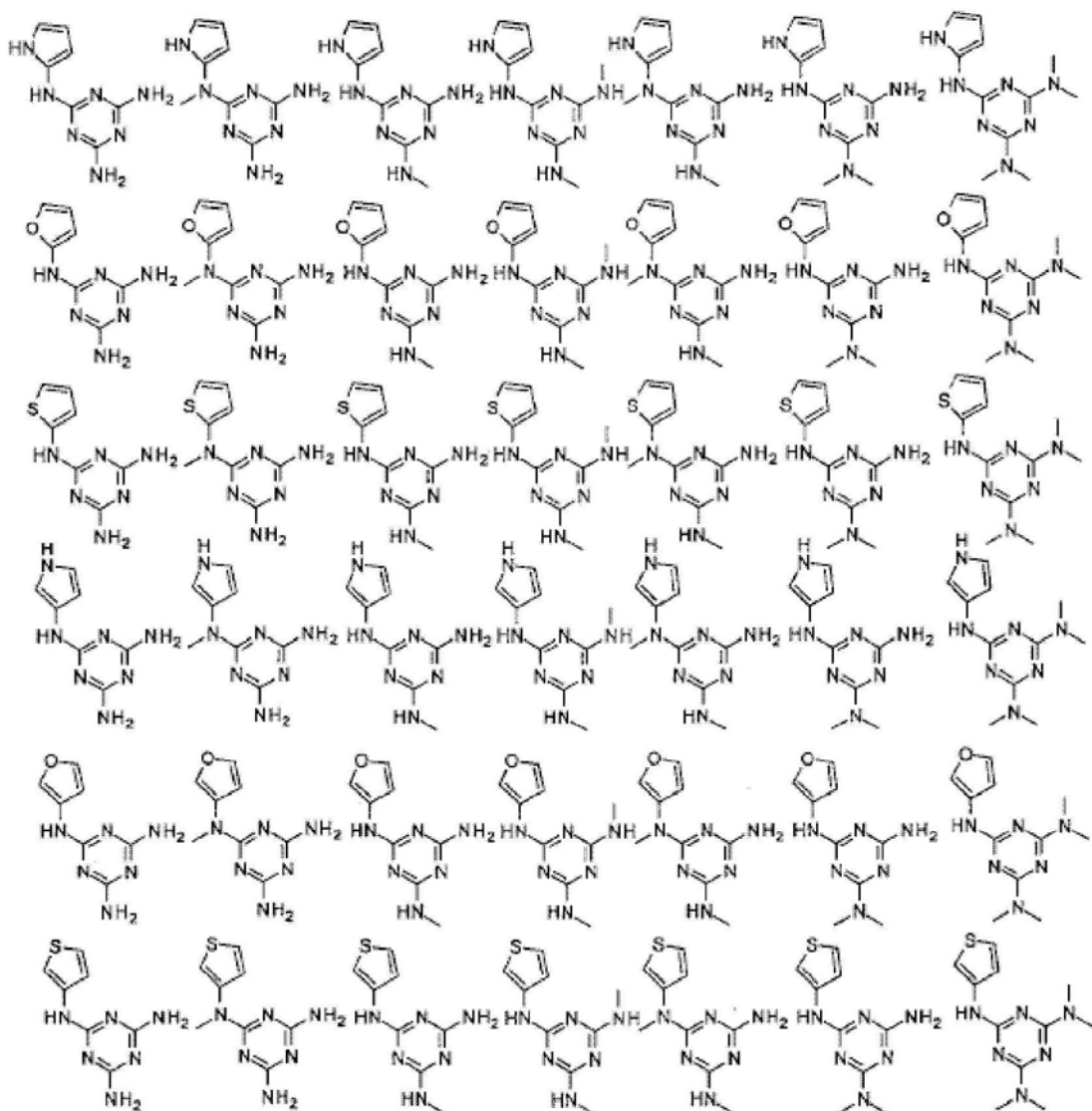
[1036]



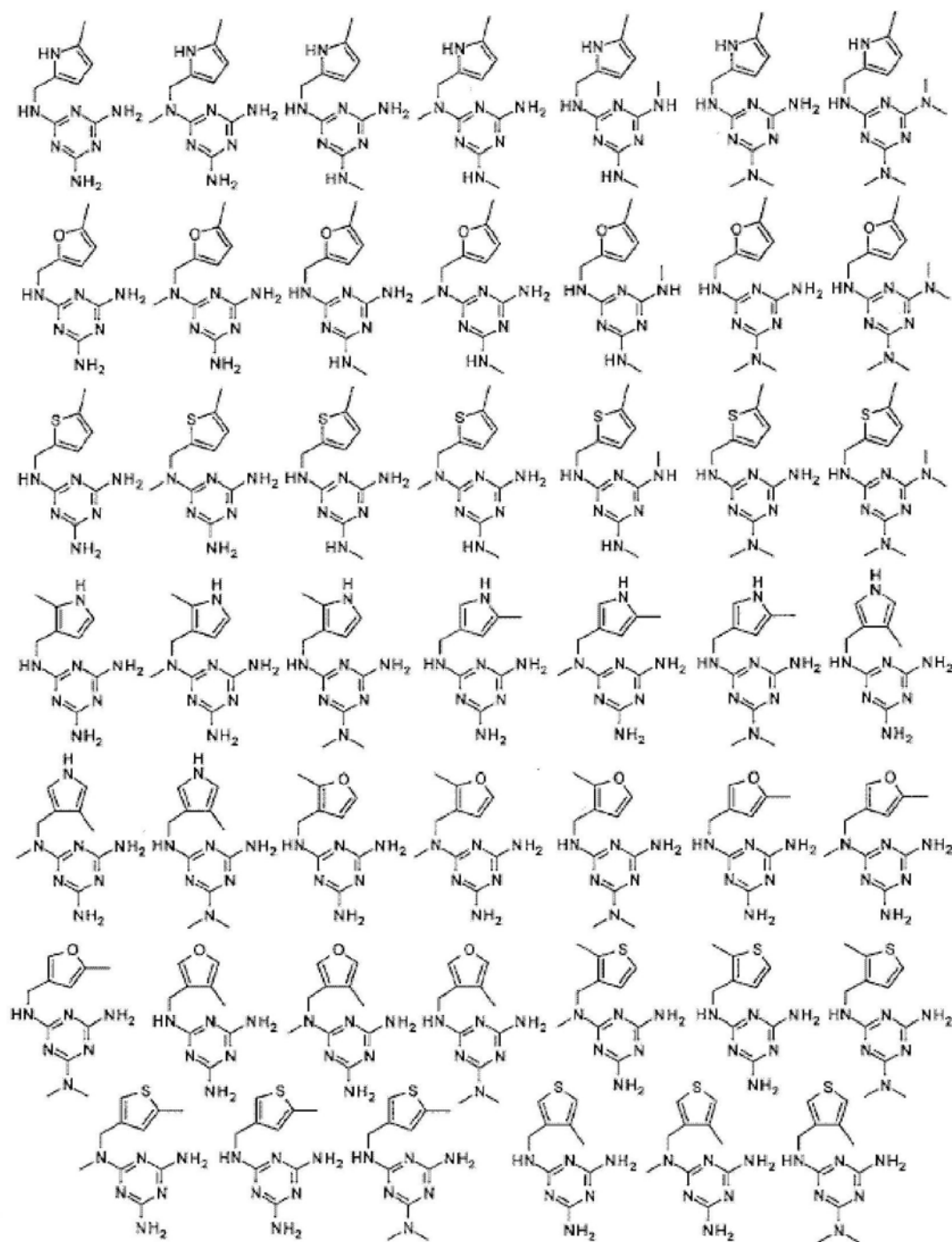
[1037]



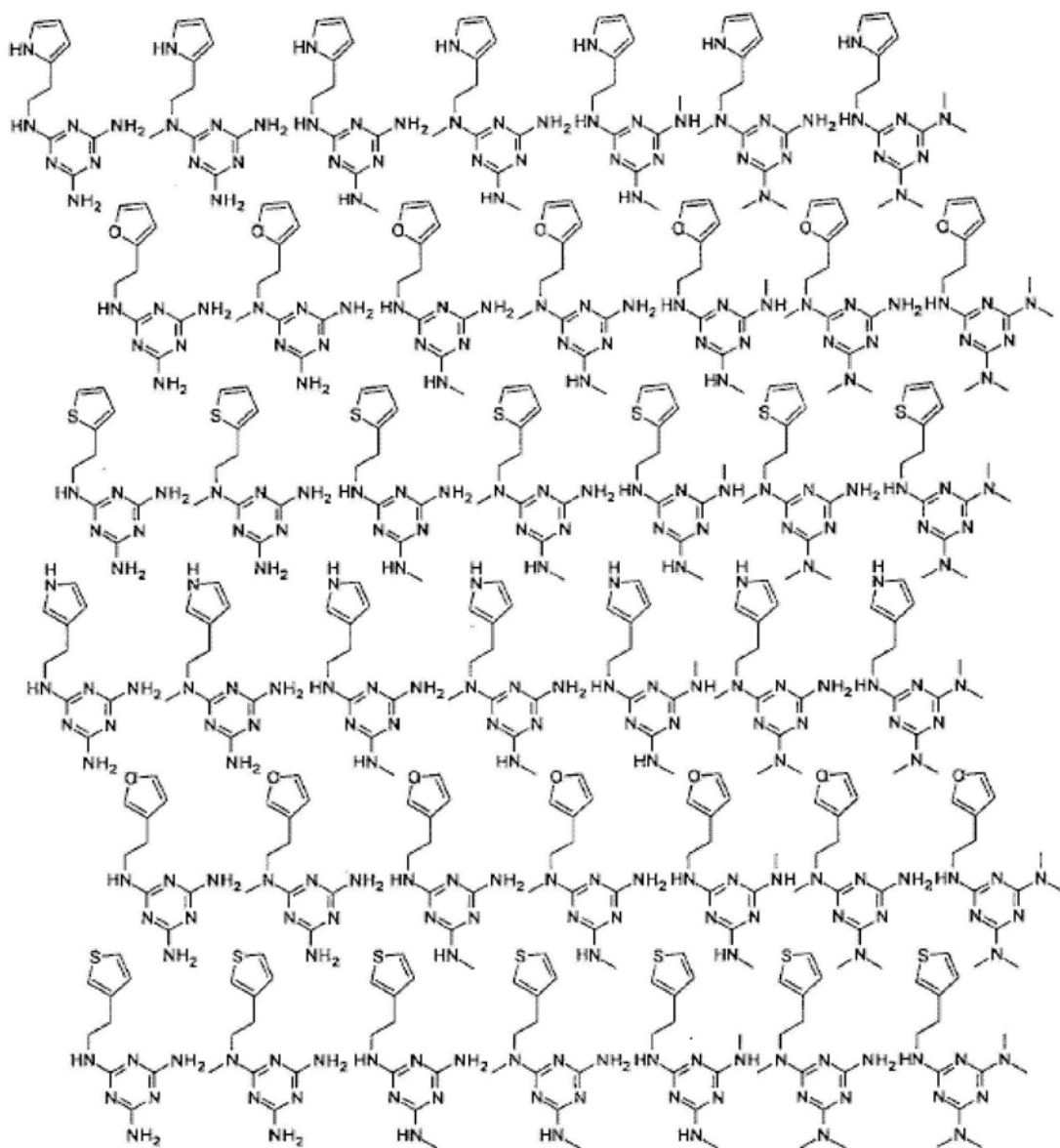
[1038]



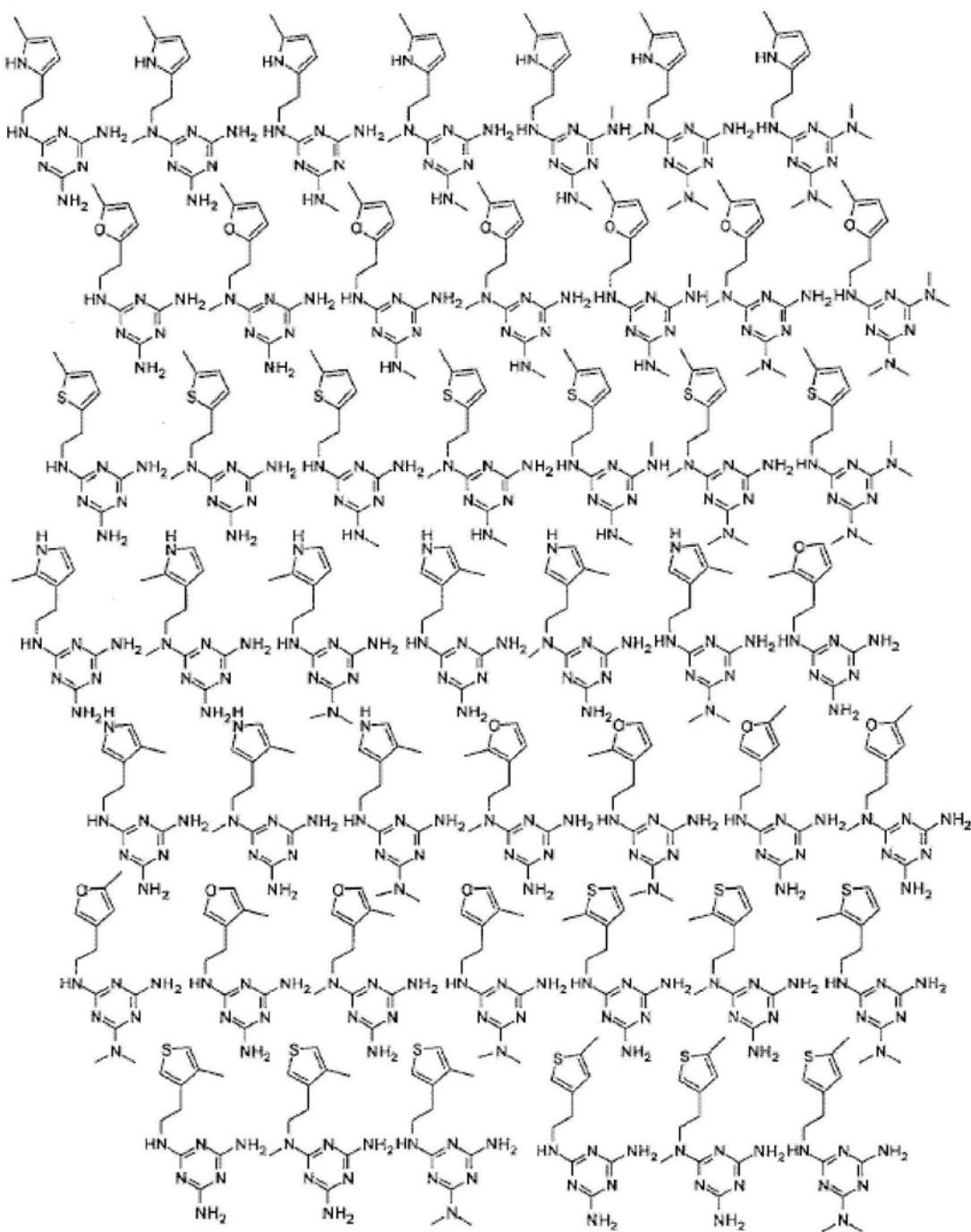
[1041]



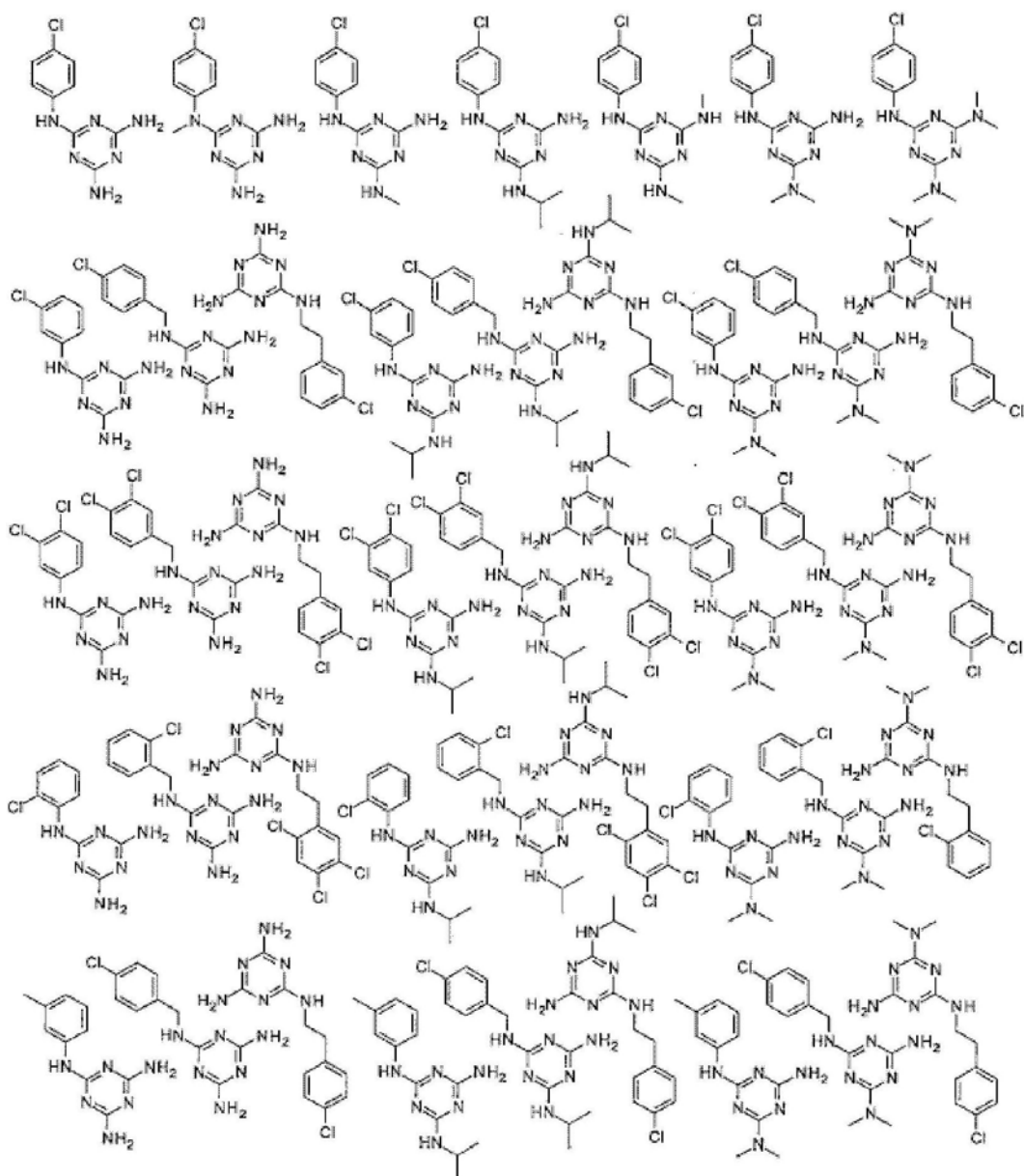
[1042]



[1043]

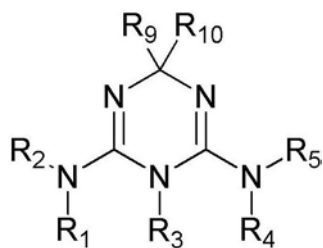


[1044]



[1045] 10. 一种包含具有结构式III的双胍或相关杂环化合物的组合物，

[1046]



(III)

[1047] 其中：

[1048] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_9 以及 R_{10} 独立地选自：

[1049] H、OH；

[1050] O- R_x ，其中 R_x 是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯；

[1051] 任选取代的烷基；环烷基；烷基环烷基；杂环烷基；烷基杂环烷基；任选取代的烯基；任选取代的炔基；

[1052] 任选取代的芳基；任选取代的烷基芳基；任选取代的杂芳基；任选取代的烷基杂芳基；以及

[1053] 或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环；

[1054] 或者R₄和R₅可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环：氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基；

[1055] 其中所述组合物适用于减小所述化合物的平均生物利用度、向受试者的肠的一个或多个区域释放治疗有效量的所述化合物或者其组合。

[1056] 11. 根据技术方案10所述的组合物，其中：

[1057] R₂、R₃、R₄、R₅、R₆以及R₇独立地选自H、甲基、乙基、丙基或异丙基；并且R₁选自：

[1058] H；

[1059] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烷基；

[1060] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烯基；

[1061] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链炔基；

[1062] C₃至C₇环烷基、C₂至C₆杂环烷基，其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子；

[1063] C₄至C₁₂烷基环烷基；

[1064] C₃至C₁₁烷基杂环烷基，其中杂环包含选自O、S、或N的一个或两个杂原子并且其中N存在于杂环中，氮原子可以为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式；

[1065] 芳基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基；

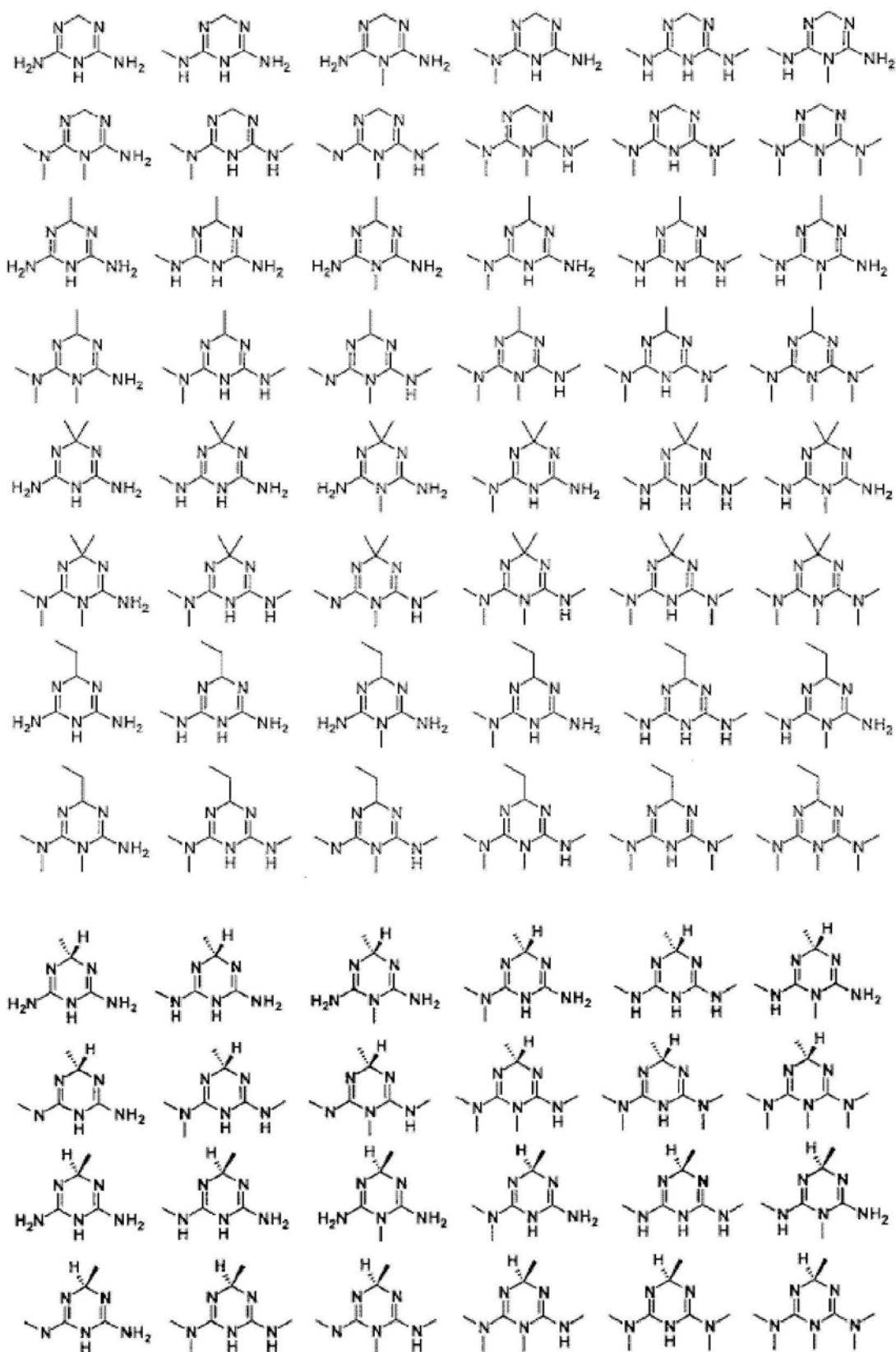
[1066] 烷基芳基、烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基；

[1067] 杂芳基、吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基，所有这些都是任选取代的；

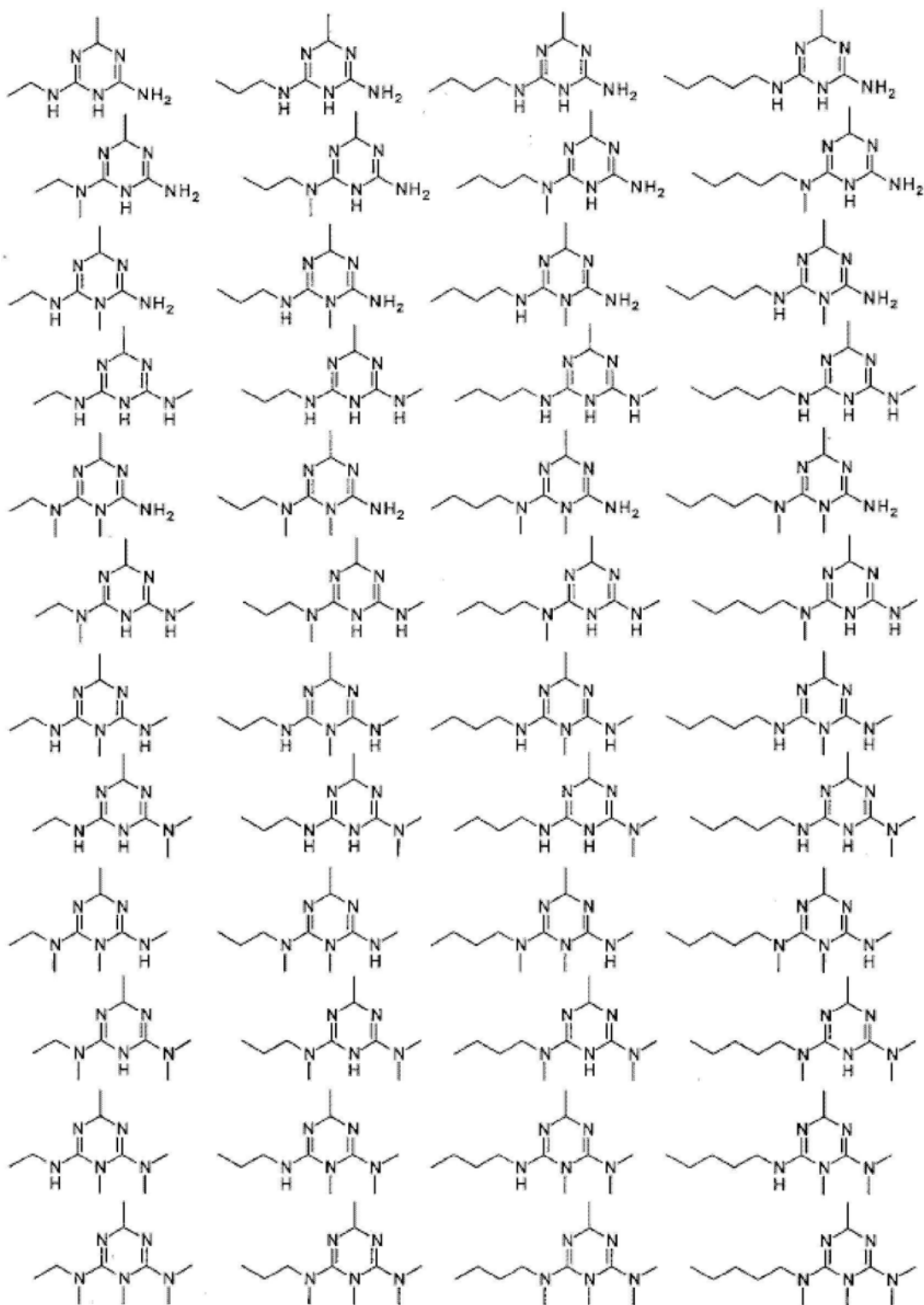
[1068] 烷基杂芳基、吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、二唑基、吡唑基、三唑基，所有这些都是任选取代的。

[1069] 12. 根据技术方案10所述的组合物，其中具有式III的所述化合物选自以下结构：

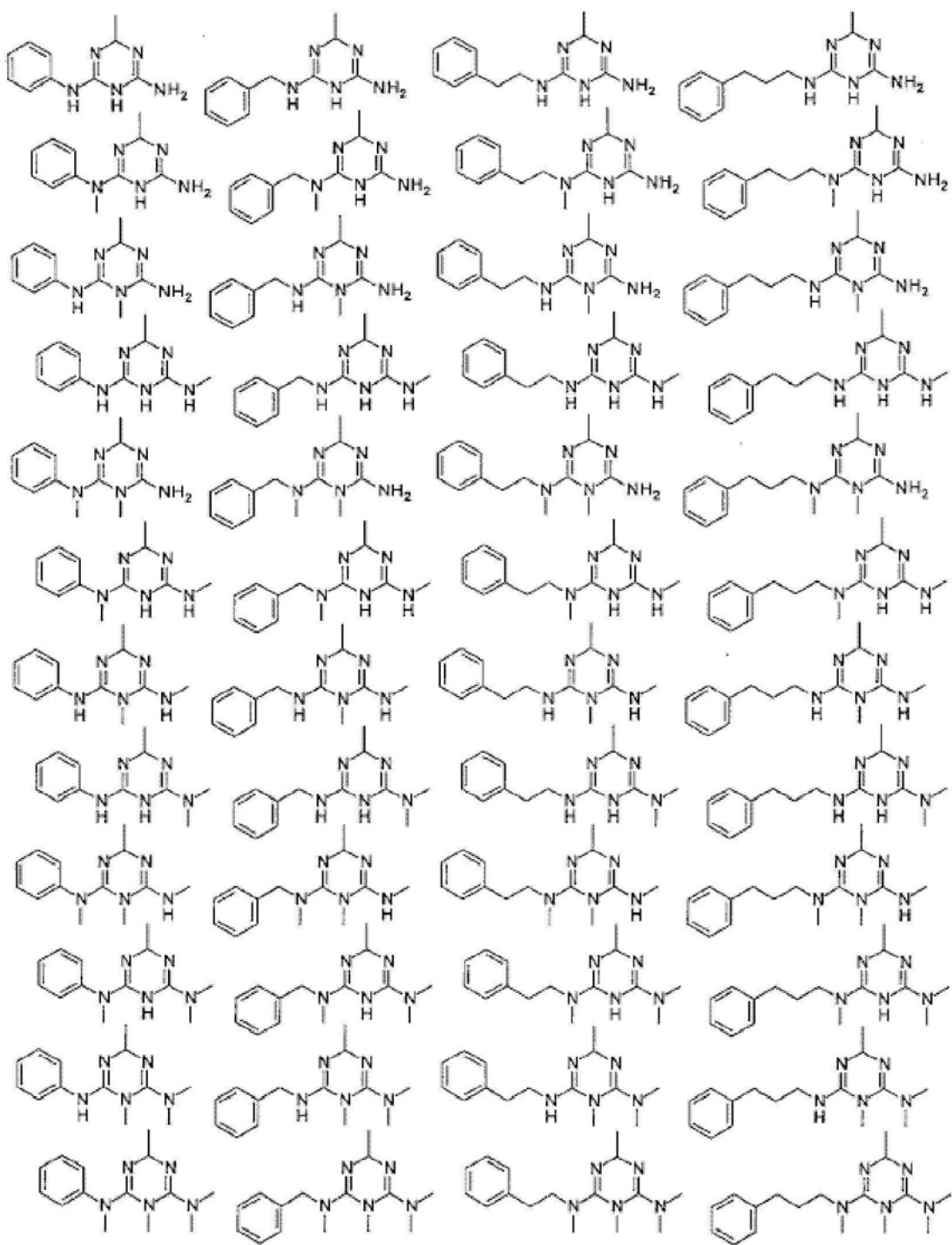
[1070]



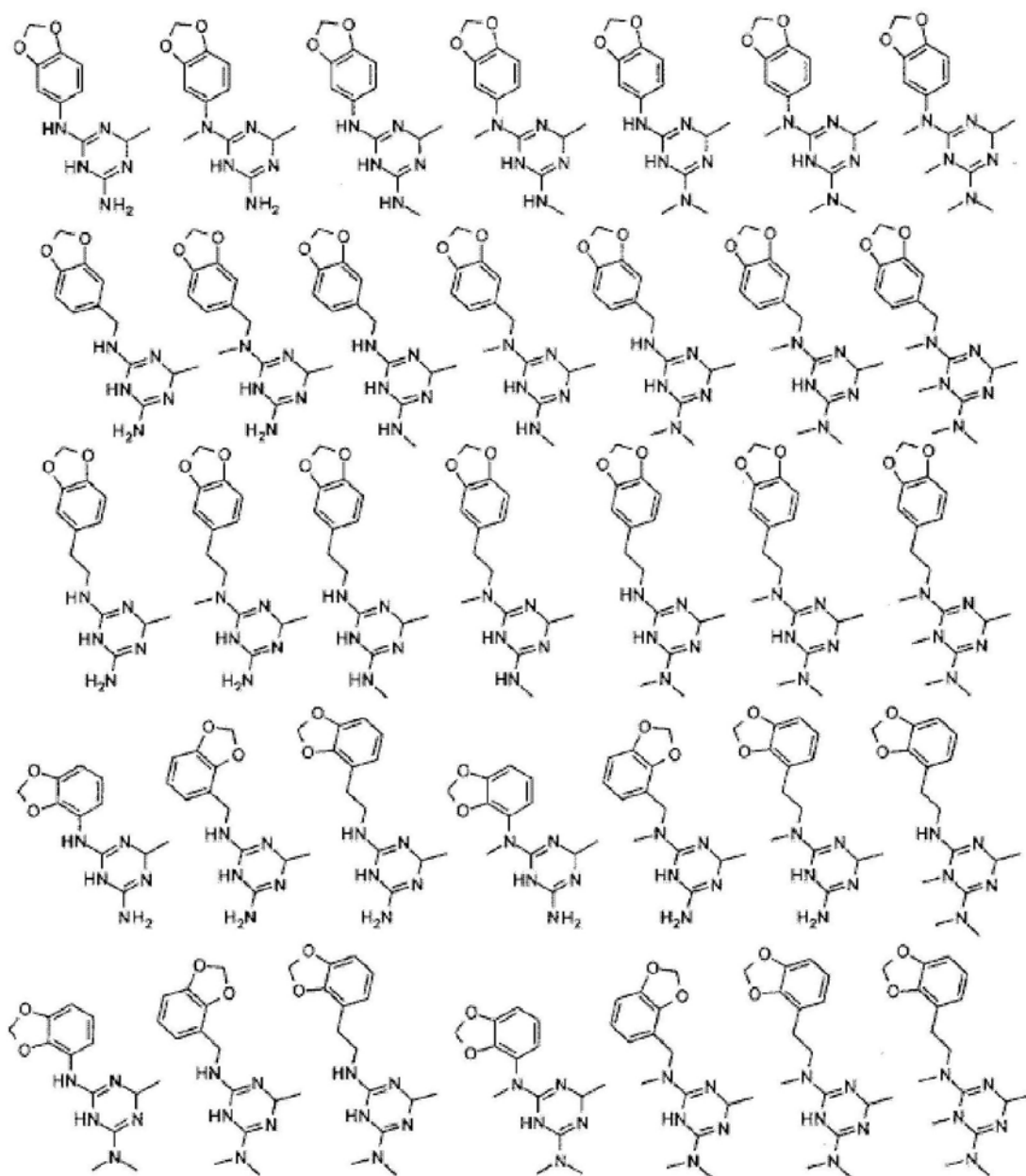
[1071]



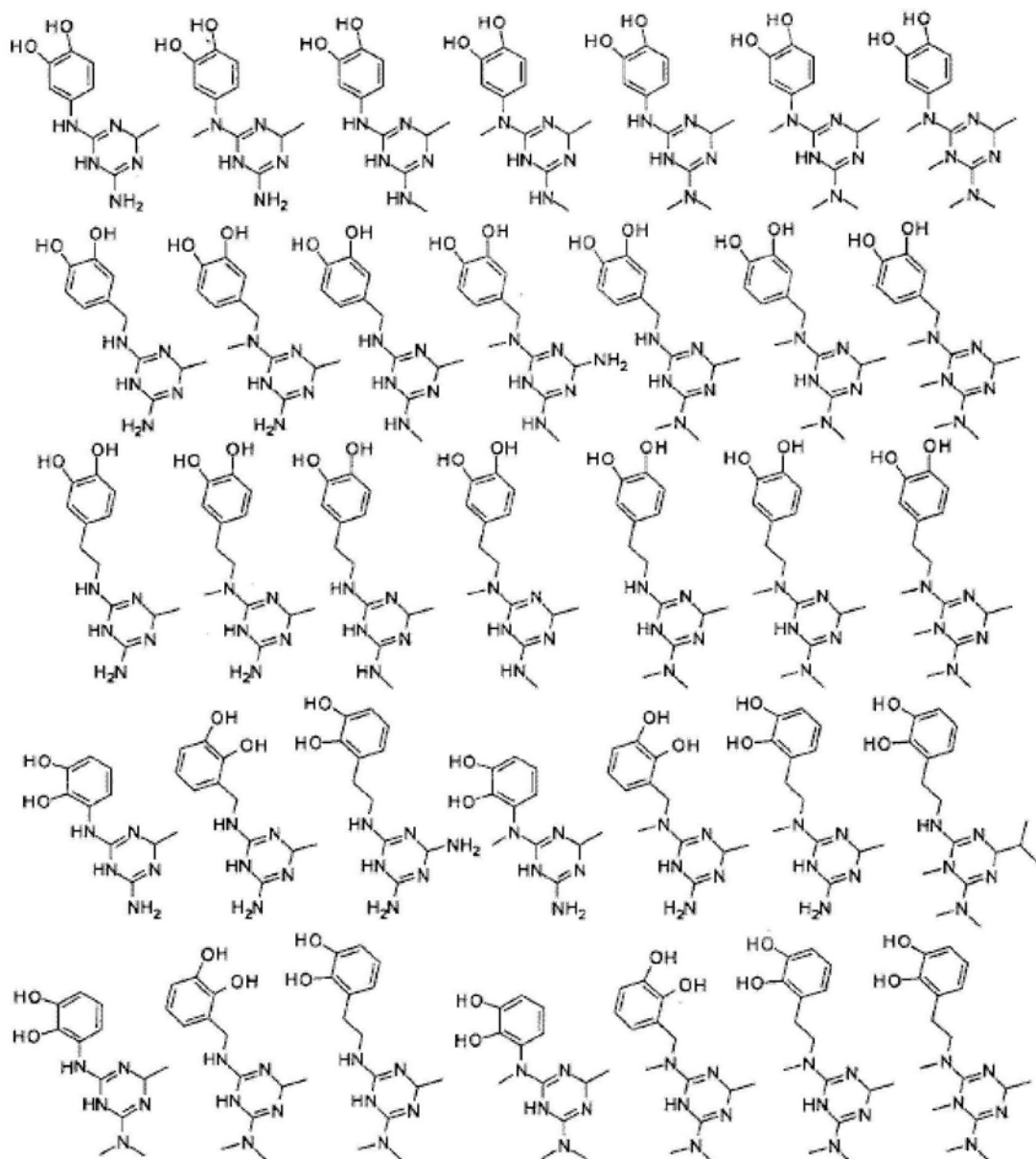
[1072]



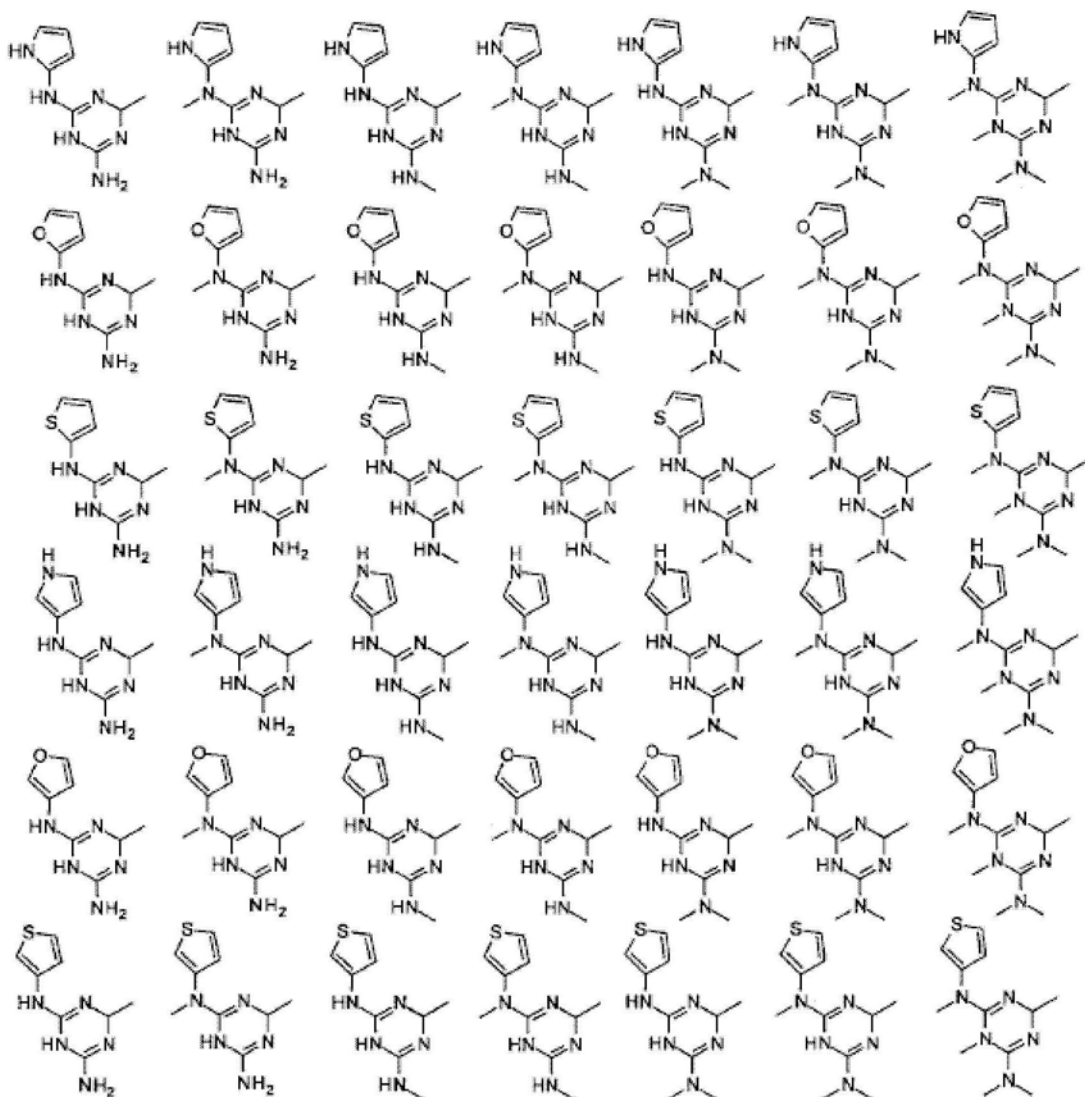
[1073]



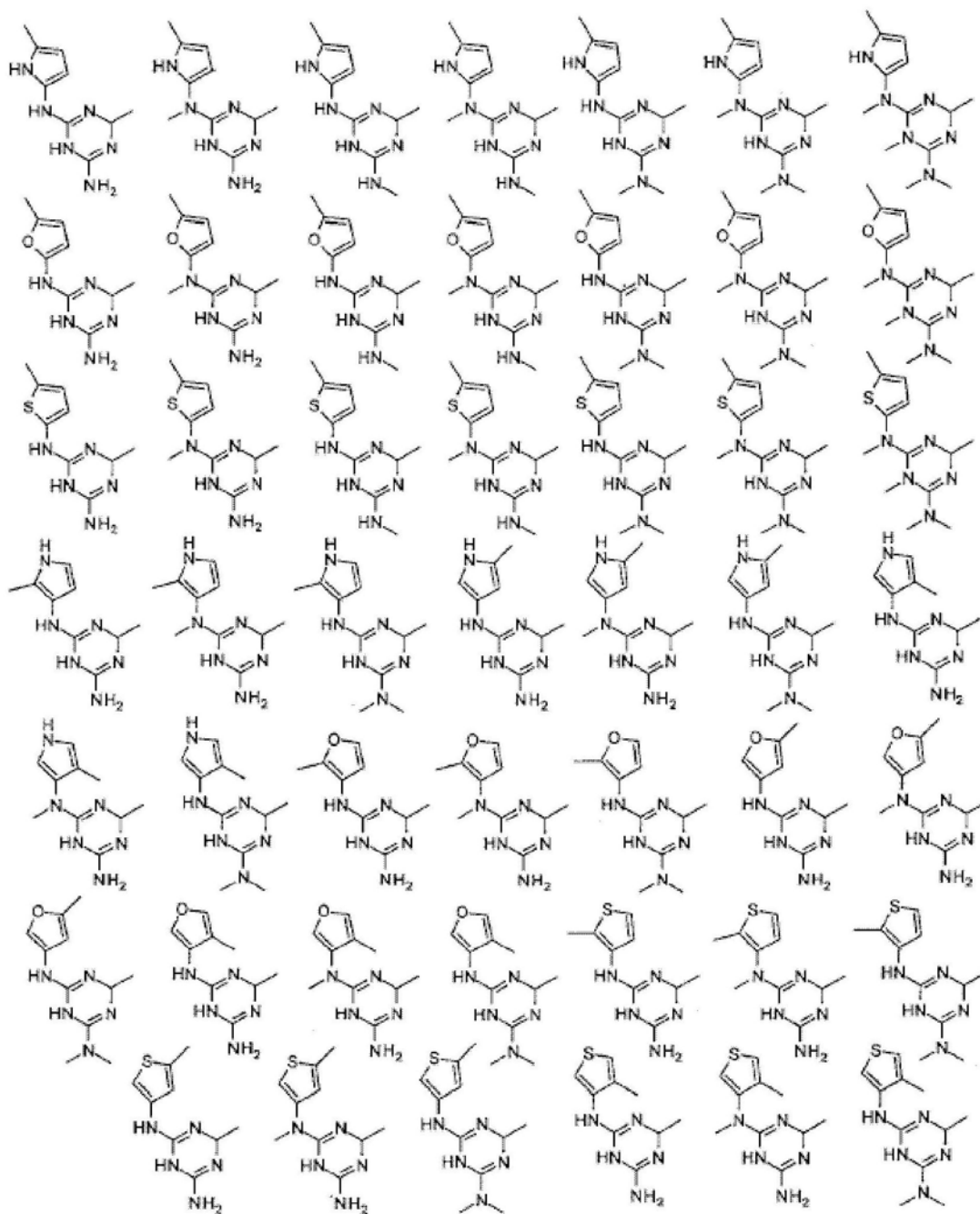
[1074]



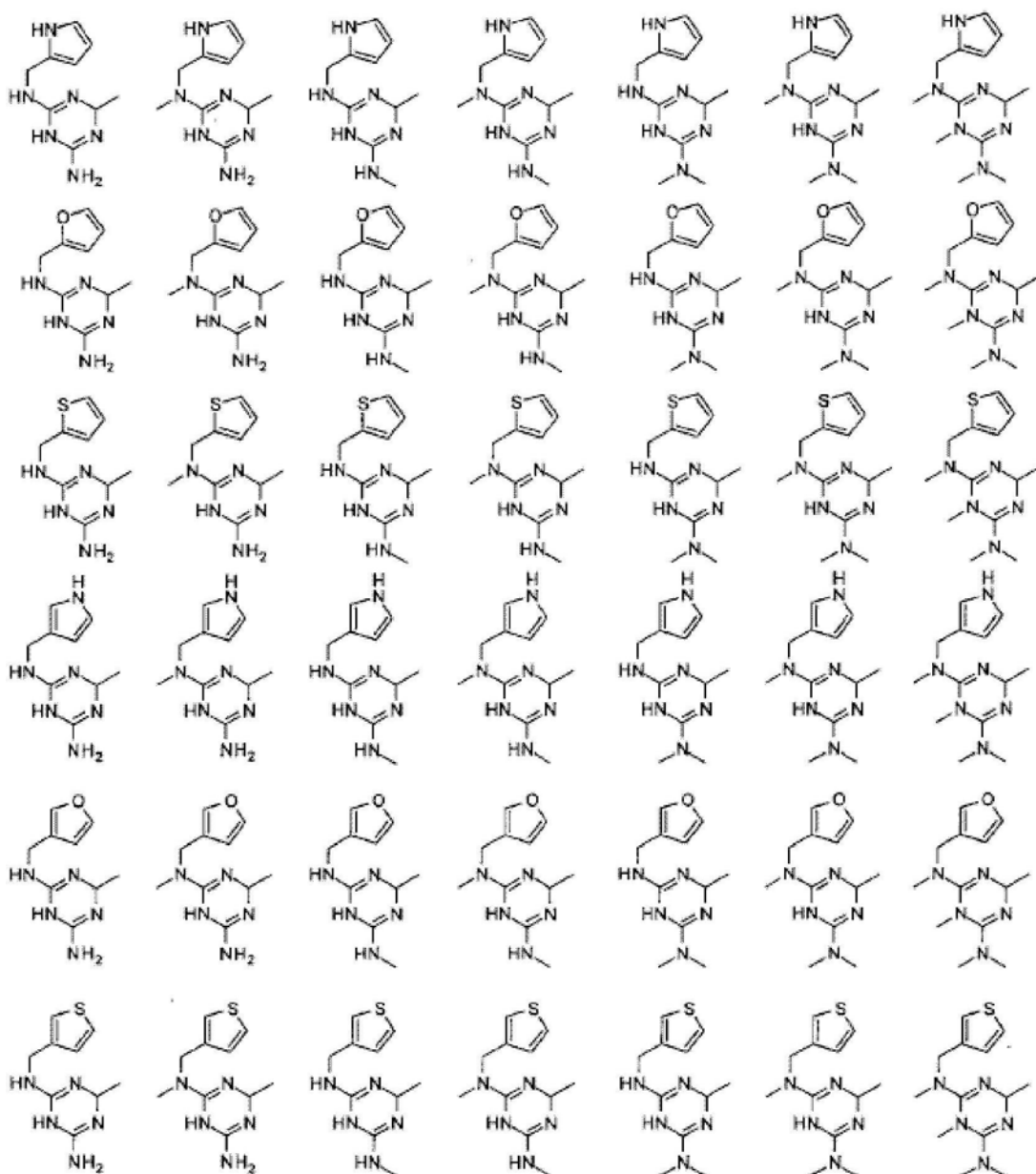
[1075]



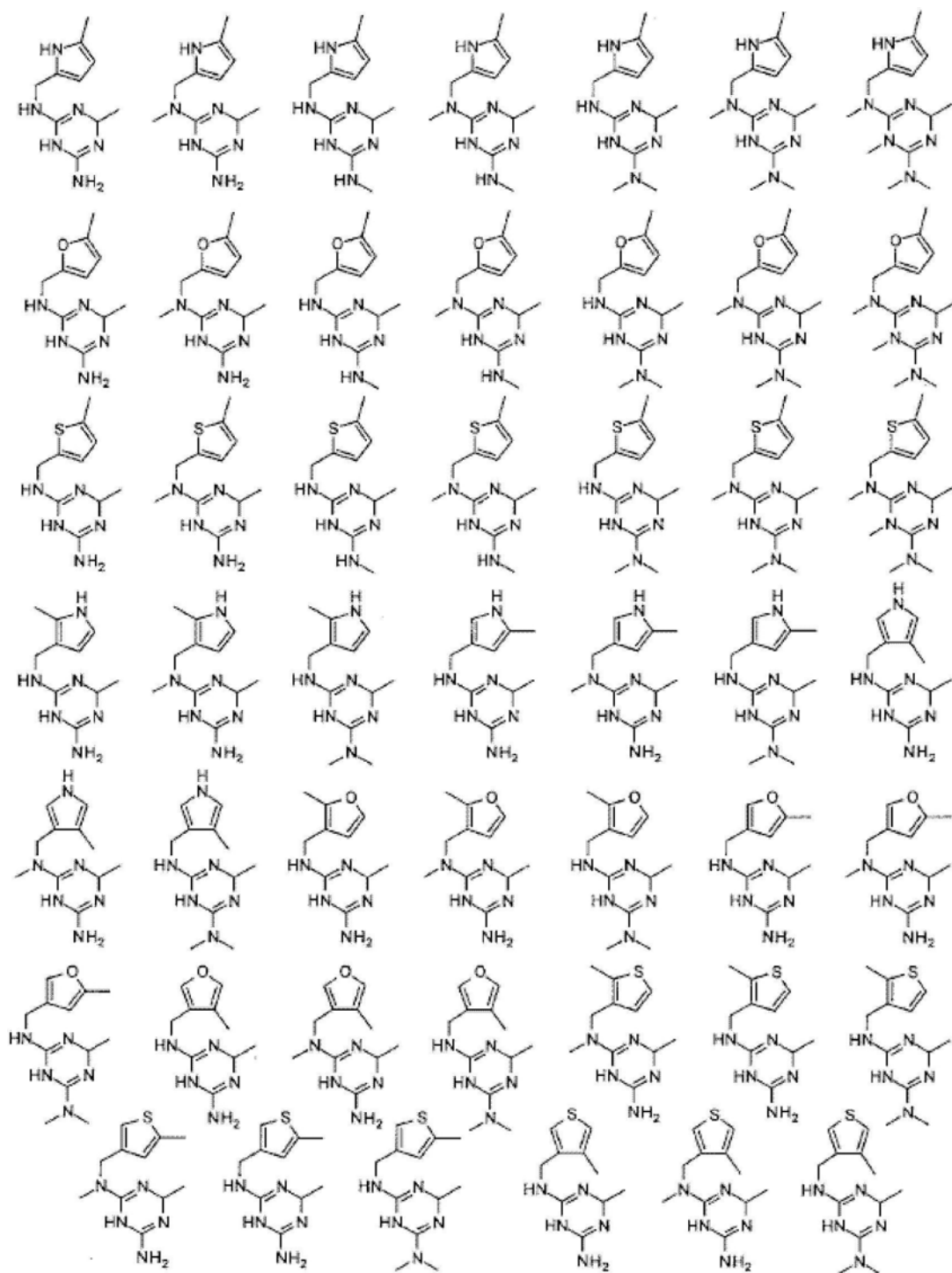
[1076]



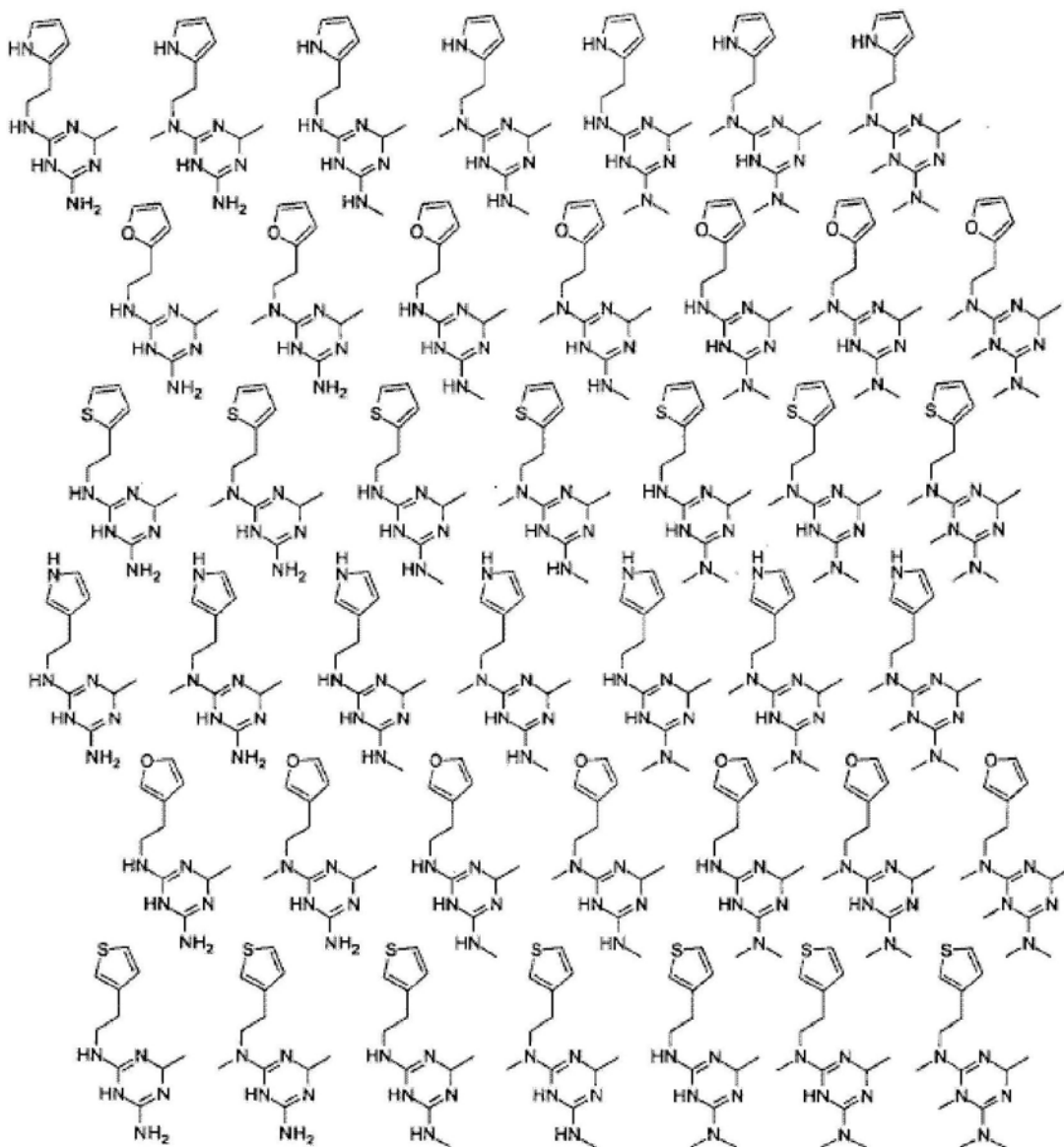
[1077]



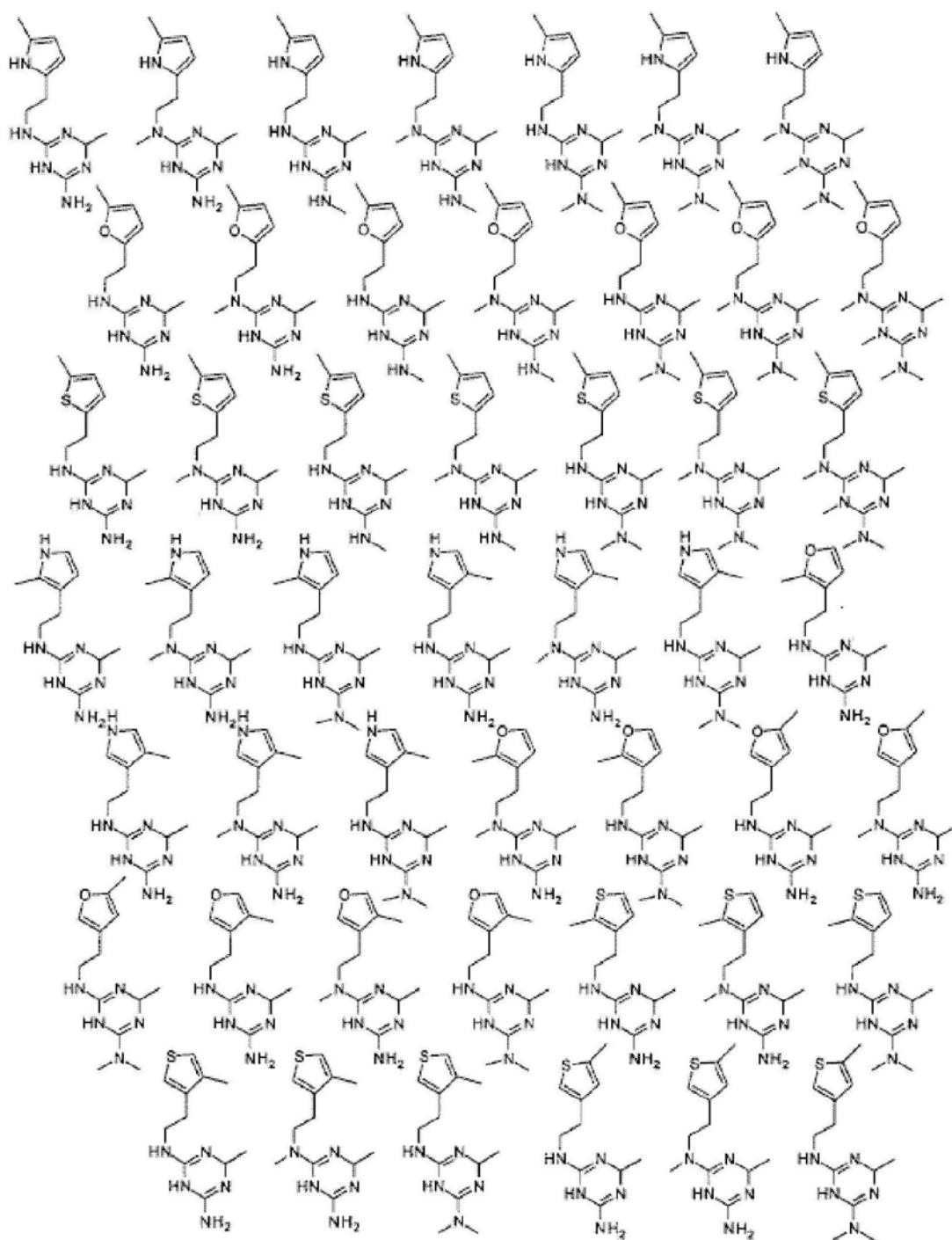
[1078]



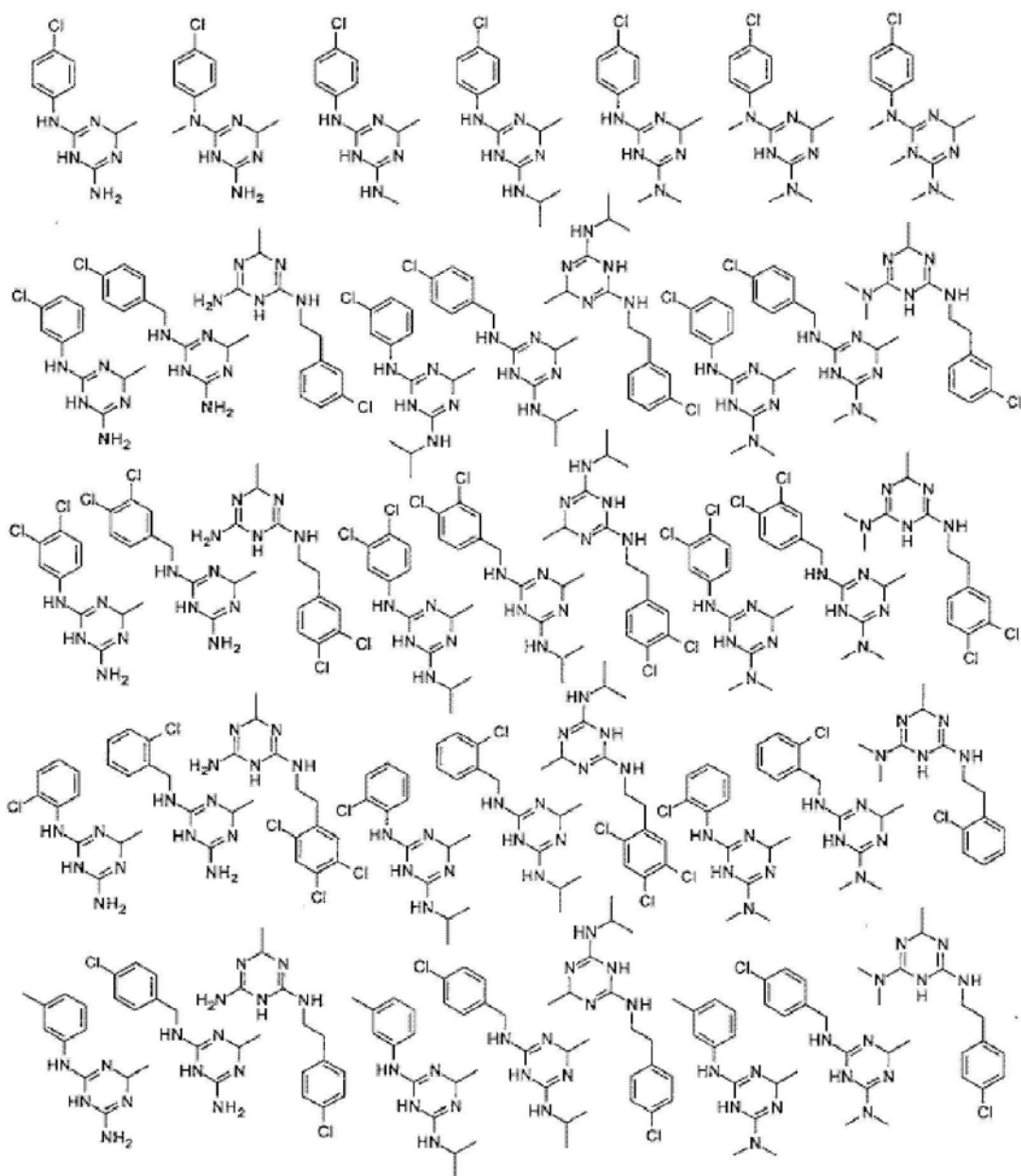
[1079]



[1080]

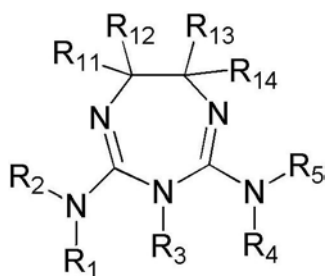


[1081]



[1082] 13. 一种包含具有结构式IV的双胍或相关杂环化合物的组合物，

[1083]



IV

[1084] 其中：

[1085] 其中R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈以及R₉独立地选自H、甲基、乙基、丙基或异丙基；[1086] 并且其中R₁和R₂独立地选自：

[1087] H；任选取代的烷基；环烷基；烷基环烷基；杂环烷基；烷基杂环烷基；任选取代的烯

基;任选取代的炔基;

[1088] 任选取代的芳基;任选取代的烷基芳基;任选取代的杂芳基;任选取代的烷基杂芳基;以及

[1089] 或者R₁和R₂可以一起形成包含它们所连接的氮原子的3元至8元杂环

[1090] 其中所述组合物适用于减小所述化合物的平均生物利用度、向受试者的肠的一个或多个区域释放治疗有效量的所述化合物或者其组合。

[1091] 14. 根据技术方案13所述的组合物,其中:

[1092] R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈以及R₉独立地选自H或甲基;并且

[1093] R₁选自:

[1094] H;

[1095] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烷基;

[1096] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链烯基;

[1097] 任选被氧、硅、硫杂取代或者任选被OH、O-烷基、SH、S-烷基、NH₂、NH-烷基取代的C₁至C₁₂直链或支链炔基;

[1098] C₃至C₇环烷基、C₂至C₆杂环烷基,其中杂环包含选自O、S或N的一个或两个杂原子;

[1099] C₄至C₁₂烷基环烷基;

[1100] C₃至C₁₁烷基杂环烷基,其中杂环包含选自O、S、或N的一个或两个杂原子并且其中N存在于杂环中,氮原子可以为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式;

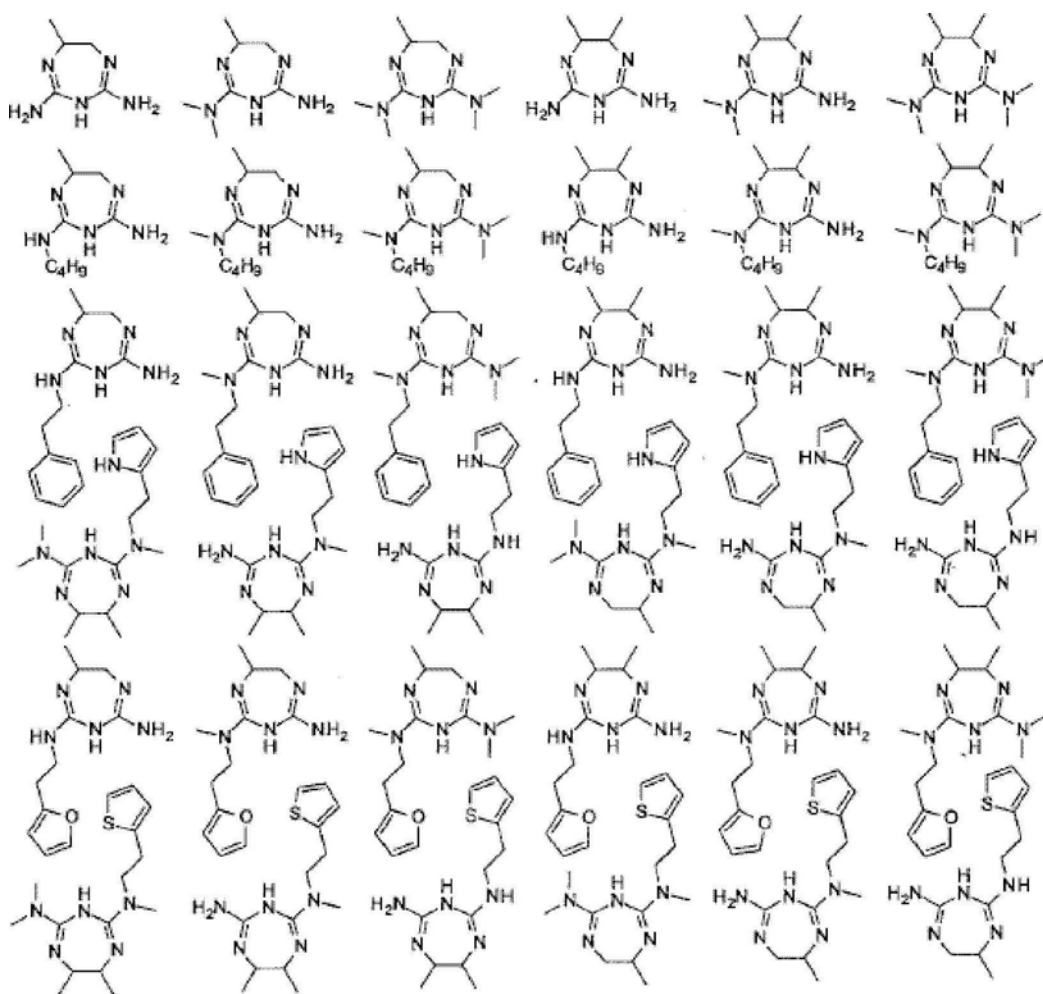
[1101] 苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基;

[1102] 烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基;

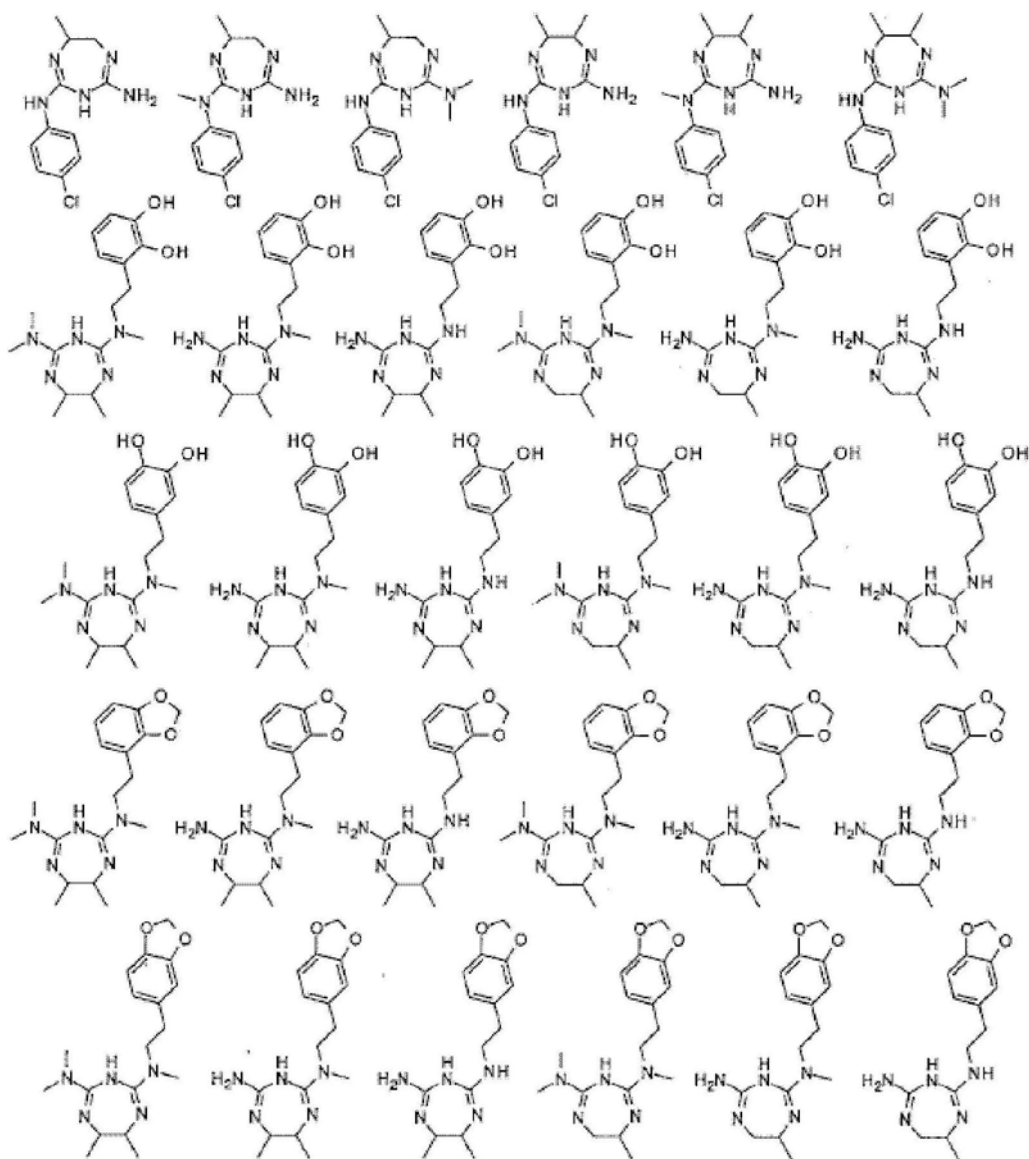
[1103] 吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基,所有这些是任选取代的。

[1104] 15. 根据技术方案13所述的组合物,其中具有式IV的所述化合物选自以下结构:

[1105]



[1106]



[1107] 16. 一种包含二甲双胍或其盐的组合物, 其中所述组合物适用于减小所述化合物的平均生物利用度、向受试者的肠的一个或多个区域释放治疗有效量的所述化合物或者其组合。

[1108] 17. 根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物, 其中所述双胍或相关杂环化合物包含一个或多个不对称中心并且形成外消旋混合物、非对映异构体混合物、单一对映体、对映体的非对映异构体、内消旋化合物、纯差向异构体或其差向异构体的混合物等的组合物。

[1109] 18. 根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物, 其中所述双胍或相关杂环化合物包含一个或多个双键, 其中所述化合物为顺式/反式、E/Z混合物或其E或Z几何异构体。

[1110] 19. 根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物, 其中所述双胍或相关杂环化合物为选自以下的盐: 盐酸盐、氢溴酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、次膦酸盐、草酸盐、半-草酸盐、丙二酸盐、半-丙二酸盐、富马酸盐、半-富马酸盐、马来酸盐、半-马来酸盐、柠檬酸盐、半-柠檬酸盐、酒石酸盐、

半-酒石酸盐、天冬氨酸盐以及谷氨酸盐。

[1111] 20. 根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物,其中所述双胍或相关杂环化合物被配制为包含组分A、B和C的组合物,其中:

[1112] A为天然或非天然氨基酸的质子化形式;

[1113] B为酸的二价阴离子;以及

[1114] C为任何所述双胍或相关杂环化合物的质子化形式。

[1115] 21. 根据技术方案20所述的组合物,其中

[1116] A为选自以下的天然氨基酸的质子化形式:丙氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、精氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸赖氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、组氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、半胱氨酸、以及胱氨酸;以及

[1117] B为选自以下的酸的二价阴离子:草酸、丙二酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、酒石酸、天冬氨酸、以及谷氨酸。

[1118] C为所述双胍或相关杂环化合物的质子化形式。

[1119] 23. 根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物,所述组合物进一步包含DPP-IV抑制剂。

[1120] 24. 根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物,所述组合物进一步包含抗肥胖症药或抗糖尿病药。

[1121] 25. 根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物,所述组合物进一步包含选自自由以下组成的组的化学感应受体配体:甜味受体配体、鲜味受体配体、脂肪受体配体、酸味受体配体以及胆汁酸受体配体。

[1122] 26. 一种在受试者中引起高兴、幸福或满足的感觉的方法,所述方法包括施用根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物。

[1123] 27. 一种治疗受试者中的选自以下的病状的方法:代谢性综合征、I型糖尿病、II型糖尿病、肥胖症、暴食、不希望的嗜食、食瘾、减少食物摄取或减轻体重或维持体重减轻的需要、维持健康体重的需要、维持正常血糖代谢的需要、厌食、前期糖尿病、葡萄糖耐受不良、妊娠期糖尿病(GDM)、空腹血糖受损(IFG)、餐后高血糖症、加速胃排空、倾倒综合征、胃排空延迟、血脂异常、餐后血脂异常、高脂血症、高甘油三酯血症、高甘油三酯血症后期、胰岛素耐受症、骨损失症、骨质减少症、骨质疏松症、肌肉消耗性疾病、肌肉退行性障碍、多囊卵巢综合征(PCOS)、非酒精性脂肪性肝病(NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肠道免疫紊乱、乳糜泻、肠不规则症、肠道易激综合征(IRS)、炎症性肠病(IRD)、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、短肠综合征、周围神经病变以及糖尿病神经病变,所述方法包括施用根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物。

[1124] 28. 一种治疗选自以下的病状的方法:忧郁、压力、悲痛、焦虑、焦虑症(例如,广泛性焦虑症、强迫性精神障碍、恐慌症、创伤后应激障碍或社交焦虑症)或者情绪障碍(例如,抑郁症、躁郁症、心境恶劣障碍以及循环情绪症),所述方法包括施用根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物。

[1125] 29. 根据技术方案27所述的方法,其中所述病状为糖尿病。

[1126] 30. 根据技术方案27所述的方法,其中所述病状为肥胖症。

[1127] 31. 根据技术方案27所述的方法,其中所述受试者经历肥胖治疗手术。

- [1128] 32. 根据技术方案27所述的方法,所述方法进一步包括施用用于糖尿病或肥胖症的药物。
- [1129] 33. 一种在受试者中治疗能量平衡缺陷的方法,所述方法包括施用根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物。
- [1130] 34. 一种在受试者中通过向所述受试者施用根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物来治疗超重的方法。
- [1131] 35. 一种在受试者中通过向所述受试者施用根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物来治疗肥胖症的方法。
- [1132] 36. 一种在受试者中通过向所述受试者施用根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物来减少食物摄取的方法。
- [1133] 37. 一种在受试者中通过向所述受试者施用根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物来治疗II型糖尿病的方法。
- [1134] 38. 一种在受试者中通过向所述受试者施用根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物来维持健康体重的方法。
- [1135] 39. 一种在受试者中通过向所述受试者施用根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物来治疗前期糖尿病的方法。
- [1136] 40. 一种在受试者中通过向所述受试者施用根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物来增加循环GLP-1浓度的方法。
- [1137] 41. 一种在受试者中通过向所述受试者施用根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物来增加循环PYY浓度的方法。
- [1138] 42. 一种药物剂型,所述药物剂型包含:
- [1139] (a) 含有盐酸二甲双胍和药学上可接受的赋形剂的pH 6.5肠溶包衣立即释放组分;以及
- [1140] b) 含有盐酸二甲双胍和药学上可接受的赋形剂的pH 6.5肠溶包衣延长释放组分;以及
- [1141] 其中来自两个组分的二甲双胍总量小于400mg并且其中所述二甲双胍具有亚治疗血浆AUC和亚治疗血浆C_{max}。
- [1142] 43. 根据技术方案42所述的药物剂型,在所述立即释放组分中的盐酸二甲双胍与在所述延长释放组分中的盐酸二甲双胍的比例为约20/80、30/70、35/65、40/60、45/55或50/50。
- [1143] 44. 根据技术方案42所述的药物剂型,其中所述剂型在口服施用60分钟之后显示80%至100%盐酸二甲双胍量的溶解释放特性。
- [1144] 45. 根据技术方案42所述的药物剂型,其中由施用所述剂型引起的所述亚治疗血浆AUC和亚治疗血浆C_{max}为50%或者小于由施用单剂量GLUMETZA 500mg所引起的血浆AUC和C_{max}。
- [1145] 46. 根据技术方案42所述的药物剂型,其中所述剂型在(a)、(b)或二者中进一步包含DPP-IV抑制剂。
- [1146] 47. 根据技术方案42所述的药物剂型,其中所述剂型进一步包含抗糖尿病药或抗肥胖症药。

- [1147] 48. 根据技术方案42所述的药物剂型,其中所述剂型进一步包含(c)含有盐酸二甲双胍的立即释放组分。
- [1148] 49. 根据技术方案48所述的药物剂型,其中所述(c)立即释放组分具有pH 5.0肠溶包衣。
- [1149] 50. 根据技术方案48所述的药物剂型,其中来自组分(a)至(c)的二甲双胍的总量小于600mg。
- [1150] 51. 根据技术方案42所述的药物剂型,其中所述剂型为双层片剂。
- [1151] 52. 根据技术方案42所述的药物剂型,其中所述剂型为具有两种组分作为包囊的微型片的胶囊。
- [1152] 53. 一种药物剂型,所述药物剂型包含
- [1153] (a) 含有盐酸二甲双胍和药学上可接受的赋形剂的pH 6.5肠溶包衣立即释放组分;以及
- [1154] b) 含有盐酸二甲双胍和药学上可接受的赋形剂的pH 6.5肠溶包衣延长释放组分;以及
- [1155] 其中所述盐酸二甲双胍具有减小的平均生物利用度。
- [1156] 54. 根据技术方案53所述的药物剂型,其中所述平均全身生物利用度小于具有等效量二甲双胍的立即释放二甲双胍制剂的平均全身生物利用度。
- [1157] 55. 根据技术方案53所述的药物剂型,其中所述平均生物利用度小于15%。
- [1158] 56. 根据技术方案53所述的药物剂型,在所述立即释放组分中的盐酸二甲双胍与在所述延长释放组分中的盐酸二甲双胍的比例为约20/80、30/70、35/65、40/60、45/55或50/50。
- [1159] 57. 根据技术方案53所述的药物剂型,其中所述剂型在(a)、(b)或二者中进一步包含DPP-IV抑制剂。
- [1160] 58. 根据技术方案53所述的药物剂型,其中所述剂型进一步包含(c)含有盐酸二甲双胍的立即释放组分。
- [1161] 60. 根据技术方案58所述的药物剂型,其中盐酸二甲双胍的总量小于400mg。
- [1162] 61. 根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物,其中所述组合物适用于将循环血浆浓度最小化至低于约5 μ g/mL、4 μ g/mL、3 μ g/mL、2 μ g/mL、1 μ g/mL、0.5 μ g/mL或0.25 μ g/mL。
- [1163] 62. 根据技术方案1、4、7、10、13以及16中任一项所述的组合物,其中所述组合物与具有等量所述化合物的立即释放组合物相比适用于提供60%、50%、40%、30%或20%的较少的所述化合物相对生物利用度。

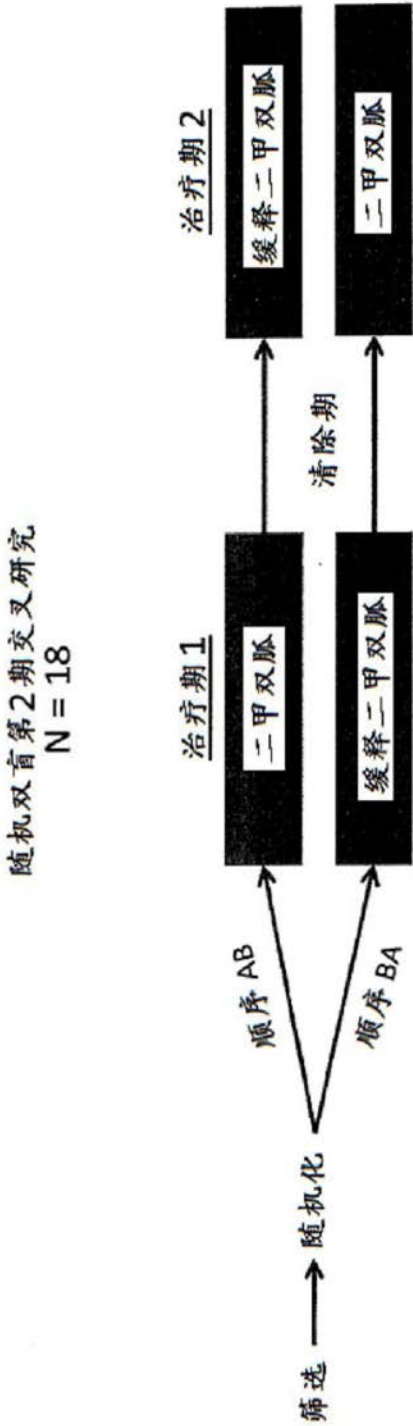


图1

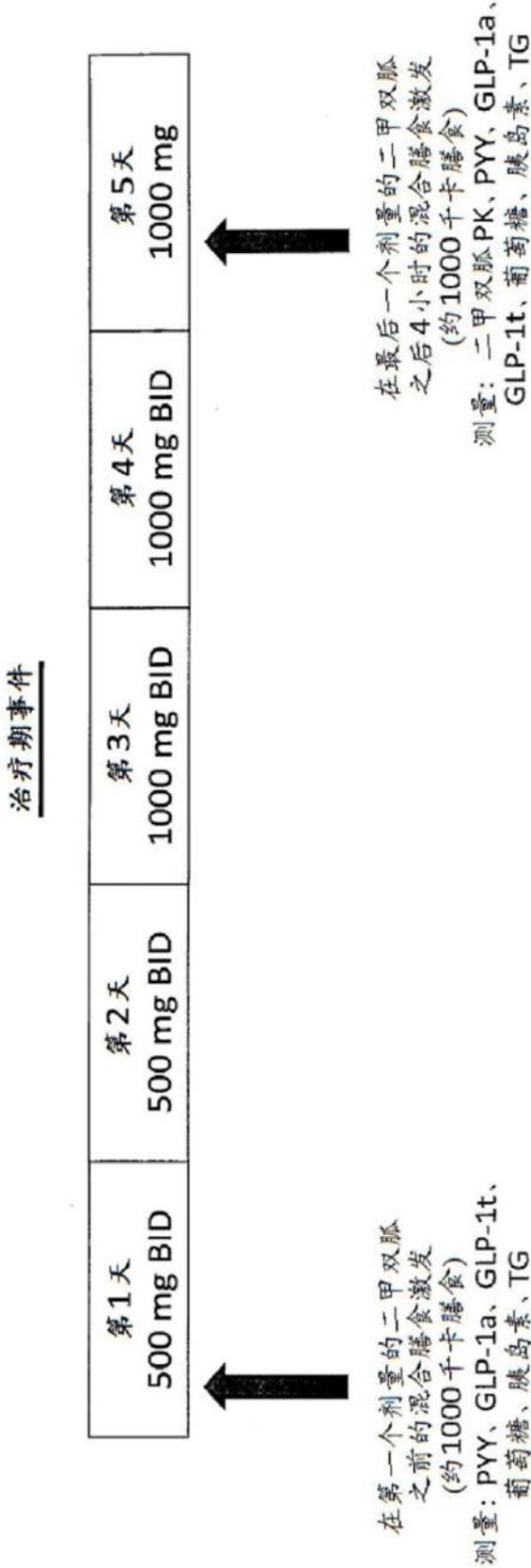


图2

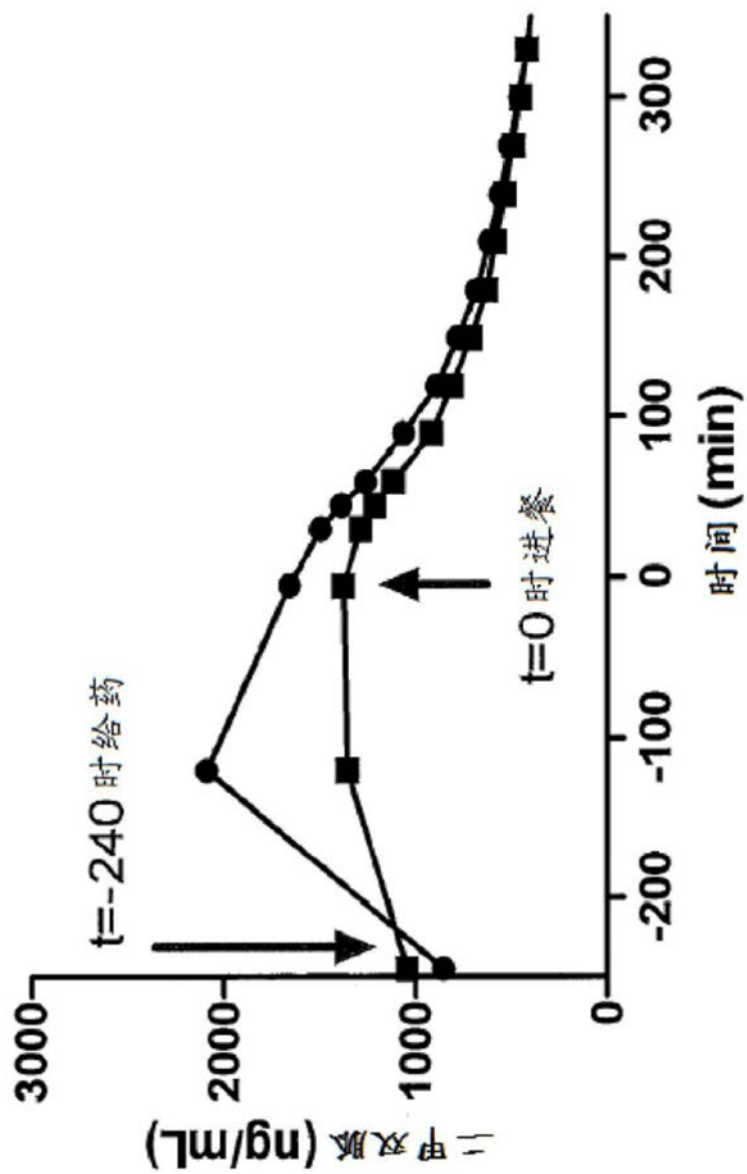


图3

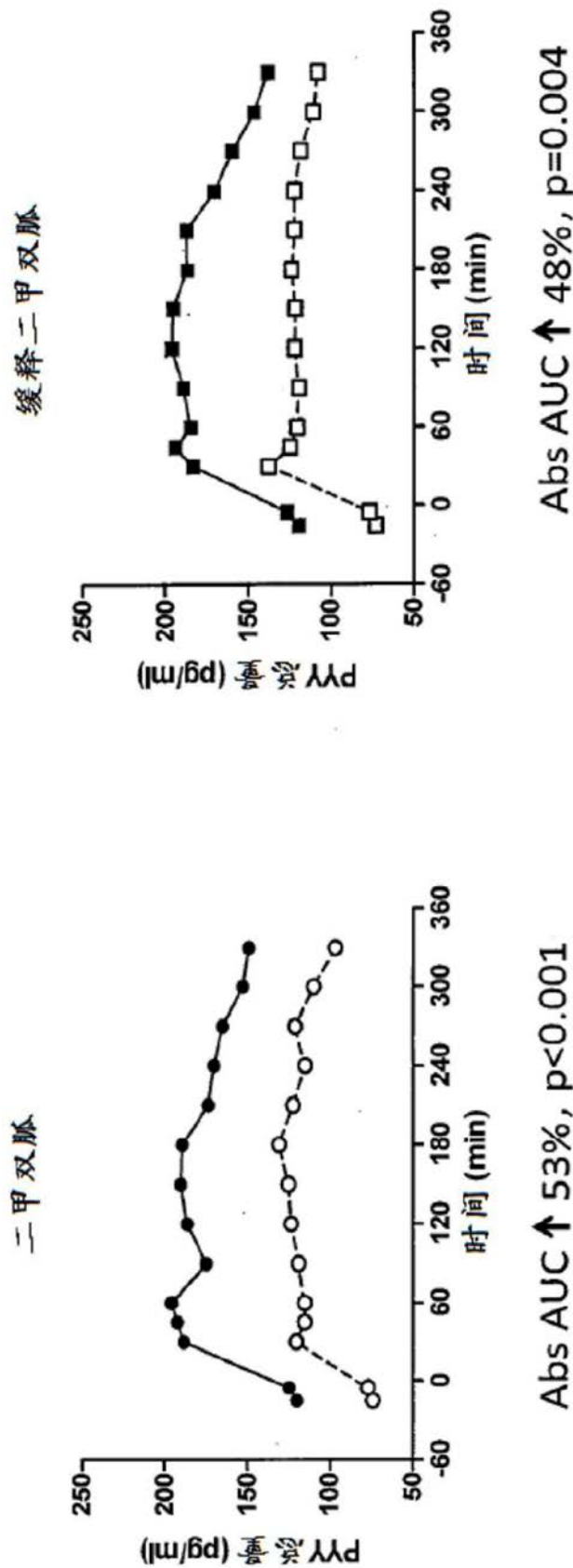


图4A

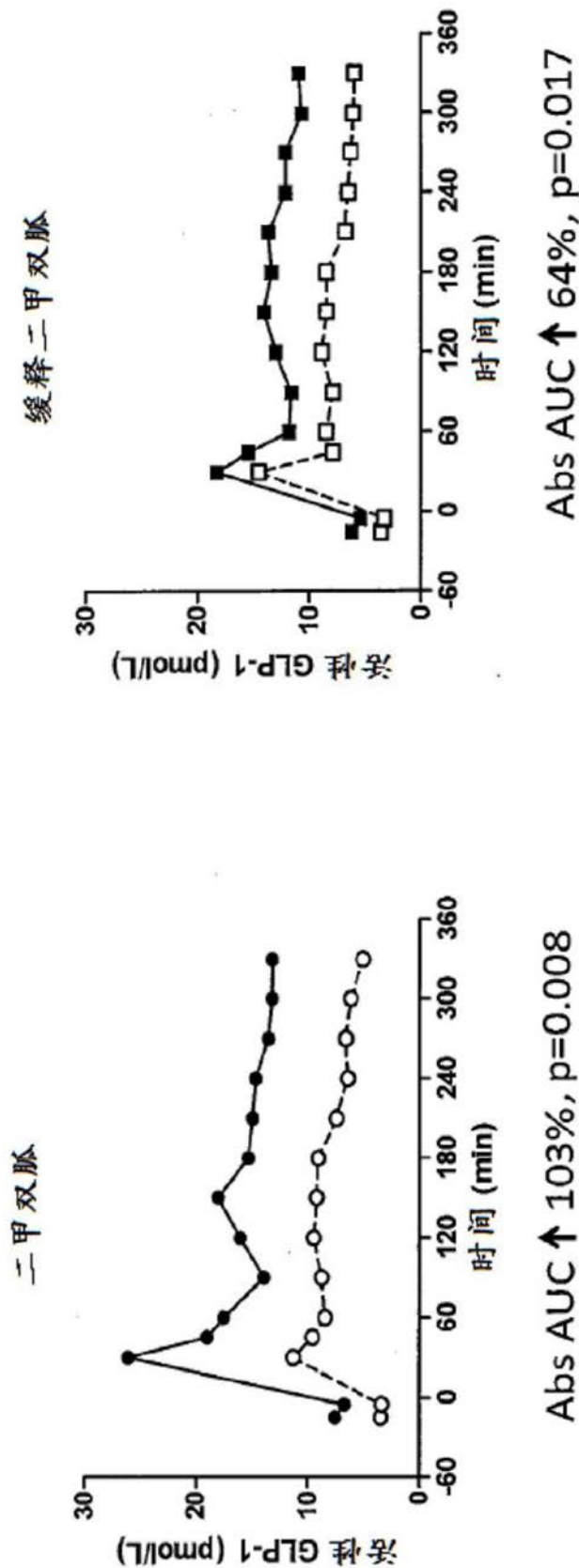


图4B

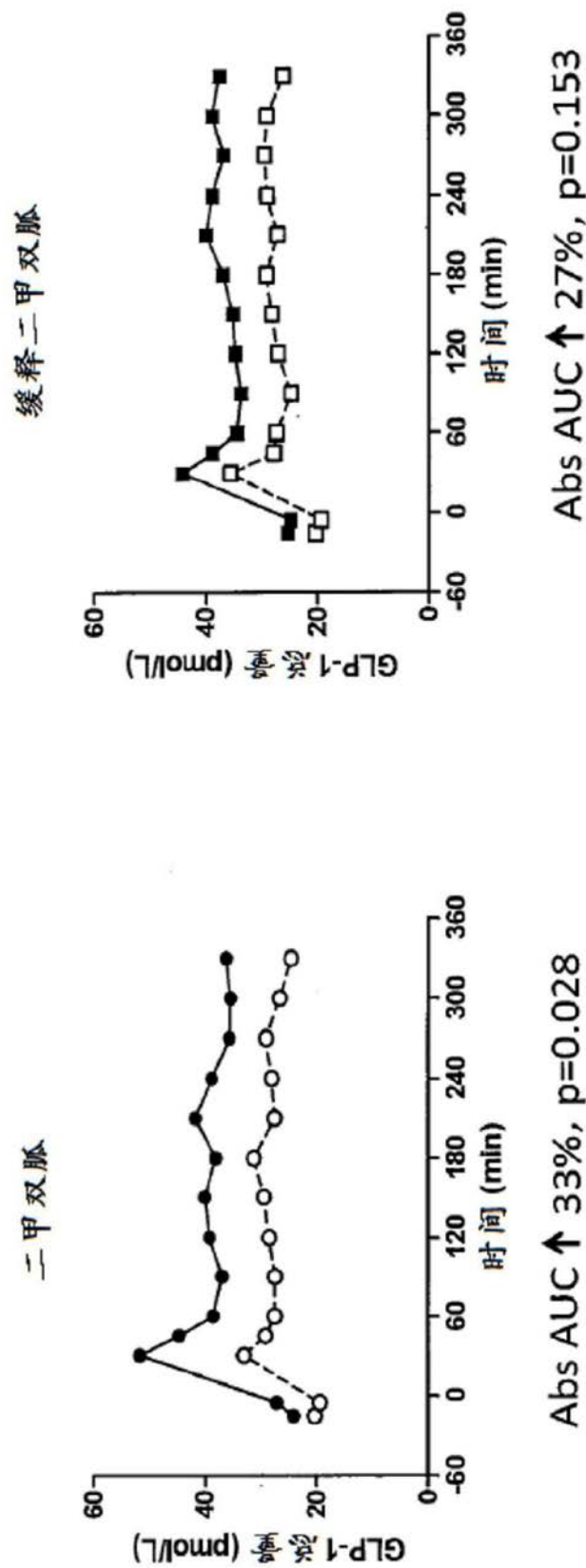


图4C

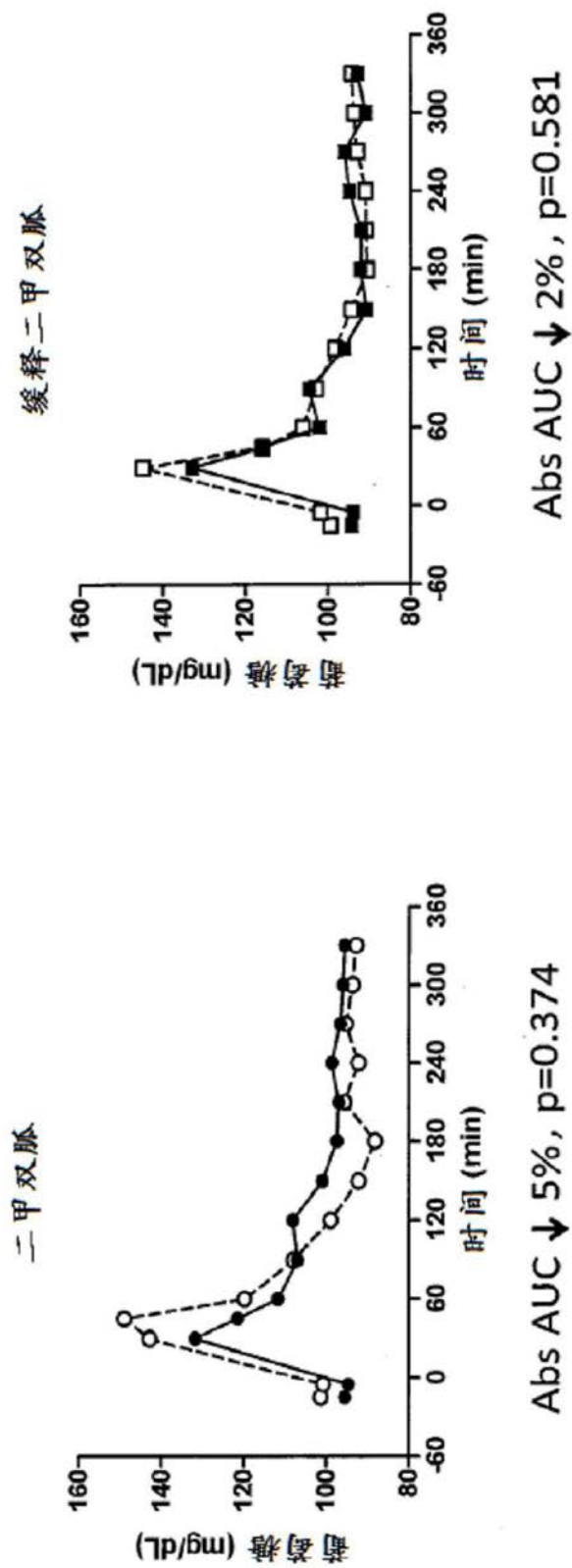


图5A

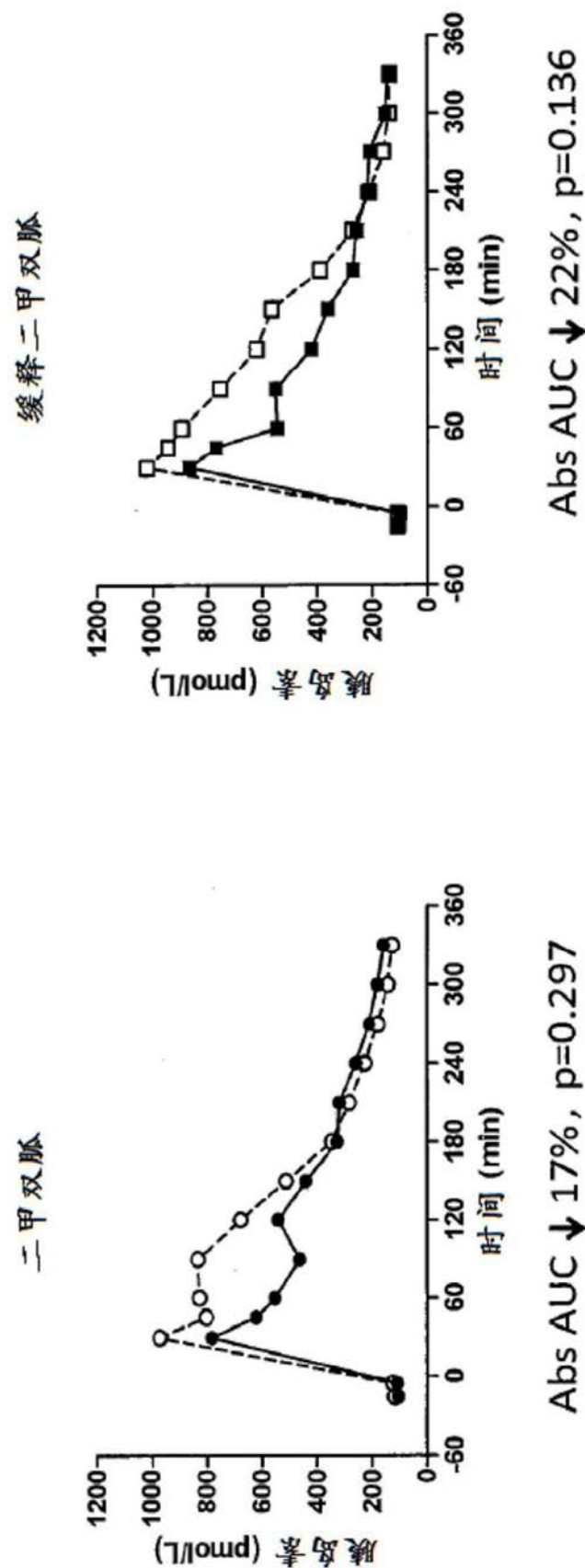


图5B

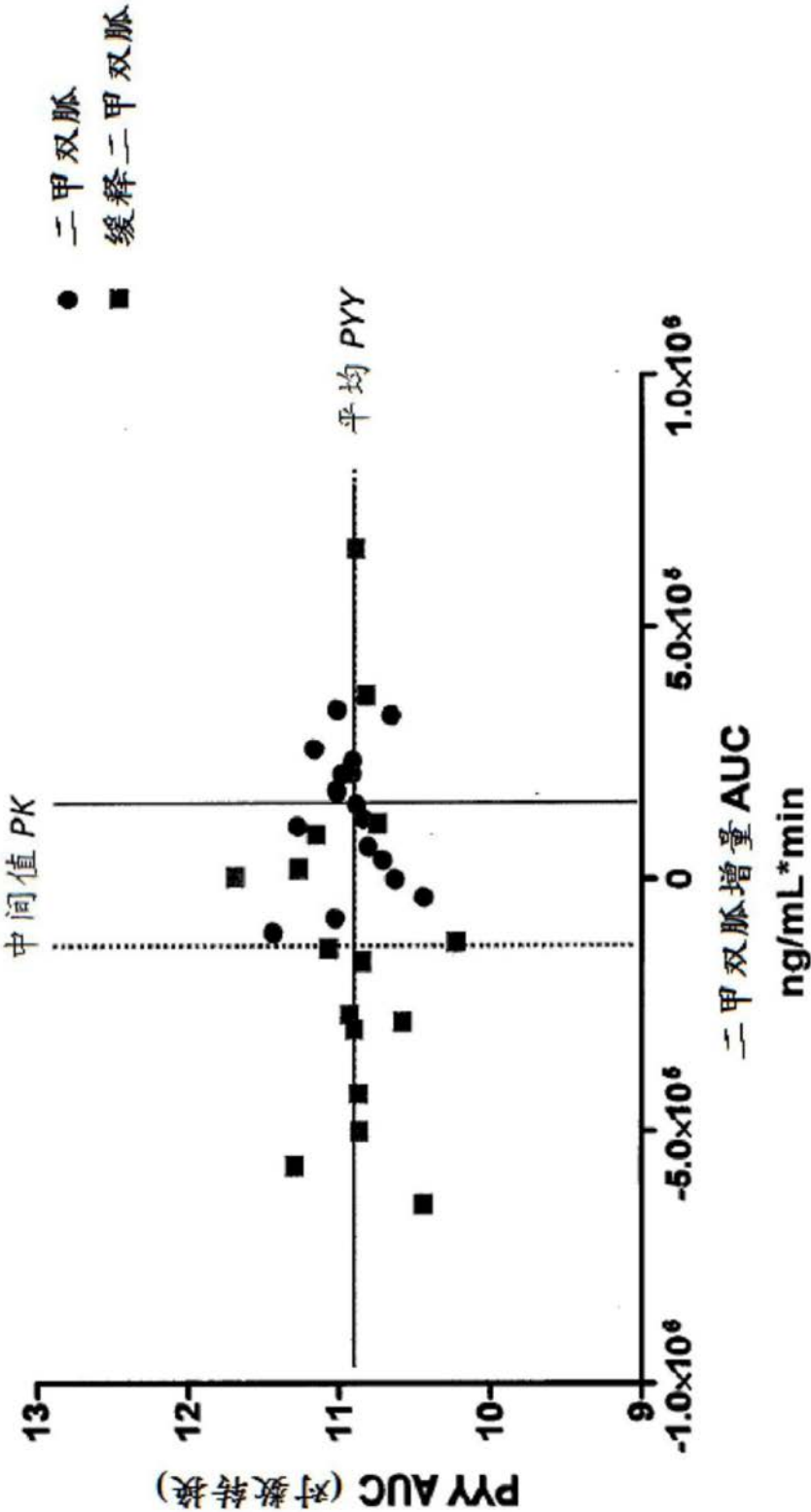


图6

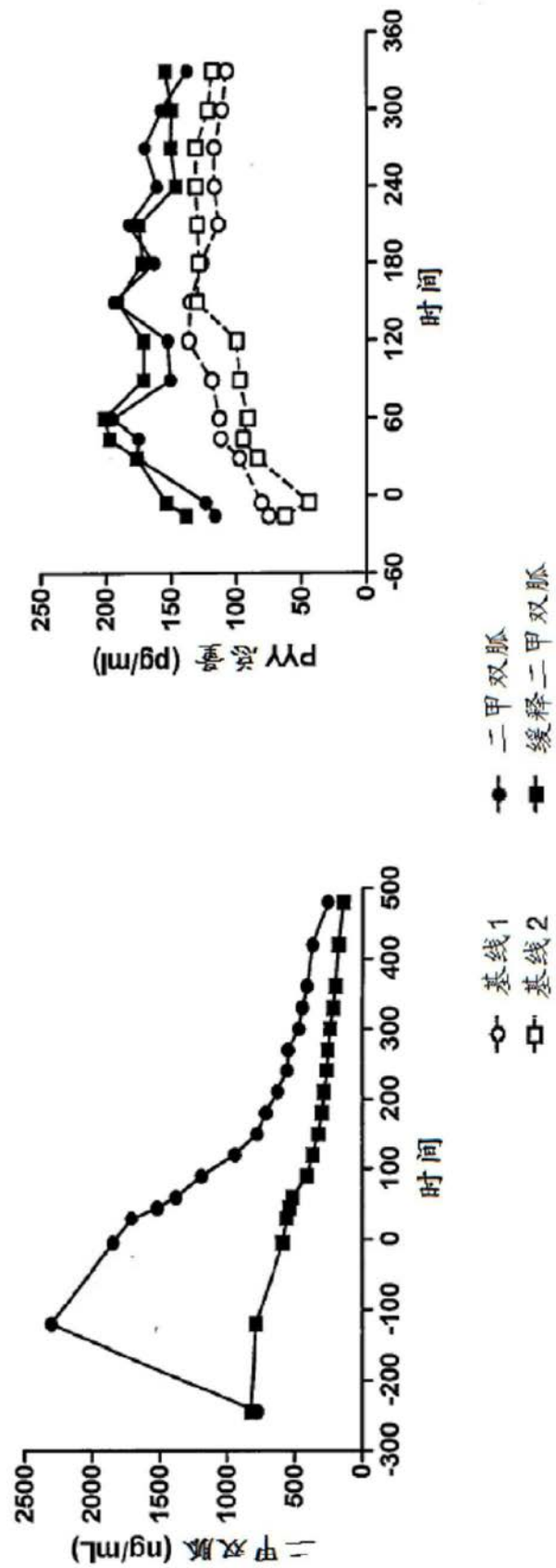


图 7A

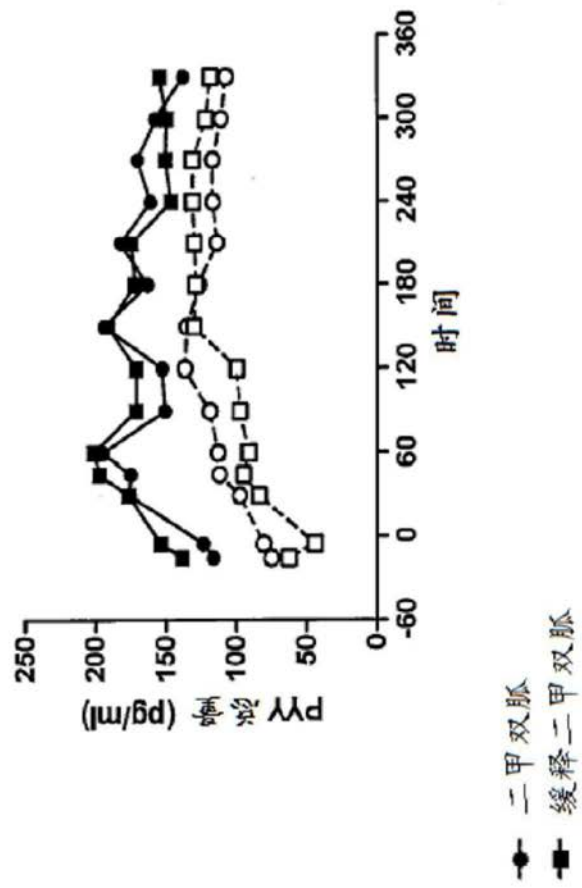


图 7B

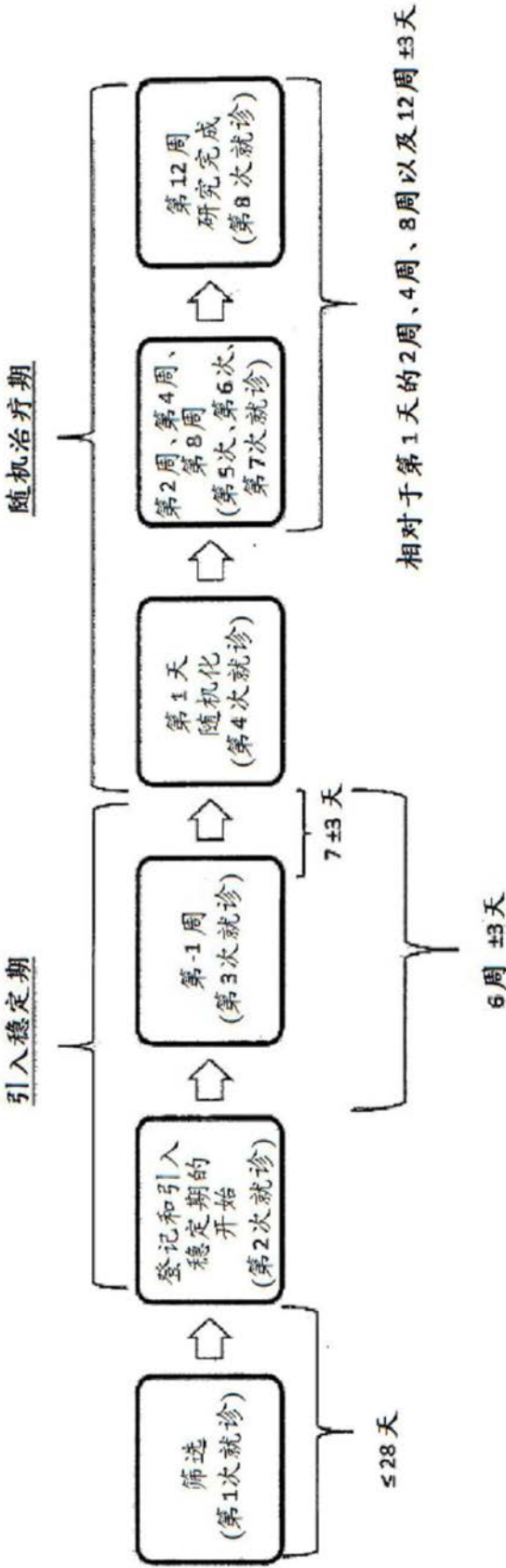


图8