



공개특허 10-2019-0128001



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0128001
(43) 공개일자 2019년11월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/55 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
C07D 223/16 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/55 (2013.01)
A61K 31/137 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7032894(분할)

(22) 출원일자(국제) 2012년11월06일
심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2015-7012183
원출원일자(국제) 2012년11월06일
심사청구일자 2017년11월06일

(85) 번역문제출일자 2019년11월06일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/063711

(87) 국제공개번호 WO 2014/058441
국제공개일자 2014년04월17일

(30) 우선권주장
61/711,413 2012년10월09일 미국(US)

(71) 출원인
에자이 알앤디 매니지먼트 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4쵸메 6번 10고

(72) 발명자
산체즈, 마틸드
미국 22312 베지니아주 알렉산드리아 리버 다운스
로드 6331
샤나한, 윌리엄 알.
미국 92014 캘리포니아주 멜 마르 란초 비에조 드
라이브 4948

(74) 대리인
장수길, 이석재

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 체중 관리 방법

(57) 요 약

개체가 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 사용하는 치료에 대한 반응자인지 여부를 결정하는 방법이 제공된다. 체중 관리를 필요로 하는 복수의 개체들로부터 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 사용하는 치료를 위한 개체를 선택하는 방법이 또한 제공된다. 체중 관리를 필요로 하는 개체에서 체중을 관리하는 방법이 또한 제공된다. 개체에서 체중을 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물, 조성물 및 키트가 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0053 (2013.01)

A61K 9/20 (2013.01)

C07D 223/16 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1차 투여 기간 후에 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응성을 측정하는 단계를 포함하며,

여기서 개체가 상기 1차 투여 기간 후에 역치 효과를 달성하였다면, 개체는 반응자인 것인,

개체가 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 사용하는 치료에 대한 반응자인지 여부를 결정하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2012년 10월 9일 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/711,413을 우선권 주장하며, 이 가출원의 내용은 그 전문이 본 개시내용에서 참조로 포함된다.

배경기술

[0003]

비만은 생명을 위협하는 장애로서, 이는 동반 질환, 예컨대, 제II형 당뇨병, 고혈압, 출중, 암 및 담낭 질환으로부터 유발되는 이환 및 사망의 위험을 증가시킨다.

[0004]

비만은 현재 서양 세계에서 주요 건강관리 문제가 되고 있으며, 일부 제3 세계 국가에서 증가하고 있다. 비만 인구수의 수의 증가는 대체로 지방 함량이 높은 식품에 대한 선호도 증가 뿐만 아니라, 대부분의 사람들의 일상 생활에서의 활동 감소에 기인한다. 일반적으로, 미국 인구 중 약 30%가 현재 비만인 것으로 간주되고 있다.

[0005]

한 개인이 과체중 또는 비만으로 분류되는지 여부는 일반적으로 체중 (kg)을 키의 제곱값 (m^2)으로 나눔으로써 계산되는, 그의 체질량 지수 (BMI)에 기초하여 결정된다. 따라서, BMI의 단위는 kg/m^2 이며, 각 세대별 최소 사망률과 관련된 BMI 범위를 계산할 수 있다. 과체중은 BMI가 $25-30 \text{ kg}/m^2$ 범위인 것으로 정의되고, 비만은 BMI가 $30 \text{ kg}/m^2$ 초과인 것으로 정의된다 (하기 표 참조).

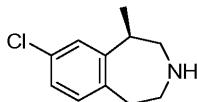
체질량지수 (BMI)에 의한 체중 분류

BMI	분류
< 18.5	저체중
18.5-24.9	정상
25.0-29.9	과체중
30.0-34.9	비만 (클래스 I)
35.0-39.9	비만 (클래스 II)
>40	고도 비만 (클래스 III)

[0006]

BMI가 증가함에 따라, 다른 위험 인자와는 상관없이, 다양한 원인에 의한 사망 위험은 증가하게 된다. 비만과 관련된 가장 일반적인 질환은 심혈관 질환 (특히, 고혈압), 당뇨병 (비만은 당뇨병 발병을 악화시킴), 담낭 질환 (특히, 암) 및 생식계 질환이다. 비만과 특정 상태 사이의 연관 강도는 다양하다. 연관 강도가 가장 강력한 것은 제2형 당뇨병과의 것이다. 과도한 체지방이 남성 당뇨병 사례의 64%, 및 여성 사례의 77%의 원인이 된다 (Seidell, Semin Vasc Med 5:3-14 (2005)). 연구 결과, 심지어 약간의 체중 감소도 관상 동맥 심장 질환의 발병 위험을 현저히 감소시킬 수 있는 것으로 나타났다.

- [0008] 그러나, 지방과 관련된 근육 (지방 조직)인 체질량의 비율을 고려하지 않았다는 점에서 BMI 정의에는 문제가 있다. 이를 고려하여, 비만은 또한 체지방 함량에 기초하여 남성의 경우, 25% 초과, 여성의 경우, 30% 초과인 것으로 정의될 수 있다.
- [0009] 비만은 또한 심혈관 질환의 발병 위험을 상당히 증가시킨다. 관상동맥 기능부전, 아테로스clerosis 질환, 및 심기능부전이 비만에 의해 유도되는 심혈관 합병증의 선두 자리에 있다. 전체 인구가 이상적인 체중을 가진다면, 관상동맥 기능부전의 위험은 25%만큼 감소되고, 심기능부전의 위험 및 뇌 혈관 발작의 위험은 35%만큼 감소될 것으로 추정된다. 관상동맥 질환의 발병률은 30% 과체중인 50세 미만인 대상체에서 2배가 된다. 당뇨병 환자는 수명 30% 단축에 직면하게 된다. 45세 이후, 당뇨병에 걸린 사람은 당뇨병에 걸리지 않은 사람보다 유의적인 심장 질환을 앓게 될 가능성이 약 3배 정도 더 높고, 졸중을 앓게 될 가능성이 최대 5배 정도까지 더 높다. 이러한 관찰 결과는 당뇨병 및 관상 동맥 심장 질환에 대한 위험 인자와, 비만 예방에 기초하여 상기 상태들을 예방하기 위한 통합 접근법의 잠재적인 가치 사이의 상호 관계를 강조한다 (Perry, I. J., et al., *BMJ* 310, 560-564 (1995)).
- [0010] 당뇨병은 또한 신장 질환, 안과 질환 및 신경계 문제의 발병과도 연루되어 있다. 신장병증으로도 불리는 신장 질환은 신장의 "여과기 기전"이 손상되고, 과량의 단백질이 소변으로 누출되어 결국에는 신장이 쇠약해질 때 발생한다. 당뇨병은 또한 안구 뒤쪽의 망막 손상에 주된 원인이 되며, 백내장 및 녹내장의 위험을 증가시킨다. 최종적으로, 당뇨병은 특히 다리와 발의 신경 손상과 관련되며, 이는 통증을 감지할 수 있는 능력을 방해하고, 중증 감염의 원인이 된다. 종합해 보면, 당뇨병 합병증은 국내에서 사망의 주된 원인 중 하나이다.
- [0011] 치료법의 제1선은 예컨대, 환자의 식사에서 지방 함량을 감소시키고, 그의 신체 활동을 증가시키라는 것과 같이, 식사 및 생활 방식에 관한 충고를 제공하는 것이다. 그러나, 많은 환자들은 이것이 어렵다는 것을 알며, 이러한 노력으로부터의 결과를 유지시키기 위해 약물 요법으로부터 추가 도움을 필요로 한다.
- [0012] 현재 시판되는 대부분의 제품들은 효능 부족 또는 허용되지 않는 부작용 프로파일로 인해 비만 치료제로서 성공을 거두지 못하였다. 현재까지 가장 큰 성공을 거둔 약물은 간접적으로 작용하는 5-히드록시트립타민 (5-HT) 효능제인 d-펜플루라민 (리덕스(Redux)TM)이지만, 환자의 최대 1/3에서 보고된 심장 판막 결손증으로 인해 상기 효능제는 1998년 FDA에 의해 그는 사용 중지되었다.
- [0013] 추가로, 췌장 리파제 억제에 의해 지방의 흡수를 막는 약물인 오를리스타트 (제니칼(Xenical)TM), 및 5-HT/노르아드레날린 재흡수 억제제인 시부트라민 (리덕틸(Reductil)TM)인 2개의 약물이 미국 및 유럽에서 출시되었다. 그러나, 상기 제품과 관련된 부작용은 그의 장기간 동안의 사용을 제한할 수 있다. 제니칼TM을 사용하는 치료는 일부 환자에서 위장관 곤란을 유도하는 것으로 보고되어 있는 반면, 시부트라민은 일부 환자에서 혈압 상승과 관련이 있다.
- [0014] 세로토닌 (5-HT) 신경전달은 신체 장애 및 정신 장애, 둘 다에서 다수의 생리학적 과정에서 중요한 역할을 한다. 5-HT는 섭식 행동 조절과 관련이 있다. 5-HT는 포만감을 유도함으로써 작용하는 것으로 여겨지며, 이로써, 5-HT가 증진된 대상체는 섭식을 보다 이른 시점에 중단하고, 더 적은 칼로리를 섭취하게 된다. 5-HT_{2C} 수용체에 대한 5-HT의 자극 작용은 섭식 조절에서, 및 d-펜플루라민의 항-비만 효과에서 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다. 5-HT_{2C} 수용체는 뇌에서 (특히, 변연 구조, 추체외로 경로, 시상 및 시상하부, 즉, PVN 및 DMH에서, 및 대부분 맥락막에서) 고밀도로 발현되고, 주변 조직에서는 저밀도로 발현되거나, 그에 존재하지 않기 때문에, 선택성 5-HT_{2C} 수용체 효능제는 더욱 효과적이고, 안전한 항비만제일 수 있다. 또한, 5-HT_{2C} 네아웃 마우스는 인지 장애가 있고, 발작이 일어나기 쉬운 과체중이다.
- [0015] 5-HT_{2C} 수용체는 강박 반응성 장애, 일부 형태의 우울증, 및 간질에서 중요한 역할을 할 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 효능제는 항-공황장애 특성, 및 성기능 장애 치료에서 유용한 특성을 가질 수 있다.
- [0016] 요약하면, 5-HT_{2C} 수용체는 비만 및 정신 장애 치료를 위한 수용체 표적이며, 안전하게 식품 섭취량과 체중을 감소시키는 선택적 5-HT_{2C} 효능제가 요구되고 있음을 알 수 있다.
- [0017] 본원에 기재된 화합물 및 제제는 선택적 5-HT_{2C}-수용체 효능제 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 (화합물 1)을 포함할 수 있고, 그 중에서도 특히 체중 감소 및 체중 감소 유지를 비롯한, 체중 관리에 유용하다. 화합물 1은 PCT 특허 공개 WO2003/086303에 개시되어 있고, 상기 특허는 그의 전문이 본원에서 참조로 포함된다.



1

[0018]

(*R*)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-3-벤즈아제핀, 그의 관련된 염, 거울상 이성질체, 결정질 형태, 및 중간체에 대한 다양한 합성 경로가 WO 2005/019179, WO 2006/069363, WO 2007/120517, WO 2008/070111, 및 WO 2009/111004에서 보고된 바 있으며, 상기 특허는 각각 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

[0020]

(*R*)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-3-벤즈아제핀과, 제한 없이, 펜테르민을 비롯한 다른 작용제와의 조합, 및 요법에서 상기 조합의 용도는 WO 2006/071740에 기재되어 있고, 상기 특허는 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

[0021]

(*R*)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-3-벤즈아제핀 히드로클로라이드 (로카세린 히드로클로라이드)는 5-HT_{2C} 수용체의 효능제이고, 동물 모델 및 인간에서 비만을 감소시키는 데 효능을 보인다. 2009년 12월, 아레나 파마슈티칼즈(Arena Pharmaceuticals)는 로카세린에 대한 신약 승인 신청서(New Drug Application) 또는 NDA를 FDA에 제출하였다. NDA 제출은 총 8,576명의 환자에 대한 18회의 임상 시험을 포함하는 로카세린의 임상 개발 프로그램으로부터 얻은 광범위한 데이터 패키지에 기초한다. 주요 3상 임상 시험 프로그램에서는 최대 2년 동안 치료된 거의 7,200명에 달하는 환자를 평가하였고, 그 결과, 로카세린은 탁월한 내약성을 보이면서, 일관되게 유의적으로 체중을 감소시키는 것으로 나타났다. 환자의 약 3%는 5% 이상의 체중 감소를 달성하였고, 1/3을 넘는 환자들이 10% 이상의 체중 감소를 달성하였다. 평균적으로, 환자들은 17 내지 18 파운드, 또는 그의 체중의 약 8% 정도를 감량하였다. 체성분, 지질, 심혈관 위험 인자 및 혈당 파라미터를 비롯한, 2차 종점은 위약과 비교하여 개선되었다. 추가로, 심박수 및 혈압은 강하되었다. 로카세린은 심장 판막증의 위험을 증가시키지 않았다. 로카세린은 삶의 질을 개선시켰고, 우울증 또는 자살성 사고에 대한 어떤 신호도 없었다. 위약 비율보다 5%만큼 초과한 유일의 유해 사례는 일반적으로 경미하거나, 또는 중간 정도의 일시적 두통이었다. 정상 BMI가 25인 것에 기초하였을 때, 1차 3상 시험에서 환자는 그의 과량의 체중 중 약 1/3을 감량하였다. 2차 3상 시험에서 상위 25%내의 범위의 환자에 대한 평균 체중의 감소량은 35 파운드 또는 체중의 16%였다.

[0022]

로카세린 치료를 필요로 하는 개체를 안전하게 치료하는 것이 요구되고 있다. 본 개시내용은 이러한 요구를 충족시켜 주며, 또한 관련된 이점도 제공한다.

발명의 내용

[0023]

개체에게로의 (*R*)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1차 투여 기간 후에 (*R*)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응성을 측정하는 단계를 포함하며,

[0024]

여기서 개체가 상기 1차 투여 기간 후에 역치 효과를 달성하였다면, 개체는 반응자인 것인,

[0025]

개체가 (*R*)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 사용하는 치료에 대한 반응자인지 여부를 결정하는 방법이 제공된다.

[0026]

개체에게로의 (*R*)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1차 투여 기간 후에 (*R*)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응성을 측정하는 단계; 및

[0027]

개체가 상기 1차 투여 기간 후에 역치 효과를 달성하였다면, (*R*)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 사용하는 치료를 위한 개체로 선택하는 단계

[0028]

를 포함하는, 체중 관리를 필요로 하는 복수의 개체들로부터 (*R*)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 사용하는 치료를 위한 개체를 선택하는 방법이 또한 제공된다.

[0029]

개체에게 치료 유효량의 (*R*)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계를 포함하며,

[0030]

여기서 상기 개체는 이전에 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 치료제에 대한 반응자인 것으로 결정되거

나 또는 치료를 위해 선택된 것인,

[0031] 체중 관리를 필요로 하는 개체에서 체중을 관리하는 방법이 또한 제공된다.

[0032] 체중 관리를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계;

[0033] 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 개체가 치료에 대한 반응자인지 또는 치료를 위해 선택되는지 여부를 결정하는 단계; 및

[0034] 개체가 반응자로 확인된다면, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 계속하거나, 또는

[0035] 개체가 반응자로 확인되지 않는다면, 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계

[0036] 를 포함하는, 체중 관리를 필요로 하는 개체에서 체중을 관리하는 방법이 또한 제공된다.

[0037] 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계를 포함하며,

[0038] 여기서 상기 개체는 이전에 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 치료제에 대한 반응자인 것으로 결정되거나 또는 치료를 위해 선택된 것인,

[0039] 식품 섭취 감소를 필요로 하는 개체에서 식품 섭취를 감소시키는 방법이 또한 제공된다.

[0040] 식품 섭취 감소를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계;

[0041] 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 개체가 치료에 대한 반응자인지 또는 치료를 위해 선택되는지 여부를 결정하는 단계; 및

[0042] 개체가 반응자로 확인된다면, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 계속하거나, 또는

[0043] 개체가 반응자로 확인되지 않는다면, 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계

[0044] 를 포함하는, 식품 섭취 감소를 필요로 하는 개체에서 식품 섭취를 감소시키는 방법이 또한 제공된다.

[0045] 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계를 포함하며,

[0046] 여기서 상기 개체는 이전에 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 치료제에 대한 반응자인 것으로 결정되거나 또는 치료를 위해 선택된 것인,

[0047] 포만감 유도를 필요로 하는 개체에서 포만감을 유도하는 방법이 또한 제공된다.

[0048] 포만감 유도를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계;

[0049] 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 개체가 치료에 대한 반응자인지 또는 치료를 위해 선택되는지 여부를 결정하는 단계; 및

[0050] 개체가 반응자로 확인된다면, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 계속하거나, 또는

[0051] 개체가 반응자로 확인되지 않는다면, 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계

[0052] 를 포함하는, 포만감 유도를 필요로 하는 개체에서 포만감을 유도하는 방법이 또한 제공된다.

[0053] 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계를 포함하며,

- [0054] 여기서 상기 개체는 이전에 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 치료제에 대한 반응자인 것으로 결정되거나 또는 치료를 위해 선택된 것인,
- [0055] 비만 치료를 필요로 하는 개체에서 비만을 치료하는 방법이 또한 제공된다.
- [0056] 비만 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계;
- [0057] 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 개체가 치료에 대한 반응자인지 또는 치료를 위해 선택되는지 여부를 결정하는 단계; 및
- [0058] 개체가 반응자로 확인된다면, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 계속하거나, 또는
- [0059] 개체가 반응자로 확인되지 않는다면, 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계
- [0060] 를 포함하는, 비만 치료를 필요로 하는 개체에서 비만을 치료하는 방법이 또한 제공된다.
- [0061] 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0062] 여기서 상기 개체는 이전에 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 치료제에 대한 반응자인 것으로 결정되거나 또는 치료를 위해 선택된 것인,
- [0063] 비만 예방을 필요로 하는 개체에서 비만을 예방하는 방법이 또한 제공된다.
- [0064] 비만 예방을 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계;
- [0065] 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 개체가 치료에 대한 반응자인지 또는 치료를 위해 선택되는지 여부를 결정하는 단계; 및
- [0066] 개체가 반응자로 확인된다면, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 계속하거나, 또는
- [0067] 개체가 반응자로 확인되지 않는다면, 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계
- [0068] 를 포함하는, 비만 예방을 필요로 하는 개체에서 비만을 예방하는 방법이 또한 제공된다.
- [0069] 본원에 기재된 방법 중 어느 것에 사용하기 위한 화합물이 또한 제공된다.
- [0070] 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 개체에서 체중을 관리하는 방법에 사용하기 위한 조성물이며, 여기서 개체는 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 이전에 치료제에 대한 반응자인 것으로 결정되거나 또는 치료를 위해 선택된 것인 조성물이 또한 제공된다.
- [0071] 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물; 및
- [0072] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 이전에 치료에 대한 반응자인 것으로 결정되거나 또는 치료를 위해 선택된 개체에게 투여되어야 한다는 것을 지시하는 설명서
- [0073] 를 포함하는, 개체에서 체중을 관리하는 방법에 사용하기 위한 키트가 또한 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0074] 도 1은 반응자 및 비반응자 둘 다에 대한 제52주 $\geq 5\%$ 체중 감소 또는 $\geq 10\%$ 체중 감소를 달성한 환자의 백분율에 대한 데이터를 제공한다. 상단 패널은 제2형 당뇨병 환자에 대한 것이다. 하단 패널은 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에 대한 것이다.

도 2는 제2형 당뇨병을 앓는 로카세린 제12주 반응자에서의 제52주 체중 감소가 9.3 kg (20 lbs)이며, 71% 및 36%가 각각 5% 및 10% 체중 감소를 달성하였다는 것을 보여준다. 도 2는 당뇨병을 앓는 제12주 반응자 및 비반응자, 및 당뇨병을 앓지 않는 제12주 반응자 및 비반응자에 대한 52주 동안의 체중 감소를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0075] 본 명세서에서 사용된 하기 단어 및 어구는, 그가 사용되는 문맥상 다른 것을 명시하는 경우를 제외하면, 일반적으로 하기 기재되는 의미를 가지는 것으로 한다.
- [0076] **개체:** 본원에서 사용된 "개체"는 인간이다. 개체는 성인 또는 사춘기 이전인 개체 (아동)일 수 있고, 임의 성별의 개체일 수 있다. 개체는 환자 또는 치료를 받고자 하는 다른 개체일 수 있다. 본원에 개시된 방법은 또한 비인간 포유동물, 예컨대, 가축 또는 애완동물에게 적용될 수 있다.
- [0077] **복수의 개체:** 본원에서 사용된 "복수의 개체"란 1명 초과의 개체를 의미한다.
- [0078] **투여하는:** 본원에서 사용된 "투여하는"이라는 것은 화합물 또는 다른 요법, 치료 또는 치료법을 제공하는 것을 의미한다. 예를 들어, 건강관리 전문 종사자는 화합물을 샘플 형태로 직접 개체에게 제공할 수 있거나, 화합물에 대한 처방을 구두로 제공하거나, 또는 작성된 처방전을 제공함으로써 간접적으로 화합물을 개체에게 제공할 수 있다. 또한, 예를 들어, 개체는 건강관리 전문 종사자 없이 그 스스로 화합물을 수득할 수 있다. 화합물 투여는 개체가 실제로 화합물을 내재화하는 것을 포함할 수 있거나, 또는 포함하지 않을 수 있다. 개체가 화합물을 내재화하는 경우, 신체는 화합물에 의해 일부 방식으로 변환된다.
- [0079] **처방하는:** 본원에서 사용된 "처방하는"이라는 것은 약물 또는 다른 요법, 치료 또는 치료법의 사용을 지시하거나, 허가하거나, 권장한다는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 건강관리 전문 종사자는 개체에게 화합물, 투여 요법 또는 다른 치료법을 사용하는 것을 구두로 권고하거나, 권장하거나, 또는 허가할 수 있다. 이러한 경우, 건강관리 전문 종사자는 화합물, 투여 요법 또는 치료법에 대한 처방을 제공하거나, 또는 제공하지 않을 수 있다. 추가로, 건강관리 전문 종사자는 권장되는 화합물 또는 치료법을 제공하거나, 또는 제공하지 않을 수 있다. 예를 들어, 건강관리 전문 종사자는 화합물을 제공하지 않으면서 화합물 입수처에 대해 조언할 수 있다. 일부 실시양태에서, 건강관리 전문 종사자는 개체에게 화합물, 투여 요법 또는 치료법에 대한 처방을 제공할 수 있다. 예를 들어, 건강관리 전문 종사자는 개체에게 작성된 처방전을 제공하거나, 또는 처방을 구두로 제공할 수 있다. 처방전은 종이 상에, 또는 전자 매체, 예컨대, 컴퓨터 파일 상에, 예를 들어, 휴대용 컴퓨터 장치 상에 작성될 수 있다. 예를 들어, 건강관리 전문 종사자는 1장의 종이 또는 전자 매체를 화합물, 투여 요법 또는 치료법에 대한 처방전으로 변환시킬 수 있다. 추가로, 약국 또는 조제실에 전화하거나 (구두) 또는 팩스로 (서면) 처방전을 보낼 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 또는 치료법의 샘플을 개체에 제공할 수 있다. 본원에서 사용된 화합물의 샘플을 제공하는 것이 화합물에 대한 목시의 처방이 된다. 전 세계의 상이한 건강관리 시스템은 화합물 또는 치료법을 처방하고, 투여하는 데 상이한 방법을 사용하며, 이러한 방법들은 본 개시내용에 포함된다.
- [0080] 처방전은 예를 들어, 개체의 이름 및/또는 예컨대, 생년월일과 같은 식별 정보를 포함할 수 있다. 추가로, 예를 들어, 처방전은 또한 약물 명칭, 약물 농도, 용량, 투여 주기, 투여 경로, 조제 개수 또는 조제량, 리필 번호, 의사 이름, 의사 서명을 포함할 수 있다. 추가로, 처방전은, 예를 들어 DEA 번호 또는 주 번호를 포함할 수 있다.
- [0081] 건강관리 전문 종사자는 예를 들어, 의사, 간호사, 임상 간호사 또는 체중 관리를 위해 화합물 (약물)을 처방하거나 또는 투여할 수 있는 다른 관련된 건강관리 전문 종사자를 포함할 수 있다. 추가로, 건강관리 전문 종사자는 개체에게 화합물 또는 약물을 권장, 처방, 투여하거나, 또는 그를 받지 않도록 막을 수 있는 어느 누구든지, 예를 들어, 보험 제공자를 포함할 수 있다.
- [0082] **예방하다, 예방하는, 또는 예방:** 본원에서 사용된 "예방하다," "예방하는," 또는 "예방"이라는 단어, 예컨대, 비만 예방이란 특정 장애와 관련된 하나 이상의 증상의 발생 또는 발병을 예방하는 것을 의미하는 것이며, 이는 반드시 장애의 완전한 예방을 의미하는 것은 아니다. 예를 들어, "예방하다," "예방하는," 또는 "예방"이라는 단어는, 결국에는 질환 또는 상태의 1종 이상의 증상을 보일 수 있지만, 아직까지는 그렇지 않은 개체에게 예방법적 또는 예방적 기준으로 요법을 투여하는 것을 의미한다. 상기 개체는 차후의 질환 발병과 관련이 있는 것으로 공지된 위험 인자에 기초하여 확인될 수 있다. 대안적으로, 예방적 조치로서 예방 요법은 위험 인자에 대한 사전 확인 없이도 투여될 수 있다. 1종 이상의 증상의 발병을 지연시키는 것 또한 예방 또는 예방법으로 간

주될 수 있다.

[0083]

치료하다, 치료하는, 또는 치료: 본원에서 사용된 "치료하다", "치료하는," 또는 "치료"라는 단어는 질환 또는 상태의 1종 이상의 증상을 이미 보이고 있거나, 질환 또는 상태의 1종 이상의 증상을 이전에 보였던 개체에게 요법을 투여하는 것을 의미한다. 예를 들어, "치료하는"이란 질환 또는 상태 증상을 완화, 약화 또는 호전시키거나, 추가 증상을 예방하거나, 증상의 근본적인 대상상의 원인을 호전 또는 예방하거나, 질환 또는 상태를 억제시키거나, 예컨대, 질환 또는 상태의 발생을 정지시키거나, 질환 또는 상태를 경감시키거나, 질환 또는 상태를 퇴행시키거나, 질환 또는 상태에 의해 유발된 상태를 경감시키거나, 또는 질환 또는 상태의 증상을 예방학적으로 및/또는 치료학적으로 중단시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 장애와 관련하여 "치료하는"이라는 용어는 특정 장애와 관련된 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 것을 의미한다. 그러므로, 장애를 치료한다는 것이 반드시 장애와 관련된 모든 증상의 중증도를 감소시킨다는 것을 의미하는 것은 아니며, 반드시 장애와 관련된 하나 이상의 증상의 중증도를 완전히 감소시킨다는 것을 의미하는 것은 아니다. 예를 들어, 비만 치료 방법으로 체중이 감소될 수 있지만; 체중 감소가, 개체가 더 이상 비만이 아닐 정도로 충분히 이루어질 필요는 없다. 체중 또는 관련 파라미터, 예컨대, BMI, 허리 둘레 및 체지방률(%)의 경미한 감소조차도 건강을 개선시킬 수 있으며, 예컨대, 혈압을 강하시키거나, 혈중 지질 프로파일을 개선시키거나, 또는 수면 무호흡을 감소시킬 수 있는 것으로 나타났다.

[0084]

체중 관리: 본원에서 사용된 "체중 관리"라는 용어는 체중을 조절하는 것을 의미하며, 본 개시내용과 관련하여 체중 감소 및 체중 감소의 유지 (이는 본원에서 체중 유지라고도 명명됨)를 나타낸다. 체중을 조절하는 것 이외에도, 체중 관리는 체중과 관련된 파라미터, 예를 들어, BMI, 체지방률(%) 및 허리 둘레를 조절하는 것을 포함한다. 예를 들어, 과체중이거나 비만인 개체에 대한 체중 관리는 체중을 더욱 건강한 범위로 유지하고자 하는 목적으로 체중을 감소시키는 것을 의미할 수 있다. 또한, 예를 들어, 과체중이거나 비만인 개체에 대한 체중 관리는 체중 감소를 수반하거나 수반하지 않으면서 체지방 또는 허리 둘레를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 체중 감소 (체중 유지)는 체중 감소 후 체중 증가를 예방하거나, 감소시키거나 또는 조절하는 것을 포함한다. 체중 감소 후 체중 증가는 흔히 일어나는 것으로 널리 공지되어 있다. 체중 감소는, 예를 들어 다이어트, 운동, 질병, 약물 치료, 수술 또는 이들 방법의 임의의 조합으로 인해 일어날 수 있지만, 종종 체중이 감소한 개체는 감소한 체중의 일부 또는 전부를 회복할 것이다. 따라서, 체중이 감소한 개체에서의 체중 유지는 체중 감소 후 체중 증가를 예방하거나, 체중 감소 후 체중 증가량을 감소시키거나, 체중 감소 후 체중 증가를 조절하거나, 또는 체중 감소 후 체중 증가 속도를 저속화시키는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 "체중 관리를 필요로 하는 개체에서의 체중 관리"란 개체가 체중 관리 처치를 필요로 하거나, 또는 그로부터 이익을 얻게 될 것이라는 전망 관리 전문 종사자의 판단을 의미한다. 이러한 판단은 건강관리 전문 종사자의 전문 지식 범위 내에 포함되어 있는 다양한 인자에 기초하여 이루어지며, 본원에 개시된 방법에 의해 치료될 수 있는 상태, 예컨대, 비만을 개체가 앓고 있다는 지식을 포함한다. 일부 실시양태에서, 식품 섭취 감소를 필요로 하는 개체는 과체중인 개체이다. 일부 실시양태에서, 식품 섭취 감소를 필요로 하는 개체는 비만인 개체이다.

[0085]

식품 섭취를 감소시키는: 본원에서 사용된 "식품 섭취 감소를 필요로 하는 개체에서의 식품 섭취 감소"란 개체가 식품 섭취 감소를 필요로 하거나, 또는 그로부터 이익을 얻게 될 것이라는 건강관리 전문 종사자의 판단을 의미한다. 이러한 판단은 건강관리 전문 종사자의 전문 지식 범위 내에 포함되어 있는 다양한 인자에 기초하여 이루어지며, 본원에 개시된 방법에 의해 치료될 수 있는 상태, 예컨대, 비만을 개체가 앓고 있다는 지식을 포함한다. 일부 실시양태에서, 식품 섭취 감소를 필요로 하는 개체는 과체중인 개체이다. 일부 실시양태에서, 식품 섭취 감소를 필요로 하는 개체는 비만인 개체이다.

[0086]

포만감: 본원에서 사용된 "포만감"이란 꽉 차게 또는 용량을 초과하여 먹거나 또는 만족한 품질 또는 상태이다. 포만감은 개체가 가지는 느낌으로서, 이로써 개체가 식사 중 정해진 시간 간격에 충만감을 느꼈는지, 실컷 먹었는지 또는 만족하였느지를 구두로 또는 서면으로 개체에게 질문함으로써 측정된다. 예를 들어, 실컷 먹었다고 느낀 개체는 충만감, 허기 감소 또는 소멸, 식욕 감소 또는 소멸, 또는 먹고자 하는 충동의 결여를 보고할 것이다. 충만감은 물리적인 감각인 반면, 포만감은 정신적인 느낌이다. 포만감을 느끼거나, 실컷 먹었거나 또는 만족하는 개체는 먹는 것을 중단할 가능성이 많고, 따라서 포만감을 유도하여 개체에서 식품 섭취를 감소시킬 수 있다. 본원에서 사용된 본원에서 사용된 "포만감 유도를 필요로 하는 개체에서의 포만감 유도"란 개체가 포만감 유도를 필요로 하거나, 또는 그로부터 이익을 얻게 될 것이라는 건강관리 전문 종사자의 판단을 의미한다. 이러한 판단은 건강관리 전문 종사자의 전문 지식 범위 내에 포함되어 있는 다양한 인자에 기초하여 이루어지며, 본원에 개시된 방법에 의해 치료될 수 있는 상태, 예컨대, 비만을 개체가 앓고 있다는 지식을 포함한다.

[0087]

비만 치료: 본원에서 사용된 "비만 치료를 필요로 하는 개체에서의 비만 치료"란 개체가 비만 치료를 필요로 하

거나, 또는 그로부터 이익을 얻게 될 것이라는 건강관리 전문 종사자의 판단을 의미한다. 이러한 판단은 건강관리 전문 종사자의 전문 지식 범위 내에 포함되어 있는 다양한 인자에 기초하여 이루어지며, 본원에 개시된 방법에 의해 치료될 수 있는 상태를 개체가 앓고 있다는 지식을 포함한다. 개체의 비만 여부를 결정하기 위해, 개체의 체중, 체질량 지수 (BMI), 허리 둘레 또는 체지방률을 측정함으로써 개체가 체중 역치, BMI 역치, 허리 둘레 역치 또는 체지방률 역치를 충족시키는지를 측정할 수 있다.

[0088] 비만 예방: 본원에서 사용된 "비만 예방을 필요로 하는 개체에서의 비만 예방"이란 개체가 비만 예방을 필요로 하거나, 또는 그로부터 이익을 얻게 될 것이라는 건강관리 전문 종사자의 판단을 의미한다. 이러한 판단은 건강관리 전문 종사자의 전문 지식 범위 내에 포함되어 있는 다양한 인자에 기초하여 이루어지며, 본원에 개시된 방법에 의해 치료될 수 있는 상태를 개체가 앓고 있다는 지식을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비만 예방을 필요로 하는 개체는 과체중 (모든 비만전)인 개체이다. 일부 실시양태에서, 비만 예방을 필요로 하는 개체는 비만 가족력이 있는 개체이다. 개체의 과체중 여부를 결정하기 위해, 개체의 체중, 체질량 지수 (BMI), 허리 둘레 또는 체지방률을 측정함으로써 개체가 체중 역치, BMI 역치, 허리 둘레 역치 또는 체지방률 역치를 충족시키는지를 측정할 수 있다.

[0089] 유해 사례 또는 독성 사례: 본원에서 사용된 "유해 사례" 또는 "독성 사례"란 치료하는 동안 생길 수 있는 임의의 뜻밖의 의학적 사건이다. 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 사용하는 치료와 관련된 유해 사례로는 예를 들어, 복통, 설사, 소화불량, 위 불편, 및 신장 손상의 악화, 현기증, 두통을 포함한다. 원승이 연구로부터의 관찰 결과를 기초로 한 다른 가능한 유해 효과는 구토, 식품 섭취 감소, 체중 감소, 활동 감소, 자발적 발기, 진전 또는 발작을 포함한다. 추가의 가능한 유해 효과로는 예를 들어, 구열, 몽롱함, 지각이상, 구갈 및 피로를 포함한다. 본원에 개시된 방법에서, 유해 사례라는 용어는 보다 일반적인 다른 용어, 예컨대, 독성으로 대체될 수 있다. 유해 사례의 "위험 감소"는 유해 사례 또는 독성 사례가 발생할 수 있는 확률을 감소시키는 것을 의미한다.

[0090] 본원에서 사용된 "펜테르민"이라는 용어는 펜테르민 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 클로르펜테르민 (2-(4-클로로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민) 등을 포함하는, 1,1-디메틸-2-페닐-에틸아민을 의미한다. 한 실시양태에서, 펜테르민은 1,1-디메틸-2-페닐-에틸아민의 HCl 염 형태이다.

[0091] 본원에서 사용된 "초과"라는 용어는 기호 $>$ 와 상호교환적으로 사용되고, 미만이라는 용어는 기호 $<$ 와 상호교환적으로 사용된다. 유사하게, 이하라는 용어는 기호 \leq 와 상호교환적으로 사용된다.

[0092] 정수가 본원에 개시된 방법에서 사용될 때, "약"이라는 용어는 정수 앞에 삽입될 수 있다. 예를 들어, "29 kg/m² 초과"라는 용어는 "약 29 kg/m² 초과"로 치환될 수 있다.

[0093] 본 명세서에서 사용된 하기 약어는, 그가 사용되는 문맥상 다른 것을 명시하는 경우를 제외하면, 일반적으로 하기 기재되는 의미를 가지는 것으로 한다.

°C	섭씨 온도
A1C	당화 혈모글로빈
AUC	곡선하 면적
BID	1일 2회
BL	기준선
BMI	체질량 지수
BP	혈압
BPM/bpm	분당 박동수
CI	신뢰 구간
cm	센티미터
DBP	확장기 혈압
DEA	미국 마약 단속국
dL	데시리터
DMH	배내측 시상하부핵
DSC	시차 주사 열량측정법
eq.	등가량
FDA	미국 식품 의약품국
FPG	공복 혈장 글루코스
IFG	공복 글루코스 장애
g	그램
h	시간
HDL	고밀도 지단백질
Kg/kg	킬로그램
lbs	파운드
LDL	저밀도 지단백질
M	몰
m ²	제곱 미터
mg	밀리그램
min	분
MITT	변형된 치료 의향 분석법
LOCF	최종 관측값 선형 대체법
mmHg	밀리미터 수은

[0094]

N	환자수
NDA	신약 승인 신청서
PVN	시상하부 실방해
QD	1일 1회
ROCC	수신자 조작 특성 곡선
SBP	수축기 혈압
T2DM	제2형 당뇨병
TGA	열중량 분석
W12	제12주
W52	제52주
wt	체중
XRPD	X선 분말 회절

[0095]

[0096] 본 명세서 전역에 걸쳐, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, "포함하다(comprise)"라는 단어, 또는 예컨대, "포함하다(comprises)" 또는 "포함하는"이라는 과생어는 언급된 단계 또는 요소 또는 정수, 또는 단계들 또는 요소들 또는 정수들의 군을 포함한다는 것을 암시하지만, 임의의 다른 단계 또는 요소 또는 정수, 또는 요소들 또는 정수들의 군을 배제시킨다는 것을 암시하는 것은 아니라는 것을 이해하여야 한다.

[0097]

본 명세서 전역에 걸쳐, 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 또는 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단일의 단계, 물질의 조성물, 단계들의 군 또는 물질의 조성물들의 군에 대해 언급하는 것은 하나 및 복수 개 (즉, 하나 이상의) 상기 단계들, 물질의 조성물, 단계들의 군 또는 물질의 조성물들의 군을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0098]

본원에 기재된 각 실시양태는 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 각각의 모든 다른 실시양태에 준용되는 것으로 한다.

[0099]

통상의 기술자는 본원에 기재된 본 발명(들)이 구체적으로 기재된 것 이외의 것으로 쉽게 변형 및 수정될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본 발명(들)은 상기의 변형 및 수정 모두를 포함한다는 것을 이해하여야 한다. 본 발명(들)은 또한 본 명세서에서 개별적으로 또는 집합적으로 언급되거나, 또는 명시된 단계들, 특징들, 조성물들, 및 화합물들 모두, 및 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 상기 단계들, 또는 특징들의 임의의 및 모든 조합, 또는 임의의 2가지 이상을 포함한다.

[0100]

본 발명(들)은 단지 예시 목적으로 의도된 것인, 본원에 기재된 구체적인 실시양태에 의해 범주가 한정되지 않아야 한다. 기능적으로 등가인 생성물, 조성물 및 방법은 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명(들)의 범주 내에 명확하게 포함된다.

[0101]

명확하게 하기 위해 문맥상 별개의 실시양태로 기재된 본 발명(들)의 특정 특징은 또한 단일 실시양태로 조합하여 제공될 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 반대로, 간략하게 하기 위해 문맥상 단일 실시양태로 기재된 본 발명(들)의 다양한 특징은 또한 별개로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공될 수 있다. 예를 들어, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 처방하거나, 또는 투여하는 것을 열거하는 방법은, 하나는 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 처방하는 것을 열거하는 방법이고, 나머지 다른 하나는 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 투여하는 것을 열거하는 방법인 것인, 2가지 방법으로 분리될 수 있다. 추가로, 예를 들어, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 처방하는 것을 열거하는 방법, 및 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 투여하는 것을 열거하는 본 발명의 별개의 방법은 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 처방하고/거나 투여하는 것을 열거하는 단일의 방법으로 조합될 수 있다.

[0102]

개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1차 투여 기간 후에 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응성을 측정하는 단계를 포함하며,

[0103]

여기서 개체가 상기 1차 투여 기간 후에 역치 효과를 달성하였다면, 개체는 반응자인 것인,

[0104]

개체가 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 사용하는 치료에 대한 반응자인지 여부를 결정하는 방법이 제공된다.

- [0105] 1차 투여 기간 동안 개체에게 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계;
- [0106] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응성을 측정하는 단계를 포함하며,
- [0107] 여기서 개체가 상기 1차 투여 기간 후에 역치 효과를 달성하였다면, 개체는 반응자인 것인,
- [0108] 개체가 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 사용하는 치료에 대한 반응자인지 여부를 결정하는 방법이 제공된다.
- [0109] 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1차 투여 기간 후에 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응성을 측정하는 단계; 및
- [0110] 개체가 상기 1차 투여 기간 후에 역치 효과를 달성하였다면, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 사용하는 치료를 위한 개체로 선택하는 단계
- [0111] 를 포함하는, 체중 관리를 필요로 하는 복수의 개체들로부터 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 사용하는 치료를 위한 개체를 선택하는 방법이 또한 제공된다.
- [0112] 1차 투여 기간 동안 개체에게 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계;
- [0113] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응성을 측정하는 단계; 및
- [0114] 개체가 상기 1차 투여 기간 후에 역치 효과를 달성하였다면, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 사용하는 치료를 위한 개체로 선택하는 단계
- [0115] 를 포함하는, 체중 관리를 필요로 하는 복수의 개체들로부터 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 사용하는 치료를 위한 개체를 선택하는 방법이 또한 제공된다.
- [0116] 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1차 투여 기간 후에 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응성을 측정하는 단계를 포함하며, 여기서 개체의 반응성 측정 결과가 상기 1차 투여 기간 후에 역치 효과를 초과하는 것으로 나타났다면, 이때 개체는 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 치료 유효량으로 사용하는 처방에 적합한 것인, 체중 관리를 필요로 하는 복수의 개체들로부터 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 사용하는 치료를 위한 개체를 선택하는 것을 지원하는 방법이 또한 제공된다.
- [0117] 일부 실시양태에서, 체중 관리를 필요로 하는 개체는 과체중인 개체이다. 일부 실시양태에서, 체중 관리를 필요로 하는 개체는 과도한 내장 지방축적을 가지는 개체이다. 일부 실시양태에서, 체중 관리를 필요로 하는 개체는 비만인 개체이다. 개체가 과체중인지 또는 비만인지 여부를 결정하기 위해, 개체의 체중, 체질량 지수(BMI), 허리 둘레 또는 체지방률을 측정함으로써 개체가 체중 역치, BMI 역치, 허리 둘레 역치 또는 체지방률 역치를 충족시키는지 여부를 결정할 수 있다.
- [0118] 체중 측정은 체중의 시각적 추정을 사용하여, 체중 측정 장치, 예컨대, 전자 체중계 또는 기계식 저울대를 사용하여 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 체중 관리를 필요로 하는 개체는 체중이 약 90 kg 초과, 약 100 kg 초과, 또는 약 110 kg 초과인 성인 남성이다. 일부 실시양태에서, 체중 관리를 필요로 하는 개체는 체중이 약 80 kg 초과, 약 90 kg 초과, 또는 약 100 kg 초과인 성인 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 사춘기 이전의 개체이며, 체중이 약 30 kg 초과, 약 40 kg 초과, 또는 약 50 kg 초과이다.
- [0119] 건강한 BMI 범위, 및 한 개인이 과체중인지 또는 비만인지 여부에 관한 다른 척도는 또한 유전적 또는 인종적

차이에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 아시아인 집단은 백인보다 더 낮은 BMI에서 건강상 부정적인 결과를 발생시키는 바, 일부 국가에서는 그의 자국민에 대하여 비만의 정의를 다시 내렸다. 예를 들어, 일본에서는 25 초과의 임의의 BMI가 비만인 것으로 정의되어 있고, 중국에서는 28초과의 임의의 BMI가 비만인 것으로 정의되어 있다. 유사하게, 상이한 개체 집단에 대해서는 상이한 체중, 허리 둘레 또는 체지방률 역치 값이 사용될 수 있다. WHO는 국가간의 용이한 비교를 위해 기록하는 데 모든 카테고리를 사용할 것으로 권장한다.

[0120] BMI 측정은 BMI의 시각적 추정을 사용하여, 신장 측정 장치, 예컨대, 스타디오미터 또는 신장 측정용 막대를 사용하여, 및 체중 측정 장치, 예컨대, 전자 체중계 또는 기계식 저울대를 사용하여 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 체중 관리를 필요로 하는 개체는 BMI가 약 25 kg/m^2 초과, 약 26 kg/m^2 초과, 약 27 kg/m^2 초과, 약 28 kg/m^2 초과, 약 29 kg/m^2 초과, 약 30 kg/m^2 초과, 약 31 kg/m^2 초과, 약 32 kg/m^2 초과, 약 33 kg/m^2 초과, 약 34 kg/m^2 초과, 약 35 kg/m^2 초과, 약 36 kg/m^2 초과, 약 37 kg/m^2 초과, 약 38 kg/m^2 초과, 약 39 kg/m^2 초과, 또는 약 40 kg/m^2 초과인 성인이다. 일부 실시양태에서, 개체는 BMI가 약 20 kg/m^2 초과, 약 21 kg/m^2 초과, 약 22 kg/m^2 초과, 약 23 kg/m^2 초과, 약 24 kg/m^2 초과, 약 25 kg/m^2 초과, 약 26 kg/m^2 초과, 약 27 kg/m^2 초과, 약 28 kg/m^2 초과, 약 29 kg/m^2 초과, 약 30 kg/m^2 초과, 약 31 kg/m^2 초과, 약 32 kg/m^2 초과, 약 33 kg/m^2 초과, 약 34 kg/m^2 초과, 또는 약 35 kg/m^2 초과인 사춘기 이전인 개체이다.

[0121] 허리 둘레 측정은 허리 둘레의 시각적 추정을 사용하여, 또는 허리 둘레 측정 장치, 예컨대, 줄자를 사용하여 이루어질 수 있다.

[0122] 개체에서 건강한 허리 둘레 범위 및 체지방률 측정은 성별에 의존한다. 예를 들어, 전형적으로 여성의 허리 둘레가 남성보다 더 작고, 따라서, 과체중 또는 비만에 대한 허리 둘레 역치는 여성 경우에 더 낮다. 추가로, 전형적으로 여성의 체지방률이 남성보다 더 크고, 따라서, 과체중 또는 비만에 대한 체지방률 역치는 남성 경우보다 여성 경우에 더 높다. 추가로, 건강한 BMI 범위 및 한 개인이 과체중인지 또는 비만인지 여부에 관한 다른 척도는 연령에 의존할 수 있다. 예를 들어, 한 개인이 과체중인지 또는 비만인지 여부를 고려하기 위한 체중 역치는 성인 경우보다 아동 (사춘기 이전인 개체)인 경우에 더 낮다.

[0123] 일부 실시양태에서, 체중 관리를 필요로 하는 개체는 허리 둘레가 약 100 cm 초과, 약 110 cm 초과, 또는 약 120 cm 초과인 성인 남성이거나, 또는 허리 둘레가 약 80 cm 초과, 약 90 cm 초과, 또는 약 100 cm 초과인 성인 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 허리 둘레가 대략 약 60 cm 초과, 약 70 cm 초과, 또는 약 80 cm 초과인 사춘기 이전이 개체이다.

[0124] 체지방률 측정은 체지방률의 시각적 추정을 사용하여, 또는 체지방률 측정 장치, 예컨대, 생체전기 임피던스, 컴퓨터 단층촬영, 자기 공명 영상화, 근적외선 상호작용법, 이중 에너지 X선 흡수측정법을 사용하여, 초음파를 사용하여, 평균 체밀도 측정을 사용하여, 피지후 방법을 사용하여, 또는 신장 및 둘레 방법을 사용하여 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 체중 관리를 필요로 하는 개체는 체지방률이 약 25% 초과, 약 30% 초과, 또는 약 35% 초과인 성인 남성이거나, 또는 체지방률이 약 30% 초과, 약 35% 초과, 또는 약 40% 초과인 성인 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 체지방률이 약 30% 초과, 약 35% 초과, 또는 약 40% 초과인 사춘기전 개체이다.

[0125] 일부 실시양태에서, 개체는 초기 체질량 지수가 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 인 개체이다.

[0126] 일부 실시양태에서, 개체는 초기 체질량 지수가 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 이고, 1종 이상의 체중 관련 동반이환 상태를 앓는 개체이다. 일부 실시양태에서, 체중 관련 동반이환 상태는 고혈압, 이상지혈증, 심혈관 질환, 글루코스 불내성 및 수면 무호흡으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 체중 관련 동반이환 상태는 고혈압, 이상지혈증, 및 제2형 당뇨병으로부터 선택된다.

[0127] 일부 실시양태에서, 개체는 초기 체질량 지수가 $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ 인 개체이다. 일부 실시양태에서, 개체는 초기 체질량 지수가 $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ 이고, 1종 이상의 체중 관련 동반이환 상태를 앓는 개체이다. 일부 실시양태에서, 체중 관련 동반이환 상태는 고혈압, 이상지혈증, 심혈관 질환, 글루코스 불내성 및 수면 무호흡으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 체중 관련 동반이환 상태는 고혈압, 이상지혈증, 및 제2형 당뇨병으로부터 선택된다.

[0128] 일부 실시양태에서, 개체는 제2형 당뇨병을 앓는 개체이다.

[0129] 일부 실시양태에서, 개체는 공복 글루코스 장애를 앓는 개체이다. 일부 실시양태에서, 개체는 공복 혈장 글루코스가 약 100 mg/dL 미만인 개체이다. 일부 실시양태에서, 개체는 공복 혈장 글루코스가 약 70 mg/dL 미만인 개체이다. 일부 실시양태에서, 개체는 공복 혈장 글루코스가 약 65 mg/dL 미만인 개체이다. 일부 실시양태에

서, 개체는 공복 혈장 글루코스가 약 50 mg/dL 미만인 개체이다.

[0130] 일부 실시양태에서, 개체는 초기 체질량 지수가 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 인 개체이다. 일부 실시양태에서, 개체는 초기 체질량 지수가 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 이고, 1종 이상의 체중 관련 동반이환 상태를 앓는 개체이다. 일부 실시양태에서, 체중 관련 동반이환 상태는 고혈압, 이상지혈증, 심혈관 질환, 글루코스 불내성 및 수면 무호흡으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 체중 관련 동반이환 상태는 고혈압, 이상지혈증, 및 제2형 당뇨병으로부터 선택된다.

[0131] 일부 실시양태에서, 1차 투여 기간은 약 2주 내지 약 6개월이다. 일부 실시양태에서, 1차 투여 기간은 약 4주 내지 약 4개월이다. 일부 실시양태에서, 1차 투여 기간은 약 12주이다.

[0132] 일부 실시양태에서, 역치 효과는 체중 평가에서의 감소를 포함한다.

[0133] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 1% 이상의 체중 감소를 포함한다.

[0134] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 1% 이상의 체중 감소를 포함하고, 상기 1차 투여 기간은 약 2주이다. 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 1.5% 이상의 체중 감소를 포함하고, 상기 1차 투여 기간은 약 2주이다.

[0135] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 2% 이상의 체중 감소를 포함한다.

[0136] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 2% 이상의 체중 감소를 포함하고, 상기 1차 투여 기간은 약 4주이다. 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 2.5% 이상의 체중 감소를 포함하고, 상기 1차 투여 기간은 약 4주이다.

[0137] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 3% 이상의 체중 감소를 포함한다.

[0138] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 3% 이상의 체중 감소를 포함하고, 상기 1차 투여 기간은 약 8주이다. 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 3.5% 이상의 체중 감소를 포함하고, 상기 1차 투여 기간은 약 8주이다. 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 3.9% 이상의 체중 감소를 포함하고, 상기 1차 투여 기간은 약 8주이다.

[0139] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 4% 이상의 체중 감소를 포함한다.

[0140] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 4% 이상의 체중 감소를 포함하고, 상기 1차 투여 기간은 약 12주이다. 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 4.5% 이상의 체중 감소를 포함하고, 상기 1차 투여 기간은 약 12주이다. 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 4.6% 이상의 체중 감소를 포함하고, 상기 1차 투여 기간은 약 12주이다.

[0141] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 5% 이상의 체중 감소를 포함한다.

[0142] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 5% 이상의 체중 감소를 포함하고, 상기 1차 투여 기간은 약 12주이다.

[0143] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 6% 이상의 체중 감소를 포함한다.

[0144] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 6% 이상의 체중 감소를 포함하고, 상기 1차 투여 기간은 약 12주이다. 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 6% 이상의 체중 감소를 포함하고, 상기 1차 투여 기간은 약 24주이다. 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 6.1% 이상의 체중 감소를 포함하고, 상기 1차 투여 기간은 약 24주이다. 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 5.9% 이상의 체중 감소를 포함하고, 상기 1차 투여 기간은 약 24주이다.

[0145] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 9% 이상의 체중 감소를 포함한다.

[0146] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 8.5% 이상의 체중 감소를 포함하고, 상기 1차 투여 기간은 약 24주이다. 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 약 9% 이상의 체중 감소를 포함하고, 상기 1차 투여 기간은 약 24주이다.

[0147] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 BMI의 감소를 포함한다.

[0148] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 체지방률(%)의 감소를 포함한다.

- [0149] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 허리 둘레의 감소를 포함한다.
- [0150] 일부 실시양태에서, 1차 투여 기간 후의 역치 효과 달성을 개체가 2차 투여 기간 후에 하나 이상의 추가의 유익한 효과를 달성을 할 수 있는 가능성과 상관 관계가 있다.
- [0151] 일부 실시양태에서, 2차 투여 기간은 약 1년이다.
- [0152] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 유익한 효과로는 체중 평가에서의 추가의 감소를 포함한다.
- [0153] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 유익한 효과로는 체중 평가에서의 감소, 심혈관 적응증에서의 개선 및/또는 혈당증에서의 개선으로부터 선택된다.
- [0154] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 유익한 효과로는 체중 평가에서의 감소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 체중 감소를 포함한다.
- [0155] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 개체에서의 체중의 감소량은 약 10 내지 12 kg이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 개체에서의 체중의 감소량은 약 10 kg이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 개체에서의 체중의 감소량은 약 10.5 kg이다.
- [0156] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓는 개체에서의 체중의 감소량은 약 5 kg 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓는 개체에서의 체중의 감소량은 약 5 내지 10 kg이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓는 개체에서의 체중의 감소량은 약 9 kg이다.
- [0157] 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 개체에서의 체중의 감소량은 약 5 kg 이상이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 개체에서의 체중의 감소량은 약 10 kg 이상이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 개체에서의 체중의 감소량은 약 10 내지 15 kg이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 개체에서의 체중의 감소량은 약 11 kg이다.
- [0158] 일부 실시양태에서, 체중 평가에서의 감소는 허기 감소, 식탐 감소, 또는 식간 간격 증가를 포함한다.
- [0159] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 유익한 효과로는 하나 이상의 심혈관 적응증에서의 개선을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 심혈관 적응증에서의 개선으로는 수축기 및 확장기 혈압 (각각 SBP 및 DBP)의 감소, 심박수의 감소, 총 콜레스테롤의 감소, LDL 콜레스테롤의 감소, HDL 콜레스테롤의 감소 및/또는 트리글리세리드 수준의 감소 중 하나 이상을 포함한다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 유익한 효과로는 SBP의 감소를 포함한다.
- [0161] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 개체에서의 SBP의 감소량은 약 2 mmHg 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 개체에서의 SBP의 감소량은 2 내지 5 mmHg이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 개체에서의 SBP의 감소량은 약 3 mmHg이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 개체에서의 SBP의 감소량은 약 3.5 mmHg이다.
- [0162] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓는 개체에서의 SBP의 감소량은 약 2 mmHg 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓는 개체에서의 SBP의 감소량은 약 2 내지 5 mmHg이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓는 개체에서의 SBP의 감소량은 약 2.5 mmHg이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓는 개체에서의 SBP의 감소량은 약 3 mmHg이다.
- [0163] 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 개체에서의 SBP의 감소량은 약 1 mmHg 이상이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 개체에서의 SBP의 감소량은 약 1 내지 5 mmHg이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 개체에서의 SBP의 감소량은 약 1.5 mmHg이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 개체에서의 SBP의 감소량은 약 2 mmHg이다.
- [0164] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 유익한 효과로는 DBP의 감소를 포함한다.
- [0165] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 개체에서의 DBP의 감소량은 약 1 mmHg 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 개체에서의 DBP의 감소량은 적어도 약 1 내지 5 mmHg이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 개체에서의 DBP의 감소량은 약 2 mmHg이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 개체에서의 DBP의 감소량은 약 2.5 mmHg이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 개체에서의 DBP의 감소량은 약 3 mmHg이다.

- [0166] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓는 개체에서의 DBP의 감소량은 약 1 mmHg 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓는 개체에서의 DBP의 감소량은 약 1 내지 5 mmHg이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓는 개체에서의 DBP의 감소량은 약 1.5 mmHg이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓는 개체에서의 DBP의 감소량은 약 2 mmHg이다.
- [0167] 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 개체에서의 DBP의 감소량은 약 1 mmHg 이상이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 개체에서의 DBP의 감소량은 약 1 내지 5 mmHg이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 개체에서의 DBP의 감소량은 약 1.5 mmHg이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 개체에서의 DBP의 감소량은 약 2 mmHg이다.
- [0168] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 유익한 효과로는 심박수의 감소를 포함한다.
- [0169] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 개체에서의 심박수의 감소량은 약 2 BPM 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 개체에서의 심박수의 감소량은 약 2 내지 5 BPM이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 개체에서의 심박수의 감소량은 약 2 BPM이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 개체에서의 심박수의 감소량은 약 2.5 BPM이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 개체에서의 심박수의 감소량은 약 3 BPM이다.
- [0170] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓는 개체에서의 심박수의 감소량은 약 2 BPM 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓는 개체에서의 심박수의 감소량은 약 2 내지 5 BPM이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓는 개체에서의 심박수의 감소량은 약 3 BPM이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓는 개체에서의 심박수의 감소량은 약 3.5 BPM이다.
- [0171] 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 개체에서의 심박수의 감소량은 약 2 BPM 이상이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 개체에서의 심박수의 감소량은 약 2 내지 5 BPM이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 개체에서의 심박수의 감소량은 약 3.5 BPM이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 개체에서의 심박수의 감소량은 약 4 BPM이다.
- [0172] 일부 실시양태에서, 혈당증에서의 개선으로는 총 콜레스테롤 수준의 감소를 포함한다.
- [0173] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 총 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 1 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 총 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 1.5 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 총 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 1.5 내지 2 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 총 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 1.7 mg/dL이다.
- [0174] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 총 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 0.5 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 총 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 0.5 내지 1 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 총 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 0.7 mg/dL이다.
- [0175] 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 총 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 2 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 총 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 2 내지 3 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 총 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 2.3 mg/dL이다.
- [0176] 일부 실시양태에서, 혈당증에서의 개선으로는 LDL 콜레스테롤 수준의 감소를 포함한다.
- [0177] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 LDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 1 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 LDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 1 내지 2 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 LDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 1.1 mg/dL이다.
- [0178] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 LDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 1 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 LDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 1 내지 1.5 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 LDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 1.4 mg/dL이다.
- [0179] 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 LDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 2 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 LDL 콜레스테롤 수준의 감소량은

약 2 내지 3 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 LDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 2.5 mg/dL이다.

[0180] 일부 실시양태에서, 혈당증에서의 개선으로는 HDL 콜레스테롤 수준의 감소를 포함한다.

[0181] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 HDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 4 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 HDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 3 내지 6 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 HDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 4.6 mg/dL이다.

[0182] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 HDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 5 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 HDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 7 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 HDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 7 내지 10 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 HDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 8.8 mg/dL이다.

[0183] 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 HDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 2 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 HDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 2 내지 3 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 HDL 콜레스테롤 수준의 감소량은 약 2.1 mg/dL이다.

[0184] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 유익한 효과로는 혈당증에서의 개선을 포함한다. 일부 실시양태에서, 혈당증에서의 개선은 공복 혈장 글루코스의 감소 및/또는 당화 혼모글로빈 (A1C) 수준의 감소를 포함한다.

[0185] 일부 실시양태에서, 혈당증에서의 개선은 공복 혈장 글루코스의 감소를 포함한다.

[0186] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 공복 혈장 글루코스의 감소량은 약 1 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 공복 혈장 글루코스의 감소량은 약 1.5 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 공복 혈장 글루코스의 감소량은 약 1 내지 4 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 공복 혈장 글루코스의 감소량은 약 2.2 mg/dL이다.

[0187] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 공복 혈장 글루코스의 감소량은 약 10 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 공복 혈장 글루코스의 감소량은 약 10 내지 40 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 공복 혈장 글루코스의 감소량은 약 25 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 공복 혈장 글루코스의 감소량은 약 30 mg/dL이다.

[0188] 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 공복 혈장 글루코스의 감소량은 약 5 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 공복 혈장 글루코스의 감소량은 약 5 내지 10 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 공복 혈장 글루코스의 감소량은 약 7 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 공복 혈장 글루코스의 감소량은 약 8 mg/dL이다.

[0189] 일부 실시양태에서, 혈당증에서의 개선으로는 당화 혼모글로빈 (A1C) 수준의 감소를 포함한다.

[0190] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 당화 혼모글로빈 (A1C) 수준의 감소량은 약 0.1% 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 당화 혼모글로빈 (A1C) 수준의 감소량은 약 0.1 내지 0.2%이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 당화 혼모글로빈 (A1C) 수준의 감소량은 약 0.15%이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 당화 혼모글로빈 (A1C) 수준의 감소량은 약 0.18%이다.

[0191] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 당화 혼모글로빈 (A1C) 수준의 감소량은 약 0.5% 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 당화 혼모글로빈 (A1C) 수준의 감소량은 약 1 내지 2%이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 당화 혼모글로빈 (A1C) 수준의 감소량은 약 1.2%이다.

[0192] 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 당화 혼모글로빈 (A1C) 수준의 감소량은 약 0.05% 이상이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 당화 혼모글로빈 (A1C) 수준의 감소량은 약 0.05 내지 0.2%이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 당화 혼모글로빈 (A1C) 수준의 감소량은 약 0.1%이다.

- [0193] 일부 실시양태에서, 혈당증에서의 개선으로는 트리글리세리드 수준의 감소를 포함한다.
- [0194] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 트리글리세리드 수준의 감소량은 약 5 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 트리글리세리드 수준의 감소량은 약 5 내지 20 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 트리글리세리드 수준의 감소량은 약 14 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병을 앓지 않는 환자에서의 트리글리세리드 수준의 감소량은 약 14.5 mg/dL이다.
- [0195] 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 트리글리세리드 수준의 감소량은 약 10 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 트리글리세리드 수준의 감소량은 약 10 내지 20 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 트리글리세리드 수준의 감소량은 약 17 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 제2형 당뇨병 환자에서의 트리글리세리드 수준의 감소량은 약 17.8 mg/dL이다.
- [0196] 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 트리글리세리드 수준의 감소량은 약 5 mg/dL 이상이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 트리글리세리드 수준의 감소량은 약 5 내지 20 mg/dL이다. 일부 실시양태에서, 기준 공복 글루코스 장애를 앓는 환자에서의 트리글리세리드 수준의 감소량은 약 15 mg/dL이다.
- [0197] 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0198] 여기서 상기 개체는 이전에 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 반응자인 것으로 결정되거나 또는 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 치료를 위해 선택된 것인,
- [0199] 체중 관리를 필요로 하는 개체에서 체중을 관리하는 방법이 또한 제공된다.
- [0200] 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0201] 여기서 상기 개체는
- [0202] 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1차 투여 기간 후에 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응성을 측정하는 단계를 포함하며,
- [0203] 여기서 개체가 상기 1차 투여 기간 후에 역치 효과를 달성하였다면, 개체는 반응자인 것인
- [0204] 방법에 따라 이전에 반응자인 것으로 결정된 것인,
- [0205] 체중 관리를 필요로 하는 개체에서 체중을 관리하는 방법이 또한 제공된다.
- [0206] 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0207] 여기서 상기 개체는
- [0208] 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1차 투여 기간 후에 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응성을 측정하는 단계; 및
- [0209] 개체가 상기 1차 투여 기간 후에 역치 효과를 달성하였다면, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 사용하는 치료를 위한 개체로 선택하는 단계
- [0210] 를 포함하는 방법에 따라 이전에 치료를 위해 선택된 것인,
- [0211] 체중 관리를 필요로 하는 개체에서 체중을 관리하는 방법이 또한 제공된다.
- [0212] 체중 관리를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계;
- [0213] 본원에 기재된 방법 중 어느 것에 따라 개체가 치료에 대한 반응자인지 또는 치료를 위해 선택되는지 여부를 결

정하는 단계; 및

- [0214] 개체가 반응자로 확인된다면, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 계속하거나, 또는
- [0215] 개체가 반응자로 확인되지 않는다면, 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계
- [0216] 를 포함하는, 체중 관리를 필요로 하는 개체에서 체중을 관리하는 방법이 또한 제공된다.
- [0217] 체중 관리를 필요로 하는 개체에게 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계;
- [0218] 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1차 투여 기간 후에 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응성을 측정하는 단계를 포함하며, 여기서 개체가 상기 1차 투여 기간 후에 역치 효과를 달성하였다면, 개체는 반응자인 것인 방법에 따라 개체가 반응자인지 여부를 결정하는 단계; 및
- [0219] 개체가 반응자로 확인된다면, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 계속하거나, 또는
- [0220] 개체가 반응자로 확인되지 않는다면, 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계
- [0221] 를 포함하는, 체중 관리를 필요로 하는 개체에서 체중을 관리하는 방법이 또한 제공된다.
- [0222] 상기 개체가 본원에 기재된 방법 중 어느 것에 따라 반응자인지 또는 본원에 기재된 방법 중 어느 것에 따라 치료를 위해 선택되는지 여부를 결정하는 단계를 포함하며,
- [0223] 여기서 개체가 반응자이거나 또는 치료를 위해 선택되는 것으로 측정되었다면, 이는 개체가 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 처방에 적합하다는 것을 나타내는 것인,
- [0224] 체중 관리를 필요로 하는 개체에서 체중 관리를 지원하는 방법이 또한 제공된다.
- [0225] 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1차 투여 기간 후에 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응성을 측정하는 단계를 포함하며,
- [0226] 여기서 개체가 상기 1차 투여 기간 후에 역치 효과를 달성하였다는 측정 결과는 개체가 반응자이고, 개체에게로의 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 처방에 적합하다는 것을 나타내는 것인,
- [0227] 체중 관리를 필요로 하는 개체에서 체중 관리를 지원하는 방법이 또한 제공된다.
- [0228] 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1차 투여 기간 후에 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응성을 측정하는 단계를 포함하며,
- [0229] 여기서 개체가 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 상기 1차 투여 기간 후에 역치 효과를 달성하였다는 측정 결과는 개체가 개체에게로의 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물 처방 선택에 적합하다는 것을 나타내는 것인,
- [0230] 체중 관리를 필요로 하는 개체에서 체중 관리를 지원하는 방법이 또한 제공된다.
- [0231] 본원에 기재된 방법 중 어느 것에 따라 체중 관리를 필요로 하는 개체가 치료에 대한 반응자인지 또는 치료를 위해 선택되는지 여부를 결정하는 단계를 포함하며,
- [0232] 여기서 개체가 반응자라는 측정 결과는 개체가 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 처방을 계속하는데 적합하다는 것을 나타내

는 것이고,

- [0233] 여기서 개체가 반응자가 아니라는 측정 결과는 개체가 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 변형된 처방에 적합하다는 것을 나타내는 것인,
- [0234] 체중 관리를 필요로 하는 개체에서 체중 관리를 지원하는 방법이 또한 제공된다.
- [0235] 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 1차 투여 기간 후에 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응성을 측정하는 단계를 포함하며,
- [0236] 여기서 개체가 상기 1차 투여 기간 후에 역치 효과를 달성하였다면, 개체는 반응자인 것인 방법에 따라 개체가 반응자인지 여부를 결정하는 단계를 포함하며,
- [0237] 여기서 개체가 반응자라는 측정 결과는 개체가 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 처방을 계속하는데 적합하다는 것을 나타내는 것이거나, 또는
- [0238] 여기서 개체가 반응자가 아니라는 측정 결과는 개체가 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 변형된 처방에 적합하다는 것을 나타내는 것인,
- [0239] 체중 관리를 필요로 하는 개체에서 체중 관리를 지원하는 방법이 또한 제공된다.
- [0240] 일부 실시양태에서, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계는 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물 투여의 용량 및/또는 빈도를 증가시키는 것을 포함한다.
- [0241] 일부 실시양태에서, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계는 개체에게 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물과 조합하여 사용되는 체중 감소 화합물 또는 절차를 처방하거나 또는 투여하는 것을 포함한다.
- [0242] 제한 없이, 펜테르민을 비롯한 다른 작용제와 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀의 조합, 및 요법에서의 상기 조합의 사용은 WO 2006/071740에 기재되어 있고, 이 특허는 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다. 일부 실시양태에서, 체중 감소 화합물은 암페타민, 카페인, 브로모크립틴, 에페드린, 슈도에페드린, 페닐프로판올아민, 디에틸프로피온, 벤즈페타민, 리모나반트, 마진돌, 수리나반트, 오를리스타트, 세틸리스타트, 시부트라민, 부프로피온, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 파록세틴, 세르트랄린, 둘록세틴, 밀나시프란, 미르타자핀, 벤라파신, 데스벤라파신, 토피라메이트, 조니사미드, 메트포르민, 엑세나티드, 프람린티드, 리라글루티드, 오비네피티드, 날트렉손, 펜테르민, 펜디메트라진, 인슐린, 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 렙틴, 날트렉손, 및 제약상 허용되는 염 및 그의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 체중 감소 화합물은 펜테르민이다.
- [0243] 일부 실시양태에서, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계는 개체에게 칸나비노이드 CB1 수용체 길항제, 리파제 억제제, 모노아민 재흡수 억제제, 항경련제, 글루코스 감작제, 인크레틴 모방체, 아밀린 유사체, GLP-1 유사체, Y 수용체 웨პ티드, 5HT2C 세로토닌 수용체 효능제, 오피오이드 수용체 길항제, 식욕 억제제, 식욕 감퇴제 및 호르몬으로부터 선택되는 체중 감소 화합물을 처방하거나 또는 투여하는 것을 포함한다.
- [0244] 일부 실시양태에서, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계는 개체에게 암페타민, 카페인, 브로모크립틴, 에페드린, 슈도에페드린, 페닐프로판올아민, 디에틸프로피온, 벤즈페타민, 리모나반트, 마진돌, 수리나반트, 오를리스타트, 세틸리스타트, 시부트라민, 부프로피온, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 파록세틴, 세르트랄린, 둘록세틴, 밀나시프란, 미르타자핀, 벤라파신, 데스벤라파신, 토피라메이트, 조니사미드, 메트포르민, 엑세나티드, 프람린티드, 리라글루티드, 오비네피티드, 날트렉손, 펜테르민, 펜디메트라진, 인슐린, 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 렙틴, 날트렉손, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 그의 조합으로부터 선택되는 체중 감소 화합물을 처방하거나 또는 투여하는 것을 포함한다.

- [0245] 일부 실시양태에서, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계는 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 쳐방 또는 투여를 중단하는 것을 포함한다.
- [0246] 일부 실시양태에서, 처치는 외과적 체중 감소 절차를 포함한다.
- [0247] 일부 실시양태에서, 체중 관리 방법은 칼로리가 감소된 식이를 쳐방하고/거나 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0248] 일부 실시양태에서, 체중 관리 방법은 규칙적인 운동 프로그램을 쳐방하고/거나 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0249] 일부 실시양태에서, 체중 관리 방법은 개체에게 펜테르민을 쳐방하고/거나 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0250] 일부 실시양태에서, 체중 관리는 체중 감소를 포함한다.
- [0251] 일부 실시양태에서, 체중 관리는 체중 감소를 유지하는 것을 포함한다.
- [0252] 일부 실시양태에서, 본원에서 사용된 "(R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물" 및 "(R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물"이라는 용어는 하기 염 중 어느 하나, 또는 하기 염의 임의 조합을 포함하는 마쿠쉬(Markush) 군을 포함한다:
- [0253] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 히드로클로라이드 염;
- [0254] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 히드로브로마이드 염;
- [0255] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 히드로요오다이드 염;
- [0256] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 말레이트 염;
- [0257] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 푸마레이트 염; 및
- [0258] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 헤미푸마레이트 염;
- [0259] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 오로테이트 염;
- [0260] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 디-아세트아미도벤조에이트 염-공결정;
- [0261] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 트랜스-신나메이트 염;
- [0262] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 헤미나파디실레이트 염;
- [0263] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (土)-만델레이트 염 수화물;
- [0264] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 헤미파모에이트 염 수화물;
- [0265] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (1S)-(+)-10-캄실레이트 염;
- [0266] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 헤미-L-말레이트 염;
- [0267] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 L-글루타메이트 염;
- [0268] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 L-아스파르테이트 염;
- [0269] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 헤미뮤케이트 염;
- [0270] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 피로글루타메이트 염;
- [0271] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 글루쿠로네이트 염;
- [0272] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 디-캄포레이트 염;
- [0273] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 비슬페이트 염;
- [0274] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 헤미슬페이트 염;
- [0275] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 메실레이트 염;

- [0276] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 히드로브로마이드 염;
- [0277] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 니트레이트 염;
- [0278] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 세스퀴-옥살레이트 염-공결정;
- [0279] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 아디페이트 염;
- [0280] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 말로네이트 염;
- [0281] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 헤미말로네이트 염;
- [0282] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 글리콜레이트 염;
- [0283] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 헤미-에디실레이트 염;
- [0284] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 포스페이트 염;
- [0285] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 시트레이트 염;
- [0286] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 헤미-옥살레이트 염;
- [0287] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 숙시네이트 염; 및
- [0288] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 옥소글루타레이트 염; 및 그의 제약상 허용되는 용매화물 및 수화물.
- [0289] 일부 실시양태에서, 본원에서 사용된 "(R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물" 및 "(R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 수화물"라는 용어는 하기 염 중 어느 하나, 또는 하기 염의 임의 조합을 포함하는 마쿠쉬 군을 포함한다:
- [0290] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 히드로클로라이드 염;
- [0291] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 히드로클로라이드 염 반수화물;
- [0292] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 히드로클로라이드 염 수화물;
- [0293] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 히드로브로마이드 염;
- [0294] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 히드로요오다이드 염;
- [0295] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 말레에이트 염;
- [0296] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 푸마레이트 염;
- [0297] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 헤미푸마레이트 염;
- [0298] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 오로테이트 염;
- [0299] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 오로테이트 염 수화물;
- [0300] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 디-4-아세트아미도벤조에이트 염-공결정 메틸 케톤 용매화물;
- [0301] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 트랜스-신나메이트 염;
- [0302] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 헤미나파디실레이트 염;
- [0303] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 헤미나파디실레이트 염 수화물 1;
- [0304] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 헤미나파디실레이트 염 수화물 2;
- [0305] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (土)-만델레이트 염 수화물;
- [0306] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 헤미파모에이트 염 수화물;
- [0307] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (1S)-(+)-(+)-10-캄실레이트 염;

- [0308] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 해미-L-말레이트 염;
- [0309] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 L-글루타메이트 염;
- [0310] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 L-아스파르테이트 염;
- [0311] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 해미뮤케이트 염;
- [0312] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 피로글루타메이트 염;
- [0313] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 글루쿠로네이트 염;
- [0314] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 디-캄포레이트 염 용매화물;
- [0315] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 비술페이트 염;
- [0316] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 해미술페이트 염 수화물;
- [0317] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 메실레이트 염;
- [0318] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 히드로브로마이드 염 반수화물;
- [0319] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 니트레이트 염;
- [0320] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 세스퀴-옥살레이트 염-공결정;
- [0321] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 아디페이트 염;
- [0322] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 말로네이트 염;
- [0323] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 해미말로네이트 염;
- [0324] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 글리콜레이트 염;
- [0325] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 해미-에디실레이트 염;
- [0326] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 포스페이트 염;
- [0327] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 시트레이트 염 반수화물;
- [0328] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 해미-옥살레이트 염;
- [0329] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 숙시네이트 염;
- [0330] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 옥소글루타레이트 염; 및
- [0331] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 옥소글루타레이트 염 용매화물.
- [0332] 일부 실시양태에서, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물은 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 히드로클로라이드 또는 그의 용매화물 또는 수화물이다.
- [0333] 일부 실시양태에서, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물은 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 히드로클로라이드 반수화물이다.
- [0334] "제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물"이라는 어구, 또는 "제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물"이라는 어구가 본원에 기재된 화합물을 언급할 때 사용되는 경우, 이는 화합물의 제약상 허용되는 용매화물 및/또는 수화물, 화합물의 제약상 허용되는 염 뿐만 아니라, 화합물의 제약상 허용되는 염의 제약상 허용되는 용매화물 및/또는 수화물을 포함한다는 것을 이해한다. 또한, "제약상 허용되는 용매화물 및 수화물"이라는 어구, 또는 "제약상 허용되는 용매화물 또는 수화물"이라는 어구가 염인 본원에 기재된 화합물을 언급할 때 사용되는 경우, 이는 상기 염의 제약상 허용되는 용매화물 및/또는 수화물을 포함한다는 것을 이해한다.
- [0335] 본원에 기재된 투여 형태는 활성 성분으로서 본원에 기재된 화합물 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함할 수 있다는 것은 통상의 기술자에게 자명할 것이다. 또한, 본원에 기재된 화합물 및 그의 염의 다양한 수화물 및 용매화물은 제약 조성물 제조에서 중간체로서 사용된다는 것을 발견하게 될 것이다. 본

원에서 언급된 것 이외의 적합한 수화물 및 용매화물을 제조하고, 확인하는 전형적인 방법은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다; 예를 들어 문헌 [K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," in: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999]의 페이지 202-209를 참조할 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 한 측면은, 관련 기술분야에 공지된 방법, 예컨대, 열중량 분석 (TGA), TGA-질량 분광분석법, TGA-적외선 분광분석법, X선 분말 회절 (XRPD), 칼 피셔(Karl Fisher) 적정, 고해상도 X선 회절 등에 의해 단리되고, 특징이 규명될 수 있는, 본 원에 기재된 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염의 수화물 및 용매화물을 투여하는 방법에 관한 것이다. 통상의 기준으로 용매화물 및 수화물을 확인하는 데 신속하고 효율적인 서비스를 제공하는 수개의 기업이 존재 한다. 이러한 서비스를 제공하는 회사의 일례로는 윌밍턴 파마테크(Wilmington PharmaTech: 델라웨어주 윌밍턴), 아반티움 테크놀로지스(Avantium Technologies: 암스테르담) 및 앱튜이트(Aptuit: 코네티컷주 그리니치)를 포함한다.

[0336]

본 개시내용은 본 발명의 염 및 그의 결정질 형태에 존재하는 원자의 모든 동위원소를 포함한다. 동위원소는 원자 번호는 동일하지만, 질량수는 상이한 원자들을 포함한다. 본 발명의 한 측면은 원자 번호는 동일하지만, 질량수는 상이한 원자로 대체된, 본 발명의 염 및 그의 결정질 형태에 존재하는 하나 이상의 원자의 모든 조합을 포함한다. 그의 일례로는 본 발명의 염 및 그의 결정질 형태 중 하나에서 발견되는 천연적으로 가장 풍부한 동위원소, 예컨대, ¹H 또는 ¹²C인 원자를 천연적으로 가장 풍부한 것이 아닌 동위원소, 예컨대, ²H 또는 ³H (¹H를 대체), 또는 ¹¹C, ¹³C 또는 ¹⁴C (¹²C를 대체)인 상이한 원자로 대체하는 것이다. 이러한 대체가 일어난 염은 보편적으로 동위원소로 표지화된 것으로 지칭된다. 본 발명의 염 및 그의 결정질 형태의 동위원소로 표지화는 통상의 기술자에게 공지된 각종의 상이한 합성 방법 중 어느 하나를 이용하여 달성될 수 있고, 이는 이러한 동위원소-표지화 수행에 필요한 합성 방법 및 이용가능한 시약에 대한 이해로 쉽게 확인된다. 일반적인 예로서, 및 제한 없이, 수소의 동위원소로는 ²H (중수소) 및 ³H (삼중수소)를 포함한다. 탄소의 동위원소로는 ¹¹C, ¹³C, 및 ¹⁴C를 포함한다. 질소의 동위원소로는 ¹³N 및 ¹⁵N을 포함한다. 산소의 동위원소로는 ¹⁵O, ¹⁷O, 및 ¹⁸O를 포함한다. 불소의 동위원소로는 ¹⁸F를 포함한다. 황의 동위원소로는 ³⁵S를 포함한다. 염소의 동위원소로는 ³⁶Cl을 포함한다. 브롬의 동위원소로는 ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, 및 ⁸²Br을 포함한다. 요오드의 동위원소로는 ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, 및 ¹³¹I를 포함한다. 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 염 및 그의 결정질 형태 중 하나 이상을 포함하는, 예컨대, 합성, 사전 제제화 등 동안에 제조된 것과 같은 조성물, 및 예컨대, 포유동물에서 본원에 기재된 장애 중 하나 이상을 치료하는 데 사용하기 위한 의도로 제조된 것과 같은 제약 조성물을 포함하며, 여기서, 조성물 중 동위원소의 천연적으로 발생된 분포는 교란된다. 본 발명의 또 다른 측면은 염이 하나 이상의 위치에서 천연적으로 가장 풍부한 동위원소 이외의 동위원소로 대체된, 본원에 기재된 바와 같은 염 및 그의 결정질 형태를 포함하는 조성물 및 제약 조성물을 포함한다. 이러한 동위원소의 교란 또는 농축을 측정하는 방법, 예컨대, 질량 분광측정법은 쉽게 이용가능하고, 방사성-동위원소인 동위원소인 경우에는 추가의 방법, 예컨대, HPLC 또는 GC와 관련하여 사용되는 방사성-검출기가 이용가능하다.

[0337]

개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계를 포함하며,

[0338]

여기서 상기 개체는 이전에 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 치료에 대한 반응자인 것으로 결정되거나 또는 치료를 위한 선택된 것인,

[0339]

식품 섭취 감소를 필요로 하는 개체에서 식품 섭취를 감소시키는 방법에 사용하기 위한 화합물이며,

[0340]

(R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물이 또한 제공된다.

[0341]

식품 섭취 감소를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계;

[0342]

본원에 기재된 방법 중 어느 것에 따라 개체가 치료에 대한 반응자인지 또는 치료를 위해 선택되는지 여부를 결정하는 단계; 및

[0343]

개체가 반응자로 확인된다면, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 계속하거나, 또는

- [0344] 개체가 반응자로 확인되지 않는다면, 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계
- [0345] 를 포함하는, 식품 섭취 감소를 필요로 하는 개체에서 식품 섭취를 감소시키는 방법에 사용하기 위한 화합물이며,
- [0346] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물이 또한 제공된다.
- [0347] 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0348] 여기서 상기 개체는 이전에 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 치료에 대한 반응자인 것으로 결정되거나 또는 치료를 위해 선택된 것인,
- [0349] 포만감 유도를 필요로 하는 개체에서 포만감을 유도하는 방법에 사용하기 위한 화합물이며,
- [0350] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물이 또한 제공된다.
- [0351] 포만감 유도를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계;
- [0352] 본원에 기재된 방법 중 어느 것에 따라 개체가 치료에 대한 반응자인지 또는 치료를 위해 선택되는지 여부를 결정하는 단계; 및
- [0353] 개체가 반응자로 확인된다면, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 계속하거나, 또는
- [0354] 개체가 반응자로 확인되지 않는다면, 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계
- [0355] 를 포함하는, 포만감 유도를 필요로 하는 개체에서 포만감을 유도하는 방법에 사용하기 위한 화합물이며,
- [0356] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물이 또한 제공된다.
- [0357] 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0358] 여기서 상기 개체는 이전에 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 치료에 대한 반응자인 것으로 결정되거나 또는 치료를 위해 선택된 것인,
- [0359] 비만 치료를 필요로 하는 개체에서 비만을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물이며,
- [0360] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물이 또한 제공된다.
- [0361] 비만 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계;
- [0362] 본원에 기재된 방법 중 어느 것에 따라 개체가 치료에 대한 반응자인지 또는 치료를 위해 선택되는지 여부를 결정하는 단계; 및
- [0363] 개체가 반응자로 확인된다면, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 계속하거나, 또는
- [0364] 개체가 반응자로 확인되지 않는다면, 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계
- [0365] 를 포함하는, 비만 치료를 필요로 하는 개체에서 비만을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물이며,
- [0366] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물이 또한 제공된다.

화물인 화합물이 또한 제공된다.

- [0367] 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0368] 여기서 상기 개체는 이전에 본원에 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 치료에 대한 반응자인 것으로 결정되거나 또는 치료를 위해 선택된 것인,
- [0369] 비만 예방을 필요로 하는 개체에서 비만을 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물이며,
- [0370] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물이 또한 제공된다.
- [0371] 비만 예방을 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계;
- [0372] 본원에 기재된 방법 중 어느 것에 따라 개체가 치료에 대한 반응자인지 또는 치료를 위해 선택되는지 여부를 결정하는 단계; 및
- [0373] 개체가 반응자로 확인된다면, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 계속하거나, 또는
- [0374] 개체가 반응자로 확인되지 않는다면, 개체에게로의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계
- [0375] 를 포함하는, 비만 예방을 필요로 하는 개체에서 비만을 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물이며,
- [0376] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 화합물이 또한 제공된다.
- [0377] 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 개체에서 체중을 관리하는 방법에 사용하기 위한 조성물이며,
- [0378] 여기서 개체는 이전에 본원에 기재된 방법 중 어느 것에 따라 치료에 대한 반응자인 것으로 결정되거나 또는 본원에 기재된 방법 중 어느 것에 따라 치료를 위해 선택된 것인 조성물이 또한 제공된다.
- [0379] 치료 유효량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물; 및
- [0380] (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이 본원에 기재된 방법 중 어느 것에 따라 이전에 치료에 대한 반응자인 것으로 결정되거나 또는 본원에 기재된 방법 중 어느 것에 따라 치료를 위해 선택된 개체에게 투여되어야 한다는 것을 지시하는 설명서
- [0381] 를 포함하는, 개체에서 체중을 관리하는 방법에 사용하기 위한 키트가 또한 제공된다.
- [0382] 일부 실시양태에서, 키트는 펜테르민을 추가로 포함한다.
- [0383] 일부 실시양태에서, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 히드로클로라이드 또는 그의 용매화물 또는 수화물은 1일 20 mg 이하의 용량으로 개체에게 처방되고/거나 투여된다.
- [0384] 일부 실시양태에서, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 히드로클로라이드 또는 그의 용매화물 또는 수화물은 1일 2회 10 mg 이하의 용량으로 개체에게 처방되고/거나 투여된다.
- [0385] 일부 실시양태에서, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물은 경구 투여에 적합한 정제로 투여된다.
- [0386] 종래 부형제, 예컨대, 결합화제, 충전제, 허용되는 습윤화제, 정제화 윤활제 및 봉해제가 경구 투여용 정제 및 캡슐제에 사용될 수 있다. 경구 투여용 액체 제제는 액제, 에멀젼, 수성 또는 오일성 혼탁제, 및 시럽제 형태일 수 있다. 대안적으로, 경구용 제제는 사용 전 물 또는 또 다른 적합한 액체 비히클로 재구성될 수 있는 건식 분제 형태일 수 있다. 추가의 첨가제, 예컨대, 혼탁화제 또는 유화제, 비수성 비히클 (식용 오일 포함), 보존제 및 향미제 및 착색제가 액체 제제에 첨가될 수 있다. 비경구 투여 형태는, 화합물을 적합한 액체 비히클 중에 용해시키고, 충전시키기 전, 용액을 필터 멸균시키고, 적절한 바이알 또는 앰플을 실링하여 제조될 수 있

다. 이는 단지 관련 기술분야에 주지된, 투여 형태를 제조하는 다수의 적절한 방법의 일부 일례일 뿐이다. 본원에서 언급된 것 이외의, 적합한 제약상 허용되는 담체는 관련 기술분야에 공지되어 있다; 예를 들어 문헌 [Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.)]을 참조할 수 있다.

[0387] 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화합물은 대안적 사용에서 원료 또는 순수한 화학물질로서 투여될 수 있다는 것도 가능하지만, 화합물 또는 활성 성분을, 제약상 허용되는 담체를 추가로 포함하는 제약 제제 또는 조성물로서 제공하는 것이 바람직하다.

[0388] 제약 제제는 경구, 직장, 비강, 국소 (협측 및 설하 포함), 질 또는 비경구 (근육내, 피하 및 정맥내) 투여용으로 적합한 것 또는 흡입, 통기에 의한, 또는 경피용 패치에 의한 투여에 적합한 형태의 것을 포함한다. 경피용 패치는 약물을 최소로 분해시키면서 효율적인 방식으로 흡수될 수 있도록 약물을 제공함으로써 조절된 속도로 약물을 분배한다. 전형적으로 경피용 패치는 불투파성 지지층, 단일 감압 접착제 및 이형 라이너가 있는 제거 가능한 보호층을 포함한다. 통상의 기술자는 통상의 기술자의 요구에 기초하여 원하는 효과적인 경피용 패치를 제작하는 데 적절한 기법을 이해하고, 인식할 것이다.

[0389] 따라서, 종래 애주번트, 담체, 또는 희석제와 함께, 본원에서 제공되는 화합물은 제약 제제 형태 및 그의 단위 투여 형태 안으로 들어갈 수 있고, 상기 형태로 예컨대, 이 모두 경구용으로서 정제 또는 충전된 캡슐제, 또는 액상 제제, 예컨대, 액제, 혼탁제, 에멀젼, 엘리시르, 젤제 또는 상기 것으로 충전된 캡슐제로서, 직장 투여용으로 좌제 형태로; 또는 비경구용 (피하 포함)으로 멸균 주사액의 형태로 사용될 수 있다. 상기 제약 조성물 및 그의 단위 투여 형태는 추가의 활성 화합물 또는 주성분과 함께, 또는 그를 포함하지 않고, 종래 비율로 종래 성분들을 포함할 수 있으며, 상기 단위 투여 형태는 사용되는 의도하는 1일 투여량 범위에 비례하는 임의의 적합한 유효량으로 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0390] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은 예를 들어, 정제, 캡슐제, 혼탁제 또는 액상 제제의 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위 형태로 제조된다. 상기 투여 단위의 예로는 종래 침가제, 예컨대, 락토스, 만낫틀, 옥수수 전분 또는 감자 전분과 함께; 결합제, 예컨대, 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 함께; 봉해제, 예컨대, 옥수수 전분, 감자 전분 또는 소듐 카르복시메틸-셀룰로스와 함께; 및 윤활제, 예컨대, 탈크 또는 스테아린산 마그네슘과 함께 포함하는, 캡슐제, 정제, 분제, 과립제, 혼탁제가 있다. 활성 성분은 또한 예를 들어, 염수, 텍스트로스 또는 물이 적합한 제약상 허용되는 담체로서 사용될 수 있는 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0391] 본원에서 제공되는 화합물이 사용될 때, 용량은 광범위한 제한 범위 내에서 달라질 수 있으며, 관례상 및 의사에게 알려져 있는 바와 같이, 각각의 개별 사례별로 개체의 상태에 맞게 적합화되어야 한다. 예를 들어, 치료하고자 하는 질병의 성질 및 중증도, 환자의 상태, 사용되는 화합물, 급성 또는 만성 질환 상태가 치료 또는 예방적으로 수행되는지 여부, 또는 본원에서 제공되는 화합물 이외에 추가의 활성 화합물이 투여되는지 여부에 따라 달라진다. 대표적인 용량으로는 약 0.001 mg 내지 약 5000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 2500 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 500 mg, 약 0.001 mg 내지 약 250 mg, 약 0.001 mg 내지 100 mg, 약 0.001 mg 내지 약 50 mg 및 약 0.001 mg 내지 약 25 mg을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 하루 동안 다중 용량이 투여될 수 있으며, 특히 상대적으로 대량이 필요한 것으로 간주될 때, 예를 들어, 2, 3, 또는 4회분 용량으로 투여될 수 있다. 개체에 따라, 및 건강관리 제공자로부터 적절한 것으로 간주되는 바에 따라, 본원에 기재된 용량으로부터 더 많은 양으로 또는 더 적은 양으로 이탈된 값을 가질 필요가 있을 수 있다.

[0392] 치료에 사용하는 데 필요한 활성 성분, 또는 그의 활성 염 또는 유도체의 양은 선택된 특정 염 뿐만 아니라, 투여 경로, 치료되는 상태의 성질 및 환자의 연령 및 상태에 따라 달라질 것이며, 궁극적으로는 주치의 또는 임상의의 재량에 따라 달라지게 될 것이다. 일반적으로, 통상의 기술자는 모델 시스템, 전형적으로 동물 모델에서 수득된 생체내 데이터를 또 다른, 예컨대, 인간의 것으로 외삽하는 방법을 이해한다. 일부 환경에서, 이러한 외삽은 단지 또 다른, 예컨대, 포유동물, 바람직하게는 인간과의 비교로 동물 모델의 체중에 기초할 수 있지만, 더 빈번하게는 이러한 외삽은 간단하게 체중에 기초한다기 보다는 다양한 인자들을 포함한다. 대표적인 인자로는 환자의 유형의 연령, 체중, 성별, 섭식 및 의학적 상태, 질환의 중증도, 투여 경로, 약리학상 고려 사항, 예컨대, 사용되는 특정 화합물의 활성, 효능, 약동학적 성질 및 독성 프로파일, 약물 전달 시스템 사용 여부, 급성 또는 만성 질환 상태가 치료 또는 예방적으로 수행되는지 여부, 또는 본원에서 제공되는 화합물 이외에 추가의 활성 화합물, 예컨대, 약물 조합의 일부가 투여되는지 여부를 포함한다. 본원에서 제공되는 화합물 및/또는 조성물을 이용하여 질환 상태를 치료하기 위한 투여 요법은 상기 언급된 바와 같이 다양한 인자에 따라 선택된

다. 따라서, 사용되는 실제 투여 요법은 광범위하게 달라질 수 있으며, 바람직한 투여 요법으로부터 벗어날 수 있으며, 통상의 기술자는 상기 전형적으로 범위 밖의 투여량 및 투여 요법을 시험할 수 있고, 적절할 경우, 본원에 개시된 방법에서 사용할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0393] 바람직한 용량은 편의상 단일 용량으로, 또는 적절한 간격을 두고 투여되는 분할된 용량으로, 예를 들어, 1일 2, 3, 4회 또는 그 초과의 하위용량으로 제공될 수 있다. 하위용량 그 자체도 예컨대, 다회에 걸친 이산형으로 느슨하게 이격된 투여로 추가로 분할될 수 있다. 1일 용량은 특히 적절한 것으로 간주되는 바에 따라 상대적으로 대량이 투여되는 경우에는 수회, 예를 들어, 2, 3 또는 4회부 투여로 분할될 수 있다. 적절할 경우, 개체 거동에 따라, 지시된 1일 용량으로부터 더 많은 양으로 또는 더 적은 양으로 이탈된 값을 가질 필요가 있을 수 있다.

[0394] 본원에서 제공되는 화합물은 매우 다양한 경구용 및 비경구용 투여 형태로 투여될 수 있다. 투여 형태는 활성 성분으로서 본원에서 제공되는 화합물 또는 본원에서 제공되는 화합물의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함할 수 있다는 것을 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0395] 일부 실시양태는 본원에 개시된 화합물 실시양태 중 어느 것에 따른 1종 이상의 화합물을 본원에 기재된 바와 같은 1종 이상의 공지된 제약 작용제 및 제약상 허용되는 담체와 함께 혼합하는 것을 포함하는 "조합-요법"용의 제약 조성물을 제조하는 방법을 포함한다.

실시예

실시예 1 - 3상 연구

[0398] APD356-009 ("블룸(BLOOM)")는, 동시에 거동도 변형시키면서 과체중 및 비만 환자에서 로카세린 10 mg BID의 안전성 및 효능을 평가한 104주 위약 대조군 연구였다. 제1년 동안의 1차 효능 목적은 체중 감소를 평가하고자 하는 것이었고; 제2년 동안의 1차 목적은 제1년 동안에 달성된 체중 감소를 유지시킬 수 있는 로카세린의 능력을 평가하고자 하는 것이었다. 연구 시작시, 각 환자들은 제1년 및 제2년에 대한 무작위 이중 맹검 치료 배정을 받았다 (환자 및 연구 직원이 처리 배정에 대해 계속해서 확실히 알지 못하도록 하기 위해 모든 환자는 제2년에 대해서는 새로운 무작위화 번호를 받음). 제1년 동안 위약으로 배정된 모든 환자 (무작위화된 집단 중 50%)는 제2년 때에도 여전히 위약군으로 유지되었다. 제1년 동안 로카세린으로 배정된 환자는 무작위로 제2년 동안 계속해서 로카세린 군으로 남거나 (제1년 로카세린 환자 중 %) 또는 위약군으로 전환되는 것 (제1년 로카세린 환자 중 $\frac{1}{3}$)으로 배정되었다. 로카세린은 미리 언급된 제1년 카테고리별 및 평균 체중 감소 종점, 및 제2년 체중 유지 종점을 충족시켰다.

[0399] APD356-010 (블룸-DM)은 혈당강하제로 관리 받고 있는 604명의 제2형 당뇨병 환자에서 동시에 거동도 변형시키면서 2개의 로카세린 용량 (10 mg BID 및 10 mg QD)이 카테고리별 및 총 체중 감소에 미치는 효과를 평가한 52주 위약 대조군 연구였다. 등록을 가속화시키기 위해 프로토콜을 개정하여 1일 1회 10 mg의 무작위화를 중단하였고, 이로써 최종 군별 크기는 253명 (위약군), 95명 (로카세린 QD 군), 및 256명 (로카세린 BID 군)이었다. 로카세린 두 용량군 모두 효능에 대하여 3가지의 미리 정의된 동시 1차 효능 종점을 충족시켰다. 위약으로 처리된 환자와 비교하였을 때, 더 큰 비율의 로카세린 처리 환자군이 5% 및 10% 카테고리별 체중 감소를 달성하였고, 로카세린군의 환자가 유의적으로 더 큰 평균 체중 감소를 달성하였다.

[0400] APD356-011 ("블로섬(BLOSSOM)")은 동시에 거동도 변형시키면서 2개의 로카세린 용량 (10 mg BID 및 10 mg QD)이 카테고리별 및 총 체중 감소에 미치는 효과를 평가한 52주 위약 대조군 연구였다. 환자를 2:1:2의 비율로 로카세린 10 mg BID 군, 10 mg QD 군, 또는 위약군으로 무작위화였다. 로카세린 10 mg QD 군 및 BID 군은 미리 정의된 동시 1차 효능 종점을 충족시켰다.

실시예 2 - 조기 체중 감소에 기초한 반응자 확인

[0402] 제52주에 약 5% 이상의 체중 감소, 또는 제52주에 약 10% 이상의 체중 감소 달성을 정의되는 바와 같이 궁극적 체중 감소 성공의 예측인자로서 조기 체중 감소 분석을 기준선 이후 제24주까지 매 방문시마다 수행하였다. 수신자 조작 특성 (ROC) 곡선에 대한 곡선하 면적 (AUC)은 예측인자 (예컨대, 제12주 또는 제24주 체중 감소율 (%)) 및 성공 결과 (예를 들어, 제52주에 5% 또는 10% 이상의 체중 감소)가 얼마나 자주 일치하는지를 측정함으로써 특이성 및 감수성 사이의 균형을 측정한다.

[0403] 제12주, 제52주에서의 5% 이상 및 10% 이상의 체중 감소를 예측하는 데 최적의 역치는 4.6% 및 5.9%의 체중 감소였다. 제24주에, 최적의 체중 감소 역치는 각각 6.1% 및 8.5%였다 (하기 표 1 및 표 2). 제12주에 5% 이상

의 체중 감소를 달성한 비-당뇨성 환자는 제52주에 평균적으로 대략 10.6 kg (23 파운드)을 감량하였고, 상기 환자 중 대략 86% 및 50%는 각각 제52주에 5% 및 10% 이상의 체중 감소를 달성하였다. 이 기준에 대한 양성 및 음성 예측치는 제52주에서의 5% 체중 감소의 경우에 85.5% 및 74.0%였고, 제52주에서의 10% 체중 감소의 경우에 49.8% 및 95.3%였다 (하기 표 3).

표 1

제52주에서의 5% 이상의 체중 감소에 대한 예측인자로서 각 조기 방문시 (제2-24주) 기준선으로부터의 체중 변화 퍼센트를 이용한 ROC 곡선에 대한 AUC (로카세린 10 mg BID)

하기 시점에서의 기준선 으로부터의 변화 퍼센트	체중 감소 %	AUC*	SE	95% 신뢰 구간
제2주	1.5%	0.687	0.015	(0.658, 0.716)
제4주	2.5%	0.753	0.014	(0.726, 0.780)
제8주	3.9%	0.802	0.012	(0.778, 0.826)
제12주	4.6%	0.849	0.011	(0.828, 0.870)
제24주	6.1%	0.912	0.008	(0.897, 0.927)

*수치가 높을수록 예측도가 우수하다는 것을 의미 한다.

[0404]

표 2

제52주에서의 10% 이상의 체중 감소에 대한 예측인자로서 각 조기 방문시 (제2-24주) 기준선으로부터의 체중 변화 퍼센트를 이용한 ROC 곡선에 대한 AUC (로카세린 10 mg BID)

하기 시점에서의 기준선 으로부터의 변화 퍼센트	체중 감소 %	AUC*	SE	95% 신뢰 구간
제2주	1.8	0.707	0.014	(0.680, 0.735)
제4주	3.2	0.777	0.014	(0.752, 0.802)
제8주	4.7	0.829	0.011	(0.807, 0.851)
제12주	5.9	0.866	0.010	(0.845, 0.885)
제24주	8.5	0.929	0.007	(0.915, 0.942)

*수치가 높을수록 예측도가 우수하다는 것을 의미 한다.

[0405]

하기 표 3 및 4는 상이한 연구에서 제52주에서의 약 5% 이상 및 약 10% 이상의 체중 감소에 대한 제12주 및 제24주에서의 감수성, 특이성, 양성 예측치 (PPV) 및 음성 예측치 (NPV)를 제공한다. 제52주에서의 약 5% 이상 및 약 10% 이상의 체중 감소에 대한 제12주에서의 반올림된 체중 감소율(%)은 각각 약 5% 및 약 6%였다. 기준으로서 제12주에서의 약 6%의 체중 감소를 사용하면, 제52주에서의 약 5% 및 약 10%의 카테고리별 체중 감소 둘 다에 대한 PPV를 증진시키지만, 이는 NPV에 기초하여 각각 당뇨병을 앓지 않는 환자 및 당뇨병 환자에서 제52주에서의 약 5%의 카테고리별 반응자 중 약 10% 및 약 4% 초과를 배제시키는 것을 희생으로 하여 이루어진 것이다. 제52주에서의 약 5% 이상 및 약 10% 이상의 체중 감소에 대한 제24주에서의 반올림된 최적의 역치는 각각 약 6% 및 약 9%였다. 기준으로서 제24주에서의 9%의 체중 감소를 사용하면, 제52주에서의 약 5% 및 약 10%의 카테고리별 체중 감소 둘 다에 대한 PPV를 증진시키지만, 이는 NPV에 기초하여 각각 당뇨병을 앓지 않는 환자 및 당뇨병 환자에서 제52주에서의 약 5%의 카테고리별 반응자 중 약 19% 및 약 9% 초과를 배제시키는 것을 희생으로 하여 이루어진 것이다. 하기 기재되는 바와 같이, 약 5% 이상의 체중 감소 기준이 적용될 때, 이러한 이정표를 달성한 환자는 제52주에 당뇨병을 앓지 않는 환자의 경우에 평균적으로 약 10.8%의 체중 감소, 및 당뇨병 환자의 경우에 약 9.1%의 체중 감소를 달성하게 될 것이다.

표 3

로카세린 10 mg BID에 대한 감수성 및 특이성 분석은 제52주에 대한 예측인자로서
제12주/제24주의 반응자 상태를 이용한다 (풀링된 블룸 및 블로섬 연구)

기준	감수성	특이성	PPV	NPV
제12주: 5% 및 제52주: 5%	76.2%	84.0%	85.5%	74.0%
제12주: 5% 및 제52주: 10%	91.2%	66.1%	49.8%	95.3%
제12주: 6% 및 제52주: 5%	61.3	90.9	89.3	65.4
제12주: 6% 및 제52주: 10%	82.4	78.4	58.4	92.4
제24주: 6% 및 제52주: 5%	83.4	84.9	89.0	77.7
제24주: 6% 및 제52주: 10%	96.5	62.1	52.5	97.6
제24주: 9% 및 제52주: 5%	52.8	97.2	96.5	58.5
제24주: 9% 및 제52주: 10%	82.7	89.2	76.9	92.2

주: 오직 제12주 (제24주) 데이터가 관찰된 환자만 상기 분석에 포함시켰다.

[0407]

표 4

로카세린 10 mg BID에 대한 감수성 및 특이성 분석은 제52주에 대한 예측인자로서
제12주/제24주의 반응자 상태를 이용한다 (블룸-DM 연구)

기준	감수성	특이성	PPV	NPV
제12주: 5% 및 제52주: 5%	61.1%	81.9%	70.5%	74.8%
제12주: 5% 및 제52주: 10%	70.0%	71.8%	35.9%	91.4%
제12주: 6% 및 제52주: 5%	46.7	91.3	79.2	70.7
제12주: 6% 및 제52주: 10%	60.0	83.6	45.3	90.2
제24주: 6% 및 제52주: 5%	65.9	83.3	76.3	75.0
제24주: 6% 및 제52주: 10%	86.8	72.8	43.4	95.8
제24주: 9% 및 제52주: 5%	37.5	99.1	97.1	66.0
제24주: 9% 및 제52주: 10%	65.8	94.3	73.5	92.0

주: 오직 제12주 (제24주) 데이터가 관찰된 환자만 상기 분석에 포함시켰다.

[0408]

[0409] 제52주에 5% 이상의 총 체중 감소를 달성한, 비-당뇨병 환자의 비율은 제12주 비-반응자의 경우보다는 제12주 반응자의 경우에 더 커졌다 (하기 표 5 및 도 1 참조).

표 5

제12주	제12주 완료 ^a	제52주 (LOCF와 함께 MITT 이용)
≥ 5% wt 감소	1,251/2,537 (49.3%)	1,070/1,251 (85.5%)
< 5% wt 감소	1,286/2,537 (50.7%)	335/1,286 (26.0%)

^a 제12주에 데이터가 관찰된 환자수에 기초하여 계산된 백분율

[0410]

실시예 3 - 제12주에 5% 이상의 체중 감소를 달성한 환자에 대한 제52주의 결과

제2형 당뇨병 (T2DM)을 앓지 않는 환자에서, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀 히드로클로라이드 염 반수화물 ("약물") 군 및 위약 환자 군에 대한 제52주에서의 ≥5%의 체중 감소를 달성한 환자의 비율 및 체중의 감소량은 각각 47% 대 23% 및 5.8 kg 대 2.5 kg이었다 (MITT-LOCF). T2DM 환자에서의 결과는 각각 38% 대 16% 및 4.7 kg 대 1.9 kg이었다. 제12주 기준에서 ≥5%의 체중 감소를 충족시킨 비율은 T2DM를 앓지 않는 약물 환자 및 T2DM 약물 환자의 경우, 각각 49.3% 및 35.9%였고, 위약 환자의 경우, 22.6% 및 11.5%였다. 비-당뇨병 약물 제12주 반응자에서의 제52주 체중의 감소량은 10.6 kg (23 lbs)이고, 환자 중 86% 및 50%가 5% 및 10% 이상의 체중 감소를 달성하였다. 당뇨병 약물 제12주의 반응자에서의 결과는 9.3 kg (20 lbs), 71%, 및 36%였다.

당뇨병 약물 제12주 반응자에서의 제52주 FPG 및 A1C 감소량은 29.3 mg/dL 및 1.2%였고, 기준 공복 글루코스 장애 (IFG)를 앓는 약물 제12주 반응자에서는 7.8 mg/dL 및 0.4%였다. 제52주 수축기 및 확장기 BP, 및 심박수의 감소량은 비-당뇨병 약물 제12주 반응자에서는 3.4 mmHg, 2.5 mmHg, 및 2.5 BPM이고, T2DM을 앓는 약물 제12주 반응자에서는 2.6 mmHg, 1.9 mmHg, 및 3.2 BPM이었다.

따라서, 제12주까지 ≥5%의 체중 감소 달성을 체중, 심혈관 활력 징후, 및 혈당증에서의 확고한 1년간의 반응에 대한 강력한 예측인자가 된다. 한 실시양태에서, 제52주의 ≥5%의 체중 감소에 대한 예측값에 기초하여, 제12주에 약 5% 이상을 감량하지 못한 (즉, 제12주 반응자가 아닌) 개체에게는 약물을 투여하지 않아야 한다.

하기 표 6 및 7에는 제12주 반응자인, 당뇨병을 앓지 않는 풀링된 환자, T2DM 환자, 풀링된 공복 글루코스 장애 (IFG; ≥100 mg/dL) 환자에서의 제52주의 체중의 감소량, 활력 징후, 및 혈당 변화가 제시되어 있다.

표 6

약물 10 mg BID 환자

	T2DM을 앓지 않는 환자			T2DM 환자			IFG 환자		
	N	BL	W52 변화	N	BL	W52 변화	N	BL	W52 변화
체중 감소	1251			78			170		
≥5% (%)			85.5			70.5			88.8
≥10% (%)			49.8			35.9			52.4
kg		99.0	-10.6		102.3	-9.3		104.3	-11.2
FPG (mg/dL)		94.7	-2.2		156.4	-29.3		107.2	-7.8
A1C (%)		5.6	-0.18		7.9	-1.2		5.8	-0.11
SBP (mmHg)		122.0	-3.4		129.0	-2.6		124.2	-1.7
DBP (mmHg)		77.6	-2.5		80.1	-1.9		78.6	-1.5
심박수 (bpm)		69.0	-2.5		73.3	-3.2		70.8	-3.7
총 콜레스테롤 (mg/dL)*		196.3	-1.7		168.4	-0.7		199.2	-2.3
LDL-C (mg/dL)*		115.4	1.1		91.9	1.4		116.5	2.5
트리글리세리드 (mg/dL)*		139.7	-14.5		163.9	-17.8		150.7	-15.5
HDL-C (mg/dL)*		53.4	4.6		46.0	8.8		52.8	2.1

*지질 파라미터의 경우, 제52주에 기준선으로부터의 변화 퍼센트를 사용하였다.

[0416]

표 7

위약 환자:

	T2DM을 앓지 않는 환자			T2DM 환자			IFG 환자		
	N	BL	W52 변화	N	BL	W52 변화	N	BL	W52 변화
체중 감소	541			25			61		
≥5% (%)			76.2			60.0			78.7
≥10% (%)			38.6			28.0			50.8
kg		100.3	-9.5		103.1	-7.5		102.2	-10.5
FPG (mg/dL)		95.1	-1.2		157.2	-24.2		108.8	-7.5
A1C (%)		5.6	-0.15		8.1	-1.1		5.8	-0.07
SBP (mmHg)		123.7	-3.6		129.5	-4.2		127.4	-4.6
DBP (mmHg)		78.0	-2.4		80.8	-2.6		79.3	-2.5
심박수 (bpm)		69.1	-2.5		70.6	0.0		70.4	-5.7
총 콜레스테롤 (mg/dL)*		197.5	-0.5		167.5	0.0		208.3	-1.7
LDL-C (mg/dL)*		115.4	1.7		90.1	5.6		122.5	1.1
트리글리세리드 (mg/dL)*		143.4	-10.5		160.7	-15.6		170.0	-14.5
HDL-C (mg/dL)*		53.4	5.7		45.2	11.7		52.4	4.5

*지질 파라미터의 경우, 제52주에 기준선으로부터의 변화 퍼센트를 사용하였다.

[0417]

[0418] 제12주에 5% 이상의 체중 감소를 보인 제12주 관찰 결과를 갖는 (제12주 반응자) 당뇨병을 앓지 않는 환자의 비율은 로카세린 대 위약이 49.3% 대 22.6%였다 (하기 표 8). 당뇨병을 앓지 않는 로카세린 제12주 반응자에서의 제52주 체중의 감소량은 10.6 kg (23 lbs)이었고, 86% 및 50%가 각각 5% 및 10% 이상의 체중 감소를 달성하였다 (하기 표 9 및 도 1). 제2형 당뇨병을 앓는 제12주 반응자의 비율은 로카세린 대 위약이 35.9% 대 11.5%였다. 제2형 당뇨병을 앓는 로카세린 제12주 반응자에서의 제52주 체중의 감소량은 9.3 kg (20 lbs)이었고, 71% 및 36%가 각각 5% 및 10% 체중 감소를 달성하였다. 도 2는 치료군 둘 다에서의, 당뇨병을 앓는 제12주 반응자 및 비반응자, 및 당뇨병을 앓지 않는 제12주 반응자 및 비반응자에 대한 52주 동안의 체중 감소를 보여준다. 제2형 당뇨병 환자에서, 제52주의 HbA1c의 변화율은 로카세린 제12주 반응자의 경우에 -1.2% 대 비반응자에서 -0.84%였다 (표 4 참조). 제52주의 수축기 및 확장기 혈압, 및 심박수의 감소량은 당뇨병을 앓지 않는 로카세린 반응자에서는 3.4 mmHg, 2.5 mmHg, 및 2.5 bpm이었고, 2형 당뇨를 앓는 로카세린 반응자에서는 2.6 mmHg, 1.9 mmHg, 및 3.2 bpm이었다 (하기 표 10).

표 8

제12주 데이터가 관찰된 환자수(%)

	무작위화된 N	제12주 데이터가 관찰된 N ^a	제12주 반응자 ^b	제12주 비반응자 ^b
풀링된 블룸 및 블로섬 연구				
로카세린 10 mg BID	3198	2537 (79.3%)	1251 (49.3%)	1286 (50.7%)
위약	3190	2393 (75.0%)	541 (22.6%)	1852 (77.4%)
블룸-DM 연구				
로카세린 10 mg BID	256	217 (84.8%)	78 (35.9%)	139 (64.1%)
위약	253	217 (85.8%)	25 (11.5%)	192 (88.5%)

^a 무작위화된 수에 기초하여 계산된 백분율^b 제12주 반응자 = 제12주에 5% 이상의 체중 감소; 제12주 데이터가 관찰된 환자수에 기초하여 계산된 백분율

[0419]

표 9

제12주 반응자 상태에 의한 제52주 결과 (로카세린 10 mg BID)

제12주 상태	제52주 체중			
	5% 반응자	10% 반응자	기준선으로 부터의 변화, kg 평균 (SE)	기준선으로부터의 변화 폐센트, % 평균 (SE)
풀링된 블룸 및 블로섬 연구: (LOCF와 함께 MITT 이용)				
반응자($\geq 5\%$ 체중 감소)	85.5%	49.8%	-10.63 (0.18)	-10.84 (0.18)
비반응자(<5%)	26.0%	4.7%	-2.76 (0.12)	-2.73 (0.12)
풀링된 블룸 및 블로섬 연구: (완료자 집단)				
반응자($\geq 5\%$ 체중 감소)	85.8	55.9	-11.31 (0.21)	-11.52 (0.21)
비반응자(<5%)	35.9	7.4	-3.50 (0.18)	-3.44 (0.18)
블룸-DM 연구: (LOCF와 함께 MITT 이용)				
반응자($\geq 5\%$ 체중 감소)	70.5	35.9	-9.26 (0.77)	-9.07 (0.70)
비반응자(<5%)	25.2	8.6	-3.20 (0.36)	-3.13 (0.35)
블룸-DM 연구: (완료자 집단)				
반응자($\geq 5\%$)	70.8	40.0	-9.77 (0.89)	-9.49 (0.80)
비반응자(<5%)	29.0	10.0	-3.45 (0.44)	-3.36 (0.42)

^a 제12주 반응자 = 제12주에 5% 이상의 체중 감소; 제12주 데이터가 관찰된 환자수에 기초하여 계산된 백분율

주: 오직 제12주 데이터가 관찰된 환자만 상기 분석에 포함시켰다.

[0420]

표 10

제12주 반응자 상태에 의한 제52주 2차 종점 결과 (로카세린 10 mg BID)

제12주 상태	기준선으로부터의 제52주 변화 평균 (SE)			
	수축기 BP	화장기 BP	심박동수	HbA1c
T2DM을 앓지 않는 환자				
반응자 (5%)	-3.39 (0.34)	-2.52 (0.25)	-2.45 (0.26)	-0.18 (0.01)
비반응자 (5%)	-0.82 (0.34)	-1.02 (0.25)	-0.29 (0.26)	-0.05 (0.01)
T2DM 환자				
반응자 (5%)	-2.59 (1.73)	-1.91 (1.01)	-3.24 (1.21)	-1.20 (0.11)
비반응자 (5%)	-0.55 (1.11)	-1.07 (0.86)	-0.87 (0.73)	-0.84 (0.09)

주: 오직 제12주 데이터가 관찰된 환자만 상기 분석에 포함시켰다.

[0421]

실시예 4 - 염

[0423]

화합물 1의 III형인 히드로클로라이드 염 반수화물은 WO 2003/086303, WO 2005/019179, WO 2006/069363, WO 2007/120517, WO 2008/070111, 및 WO 2009/111004, WO 2010/148207, WO/2011/153206, WO/2012/030939, WO/2012/030938, WO/2012/030951, WO/2012/030953, WO/2012/030957, 및 WO/2012/030927에 기재되어 있는 바와 같이 제조될 수 있으며, 상기 특허는 각각 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

[0424]

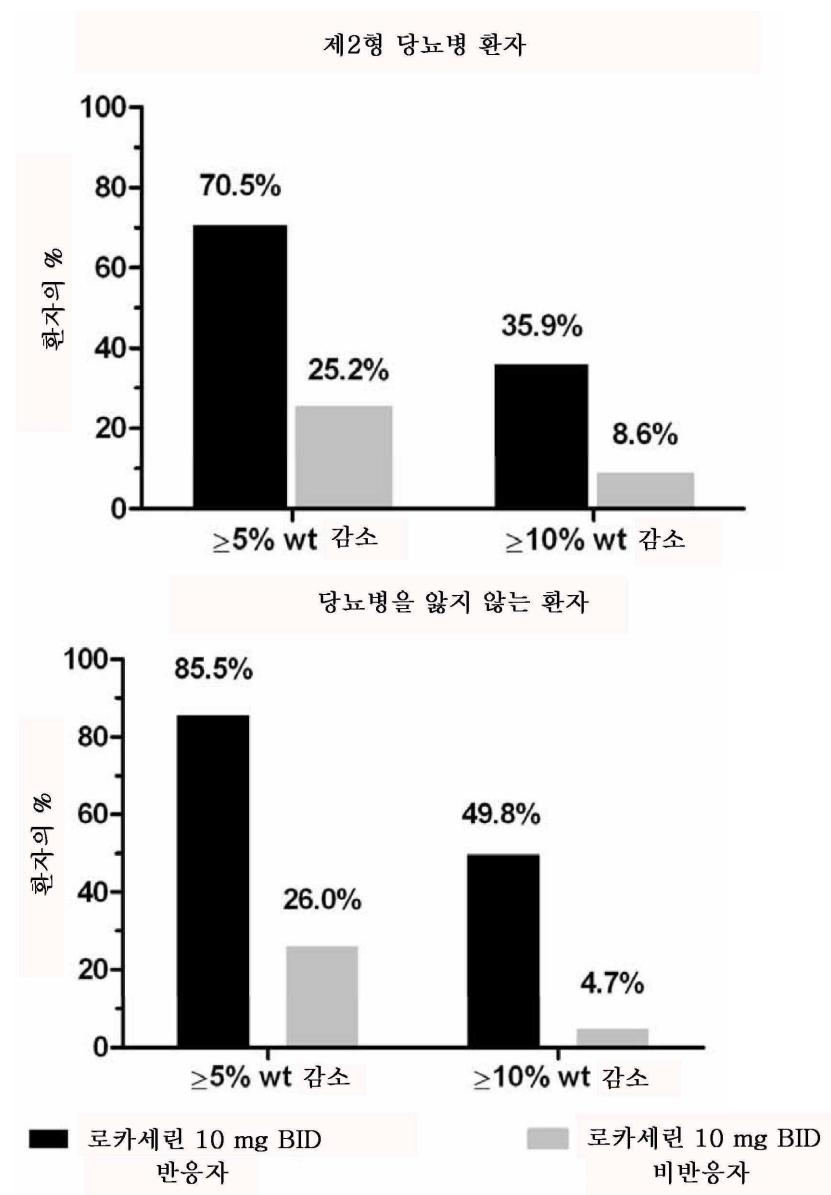
(R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀, 그의 관련된 염, 거울상 이성질체, 결정질 형태, 및 중간체에 대한 다양한 합성 경로는 WO 2003/086303, WO 2005/019179, WO 2006/069363, WO 2007/120517, WO 2008/070111, 및 WO 2009/111004, WO 2010/148207, WO/2011/153206, WO/2012/030939, WO/2012/030938, WO/2012/030951, WO/2012/030953, WO/2012/030957, 및 WO/2012/030927에 보고되어 있으며, 상기 특허는 각각 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

[0425]

개시된 방법의 다른 용도는 특히 본 특허 문서에 대한 검토에 기초하여 통상의 기술자에게 자명해질 것이다.

도면

도면1



도면2

