(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년10월11일
(11) 등록번호 10-2452254
(24) 등록일자 2022년10월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/549 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01) *A61K 31/551* (2006.01)
A61K 38/27 (2019.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/549 (2013.01)
A61K 31/137 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7035884(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년11월12일
심사청구일자 2021년12월02일
(85) 번역문제출일자 2021년11월02일
(65) 공개번호 10-2021-0134843
(43) 공개일자 2021년11월10일
(62) 원출원 특허 10-2017-7016089
원출원일자(국제) 2015년11월12일
심사청구일자 2020년11월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/060455
(87) 국제공개번호 WO 2016/077629
국제공개일자 2016년05월19일
(30) 우선권주장
62/080,150 2014년11월14일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO2007081521 A2*
WO2006000607 A1
US06225310 B
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
에센셜리스 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 94065 레드우드 시티 스위트 500 레드우드 쇼어 파크웨이 203
(72) 발명자
코웬 네일 엠.
미국 캘리포니아주 92009 칼즈배드 코르테 카르도 7915
(74) 대리인
특허법인태평양

전체 청구항 수 : 총 22 항 심사관 : 신영신

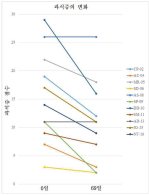
(54) 발명의 명칭 **스미스-마제니스 증후군을 가지는 대상체를 치료하는 방법**

(57) 요 약

K_{ATP} 채널을 수반하는 질환 또는 병태의 치료에서 신규한 약물학적, 약동학적, 치료학적, 생리학적, 대사 및 조성 분석 결과를 달성하도록, 대상체에 대한, 임의로 성장 호르몬과 조합된, 소정의 칼륨 ATP(K_{ATP}) 채널 오프너의 즉시 또는 연장 투여가 제공된다. 치료된 개체에서 이 결과를 달성하고 부작용의 발생빈도를 감소시키는 K_{ATP} 채널

(뒷면에 계속)

대 표 도



오프너의 약제학적 제제, 이의 투여 및 투약의 방법이 또한 제공된다. 인간 및 동물의 질환(예를 들어, 프라더-윌리 증후군(PWS), 스미스-마제니스 증후군(SMS) 등)을 치료하기 위해 (예를 들어, 성장 호르몬과 조합된) K_{ATP} 채널 오프너를 다른 약물과 동시투여하는 방법이 추가로 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/155 (2013.01)
A61K 31/551 (2013.01)
A61K 38/27 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/0004 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 9/5047 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/138,245 2015년03월25일 미국(US)
62/170,035 2015년06월02일 미국(US)
62/221,359 2015년09월21일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

유효량의 다이아족사이드 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는, 스미스-마제니스 증후군(SMS)을 갖는 대상체에서 낮은 제지방체중을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 대상체에서 상기 제지방체중 또는 제지방체중/체지방량 비율은 투여 시작 전의 제지방체중 또는 제지방체중/체지방량 비율과 비교하여 상기 약제학적 조성물을 적어도 10주 동안 투여한 후에 적어도 2% 증가되는 약제학적 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 대상체의 제지방체중 또는 제지방체중/체지방량 비율은 상기 약제학적 조성물을 적어도 10주 동안 투여한 후 적어도 3% 증가되는 약제학적 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 대상체의 제지방체중 또는 제지방체중/체지방량 비율은 상기 약제학적 조성물을 적어도 10주 동안 투여한 후 적어도 4% 증가되는 약제학적 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 대상체의 제지방체중 또는 제지방체중/체지방량 비율은 상기 약제학적 조성물을 적어도 10주 동안 투여한 후 적어도 5% 증가되는 약제학적 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 약제학적 조성물은 리라글루티드, 토피라메이트, 날트렉손, 멜라노코르틴-4 수용체 작용제, 및 항우울제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 다른 활성 성분을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 6

청구항 5에 있어서,

상기 항우울제는 모노아민 산화효소 저해제, 삼환식 항우울제, 또는 테트라사이클릭 항우울제인 약제학적 조성물.

청구항 7

청구항 6에 있어서,

상기 모노아민 산화효소 저해제는 아이소카복사지드, 페넬진 설페이트 및 트라닐사이프로민 설페이트로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 삼환식 항우울제는 독세핀, 클로미프라민, 아미트립틸린, 마프로틸린, 데시프로민, 노르트립틸린, 데시프라민, 독세핀, 트리미프라민, 이미프라민 및 프로트립틸린으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 테트라사이클릭 항우울제는 미안세린, 미르타자핀, 마프로틸린, 옥사프로틸린, 델레쿠아민, 레보프로틸린, 트리플루카빈, 세티프틸린, 로르탈랄린, 아지프라민, 압타자핀 말레에이트 및 피르린돌로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 8

청구항 1에 있어서,

상기 약제학적 조성물은 상기 다이아족사이드 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염의 방출 속도에 영향을 미치는 적어도 하나의 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 9

청구항 1에 있어서,

상기 약제학적 조성물은 폴리에틸렌 옥사이드 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 10

청구항 1에 있어서,

상기 대상체는 과식증을 갖고, 상기 과식증은 상기 약제학적 조성물을 적어도 10주 동안 투여한 후 적어도 10% 감소되는 약제학적 조성물.

청구항 11

청구항 10에 있어서,

상기 대상체는 과식증을 갖고, 상기 과식증은 상기 약제학적 조성물을 적어도 10주 동안 투여한 후 적어도 20% 감소되는 약제학적 조성물.

청구항 12

청구항 11에 있어서,

상기 대상체는 과식증을 갖고, 상기 과식증은 상기 약제학적 조성물을 적어도 10주 동안 투여한 후 적어도 30% 감소되는 약제학적 조성물.

청구항 13

청구항 1에 있어서,

상기 대상체에서 IGF-1의 순환 농도는 상기 약제학적 조성물을 적어도 10주 동안 투여한 후 증가되지 않는 약제학적 조성물.

청구항 14

청구항 1에 있어서,

상기 약제학적 조성물은 1일 2회 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 15

청구항 1에 있어서,

상기 약제학적 조성물은 1일 1회 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 16

청구항 1에 있어서,

상기 약제학적 조성물은 1년 이상 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 17

청구항 1에 있어서,

상기 대상체는 성인인 약제학적 조성물.

청구항 18

청구항 1에 있어서,

상기 대상체는 16세 이상인 약제학적 조성물.

청구항 19

청구항 1에 있어서,

상기 약제학적으로 허용 가능한 염은 다이아족사이드 콜린인 약제학적 조성물.

청구항 20

청구항 1에 있어서,

상기 다이아족사이드 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 경구로 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 21

청구항 19에 있어서,

상기 약제학적 조성물은 상기 다이아족사이드 콜린의 방출을 지연시키는 폴리에틸렌 옥사이드 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 22

청구항 19에 있어서,

상기 대상체는 과식증을 갖고, 상기 과식증은 상기 약제학적 조성물을 적어도 10주 동안 투여한 후 적어도 10% 감소되는 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 칼륨 ATP(K_{ATP}) 채널 오프너(channel opener)의 약제학적 제제 및 다양한 질환 및 병태, 예컨대 프라더-윌리 증후군(Prader-Willi Syndrome: PWS), 스미스-마제니스 증후군(Smith-Magenis syndrome: SMS) 등의 치료를 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 본 발명의 배경기술의 하기 설명은 단순히 본 발명을 이해하는 것을 돕도록 제공되고, 본 발명에 대한 선행 기술을 기술하거나 구성하는 것으로 인정되지 않는다.

[0003] ATP 민감성 칼륨(K_{ATP}) 채널은 세포 대사를 전기 활성에 커플링함으로써 다양한 조직에서 중요한 역할을 한다. K_{ATP} 채널은 4:4 화학량론으로 어셈블링된 2개의 비연관 단백질의 8합체 복합체로 확인되었다. 첫째는 내부 정류 K^+ 채널을 형성하는 Kir6.x인 기공 형성 아단위이고; 둘째는 설포닐유레아 수용체(SURx)로 또한 공지된 ABC(ATP 결합 카세트) 운반체이다(Babenko, et al., *Annu. Rev. Physiol.*, 60:667-687 (1998)). Kir6.x 기공 형성 아단위는 많은 유형의 K_{ATP} 채널에 흔하고, 기공 루프(H5)에 의해 연결된 (TM1 및 TM2로 확인된) 2개의 추정상 막관통 도메인을 가진다. SUR 수용체를 포함하는 아단위는 복수의 막을 가로지르는 도메인 및 2개의 뉴클레오타이드 결합 폴드를 포함한다.

[0004] 이의 조직 국재화에 따라, K_{ATP} 채널은 복수의 조합으로 SUR 및 Kir 아단위의 어셈블리로부터 생긴 상이한 동형 단백질 또는 하위종으로 존재한다. SUR1과 Kir6.2 아단위의 조합(SUR1/Kir6.2)은 통상적으로 지방세포 및 췌장 B 세포 유형 K_{ATP} 채널을 형성하지만, SUR2A/Kir6.2 및 SUR2B/Kir6.2 또는 Kir6.1 조합은 통상적으로 각각 심장 유형 및 평활근 유형 K_{ATP} 채널을 형성한다(Babenko, et al., Annu. Rev. Physiol., 60:667-687 (1998)). 채널이 Kir2.x 아단위를 포함할 수 있다는 증거가 또한 존재한다. 이 칼륨 채널 종류는 세포내 ATP에 의해

저해되고, 세포내 뉴클레오사이드 다이포스페이트에 의해 활성화된다. 이러한 K_{ATP} 채널은 세포의 대사 상태를 혈장 막 전위에 연결하고, 이러한 방식으로 세포 활성을 조절하는 데 중요한 역할을 한다. 대부분의 흥분성 세포에서, K_{ATP} 채널은 정상 생리학적 조건 하에 닫히고 조직이 대사적으로 손상될 때 열린다(예를 들어, (ATP:ADP) 비율이 감소할 때). 이것은 K+ 유출 및 세포 과분극을 촉진시키고, 이로써 전압 조작 Ca2+ 채널(VOC)이 열리는 것을 막는다(*Prog Res Research*, (2001) 31:77-80).

[0005] 칼륨 채널 오프너(PCO 또는 KCO)(또한 채널 활성화제 또는 채널 작용제라 칭함)는 세포내 뉴클레오타이드에 의해 K_{ATP} 채널의 저해를 길항하는 이의 능력을 연결하는 명확한 흔한 약물작용발생단(pharmacophore)이 없는 화합물의 구조적으로 다양한 그룹이다. 다이아족사이드(diazoxide)는 췌장 β 세포에서 K_{ATP} 채널을 자극하는 PCO이다(문헌[Trube, et al., *Pfluegers Arch kEur J Physiol*, 407, 493-99 (1986) 참조). 피나시딜 및 크로마칼림은 근초 칼륨 채널을 활성화하는 PCO이다(문헌[Escande, et al., Biochem Biophys Res Commun, 154, 620-625(1988); Babenko, et al., J Biol Chem, 275(2), 717-720(2000)] 참조). 다이아족사이드에 대한 반응성은 SUR1 아단위의 제6번째 내지 제11번째의 예측된 막관통 도메인(TMD6-11) 및 제1 뉴클레오타이드 결합 폴드(NBF1)에 있는 것으로 나타났다.

[0006] 화학식 7-클로로-3-메틸-2H-1,2,4-벤조티아다이아진 1.1-다이옥사이드(경험식 $C_8H_7ClN_2O_2S$)를 가지는 비이뇨제 벤조티아다이아진 유도체인 다이아족사이드는 2개의 상이한 질환 적응증을 치료하기 위해 3개의 구별되는 제제에서 상업화된다: 1) 고혈압성 응급상황 및 2) 고인슐린성 저혈당성 병태. 고혈압성 응급상황은, 수산화나트륨에 의해 pH 11.6으로 조정된, 정맥내 사용을 위한 다이아족사이드의 수성 제제인, 하이퍼스타트(Hyperstat) IV에 의해 치료된다. 하이퍼스타트 IV는 악성 고혈압 또는 설포닐유레아 과용량을 치료하기 위해 말초 정맥으로 볼루스 용량으로 투여된다. 이 용도에서, 다이아족사이드는 혈관 평활근에서 칼륨 채널을 열어서, 막 전위를 휴지 수준으로 안정화시키고, 혈관 평활근 수축을 막도록 작용한다.

[0007] 고인슐린성 저혈당성 병태는 유아, 어린이 및 성인에 대한 투여에 유용한 다이아족사이드의 경구 약제학적 버전인 프로글라이셈(Proglycem)에 의해 치료된다. 이것은 7.25%의 알코올, 소르비톨, 초콜릿 크림향, 프로필렌 글라이콜, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 민트향, 나트륨 벤조에이트, 메틸파라벤, pH를 조정하기 위한 염산, 폴록사머 188, 프로필파라벤 및 물을 포함하는 초콜릿 민트향 경구 현탁액으로서 이용 가능하다. 다이아족사이드는 또한 락토스 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 50 또는 100mg의 다이아족사이드를 가지는 캡슐로서 이용 가능하다.

[0008] 다이아족사이드의 몇몇 실험적 제제를 인간 및 동물에서 시험하였다. 이들은 약물학적 및 약동학적 연구에서 시험된 경구 용액 및 항고혈압제로서 개발 중이지만, 결코 상업화되지 않은 정제 제제를 포함한다(문헌[Calesnick, et al., *J. Pharm. Sci.* 54:1277-1280 (1965); Reddy, et al., *AAPS Pharm Sci Tech* 4(4):1-98, 9 (2003); US 특허 제6,361,795호 참조).

[0009] 다이아족사이드의 본 경구 제제는 8 또는 12시간 간격으로 매일 2회 또는 3회 투약을 위해 표지된다. 다이아족사이드를 받는 대부분의 환자는 매일 3회 투약받는다. 다이아족사이드의 상업용 및 실험적 제제는 대략 2시간에 방출의 완료로 섭취 후에 신속한 약물 방출을 특징으로 한다.

[0010] 치료학적 용도에서의 다이아족사이드의 본 경구 제제는 소화불량, 구역, 설사, 유체 보유, 부종, 나트륨, 클로라이드 및 요산의 배설률의 감소, 고혈당증, 구토, 복통, 장폐색, 빈맥, 심계항진 및 두통을 포함하는 일련의 부작용을 발생시킨다(프로글라이셈에 대한 본 패키지 인서트를 참조). 다이아족사이드에 의한 경구 치료는 심각한 질환을 경험한 개체에서 사용되고, 여기서 치료의 실패는 상당한 이환율 및 사망률을 발생시킨다. 치료의 이익이 실질적이므로 경구 투여로부터의 부작용은 관용성이다. 경구 다이아족사이드의 부작용 프로필은 매일 3 내지 8mg/kg의 표지된 기준 내의 용량으로 비만 환자를 치료하는 데 있어서 약물의 이용성을 제한한다.

[0011] 당뇨병 및 비만의 동물 모델(예를 들어, 비만 및 야윈 Zucker 랫트)에서의 다이아족사이드의 효과가 보고되었다. 예를 들어, 문헌[Alemzadeh et al. (*Endocrinology* 133:705-712 (1993), Alemzadeh et al. (*Metabolism* 45:334-341 (1996)), Alemzadeh et al. (*Endocrinology* 140:3197-3202 (1999)), Stanridge et al. (FASEB J 14:455-460 (2000)), Alemzadeh et al. (Med Sci Monit 10(3): BR53-60 (2004)), Alemzadeh and Tushaus (*Endocrinology* 145(12):3476-3484 (2004)), Aizawa et al. (*J of Pharma Exp Ther* 275(1): 194-199 (1995)), 및 Surwit et al. (*Endocrinology* 141:3630-3637 (2000))]을 참조한다.

[0012] 비만 또는 당뇨병을 가지는 인간에서의 다이아족사이드의 효과가 보고되었다. 예를 들어, 문헌[Wigand and

Blackard (*Diabetes* 28(4):287-291 (1979); evaluation of diazoxide on insulin receptors), Ratzmann et al. (*Int J Obesity* 7(5):453-458 (1983); glucose tolerance and insulin sensitivity in moderately obese patients), Marugo et al. (*Boll Spec It Biol Sper* 53:1860-1866 (1977); moderate dose diazoxide treatment on weight loss in obese patients), Alemzadeh et al. (*J Clin Endocr Metab* 83:1911-1915 (1998); low dose diazoxide treatment on weight loss in obese hyperinsulinemic patients), Guldstrand et al. (*Diabetes and Metabolism* 28:448-456 (2002); diazoxide in obese type II diabetic patients), Ortqvist et al. (*Diabetes Care* 27(9):2191-2197 (2004); beta-cell function measured by circulating C-peptide in children at clinical onset of type 1 diabetes), Bjork et al. (*Diabetes Care* 21(3):427-430 (1998); effect of diazoxide on residual insulin secretion in adult type I diabetes patients), 및 Qvigstad et al., (*Diabetic Medicine* 21:73-76 (2004))]을 참조한다.

[0013] 미국 특허 제5,284,845호는 정상 공복 혈당 및 인슐린 수치를 나타내는 개체, 및 경구 내당능 시험에서 포도당 수치의 증가와 인슐린 피크의 지연, 인슐린 피크의 악화 및 부수하는 인슐린 피크의 증가로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 인슐린 수치 비정상을 나타내는 개체에서 혈당 및 인슐린 수치를 정상화하는 방법을 기재한다. 이 참고문헌에 따라, 상기 방법은 혈당 및 인슐린 수치를 정상화하는 데 효과적인 양으로 매 식사 전에 약 0.4 내지 약 0.8㎎/㎏ 체중의 양으로 다이아족사이드를 투여하는 단계를 포함한다.

[0014] 미국 특허 제6,197,765호는 X 증후군, 및 고지혈증, 고혈압, 중심성 비만, 고인슐린혈증 및 손상된 포도당 불내성을 포함하는 생긴 합병증에 대한 치료로서 다이아족사이드의 투여를 기재한다. 이 참고문헌에 따르면, 다이아족사이드는 내인성 인슐린 분비를 파괴함으로써 췌장 도세포 기능을 방해하고, 이것은 혈당 수치를 정상화하기 위해 외인성 인슐린 투여에 의존하는 당뇨병 환자와 동등한 인슐린 결핍의 상태 및 높은 혈당 수치를 발생시킨다.

[0015] 미국 특허 제2,986,573호는 고혈압의 치료를 위한 다이아족사이드 및 알칼리 금속 염을 기재한다.

[0016] 미국 특허 제5,629,045호는 국소 안과용 투여를 위한 다이아족사이드를 기재한다.

[0017] WO 제98/10786호는 X-증후군 및 이와 연관된 비만의 치료를 위한 다이아족사이드의 용도를 기재한다.

[0018] 미국 특허 공보 제2003/0035106호는 지방 함유 식품의 소비를 감소시키기 위한 다이아족사이드 함유 화합물을 기재한다.

[0019] 미국 특허 공보 제2004/0204472호는 비만의 치료에서의 Cox-2 저해제와 다이아족사이드의 용도를 기재한다.

[0020] 미국 특허 공보 제2002/0035106호는 지방 함유 식품의 소비를 감소시키기 위한 다이아족사이드 및 금속 염을 포함하는 K_{ATP} 채널 오프너의 용도를 기재한다.

발명의 내용

[0021] 프라더-윌리 증후군(PWS), 스미스-마제니스 증후군(SMS) 등을 포함하는, 다양한 질환 및 병태의 치료를 위한, (임의로 성장 호르몬과 조합된) K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적 제제 및 이의 용도가 본 명세서에 제공된다. 이러한 제제는 생체이용가능한 것으로 특징지어진다. 본 명세서에 사용되는 K_{ATP} 채널 오프너는 하기 특성 중 임의의 하나 이상을 가진다: (1) SUR1/Kir6.2 칼륨 채널의 개방; (2) K_{ATP} 채널의 SUR1 아단위에 대한 결합; 및 (3) 생체내 화합물의 투여 후 포도당 유도된 인슐린 방출의 저해. 바람직하게는, K_{ATP} 채널 오프너는 모든 3개의 특성을 가지는 K_{ATP} 채널 오프너이다. 상기 정의된 K_{ATP} 채널 오프너는 바람직하게는 하기 기재된 화학식 I-VII의 화합물의 구조를 가진다.

[0022] 본 발명의 일 양태에 따라, (임의로 성장 호르몬과 조합된) 하나 이상의 K_{ATP} 채널 오프너(들)가 프라더-윌리 증후군(PWS), 스미스-마제니스 증후군(SMS) 등을 가지는 대상체의 치료에 효과적이고, 이러한 대상체의 제지방체중을 증가시키는 데 특히 효과적이라는 것이 발견되었다. 따라서, 본 발명의 일 양태에서, 프라더-윌리 증후군(PWS), 스미스-마제니스 증후군(SMS) 등을 가지는 대상체의 제지방체중을 증가시키는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (임의로 성장 호르몬과 조합된) 유효량의 K_{ATP} 채널 오프너를 적어도 4주 동안 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0023] 몇몇 실시형태에서, 상기 대상체의 제지방체중은 적어도 1% 증가한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 대상체의 제지

방체중은 적어도 2% 증가한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 대상체의 제지방체중은 적어도 3% 증가한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 대상체의 제지방체중은 적어도 4% 증가한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 대상체의 제지방체중은 적어도 5% 증가한다.

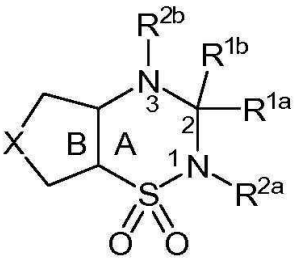
[0024] 대상체의 제지방체중의 증가 이외에, 몇몇 실시형태에서, 본 발명 방법은 또한 대상체의 과식증을 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, 상기 대상체의 과식증은 적어도 10% 감소된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 대상체의 과식증은 적어도 20% 감소된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 대상체의 과식증은 적어도 30% 감소된다.

[0025] 대상체의 제지방체중의 증가 이외에, 몇몇 실시형태에서, 본 발명 방법은 또한 대상체의 체지방을 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, 상기 대상체의 체지방은 적어도 1% 감소된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 대상체의 체지방은 적어도 3% 감소된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 대상체의 체지방은 적어도 5% 감소된다.

[0026] 또 다른 양태에서, 본 발명은 프라더-윌리 증후군(PWS), 스미스-마제니스 증후군(SMS) 등을 가지는 대상체의 제지방체중을 증가시키는 방법을 제공하고, 상기 대상체는 성장 호르몬의 투여에 의해 이미 치료 중에 있고, 상기 방법은 상기 성장 호르몬 이외에 유효량의 K_{ATP} 채널 오프너를 상기 대상체에게 동시투여하는 단계를 포함한다.

[0027] 훨씬 또 다른 양태에서, 본 발명은 프라더-윌리 증후군(PWS), 스미스-마제니스 증후군(SMS) 등을 가지는 대상체의 제지방체중을 증가시키는 방법을 제공하고, 상기 대상체는 유효량의 K_{ATP} 채널 오프너의 투여에 의해 이미 치료 중에 있고, 상기 방법은, 상기 K_{ATP} 채널 오프너에 부가하여, 유효량의 성장 호르몬을 상기 대상체에게 동시투여하는 단계를 포함한다.

[0028] 화학식 I에 의해 정의된 K_{ATP} 채널 오프너, 및 이의 염, 프로드럭 및 이성질체를 포함하는 모든 생물등가물은 하기와 같다:



화학식 I

[0029]

[0030] 식 중,

[0031] R^{1a} 및 R^{1b}는, 존재할 때, 수소, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 사이클로알킬, 치환 사이클로알킬, 아미노 및 치환 아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0032] R^{2a} 및 R^{2b}는, 존재할 때, 수소 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

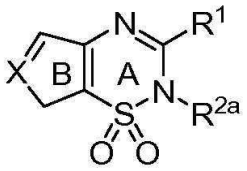
[0033] X는 1개, 2개 또는 3개의 원자 사슬이고, 각각의 원자는 탄소, 황 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 원자는 할로겐, 하이드록실, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 저급 알콕시, 사이클로알킬, 치환 사이클로알킬, 치환 저급 알콕시, 아미노 또는 치환 아미노에 의해 임의로 치환되고;

[0034] 고리 A 및 B는 각각 독립적으로 포화, 단일불포화, 다중불포화 또는 방향족이다.

[0035] 특정한 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 고리 A의 1번 위치와 2번 위치 또는 2번 위치와 3번 위치 사이에 이중 결합을 포함할 수 있다. 이중 결합이 고리 A의 1번 위치와 2번 위치 사이에 존재할 때, R^{2a}는 부재하고, R^{1a} 및 R^{1b} 중 1개는 부재한다. 이중 결합이 고리 A의 2번 위치와 3번 위치 사이에 존재할 때, R^{2b}는 부재하고, R^{1a} 및 R^{1b} 중 1개는 부재한다. 바람직한 실시형태에서, R^{1a} 및 R^{1b}는 아미노가 아니다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 고리 B는 임의의 이종원자를 포함하지 않는다.

[0036] 화학식 I의 아속인 화학식 II에 의해 정의된 K_{ATP} 채널 오프너, 및 이의 염, 프로드럭 및 이성질체를 포함하는

모든 생물등가물은 하기와 같다:



화학식 II

[0037]

[0038] 식 중,

[0039] R^1은 수소, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 사이클로알킬, 치환 사이클로알킬, 아미노 및 치환 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

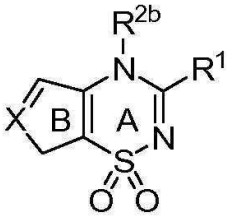
[0040] R^{2a}는 수소 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0041] X는 1개, 2개 또는 3개의 원자 사슬이고, 각각의 원자는 탄소, 황 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 원자는 할로겐, 하이드록실, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 저급 알콕시, 사이클로알킬, 치환 사이클로알킬, 치환 저급 알콕시, 아미노 또는 치환 아미노에 의해 임의로 치환되고;

[0042] 고리 B는 포화, 단일불포화, 다중불포화 또는 방향족이다.

[0043] 화학식 II의 특정한 실시형태에서, X는 $C(R^a)C(R^b)$이고, R^a 및 R^b는 수소, 할로겐, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 사이클로알킬, 치환 사이클로알킬, 저급 알콕시, 치환 저급 알콕시, 아미노, 설포닐아미노, 아미노설포닐, 설포닐 등으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^a 및 R^b는 하이드록실, 치환 옥시, 치환 티올, 알킬티오, 치환 알킬티오, 설피닐, 설포닐, 치환 설피닐, 치환 설포닐, 치환 설포닐아미노, 치환 아미노, 치환 아민, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬설포닐아미노 등으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 바람직한 실시형태에서, R^1은 아미노가 아니다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 고리 B는 임의의 이종원자를 포함하지 않는다.

[0044] 화학식 I의 아속인 화학식 III에 의해 정의된 K_{ATP} 채널 오프너, 및 이의 염, 프로드럭 및 이성질체를 포함하는 모든 생물등가물은 하기와 같다:



화학식 III

[0045]

[0046] 식 중,

[0047] R^1은 수소, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 사이클로알킬, 치환 사이클로알킬, 아미노 및 치환 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

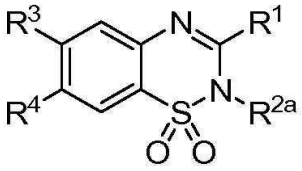
[0048] R^{2b}는 수소 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0049] X는 1개, 2개 또는 3개의 원자 사슬이고, 각각의 원자는 탄소, 황 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 원자는 할로겐, 하이드록실, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 저급 알콕시, 사이클로알킬, 치환 사이클로알킬, 치환 저급 알콕시, 아미노 또는 치환 아미노에 의해 임의로 치환되고;

[0050] 고리 B는 포화, 단일불포화, 다중불포화 또는 방향족이다.

[0051] 화학식 III의 특정한 실시형태에서, X는 $C(R^a)C(R^b)$이고, R^a 및 R^b는 수소, 할로겐, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 사이클로알킬, 치환 사이클로알킬, 저급 알콕시, 치환 저급 알콕시, 아미노, 설포닐아미노, 아미노설포닐, 설포닐 등으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^a 및 R^b는 하이드록실, 치환 옥시, 치환 티올, 알킬티오, 치환 알킬티오, 설피닐, 설포닐, 치환 설피닐, 치환 설포닐, 치환 설포닐아미노, 치환 아미노, 치환 아민, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬설포닐아미노 등으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 바람직한 실시형태에서, R^1은 아미노가 아니다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 고리 B는 임의의 이종원자를 포함하지 않는다.

[0052] 화학식 I의 아속인 화학식 IV로 정의된 K_{ATP} 채널 오프너 및 이의 모든 생물등가물, 예컨대 염, 프로드럭 및 이성질체는 하기와 같다:



화학식 IV

[0053]

[0054] 식 중,

[0055] R^1은 수소, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 사이클로알킬, 아미노 및 치환 저급 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0056] R^{2a}는 수소, 저급 알킬 및 치환 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0057] R^3은 수소, 할로겐, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 아미노 및 치환 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

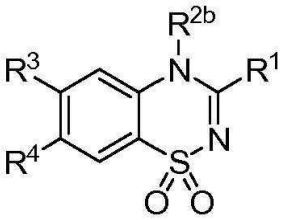
[0058] R^4는 수소, 할로겐, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 아미노 및 치환 아미노로 이루어진 군으로부터 선택된다;

[0059] 화학식 IV의 특정한 실시형태에서, R^1은 저급 알킬(바람직하게는 에틸 또는 메틸)이고; R^{2a}는 수소이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 할로겐이다.

[0060] 화학식 IV의 바람직한 실시형태에서, R^1은 아미노가 아니다.

[0061] 화학식 IV의 또 다른 실시형태에서, R^1은 메틸이고; R^{2a}는 수소이고; R^3은 수소, 할로겐, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 아미노, 치환 아미노, 사이클로알킬 및 치환 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4는 염소이다.

[0062] 화학식 I의 아속인 화학식 V로 정의된 K_{ATP} 채널 오프너 및 이의 모든 생물등가물, 예컨대 염, 프로드럭 및 이성질체는 하기와 같다:



화학식 V

[0063]

[0064] 식 중,

[0065] R^1은 수소, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 사이클로알킬, 아미노 및 치환 저급 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0066] R^{2b}는 수소, 저급 알킬 및 치환 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0067] R^3은 수소, 할로겐, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 아미노 및 치환 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

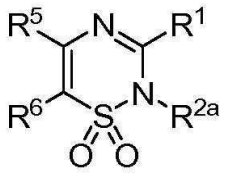
[0068] R^4는 수소, 할로겐, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 아미노 및 치환 아미노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0069] 화학식 V의 특정한 실시형태에서, R^1은 저급 알킬(바람직하게는 에틸 또는 메틸)이고; R^{2b}는 수소이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 할로겐이다.

[0070] 화학식 V의 바람직한 실시형태에서, R^1은 아미노가 아니다.

[0071] 화학식 V의 또 다른 실시형태에서, R^1은 메틸이고; R^{2b}는 수소이고; R^3은 수소, 할로겐, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 아미노, 치환 아미노, 사이클로알킬 및 치환 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4는 염소이다.

[0072] 화학식 VI로 정의된 K_{ATP} 채널 오프너 및 이의 모든 생물등가물, 예컨대 염, 프로드럭 및 이성질체는 하기와 같다:



화학식 VI

[0073]

[0074] 식 중,

[0075] R^1은 수소, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 사이클로알킬, 치환 사이클로알킬, 아미노 및 치환 저급 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^1은 R^5 또는 R^6과 협력하여 추가적인 고리를 형성할 수 있고;

[0076] R^{2a}는 수소, 저급 알킬 및 치환 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0077] R^5는 수소, 할로겐, 하이드록실, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 아미노, 치환 아미노, 설포닐, 아미노설포닐 및 설포닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^5는 R^1 또는 R^6과 협력하여 추가적인 고리를 형성할 수 있고;

[0078] R^6은 수소, 할로겐, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 아미노, 치환 아미노, 설포닐, 아미노설포닐 및 설포닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^6은 R^1 또는 R^5과 협력하여 추가적인 고리를 형성할 수 있고;

[0079] R^1 및 R^5, 또는 R^1 및 R^6, 또는 R^5 및 R^6의 협력에 의해 형성된 고리는 포화, 단일불포화, 다중불포화 또는 방향족이고;

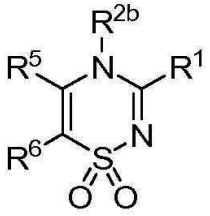
[0080] R^1 및 R^5, 또는 R^1 및 R^6, 또는 R^5 및 R^6의 협력에 의해 형성된 고리는 할로겐, 하이드록실, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 아미노, 치환 아미노, 설포닐, 아미노설포닐 또는 설포닐아미노에 의해 임의로 치환된다.

[0081] 바람직한 실시형태에서, R^1은 아미노 치환기가 아니다.

[0082] 화학식 VI의 또 다른 실시형태에서, R^5 및 R^6은 조합하여 6원 고리를 형성한다. 또 다른 실시형태에서, R^5 및 R^6

은 조합하여 적어도 하나의 질소가 존재하는 6원 고리를 형성한다. 바람직하게는, R^5 및 R^6에 의해 형성된 고리는 임의의 이종원자를 포함하지 않는다.

[0083] 화학식 VII로 정의된 K_{ATP} 채널 오프너 및 이의 모든 생물등가물, 예컨대 염, 프로드럭 및 이성질체는 하기와 같다:



화학식 VII

[0084]

[0085] 식 중,

[0086] R^1은 수소, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 사이클로알킬, 치환 사이클로알킬, 아미노 및 치환 저급 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^1은 R^5 또는 R^6과 협력하여 추가적인 고리를 형성할 수 있고;

[0087] R^{2b}는 수소, 저급 알킬 및 치환 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0088] R^5는 수소, 할로겐, 하이드록실, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 아미노, 치환 아미노, 설포닐, 아미노설포닐 및 설포닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^5는 R^1 또는 R^6과 협력하여 추가적인 고리를 형성할 수 있고;

[0089] R^6은 수소, 할로겐, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 아미노, 치환 아미노, 설포닐, 아미노설포닐 및 설포닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^6은 R^1 또는 R^5와 협력하여 추가적인 고리를 형성할 수 있고;

[0090] R^1 및 R^5, 또는 R^1 및 R^6, 또는 R^5 및 R^6의 협력에 의해 형성된 고리는 포화, 단일불포화, 다중불포화 또는 방향족이고;

[0091] R^1 및 R^5, 또는 R^1 및 R^6, 또는 R^5 및 R^6의 협력에 의해 형성된 고리는 할로겐, 하이드록실, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 아미노, 치환 아미노, 설포닐, 아미노설포닐 또는 설포닐아미노에 의해 임의로 치환된다.

[0092] 바람직한 실시형태에서, R^1은 아미노 치환기가 아니다.

[0093] 화학식 VI의 또 다른 실시형태에서, R^5 및 R^6은 조합하여 6원 고리를 형성한다. 또 다른 실시형태에서, R^5 및 R^6은 조합하여 적어도 하나의 질소가 존재하는 6원 고리를 형성한다. 바람직하게는, R^5 및 R^6에 의해 형성된 고리는 임의의 이종원자를 포함하지 않는다.

[0094] 달리 기재되지 않은 한, 본원에서 K_{ATP} 채널 오프너에 대한 언급은 하기 특성 중 하나 이상 및 바람직하게는 모두를 가지는 K_{ATP} 채널 오프너(들)를 의미하는 것으로 이해되어야 한다: (1) SUR1/Kir6.2 칼륨 채널의 개방; (2) K_{ATP} 채널의 SUR1 아단위에 대한 결합; 및 (3) 생체내 화합물의 투여 후 인슐린의 포도당 유도된 방출의 저해. 이러한 K_{ATP} 채널 오프너는 바람직하게는 화학식 I-VII, 또는 더 바람직하게는 화학식 I-VII(여기서, R^1은 아미노가 아니고, 또한 고리 B 또는 이의 등가물이 임의의 이종원자를 포함하지 않는 경우)의 임의의 화합물, 또는 더 바람직하게는, 화학식 II 또는 III의 임의의 화합물, 또는 더 바람직하게는, 화학식 II 또는 III(여기서, R^1은 아미노가 아니고, 또한 고리 B 또는 이의 등가물이 임의의 이종원자를 포함하지 않는 경우)의 임의의 화합물의 구조를 가지고, 또는 더 바람직하게는, 구조는 다이아족사이드이다. 임의의 화학식 I-VII의 화합물의 구조 변형물 또는 생물등가물, 예컨대 유도체, 염, 프로드럭 또는 이성질체가 또한 고려된다. 본 명세서에 사용하기

위해 고려되는 다른 K_{ATP} 채널 오프너는 BPDZ62, BPDZ 73, NN414, BPDZ 154를 포함한다.

[0095] K_{ATP} 채널 오프너를 통한 인슐린의 포도당 유도된 방출의 시험관내 분석은 문헌[De Tullio, et al., *J. Med. Chem.*, 46:3342-3353 (2003)]에 제공된 바대로 랫트 도세포를 사용하여 또는 문헌[Bjorklund, et al., *Diabetes*, 49:1840-1848 (2000)]에 제공된 바대로 인간 도세포를 사용하여 결정될 수 있다.

[0096] K_{ATP} 채널 오프너 및 이의 생물등가물의 조절 방출 약제학적 제제와 같은 제제가 본 명세서에 제공된다. 일 실시형태에서, 조절 방출 제제는 경구 투여를 위해 제제화된다. 이러한 제제는 10 내지 100mg, 25 내지 100mg, 100 내지 200mg, 200 내지 300mg, 300 내지 500mg 또는 500 내지 2000mg의 K_{ATP} 채널 오프너의 단일 투여 투약량으로 함유한다. 소정의 실시형태에서, 제제에 함유된 K_{ATP} 채널 오프너의 투약량은 이것이 투여되는 환자의 체중에 기초하여 결정될 수 있고, 즉 제제는 환자의 체중의 1kg당 0.1 내지 20mg의 K_{ATP} 채널 오프너, 또는 환자의 체중의 1kg당 0.1 내지 0.5mg의 K_{ATP} 채널 오프너; 또는 환자의 체중의 1kg당 0.5 내지 1mg의 K_{ATP} 채널 오프너; 또는 환자의 체중의 1kg당 1 내지 2mg의 K_{ATP} 채널 오프너, 또는 환자의 체중의 1kg당 2 내지 5mg의 K_{ATP} 채널 오프너, 또는 환자의 체중의 1kg당 5 내지 10mg의 K_{ATP} 채널 오프너, 또는 환자의 체중의 1kg당 10 내지 15mg의 K_{ATP} 채널 오프너, 또는 환자의 체중의 1kg당 15 내지 20mg의 K_{ATP} 채널 오프너의 단일 투여 투약량으로 함유될 수 있다.

[0097] 하기 중 적어도 하나에 의해 얻어진 K_{ATP} 채널 오프너를 함유하는 조절 방출 약제학적 제제가 본 명세서에 또한 제공된다: (a) 분쇄, 분무 건조 또는 다른 미분화 기법이 수반된 입자 크기 감소, (b) K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적 염의 사용, (c) 이온 교환 수지의 사용, (d) 봉합 복합체, 예를 들어 사이클로덱스트린의 사용, (e) 저점도 하이프로멜로스, 저점도 메틸셀룰로스 또는 유사하게 기능하는 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는 가용화제에 의한 K_{ATP} 채널 오프너의 압축, (f) 제조 전의 K_{ATP} 채널 오프너와 염의 회합, (g) K_{ATP} 채널 오프너의 고체 분산액의 사용, (h) 자가 유화 시스템의 사용, (i) 제제에 대한 하나 이상의 계면활성제의 첨가, (j) 나노입자의 사용, 또는 (k) 이들 접근법의 조합.

[0098] 위 통과 후까지 제제로부터의 K_{ATP} 채널 활성화제의 방출을 실질적으로 저해하는 적어도 하나의 성분을 포함하는 K_{ATP} 채널 오프너를 함유하는 조절 방출 약제학적 제제가 본 명세서에 추가로 제공된다. 본 명세서에 사용된 바대로 "실질적으로 저해한다"는 위 수송 동안 제제로부터의 약물의 15% 미만의 방출, 더 바람직하게는 적어도 10% 미만의 방출, 또는 더 바람직하게는 적어도 5% 미만의 방출을 의미한다. 방출은 보정된 용해 장치에서 표준 USP 기준 시험관내 위 용해 검정에서 측정될 수 있다(예를 들어, 미국 약전, 711장(2005) 참조).

[0099] 위 통과 후까지 제제로부터의 K_{ATP} 채널 오프너의 방출을 실질적으로 저해하는 적어도 하나의 성분을 포함하는 K_{ATP} 채널 오프너의 경구 약제학적 제제가 또한 제공된다. 위 통과 동안 약물 방출의 실질적인 저해는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 제제 중의 성분의 포함에 의해 달성된다: (a) 정제에 압축 코팅으로 도포된 pH 민감성 중합체 또는 공중합체, (b) 정제에 박막으로 도포된 pH 민감성 중합체 또는 공중합체, (c) 캡슐화 시스템에 박막으로 도포된 pH 민감성 중합체 또는 공중합체, (d) 캡슐화 마이크로입자에 도포된 pH 민감성 중합체 또는 공중합체, (e) 정제에 압축 코팅으로 도포된 비수성-가용성 중합체 또는 공중합체, (f) 정제에 박막으로 도포된 비수성-가용성 중합체 또는 공중합체, (g) 캡슐화 시스템에 박막으로 도포된 비수성 가용성 중합체, (h) 마이크로입자에 도포된 비수성 가용성 중합체, (i) 삼투압 펌프 시스템에서의 제제의 혼입, (j) 이온 교환 수지에 의해 제어된 시스템의 사용, 및 (k) 이들 접근법의 조합(여기서, pH 민감성 중합체 또는 공중합체는 산성 조건 하에 분해에 저항함).

[0100] K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제가 본 명세서에 또한 제공되고, 여기서 제제는 투여 후 2-4시간의 기간에 걸친, 또는 투여 후 4-8시간의 기간에 걸친, 또는 투여 후 8-24시간 초과의 기간에 걸친 K_{ATP} 채널 오프너의 지속적인 방출에 기여하는 적어도 하나의 성분을 포함한다. 이 제제는 하기 성분 중 하나를 가지는 것을 특징으로 한다: (a) pH 민감성 중합체 코팅, (b) 하이드로겔 코팅, (c) 코팅된 매트릭스로부터 약물의 확산의 속도를 제어하는 필름 코팅, (d) 약물 방출의 속도를 제어하는 침식성 매트릭스, (e) 정제로 추가로 캡슐화되거나 압축될 수 있는 약물의 중합체 코팅된 펠렛, 과립 또는 마이크로입자, (f) 약물을 함유하는 삼투압 펌프 시스템, (g) 약물의 압축 코팅 정제 형태, 또는 (h) 이들 접근법의 조합.

[0101] 본 명세서에 사용된 바대로, 침식성 매트릭스는, 수성 환경에 노출 시, 매트릭스로부터 약물의 방출을 수월하게

하는 붕괴의 과정을 시작하는 정제 제제의 코어이다. 정제로부터의 약물의 방출의 속도는 약물의 용해도 및 매트릭스의 붕괴의 속도 둘 다에 의해 제어된다.

[0102] 상기 제제는 비만, 전당뇨병, 당뇨병, 고혈압, 우울증, 콜레스테롤의 증가, 유체 보유, 다른 비만 연관 공존이환, 허혈성 및 재관류 손상, 간질, 조현병, 조증, 또는 다른 정신병 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 병태의 치료에 유용한 (K_{ATP} 채널 오프너에 부가하여) 하나 이상의 추가적인 약제학적 활성제를 추가로 포함할 수 있다.

[0103] 비만, 과체중 또는 비만이 잘 생기는 개체에 대한 투여는 하기 중 적어도 하나를 발생시키는 K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제가 추가로 제공된다: (a) 공복 인슐린 분비의 저해, (b) 자극된 인슐린 분비의 저해, (c) 에너지 소비의 상승, (d) 지방의 베타 산화의 상승, (e) 약 24시간 동안 과식증의 저해, 또는 (f) 제지방체중의 증가.

[0104] 비만, 과체중 또는 비만이 잘 생기는 개체에 대한 투여가 하기 중 적어도 하나를 발생시키는 K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제가 추가적으로 제공된다: (a) 공복 인슐린 분비의 저해, (b) 포도당 자극된 인슐린 분비의 저해, (c) 에너지 소비의 상승, (d) 지방의 베타 산화의 상승, (e) 약 18시간 동안 과식증의 저해, 또는 (f) 제지방체중의 증가.

[0105] 비만, 과체중 또는 비만이 잘 생기는 개체에 대한 투여 시 하기 중 적어도 하나를 발생시키는 K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제가 훨씬 추가로 제공된다: (a) 공복 인슐린 분비의 저해, (b) 포도당 자극된 인슐린 분비의 저해, (c) 에너지 소비의 상승, (d) 지방의 베타 산화의 상승, (e) 저해 of 과식증 for 약 24시간, 또는 (f) 제지방체중의 증가.

[0106] 비만, 과체중 또는 비만이 잘 생기는 개체에 대한 투여 시 하기 중 적어도 하나를 발생시키는 K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제가 추가적으로 제공된다: (a) 공복 인슐린 분비의 저해, (b) 포도당 자극된 인슐린 분비의 저해, (c) 에너지 소비의 상승, (d) 지방의 베타 산화의 상승, (e) 약 18시간 동안 과식증의 저해, 또는 (f) 제지방체중의 증가.

[0107] 저혈당증을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 제제를 경구로 투여하는 단계를 포함한다.

[0108] 비만, 과체중 또는 비만이 잘 생기는 개체에서 비만 연관 공존이환을 치료하는 방법이 본 명세서에 추가로 제공되고, 상기 방법은, 임의로 성장 호르몬과 조합된, 치료적 유효량의 K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 제형 또는 K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제를 투여하는 단계를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 투여는 24시간마다 2회 이하, 또는 24시간마다 1회이다.

[0109] 비만 과체중, 또는 비만이 잘 생기는 개체에서 체중 감소를 달성하는 방법이 본 명세서에 훨씬 추가로 제공되고, 상기 방법은, 임의로 성장 호르몬과 조합된, 치료적 유효량의 K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 제형 또는 K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제를 투여하는 단계를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 투여는 24시간마다 2회 이하, 또는 24시간마다 1회이다. 투여되는 1일 투약량은 바람직하게는 50 내지 180㎎이다. 소정의 실시형태에서, 비만 개체는 방법이 시작할 시에 30㎏/㎡ 초과, 또는 35㎏/㎡ 초과, 또는 40㎏/㎡ 초과, 또는 50㎏/㎡ 초과, 또는 60㎏/㎡ 초과의 체질량지수를 가진다.

[0110] 비만 과체중, 또는 비만이 잘 생기는 개체에서 체중 감소를 유지시키는 방법이 또한 제공되고, 상기 방법은, 임의로 성장 호르몬과 조합된, 치료적 유효량의 K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 제형 또는 K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제를 투여하는 단계를 포함한다. 체중을 회복시키는 것이 대안일 때 약간의 체중 감소가 발생하면 비만 개체에서 체중을 유지시키는 것이 바람직하다. 바람직한 실시형태에서, 투여는 24시간마다 2회 이하, 또는 24시간마다 1회이다.

[0111] 과체중, 비만 또는 비만이 잘 생기는 개체에서 에너지 소비를 증가시키는 방법이 추가로 제공되고, 상기 방법은, 임의로 성장 호르몬과 조합된, 유효량의 K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 제형 또는 K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제를 투여하는 단계를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 투여는 24시간마다 2회 이하, 또는 24시간마다 1회이다. 소정의 실시형태에서, 개체는 방법이 시작할 시에 20㎏/㎡ 초과, 또는 25㎏/㎡ 초과,

또는 30kg/㎡ 초과, 또는 35kg/㎡ 초과, 또는 40kg/㎡ 초과, 또는 50kg/㎡ 초과, 또는 60kg/㎡ 초과의 체질량지수를 가진다.

[0112] 과체중, 비만 또는 비만이 잘 생기는 개체에서 지방의 베타 산화를 증가시키는 방법이 추가적으로 제공되고, 상기 방법은, 임의로 성장 호르몬과 조합된, 유효량의 K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 제형 또는 K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제를 투여하는 단계를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 투여는 24시간마다 2회 이하, 또는 24시간마다 1회이다. 소정의 실시형태에서, 개체는 방법이 시작할 시에 20kg/㎡ 초과, 또는 25kg/㎡ 초과, 또는 30kg/㎡ 초과, 또는 35kg/㎡ 초과, 또는 40kg/㎡ 초과, 또는 50kg/㎡ 초과, 또는 60kg/㎡ 초과의 체질량지수를 가진다.

[0113] 과체중, 비만 또는 비만이 잘 생기는 개체에서 내장 지방을 감소시키는 방법이 훨씬 추가로 제공되고, 상기 방법은, 임의로 성장 호르몬과 조합된, 유효량의 K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 제형 또는 K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제를 투여하는 단계를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 투여는 24시간마다 2회 이하, 또는 24시간마다 1회이다.

[0114] 전당뇨병 개체의 당뇨병으로의 이행을 지연시키거나 예방하는 방법이 훨씬 추가로 제공되고, 상기 방법은, 임의로 성장 호르몬과 조합된, 유효량의 K_{ATP} 채널 오프너 또는 K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제를 투여하는 단계를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 투여는 24시간마다 2회 이하, 또는 24시간마다 1회이다.

[0115] 전당뇨병 개체에서 정상 내당능을 회복하는 방법이 추가적으로 제공되고, 상기 방법은, 임의로 성장 호르몬과 조합된, 유효량의 K_{ATP} 채널 오프너 또는 K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제를 투여하는 단계를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 투여는 24시간마다 2회 이하, 또는 24시간마다 1회이다.

[0116] 임의로 성장 호르몬과 조합된, 유효량의 K_{ATP} 채널 오프너 또는 K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 개체에서 정상 내당능을 회복하는 방법이 추가로 제공된다. 바람직한 실시형태에서, 투여는 24시간마다 2회 이하, 또는 24시간마다 1회이다.

[0117] 임의로 성장 호르몬과 조합된, 유효량의 K_{ATP} 채널 오프너 또는 K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제를 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 당뇨병의 진행을 지연시키거나 예방하는 방법이 훨씬 추가로 제공된다. 바람직한 실시형태에서, 투여는 24시간마다 2회 이하, 또는 24시간마다 1회이다.

[0118] 임의로 성장 호르몬과 조합된, 유효량의 K_{ATP} 채널 오프너 또는 K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제의 동시투여를 포함하는, 환자를 치료하기 위한 항정신병약의 사용과 연관된 체중 증가, 손상된 내당능 또는 이상지질혈증을 예방하거나 치료하는 방법이 또한 제공된다. 바람직한 실시형태에서, 투여는 24시간마다 2회 이하, 또는 24시간마다 1회이다.

[0119] 유효량의 (임의로 성장 호르몬과 조합된) K_{ATP} 채널 오프너 또는 (임의로 성장 호르몬과 조합된) K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제의 투여를 포함하는, 프라더-윌리 증후군 환자, 스미스-마제니스 증후군 환자, 프뢰리흐 증후군 환자, 코헨 증후군 환자, 서밋 증후군 환자, 알스트롬 증후군 환자, 보제슨 증후군 환자 또는 바르데트-비틀 증후군 환자에서 제지방체중을 증가시키는 방법이 추가로 제공된다. 바람직한 실시형태에서, 투여는 24시간마다 2회 이하, 또는 24시간마다 1회이다.

[0120] 임의로 성장 호르몬과 조합된, 유효량의 K_{ATP} 채널 오프너 또는 K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 약제학적 제제의 투여를 포함하는, 과지방단백혈증 I형, II형, III형 또는 IV형을 겪는 환자에서 비만 또는 트라이글라이세라이드의 증가를 치료하는 방법이 훨씬 추가로 제공된다. 바람직한 실시형태에서, 투여는 24시간마다 2회 이하, 또는 24시간마다 1회이다.

[0121] 대상체의 질환의 치료 시, 하기 중 임의에 의해 달성되는, K_{ATP} 채널 오프너의 투여로부터의 부작용의 발생빈도를 감소시키는 방법이 또한 제공된다: (a) 투여 시 피크 약물 수치와 연관된 부작용의 발생빈도를 감소시키기 위해 본 프로글라이셈 경구 현탁액 또는 캡슐 생성물에 비해 C_{max}를 감소시키는 제형의 사용, (b) 위에서의 약물의 방출과 연관된 부작용의 발생빈도를 감소시키기 위해 위 통과가 완료될 때까지 방출을 지연시키는 제형의 사용, (c) 치료의 개시 시 일시적으로 생기는 부작용의 발생빈도를 감소시키기 위해 준치료학적 수치의 투약의 개시 및 단계의 수가 2 내지 10인 경우 치료학적 용량이 달성될 때까지 단계별 방식의 매일의 용량의 증가, (d) 용량 의존적인 부작용의 발생빈도를 감소시키기 위해 원하는 치료 효과를 달성하는 최저 유효 용량의 사용, 또

는 (e) 일자 내에 및 식사와 관련하여 용량의 투여 시기의 최적화.

[0122] 항정신병약 약물에 의해 치료된 대상체에서 체중 증가, 이상지질혈증 또는 손상된 내당능을 예방하는 방법이 추가로 제공되고, 상기 방법은, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적 제제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0123] 항정신병약 약물에 의해 치료된 대상체에서 체중 증가, 이상지질혈증 또는 손상된 내당능을 치료하는 방법이 훨씬 추가로 제공되고, 상기 방법은, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적 제제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0124] (a) 프라더-윌리 증후군, (b) 프뢰리흐 증후군, (c) 코헨 증후군, (d) 서밋 증후군, (e) 알스트롬, 증후군, (f) 보제슨 증후군, (g) 바르데트-비틀 증후군, (h) 과지방단백혈증 I형, II, III, 및 IV, 또는 (i) 스미스-마제니스 증후군(SMS)을 포함하는, 비만, 과식증, 이상지질혈증 또는 에너지 소비 감소를 특징으로 하는 질환을 치료하는 방법이 또한 제공되고, 상기 방법은, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적 제제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0125] K_{ATP} 채널 오프너에 부가하여 약제학적 활성제를 추가로 포함하는 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적 제제가 추가로 제공된다. 이 제제에서, 다른 약제학적 활성제는 비만, 전당뇨병, 당뇨병, 고혈압, 우울증, 콜레스테롤의 상승, 유체 보유, 또는 다른 비만 연관 공존이환, 허혈성 및 재관류 손상, 간질, 조현병, 조증, 및 다른 정신병 병태로 이루어진 군으로부터 선택된 병태의 치료에 유용한 물질이다.

[0126] 본 명세서에 기재된 K_{ATP} 채널 오프너를 함유하는 제제는 개선된 순응도, 효율 및 안전성, 및 다른 물질과의 병용제제를 제공한다. K_{ATP} 채널 오프너와 상보적인 또는 유사한 활성 또는 표적을 가지는 하나 이상의 추가적인 약제학적 활성제의 병용제제가 포함된다. 비만이 잘 생기는 개체에서 비만을 치료하거나 체중 감소를 유지시키기 위해 K_{ATP} 채널 오프너와 병용될 수 있는 다른 약제학적 활성제는 시부트라민, 오를리스타트, 펜터민, 리모나반트, 이뇨제, 항간질제 또는 치료학적 이용성이 체중 감소를 포함하는 다른 약제학적 활성제를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 체중을 회복시키는 것이 대안일 때 약간의 체중 감소가 발생하면 비만 개체에서 체중을 유지시키는 것이 바람직하다. II형 당뇨병 또는 전당뇨병을 치료하기 위해 K_{ATP} 채널 오프너와 병용될 수 있는 다른 약제학적 활성제는 아카보스, 미글리톨, 메트폴민, 레파글리니드, 나테글리니드, 로시글리티존, 프로글리티존, 라미프릴, 메타글리다센, 또는 인슐린 감수성 또는 포도당 이용 또는 혈당 조절을 개선하는 임의의 다른 약제학적 활성제(여기서, 작용 방식은 인슐린 분비의 증대가 아님)를 포함한다. 비만 연관 공존이환을 치료하기 위해 K_{ATP} 채널 오프너와 조합될 수 있는 다른 약제학적 활성제는, 콜레스테롤을 낮추기 위해 사용된 약물 활성제, 혈압을 낮추기 위해 사용된 약물 활성제, cox-2 저해제가 아닌 항염증성 약물, 항우울제인 약물, 요실금을 치료하기 위해 사용된 약물, 또는, 죽상동맥경화증, 골관절염, 추간판 탈출증, 무릎 및 엉덩이의 퇴행, 유방암, 자궁내막암, 자궁경부암, 결장암, 백혈병 및 전립선암, 고지혈증, 천식/반응성 기도 질환, 담석, GERD, 폐쇄 수면 무호흡, 비만 저환기증 증후군, 재발성 배꼽 탈장, 생리 불순 및 불임을 치료하는 약물(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는, 정상 체중 개체와 비교하여 과체중 또는 비만 환자에서 발생이 증가하는 질환 병태를 치료하기 위해 일상적으로 사용되는 다른 약물 등을 포함한다.

[0127] 본 맥락에서, 용어 "치료학적으로 효과적인" 또는 "유효량"은 물질 또는 물질의 양이 질환 또는 의학 병태의 하나 이상의 증상을 예방하거나, 완화하거나 경감시키고/시키거나, 치료되는 대상체의 생존을 연장시키기 위해 효과적이라는 것을 나타낸다.

[0128] 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 확인된 물질이 합당하게 신중한 의사가 치료하고자 하는 질환 또는 병태 및 각각의 투여 경로를 고려하여 환자에 대한 그 물질의 투여를 피하게 하는 특성을 가지지 않는다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 이러한 물질이 주사를 위해 예를 들어 본질적으로 무균인 것이 흔히 요구된다.

[0129] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "조성물"은 치료학적 목적을 위해 의도된 동물 대상체에 대한 투여에 적합한 제제를 의미한다; 예시적인 제제는 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 함유한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 다른 용어는 하기 정의되어 있다.

[0130] 지방세포: 지방의 합성 및 저장에 특수화된 동물 연결 조직 세포.

[0131] 작용제: 생화학 반응을 촉발하는, 천연 발생 물질에 의해 보통 자극된 세포 수용체에 대한 친화도를 가지고 이

수용체에서의 생리학적 활성을 자극하는 화학 화합물. 수용체의 작용제는 수용체의 활성화제로 또한 생각될 수 있다.

[0132] 약: 정량적 용어 플러스 또는 마이너스 10%를 의미하도록 본 명세서에 사용된다.

[0133] 지방 조직: 주로 지방세포로 이루어진 조직.

[0134] 사춘기: 10세 내지 19세의 사람.

[0135] 아디포넥틴: 지질 및 포도당의 대사를 조절하는 지방세포에 의해 배타적으로 생성되고 분비되는 단백질 호르몬. 아디포넥틴은 인슐린에 대한 신체의 반응에 영향을 미친다. 아디포넥틴은 혈관의 벽에 늘어선 세포에 항염증성 효과를 또한 가진다.

[0136] 특정한 약제학적 조성물의 투여에 의한 특정한 장애의 증상의 경감: 영구적이든 또는 일시적이든, 지속하든 또는 순간적이든, 조성물의 투여에 기인하거나 이와 연관될 수 있는, 임의의 경감을 의미한다.

[0137] 유사체: 구조가 서로 비슷하지만 적어도 하나의 원자가 다른 화합물.

[0138] 길항제: 생물학적 반응을 발생시키지 않으면서 세포 수용체에 결합하는 약물로서, 다른 물질의 작용을 무효화하는 경향이 있는 물질.

[0139] 죽상경화반: 죽상동맥경화증의 효과로 인한 혈관 내의 콜레스테롤 및 지방 물질의 축적

[0140] 비만 수술: 비만 및 동종 질환의 관리 또는 치료를 돕도록 설계된 일련의 수술 시술.

[0141] 베타 세포 안정: 인슐린의 분비 억제로 인한 대사 스트레스의 감소가 있는 상태에 베타 세포를 일시적으로 위치시키는 것.

[0142] 2중 라미네이트: 2개의 구별되는 재료의 적층으로 이루어진 약제학적 제형의 성분.

[0143] 생체이용률: 약물 생성물로부터 방출되고 의도된 약물 작용 부위에서 이용 가능하게 되는 치료학적 활성 물질의 양 또는 정도를 의미한다. 방출된 약물의 양 또는 정도는 약동학적-매개변수, 예컨대 혈액 또는 혈장 약물 농도-시간 곡선 하의 면적(AUC) 및 약물의 피크 혈액 또는 혈장 농도(C_{max})에 의해 확립될 수 있다.

[0144] 생물등가물: 활성 물질이 유사한 조건 하에 동일한 몰 용량에서 투여될 때 약물 작용 부위에서 이용 가능하게 되는 속도 및 정도의 상당한 차이가 없을 때 동일한 활성 물질의 2개의 제제는 생물등가물이다. 이 정의에서 "제제"는 활성 물질의 유리 염기 또는 활성 물질의 상이한 염을 포함할 수 있다. 생물등가는 여러 생체내 및 시험관내 방법을 통해 입증될 수 있다. 이 방법은 선호의 내림차순으로 약동학적, 약물학적, 임상 및 시험관내 연구를 포함한다. 특히, 생물등가는 통계 기준을 이용하여 약동학적 측정치, 예컨대 혈액 또는 혈장 약물 농도-시간 곡선 하의 면적(AUC) 및 약물의 피크 혈액 또는 혈장 농도(C_{max})를 이용하여 입증된다.

[0145] 카나비노이드 수용체: 음식 섭취 및 담배 의존성과 연관된 엔도카나비노이드(EC) 시스템에서의 수용체. 카나비노이드 수용체의 차단은 담배 의존성 및 음식에 대한 갈망을 감소시킬 수 있다.

[0146] 조합: 2개 이상의 품목 사이의 또는 중의 임의의 연관을 의미한다. 조합은 2개 이상의 별개의 항목, 예컨대 2개의 조성물 또는 2개의 수집일 수 있다. 이것은 이의 혼합물, 예컨대 2개 이상의 항목의 단일 혼합물, 또는 임의의 이의 변형일 수 있다.

[0147] 조성물: 임의의 혼합물을 의미한다. 이것은 용액, 현탁액, 액체, 분말, 페이스트, 수성, 비수성 또는 임의의 이들의 조합일 수 있다.

[0148] 압축 정제: 다이에서의 정제 매트릭스의 용적에 대한 압력의 발휘에 의해 형성된 압력.

[0149] 압축 코팅 정제: 약제학적 활성제를 함유하는 압축 코어에 대한 압축에 의해 코팅의 첨가에 의해 형성된 정제.

[0150] 유도체: 변형 또는 치환에 의해 또 다른 물질로부터 유래한 화학 물질.

[0151] 1일 투약량: 단일 용량으로 섭취되거나 복수의 용량으로 섭취되든 24시간 기간에 섭취된 약물의 총 양.

[0152] 다이아족사이드: 경험식 $C_8H_7ClN_2O_2S$ 및 230.7의 분자량을 가지는 7-클로로-3-메틸-2-H-1,2,4-벤조티아다이아진 1,1 다이옥사이드.

[0153] 캡슐화 시스템: 예컨대 약제학적 캡슐 내에 약물을 함유하는 구조 특징. 약물이 혼입되는 겔은 또한 캡슐화 시

스템으로 생각된다.

[0154] 동등한 양: 검정 시 또는 대상체에 대한 투여 시 비유도체화 약물의 소정의 양에 동등한 효과를 생성하는 약물의 유도체의 양.

[0155] 지방산 생성효소: 아세틸 조효소 A, 말로닐 조효소 A 및 NADPH로부터 팔미테이트의 형성을 촉매화하는 다효소 복합체의 중심 효소.

[0156] 위 리파제: 식이적 트라이글라이세라이드의 가수분해를 촉매화하는 위장관으로 분비된 효소.

[0157] 유동화제: 가공 단계 동안 매트릭스의 케이크 형성을 방지하는 약제학적 제제의 불활성 성분.

[0158] 성장 호르몬: 소마토트로핀 또는 소마트로핀으로 또한 공지되어 있고, 인간 및 다른 동물에서 성장, 세포 재생성 및 재생을 자극하는 펩타이드 호르몬이다. 이것은 소정의 세포 종류에만 특이적인 유사분열물질의 유형이다. 성장 호르몬은 뇌하수체 전엽의 측부 날개 내에 소마토트로픽 세포에 의해 합성되고 저장되고 분비된 단쇄 폴리펩타이드인 191-아미노산이다. GH는 포도당 및 유리 지방산의 농도를 상승시키는 스트레스 호르몬이다. 이것은 또한 IGF-1의 생성을 자극한다.

[0159] 인슐린 과다발생: 췌장 도세포에 의한 인슐린의 과도한 분비인 과인슐린증과 구별되는, 과도하게 높은 혈중 인슐린 수치. 고인슐린혈증은 다양한 병태, 예컨대 비만 및 임신의 결과일 수 있다.

[0160] 과인슐린증: 췌장 도세포에 의한 인슐린의 과도한 분비.

[0161] 고지혈증: 콜레스테롤, 트라이글라이세라이드 및 지단백질과 같은, 혈장 중의 임의의 또는 모든 지질의 농도의 증가에 대한 일반적인 용어.

[0162] 과식증: 최적 분량 초과의 음식의 섭취.

[0163] 약제학적 조성물의 성분: 약제학적 조성물의 제조에 사용된 하나 이상의 재료를 의미한다. 성분은 조성물에서의 활성 성분(물질) 또는 다른 재료를 의미할 수 있다. 성분은 물 및 다른 용매, 염, 완충제, 계면활성제, 물, 비수성 용매 및 향료를 포함할 수 있다.

[0164] IGF-1, 소마토메딘 C로 또한 불리고, 인간에서 IGF1 유전자에 의해 단백질이다. IGF-1은 분자 구조가 인슐린과 유사한 호르몬이다. 이것은 어린이 성장에서 중요한 역할을 하고, 성인에서 동화작용 효과를 계속해서 가진다. IGF-1은 단쇄에서 3개의 분자내 다이설파이드 브릿지를 가지는 70개의 아미노산으로 이루어지고, 7,649달톤의 분자량을 가진다.

[0165] 인슐린 저항성: 신체의 조직이 인슐린에 대해 반응에서 퇴화하는 병태.

[0166] 허혈성 손상: 보통 조직에서 저산소증을 발생시키는 동맥 혈액 공급 방해 또는 부적절한 혈류로 인해 낮은 산소 상태로부터 생긴 조직에 대한 손상.

[0167] 케토산증: 당뇨병 산증에서처럼 신체 조직 및 유체에서 케톤체의 축적(케톤증)이 동반된 산증.

[0168] 키트: 패키징된 조합을 의미한다. 패키징된 조합은 조합과 사용하기 위한 라벨 또는 라벨들, 설명서 및/또는 시약을 임의로 포함할 수 있다.

[0169] Kir: K_{ATP} 채널의 기공 형성 아단위. K_{ATP} 채널의 내부 정류 아단위로 또한 공지됨. 통상적으로는 Kir6.x로 존재하고 드물게는 Kir2.x 하위종으로 존재함.

[0170] K_{ATP} 채널: 설포닐유레아 수용체의 4개의 카피 및 기공 형성 아단위 Kir의 4개의 카피의 회합에 의해 형성된 세포막에 걸친 ATP 민감성 칼륨 이온 채널. 채널의 작용제작용은 막 과분극을 발생시킬 수 있다.

[0171] 제지방체중: 제지방체중은 총 체중으로부터 체지방체중을 빼서 계산된 체성분의 성분이다: 총 체중은 제지방 마이너스 체지방이다. 식에서,

[0172] 제지방체중은 체중 마이너스 체지방이다(LBM = BW - BF)

[0173] 제지방체중과 체지방은 체중이다(LBM + BF = BW)

[0174] 무지방인 총 신체 질량의 백분율은 보통 말해지지 않는다 - 이것은 통상적으로 60-90%일 것이다. 실제로, 보완인 체지방 백분율은 산출되고, 통상적으로 10-40%이다. 체지방이 대사에 덜 관련되므로, 제지방체중(LBM)은 적

절한 수준의 약제를 처방하고 대사 장애를 평가하기 위해 총 체중보다 더 우수한 지수로서 기술된다.

[0175] 렙틴: ob(비만) 유전좌위의 생성물(16kD). 이것은 포유류의 혈장에서 발견되고, 호르몬 작용을 발휘하고, 이것은 음식 섭취를 감소시키고 에너지 소비를 증가시킨다.

[0176] 지방생성: 새로운 지질, 주로 트라이아실글라이세라이드의 생성. 이것은 복수의 구별되는 효소 및 수송 분자의 작용에 따라 달라진다.

[0177] 지방분해: 복수의 효소의 조정된 작용에 의한 지방의 파괴.

[0178] 지단백질 리파제: 다이아실글라이세롤 및 지방산 음이온을 생성시키는 트라이아실글라이세롤 및 물의 반응을 촉매화하는 가수분해 효소 종류의 효소. 효소는 킬로미크론, 초저밀도 지단백질, 저밀도 지단백질 및 다이아실글라이세롤에서 트라이아실글라이세롤을 가수분해시킨다.

[0179] 활택제: 다양한 가공 단계, 특히 타정에서 재료의 흐름을 제공하는 약제학적 제제의 불활성 성분.

[0180] 마이크로입자: 최종 제형을 생성하기 전에 코팅될 수 있는 약제학적 제제를 발생시키는 과정에서 형성된 작은 미립자.

[0181] 비만: 신체에서의 지방의 과도한 축적의 결과로서 골격 및 신체 요건의 제한을 넘어선 체중의 증가. 공식적으로 30kg/㎡ 초과의 체질량지수를 가지는 것으로 정의됨.

[0182] 비만이 잘 생기는: 유전적 소인 또는 이전의 비만 병력 때문에 비만이 되는 위험이 평균보다 높은 개체.

[0183] 비만 관련 공존이환: 비만 또는 과체중 개체에서 발병률이 증가하는 동물 또는 인간의 임의의 질환 또는 병태. 이러한 병태의 예는 고혈압, 전당뇨병, 2형 당뇨병, 골관절염 및 심혈관 병태를 포함한다.

[0184] 삼투 조절 방출: 활성 약물의 방출이 제제의 팽윤성 성분의 수화에 의해 주로 달성되는 약제학적 제형.

[0185] 과체중: 체중이 키에 이상적인 것보다 높지만 비만으로의 분류를 위한 기준을 충족하지 않는 개체. 체질량지수(kg/㎡)를 이용하는 인간에서, 과체중 개체는 25 내지 30의 BMI를 가진다.

[0186] 지방의 산화: 아실-조효소 A 화합물을 포함하는 일련의 반응, 이로써 이것은 살아 있는 조직에서, 지방산 이화작용의 주요 경로인, 아세틸-조효소 A의 형성과 함께, 베타 산화 및 티오클래스틱 절단을 겪는다.

[0187] 약제학적 조성물: 대상체에 대한 투여를 위해 제제화된 물질 및 하나 이상의 다른 성분을 함유하는 조성물을 의미한다. 상기 물질은 약제학적 조성물의 활성 성분을 의미한다. 통상적으로, 활성 성분은 질환 또는 병태의 치료를 위해 활성이다. 예를 들어, 약제학적 조성물에 포함될 수 있는 물질은 비만 또는 당뇨병을 치료하기 위한 물질을 포함한다. 약제학적 활성제는 "약제학적 활성"이라 칭해질 수 있다.

[0188] 약제학적 효과: 질환 또는 장애의 치료 또는 이의 증상의 경감을 위해 의도된 물질의 투여 시 관찰되는 효과를 의미한다.

[0189] 약물학: 약물 작용에 의해 매개되는 효과.

[0190] 약동학: 신체에서의 약물의 흡수, 분포, 대사 및 제거와 관련됨.

[0191] 다형: 동일한 화학을 공유하지만, 상이한 결정 구조를 가지는 화합물.

[0192] 프라더-윌리 증후군(PWS): 염색체 15q11-q13 영역으로부터 보통 활성인, 부계 발현 유전자의 부재로 인한 것인 복잡한 신경행동/대사 장애. PWS는 부계 유전 염색체 15 11-q13 영역에서의 신생 결실로 인한 사례의 70-75%, 모계 편친 이염색체성 15(UPD)로부터의 20-30%, 및 각인 센터의 미세결실 또는 상위돌연변이(즉, 각인 결함)로부터의 남은 2-5%를 가지는 각인 병태이다(Bittel and Butler, Expert Rev Mol Med 7(14):1-20 (2005); Cassidy and Driscoll, Eur J Hum Genet 17(1):3-13(2009)).

[0193] 병태의 임상 표출은 감소한 태아 활동을 가지면서 자궁에서 시작한다(Miller Am J Med Genet A 155A(5):1-10 (2011)). 낮은 제지방체중 및 근긴장저하증은 PWS에 보편적이고 평생 존재한다(Brambilla Am J Clin Nutr 65(5):1369-1374 (1997), Lloret-lineras Int J Obes 37:1198-1203 (2013)). 평균 IQ가 70으로 다양한 정도로 지적 장애가 발생한다(PWSUSA). PWS 환자는 자폐증 장애 유사 행동, 강박적 행동, 자해 행동, 및 공격적, 위협적 및 파괴적 행동을 포함하는 일련의 행동 문제가 존재한다. PWS 환자의 약 80%는 성장 호르몬 결핍이다(Goldstone, Trends Endocrinol Metab 15:12-120 (2004); Davies et al., Front Neuroendocrinol 29:413-427 (2008); 상기 Cassidy 및 Driscoll 문헌(2009)). 거의 모든 PWS 환자는 저생식선이어서, 성 호르몬 보충을 요

한다(상기 Goldstone 문헌(2004); 상기 Davies 등의 문헌(2008); 상기 Cassidy 및 Driscoll의 문헌(2009). 이들 환자는 시상하부 부전/기능이상을 가진다(Goldstone Am J Clin Nutr 75(3):468-475 (2002)).

[0194] 과도한 체지방의 축적은 약 2세에 시작할 수 있고, 성년까지 계속될 수 있다(상기 Miller 문헌(2011)). PWS에서의 대부분의 체지방은 피하이다(상기 Brambilla 문헌(1997); Sode-Carlson, Growth hormone and IGF research 20:179-184 (2010), Bedogni J Endocrinol Invest DOI 10.1007/s40618-015-0266-y (2015)). 비만은 낮은 제지방체중 및 근긴장저하증의 일반성과 달리 PWS에서 보편적이지 않다. 예를 들어, 상기 Sode-Carlson 등[(2010)]은 25명의 여성 및 21명의 남성인 46명의 성인 PWS 환자를 평가하였다. 이 성인 PWS 환자에서의 평균 BMI는 27.2kg/㎡였다. 따라서, 대체로, 이들 환자는 비만이기보다는 과체중이고, 이것은 절반 초과가 최상의 미터법에 의해 사실 비만이 아니라는 것을 제안한다. 유사하게, 문헌[Brambilla et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis 21(4):269-276 (2011)]은 PWS를 가지는 109명의 어린이의 집단을 연구하였다. 이들은 54%가 최상의 미터법에 의해 비만으로 분류되지 않는다는 것을 발견하였다. 따라서, PWS를 가지는 성인 및 어린이 둘 다에서, 비만은 보편적이 아닐 뿐만 아니라, 사실 집단의 절반보다 낮게 발생할 수 있다. 피하 지방은 모든 연령에서의 비만 대조군에서보다 PWS에서 더 높은 백분율의 총 지방을 구성한다(상기 Sode-Carlson 문헌(2010)).

[0195] 연관 문제가 되는 음식 관련 행동을 가지는 과식증은 평균 약 8세에 시작한다(상기 Miller 문헌(2011)). 이 환자는 배고프지 않음에도 배고프다 느낀다. 과식증의 발병 시, PWS 환자는 눈에 보이는 어떤 음식을 먹고, 밤에 먹으려고 일어나고, 음식에 대해 쓰레기통을 뒤지고, 음식을 훔치고, 냉동된 음식, 애완 사료, 상한 음식 및 심지어 소비자 비섭취 품목을 섭취할 것이다(상기 Miller 문헌(2011)). 이들은 음식을 거부할 때 화나거나 성질을 부릴 것이다. 이 단계에서 및 이후 일생에, 캐비닛 및 냉장고가 닫힌 채 음식 접근은 엄격히 제한된다. 음식 관련 불안을 제한하기 위해, 식사 시간 및 식사 조성이 엄격히 관리된다.

[0196] PWS 환자에 대한 사망률은 모든 연령에서 일반 집단의 3배이다(Cassidy Genet Med 14(1):10-26 (2012)), 사망의 평균 연령은 약 29세이다(PWSUSA 사망률 데이터베이스, n=488). 반대로, 비만이지만, 병적으로 비만이 아닌 것은 기대 수명에 영향을 덜 미쳤다(Anon (2011) National Research Council Panel on Understanding Divergent Trends in Longevity in High-Income Countries; Crimmons, EM, Preston, SH, Cohen, B, editors. National Academies Press).

[0197] 프라더-윌리 환자는 비만 대조군 또는 유사한 지적 장애를 가지는 환자인 일반 집단보다 에너지를 덜 소비하고 더 앉아 있었다. Butler 등(Am J Med Gent A 143A(5):449-459 (2007))]은 48명의 PWS 환자의 그룹의 에너지 소비 및 전체 일을 24명의 비만 대조군의 그룹과 비교하였다. 대조군과 비교하여, PWS 환자는 유의미하게 감소한 전체 에너지 소비(-20%), 안정시 에너지 소비(-16%) 및 기계적 일(-35%)을 가졌다. 제지방체중에서의 그룹 차이를 조정한 후, 기계적 일에 대해 차이는 유의미하게 있었다.

[0198] van Mil 등에 의한 연구(Int J Obes Relat Metab Disord 24(4):429-434 (2000))에서, 저자는 PWS 환자 및 일치 대조군의 그룹에서 기초 대사율(BMR), 평균 매일 대사율(ADMR), 활동 유도 에너지 소비(AEE) 및 ADMR/BMR(PAL)을 측정하였다. ADMR, AEE 및 PAL은 각각 대조군 -28.2%, -58.2% 및 -14.2%와 비교하여 PWS 그룹에서 유의적으로 낮았다($P < 0.01$).

[0199] De Lind van Wijngaarden 등(J Clin Endocrinol Metab 95(4):1758-1766 (2010))은 PWS를 가지는 어린이에서 심혈관 및 대사 위험 인자를 평가하였다. 이들은 PWS를 가지는 영아 중 63% 및 사춘기 전 어린이 중 73%가 이상지질혈증 또는 고혈압으로 한정된 적어도 하나의 심혈관 위험 인자를 가진다는 것을 보여준다. 따라서, PWS에서의 심장대사(cardiometabolic) 위험은 심지어 더 어린 어린이에서 상승하였다.

[0200] 지방선구세포: 지방세포에 대한 선조 세포.

[0201] 전당뇨병: II형 당뇨병의 진단에 선행하는 병태. II형 당뇨병은 인슐린 불감성 또는 저항성을 특징으로 하는 진성 당뇨병의 형태이다.

[0202] 프로드럭: 대사될 때, 원하는 활성 화합물을 생성시키는 화합물을 의미한다. 통상적으로, 프로드럭은 불활성, 또는 활성 화합물보다 덜 활성이지만, 유리한 취급, 투여 또는 대사 특성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 일부 프로드럭은 활성 화합물의 에스터이다; 대사 동안, 에스터기는 절단되어 활성 약물을 생성시킨다. 또한, 일부 프로드럭은 효소상 활성화되어 활성 화합물, 또는, 추가의 화학 반응 시, 활성 화합물을 생성시키는 화합물을 생성시킨다.

[0203] 연장 투여(연장 기준): 7일 이상 동안 약물의 약제학적으로 허용 가능한 제제의 투여. 통상적으로, 연장 투여는

적어도 2주, 바람직하게는 적어도 1개월, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 2개월(즉 적어도 8주) 동안이다.

[0204] 신속 용해 제제: 경구 투여 시 10분 내에 제제로부터 실질적으로 모든 약물 활성제를 방출할 수 있는 약제학적 제제.

[0205] 방출 제제(지효), (또는 "지효성 제제"): 동물에 대한 투여 시, 신속한 흡수를 발생시키는 동일한 약제학적 활성제의 제제에 의해 제공된 것보다 연장된 기간에 걸쳐 활성 의약품의 방출을 제공하는 약제학적 생성물의 제제. 유사한 용어는 연장된 방출, 연장 방출 및 느린 방출이다. 모든 경우에, 정의에 의한 제조는 활성 물질의 방출의 속도의 감소를 가진다.

[0206] 방출 제제(지연), (또는 "지연 방출 제제"): 지연 방출 생성물은 변형된 방출이지만, 연장된 방출이 아니다. 이것은 약물, 예를 들어 장용 코팅된 생성물 투여 후 얼마 동안 약물의 별개의 양(들)의 방출을 포함하고, 흡수가 발생하지 않거나 아주 적게 발생하는 동안 지연 시간을 나타낸다.

[0207] 방출 제제(조절), (또는 "조절 방출 제제"): 지효성 방출에 대해 기재된 방식으로 투여 시 약제학적 활성제의 방출의 지연 및 방출의 조절 둘 다를 포함할 수 있는 약제학적 생성물의 제제.

[0208] 염: 산 또는 산성 라디칼 및 염기 또는 염기성 라디칼의 결합에 의해 형성된 중성, 염기성 또는 산성 화합물.

[0209] 스미스-마제니스 증후군(SMS; OMIM 182290호, *607642): 레티노산 유도 1(RAI1) 유전자를 포함하는 17p11.2 결실 또는 RAI1의 돌연변이에 의해 생긴, 레티노산 유도 1(RAI1) 유전자의 반수체부족성에 의해 생긴 복잡한, 일반적으로 산발적인, 유전적 장애. (예를 들어, 문헌[Burns et al., Human Molecular Genetics, 2010, Vol. 19, No. 20, pp. 4026-4042] 참조).

[0210] 스미스-마제니스 증후군은 신체, 발달, 신경 및 행동 특징을 포함하는 임상적으로 인식 가능한 표현형을 특징으로 한다. 약 67%의 어린 환자에서 저신장(5 백분위 미만)이 관찰되었다. 저신장은 대부분의 개체가 성인에서 10-25 백분위에 도달하면서 시간이 지나면서 해결된다(예를 들어, 상기 Burns 등의 문헌 참조). SMS를 가지는 대부분의 어린이는 또한 상당한 초기 발별 비만을 가진다(예를 들어, 문헌[European Journal of Human Genetics (2008) 16, 412-421] 참조). 10대 및 성인에서의 비만은 통상적으로 넓은 가슴 및 몸통 비만으로 흔하다. RAI1 반수체부족성은 과식증, 비정상 지방 분포, 및 포만, 음식 섭취, 행동 및 비만과 연관된 변경된 시상하부 유전자 발현을 가지는 비만의 단일-유전자 모델을 나타낸다.

[0211] 청력 손실은 변동이 심하고 대개 만성 귀 감염과 연관된다. 안과학적 특징은 SMS 환자 중 60% 초과에서 존재하고, 근시, 홍채 이상, 사시, 소각막증, 및, 희귀하게는 망막박리(대개 과격한 행동으로부터 생김)를 포함한다.

[0212] SMS의 태아기 병력은 임신의 50%에서 상당히 감소한 태아 이동에 주목할만하다. 영아기는 섭식 장애가 심해져서, 성장 장애, 현저한 구강 감각 운동 기능이상과 함께 불량한 포유반사, 위식도 역류, 및 근긴장저하증을 발생시킨다.

[0213] 대부분의 SMS 개체는 경증 내지 중등도의 지적장애를 가진다. IQ는 소아가 나이 들면서 감소되고, 최종적으로 성인에는 개체가 경증 지적장애 범위가 된다. SMS 환자 중 SMS 환자에서 청각 손실을 동반하거나 동반하지 않은 언어 지체가 발생했다. 또한, 미세/전체 운동 기능의 지체, 감각 통합의 문제 및 불량한 적응성 기능이 관찰되었다. 다른 신경학적 특징은 요족 또는 평발, 비정상 '과속' 보행, 균형 문제, 및 통증에 대한 감수성의 감소(이 장애에서 자해와 연관되어 대개 관찰됨)를 포함한다.

[0214] 수면장애는 SMS 사례 중 75-100%에서 보고되었다. 영아는 통상적으로 생애 1년 동안 수면과잉을 경험한다. 소아기에서의 수면장애는 잠들기의 어려움, REM 수면 감소, 24시간 및 밤 수면 감소, 빈번한 밤에 및 새벽에 잠이 깨는 것이 동반된 분절화되고 짧아진 수면 사이클, 및 과도한 주간 졸림을 포함한다.

[0215] 행동 문제는 SMS의 독특한 특유의 특징 중 하나이다. 부적응 행동은 주요 문제의 원인이고, 빈번한 분노폭발/분노발작, 관심 끌기, 공격성, 불복종, 주의산만 및 자해 행동을 포함한다. 자해 행동은 머리 부딪치기, 피부 뜯기, 손목 물기, 손발톱뜯기강박 및 물체의 입 삽입 행동(polyembolokoilamania)을 포함한다. SMS의 행동 표현형은 연령에 따라, 통상적으로 사춘기 발생에 의해 확대된다. 연령, 발달장애의 정도, 임의의 연관 전신 장애의 중증도 및 수면장애의 정도는 부적응 행동에 강한 영향을 가진다. 개체는 또한 대화 동안 개체 공간에 대한 존중의 결여를 가지고 감정적으로 변덕스럽다.

[0216] SMS 환자는 PWS 환자와 마찬가지로 많은 특징을 공유한다. 이것은 (1) 태아 활동 감소; (2) 근긴장저하증; (3) 영아초기에 섭식 곤란; (4) 저신장: (5) 과식증을 포함할 수 있는 조기 발생 비만; (6) 발달장애; (7)

지적장애; (8) 성질 폭발; (9) 공격적 행동; (10) 자해 행동; (11) 영아에서의 수면과잉 및 소아기 및 성인에서의 유사한 수면장애; (12) 빈번한 귀 감염; (13) 척추측만증; 및 (14) 사시를 포함한다. 이들 장애에 대한 기초하는 유전적 기준이 꽤 구별되지만, 질환의 제시 및 자연 병력은 매우 유사하다.

[0217] 고체 경구 제형: 캡슐 및 정제를 포함하는 경구 투여에 설계된 약제학적 제제.

[0218] 대상체: 포유류, 예컨대 인간을 포함하는 동물을 의미한다.

[0219] 설포닐유레아 수용체: 설포닐유레아, 다른 K_{ATP} 채널 길항제, 다이아족사이드 및 다른 K_{ATP} 채널 작용제와의 상호작용을 담당하는 K_{ATP} 채널의 성분.

[0220] 정제: 경구 투여에 적합한 크기 및 형상으로 약제학적 활성제 및 부형제를 함유하는 매트릭스의 용적을 형성함으로써 생성된 약제학적 제형.

[0221] 열 발생: 신체에서의 열 생성의 생리학적 과정.

[0222] 임계치 농도: 치료된 인간 또는 동물의 신체에서 특정한 대사, 생리학적 또는 조성분석 변화를 발휘하는 데 필요한 약물의 최소 순환 농도.

[0223] 치료: 병태, 장애 또는 질환 또는 다른 적응증의 증상이 경감되거나 그렇지 않으면 유리하게 변경되는 임의의 방식을 의미한다.

[0224] 트라이글라이세라이드: 주로 포화 지방산의 글라이세롤 에스터로 이루어진 동물 및 인간 지방 조직의 저장 지방.

[0225] I형 당뇨병: 베타 세포가 파괴되므로 췌장이 인슐린을 만들지 않거나 아주 적게 만드는 만성 병태.

[0226] 비커플링 단백질: 미토콘드리아에서의 산화가 ATP를 생성하기 위해 일반 공존 인산화 없이 진행하게 하는 단백질의 패밀리.

[0227] 내장 지방: 주로 신체에서 피하 지방 및 근육 층 아래에서 발견되는 인간 지방 조직.

도면의 간단한 설명

[0228] 도 1은 임상 연구 PC025에 참여한 모든 대상체에 대한 과식증 점수의 변화를 요약한 것이다.

도 2는 임상 연구 PC025에 참여한 모든 대상체에 대한 제지방체중의 백분율 변화를 요약한 것이다.

도 3은 임상 연구 PC025에 참여한 모든 대상체에 대한 체지방량의 백분율 변화를 요약한 것이다.

도 4는 임상 연구 PC025에 참여한 모든 대상체에 대한 제지방체중/체지방량 비율의 백분율 변화를 요약한 것이다.

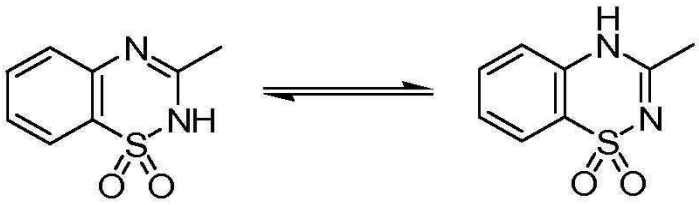
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0229] 대상체에게 투여될 때 신규한 약물학적, 약동학적, 치료학적, 생리학적 및 대사 결과를 달성하는 특정한 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적 제제가 본 명세서에 제공된다. 또한, 부작용의 발생빈도를 감소시키면서 치료학적 결과를 달성하는 임의로 성장 호르몬과 조합된, 특정한 K_{ATP} 채널 오프너의, 약제학적 제제, 이의 투여 및 투약의 방법이 제공된다.

[0230] 특히, 경구 투여를 위해 제제화된 약제학적 제제는 치료된 환자에 걸쳐 흡수, 약동학적 및 약물학적 반응의 일관성의 촉진을 포함하는 유리한 특성을 나타내어서, 예컨대 심각한 부작용의 빈도를 감소시킴으로써 환자 순응도에 기여하고 생성물의 안전성 프로필을 개선한다. 제제를 투여함으로써 인간 및 동물의 대사 및 다른 질환의 치료 방법이 또한 제공된다.

[0231] 화학식 II 및 III, 화학식 IV 및 V, 및 화학식 VI 및 VII의 화합물, 예컨대 다이아족사이드(하기 도시) 등은 양성자 호변이체일 수 있다. 양성자 호변이체는 오직 이중 결합 및 수소 원자 위치가 서로 다른 이성질체이다. 수소 원자 및 이중 결합은 탄소 원자와 이종원자, 예컨대 N 등 사이에서 위치를 바꾼다. 따라서, 질소 치환기가 수소일 때, 2개의 이성질체 화학 구조는 상호교환되어 사용될 수 있다.

[0232]

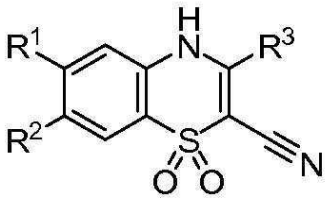


[0233] 본 발명 제제에서 사용될 수 있는 특정한 K_{ATP} 채널 오프너는 화학식 I 내지 VII 내의 임의의 것을 포함한다. 예시적인 이러한 화합물은 다이아족사이드, BPDZ62, BPDZ 73, NN414 및 BPDZ 154를 포함한다(예를 들어, 문헌[Schou, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 141-155 (2005)] 참조). 화합물 BPDZ 154는 또한 과인슐린증을 가지는 환자 및 췌장 인슐린종을 가지는 환자에서 효과적인 K_{ATP} 채널 활성화제이다. BPDZ 화합물의 합성은 문헌[Cosgrove, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87, 4860-4868 (2002)]에 제공된다.

[0234] 다이아족사이드의 유사체는 선택적 Kir6.2/SUR1 채널 오프너인 3-아이소프로필아미노-7-메톡시-4H-1,2,4,-벤조티아다이아진 1,1-다이옥사이드를 포함한다(문헌[Dabrowski, et al., *Diabetes*, 51, 1896-1906 (2002)] 참조). 2-알킬 치환된 다이아족사이드가 포함되고(예를 들어, 문헌[Ouedraogo, et al., *Biol. Chem.*, 383, 1759-1768 (2002)] 참조); 이 채널 오프너는 인슐린 방출의 저해에서의 활성의 감소 및 혈관 평활근 조직에서의 활성의 증가를 나타낸다. 더욱이, 2-알킬 치환된 다이아족사이드는 일반적으로 전통적인 칼륨 채널 활성화제로서 작용하지 않고, 대신에 Ca^{2+} 차단제로서 가능성을 나타낸다.

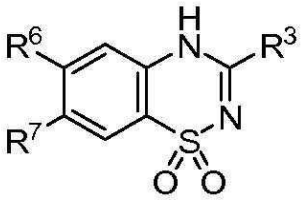
[0235] 다른 다이아족사이드 유사체는 문헌[Schou, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 141-155 (2005)]에 기재되어 있고, 하기 도시되어 있다.

[0236]



R^1, R^2 및 R^3은
a) H, Cl, $NHCH(CH_3)_2$
b) CF_3, H, $NHCH(CH_3)_2$
c) H, Cl, $NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$
d) H, Cl, NH-사이클로뷰틸

[0237] (하기 도시된 R^3으로 확인된) 분자의 3번 위치에서의 상이한 알킬 치환기를 가지는 다이아족사이드 유사체는 문헌[Bertolino, et al., Receptors and Channels, 1, 267-278 (1993)]에 기재되어 있다.



R^3, R^6 및 R^7은

a) H, H, CH_3
b) H, H, Cl
c) CH_3, Cl, H
d) CH_2Cl, H, Cl
e) NH_2, H, H
f) CH_2CH_2Cl, H, Cl
g) nC_4H_9, H, Cl
h) nC_5H_{11}, H, Cl
i) nC_7H_{15}, H, Cl
j) nC_3H_7, Cl, H
k) nC_4H_9, Cl, H
l) nC_5H_{11}, Cl, H
m) nC_7H_{15}, Cl, H
n) nC_3H_7, Cl, Cl
o) nC_4H_9, Cl, Cl
p) nC_5H_{11}, Cl, Cl
q) nC_7H_{15}, Cl, Cl
r) H, Cl, H

[0238]

[0239] 화학식 I 내지 VII 및 관련 화합물의 K_{ATP} 채널 활성은 문헌[Schou, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 141-155 (2005) 및 Dabrowski, et al., *Diabetes*, 51, 1896-1906 (2002)]에 기재된 바대로 막 전위 연구에 의해 측정될 수 있다.

[0240] βTC6 세포로부터의 포도당 자극된 인슐린 방출의 저해의 측정은 문헌[Schou, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 141-155 (2005)]에 기재되어 있다. 항온처리된 랫트 췌장 도세포로부터의 인슐린의 방출을 저해하는 특정한 K_{ATP} 채널 오프너의 능력은 문헌[Ouedraogo, et al., *Biol. Chem.*, 383, 1759-1768 (2002)]에 기재된 바대로 수행될 수 있다.

[0241] K_{ATP} 채널 오프너에 의한 재조합 K_{ATP} 채널의 활성화는 Kir6.2 및 SUR1, SUR2A 또는 SUR2B 중 어느 하나를 동시발현하는 제노푸스(Xenopus) 난모세포로부터의 뒤집힌 막 패치의 거시적인 전류를 모니터링함으로써 검사될 수 있다. SUR 발현 막은 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Dabrowski, et al., *Diabetes*, 51, 1896-1906 (2002)]을 참조한다.

[0242] 결합 실험은 SUR1, SUR2A 및 SUR2B에 결합하는 K_{ATP} 채널 오프너의 능력을 결정하도록 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Schwanstecher, et al., *EMBO J.*, 17, 5529-5535 (1998)]을 참조한다.

[0243] Babenko 등이 기재한 바와 같은 SUR1 및 SUR2A 키메라의 제조는 SUR1/Kir6.2 및 SUR2A/Kir6.2 칼륨 채널의 약리학적 프로필(즉, 다이아족사이드 또는 다른 칼륨 채널 오프너에 대한 반응성 및 설포닐 감수성)의 비교를 허용한다. 문헌[Babenko, et al., *J. Biol. Chem.*, 275(2), 717-720 (2000)]을 참조한다. 설포닐유레아 수용체 및 내부 정류 K^+ 채널의 클로닝은 문헌[Isomoto, et al., *J. Biol. Chem.*, 271 (40), 24321-24324 (1996); D'hahan, et al., *PNAS*, 96(21), 12162-12167 (1999)]에 기재되어 있다.

[0244] 인간 SUR1과 인간 SUR2 유전자 사이의 차이는 문헌[Aguilar-Bryan, et al., *Physiological Review*, 78(1), 227-245 (1998)]에 기재되고 표시되어 있다.

[0245] "할로" 및 "할로겐"은 모든 할로겐, 즉 클로로(Cl), 플루오로(F), 브로모(Br) 또는 요오도(I)를 의미한다.

[0246] "하이드록실" 및 "하이드록시"는 기 -OH를 의미한다.

[0247] "치환 옥시"는 기 $-OR^f$(여기서, R^f는 알킬, 치환 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 아르알킬, 치환된 아르알킬, 사이클로알킬, 치환 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 치환된 헤테로사이클릴임)를 의미한다.

[0248] "치환 티올"은 기 -SR(여기서, R은 알킬, 치환 알킬, 아실, 치환된 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 아르알킬, 치환된 아르알킬, 사이클로알킬, 치환 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 치환된 헤

테로사이클릴임)을 의미한다.

[0249] "알킬"은 1개 내지 10개, 바람직하게는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알칸 유래 라디칼을 의미한다. 알킬은 직쇄 알킬, 분지쇄 알킬 및 사이클로알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, t-뷰틸 등을 포함한다. 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기는 1개 내지 10개, 바람직하게는 1개 내지 6개, 더 바람직하게는 1개 내지 4개, 훨씬 더 바람직하게는 1개 내지 2개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬 기는 안정한 화합물을 생성하도록 임의의 이용 가능한 위치에서 부착된다.

[0250] "치환 알킬"은 안정한 화합물을 생성하도록 임의의 이용 가능한 위치에서 부착된 1개 이상, 예를 들어 1개, 2개 또는 3개의 기 또는 치환기, 예컨대 할로, 하이드록시, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 아미도, 아미디노, 알킬에 의해 임의로 치환된 유레아, 알킬에 의해 임의로 N-모노- 또는 N,N-다이-치환된 아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 카복실, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 나이트로, 사이아노, 티올, 설포닐아미노 등에 의해 독립적으로 치환된 알킬 기이다. 특히, "플루오로 치환된"은 1개 이상, 예를 들어 1개, 2개 또는 3개의 불소 원자에 의한 치환을 의미한다. "임의로 플루오로 치환된"은 치환이 존재하는 경우 플루오로라는 것을 의미한다.

[0251] "저급 알킬"은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 가지는 알킬 기를 의미한다.

[0252] "치환 저급 알킬"은 안정한 화합물을 생성하도록 임의의 이용 가능한 위치에서 부착된 1개 이상, 예를 들어 1개, 2개 또는 3개의 상기 정의된 기 또는 치환기에 의해 치환된 저급 알킬이다.

[0253] "사이클로알킬"은 고리마다 3개 내지 8개, 더 바람직하게는 3개 내지 6개의 고리 구성원의 포화 또는 불포화, 비방향족 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 탄소 고리 시스템, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아다만틸 등을 의미한다. "사이클로알킬렌"은 2가 사이클로알킬이다.

[0254] "알콕시"는 기 $-OR^f$(여기서, R^f는 저급 알킬임)를 나타낸다.

[0255] "치환 알콕시"는 기 $-OR^{f'}$(여기서, $R^{f'}$는 치환 저급 알킬임)를 나타낸다.

[0256] "알킬티오" 또는 "티오알콕시"는 기 -S-R(여기서, R은 저급 알킬임)을 나타낸다.

[0257] "치환 알킬티오" 또는 "치환 티오알콕시"는 기 -S-R(여기서, R은 치환 저급 알킬임)을 나타낸다.

[0258] "설피닐"은 기 -S(O)-를 나타낸다.

[0259] "설포닐"은 기 $-S(O)_2-$를 나타낸다.

[0260] "치환 설피닐"은 기 -S(O)-R(여기서, R은 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 사이클로알킬, 치환 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 치환 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 치환된 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 치환된 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 치환된 헤테로아르알킬, 아르알킬 또는 치환된 아르알킬임)을 나타낸다.

[0261] "치환 설포닐"은 기 $-S(O)_2-R$(여기서, R은 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 사이클로알킬, 치환 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 치환 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 치환된 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 치환된 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 치환된 헤테로아르알킬, 아르알킬 또는 치환된 아르알킬임)을 나타낸다.

[0262] "설포닐아미노"은 기 $-NRS(O)_2-$(여기서, R은 수소 또는 저급 알킬임)를 나타낸다.

[0263] "치환 설포닐아미노"는 기 $-NR^aS(O)_2-R^b$(여기서, R^a는 수소 또는 저급 알킬이고, R^b는 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 사이클로알킬, 치환 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 치환된 헤테로사이클릴, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 치환된 헤테로아르알킬, 아르알킬 또는 치환된 아르알킬임)를 나타낸다.

[0264] "아미노" 또는 "아민"은 기 $-NH_2$를 나타낸다. "2가 아민"은 기 -NH-를 나타낸다. "치환된 2가 아민"은 기 -NR-(여기서, R은 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 아실, 치환된 아실, 설포닐 또는 치환 설포닐임)을 나타낸다.

[0265] "치환 아미노" 또는 "치환 아민"은 기 $-NR^iR^j$(여기서, R^i 및 R^j는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 치환 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 아실, 치환된 아실, 설포닐, 치환 설포닐 또는 사이클로알킬이지만, 단 R^i 및 R^j 중 적어도 하나는 수소가 아님)를 나타낸다. R^iR^j는 질소와 조합되어 임의로 치환된 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있다.

[0266] "알킬설피닐"은 기 $-S(O)R^p$(여기서, R^p는 임의로 치환된 알킬임)를 나타낸다.

[0267] "알킬설포닐"은 기 $-S(O)_2R^p$(여기서, R^p는 임의로 치환된 알킬임)를 나타낸다.

[0268] "알킬설포닐아미노"는 기 $-NR^qS(O)_2R^p$(여기서, R^p는 임의로 치환된 알킬이고, R^q는 수소 또는 저급 알킬임)를 나타낸다.

[0269] K_{ATP} 채널 오프너를 함유하는 약제학적 제제는 약물의 유리 염기 또는 약물의 염을 포함한다. 이러한 염은 하기 특징 중 하나 이상을 가질 수 있다: (1) 합성 및 제조 동안 용액 중의 안정성, (2) 고체 상태에서의 안정성, (3) 정제 제제의 제조 시 사용된 부형제와의 상용성, (4) 모의 또는 실제 위 및 십이지장 환경에 대한 노출 시 K_{ATP} 채널 오프너의 정량적 생성, (5) 용이하게 용해되고 흡수되는 충분히 작은 입자로부터의 K_{ATP} 채널 오프너의 방출, (6) 약제학적 제제로 혼입될 때, 투여된 용량의 80% 초과의 흡수의 제공, (7) K_{ATP} 채널 오프너의 유리 염기와 비교하여 증가한 독성학적 위험을 제시하지 않음, (8) 인간의 비만 및 다른 질환을 치료하기 위해 허용 가능한 약제학적 제제로 제제화될 수 있음, (9) 약물 제품을 기준으로 FDA에 허용 가능함, (10) 순도를 개선하도록 재결정화될 수 있음, (11) K_{ATP} 채널 오프너의 2개 이상의 염의 공결정을 형성하도록 사용될 수 있음, (12) 안정성을 개선하는 제한된 흡습성을 가짐, 또는 (13) 염이 형성되는 합성 및 결정화 조건이 변할 수 있어서, 상이한 결정 구조(다형)가 염의 합성에서 제어될 수 있음.

[0270] K_{ATP} 채널 오프너는 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 제제화될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 이것이 투여되는 양 및 농도에서 비독성 염이다. 이러한 염의 제조는 이것이 이의 생리학적 효과를 발휘하는 것을 막지 않으면서 화합물의 물리적 특징을 변경함으로써 약리학적 사용을 촉진할 수 있다. 물리적 특성의 유용한 변경은 점막경유 투여를 촉진하도록 융점을 낮추는 것 및 더 낮은 유효 용량의 약물을 투여하는 것을 촉진하도록 용해도를 증가시키는 것을 포함한다.

[0271] 약제학적으로 허용 가능한 염은 산 부가염, 예컨대 설페이트, 클로라이드, 하이드로클로라이드, 퓨마레이트, 말레에이트, 포스페이트, 설파메이트, 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔-설포네이트, 사이클로헥실설파메이트 및 퀴네이트를 함유하는 것을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 염산, 말레산, 황산, 인산, 설팜산, 아세트산, 시트르산, 락트산, 타르타르산, 말론산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클로헥실설팜산, 퓨마르산 및 퀸산과 같은 산으로부터 얻어질 수 있다.

[0272] 약제학적으로 허용 가능한 염은 또한, 산성 작용기, 예컨대 카복실산 또는 페놀이 존재할 때, 염기성 부가염, 예컨대 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 다이에탄올아민, 에틸렌다이아민, 메글루민, 프로카인, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 암모늄, 알킬아민 및 아연을 함유하는 것을 포함한다. 예를 들어, [Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995]을 참조한다. 이러한 염은 적절한 상응하는 염기를 사용하여 제조될 수 있다.

[0273] 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어 화합물의 유리 염기 형태를 적합한 용매, 예컨대 적절한 산을 함유하는 용액 중의 수성 또는 수성-알코올 중에 용해시킴으로써 제조되고, 이후 용액을 증발시킴으로써 단리될 수 있다. 또 다른 예에서, 유리 염기 및 산을 유기 용매 중에 반응시킴으로써 염을 제조한다.

[0274] 상이한 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 복합체로서 존재할 수 있다. 복합체의 예는 8-클로로테오필린 복합체(예를 들어, 다이멘하이드리네이트: 다이펜하이드라민 8-클로로테오필린(1:1) 복합체; 드라마민에 유사) 및 다양한 사이클로덱스트린 포함 복합체를 포함한다.

[0275] K_{ATP} 채널 오프너의 염, 및 다이아족사이드의 특정한 염은 아세테이트, 아세토나이드, 아세틸, 아디페이트, 아스파르테이트, 베실레이트, 바이아세테이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 뷰톡사이드, 뷰티레이트, 칼슘, 캄실

레이트, 카프로에이트, 카보네이트, 시트레이트, 사이프리오네이트, 데카로에이트, 다이아세테이트, 다이메글루민, 다이니트레이트, 다이칼륨, 다이프로피오네이트, 이나트륨, 다이설파이드, 에디실레이트, 에탄테이트, 에스톨레이트, 에타보네이트, 에틸숙시네이트, 퓨마레이트, 퓨로에이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 헥사세토나이드, 히푸레이트, 하이클레이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 이세티오네이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레에이트, 메그루민, 메틸브로마이드, 메틸설페이트, 메트리조에이트, 나페이트, 납실레이트, 니트레이트, 올레에이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펜프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 폴리스티렉스, 폴리갈락투로네이트, 프로부테이트, 프로피오네이트, 사카레이트, 나트륨 글라이시네이트, 인산나트륨, 포듐 숙시네이트, 스테이트, 숙시네이트, 설페이트, 설포네이트, 설포살리실레이트, 타르트레이트, 테부테이트, 테레팔레이트, 테레프탈레이트, 토실레이트, 트리플루테이트, 트리하이드레이트, 트리실리케이트, 트로메타민, 발러레이트, 시나폴레이트 등을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0276] 본 명세서에 제공된 제제는 하기 특징 중 일부 또는 전부를 나타낸다: (1) 이것이 최소 1년 동안 주변 온도에서 안정; (2) 이것이 경구 투여의 용이성을 제공; (3) 이것이 투약에 의한 환자 순응도를 촉진; (4) 투여 시, 이것이 약제학적 활성제의 높은 수준의 흡수를 지속적으로 촉진; (5) 1일 1회 또는 2회 경구 투여 시, 이것이 지속적인 시간에 걸쳐 K_{ATP} 채널 오프너의 방출을 허용하여서, K_{ATP} 채널 오프너 또는 이의 대사상 활성 대사물질의 순환 농도는 치료학적 유효 농도 아래로 떨어지지 않음; (6) 이것이 치료된 개체의 위장관의 pH와 독립적인 이 결과를 달성, 및 (7) 이것이 위 통과가 완료 또는 거의 완료될 때까지 방출을 지연시킴.

[0277] 경구 투여에 설계된 제제는 예를 들어 캡슐 또는 정제로서 제공될 수 있다. 캡슐 또는 정제 제제는 다수의 붕괴 성분을 포함한다. 하나는 K_{ATP} 채널 오프너의 흡수를 개선하는 성분이다. 또 다른 하나는 2시간 초과에 걸쳐 약물의 방출을 지속시킨다. 제3의 것은 위 통과가 완료될 때까지 약물의 실질적인 방출을 지연시킨다.

[0278] 본 명세서에 개시된 제제는 이 약물의 이전의 제제와 비교하여 K_{ATP} 채널 오프너의 개선된 용해도 및 흡수를 나타낸다. 이 유리한 특성은 하기 접근법 중 임의의 하나 이상에 의해 달성된다: (1) 분쇄, 분무 건조 또는 다른 미분화 기법에 의한 제제의 입자 크기의 감소, (2) K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적 염의 사용, (3) 제제 중의 이온 교환 수지의 사용, (4) 봉합 복합체, 예를 들어 사이클로덱스트린의 사용, (5) 저점도 하이프로멜로스, 저점도 메틸셀룰로스 또는 유사하게 기능하는 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는 가용화제에 의한 K_{ATP} 채널 오프너의 압축, (6) 제조 전의 K_{ATP} 채널 오프너와 염의 회합, (7) K_{ATP} 채널 오프너의 고체 분산액의 사용, (8) 자가 유화 시스템의 사용, (9) 제제에 대한 하나 이상의 계면활성제의 첨가, (10) 제제 중의 나노입자의 사용, 또는 (11) 이들 접근법의 조합. 바람직하게는, K_{ATP} 채널 오프너가 다이아족사이드의 염일 때, 염은 나트륨염이 아니다.

[0279] 지속적인 기간(2-24시간)에 걸친 K_{ATP} 채널 오프너의 방출은 하기(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 하나 이상의 접근법의 사용에 의해 달성된다: (1) pH 민감성 중합체 코팅의 사용, (2) 하이드로겔의 사용, (3) 코팅된 매트릭스로부터 약물의 확산 속도를 제어하는 필름 코팅의 사용, (4) 약물 방출의 속도를 제어하는 침식성 매트릭스의 사용, (5) 정제로 추가로 캡슐화되거나 압축될 수 있는 중합체 코팅된 펠렛, 과립, 또는 마이크로입자의 사용, (6) 삼투압 펌프 시스템의 사용, 또는 (7) 압축 코팅 정제의 사용, 또는 (8) 이들 접근법의 조합.

[0280] 위 통과가 완료될 때까지 제제로부터의 K_{ATP} 채널 오프너의 방출의 지연은 임의의 여러 기전에 의해 본 명세서에 제공된 제제에서 달성된다. 약물 매트릭스 주위에 도포될 때 pH 3.0 이하에서 활성제의 방출에 대한 효과적인 장벽으로서 작용하거나 pH 5.5 이상에서 불안정한 pH 민감성 중합체 또는 공중합체가 사용된다. 이것은 제형이 소장으로 통과하면 위에서 활성 화합물의 방출의 제어를 제공하지만 신속히 방출을 허용한다. pH 민감성 중합체 또는 공중합체에 대한 대안은 비수성-가용성인 중합체 또는 공중합체이다. 위 환경에서의 방출에 대한 저항의 정도는 비수성-가용성 및 수성 가용성 중합체의 블렌드에 의한 코팅에 의해 제어될 수 있다. 이 접근법에서, 블렌딩된 중합체도 또는 공중합체도 pH 민감성이 아니다. pH 민감성 공중합체의 일례는 유드라짓 메타크릴산 공중합체, 예컨대 유드라짓 L100, S100 또는 L100-55 고체, L30 D-55 또는 FS 30D 분산액, 또는 L12,5 또는 S12,5 유기 용액이다.

[0281] 방출을 지연시키는 중합체는 (박막으로서) 분무 코팅에 의해 또는 압축 코팅에 의해 정제에 도포될 수 있다. 캡슐을 사용하는 경우, 중합체(들)는 캡슐의 표면 위로 또는 약물의 마이크로입자에 도포될 수 있고, 이것은 이후 예컨대 캡슐 또는 겔에서 캡슐화될 수 있다. 캡슐을 코팅하는 경우, 이것은 위 통과 후 붕괴에 저항할 것이다. 마이크로입자를 코팅하는 경우, 캡슐은 위에서 붕괴할 수 있지만, 유리 마이크로입자가 위 통과를 완료한 후까지 약물은 방출되지 않거나 아주 적게 방출될 것이다. 마지막으로, 예를 들어 팽윤성 하이드로겔을 사용하는 삼

투압 펌프 시스템은 위에서의 약물 방출을 지연시키도록 사용될 수 있다. 팽윤성 하이드로겔은 투여 후 수분을 채운다. 겔의 팽윤은 흡수를 위해 시스템으로부터 약물을 대체시킨다. 약물의 방출의 시기 및 속도는 사용된 겔 및 수분이 겔에 도달하는 속도에 따라 달라지고, 이것은 유체가 진입하는 시스템에서의 개구의 크기에 의해 제어될 수 있다. 동(Dong) 등의 약물 전달 기술 온라인 논문. 비수성 액체 제제의 조절 방출을 위한 "L-OROS(등록상표) SOFTCAP(상표명)"을 참조한다.

[0282] 따라서, 위 통과가 완료된 후까지 본 발명 제제로부터의 K_{ATP} 채널 오프너의 방출의 지연은 하기(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 임의의 여러 기전에 의해 본 명세서에 제공된 제제에서 달성된다: (a) 정제에 압축 코팅으로 도포된 pH 민감성 중합체 또는 공중합체; (b) 정제에 박막으로 도포된 pH 민감성 중합체 또는 공중합체; (c) 캡슐화 시스템에 박막으로 도포된 pH 민감성 중합체 또는 공중합체; (d) 캡슐화된 마이크로입자에 도포된 pH 민감성 중합체 또는 공중합체, (e) 정제에 압축 코팅으로 도포된 비수성-가용성 중합체 또는 공중합체; (f) 정제에 박막으로 도포된 비수성-가용성 중합체 또는 공중합체; (g) 캡슐화 시스템에 박막으로 도포된 비수성 가용성 중합체; (h) 마이크로입자에 도포된 비수성 가용성 중합체; (i) 삼투압 펌프 시스템에서의 제제의 도입, 또는 (j) 이온 교화 수지에 의해 제어된 시스템의 사용, 또는 (k) 이들 접근법들의 조합(여기서, pH 민감성 중합체 또는 공중합체는 산 조건 하에 분해에 저항적임).

[0283] (24시간마다) 1일 1회 투여를 위해 설계된 제제가 제공된다. 이것은 25 내지 500mg의 K_{ATP} 채널 오프너를 함유할 수 있다. (24시간마다) 1일 2회 투여에 의도된 제제가 또한 제공된다. 이것은 25 내지 250mg의 K_{ATP} 채널 오프너를 함유할 수 있다.

[0284] 본 명세서에 제공된 제제는 투여된 약물 생성물의 개선된 안전성을 나타낸다. 이 안전성 개선은 적어도 2개의 기전에 의해 발생한다. 처음에, 위 통과가 완료될 때까지 활성 약물의 방출의 지연은 구역, 구토, 소화불량, 복통, 설사 및 장폐색을 포함하는 일련의 위장관 부작용의 발생빈도를 감소시킬 수 있다. 둘째로, 2시간 이상 내지 길게는 24시간에 걸쳐 활성 약물의 방출을 지속시킴으로써, 피크 약물 수치는, 지속 또는 조절 방출을 가지지 않는 임의의 경구 제제를 사용한, 동일한 투여된 용량에 대해 관찰된 피크 약물 수치에 비해 감소한다. 이 피크 약물 수치 감소는 피크 약물 수치에 의해 부분적으로 또는 완전히 결정되는 부작용의 감소에 기여할 수 있다. 이 부작용은 나트륨, 클로라이드 및 요산의 배설률의 감소와 연관된 유체 보유, 부종, 고혈당증 및 케토산증으로의 진행의 연관된 가능성, 백내장 및 고삼투압성 비케토산성 혼수, 두통, 빈맥 및 심계항진을 포함한다.

[0285] 표 1에 기재된 바와 같이 A-D의 각각으로부터의 1개의 특징을 가지는 K_{ATP} 채널 오프너의 조절 방출 제제가 본 명세서에 또한 제공된다.

표 1

조절 방출 제제 특징 및 특성

A.	단위 형태:	정제 또는 캡슐
B.	투약량/단위:	10-100 mg
		100-200 mg
		200-300mg
		300-500 mg
		500-2000mg
C.	투약	1 일 1 회(24 시간)
		1 일 2 회(24 시간)
D.	방출 시간:	2-4 시간
		4-8 시간

[0286]

[0287] 예를 들어, 조절 방출 조성물은 25-100㎎의 K_{ATP} 채널 오프너를 함유하는 정제일 수 있고, 이러한 정제는 2-4시간의 조절 방출 시간을 달성하도록 1일 1회 투여된다. 모든 이 제제는 위 통과가 완료된 후까지 약제학적 활성 방출을 실질적으로 지연시키는 것의 특징을 추가로 포함할 수 있다.

[0288] 또한, 표 1로부터의 임의의 상기 제제는 K_{ATP} 채널 오프너의 용해도 또는 흡수를 개선하는 적어도 하나의 특징을 포함할 수 있다.

[0289] 본 명세서에 제공된 조절 방출 제제는 활성 화합물(예를 들어, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너) 및 수성 유체와 접촉 시 팽윤하는 겔화제를 포함하는 매트릭스를 포함한다. 겔 내에 포획된 활성 화합물(들)은 겔의 용해 시 신체로 천천히 방출된다. 활성 화합물(들)은 매트릭스 내에 균등하게 분배될 수 있거나, 매트릭스에서 약물의 포켓으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 약물은 매트릭스 내에 분배된 작은 과립으로 제제화될 수 있다. 또한, 약물의 과립은 매트릭스를 또한 포함할 수 있고, 이로써 미국 특허 제4,880,830호(Rhodes)에 기재된 바대로 1차 및 2차 매트릭스를 제공한다.

[0290] 겔화제는 바람직하게는 중합체 재료이고, 이것은 예를 들어 임의의 약제학적으로 허용 가능한 수용성 또는 수불용성 완효성 중합체, 예컨대 잔탄 검, 젤라틴, 셀룰로스 에터, 아라비아 검, 검로커스트콩, 구아 검, 카복시비닐 중합체, 한천, 아카시아 검, 트래거캔트, 비검, 나트륨 알기네이트 또는 알긴산, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 또는 필름 형성 중합체, 예컨대 메틸 셀룰로스(MC), 카복시메틸 셀룰로스(CMC), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록프로필 메틸 셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC), 에틸셀룰로스(EC), 아크릴 수지 또는 상기의 혼합물(예를 들어, 미국 특허 제5,415,871호 참조)을 포함할 수 있다.

[0291] 매트릭스의 겔화제는 또한 미국 특허 제5,399,359호에 기재된 바와 같은 신속 형성 및 경질 겔을 생성하는 헤테로폴리사카라이드 성분 및 호모폴리사카라이드 성분을 포함하는 헤테로분산성 검일 수 있다. 매트릭스는 강성률을 추가로 부가하고 매트릭스의 용해를 감소시켜서, 약물이 추가로 완효성 방출이 되도록 가교결합제, 예컨대 1가 또는 다가 금속 양이온을 또한 포함할 수 있다. 첨가되는 가교결합제의 양은 통상의 당업자에게 일상적인 방법을 이용하여 결정될 수 있다.

[0292] 조절 방출 조성물의 매트릭스는 당해 분야의 당업자에 의해 인식된 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 즉 제제 부형제를 또한 포함할 수 있다. 이러한 부형제는 예를 들어 결합제: 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 전분 페이스트, 미결정질 셀룰로스; 희석제(또는 필러): 전분, 수크로스, 덱스트로스, 락토스, 프럭토스, 자일리톨, 소르비톨, 염화나트륨, 덱스트린, 인산칼슘, 황산칼슘; 및 활택제: 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, Precirol(상표명) 및 유동 조제, 예를 들어 탈크 또는 콜로이드성 이산화규소를 포함한다.

[0293] 조절 방출 조성물의 매트릭스는 미국 특허 제5,399,359호에 기재된 바대로 매트릭스의 친수성 성질을 파괴시키지 않으면서 겔화제의 수화를 느리게 하는 소수성 재료를 추가로 포함할 수 있다. 소수성 중합체는 예를 들어, 알킬셀룰로스, 예컨대 에틸셀룰로스, 다른 소수성 셀룰로스 재료, 아크릴산 또는 메타크릴산 에스터로부터 유래한 중합체 또는 공중합체, 아크릴산 및 메타크릴산 에스터의 공중합체, 제인, 왁스, 쉘락, 수소화 식물성 오일, 왁스 및 왁스 물질, 예컨대 카나우바 왁스, 스펌아세티 왁스, 칸델릴라 왁스, 코코아 버터, 세토스테아릴 알코올, 비즈왁스, 세레신, 파라핀, 미리스틸 알코올, 스테아릴 알코올, 세틸알코올 및 스테아르산, 및 당해 분야의 당업자에게 공지된 임의의 다른 약제학적으로 허용 가능한 소수성 재료를 포함할 수 있다.

[0294] 조절 방출 조성물로 혼입된 소수성 재료의 양은 환경 유체에 대한 노출 시 형성된 친수성 매트릭스를 파괴하지 않으면서 겔화제의 수화를 느리게 하는 데 효과적인 것이다. 소정의 바람직한 실시형태에서, 소수성 재료는 약 1 내지 약 20중량%의 양으로 매트릭스에 포함되고, 상응하는 양의 제제 부형제를 대체한다. 소수성 재료에 대한 용매는 수성 또는 유기 용매, 또는 이의 혼합물일 수 있다.

[0295] 상업적으로 구입 가능한 알킬셀룰로스의 예는 Aquacoat(등록상표)(FMC사로부터 구입 가능한 에틸셀룰로스의 수성 분산액) 및 Surelease(등록상표)(Colorcon사로부터 구입 가능한 에틸셀룰로스의 수성 분산액)이다. 소수성 재료로서 사용하기에 적합한 상업적으로 구입 가능한 아크릴산 중합체의 예는 유드라짓(등록상표) RS 및 RL(낮은 함량(예를 들어, 1:20 또는 1:40)의 4차 암모늄 화합물을 가지는 아크릴산 및 메타크릴산 에스터의 공중합체)을 포함한다.

[0296] 조절 방출 조성물은 활성 화합물에 대한 액체의 접근을 지연시키고/시키거나, 필름 코팅을 통해 활성 화합물의

방출을 지연시키도록 또한 코팅될 수 있다. 필름 코팅은 소화관에서의 조성물의 신속한 용해에 저항함으로써 위 저항성 및 장 용해도의 특징을 제공할 수 있다. 필름 코팅은 일반적으로 조절 방출 조성물의 약 5-15중량%를 나타낸다. 바람직하게는, 중량에 의한 코어는 조성물의 약 90%를 나타내고, 나머지 10%는 코팅에 의해 제공된다. 이러한 코팅은 당해 분야에 널리 공지된 바대로 필름 코팅일 수 있고, 겔, 왁스, 지방, 유화제, 지방 및 유화제의 조합, 중합체, 전분 등을 포함한다.

[0297] 중합체 및 공중합체는 박막 코팅으로서 유용하다. 용액 코팅 및 분산액 코팅은 단독으로 또는 매트릭스와 조합되어 활성 화합물을 코팅하기 위해 사용될 수 있다. 코팅은 당해 분야에 널리 공지된 바대로 바람직하게는 재료의 고체 코어로서 약물 또는 약물 및 매트릭스 조합에 도포된다.

[0298] 코팅을 위한 용액은 유기 용매 및 수성 용매 시스템 둘 다에서 중합체를 포함할 수 있고, 통상적으로 가소화제로서 작용하는 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다. 코팅 조성물에 유용한 중합체는 예를 들어 메틸셀룰로스(메토셀(등록상표) A; 다우 케미칼 코포레이션), 분자량이 1,000 내지 4,000,000인 하이드록시프로필메틸셀룰로스(메토셀(등록상표) E; 다우 케미칼 코포레이션 또는 Pharmacoat(등록상표); Shin Etsu), 분자량이 2,000 내지 2,000,000인 하이드록시프로필 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 트라이아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 뷰티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트(Eastman Kodak), 카복시메틸에틸 셀룰로스(Duodcel(등록상표)), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스 및, 일반적으로, 셀룰로스 유도체, 올리메타크릴산-메타크릴산 공중합체(타입 A 1:1 유드라짓 L100; 타입 B 1:2 유드라짓 S100; 및 타입 C 1:1 유드라짓 L100-55, 수성 분산액 30% 고체, 유드라짓 L30D), 폴리(메트)아크릴 에스터: 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 2:1), 유드라짓 NE30D 수성 분산액 30% 고체, 폴리아미노메타크릴레이트 유드라짓 E100, 폴리(트라이메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드)암모니오메타크릴레이트 공중합체, 유드라짓 RL30D 및 유드라짓 RS30D, 카복시비닐 중합체, 폴리비닐알코올, 글루칸, 스클레오글루칸, 만난 및 잔탄을 포함한다.

[0299] 수성 중합체 분산액은 유드라짓 L30D 및 RS/RL30D, 및 NE30D, Aquacoat 브랜드 에틸 셀룰로스, Surelease 브랜드 에틸 셀룰로스, EC 브랜드 N-10F 에틸 셀룰로스, Aquateric 브랜드 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, Coateric 브랜드 폴리(비닐 아세테이트 프탈레이트), 및 Aqacoat 브랜드 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트를 포함한다. 대부분의 이들 분산액은 라텍스, 유사라텍스 분말 또는 미분화 분말 매질이다.

[0300] 가소화제는 중합체 필름의 탄성 및 안정성을 개선하고 연장된 저장에 걸쳐 중합체 투과성의 변화를 방지하도록 코팅에 포함될 수 있다. 이러한 변화는 약물 방출 속도에 영향을 미칠 수 있다. 적합한 종래의 가소화제는 예를 들어 다이에틸 프탈레이트, 글라이세롤 트라이아세테이트, 아세틸화 모노글라이세라이드, 아세틸트라이뷰틸시트레이트, 아세틸트라이에틸 시트레이트, 캐스터유, 시트르산 에스터, 다이뷰틸 프탈레이트, 다이뷰틸 세바케이트, 다이에틸옥살레이트, 다이에틸 말레이트, 다이에틸퓨마레이트, 다이에틸프탈레이트, 다이에틸숙시네이트, 다이에틸말로네이트, 다이에틸타르트레이트, 다이메틸프탈레이트, 글라이세린, 글라이세롤, 그라이세릴 트라이아세테이트, 그라이세릴트라이뷰티레이트, 광유 및 라놀린 알코올, 페트롤라툼 및 라놀린 알코올, 프탈산 에스터, 폴리에틸렌 글라이콜, 프로필렌 글라이콜, 유채유, 참깨유, 트라이아세틴, 트라이뷰틸 시트레이트, 트라이에틸 시트레이트 및 트라이에틸 아세틸 시트레이트, 또는 임의의 상기의 2개 이상의 혼합물을 포함한다. 수성 코팅에 사용될 수 있는 가소화제는 예를 들어 프로필렌 글라이콜, 폴리에틸렌 글라이콜(PEG 400), 트라이아세틴, 폴리소르베이트 80, 트라이에틸 시트레이트, 및 다이에틸 d-타르트레이트를 포함한다.

[0301] 중합체로서의 하이드록시프로필메틸셀룰로스 및 수성 에틸셀룰로스(예를 들어, Aquacoat 브랜드) 및 가소화제로서의 다이뷰틸 세바케이트의 혼합물을 포함하는 코팅 용액은 마이크로입자를 코팅하기 위해 사용될 수 있다. (Aquacoat는 에틸셀룰로스의 수성 중합체 분산액이고, 황산 라우릴 나트륨 및 세틸 알코올을 함유한다). 바람직하게는, 가소화제는 조성물의 약 1-2%를 나타낸다.

[0302] 중합체 이외에, 코팅 층은 코팅 용액의 제조를 돕도록 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 부형제는 활택제 또는 습윤제를 포함할 수 있다. 필름 코팅을 위한 부형제로서 적합한 활택제는 예를 들어 탈크, 스테아르산칼슘, 콜로이드성 이산화규소, 글라이세린, 스테아르산마그네슘, 광유, 폴리에틸렌 글라이콜, 및 아연 스테아레이트, 알루미늄 스테아레이트, 또는 임의의 상기의 2개 이상의 혼합물을 포함한다. 적합한 습윤제는 예를 들어 황산 라우릴 나트륨, 아카시아, 벤즈알코늄 클로라이드, 세토마크로골 유화 왁스, 세토스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 콜레스테롤, 다이에탄올아민, 도쿠세이트 나트륨, 나트륨 스테아레이트, 유화 왁스, 그라이세릴 모노스테아레이트, 하이드록시프로필 셀룰로스, 라놀린 알코올, 레시틴, 광유, 오노에탄올아민, 폴록사머, 폴리옥시에틸렌 알킬 에터, 폴리옥시에틸렌 캐스터유 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터, 폴리옥시에틸렌 스테아레

이트, 프로필렌 글라이콜 알기네이트, 소르비탄 에스터, 스테아릴 알코올 및 트라이에탄올아민, 또는 임의의 상기의 2개 이상의 혼합물을 포함한다.

[0303] 표 1의 기재된 정제 또는 캡슐은 (K_{ATP} 채널 오프너에 부가하여) 비만 치료 약물과의 병용제제를 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 비만 치료 약물은 시부트라민 하이드로클로라이드(5 내지 30mg/단위), 오를리스타트(50 내지 360mg/단위), 펜터민 하이드로클로라이드 또는 수지 복합체(15 내지 40mg/단위), 조니사마이드(100 내지 600mg/단위) 토피라메이트(64 내지 400mg/단위), 날트렉손 하이드로클로라이드(50 내지 600mg/단위), 리모나반트(5 내지 20mg/단위), ADP356(5 내지 25mg/단위), ATL962(20 내지 400mg/단위), 또는 AOD9604(1 내지 10mg/단위)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이 제제는 바람직하게는 1일 1회 사용된다. 1일 2회 투약을 위해, K_{ATP} 채널 오프너의 양은 1일 1회 제제에 포함된 양의 반이고, 동시제제화된 비만 치료 약물은 기재된 양의 반이다. 대안적인 비만 치료 약물은 선택적 세로토닌 2c 수용체 작용제, 도파민 길항제, 카나비노이드-1 수용체 길항제, 렙틴 유사체, 렙틴 수송 및/또는 렙틴 수용체 프로모터, 뉴로펩타이드 Y 및 아구티 관련 펩타이드 길항제, 프로오피오멜라노코르틴 및 코카인 및 암페타민 조절 전사 프로모터, 멜라닌세포 자극 호르몬 유사체, 멜라노코르틴-4 수용체 작용제, 및 단백질-타이로신 포스파타제-1B 저해제, 페록시솜 증식체 활성화 수용체-수용체 길항제, 단기작용 브로모크립틴(에르고세트), 소마토스타틴 작용제(옥트레오타이드) 및 아디포넥틴을 포함하는, 인슐린 대사/활성에 영향을 미치는 물질, 위장-신경 경로 물질, 예컨대 콜레키스토키닌 활성을 증가시키고, 글루카곤 유사 펩타이드-1 활성을 증가시키고(엑스텐딘 4, 리라글루티드, 다이펩티딜 펩티다제 IV 저해제), 단백질 YY3-36 활성을 증가시키는 것 및 그렐린 활성을 감소시키는 것, 및 아밀린 유사체, 안정시 대사율을 증가시킬 수 있는 물질("선택적" β-3 자극물질/작용제, 비커플링 단백질 동족체, 및 갑상선 수용체 작용제), 멜라닌 농축 호르몬 길항제, 피토스타놀 유사체, 아밀라제 저해제, 성장 호르몬 단편, 데하이드로에피안드로스테론 설페이트의 합성 유사체, 지방세포 11B 하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형 활성의 길항제, 코르티코트로핀 방출 호르몬 작용제, 지방산 합성의 저해제, 카복시펩티다제 저해제, 인다논/인다놀, 아미노스테롤, 및 다른 위장 리파제 저해제를 포함할 수 있다.

[0304] 표 1의 기재된 정제 또는 캡슐은 (K_{ATP} 채널 오프너에 부가하여) 당뇨병 치료 약물과의 병용제제를 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 당뇨병 치료 약물은 아카보스(50 내지 300mg/단위), 미글리톨(25 내지 300mg/단위), 메트폴민 하이드로클로라이드(300 내지 2000mg/단위), 레파글리니드(1-16mg/단위), 나테글리니드(200 내지 400mg/단위), 로시글리티존(5 내지 50mg/단위), 메타글리다센(100 내지 400mg/단위) 또는 인슐린 감수성을 개선하거나 포도당 이용 및 흡수를 개선하는 임의의 약물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이 제제는 바람직하게는 1일 1회 사용된다. 1일 2회 투약을 위해, K_{ATP} 채널 오프너의 양은 1일 1회 제제에 포함된 양의 반이고, 동시제제화된 당뇨병 치료 약물은 기재된 양의 반이다.

[0305] 표 1의 기재된 정제 또는 캡슐은 콜레스테롤 저하 약물과의 병용제제를 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 콜레스테롤 저하 약물은 프라바스타틴 또는 심바스타틴 또는 아토르바스타틴 또는 플루바스타틴 또는 로수바스타틴 또는 로바스타틴(모두 10 내지 80mg/단위)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이 제제는 바람직하게는 1일 1회 사용된다. 1일 2회 투약을 위해, K_{ATP} 채널 오프너의 양은 바람직하게는 25 내지 200mg/단위이고, 동시제제화된 콜레스테롤 저하 약물은 기재된 양의 반이다.

[0306] 표 1의 기재된 정제 또는 캡슐은 우울증 치료 약물과의 병용제제를 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 우울증 치료 약물은 시탈로프람 하이드로브로마이드(10 내지 80mg/단위), 에스시탈로프람 하이드로브로마이드(5 내지 40mg/단위), 플루복사민 말레에이트(25 내지 300mg/단위), 파로섹틴 하이드로클로라이드(12.5 내지 75mg/단위), 플루오섹틴 하이드로클로라이드(30 내지 100mg/단위), 세트랄린 하이드로클로라이드(25 내지 200mg/단위), 아미트립틸린 하이드로클로라이드(10 내지 200mg/단위), 데시프라민 하이드로클로라이드(10 내지 300mg/단위), 노르트립틸린 하이드로클로라이드(10 내지 150mg/단위), 둘로섹틴 하이드로클로라이드(20 내지 210mg/단위), 벤라팍신 하이드로클로라이드(37.5 내지 150mg/단위), 페넬진 설페이트(10 내지 30mg/단위), 부프로피온 하이드로클로라이드(200 내지 400mg/단위), 또는 미르타자핀(7.5 내지 90mg/단위)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이 제제는 바람직하게는 1일 1회 사용된다. 1일 2회 투약을 위해, K_{ATP} 채널 오프너의 양은 바람직하게는 1일 1회 제제에 포함된 양의 반이고, 동시제제화된 우울증 치료 약물은 기재된 양의 반이다.

[0307] 표 1의 기재된 정제 또는 캡슐은 고혈압 치료 약물과의 병용제제를 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 고혈압 치료 약물은 에날라프릴 말레에이트(2.5 내지 40mg/단위), 캅토프릴(2.5 내지 150mg/단위), 리시노프릴(10 내지 40mg/단위), 벤자에프릴 하이드로클로라이드(10 내지 80mg/단위), 퀴나프릴 하이드로클로라이드(10 내지 80mg/

단위), 페리도프릴 에르부민(4 내지 8mg/단위), 라미프릴(1.25 내지 20mg/단위), 트란돌라프릴(1 내지 8mg/단위), 포시노프릴 나트륨(10 내지 80mg/단위), 모엑시프릴 하이드로클로라이드(5 내지 20mg/단위), 로사탄 칼륨(25 내지 200mg/단위), 이베사탄(75 내지 600mg/단위), 발사르탄(40 내지 600mg/단위), 칸데사탄 실렉세틸(4 내지 64mg/단위), 올메사탄 메독사밀(5 내지 80mg/단위), 텔미사탄(20 내지 160mg/단위), 에프로사탄 메실레이트(75 내지 600mg/단위), 아테놀롤(25 내지 200mg/단위), 프로파라놀롤 하이드로클로라이드(10 내지 180mg/단위), 메토프롤롤 타르트레이트, 숙시네이트 또는 퓨마레이트(모두 25 내지 400mg/단위), 날돌롤(20 내지 160mg/단위), 베탁솔롤 하이드로클로라이드(10 내지 40mg/단위), 아세부톨롤 하이드로클로라이드(200 내지 800mg/단위), 핀돌롤(5 내지 20mg/단위), 비소프롤롤 퓨마레이트(5 내지 20mg/단위), 니페디핀(15 내지 100mg/단위), 펠로디핀(2.5 내지 20mg/단위), 암로디핀 베실레이트(2.5 내지 20mg/단위), 니카디핀(10 내지 40mg/단위), 니솔디핀(10 내지 80mg/단위), 테라조신 하이드로클로라이드(1 내지 20mg/단위), 독사조신 메실레이트(4 내지 16mg/단위), 프라조신 하이드로클로라이드(2.5 내지 10mg/단위), 또는 알푸조신 하이드로클로라이드(10 내지 20mg/단위)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이 제제는 바람직하게는 1일 1회 사용된다. 1일 2회 투약을 위해, K_{ATP} 채널 오프너의 양은 바람직하게는 1일 1회 제제에 포함된 양의 반이고, 동시제제화된 고혈압 치료 약물은 기재된 양의 반이다.

[0308] 표 1의 기재된 정제 또는 캡슐은 부종을 치료하기 위한 이뇨제와의 병용제제를 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 이뇨제는 아밀로라이드 하이드로클로라이드(1 내지 10mg/단위), 스피로노락톤(10 내지 100mg/단위), 트리암테렌(25 내지 200mg/단위), 부메타니드(0.5 내지 4mg/단위), 푸로세미드(10 내지 160mg/단위), 에타크린산 또는 에타크리네이트 나트륨(모두 10 내지 50mg/단위), 토세미드(5 내지 100mg/단위), 클로르탈리돈(10 내지 200mg/단위), 인다파미드(1 내지 5mg/단위), 하이드로클로로티아지드(10 내지 100mg/단위), 클로로티아지드(50 내지 500mg/단위), 벤드로플루메티아지드(5 내지 25mg/단위), 하이드로플루메티아지드(10 내지 50mg/단위), 메트클로티아지드(1 내지 5mg/단위), 또는 폴리티아지드(1 내지 10mg/단위)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이 제제는 바람직하게는 1일 1회 사용된다. 1일 2회 투약을 위해, K_{ATP} 채널 오프너의 양은 바람직하게는 1일 1회 제제에 포함된 양의 반이고, 동시제제화된 이뇨제는 기재된 양의 반이다.

[0309] 표 1의 기재된 정제 또는 캡슐은 염증 또는 통증을 치료하기 위한 약물과의 병용제제를 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 염증 또는 통증을 치료하기 위한 약물은 아스피린(100 내지 1000mg/단위), 트라마돌 하이드로클로라이드(25 내지 150mg/단위), 가바펜틴(100 내지 800mg/단위), 아세토미노펜(100 내지 1000mg/단위), 카바마제핀(100 내지 400mg/단위), 이부프로펜(100 내지 1600mg/단위), 케토프로펜(12 내지 200mg/단위), 펜프로펜 나트륨(100 내지 600mg/단위), 플루르비프로펜 나트륨 또는 플루르비프로펜(둘 다 50 내지 200mg/단위에서), 또는 임의의 이들과 스테로이드 또는 아스피린의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이 제제는 바람직하게는 1일 1회 사용된다. 1일 2회 투약을 위해, K_{ATP} 채널 오프너의 양은 바람직하게는 1일 1회 제제에 포함된 양의 반이고, 동시제제화된 이뇨제는 기재된 양의 반이다.

[0310] 표 1의 기재된 정제 또는 캡슐은 비만 연관 공존이환을 치료하기 위한 약물과의 병용제제를 포함할 수 있고, 당뇨병, 콜레스테롤, 우울증, 고혈압 및 부종을 치료하기 위해 상기 기재된 것, 또는 죽상동맥경화증, 골관절염, 추간판 탈출증, 무릎 및 엉덩이의 퇴행, 유방암, 자궁내막암, 자궁경부암, 결장암, 백혈병 및 전립선암, 고지혈증, 천식/반응성 기도 질환, 담석, GERD, 폐쇄 수면 무호흡, 비만 저환기증 증후군, 재발성 배꼽 탈장, 생리 불순 및 불임을 치료하는 약물을 포함한다.

[0311] 표 1의 기재된 정제 또는 캡슐은 항정신병약 약물과의 병용제제를 포함할 수 있고, 복합제는 치료된 개체에서 정신병 병태를 치료하고 체중 증가, 이상지질혈증 또는 손상된 내당능을 치료하거나 예방하기 위해 사용된다. 사용될 수 있는 다양한 정신병 병태를 치료하기 위한 약물은 리튬 또는 이의 염(250 내지 2500mg/단위), 카바마제핀 또는 이의 염(50 내지 1200mg/단위), 발프로에이트, 발프로산, 또는 다이발프로엑스(125 내지 2500mg/단위), 라모트리긴(12.5 내지 200mg/단위), 올란자핀(5 내지 20mg/단위), 클로자핀(12.5 내지 450mg/단위), 또는 리스페리돈(0.25 내지 4mg/단위)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이 병용제제는 바람직하게는 1일 1회 투여에 의도된다. 1일 2회 투약을 위해, K_{ATP} 채널 오프너의 양은 바람직하게는 1일 1회 제제에 의도되는 양의 반이고, 동시제제화된 항정신병약은 기재된 양의 반이다.

[0312] 표 1의 기재된 정제 또는 캡슐은 허혈성 또는 재관류 손상을 치료하거나 예방하기 위한 약물과의 병용제제를 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 허혈성 또는 재관류 손상을 치료하거나 예방하기 위한 약물은 저분자량 헤파린(달테파린, 에녹사파린, 나드로파린, 틴자파린 또는 다나파로이드), ancrd, 펜톡시필린, 니모디핀, 플루나리진, 에브셀렌, 티릴라자드, 클로메티아졸, AMPA 작용제(GYKI 52466, NBQX, YM90K, 조남파넬, orMPQX), SYM 2081,

셀포텔, 세레스타트, CP-101,606, 덱스트로판, 덱스트로메토르판, MK-801, NPS 1502, 레마세미드, ACEA 1021, GV150526, 엘리프로딜, 이펜프로딜, 루벨루졸, 날록손, 날페멘, 시티콜린, 아세틸-l-카르니틴, 니페디핀, 레스베라트롤, 니트론 유도체, 클로피도그렐, 다비가트람, 프라수그렐, 트록소프로딜, AGY-94806, 또는 KAI-9803을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0313] 체중 감소를 유도하기에 충분한 K_{ATP} 채널 오프너의 순환 농도를 생성하도록 비만 또는 과체중 대상체에게 연속하여 1일 1회 또는 2회 투여된 제제가 제공된다. 우선적인 체지방 소실에 의해 체중 감소가 발생한다. 제제가 감소한 칼로리 다어어트와 조합되어 투여될 때 추가적인 체중 감소가 발생할 수 있다.

[0314] 약 24시간 동안 또는 약 18시간 동안 공복 또는 포도당 자극된 인슐린 분비를 생성하도록 비만, 과체중 또는 비만이 잘 생기는 대상체에게 단일 용량으로 투여된 K_{ATP} 채널 오프너의 제제가 제공된다.

[0315] 약 24시간 동안 또는 약 18시간 동안 에너지 소비의 상승을 생성하도록 비만, 과체중 또는 비만이 잘 생기는 대상체에게 단일 용량으로 투여된 K_{ATP} 채널 오프너의 제제가 제공된다.

[0316] 약 24시간 동안 또는 약 18시간 동안 지방의 베타 산화의 상승을 생성하도록 비만, 과체중 또는 비만이 잘 생기는 대상체에게 단일 용량으로 투여된 K_{ATP} 채널 오프너의 제제가 제공된다.

[0317] 약 24시간 동안 또는 약 18시간 동안 과식증의 저해를 생성하도록 비만, 과체중 또는 비만이 잘 생기는 식욕이 상항진 대상체에게 단일 용량으로 투여된 K_{ATP} 채널 오프너의 제제가 제공된다.

[0318] 대상체에게 연속하여 (24시간마다) 1일 1회 또는 2회 투여된 제제가 제공되고, 이것은 베타 세포 휴지 또는 인슐린 감수성의 개선 또는 둘 다를 유도하기에 충분한 K_{ATP} 채널 오프너의 순환 농도를 발생시킨다. 이러한 베타 세포 휴지 및 인슐린 감수성의 개선은 I형 당뇨병, II형 당뇨병 및 전당뇨병의 효과적인 치료에 기여할 수 있다. 이러한 베타 세포 휴지 및 인슐린 감수성의 개선은 II형 당뇨병 및 전당뇨병 대상체에서 정상 내당능의 효과적인 복원에 기여할 수 있다.

[0319] 다양한 약제학적 K_{ATP} 채널 오프너 제제는 하기(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 다양한 분야를 가진다: (1) 비만의 치료; (2) 비만의 소인이 있는 개체에서의 체중 증가의 예방; (3) 인슐린 과다발생 또는 과인슐린증의 치료; (4) 저혈당증의 치료; (5) 고지혈증의 치료, (6) II형 당뇨병의 치료, (7) I형 당뇨병에서의 췌장 기능의 보존; (8) 대사 증후군(또는 X 증후군)의 치료; (9) 전당뇨병으로부터 당뇨병으로의 이행의 예방, (10) 전당뇨병 및 II형 당뇨병에 기여하는 인슐린 분비 및 인슐린 감수성 결핍의 보정, (11) 다낭성 난소 증후군의 치료, (12) 허혈성 또는 재관류 손상의 예방, (13) 항정신병 약물에 의해 치료된 대상체에서의 체중 증가, 이상지질혈증 또는 내당능의 손상의 치료, (14) 항정신병 약물에 의해 치료된 대상체에서의 체중 증가, 이상지질혈증 또는 내당능의 손상의 예방 및 (15) 고지혈증, 인슐린 과다발생, 과인슐린증, 고지혈증, 과식증 또는 비만이 프라더-윌리 증후군, 스미스-마제니스 증후군, 프뢰리흐 증후군, 코헨 증후군, 서밋 증후군, 알스트롬, 증후군, 보제슨 증후군, 바르데트-비틀 증후군, 과지방단백혈증 I형, II형, III형 및 IV형 등(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 질환의 중증도 또는 진행에 대한 기여 인자인 임의의 질환의 치료.

[0320] 일 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너는 체중 감소를 유도하기 위해, 임의로 성장 호르몬과 조합되어, 24시간마다 1회 고체 경구 제형으로서 과체중 또는 비만 개체에게 투여된다. 추가의 실시형태에서, 개체는 (a) I형 당뇨병이 아니거나, (b) II형 당뇨병이 아니거나, (c) 만성, 재발성 또는 약물 유도 저혈당증을 경험하지 않거나, (d) 대사 증후군을 가지지 않거나, (e) 악성 고혈압을 경험하지 않는다.

[0321] 일 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너는 체중 감소를 유도하기 위해, 임의로 성장 호르몬과 조합되어, 24시간마다 2회 고체 경구 제형으로서 과체중 또는 비만 개체에게 투여된다. 이 치료는 체중 감소를 유도하는 유일한 치료일 수 있다. 추가의 실시형태에서, 과체중 또는 비만 개체는 (a) 인슐린 분비 종양을 가지지 않거나, (b) 다낭성 난소 증후군을 겪지 않거나, (c) I형 당뇨병이 아니거나, (d) II형 당뇨병이 아니거나, (e) 대사 증후군을 가지지 않거나, (f) 만성, 재발성 또는 약물 유도 저혈당증을 경험하지 않거나, (g) 조현병에 대해 할로페리돌에 의해 치료되지 않거나, (h) 악성 고혈압을 경험하지 않는다. 추가의 실시형태에서, 과체중 또는 비만 사춘기는 (a) I형 또는 II형 당뇨병으로 진단되지 않거나, (b) 만성, 재발성 또는 약물 유도 저혈당증을 경험하지 않거나, (c) 대사 증후군을 가지는 것으로 진단되지 않는다.

[0322] 또 다른 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너는 체중 감소를 유도하기 위해, 임의로 성장 호르몬과 조합되어, 24시간

마다 3회 고체 경구 제형으로서 과체중 또는 비만 개체에게 투여된다. 이 치료는 체중 감소를 유도하는 유일한 치료일 수 있다. 추가의 실시형태에서, 과체중 또는 비만 개체는 (a) 인슐린 분비 종양을 가지지 않거나, (b) 다낭성 난소 증후군을 겪지 않거나, (c) I형 당뇨병이 아니거나, (d) II형 당뇨병이 아니거나, (e) 대사 증후군을 가지지 않거나, (f) 만성, 재발성 또는 약물 유도 저혈당증을 경험하지 않는다.

[0323] 또 다른 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너는 체중 감소를 유도하기 위해, 임의로 성장 호르몬과 조합되어, 24시간마다 3회 고체 경구 제형으로서 과체중 또는 비만 사춘기에게 투여된다. 이 치료는 체중 감소를 유도하는 유일한 치료일 수 있다. 추가의 실시형태에서, 과체중 또는 비만 사춘기는 (a) I형 또는 II형 당뇨병이거나, (b) 만성, 재발성 또는 약물 유도 저혈당증을 경험하지 않거나, (c) 대사 증후군을 가지지 않는다.

[0324] 또 다른 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너는, (a) 글루카곤 주사, 트라이요오도타이록신 또는 푸로세미드를 동시에 받지 않거나, (b) 조현병에 대해 할로페리돌에 의해 치료되지 않거나, (c) 악성 고혈압을 경험하지 않는, 과체중 또는 비만 성인에게 체중 감소를 유도하기 위해, 임의로 성장 호르몬과 조합되어, 24시간마다 3회 고체 경구 제형으로서 투여된다.

[0325] 또 다른 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너는, 체중 감소를 유도하기 위해, 임의로 성장 호르몬과 조합되어, 24시간마다 4회 고체 경구 제형으로서 과체중 또는 비만 개체에게 투여된다.

[0326] 또 다른 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너는 50 내지 275㎎의 1일 용량으로, 체중 감소를 유도하기 위해, 임의로 성장 호르몬과 조합되어, 24시간마다 1회, 2회, 3회 또는 4회 고체 경구 제형으로서 과체중 또는 비만 개체에게 투여된다. 추가의 실시형태에서, 과체중 또는 비만 개체 개체는 (a) I형 당뇨병이 아니거나, (b) II형 당뇨병이 아니거나, (c) 만성, 재발성 또는 약물 유도 저혈당증을 겪지 않거나, (d) 대사 증후군을 가지지 않는다.

[0327] 또 다른 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너는 130 내지 275㎎의 1일 용량으로, 체중 감소를 유도하기 위해, 임의로 성장 호르몬과 조합되어, 24시간마다 1회, 2회, 3회 또는 4회 고체 경구 제형으로서 과체중 또는 비만 개체에게 투여된다. 추가의 실시형태에서, 과체중 또는 비만 개체 개체는 (a) I형 당뇨병이 아니거나, (b) II형 당뇨병이 아니거나, (c) 만성, 재발성 또는 약물 유도 저혈당증을 겪지 않거나, (d) 대사 증후군을 가지지 않는다.

[0328] 또 다른 실시형태에서, 체중을 회복시키는 것이 대안일 때 약간의 체중 감소가 발생하면 비만 개체에서 체중을 유지시키는 것이 바람직하므로, K_{ATP} 채널 오프너는, 체중 감소를 유지시키기 위해, 임의로 성장 호르몬과 조합되어, 24시간마다 1회, 2회, 3회 또는 4회 고체 경구 제형으로서 과체중 또는 비만이 잘 생기는 개체에게 투여된다. 추가의 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너의 투여된 1일 용량은 50 내지 275㎎이다.

[0329] 다른 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너는 (a) 에너지 소비를 증가시키거나, (b) 지방의 베타 산화를 증가시키거나, (c) 순환 트라이글라이세라이드 농도를 증가시키기 위해, 임의로 성장 호르몬과 조합되어, 과체중, 비만, 또는 비만이 잘 생기는 개체에게 고체 경구 제형으로서 투여된다.

[0330] 다른 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 투약량은 초기 체지방의 25%, 50% 또는 75%의 소실을 유도하도록 이를 필요로 하는 개체에게 연장 기준으로 투여된다.

[0331] 또 다른 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 투약량은 (a) 우선적 체지방의 소실 또는 (b) 우선적 내장 체지방의 소실을 유도하도록, 임의로 성장 호르몬과 조합되어, 이를 필요로 하는 개체에게 연장 기준으로 투여된다.

[0332] 추가적인 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 투약량은 (a) 초기 체지방의 25%, 50% 또는 75%의 소실을 유도하거나, (b) 우선적 체지방의 소실을 유도하거나, (c) 우선적 내장 지방의 소실을 유도하도록, 임의로 성장 호르몬과 조합되어, 개체에게 50 내지 275㎎의 1일 용량으로 24시간마다 1회, 2회 또는 3회 연장 기준으로 투여된다.

[0333] 또 다른 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 투약량은 우선적 체지방의 소실을 유도하고 순환 트라이글라이세라이드의 감소를 유도하도록, 임의로 성장 호르몬과 조합되어, 투여된다.

[0334] 또 다른 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 투약량은 성장 호르몬과 동시투여된다.

[0335] 훨씬 또 다른 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 투약량은 과체중, 비만, 또는 비만이 잘 생기는 개체

에서 성장 호르몬 및 임의로 시부트라민, 오를리스타트, 리모나반트, 식욕 억제제, 항우울제, 항간질제, 푸로세미드가 아닌 이뇨제, K_{ATP} 채널 오프너와 다른 기전에 의해 체중 감소를 유도하는 약물, 메트폴민, 푸로세미드 또는 트라이요오도타이록신이 아닌 K_{ATP} 채널 오프너와 다른 기전에 의해 체중 감소를 유도하는 약물, 또는 혈압을 낮추고/낮추거나, 체중 감소를 유도하고/하거나, 비만 연관 공존이환을 치료하는 약물 중 하나 이상과 동시투여된다. 추가의 실시형태에서, 과체중, 비만, 또는 비만이 잘 생기는 개체는 (a) I형 당뇨병이 아니거나, (b) II형 당뇨병이 아니거나, (c) 만성, 재발성 또는 약물 유도 저혈당증을 겪지 않거나, (d) 대사 증후군을 가지지 않는다.

[0336] 또 다른 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 투약량은 체중 감소를 유도하고/하거나 비만 연관 공존이환을 치료하기 위해 과체중, 비만, 또는 비만이 잘 생기는 개체에게 성장 호르몬 및 임의로 항우울제, 혈압을 낮추는 약물, 콜레스테롤을 낮추는 약물, HDL을 증가시키는 약물, Cox-2 저해제가 아닌 항염증제, 순환 트라이글라이세라이드를 낮추는 약물 중 하나 이상과 동시투여된다. 추가의 실시형태에서, 과체중, 비만, 또는 비만이 잘 생기는 개체는 (a) I형 당뇨병이 아니거나, (b) II형 당뇨병이 아니거나, (c) 만성, 재발성 또는 약물 유도 저혈당증을 겪지 않거나, (d) 대사 증후군을 가지지 않는다.

[0337] 또 다른 실시형태에서, 체중을 회복시키는 것이 대안일 때 약간의 체중 감소가 발생하면 비만 개체에서 체중을 유지시키는 것이 바람직하므로, K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 투약량은 과체중, 비만, 또는 비만이 잘 생기는 개체에서 체중을 유지시키고/시키거나 비만 연관 공존이환을 치료하기 위해 성장 호르몬 및 임의로 혈압을 낮추는 약물, 콜레스테롤을 낮추는 약물, HDL을 증가시키는 약물, Cox-2 저해제가 아닌 항염증제, 순환 트라이글라이세라이드를 낮추는 약물 중 하나 이상과 동시투여된다. 추가의 실시형태에서, 과체중, 비만, 또는 비만이 잘 생기는 개체는 (a) I형 당뇨병이 아니거나, (b) II형 당뇨병이 아니거나, (c) 만성, 재발성 또는 약물 유도 저혈당증을 겪지 않거나, (d) 대사 증후군을 가지지 않는다.

[0338] 추가적인 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너의 정제 제제는 (a) 베타 세포 안정을 제공하거나, (b) I형 또는 II형 당뇨병을 치료하거나, (c) 당뇨병의 발생을 예방하기 위해, 비만을 치료하기 위해 이를 필요로 하는 비만, 과체중 또는 비만이 잘 생기는 개체에게 치료학적 유효 용량의 K_{ATP} 채널 오프너를 투여하도록 사용된다.

[0339] 추가적인 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 제형 또는 정제 제제는 체중 감소를 유도하고/하거나, 비만 및 비만 연관 공존이환을 치료하기 위해 비만 성인 또는 사춘기에게 성장 호르몬 및 임의로 펜터민 또는 이의 유도체 중 하나 이상과 동시투여된다. 추가의 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 제형 또는 정제 제제는 이를 필요로 하는 환자에서 대사 증후군을 치료하기 위해 비만 성인 또는 사춘기에게 펜터민 또는 유도체와, 임의로 성장 호르몬과 조합되어, 동시투여된다.

[0340] 추가의 실시형태에서, 50 내지 275mg/일의 용량의 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 체중 감소를 감소시키거나, 대사 증후군을 치료하거나, 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존이환을 치료하기 위해 과체중 또는 비만 개체에게 15 내지 37.5mg의 1일 용량으로 성장 호르몬 및 임의로 펜터민 또는 이의 유도체 중 하나 이상과 동시투여된다. 또 다른 실시형태에서, 정제 제제는 환자에서 대사 증후군을 치료하기 위해 성장 호르몬 및 임의로 펜터민 또는 이의 유도체 중 하나 이상과 동시투여된다.

[0341] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 신속히 용해하는 제제는 이를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효 용량을 제공하도록 사용된다.

[0342] 추가의 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너는, 임의로 성장 호르몬과 조합되어, II형 당뇨병이 아니고 야간 저혈당증에 대해 치료되지 않은 과체중 또는 비만 개체에게 125mg 내지 275mg의 용량으로 24시간마다 1회 투여된다.

[0343] 추가의 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너는 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐로서 제제화된다. 정제 또는 캡슐은 메트폴민과 동시제제화될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너는 경구 현탁액로서 제제화되고, 경구 현탁액은 또 다른 실시형태에서 추가로 캡슐화될 수 있다.

[0344] 또 다른 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적 염은 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐로서, 또는 경구 현탁액으로서 또는 경구 용액으로서, 또는 캡슐화된 경구 용액으로서 제제화된다. 오프너가 다이아족사이드인 경우, 염은 바람직하게는 나트륨염이 아니다.

[0345] 또 다른 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너는 경구 투여에 적합한 약제학적 제제 중에 하이드로클로로티아지드, 클로로티아지드, 사이클로티아지드, 벤즈티아지드, 메티클로티아지드, 벤드로플루메티아지드, 하이드로플루메티아지드, 트라이클로르메티아지드 또는 폴리티아지드와 동시제제화된다.

[0346] 인간 또는 동물에 대한 본 명세서에 제공된 제제의 투여 시, 하기 효과 중 일부 또는 모두가 관찰된다: (1) 지방세포에 의한 지단백질 리파제의 생성의 감소; (2) 지방세포에 의한 지방분해의 증대; (3) 지방세포에 의한 지방산 생성효소의 발현의 감소; (4) 지방세포의 글라이세르알데하이드 포스페이트 탈수소효소 활성의 감소; (5) 지방세포에 의해 합성되거나 저장되는 새로운 트라이글라이세라이드가 없거나 아주 적음; (6) β3 아드레날린성 수용체(β_3AR)의 발현의 증대 및 지방세포에서의 아드레날린성 기능의 개선; (7) 췌장 B 세포에 의한 인슐린의 포도당 자극된 분비의 감소; (8) 인슐린혈증의 감소; (9) 혈당 수치의 개선; (10) 지방세포에서의 비커플링 단백질 1의 발현의 증가; (11) 백색 및 갈색 지방 조직에서의 열발생의 증대; (12) 혈장 트라이글라이세라이드 농도의 감소; (13) 순환 렙틴 농도의 감소; (14) 인슐린 수용체의 상향조절; (15) 포도당 흡수의 증대; (16) 지방세포 과형성의 감소; (17) 지방세포 비대의 감소; (18) 지방세포로의 지방선구세포의 전환 속도의 감소; (19) 과식증의 속도의 감소, (20) 허혈성 또는 재관류 손상으로부터의 CNS, 심장 및 다른 조직의 보호의 증가, (21) 인슐린 감수성의 개선, (22) CSF 인슐린 농도의 증가, (23) 순환 아디포넥틴 농도의 증대, (25) 순환 트라이글라이세라이드 농도의 감소, (26) 베타 세포 휴식의 증대, 및/또는 (27) 제지방체중의 증가.

[0347] 본 발명의 임계치 농도는, 과체중 또는 비만 개체에 대한 i.v. 제제, 즉시 방출 경구 제제, 조절 방출 제제, 경피 제제, 또는 비강내 제제로서 약물의 투여로부터 생긴, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 순환 농도를 포함하고, 이것은 (1) 측정 가능한 공복 인슐린 수치의 억제, (2) K_{ATP} 채널 오프너에 의한 치료 전에 동일한 개체에서 기준치 측정으로부터의 적어도 20%의 공복 인슐린 수치의 억제, (3) K_{ATP} 채널 오프너에 의한 치료 전에 동일한 개체에서 기준치 측정으로부터의 적어도 30%의 공복 인슐린 수치의 억제, (4) K_{ATP} 채널 오프너에 의한 치료 전에 동일한 개체에서 기준치 측정으로부터의 적어도 40%의 공복 인슐린 수치의 억제, (5) K_{ATP} 채널 오프너에 의한 치료 전에 동일한 개체에서 기준치 측정으로부터의 적어도 50%의 공복 인슐린 수치의 억제, (6) K_{ATP} 채널 오프너에 의한 치료 전에 동일한 개체에서 기준치 측정으로부터의 적어도 60%의 공복 인슐린 수치의 억제, (7) K_{ATP} 채널 오프너에 의한 치료 전에 동일한 개체에서 기준치 측정으로부터의 적어도 70%의 공복 인슐린 수치의 억제, (8) K_{ATP} 채널 오프너에 의한 치료 전에 동일한 개체에서 기준치 측정으로부터의 적어도 80%의 공복 인슐린 수치의 억제, (9) 체중 감소, (10) 안정시 에너지 소비의 증가 또는 (11) 지방 또는 지방산의 산화의 증가를 발생시킨다.

[0348] 본 발명의 임계치 효과는 비만이 잘 생기는 개체에 대한 약물의 i.v. 제제, 또는 약물의 즉시 방출 경구 제제, 또는 약물의 조절 방출 제제, 또는 약물의 지속 방출 제제, 또는 경피 제제, 또는 비강내 제제의 투여로부터 생긴 K_{ATP} 채널 오프너의 이 순환 농도를 포함하고, 이것은 (1) 체중 감소, 및 (2) 체중의 유지를 발생시킨다.

[0349] 본 발명의 임계치 효과는 전당뇨병 개체에 대한 약물의 i.v. 제제, 또는 약물의 즉시 방출 경구 제제, 또는 약물의 조절 방출 제제, 또는 약물의 지속 방출 제제, 또는 경피 제제, 또는 비강내 제제의 투여로부터 생긴 K_{ATP} 채널 오프너의 이 순환 농도를 포함하고, 이것은 당뇨병으로의 이동의 예방을 발생시킨다.

[0350] 본 발명의 임계치 효과는 1형 당뇨병을 가지는 개체에 대한 약물의 i.v. 제제, 또는 약물의 즉시 방출 경구 제제, 또는 약물의 조절 방출 제제, 또는 약물의 지속 방출 제제, 또는 경피 제제, 또는 비강내 제제의 투여로부터 생긴 K_{ATP} 채널 오프너의 이 순환 농도를 포함하고, 이것은 베타 세포 안정을 발생시킨다.

[0351] 본 명세서에 제공된 바와 같은 과체중, 비만 또는 비만이 잘 생기는 개체에 대한, K_{ATP} 채널 오프너의 연장 투여로부터 생긴 체중이 유지되거나 감소되는 작용 방식은 하기 중 하나 이상을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다: (1) 에너지 소비의 증대, (2) 지방 및 지방산의 산화의 증대, (3) 지방 조직에서의 지방분해의 증대, (4) 조직에 의한 포도당 흡수의 증대, 인슐린 감수성의 증대, (5) 베타 아드레날린성 반응의 개선, 및 (6) 제지방체중의 증가. 본 명세서에 제공된 바와 같은 비만 또는 비만이 잘 생기는 개체에 대한, K_{ATP} 채널 오프너의 연장 투여로부터 생긴 체중이 유지되거나 감소되는 작용 방식은 식욕의 억제를 또한 포함할 수 있다.

[0352] 임의로 성장 호르몬과 조합된, 과체중 또는 비만 인간 또는 동물에 대한 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적 제제의 연

장 투여는 하기 효과 중 일부 또는 전부를 포함하는 실질적인 및 지속적인 체중 감소를 발생시킨다: (1) 우선적 체지방의 소실; (2) 초기 체지방량의 25% 초과의 소실; (3) 초기 체지방량의 50% 초과의 소실; (4) 초기 체지방량의 75% 초과의 소실; (5) 안정시 에너지 소비의 상당한 증가; (6) 지방 및 지방산의 산화의 감소; (7) 혈압의 감소; (8) 지방세포에 의한 지단백질 리파제의 생성의 감소; (9) 지방세포에 의한 지방분해의 증대; (10) 지방세포에 의한 지방산 생성효소의 발현의 감소; (11) 지방세포의 글라이세르알데하이드 포스페이트 탈수소효소 활성의 감소; (12) 지방세포에 의해 합성되거나 저장되는 새로운 트라이글라이세라이드가 없거나 아주 적음; (13) β3 아드레날린성 수용체(β_3AR)의 발현의 증대 및 지방세포에서의 아드레날린성 기능의 개선; (14) 췌장 B 세포에 의한 인슐린의 포도당 자극된 분비의 감소; (15) 인슐린혈증의 감소; (16) 혈당 수치의 개선; (17) 지방세포에서의 비커플링 단백질 1의 발현의 증가; (18) 백색 및 갈색 지방 조직에서의 열발생의 증대; (19) 혈장 트라이글라이세라이드 농도의 감소; (20) 순환 렙틴 농도의 감소; (21) 인슐린 수용체의 상향조절; (22) 포도당 흡수의 증대; (23) 지방세포 과형성의 감소; (24) 지방세포 비대의 감소; (25) 지방세포로의 지방선구세포의 전환 속도의 감소; (26) 과식증의 속도의 감소; (27) 처음의 대사상 가장 활성인 지방 조직(내장)의 순차적인 소실, 이어서 덜 대사상 활성인 지방 조직의 소실, (28) 순환 아디포넥틴 농도의 상승, (29) 뇌척수액 인슐린 수치의 상승, (30) 도세포 인슐린 mRNA 및 인슐린 함량의 증대, (31) 인슐린의 대사 효율의 증대, 또는 (32) 제지방체중의 증가.

[0353] 다양한 유형의 비만대사 사술을 겪을 개체를 포함하여, 비만이 잘 생기는 인간 또는 동물에 대한, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 제제의 연장 투여는 하기 효과 중 일부 또는 전부를 포함하여 체중의 지속적인 유지를 발생시킨다: (1) 안정시 에너지 소비의 증가; (2) 지방 및 지방산의 산화의 감소; (3) 혈압의 감소; (4) 지방세포에 의한 지단백질 리파제의 생성의 감소; (5) 지방세포에 의한 지방분해의 증대; (6) 지방세포에 의한 지방산 생성효소의 발현의 감소; (7) 지방세포의 글라이세르알데하이드 포스페이트 탈수소효소 활성의 감소; (8) 지방세포에 의해 합성되거나 저장되는 새로운 트라이글라이세라이드가 없거나 아주 적음; (9) β3 아드레날린성 수용체(β_3AR)의 발현의 증대 및 지방세포에서의 아드레날린성 기능의 개선; (10) 췌장 B 세포에 의한 인슐린의 포도당 자극된 분비의 감소; (11) 인슐린혈증의 감소; (12) 혈당 수치의 개선; (13) 지방세포에서의 비커플링 단백질 1의 발현의 증가; (14) 백색 및 갈색 지방 조직에서의 열발생의 증대; (15) 혈장 트라이글라이세라이드 농도의 감소; (16) 순환 렙틴 농도의 감소; (17) 인슐린 수용체의 상향조절; (18) 포도당 흡수의 증대; (19) 지방세포 과형성의 감소; (20) 지방세포 비대의 감소; (21) 지방세포로의 지방선구세포의 전환 속도의 감소; 및 (22) 과식증의 속도의 감소, (23) 순환 아디포넥틴 농도의 증대, (24) 뇌척수액 인슐린 수치의 증대, (25) 도세포 인슐린 mRNA 및 인슐린 함량의 증대, 또는 (26) 인슐린의 대사 효율의 증대.

[0354] 전당뇨병 또는 I형 당뇨병 인간 또는 동물에 대한, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 제제의 즉각 또는 연장 투여는 하기 효과 중 일부 또는 전부를 포함하여 베타 세포 실패의 예방, 개선된 혈당 조절 및 전당뇨병으로부터의 당뇨병으로의 이행의 예방을 발생시킨다: (1) 안정시 에너지 소비의 증가; (2) 지방 및 지방산의 산화의 감소; (3) 혈압의 감소; (4) 지방세포에 의한 지단백질 리파제의 생성의 감소; (5) 지방세포에 의한 지방분해의 증대; (6) 지방세포에 의한 지방산 생성효소의 발현의 감소; (7) 지방세포의 글라이세르알데하이드 포스페이트 탈수소효소 활성의 감소; (8) 지방세포에 의해 합성되거나 저장되는 새로운 트라이글라이세라이드가 없거나 아주 적음; (9) β3 아드레날린성 수용체(β_3AR)의 발현의 증대 및 지방세포에서의 아드레날린성 기능의 개선; (10) 췌장 B 세포에 의한 인슐린의 포도당 자극된 분비의 감소; (11) 인슐린혈증의 감소; (12) 혈당 수치의 개선; (13) 지방세포에서의 비커플링 단백질 1의 발현의 증가; (14) 백색 및 갈색 지방 조직에서의 열발생의 증대; (15) 혈장 트라이글라이세라이드 농도의 감소; (16) 순환 렙틴 농도의 감소; (17) 인슐린 수용체의 상향조절; (18) 포도당 흡수의 증대; (19) 지방세포 과형성의 감소; (20) 지방세포 비대의 감소; (21) 지방세포로의 지방선구세포의 전환 속도의 감소; (22) 과식증의 속도의 감소, (23) 순환 아디포넥틴 농도의 증대, (24) 뇌척수액 인슐린 수치의 증대, (25) 도세포 인슐린 mRNA 및 인슐린 함량의 증대, 또는 (26) 인슐린의 대사 효율의 증대.

[0355] 심근경색 또는 뇌졸중의 위험이 있거나, 심장 또는 뇌로의 혈류를 복원하는 수술 절차를 겪은 인간 또는 동물에 대한, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 제제의 즉각 또는 연장 투여는, 혈류가 복원된 후 조직의 생존을 개선함으로써, 조직의 기절을 감소시킴으로써, 그리고 염증 반응의 성질을 변경함으로써 수술 후 또는 심근경색 또는 뇌졸중의 발생 후 치료학적 결과를 개선시킨다.

[0356] 본 명세서에 제공된 바와 같은 약제학적 제제는 비만, 고지혈증, 고혈압, 체중 유지, I형 당뇨병, 전당뇨병, II형 당뇨병, 또는 임의의 병태(여기서, 체중 감소, 순환 트라이글라이세라이드의 감소 또는 베타 세포 안정은 치

료학적 결과에 기여함)의 치료에서 사용하도록 설계되고, 임의로 성장 호르몬과 조합되어, 약물학적 및 약동학적 반응에서 K_{ATP} 채널 오프너의 투여된 용량의 일련의 중요한 변화를 제공하고, 이 변화는 하기 중 하나 이상을 포함한다: (1) 인슐린 분비의 억제에 의해 측정된 바대로 투여된 용량의 약물학적 효과를 24시간 초과로 연장시킴, (2) 소장에서의 활성 약제학적 성분의 실질적인 흡수를 제공, (3) 대장에서의 활성 약제학적 성분의 실질적인 흡수를 제공, (4) 활성 약제학적 성분의 동일한 투여된 용량에 대해 본 경구 현탁액 또는 캡슐 생성물에 비해 감소한 Cmax를 발생시킴, (5) 단일 투여된 용량으로부터 24시간 이상 동안 임계치 농도 초과의 비결합 활성 약제학적 성분의 순환 농도를 제공, 및 (6) 기존의 캡슐 제제와 비교하여 치료된 개체에 의한 더 일정한 약물 흡수를 제공.

[0357] 인간 및 동물에서의 일련의 병태를 치료하도록 설계된 본 발명의 약제학적 병용제제는 K_{ATP} 채널 오프너와 성장 호르몬 및 임의로 하기 중 하나 이상의 조합을 포함한다: (1) 이뇨제, (2) 혈압을 낮추는 약물, (3) 식욕을 억제하는 약물, (4) 카나비노이드 수용체 길항제, (5) 위 리파제의 작용을 억제하는 약물, (6) 체중 감소를 유도하기 위해 사용된 임의의 약물, (7) 콜레스테롤을 낮추는 약물, (8) LDL 결합 콜레스테롤을 낮추는 약물, (9) 인슐린 감수성을 개선하는 약물, (10) 포도당 이용 또는 흡수를 개선하는 약물, (11) 죽상경화반의 발생을 감소시키는 약물, (12) 염증을 감소시키는 약물, (13) 항우울제인 약물, (14) 항간질제인 약물, 또는 (15) 항정신병약인 약물.

[0358] 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적 제제를 사용한 본 발명의 인간 또는 동물의 치료는 부종, 유체 보유, 나트륨, 클로라이드, 및 요산의 배설 속도의 감소, 고혈당증, 케토산증, 구역, 구토, 소화불량, 장폐색 및 두통(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 부작용의 발병률을 감소시킨다. 이들 부작용의 빈도의 감소는 (1) 준치료학적 용량의 개체의 투약의 개시 및 용량의 단계 상승이 실행되는 일자의 수가 2 내지 10인 경우 치료학적 용량이 달성될 때까지 단계별 방식의 매일의 용량의 증가, (2) 원하는 치료 효과를 달성하는 최저 유효 용량의 사용, (3) 위 통과가 완료될 때까지 활성제의 방출을 지연시키는 약제학적 제제의 사용, (4) 위 통과가 완료될 때까지 활성제의 방출을 지연시키는 약제학적 제제의 사용, (5) 동일한 투여된 용량에 대한 즉시 방출 경구 현탁액 또는 캡슐 제제와 비교하여 순환 피크 약물 수치를 낮추는 약제학적 제제의 사용, 및 (6) 일자 내에 및 식사와 관련하여 용량의 투여 시기의 최적화에 의해 달성된다.

[0359] 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적 제제를 사용한 본 발명에 의한 프라더-윌리 증후군, 스미스-마제니스 증후군, 프뢰리흐 증후군, 코헨 증후군, 서밋 증후군, 알스트롬, 증후군, 보제슨 증후군, 바르데트-비틀 증후군, 및 과지방단백혈증 I형, II형, III형 및 IV형을 겪는 환자의 치료는 (1) 체중 감소, (2) 체중 증가 속도의 감소, (3) 과식증의 저해, (4) 손상된 내당능, 전당뇨병 또는 당뇨병의 발병률의 감소, (5) 울혈성 심부전의 발병률의 감소, (6) 고혈압의 감소 및 (7) 모든 원인 사망률의 감소.

[0360] 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적 제제를 사용한 본 발명에 의한 전당뇨병 대상체의 치료는 하기 치료학적 결과 중 일부 또는 전부를 발생시킨다: (1) 체중 감소, (2) 정상 내당능의 복원, (3) 당뇨병의 진행 속도의 지연, (4) 고혈압의 감소 및 (5) 모든 원인 사망률의 감소.

[0361] 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적 제제를 사용한 본 발명에 의한 당뇨병 대상체의 치료는 하기 치료학적 결과 중 일부 또는 전부를 발생시킨다: (1) 체중 감소, (2) 정상 내당능의 복원, (3) 당뇨병의 진행 속도의 지연, (4) 내당능의 개선, (5) 고혈압의 감소 및 (6) 모든 원인 사망률의 감소.

[0362] 과체중, 비만 또는 비만이 잘 생기는 인간 및 동물 대상체의 질환의 치료에서의 K_{ATP} 채널 오프너의 제제와 약물의 동시투여는 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제와 성장 호르몬 및 임의로 하기 중 하나 이상의 허용 가능한 제제의 동시투여를 수반한다: (1) 시부트라민, (2) 오를리스타트, (3) 리모나반트, (4) 식욕 억제제인 약물, (5) 비만 또는 과체중 개체에서 체중 감소를 유도하기 위해 사용된 임의의 약물, (6) 비티아지드 이뇨제, (7) 콜레스테롤을 낮추는 약물, (8) HDL 콜레스테롤을 상승시키는 약물, (9) LDL 콜레스테롤을 낮추는 약물, (10) 혈압을 낮추는 약물, (11) 항우울제인 약물, (12) 인슐린 감수성을 개선하는 약물, (13) 포도당 이용 및 흡수를 개선하는 약물, (14) 항간질제인 약물, (15) 소염제인 약물, 또는 (16) 순환 트라이글라이세라이드를 낮추는 약물.

[0363] 항정신병 약물에 의해 치료된 대상체에서 체중 증가, 이상지질혈증 또는 손상된 내당능의 치료 또는 예방에서 K_{ATP} 채널 오프너의 제제와 약물의 동시투여는 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제와 성장 호르몬

및 임의로 하기의 허용 가능한 제제의 하나 이상의 동시투여를 수반한다: 리튬, 카바마제핀, 발프로산 및 디발프로엑스, 및 라모트리진, 모노아민 산화효소 저해제로 일반적으로 분류된 항우울제, 예컨대 아이소카복사지드, 페넬진 설페이트 및 트라닐사이프로민 설페이트, 삼환식 항우울제, 예컨대 독세핀, 클로미프라민, 아미트립틸린, 마프로릴린, 데시프로민, 노르트립틸린, 데시프라민, 독세핀, 트리미프라민, 이미프라민 및 프로트립틸린, 테트라사이클릭 항우울제, 예컨대 미안세린, 미르타자핀, 마프로틸린, 옥사프로틸린, 델레쿠아민, 레보프로틸린, 트리플루카빈, 세티프틸린, 로르탈랄린, 아지프라민, 압타자핀 말레에이트 및 피르린돌, 및 강력 신경안정제 및 비정형 항정신병약, 예컨대 팔로프록시돌, 페르페나진, 티오리다진, 리스페리돈, 클로자핀, 올란자핀 및 클로르프로마진.

[0364] 일 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 연장된 기간 동안 공복 인슐린 수치를 측정 가능하게 감소시키도록 필요한 임계치 농도에 도달하고 이를 유지시키도록 경구 현탁액, 또는 즉시 방출 캡슐 또는 정제 또는 조절 방출 제제 또는 경피 제제 또는 비강내 제제로서 과체중 또는 비만 개체에게 투여된다. 바람직하게는, K_{ATP} 채널 오프너 제제는 공복 인슐린 수치를 적어도 20%, 더 바람직하게는 적어도 30%, 더 바람직하게는 적어도 40%, 더 바람직하게는 적어도 50%, 더 바람직하게는 적어도 60%, 더 바람직하게는 적어도 70%, 더 바람직하게는 적어도 80% 감소시킨다. 공복 인슐린 수치는 내당능 시험(OGTT)을 이용하여 보통 측정된다. 밤샘 공복 후, 환자는 알려진 양의 포도당을 섭취한다. 혈액 및 뇨에서의 시험 전 포도당 수치를 측정함으로써 초기 포도당 수치를 결정한다. 포도당이 3시간 이하 동안 소비된 후 시간마다 채혈함으로써 혈액 인슐린 수치를 측정한다. 공복 포도당 검정에서, 포도당 부하 2시간 후 200㎎/dℓ 초과의 혈장 포도당 값을 가지는 개체는 손상된 내당능을 나타낸다.

[0365] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 연장된 기간 동안 체중 감소를 증가시키도록 필요한 임계치 농도에 도달하고 이를 유지시키도록 경구 현탁액, 또는 즉시 방출 캡슐 또는 정제 또는 조절 방출 제제 또는 경피 제제 또는 비강내 제제로서 과체중 또는 비만 개체에게 투여된다.

[0366] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 연장된 기간 동안 안정시 에너지 소비를 증가시키도록 필요한 임계치 농도에 도달하고 이를 유지시키도록 경구 현탁액, 또는 즉시 방출 캡슐 또는 정제 또는 조절 방출 제제 또는 경피 제제 또는 비강내 제제로서 과체중 또는 비만 개체에게 투여된다.

[0367] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 연장된 기간 동안 지방 및 지방산 산화를 증가시키도록 필요한 임계치 농도에 도달하고 이를 유지시키도록 경구 현탁액, 또는 즉시 방출 캡슐 또는 정제 또는 조절 방출 제제 또는 경피 제제 또는 비강내 제제로서 과체중 또는 비만 개체에게 투여된다.

[0368] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 연장된 기간 동안 체중 감소를 유도하도록 필요한 임계치 농도에 도달하고 이를 유지시키도록 경구 현탁액, 또는 즉시 방출 캡슐 또는 정제 또는 조절 방출 제제 또는 경피 제제 또는 비강내 제제로서 비만이 잘 생기는 개체에게 투여된다.

[0369] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 연장된 기간 동안 체중을 유지시키도록 필요한 임계치 농도에 도달하고 이를 유지시키도록 경구 현탁액, 또는 즉시 방출 캡슐 또는 정제 또는 조절 방출 제제 또는 경피 제제 또는 비강내 제제로서 비만이 잘 생기는 개체에게 투여된다.

[0370] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 연장된 기간 동안 체중 감소를 유도하도록 필요한 임계치 농도 초과의 약물 농도에 도달하고 이를 유지시키도록 경구 현탁액, 또는 즉시 방출 캡슐 또는 정제 또는 조절 방출 제제 또는 경피 제제 또는 비강내 제제로서 과체중 또는 비만 개체에게 투여된다.

[0371] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 체지방을 25% 초과로, 더 바람직하게는 적어도 50%로, 더 바람직하게는 적어도 75%로 감소시키도록 연장된 기간 동안 경구 현탁액, 또는 즉시 방출 캡슐 또는 정제 또는 조절 방출 제제 또는 경피 제제 또는 비강내 제제로서 과체중 또는 비만 개체에게 투여된다.

[0372] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 내장 지방 침착물을 우선적으로 감소시키도록 연장된 기간 동안 경구 현탁액, 또는 즉시 방출 캡슐 또는 정제 또는 조절 방출 제제 또는 경피 제제 또는 비강내 제제로서 과체중 또는 비만 개체에게 투여된다.

[0373] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 내장 지방 침착물 및 다른 지방 침착

물을 감소시키도록 연장된 기간 동안 경구 현탁액, 또는 즉시 방출 캡슐 또는 정제 또는 조절 방출 제제 또는 경피 제제 또는 비강내 제제로서 과체중 또는 비만 개체에게 투여된다.

[0374] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 연장된 기간 동안 체중 감소를 유도하도록 필요한 임계치 농도 초과의 약물 농도에 도달하고 이를 유지시키도록 경구 현탁액, 또는 즉시 방출 캡슐 또는 정제 또는 조절 방출 제제 또는 경피 제제 또는 비강내 제제로서 정상인슐린성(normoinsulemic) 과체중 또는 비만 개체에게 투여된다.

[0375] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 연장된 기간 동안 당뇨병으로의 이행을 예방하도록 필요한 임계치 농도 초과의 약물 농도에 도달하고 이를 유지시키도록 경구 현탁액, 또는 즉시 방출 캡슐 또는 정제 또는 조절 방출 제제 또는 경피 제제 또는 비강내 제제로서 전당뇨병 개체에게 투여된다.

[0376] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 연장된 기간 동안 베타 세포 안정을 유도하도록 필요한 임계치 농도 초과의 약물 농도에 도달하고 이를 유지시키도록 경구 현탁액, 또는 즉시 방출 캡슐 또는 정제 또는 조절 방출 제제 또는 경피 제제 또는 비강내 제제로서 1형 당뇨병 개체에게 투여된다.

[0377] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제의 단일 용량은 이를 필요로 하는 개체에게 투여되어, 24시간 이상 동안 인슐린의 분비를 감소시키기에 충분한 활성 약물의 순환 농도를 생성시킨다.

[0378] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 24시간마다 1회 이하로 이를 필요로 하는 개체에게 연장된 기준에 걸쳐 투여되어, 연속 기준으로 인슐린의 분비를 감소시키기에 충분한 활성 약물의 순환 농도를 생성시킨다.

[0379] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제의 단일 용량은 이를 필요로 하는 개체에게 투여되어, 24시간 이상 동안 순환에서의 비에스터화 지방산을 증가시키기에 충분한 활성 약물의 순환 농도를 생성시킨다.

[0380] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 24시간마다 1회 이하로 이를 필요로 하는 개체에게 연장된 기준에 걸쳐 투여되어, 연속 기준으로 순환에서의 비에스터화 지방산을 증가시키기에 충분한 활성 약물의 순환 농도를 생성시킨다.

[0381] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제의 단일 용량은 이를 필요로 하는 개체에게 투여되어, 24시간 이상 동안 순환에서의 저혈당증을 치료하기에 충분한 활성 약물의 순환 농도를 생성시킨다.

[0382] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 24시간마다 1회 이하로 이를 필요로 하는 개체에게 연장된 기준에 걸쳐 투여되어, 연속 기준으로 저혈당증을 치료하기에 충분한 활성 약물의 순환 농도를 생성시킨다.

[0383] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 24시간마다 1회 이하로 이를 필요로 하는 개체에게 연장된 기준에 걸쳐 투여되어, 연속 기준으로 체중 감소를 유도하기에 충분한 활성 약물의 순환 농도를 생성시킨다.

[0384] 또 다른 실시형태에서, 체중을 회복시키는 것이 대안일 때 약간의 체중 감소가 발생하면 비만 개체에서 체중을 유지시키는 것이 바람직하므로, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 24시간마다 1회 이하로 이를 필요로 하는 개체에게 연장된 기준에 걸쳐 투여되어, 연속 기준으로 체중을 유지시키기에 충분한 활성 약물의 순환 농도를 생성시킨다.

[0385] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 24시간마다 1회 이하로 이를 필요로 하는 개체에게 연장된 기준에 걸쳐 투여되어, 연속 기준으로 순환 트라이글라이세라이드 수치를 감소시키기에 충분한 활성 약물의 순환 농도를 생성시킨다.

[0386] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제의 단일 용량은 이를 필요로 하는 개체에게 투여되어, 24시간 이상 동안 순환에서의 허혈성 또는 재관류 손상을 감소

시키거나 예방하기에 충분한 활성 약물의 순환 농도를 생성시킨다.

[0387] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 24시간마다 1회 이하로 이를 필요로 하는 개체에게 연장된 기준에 걸쳐 투여되어, 연속 기준으로 허혈성 또는 재관류 손상을 감소시키거나 예방하기에 충분한 활성 약물의 순환 농도를 생성시킨다.

[0388] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너에 의한 빈번한 치료의 부작용은 일일 기준으로 이를 필요로 하는 개체에게 투여되는 다이아족사이드 또는 이의 유도체의 약제학적으로 허용 가능한 제제를 사용하여 감소되고, 이 일일 기준에서 제1 용량은 준치료학적인 것으로 알려져 있고, 일일 용량은 후속하여 치료학적 용량이 도달할 때까지 단계별로 증가한다.

[0389] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너에 의한 빈번한 치료의 부작용은 일일 기준으로 이를 필요로 하는 개체에게 투여되는 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제를 사용하여 감소되고, 이 일일 기준에서 위 통과가 완료될 때까지 활성 성분은 제제로부터 방출되지 않는다.

[0390] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너에 의한 빈번한 치료의 부작용은 일일 기준으로 이를 필요로 하는 개체에게 투여되는 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제를 사용하여 감소되고, 이 일일 기준에서 위 통과가 완료될 때까지 활성 성분은 제제로부터 방출되지 않는다.

[0391] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너에 의한 빈번한 치료의 부작용은 일일 기준으로 이를 필요로 하는 개체에게 투여되는 임의로 성장 호르몬과 조합되어 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제를 사용하여 감소되고, 이 일일 기준에서 활성 성분의 최대 순환 농도는 경구 현탁액 또는 캡슐 제제를 사용한 동일한 용량의 투여에 의해 실현되는 것보다 낮다.

[0392] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너에 의한 빈번한 치료의 부작용은 일일 기준으로 이를 필요로 하는 개체에게 투여되는 임의로 성장 호르몬과 조합되어 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제를 사용하여 감소되고, 이 일일 기준에서 제1 용량은 준치료학적인 것으로 알려져 있고, 일일 용량은 후속하여 치료학적 용량이 도달할 때까지 단계별로 증가하고, 위 통과가 완료될 때까지 활성 성분은 제제로부터 방출되지 않고, 활성 성분의 최대 순환 농도는 경구 현탁액 또는 캡슐 제제를 사용한 동일한 용량의 투여에 의해 실현되는 것보다 낮다.

[0393] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너에 의한 빈번한 치료의 부작용은 일일 기준으로 이를 필요로 하는 과체중 또는 비만 개체에게 투여되는 임의로 성장 호르몬과 조합되어 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제를 사용하여 감소되고, 이 일일 기준에서 제1 용량은 준치료학적인 것으로 알려져 있고, 일일 용량은 후속하여 치료학적 용량이 도달할 때까지 단계별로 증가하고, 위 통과가 완료될 때까지 활성 성분은 제제로부터 방출되지 않고, 활성 성분의 최대 순환 농도는 경구 현탁액 또는 캡슐 제제를 사용한 동일한 용량의 투여에 의해 실현되는 것보다 낮고, 최대 용량은 2.5mg/kg/일 미만이다.

[0394] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너에 의한 빈번한 치료의 부작용은 일일 기준으로 이를 필요로 하는 과체중 또는 비만 개체에게 투여되는 임의로 성장 호르몬과 조합되어 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제를 사용하여 감소되고, 이 일일 기준에서 제1 용량은 준치료학적인 것으로 알려져 있고, 일일 용량은 후속하여 치료학적 용량이 도달할 때까지 단계별로 증가하고, 위 통과가 완료될 때까지 활성 성분은 제제로부터 방출되지 않고, 활성 성분의 최대 순환 농도는 경구 현탁액 또는 캡슐 제제를 사용한 동일한 용량의 투여에 의해 실현되는 것보다 낮고, 최대 용량은 1.75mg/kg/일 미만이다.

[0395] 또 다른 실시형태에서, 과체중 또는 비만 개체의 치료는 임의로 성장 호르몬과 조합되어 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제의 24시간마다 1회 투여에 의해 체중 감소에 최적화되고, 상기 제제로부터의 활성 성분의 방출은 적어도 12시간 동안 거의 0차 방출을 제공하도록 변형된다.

[0396] 또 다른 실시형태에서, 과체중 또는 비만 개체의 치료는 임의로 성장 호르몬과 조합되어 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제의 24시간마다 1회 투여에 의해 체중 감소에 최적화되고, 상기 제제로부터의 활성 성분의 방출은 적어도 18시간 동안 거의 0차 방출을 제공하도록 변형된다.

[0397] 또 다른 실시형태에서, 과체중 또는 비만 개체의 치료는 임의로 성장 호르몬과 조합되어 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제의 24시간마다 1회 투여에 의해 체중 감소에 최적화되고, 상기 제제로부터의 활성 성분의 방출은 적어도 12시간 동안 약물 농도 상승을 제공하도록 변형된다.

[0398] 또 다른 실시형태에서, 과체중 또는 비만 개체의 치료는 임의로 성장 호르몬과 조합되어 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제의 24시간마다 1회 투여에 의해 체중 감소에 최적화되고, 상기 제제로부터의 활성 성분의 방출은 적어도 18시간 동안 약물 농도 상승을 제공하도록 변형된다.

[0399] 또 다른 실시형태에서, 과체중 또는 비만 개체의 치료는 임의로 성장 호르몬과 조합되어 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제의 24시간마다 1회 투여에 의해 체중 감소에 최적화되고, 상기 제제로부터의 활성 성분의 방출은 기준 인슐린 분비의 패턴을 일치시키도록 변형된다.

[0400] 또 다른 실시형태에서, K_{ATP} 채널 오프너에 의한 치료 시 부작용의 빈도는 일일 기준으로 이를 필요로 하는 비만이 잘 생기는 개체에게 투여되는 임의로 성장 호르몬과 조합되어 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제를 사용하여 감소되고, 이 일일 기준에서 제1 용량은 준치료학적인 것으로 알려져 있고, 일일 용량은 후속하여 치료학적 용량이 도달할 때까지 단계별로 증가하고, 위 통과가 완료될 때까지 활성 성분은 제제로부터 방출되지 않고, 활성 성분의 최대 순환 농도는 경구 현탁액 또는 캡슐 제제를 사용한 동일한 용량의 투여에 의해 실현되는 것보다 낮고, 최대 용량은 2.5mg/kg/일 미만이다.

[0401] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너에 의한 치료 시 부작용의 빈도는 일일 기준으로 이를 필요로 하는 비만이 잘 생기는 개체에게 투여되는 임의로 성장 호르몬과 조합되어 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제를 사용하여 감소되고, 이 일일 기준에서 제1 용량은 준치료학적인 것으로 알려져 있고, 일일 용량은 후속하여 치료학적 용량이 도달할 때까지 단계별로 증가하고, 위 통과가 완료될 때까지 활성 성분은 제제로부터 방출되지 않고, 활성 성분의 최대 순환 농도는 경구 현탁액 또는 캡슐 제제를 사용한 동일한 용량의 투여에 의해 실현되는 것보다 낮고, 최대 용량은 1.75mg/kg/일 미만이다.

[0402] 또 다른 실시형태에서, 비만이 잘 생기는 개체의 치료는 임의로 성장 호르몬과 조합되어 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제의 24시간마다 1회 투여에 의해 체중 유지에 최적화되고, 상기 제제로부터의 활성 성분의 방출은 적어도 12시간 동안 거의 0차 방출을 제공하도록 변형된다.

[0403] 또 다른 실시형태에서, 비만이 잘 생기는 개체의 치료는 임의로 성장 호르몬과 조합되어 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제의 24시간마다 1회 투여에 의해 체중 유지에 최적화되고, 상기 제제로부터의 활성 성분의 방출은 적어도 18시간 동안 거의 0차 방출을 제공하도록 변형된다.

[0404] 또 다른 실시형태에서, 비만이 잘 생기는 개체의 치료는 임의로 성장 호르몬과 조합되어 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제의 24시간마다 1회 투여에 의해 체중 유지에 최적화되고, 상기 제제로부터의 활성 성분의 방출은 적어도 12시간 동안 거의 0차 방출을 제공하도록 변형된다.

[0405] 또 다른 실시형태에서, 비만이 잘 생기는 개체의 치료는 임의로 성장 호르몬과 조합되어 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제의 24시간마다 1회 투여에 의해 체중 유지에 최적화되고, 상기 제제로부터의 활성 성분의 방출은 적어도 18시간 동안 약물 농도 상승을 제공하도록 변형된다.

[0406] 또 다른 실시형태에서, 비만이 잘 생기는 개체의 치료는 임의로 성장 호르몬과 조합되어 K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제의 24시간마다 1회 투여에 의해 체중 유지에 최적화되고, 상기 제제로부터의 활성 성분의 방출은 기준 인슐린 분비의 패턴을 일치시키도록 변형된다.

[0407] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 체중 감소를 유도하기 위해 과체중 또는 비만 개체에게 시부트라민과 동시투여된다.

[0408] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 체중 감소를 유도하기 위해 과체중 또는 비만 개체에게 오를리스타트와 동시투여된다.

[0409] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 체

중 감소를 유도하기 위해 과체중 또는 비만 개체에게 리모나반트와 동시투여된다.

[0410] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 체중 감소를 유도하기 위해 과체중 또는 비만 개체에게 식욕 억제제와 동시투여된다.

[0411] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 체중 감소를 유도하기 위해 과체중 또는 비만 개체에게 항우울제와 동시투여된다.

[0412] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 체중 감소를 유도하기 위해 과체중 또는 비만 개체에게 항간질제와 동시투여된다.

[0413] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 체중 감소를 유도하기 위해 과체중 또는 비만 개체에게 비티아지드 이뇨제와 동시투여된다.

[0414] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 체중 감소를 유도하기 위해 과체중 또는 비만 개체에게 다이아족사이드와 구별되는 기전에 의해 체중 감소를 유도하는 약물과 동시투여된다.

[0415] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 혈압을 낮추는 약물과 동시투여된다.

[0416] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 콜레스테롤을 낮추는 약물과 동시투여된다.

[0417] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 HDL 연관 콜레스테롤을 상승시키는 약물과 동시투여된다.

[0418] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 인슐린 감수성을 개선하는 약물과 동시투여된다.

[0419] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 소염제와 동시투여된다.

[0420] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너의 약제학적으로 허용 가능한 제제는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 순환 트라이글라이세라이드를 낮추는 약물과 동시투여된다.

[0421] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 투여되는 약제학적으로 허용 가능한 제제 중에 시부트라민과 동시제제화된다.

[0422] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 투여되는 약제학적으로 허용 가능한 제제 중에 오를리스타트 또는 위 리파제의 작용을 억제하는 다른 활성제와 동시제제화된다.

[0423] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 투여되는 약제학적으로 허용 가능한 제제 중에 비티아지드 이뇨제와 동시제제화된다.

[0424] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존

이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 투여되는 약제학적으로 허용 가능한 제제 중에 식욕 억제제와 동시제제화된다.

[0425] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존 이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 투여되는 약제학적으로 허용 가능한 제제 중에 카나비노이드 수용체 길항제와 동시제제화된다.

[0426] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존 이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 투여되는 약제학적으로 허용 가능한 제제 중에 항콜레스테롤혈증 활성제와 동시제제화된다.

[0427] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존 이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 투여되는 약제학적으로 허용 가능한 제제 중에 항고혈압 활성제와 동시제제화된다.

[0428] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존 이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 투여되는 약제학적으로 허용 가능한 제제 중에 인슐린 감작 활성제와 동시제제화된다.

[0429] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존 이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 투여되는 약제학적으로 허용 가능한 제제 중에 항염증성 활성제와 동시제제화된다.

[0430] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존 이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 투여되는 약제학적으로 허용 가능한 제제 중에 항우울제 활성제와 동시제제화된다.

[0431] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존 이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 투여되는 약제학적으로 허용 가능한 제제 중에 항간질제 활성제와 동시제제화된다.

[0432] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존 이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 투여되는 약제학적으로 허용 가능한 제제 중에 죽상경화반의 발생을 감소시키는 활성제와 동시제제화된다.

[0433] 또 다른 실시형태에서, 임의로 성장 호르몬과 조합된, K_{ATP} 채널 오프너는 체중 감소를 유도하고 비만 연관 공존 이환을 치료하기 위해 과체중, 비만이 잘 생기는 또는 비만 개체에게 투여되는 약제학적으로 허용 가능한 제제 중에 트라이글라이세라이드의 순환 농도를 저하시키는 활성제와 동시제제화된다.

[0434] 과체중, 비만 또는 비만이 잘 생기는 개체에서의 순환 트라이글라이세라이드의 감소는 임의로 성장 호르몬과 조합되어 유효량의 K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 제형의 투여에 의해 달성된다.

[0435] 체중을 회복시키는 것이 대안일 때 약간의 체중 감소가 발생하면 비만 개체에서 체중을 유지시키는 것이 바람직하므로, K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 제형은 체중을 유지시키기 위해 이를 필요로 하는 과체중 또는 비만이 잘 생기는 개체에게 치료학적 유효 용량의 K_{ATP} 채널 오프너를 투여하기 위해 사용될 수 있다.

[0436] 과체중 또는 비만 개체에서의 초기 체지방의 25% 초과의 소실을 유도하는 방법은 임의로 성장 호르몬과 조합된 K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 제형의 연장 투여에 의해 달성될 수 있다.

[0437] 과체중 또는 비만 개체에서의 초기 체지방의 50% 초과의 소실을 유도하는 방법은 임의로 성장 호르몬과 조합된 K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 제형의 연장 투여에 의해 달성될 수 있다.

[0438] 과체중 또는 비만 개체에서의 초기 체지방의 75% 초과의 소실을 유도하는 방법은 임의로 성장 호르몬과 조합된 K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 제형의 연장 투여에 의해 달성될 수 있다.

[0439] 과체중 또는 비만 개체에서의 바람직한 내장 지방 소실을 유도하는 방법은 임의로 성장 호르몬과 조합된 K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 제형의 연장 투여에 의해 달성될 수 있다.

[0440] 과체중 또는 비만 개체에서의 체지방의 소실 및 순환 트라이글라이세라이드의 감소를 유도하는 방법은 임의로 성장 호르몬과 조합된 K_{ATP} 채널 오프너의 고체 경구 제형의 연장 투여에 의해 달성될 수 있다.

[0441] 본 발명은 하기 비제한적인 실시예를 참조하여 이제 기재될 것이다.

[0442] 실시예

[0443] <u>실시예 1: 칼륨 ATP 채널 활성화제 함유 제제</u>

[0444] 1. *압축 정제 제제*

[0445] 약 15-30중량%의 다이아족사이드 또는 이의 유도체를 약 55-80중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 약 3-10중량/용적%의 에틸셀룰로스 및 각각 3중량% 미만의 스테아르산마그네슘(활택제로서) 및 탈크(유동화제로서)와 혼합하였다. 문헌[Reddy et al., *AAPS Pharm Sci Tech* 4(4):1-9 (2003)]에 기재된 바대로 압축 정제를 생성하도록 혼합물을 사용하였다. 마이크로입자에 대하 하기 기재된 바대로 박막에 의해 정제를 코팅할 수 있다.

[0446] 100mg의 다이아족사이드 또는 이의 유도체를 함유하는 정제는 또한 대략 400mg의 하이드록시프로필 셀룰로스 및 10mg의 에틸셀룰로스를 함유할 것이다. 50mg의 다이아족사이드 또는 이의 유도체를 함유하는 정제는 또한 대략 200mg의 하이드록시프로필 셀룰로스 및 5mg의 에틸셀룰로스를 함유할 것이다. 25mg의 다이아족사이드 또는 이의 유도체를 함유하는 정제는 또한 대략 100mg의 하이드록시프로필 셀룰로스 및 2.5mg의 에틸셀룰로스를 함유할 것이다.

[0447] 2. *다이아족사이드의 캡슐화된 코팅된 마이크로입자 제제*

[0448] 다이아족사이드 또는 이의 유도체를 널리 공지된 방법에 따라 마이크로입자로 캡슐화하였다(예를 들어, 미국 특허 제6,022,562호 참조). 단독으로 또는 하나 이상의 적합한 부형제와 조합하여 다이아족사이드 또는 유도체를 함유하는 직경 100 내지 500마이크론의 마이크로입자를 과립기의 도움으로 형성하고, 이후 적절한 크기를 가지는 별개의 마이크로입자로 체질하였다. 상업용 기계(예를 들어, Uniglatt Spray 코팅기)를 사용하여 분무 건조에 의해 박막에 의해 마이크로입자를 코팅하였다. 박막은 에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리아크릴아마이드를 포함한다. 박막에 대한 코팅 용액은 캐스터유, 다이에틸 프탈레이트, 트라이에틸 시트레이트 및 살리실산일 수 있는 가소화제를 포함할 수 있다. 코팅 용액은 스테아르산마그네슘, 나트륨 올레에이트 또는 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 라우레이트일 수 있는 활택제를 또한 포함할 수 있다. 코팅 용액은 필름 코팅된 입자의 케이크 형성을 막도록 부형제, 예컨대 탈크, 콜로이드성 실리카 또는 1.5 내지 3중량%로 첨가된 2개의 혼합물을 추가로 포함할 수 있다.

[0449] 3. *조절 방출을 위한 다이아족사이드 또는 유도체의 정제 형태의 제제*

[0450] 혼합 전에, 활성 성분 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(다우 메토셀 K4M P) 둘 다를 ASTM 80 메쉬 체를 통해 통과시켰다. 4부의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스에 대한 1부의 다이아족사이드 또는 이의 유도체로부터 혼합물을 형성하였다. 완전한 혼합 후, 과립화제로서의 에틸셀룰로스의 에탄올성 용액의 충분한 용적을 천천히 첨가하였다. 최종 제제에서의 정제당 에틸셀룰로스의 분량은 약 1/10부이다. 과립화제를 혼합하여 생긴 덩어리를 22/44 메쉬를 통해 체질하였다. 생성된 과립을 40℃에서 12시간 동안 건조시키고 이후 실온에서 12시간 동안 건조기에서 유지시켰다. 건조되면, 44 메쉬에 보유된 과립을 15% 미세물질(44 메쉬를 통과한 과립)과 혼합하였다. 탈크 및 스테아르산마그네슘을 각각 중량의 2%로 유동화제 및 활택제로서 첨가하였다. 착색제를 또한 첨가하였다. 단일 펀치 정제 압축 기계를 사용하여 정제를 압축하였다.

[0451] 4. *조절 방출을 제공하는 다이아족사이드 또는 이의 유도체의 압축 정제 형태의 제제*

[0452] 20-40중량%의 다이아족사이드 또는 이의 유도체를 30중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(다우 메토셀 K100LV P) 및 20-40중량%의 미세한 락토스와 혼합하였다. 물을 첨가하여 혼합물을 과립화하였다. 과립화된 혼합물을 습식 밀링하고 이후 110℃에서 12시간 동안 건조시켰다. 건조된 혼합물을 건식 밀링하였다. 밀링 후, 25중량%의 에틸셀룰로스 수지(다우 에토셀 10FP 또는 에토셀 100FP), 이어서 0.5중량%의 스테아르산마그네슘을 첨가하였다. 착색제를 또한 첨가하였다. 단일 펀치 정제 압축 기계를 사용하여 정제를 압축하였다(Dasbach, et al, Poster at AAPS Annual Meeting Nov 10-14 (2002)).

[0453] 5. *조절 방출을 제공하는 다이아족사이드 또는 이의 유도체의 압축 코팅 정제 형태의 제제.*

[0454] 100mg의 다이아족사이드 또는 이의 유도체를 10mg의 에틸셀룰로스(다우 에토셀 10FP)와 혼합함으로써, 또는 75mg의 다이아족사이드 또는 이의 유도체를 25mg의 락토스 및 10mg의 에틸셀룰로스(다우 에토셀 10FP)와 혼합함으로써, 또는 50mg의 다이아족사이드 또는 이의 유도체를 50mg의 락토스 및 10mg의 에틸셀룰로스(다우 에토셀 10FP)와 혼합함으로써 코어 정제를 제제화하였다. 오목한 도구를 가지는 자동화 프레스에서 코어 정제를 형성하였다. 400mg의 에틸렌 옥사이드(Union Carbide POLYOX WSR Coagulant)로 이루어진 압축 코팅을 도포하고 3000psi로 압축하였다(Dasbach, et al., Poster at AAPS Annual Meeting Oct 26-30(2003)).

[0455] 6. *삼투 조절 방출 시스템을 사용한 다이아족사이드 또는 이의 유도체의 조절 방출 제형*

[0456] 다이아족사이드 또는 이의 유도체를 삼투 조절 방출 시스템으로서 제제화하였다. 일반적으로, 2개의 성분과, 활성 약물의 방출을 추진시키는 팽창성 하이드로겔을 다이아족사이드 또는 이의 유도체에 의해 반투과성 2중 라미네이트 쉘로 조립하였다. 조립 시, 하이드로겔의 수화 시 활성제의 방출이 수월하게 하도록 쉘에서 홀을 뚫었다.

[0457] 삼투 전달 시스템으로서 채택되고 설계되고 성형된 제형을 하기한 바대로 제조하였다: 처음에, 폴리에틸렌 옥사이드, 다이아족사이드 또는 이의 유도체 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 균일한 블렌드로 함께 블렌딩함으로써 다이아족사이드 또는 이의 유도체 조성물을 제공하였다. 이후, 건조 질량의 70%의 질량인 변성 무수 에탄올의 용적을 5분에 걸쳐 연속 혼합에 의해 천천히 첨가하였다. 새로 제조된 습식 과립화물을 20 메쉬 스크린을 통해 20 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 실온에서 16시간 동안 건조시키고, 20 메쉬 스크린을 통해 다시 스크리닝하였다. 마지막으로, 스크리닝된 과립화물을 5분 동안 0.5중량%의 스테아르산마그네슘과 혼합하였다.

[0458] 하이드로겔 조성물을 하기와 같이 제조하였다: 처음에, 69중량%의 폴리에틸렌 옥사이드, 25중량%의 염화나트륨 및 1중량%의 산화제2철을 40 메쉬 스크린을 통해 별개로 스크리닝하였다. 이후, 모든 스크리닝된 성분을 5중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스과 혼합하여 균질한 블렌드를 생성하였다. 다음에, 건조 질량의 50%인 변성 무수 알코올의 용적을 5분 동안 연속 혼합에 의해 블렌드에 천천히 첨가하였다. 새로 제조된 습식 과립화물을 20 메쉬 스크린을 통해 통과시키고, 실온에서 16시간 동안 건조시키고, 20 메쉬 스크린을 통해 다시 통과시켰다. 스크리닝된 과립화물을 5분 동안 0.5중량%의 스테아르산마그네슘과 혼합하였다(미국 특허 제6,361,795호(Kuczynski 등) 참조).

[0459] 다이아족사이드 또는 이의 유도체 조성물 및 하이드로겔 조성물을 2중 라미네이트 정제로 압축하였다. 처음에, 다이아족사이드 또는 이의 유도체 조성물을 첨가하고 탬핑하고, 이후 하이드로겔 조성물을 첨가하고, 라미나를 2톤의 압력 헤드 하에 접촉하는 적층된 배열로 프레싱하였다.

[0460] 2중 라미네이트 배열을 반투과성 벽(즉, 박막)에 의해 코팅하였다. 벽 형성 조성물은 39.8% 아세틸 함량을 가지는 93%의 셀룰로스 아세테이트 및 7% 폴리에틸렌 글라이콜을 함유한다. 벽 형성 조성물을 2중 라미네이트 위 및 주위로 분무하였다.

[0461] 마지막으로, 반투과성 벽을 통해 배출 통로를 드릴링하여 다이아족사이드 또는 이의 유도체 약물 라미나를 투약량 시스템의 외부와 접촉시켰다. 50℃ 및 50% 습도에서 건조시켜 잔류 용매를 제거하였다. 다음에, 삼투 시스템을 50℃에서 건조시켜 과량의 수분을 제거하였다(미국 특허 제6,361,795호(Kuczynski 등) 참조).

[0462] 7. *다이아족사이드의 염의 제조*

[0463] 500mℓ의 Et_2O 중에 1몰의 다이아족사이드(230.7g)를 용해시킴으로써 다이아족사이드의 하이드로클로라이드 염을 제조하였다. 컨테이너의 중량이 36g만큼 증가할 때까지 건조 HCl을 용액으로 통과시켰다. HCl의 첨가 동안, 다이아족사이드의 HCl 염은 분말로서 침전하였다. 염을 여과시키고 건조 Et_2O에 의해 세척하였다.

[0464] <u>실시예 2: 생체내 비만 시험</u>

[0465] 1. *비만 동물 모델*

[0466] 본 명세서에 기재된 바대로 제조된 다이아족사이드 또는 유도체의 제제를 Surwit 등이 기재한 바대로 비만의 동물 모델에서 효율에 대해 시험할 수 있다. (Endocrinology 141:3630-3637 (2000)). 간단히 말하면, 4주령 B6 수컷 마우스를 12시간 광, 12시간 암 사이클로 온도 제어(22℃) 룸에서 우리당 5마리를 감금하였다. 높은 지방(HF) 및 낮은 지방(LF) 실험적 다이어트는 각각 지방으로부터 58% 및 11%의 칼로리를 함유한다. 마우스의 그룹에게 연구의 처음 4주 동안 HF 다이어트를 공급하고; 남은 15마리의 마우스에게 LF 다이어트를 공급하였다. LF

다이어트로 배정된 마우스를 야윈 대조군 마우스의 기준 그룹으로서 연구에 걸쳐 이 다이어트에서 유지시켰다. 4주에, 모든 HF 공급 마우스를 마우스의 2개의 그룹으로 재배정하였다. 제1 그룹은 비만 대조군으로서 연구에 걸쳐 HF 다이어트에 남아있었다. 마우스의 남은 3개의 그룹은 HF 다이어트를 공급받고, 경구 위관영양에 의해 투여된 단일 용량으로 매일 1kg당 약 150mg의 활성제로 다이아족사이드 또는 유도체의 조절 방출 제제를 투여하였다. 동물을 주마다 체중을 재고, 다이어트가 4주에 변할 때까지 음식 소비를 1주 2회 우리마다 측정하였고, 그 결과 체중 및 음식 섭취가 매일 결정되었다. 사료 효율(소모된 Cal당 늘어난 체중의 그램)을 우리 기준으로 계산하였다. 인슐린, 포도당 및 렙틴의 분석을 위한 샘플을 24일(다이어트가 변하기 전 4일)에, 32일(변한 후 4일)에, 및 이후 2주마다 수집하였다. 모든 우리에서, 샘플을 수집하기 전 8시간에 음식을 제거하였다. 포도당 산화효소 방법에 의해 포도당을 분석하였다. 이중 항체 RIA에 의해 인슐린 및 렙틴 농도를 결정하였다. 인슐린 검정은 랫트 표준품에 기초하고, 렙틴 검정은 마우스 표준품을 이용한다. 연구의 개시 시, 식후 혈장 샘플을 수집하고, 트라이글라이세라이드 및 비에스터화 지방산 농도에 대해 분석하였다. 약물 치료의 4주 후, 각각의 그룹으로부터의 10마리의 동물의 부분집합을 죽였다. 정소상체 백색 지방 조직(EWAT), 복막뒤(RP) 지방, 견갑골 사이 갈색 지방 조직(IBAT) 지방체 및 비복근을 제거하고 손질하고 중량을 쟀다. 정소상체 지방체의 중량으로부터 백분율 체지방을 예상하였다. 각각의 그룹으로부터의 5마리의 동물의 부분집합에 0.5g/kg 포도당을 ip 주사하였다. 30분 후주사에서, 혈장 샘플을 수집하고, 포도당 산화효소 방법에 의해 포도당 함량에 대해 분석하였다.

[0467] 2. *인간에서의 비만의 치료*

[0468] 비만 인간에서의 효율에 대해 본 명세서에 기재된 바대로 제조된 다이아족사이드 또는 유도체의 제제를 시험할 수 있다. Alemzadeh에 의해 기재된 바대로 연구를 수행하였다(Alemzadeh, et al., J Clin Endocr Metab 83:1911-1915 (1998)). 대상체는 체질량지수(BMI)가 30kg/㎡ 이상인 중등도 내지 병리학적 비만 성인으로 이루어졌다. 각각의 대상체는 초기 평가에서 완전한 신체 검사를 받았고, 체중은 표준 전자 저울에서 측정되고 체성분은 DEXA에 의해 측정되었다.

[0469] 연구의 개시 전에, 모든 대상체를 1주의 도입 기간 동안 저열량 다이어트에 위치시켰다. 이것은 순응하지 않을 것 같은 개체를 배제하고 치료 전에 안정한 체중을 보장하도록 설계되었다. 약물의 각각의 투약량에서 50명 이하의 환자를 시험하였다. 1일 투약량을 100, 200 및 300mg/일로 설정하였다. 1일 용량을 투여를 위해 2 용량으로 분할하였다. 용량을 각각의 투여 시간에 1개, 2개 또는 3개의 50mg의 캡슐 또는 정제로 투여하였다. 개별 환자에게 12개월 이하 동안 매일 투약하였다. 환자를 주마다 검토하고 체중을 재고 임의의 부작용 또는 동시발생 질병에 대해 질문하였다.

[0470] 각각의 환자로부터 24시간 다이어트 회상을 얻었다. 표준 컴퓨터 소프트웨어 프로그램을 사용하여 다이어트 회상을 분석하였다. 모든 환자를 저열량 다이어트에 위치시키고 규칙적인 운동에 참여하도록 권장하였다.

[0471] 연구의 개시 전에 및 완료 후, 하기 실험실 시험을 얻었다: 혈압, 공복 혈장 포도당, 인슐린, 콜레스테롤, 트라이글라이세라이드, 유리 지방산(FFA) 및 글라이코헤모글로빈 및 혈장 유래 지방산의 출현 및 산화의 속도의 측정치. 추가적으로, 일상적인 화학 프로필 및 공복 혈장 포도당을 주마다 얻어서 포도당 불내성 및/또는 전해질 이상의 증거에 의해 이 대상체를 확인하였다. 포도당 산화효소 방법에 의해 혈장에서 포도당을 분석하였다.

[0472] 이중 항체 키트를 사용하여 RIA에 의해 인슐린 농도를 결정하였다. 효소 방법에 의해 콜레스테롤 및 트라이글라이세라이드 농도를 측정하였다. 효소 비색 방법에 의해 혈장 FFA를 결정하였다. 변형 최소 모델을 이용하여 iv 내당능 시험(IVGTT)에 의해 SI를 평가하였다. 밤샘 공복 후, 포도당 볼루스(300mg/kg)를 iv 투여하고, 이후 (20분 후) 인슐린의 볼루스를 투여하였다. -30분, -15분, 0분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 8분, 10분, 19분, 22분, 25분, 30분, 40분, 50분, 70분, 100분, 140분 및 180분에 대측성 정맥으로부터 포도당 및 인슐린의 결정을 위한 혈액을 얻었다. 연구의 완료 전 및 후에 버그만(Bergman) 변형 최소 모델 컴퓨터 프로그램을 이용하여 SI 및 포도당 유효성(SG)을 계산하였다. 처음의 IVGTT의 19분에 걸쳐 포도당에 대한 급성 인슐린 반응을 결정하고, IVGTT의 8-19분으로부터 포도당 소실 속도(Kg)를 결정하였다. 연구의 완료 전 및 후에 생체전기저항에 의해 체성분을 측정하였다. 30분의 기간 동안 대상체를 바로 눕게 하면서 밤새 12시간 공복 후 간접 열량측정법에 의해 안정시 에너지 소비(REE)를 측정하였다. 연구전 및 후에 전체 질소의 측정 및 기질 사용의 결정을 위해 상응하는 24시간에 걸쳐 뇨를 수집하였다.

[0473] <u>3. *다이아족사이드 및 펜터민을 동시투여함으로써 인간에서의 비만의 치료*</u>

[0474] 체질량지수(BMI)가 30kg/㎡ 이상인 중등도 내지 병리학적 비만 성인에서 다이아족사이드 또는 이의 유도체 및

펜터민의 고체 경구 제형의 연장된 동시투여의 평가. 각각의 대상체는 초기 평가에서 완전한 신체 검사를 받았고, 체중은 표준 전자 저울에서 측정되고 체성분은 DEXA에 의해 측정되었다.

[0475] 연구의 개시 전에, 모든 대상체를 1주의 도입 기간 동안 저열량 다이어트에 위치시켰다. 이것은 순응하지 않을 것 같은 개체를 배제하고 치료 전에 안정한 체중을 보장하도록 설계되었다. 100명 이하의 환자를 시험하였다. 다이아족사이드의 1일 투약량을 200mg으로 설정하였다. 1일 용량을 투여를 위해 2 용량으로 분할하였다. 용량을 각각의 투여 시간에 100mg의 캡슐 또는 100mg의 정제로 투여하였다. 개별 환자에게 12개월 이하 동안 매일 투약하였다. 펜터민을 15mg의 단일 1일 용량으로 투여하였다. 환자를 매 2주마다 검토하고 체중을 재고 임의의 부작용 또는 동시발생 질병에 대해 질문하였다.

[0476] 모든 환자는 저열량 다이어트를 계속하였고 규칙적인 운동에 참여하도록 권장하였다. 연구의 개시 전에 및 완료 후, 상기 실시예에 기재된 실험실 시험을 얻었다.

[0477] 4. *전당뇨병 인간에서의 당뇨병의 예방*

[0478] 본 실시예는 당뇨병의 발병을 예방하기 위한 전당뇨병 개체에서의 다이아족사이드의 용도를 기재한다. 연구에 포함된 개체는 모두 2개 중 1개의 방법에 의해 측정된 바대로 당뇨병의 진행의 위험이 상승하였다. 공복 포도당 검정에서, 이들은 100 내지 125mg/dℓ의 혈장 포도당 값을 가져서, 손상된 공복 포도당을 나타내거나, 경구 내당능 시험에서, 이들은 2시간 후 포도당 부하에서 140 내지 199mg/dℓ의 혈장 포도당 값을 가져서, 이들이 손상된 내당능을 가진다는 것을 나타낸다. 기준 중 어느 하나를 만족시키는 임의의 개체에서 치료를 개시하였다. 치료된 개체는 1일 2회 100mg의 캡슐 또는 정제로서 또는 1일 1회 2개의 100mg의 캡슐 또는 정제로서 매일 200mg의 다이아족사이드를 받았다. 위약 치료된 개체는 1일 2회 1개의 위약 캡슐 또는 정제 또는 1일 1회 2개의 위약 캡슐 또는 정제를 받았다.

[0479] 매달 측정된 OGTT 또는 공복 포도당에 의해 1년 동안 치료를 계속하였다.

[0480] 5. *당뇨병 환자를 치료하기 위한 다이아족사이드 HCl 및 메트폴민 HCl 사용의 지속적인 방출 병용제제*

[0481] 750mg의 메트폴민 HCl 및 100mg의 다이아족사이드 HCl을 포함하는 압축 정제 매트릭스를 형성함으로써 다이아족사이드 HCl 및 메트폴민 HCl의 지속적인 방출 병용제제를 제조하였다. 이 활성 성분을 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(약 5%(w/w)), 하이프로멜로스(약 25%(w/w), 및 스테아르산마그네슘(2%(w/w) 미만)과 블렌딩하였다. 수화 및 약물 방출의 속도를 제어하기 위해 압축 정제를 박막으로서 에틸셀룰로스(80%(w/w)) 및 메틸 셀룰로스(20%(w/w))의 조합에 의해 추가로 코팅하였다.

[0482] 1일 1회 2개의 정제 또는 12시간마다 1개의 정제의 투여에 의해 경구 제형에 의해 II형 당뇨병 환자를 치료하였다. 2개의 치료학적 종점 중 하나가 도달할 때까지 또는 환자가 투여로부터 치료학적 이익을 얻는 한 약물에 의한 환자의 치료를 계속하였다. 치료를 중단하는 결정에 대한 기준으로 작용하는 2개의 치료학적 종점은 치료의 부재 하에 18 내지 25의 체질량지수(BMI(kg/㎡))에 도달한 환자 또는 정상 내당능의 재확립을 포함한다. (a) 경구 내당능 시험을 이용한 내당능, (b) 표준 혈당 검정을 이용한 혈당 조절, (c) 체중 증가 또는 감소, (d) 당뇨병 합병증의 진행, 및 (e) 이 활성 성분의 사용과 연관된 부작용에 대해 정기적으로 환자를 모니터링하였다.

[0483] <u>6. *올란자핀에 의해 치료된 환자에서의 체중 증가의 예방 또는 치료*</u>

[0484] 조현병에 대한 DSM III-R 기준을 만족시키는 환자에 대해 조현병에 대한 약물요법을 개시하였다. 환자에게 1일 1회 10mg의 올란자핀(Zyprexa, Lilly)을 투여하였다. 조현병에 대한 환자에 대한 보조 치료는 다이발프로엑스 나트륨으로서 250mg의 당량의 발프로산(Depakote, Abbott Labs)을 포함한다. 체중 증가, 이상지질혈증 및 손상된 내당능, 및 대사 증후군은 항정신병약의 이 조합에 의해 치료된 환자에서 높은 빈도의 부작용이다. 체중 증가, 이상지질혈증, 손상된 내당능 또는 대사 증후군은 치료학적 유효 용량의 K_{ATP} 채널 오프너의 동시투여에 의해 치료된다. 1일 1회 정제 제제로서 200mg/일의 다이아족사이드의 투여에 의해 환자를 치료하였다. 체중 증가, 이상지질혈증, 손상된 내당능 또는 대사 증후군이 보정될 때까지 또는 올란자핀에 의한 환자의 치료가 중단될 때까지 다이아족사이드 투여가 계속되었다. 총, HDL 및 LDL 콜레스테롤, 트라이글라이세라이드 및 비에스터화 지방산의 순환 농도를 측정함으로써 이상지질혈증을 검출하였다. 경구 또는 IV 내당능 시험의 사용을 통해 손상된 내당능을 검출하였다. 중심성 비만, 이상지질혈증, 손상된 내당능, 및 중요한 전염증 사이토카인의 순환 농도를 포함하는 이의 주요 위험 인자를 측정함으로써 대사 증후군을 검출하였다.

[0485] <u>실시예 3: 비만 소아 및 성인 PWS 환자에서의 임상 연구</u>

[0486] 이중 맹검, 위약 조절, 무작위 중단 연장을 가지는 단일 센터, 오픈 라벨, 단일 암 임상 연구(PC025)를 수행하였다. 환자를 약 1.5mg/kg(145mg의 최대 시작 용량)의 DCCR 용량에서 개시하고, 14일마다 약 2.4mg/kg, 3.3mg/kg 및 4.2mg/kg(507.5mg의 최대 용량)로 적정하였다. 이 DCCR 용량은 각각 1.03, 1.66, 2.28 및 2.9mg/kg의 다이아족사이드 용량과 동등하였다. 환자를 조사자의 결정으로 매 방문 시 상향적정하였다. 기준으로부터 27일 또는 55일에 걸친 안정시 에너지 소비의 증가 및/또는 과식증의 감소를 보인 임의의 환자는 반응자로 지칭되고, 이중 맹검 단계에서 무작위화되기에 적격이었다. 오픈 라벨 단계를 완료한 모두는 반응자이고, 이중 맹검 단계에서 무작위화되고 이 단계를 완료하였다. 이중 맹검, 위약 조절, 무작위화 중단 단계 동안, 반응자를 55일에 치료된 용량에서 활성제 치료의 계속 또는 추가적인 4주(29일) 동안 이 용량의 위약 등가로 1:1 비율로 무작위화하였다. 비반응자는 추가적인 29일 동안 55일에 치료된 용량에서 DCCR에 의한 오픈 라벨 치료를 계속하였다. 전체 12명의 환자가 연구에 등록하였다.

도식적 스크리닝 (28 일)*	오픈 라벨 치료 기간 (69 일)						이중 맹검, 위약 조절, 무작위화 중단 연장 (29 일)
-28 일 내지 -1 일	기준 0 일	13 일	27 일	41 일	55 일	69 일	97 일
	1.5mg /kg	2.4mg /kg	3.3mg /kg	4.2mg /kg	5.1mg /kg	반응자에 대한 55 일 용량 또는 위약 등가 및 비반응자에 대한 55 일 용량	

* 모든 스크리닝 절차를 -14 일에 완료해야 한다

[0487]

[0488] **포함 기준: 기본 요건**

[0489] · 간병인의 도움에 의해 또는 도움 없이 구두 및 서면 지시사항을 따르는 능력

[0490] · 대상체 또는 이의 법적 보호자가 서명한 피험자 동의서

[0491] · 기준 방문 전에 2주 내지 4주에 스크리닝 과정을 완료

[0492] **일반 인구 특징**

[0493] · 투약 시기를 포함하여 10세 내지 22세의 남성 및 여성 환자

[0494] · 유전적으로 확인된 프라더-윌리 증후군

[0495] · CDC BMI 차트에서 연령 특정 BMI 값의 95 백분위 초과의 BMI 또는 35% 이상의 체지방 백분율(체지방 기준은 스크리닝 방문의 12개월 내에 이루어진 측정이 있는 경우 오직 사용될 것이고, 환자는 측정 이후로 체중이 감소되지 않는다. 모든 다른 상황 하에, BMI 기준이 적용될 것이다.)

[0496] · 의학 병력, 신체 검사, 활력 징후 평가, 12-리드 심전도(ECG) 및 임상 실험실 평가에 의해 기록된 바대로, 일반적으로 건강함

[0497] **특정 실험실 시험 결과**

[0498] · 공복 포도당 ≤ 126mg/dℓ

[0499] · HbA1c ≤ 6.5%

[0500] **종점 및 통계 분석**

[0501] 2의 기간에 매 종점을 측정하였다: (1) 기준으로부터 69일까지의 변화(또는 백분율 변화)로서 오픈 라벨 치료 단계 동안; 및 (2) 69일로부터 97일까지의 변화(또는 백분율 변화)로서 이중 맹검, 위약 조절, 무작위화 중단

단계 동안.

[0502] 오픈 라벨 치료 단계 동안 측정된 종점을 쌍 지은 t-시험에 의해 분석하고, 이중 맹검, 위약 조절 치료 단계 동안 측정된 사람을 ANOVA 및 쌍 지은 t-시험으로 처리하였다.

[0503] 효율 종점은 과식증(변형 Dykens 과식증 설문에서 부모/간병인 반응을 이용하여 측정됨 - 0 내지 34의 숫자 점수로 변환됨); 체중; 체지방(DEXA에 의해 측정); 제지방체중(DEXA에 의해 측정); 안정시 에너지 소비(간접 열량측정법에 의해 측정); 호흡률(간접 열량측정법에 의해 측정); 허리둘레; BMI; 그렐린; 렙틴; 트라이글라이세라이드; 총 콜레스테롤; HDL 콜레스테롤; 비-HDL 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤을 포함한다. 행동 설문에서 추가적인 정보를 수집하였다. 표 2 및 표 3은 각각의 효율 매개변수가 측정되는 방문을 요약한 것이다.

표 2

오픈 라벨 단계 동안 효율 매개변수의 평가에 대한 시점

매개변수	스크리닝	기준	방문 3	방문 4	방문 5	방문 6	오픈 라벨 치료의 종료
과식증	+	+	+	+	+	+	+
체지방	스크리닝 시 또는 기준						+
제지방체중							+
체중	+	+	+	+	+	+	+
REE 및 RQ		+		+		+	+
허리둘레	+	+	+	+	+	+	+
그렐린, 렙틴		+					+
지질		+					+
행동 설문		+					+

[0504]

표 3

이중 맹검 치료 동안 효율 매개변수의 평가에 대한 시점

매개변수	스크리닝	기준	오픈 라벨 치료의 69 일 종료	이중 맹검 치료의 97 일 종료
과식증	+	+	+	+
체지방	스크리닝 시 또는 기준		+	
제지방체중			+	
체중	+	+	+	+
REE 및 RQ		+	+	+
허리둘레	+	+	+	+
그렐린, 렙틴		+	+	
지질		+	+	+
행동 설문		+	+	

[0505]

[0506] **연구 중의 환자**

[0507] 각각의 환자에 대한 인구학적 정보 및 관련 의학 병력이 **표 4**에 기재되어 있다. 임상 연구 PC025에 등록한 13명 중 11명의 대상체가 오픈 라벨 단계를 완료하였다. 모두 반응자로서 확인되었고, 따라서 연구의 이중 맹검 단계에서 무작위화되었다. 연구의 이중 맹검 단계에서 무작위화된 모든 대상체는 이 단계를 완료하였다.

[0508] 연구에 등록한 환자의 기준 특징이 **표 5**에 제공된다.

표 4

PC025 에 등록한 환자에 대한 인구학적 정보 및 관련 의학 병력

환자	성별	연령	PWS 하위유형	진단 시 연령	GH trt*	관련 의학 병력
BN-01	M	11.6	결실	4 주	무	흑색가시세포증, 3 세에 비만, 천식, 잠복 고환, 지방간, 수면무호흡
CP-02	M	16.5	결실	3 주	유	뇌성마비, 2 세에 비만, 2 형 당뇨병, 여성형 유방, 잠복 고환, 수면무호흡, 1 세에 천식
TJ-03	M	18.6	결실	6 주	무	과식증을 동반한 3 세에 비만, 2 세에 정신의학병, 잠복 고환, 골감소증
AC-04	F	17.0	결실	15 세	무	척추측만증, 저신장, 골감소증
MR-05	F	17.8	결실	5.7 세	무	척추측만증, 사시, 무월경
SD-06	M	16.7	결실	3 세	유	6 세에 병적인 비만, 수면무호흡, 척추측만증, 폐 고혈압, 잠복 고환, 사시
AS-08	M	11.9	결실	10 주	유	3 세에 과식증, 이상지질혈증, 안근마비, 골감소증, 척추측만증
SP-09	F	21.6	결실	6 주	무	척추측만증, 수면무호흡, 골감소증, 무월경
DD-10	M	12.5	UPD	16 주	유	골감소증
SM-11	F	15.4	결실	1 주	유	정신의학 질환, 골감소증, 척추측만증
AD-13	F	14.7	결실	4 주	무	5 세에 비만, 골감소증
JG-15	M	14.4	결실	2 주	유	5 세에 비만
NT-16	M	19.3	결실	2 주	무	척추측만증, 사시, 수면무호흡

[0509]

표 5

임상 연구 PC025 의 이중 맹검 단계에서 무작위화된 대상체의 기준 특징

대상체	체중 (kg)	키 (cm)	체지방 백분율	BMI	과식증 점수	REE	%RDA	RQ
CP-02	97.2	166	52.0	35.3	18.5	83%		0.86
AC-04	56.9	151	46.8	25.0	7	84%		0.78
MR-05	113.1	145	59.1	53.8	20.5	83%		0.87
SD-06	133.6	145	53.5	51.5	3	102%		0.84
AS-08	60.9	140	53.4	31.0	25.5	86%		1.03
SP-09	106.8	148	60.7	48.8	10.5	84%		0.72
DD-10	70.8	155	49.3	29.5	32	101%		0.97
SM-11	62.2	140	48.8	31.7	8	97%		0.81
AD-13	103.5	149	56.6	46.6	10	94%		0.85
JG-15	106.3	161	53.7	41.0	16	71%		0.79
NT-16	80.8	177	36.4	25.7	14	100%		0.78
평균	90.4	152.5	51.8	38.2	14.95	89.6%		0.85

[0510]

[0511] **투약**

[0512] 2형 당뇨병 치료 중의 1명의 대상체는 1.5mg/kg의 용량에서 오픈 라벨 치료 기간을 마쳤다. 남은 10명의 대상체 중에서, 1명은 2.4mg/kg의 용량에서 오픈 라벨 치료 기간을 마치고, 3명은 3.3mg/kg의 용량에서 마쳤다. 연구에 등록한 마지막 6명의 대상체는 4.2mg/kg의 용량에서 오픈 라벨 치료 단계를 마쳤다.

[0513] **체성분, 허리둘레 및 체중의 변화**

[0514] 기준에서 및 다시 오픈 라벨 치료의 종료 시 DEXA에 의해 체지방 및 제지방체중을 측정하였다. DEXA가 97일에 실행되지 않으므로, 이중 맹검 단계에서 무작위화된 대상체에서 이루어진 체성분 측정이 오직 기준으로부터 69일의 기간에 발생했다. 체성분 변화가 표 6에 기재되어 있다. 성장 호르몬 치료된 대상체 및 성장 호르몬 미치료 대상체에 대해 DEXA에 의한 체성분 변화를 별개로 평가하였다. 이 결과가 표 6에 기재되어 있다.

[0515] DEXA에 의한 체중을 체지방과 제지방체중의 합으로 계산하였다. 제지방체중 대 체지방의 비율을 또한 계산하였다.

표 6

기준으로부터 69일에 걸친 DEXA에 의한 체성분의 변화

이중 맹검 단계에서 무작위화된 모든 대상체			
매개변수	n	백분율 변화	p 값
체지방	11	-3.8%	0.011
제지방체중	11	5.41%	0.001
제지방체중/체지방량 비율	11	9.82%	0.002
체중	11	0.67%	0.150
성장 호르몬 치료 대상체			
매개변수	n	백분율 변화	p 값
체지방	6	-3.31%	0.056
제지방체중	6	5.50%	0.005
제지방체중/체지방량 비율	6	9.37%	0.014
체중	6	0.90%	0.189
성장 호르몬 미치료 대상체			
매개변수	n	백분율 변화	p 값
체지방	5	-4.34%	0.083
제지방체중	5	5.30%	0.055
제지방체중/체지방량 비율	5	10.36%	0.043
체중	5	0.39%	0.301

[0516]

[0517] 10주 동안 DCCR에 의한 치료는 체지방의 감소, 제지방체중의 증가 및 제지방체중 대 체지방 비율의 매우 현저한 증가를 포함하는 체성분에 대해 매우 유의미하고 임상적으로 관련된 영향을 가졌다. 이 환자가 기준에서 거의 동일한 제지방체중 및 체지방량을 가지므로, 동시의 제지방체중의 증가 및 체지방의 감소는 거의 순 체중 변화가 없게 하였다. 일반적으로, 체성분 변화는 성장 호르몬 치료된 대상체 및 성장 호르몬 미치료 대상체 둘 다에서 유사한 규모였다.

[0518] 체성분의 변화는 용량 의존적이다. 4.2mg/kg의 용량에서 오픈 라벨 치료 단계를 완료한 이 대상체는 6.3%의 체지방량의 감소, 9.2%의 제지방체중의 증가 및 16.6%의 제지방체중 대 체지방량 비율의 증가를 경험하였다.

[0519] 연구에서의 3명의 대상체는 10% 초과의 제지방체중의 증가를 나타냈다. 모든 대상체는 제지방체중/체지방량 비율의 증가를 나타냈다. 연구에서의 대상체의 절반의 초과는 10% 초과의 제지방체중/체지방량 비율의 증가를 나타냈고, 1명은 20% 초과의 증가를 나타냈다.

[0520] 도 1-4는 기준으로부터 69일에 걸친 체지방, 제지방체중 및 제지방체중/체지방량 비율의 백분율 변화를 요약한 것이다.

[0521] 매 방문 시 신체 검사 동안 체중 및 허리둘레를 측정하였다. 69일로부터 97일의 기간 동안의 암 및 기준으로부터 97일에 걸친 이중 맹검 단계에서 DCCR을 계속한 암에 의해, 이중 맹검 단계에서 무작위화된 모든 대상체에 대해 기준으로부터 68일의 변화를 평가하기 위해 이 데이터를 사용할 수 있다. 기준에서 69일을 다루는 기간의 결과가 표 7에 요약되어 있다. 69일에서 97일을 다루는 기간의 결과가 표 8에 요약되어 있다. 기준으로부터 97일에 걸친 이중 맹검 단계에서 DCCR을 계속한 대상체에 대한 결과가 표 9에 기재되어 있다.

표 7

기준으로부터 69 일에 걸친 체중 및 허리둘레의 변화

[0522]

매개변수	n	변화/백분율 변화	p 값
체중	11	0.53%	0.317
허리둘레	11	-3.5 cm	0.003

표 8

69 일로부터 97 일에 걸쳐 체중 및 허리둘레의 변화

[0523]

매개변수	암	n	변화/백분율 변화	p 값 비교 암
체중	DCCR	5	-1.7%	0.723
체중	위약	6	-1.1%	
허리둘레	DCCR	5	-2.9 cm	0.047
허리둘레	위약	5	0.25 cm	

표 9

이중 맹검 단계에서 DCCR 에 의해 치료된 사람에 대한 기준으로부터 97 일에 걸친 체중 및 허리둘레의 변화

[0524]

매개변수	n	97 일에 걸친 변화	p 값
체중	5	0.4%	0.828
허리 둘레	5	-3.7cm	0.039

[0525] 흥미롭게도, DEXA 및 표준 체중 측정에 의한 기준으로부터 69일에 걸친 체중의 변화는 거의 동일한 결과(DEXA에 의해 0.67%의 증가 및 표준 접근법에 의해 0.53%의 증가)를 생성하였다. 체중 변화의 부족과 반대로, 이중 맹검 단계에서 무작위화된 모든 대상체에서 69일에 걸친(DCCR을 계속한 대상체에 대해 97일에 걸친) 허리둘레의 통계적으로 유의미한 감소가 있었다. 69일과 97일 사이의 암 사이의 허리둘레의 변화의 비교, 이 기간 동안 위약 치료된 환자는 허리둘레의 증분 증가를 나타내지만, DCCR을 계속한 환자는 주목할만한 감소를 나타냈다. 허리둘레의 감소는 DCCR 치료된 대상체가 내장 지방을 잃는다는 설명과 일치하였다.

[0526] **과식증의 변화**

[0527] 매 방문 시 과식증 설문을 실행하였다. 69일로부터 97일의 기간 동안의 암 및 기준으로부터 97일에 걸친 이중 맹검 단계에서 DCCR을 계속한 암에 의해, 이중 맹검 단계에서 무작위화된 모든 대상체에 대해 기준으로부터 68일의 변화를 평가하기 위해 이 데이터를 사용할 수 있다. 기준에서 69일을 다루는 기간의 결과가 표 10에 요약되어 있다. 69일에서 97일을 다루는 기간의 결과가 표 11에 요약되어 있다. 기준으로부터 97일에 걸친 이중 맹검 단계에서 DCCR을 계속한 대상체에 대한 결과가 표 12에 기재되어 있다.

표 10

기준으로부터 69 일에 걸친 과식증의 변화

[0528]

매개변수	n	백분율 변화	p 값
과식증	11	-31.6%	0.003

표 11

69 일로부터 97 일에 걸친 과식증의 변화

[0529]

매개변수	암	n	변화	p 값 비교 암
과식증	DCCR	5	2.0	0.389
과식증	위약	6	0.33	

표 12

이중 맹검 단계에서 DCCR 에 의해 치료된 사람에 대한 기준으로부터 97 일에 걸친 과식증의 변화

[0530]

매개변수	n	97 일에 걸친 백분율 변화	p 값
과식증	5	-29.2%	0.006

[0531] 기준으로부터 69일에 걸친 이중 맹검 단계에서 무작위화된 모든 대상체 및 기준으로부터 97일에 걸친 이중 맹검 단계를 통해 DCCR을 계속한 대상체에서 과식증의 통계적으로 유의미한 감소가 있었다.

[0532] 치료의 97일의 종료 시 DCCR 치료된 환자는 29.2%의 과식증의 개선을 나타냈지만, 69일 동안 DCCR 치료되고, 이후 28일 동안 위약 치료된 환자는 97일에 과식증의 불과 13.9% 개선을 나타냈다. 따라서, 이중 맹검 단계의 종료 시, DCCR 치료된 환자는 이중 맹검 단계에서 위약에 무작위화된 환자보다 과식증의 2배 초과의 개선을 나타냈다. 1명의 환자는 DCCR 치료를 중단하였고, DCCR의 긴 반감기(28-32시간)를 고려하여, 순환으로부터 완전히 청소되는 데 약 7-10일이 걸렸다. 연구에서의 대상체의 부모로부터 말 그대로의 설명을 얻었고, 이것은 부모가 마지막 연구 몇 주에만 어린이의 음식 관련 행동 악화를 보았다는 것을 제시하고, 더 긴 이중 맹검 단계가 암의 추가의 분리를 발생시킨다는 것을 제시한다. 일반적으로, 음식을 거부할 때 대상체가 얼마나 불쾌해하는지, 일단 음식을 거부하면 그 외의 것에 대해 얼마나 쉽게 생각하는지에 대한 영향, 및 음식을 훔치는 것, 음식에 대해 쓰레기통을 뒤지는 것 및 음식을 협상하는 것의 빈도에 대한 영향의 규모는 과식증 점수에 대한 전체 영향과 동등하거나 이보다 더 컸다. DCCR은 대상체가 음식에 대해 얼마나 교활하거나 재빠른지 및 얼마나 자주 이들이 밤에 음식을 찾으려고 일어나는지에 더 적은 영향을 가지는 것으로 보였다.

[0533] 0점 내지 34점 스케일에서 29(-45%)로부터 5 미만(-33%)의 기준 과식증 범위를 가지는 대상체에서 과식증의 개선이 관찰되었다.

[0534] 약 25%의 대상체는 매우 낮은 수준의 과식증(0 내지 34 스케일에 2 또는 3)을 가지는 오픈 라벨 단계에 등록하였다. 이 대상체는 평균보다 더 많은 체지방을 잃을 수 있는 경향이 있다. 둘 다 여성인 2명의 이러한 대상체(1명은 성장 호르몬 치료 및 1명은 성장 호르몬 미치료)는 10주에 걸쳐 10% 초과의 초기 체지방량을 잃었다.

[0535] 도 1은 기준으로부터 69일에 걸쳐 과식증의 변화를 보여준다.

[0536] **지질의 변화**

[0537] 기준에서 및 다시 69일 및 97일에 지질 패널을 평가하였다. 69일로부터 97일의 기간 동안의 암 및 기준으로부터 97일에 걸친 이중 맹검 단계에서 DCCR을 계속한 암에 의해, 이중 맹검 단계에서 무작위화된 모든 대상체에 대해 기준으로부터 68일의 변화를 평가하기 위해 이 데이터를 사용할 수 있다. 기준에서 69일을 다루는 기간의 결과가 표 13에 요약되어 있다. 기준으로부터 97일에 걸친 이중 맹검 단계에서 DCCR을 계속한 대상체에 대한 결과가 표 14에 기재되어 있다.

표 13

기준으로부터 69 일에 걸친 지질의 변화

[0538]

매개변수	n	백분율 변화	p 값
총 콜레스테롤	8	-4.0%	0.044
트라이글리세라이드	7	-21.0%	0.084
HDL-C	8	10.8%	0.244
LDL-C	8	-7.0%	0.030
비-HDL-C	8	-6.5%	0.019

표 14

이중 맹검 단계에서 DCCR에 의해 치료된 사람에 대한 기준으로부터 97일에 걸친 지질의 변화

[0539]

매개변수	기준으로부터 97 일에 걸친 중앙치 백분율 변화
총 콜레스테롤	-11.0%
트라이글리세라이드	-41.8%
HDL-C	25.2%
LDL-C	-7.9%
비-HDL-C	-13.4%

[0540] DCCR을 포함한 이전의 연구와 일치하게, 기준으로부터 69일에 걸쳐 DCCR에 의한 이중 맹검 단계에서 무작위화된 대상체의 치료는 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 비-HDL 콜레스테롤의 감소를 포함하여 다수의 지질의 통계적인 유의미한 변화를 발생시켰다. 트라이글라이세라이드에 대한 영향이 더 큰 규모이더라도, 이것은 집단에서의 더 작은 n 및 더 높은 다양성으로 인해 유의성에 도달하지 않았다. 일반적으로, 기준에서 트라이글라이세라이드의 상당한 증가를 가지는 사람에서 더 높은 트라이글라이세라이드의 감소가 관찰되었다. 이중 맹검 치료의 종료에 걸쳐 DCCR에 의해 치료된 사람에서 유사한 패턴이 관찰되었다. 총 콜레스테롤, 트라이글라이세라이드, LDL-C 및 비-HDL-C의 감소가 DCCR에 의해 더 길게 치료된 사람에서 모두 높았다.

[0541] **렙틴 및 그렐린의 변화**

[0542] 기준에서 및 다시 69일에 렙틴 및 그렐린을 측정하였다. 렙틴 및 그렐린에 대한 기준으로부터 69일의 결과가 표 15에 제공된다.

표 15

기준으로부터 69 일에 걸친 렙틴 및 그렐린 변화

매개변수	n	백분율 변화	p 값
렙틴	6	-22.0%	0.061
그렐린	6	-15.0%	0.052

[0543]

[0544] 체지방의 소실에 대한 추가의 증거는 렙틴의 분석으로부터 생기고, 이의 결과는 DEXA 데이터 및 허리둘레에 대한 데이터와 일치하였다. 통계 유의성에 상당히 도달하지 않았지만, 렙틴은 기준으로부터 20% 초과 낮았다.

[0545] 그렐린은 PWS에서의 과식증에 실질적으로 기여하거나 기여하지 않을 수 있지만, 그렐린의 감소가 PWS 환자에서 유리하다.

[0546] **행동 변화**

[0547] 기준에서 및 다시 69일에서 23개의 PWS 연관 행동의 존재 또는 부재를 기록하기 위해 PWS 자연 병력 연구로부터 채택된 설문을 이용하였다. 이 행동은 일반적으로 4개의 카테고리에 해당한다:

[0548] (1) 공격적, 위협적 및 파괴적 행동;

[0549] (2) 지해 행동;

[0550] (3) 강박적 행동; 및

[0551] (4) 다른 행동.

[0552] 기준 및 다시 69일에 설문을 실행한다. 공격적, 위협적, 파괴적 행동 및 for 모든 다른 행동에 대한 중단 비율은 표 16에 기재되어 있다.

표 16

임상 연구 PC025 에서 다양한 행동 종류에 대한 중단 비율

행동	중단 비율	p 값
공격적, 위협적, 파괴적	-62.5%	0.01
모든 다른 PWS 연관 행동	-29.8%	

[0553]

[0554] 공격적, 위협적 및 파괴적 행동에 대한 영향은 과식증에 대한 영향과는 독립적이다.

[0555] **안정시 에너지 소비 및 호흡률의 변화**

[0556] 안정시 에너지 소비 및 호흡률에 대한 측정은 방문마다 꽤 다양했다. 다양성에도 불구하고, 안정시 에너지 소비 및 호흡률은 기준으로부터 69일에 걸쳐 변하지 않는 것으로 나타났다.

[0557] **인슐린 감수성의 변화**

[0558] 다른 임상 연구에서 DCCR에 의한 치료는 인슐린 저항성의 항상성 모델 평가(HOMA-IR)에서의 변화에 의해 측정된 바대로 인슐린 저항성의 개선과 연관되었다. 인슐린 감수성의 개선은 다이아족사이드에 대한 문헌에 훌륭히 보고되었다. 이 연구의 이중 맹검 단계에 등록한 대상체는 기준에서 꽤 인슐린 민감하였고, 이것은 이 연령 범위의 PWS 환자에 통상적이다. 이전의 DCCR 임상 연구 및 역사적 다이아족사이드 문헌과 일치하게, 10주에 대한 DCCR에 의한 치료는 기준에서 2.61±1.85로부터 69일에 1.46±1.36으로의 HOMA-IR의 개선을 발생시켰다. 차이는 통계 유의성(p=0.095)에 도달하지 않았다.

[0559] 실시예 4: 스미스-마제니스 증후군 환자에 의한 임상 연구

[0560] 제1 예에서, 스미스-마제니스 증후군 환자를 다이아족사이드의 경구 현탁액에 의해 치료하였다. 초기 용량은 분할 용량으로 투여된 대략 1mg/kg이다. 환자를 1 내지 2주의 기간 동안 1mg/kg에 의해 안정하게 치료한 후, 용량을 약 1.5mg/kg으로 적정하였다. 환자를 1 내지 2주의 기간 동안 1.5mg/kg에 의해 안정하게 치료한 후, 용량을 약 2.0mg/kg으로 적정하였다. 각각의 적정 단계에서의 약 0.5mg/kg의 용량의 증가의 이 과정 및 1 내지 2주의 각각의 단계에서의 치료의 기간은 환자가 치료에 대한 적절한 반응을 나타낼 때까지, 또는 5mg/kg의 최대 용량이 도달할 때까지 계속되었다. 치료에 대한 가능한 반응은 체지방 소실, 근긴장저하증의 감소, 제지방체중 대 체지방량 비율의 증가, 과식증의 감소, 허리둘레의 감소, 체중 감소, 성질 폭발 및 공격적 행동의 감소, 및 심혈관 위험 인자의 개선을 포함할 수 있다. 약물에 의한 치료는 만성이고 평생 계속될 것이다.

[0561] 제2 예에서, 스미스-마제니스 증후군 환자를 다이아족사이드 콜린의 조절 방출 정제 제제에 의해 치료하였다. 초기 용량은 1일 1회 투여된 대략 1.5mg/kg이다. 환자를 1 내지 2주의 기간 동안 1.5mg/kg에 의해 안정하게 치료한 후, 용량을 약 2.1mg/kg으로 적정하였다. 환자를 1 내지 2주의 기간 동안 2.1mg/kg에 의해 안정하게 치료한 후, 용량을 약 2.7mg/kg으로 적정하였다. 각각의 적정 단계에서의 약 0.6mg/kg의 용량의 증가의 이 과정 및 1 내지 2주의 각각의 단계에서의 치료의 기간은 환자가 치료에 대한 적절한 반응을 나타낼 때까지, 또는 5mg/kg의 최대 용량이 도달할 때까지 계속되었다. 치료에 대한 가능한 반응은 체지방 소실, 근긴장저하증의 감소, 제지방체중 대 체지방량 비율의 증가, 과식증의 감소, 허리둘레의 감소, 체중 감소, 성질 폭발 및 공격적 행동의 감소, 및 심혈관 위험 인자의 개선을 포함할 수 있다. 약물에 의한 치료는 만성이고 평생 계속될 것이다.

[0562] 제3 예에서, 스미스-마제니스 증후군 환자를 다이아족사이드 콜린의 조절 방출 정제 제제에 의해 치료하였다. 초기 용량은 1일 1회 투여된 대략 1.5mg/kg이다. 환자를 1 내지 2주의 기간 동안 1.5mg/kg에 의해 안정하게 치료한 후, 용량을 약 2.2mg/kg으로 적정하였다. 환자를 1 내지 2주의 기간 동안 2.2mg/kg에 의해 안정하게 치료한 후, 용량을 약 2.9mg/kg으로 적정하였다. 각각의 적정 단계에서의 약 0.7mg/kg의 용량의 증가의 이 과정 및 1 내지 2주의 각각의 단계에서의 치료의 기간은 환자가 치료에 대한 적절한 반응을 나타낼 때까지, 또는 5mg/kg의 최대 용량이 도달할 때까지 계속되었다. 동시에, 환자를 벨로라닙에 의해 또한 치료할 수 있다. 치료에 대한 가능한 반응은 체지방 소실, 근긴장저하증의 감소, 제지방체중 대 체지방량 비율의 증가, 과식증의 감소, 허리둘레의 감소, 체중 감소, 성질 폭발 및 공격적 행동의 감소, 및 심혈관 위험 인자의 개선을 포함할 수 있다. 약물에 의한 치료는 만성이고 평생 계속될 것이다.

[0563] 제4 예에서, 스미스-마제니스 증후군 환자를 다이아족사이드 콜린의 조절 방출 정제 제제에 의해 치료하였다. 초기 용량은 1일 1회 투여된 대략 1.5mg/kg이다. 환자를 1 내지 2주의 기간 동안 1.5mg/kg에 의해 안정하게 치료한 후, 용량을 약 2.3mg/kg으로 적정하였다. 환자를 1 내지 2주의 기간 동안 2.3mg/kg에 의해 안정하게 치료한 후, 용량을 약 3.0mg/kg으로 적정하였다. 각각의 적정 단계에서의 약 0.8mg/kg의 용량의 증가의 이 과정 및 1 내지 2주의 각각의 단계에서의 치료의 기간은 환자가 치료에 대한 적절한 반응을 나타낼 때까지, 또는 5mg/kg의 최대 용량이 도달할 때까지 계속되었다. 동시에, 환자를 비아실레이트화 그렐린 유사체에 의해 또한 치료할 수 있다. 치료에 대한 가능한 반응은 체지방 소실, 근긴장저하증의 감소, 제지방체중 대 체지방량 비율의 증가, 과식증의 감소, 허리둘레의 감소, 체중 감소, 성질 폭발 및 공격적 행동의 감소, 및 심혈관 위험 인자의 개선을 포함할 수 있다. 약물에 의한 치료는 만성이고 평생 계속될 것이다.

[0564] 제5 예에서, 스미스-마제니스 증후군 환자를 다이아족사이드 콜린의 조절 방출 정제 제제에 의해 치료하였다. 초기 용량은 1일 1회 투여된 대략 1.5mg/kg이다. 환자를 1 내지 2주의 기간 동안 1.5mg/kg에 의해 안정하게 치료한 후, 용량을 약 2.4mg/kg으로 적정하였다. 환자를 1 내지 2주의 기간 동안 2.4mg/kg에 의해 안정하게 치료한 후, 용량을 약 3.3mg/kg으로 적정하였다. 각각의 적정 단계에서의 약 0.9mg/kg의 용량의 증가의 이 과정 및 1 내지 2주의 각각의 단계에서의 치료의 기간은 환자가 치료에 대한 적절한 반응을 나타낼 때까지, 또는 5mg/kg의 최대 용량이 도달할 때까지 계속되었다. 동시에, 환자를 MC4 작용제에 의해 또한 치료할 수 있다. 치료에 대한 가능한 반응은 체지방 소실, 근긴장저하증의 감소, 제지방체중 대 체지방량 비율의 증가, 과식증의 감소, 허리둘레의 감소, 체중 감소, 성질 폭발 및 공격적 행동의 감소, 및 심혈관 위험 인자의 개선을 포함할 수 있다. 약물에 의한 치료는 만성이고 평생 계속될 것이다.

[0565] 제6 예에서, 스미스-마제니스 증후군 환자를 다이아족사이드 콜린의 조절 방출 정제 제제에 의해 치료하였다. 초기 용량은 1일 1회 투여된 대략 1.5mg/kg이다. 환자를 1 내지 2주의 기간 동안 1.5mg/kg에 의해 안정하게 치료한 후, 용량을 약 2.5mg/kg으로 적정하였다. 환자를 1 내지 2주의 기간 동안 2.5mg/kg에 의해 안정하게 치료한 후, 용량을 약 3.5mg/kg으로 적정하였다. 각각의 적정 단계에서의 약 1.0mg/kg의 용량의 증가의 이 과정 및

1 내지 2주의 각각의 단계에서의 치료의 기간은 환자가 치료에 대한 적절한 반응을 나타낼 때까지, 또는 5mg/kg의 최대 용량이 도달할 때까지 계속되었다. 동시에, 환자를 MC4 작용제에 의해 또한 치료할 수 있다. 치료에 대한 가능한 반응은 체지방 소실, 근긴장저하증의 감소, 제지방체중 대 체지방량 비율의 증가, 과식증의 감소, 허리둘레의 감소, 체중 감소, 성질 폭발 및 공격적 행동의 감소, 및 심혈관 위험 인자의 개선을 포함할 수 있다. 약물에 의한 치료는 만성이고 평생 계속될 것이다.

[0566] 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 다른 참조문헌은 본 발명이 속하는 분야의 당업자의 기술의 수준을 나타내고, 각각의 참조문헌이 개별적으로 그 전문이 참고문헌으로 포함된 것과 동일한 정도로, 임의의 표 및 도면을 포함하여, 그 전문이 참고문헌으로 포함된다.

[0567] 당해 분야의 당업자는 본 발명이 언급된 목적 및 이익, 및 이들에 고유한 것을 얻도록 매우 적응된다는 것을 용이하게 이해할 것이다. 바람직한 실시형태를 현재 대표하는 것으로서 본 명세서에 기재된 방법, 변형 및 조성물은 예시적이고 범위에 대한 제한으로 의도되지 않는다. 본 발명의 정신 내에 포함된, 이것의 변화 및 다른 용도는 당해 분야의 당업자에게 발생할 것이고, 청구항의 범위에 의해 한정된다.

[0568] 본 명세서에 제공된 정의는, 달리 표시되지 않은 한, 당해 분야의 당업자에 의해 흔히 이해되는 의미로부터 제한인 것으로 의도되지 않는다.

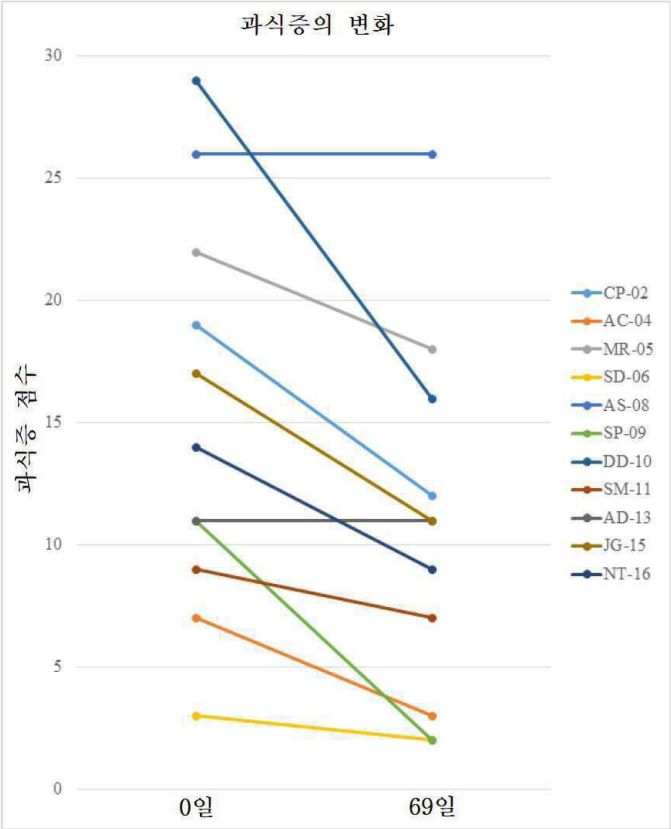
[0569] 본 명세서에 예시적으로 기재된 발명은 본 명세서에 구체적으로 개시되지 않은 임의의 구성요소 또는 구성요소들, 제한 또는 제한들의 부재 하에 적합하게 실행될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 용어 "포함하는", "함유하는", "가지는" 등은 발전적으로 제한 없이 읽혀져야 한다. 추가적으로, 본 명세서에 사용된 용어 및 표현은 제한이 아니라 설명의 면으로 사용되고, 이러한 용어 및 표현의 사용에서 도시되고 기재된 특징의 임의의 균등물 또는 이의 일부를 배제하는 것의 의도가 없지만, 다양한 변형이 청구된 본 발명의 범위 내에 가능하다는 것이 인식된다. 따라서, 본 발명이 바람직한 실시형태에 의해 구체적으로 개시되어 있고, 당해 분야의 당업자가 본 명세서에 개시된 여기서 구현된 본 발명의 임의의 특징, 변형 및 변경에 의지할 수 있지만, 이러한 변형 및 변경은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 생각되는 것으로 이해되어야 한다.

[0570] 본 발명은 본 명세서에 광범위하게 및 총칭적으로 기재되어 있다. 포괄적 개시내용 내에 해당하는 더 좁은 종 및 아속 그룹화의 각각은 또한 본 발명의 일부를 형성한다. 이것은 삭제된 자료가 본 명세서에 구체적으로 인용되는지 아닌지와 무관하게 속으로부터 임의의 대상을 제거하는 단서 또는 부정적 한정으로 본 발명의 포괄적 설명을 포함한다.

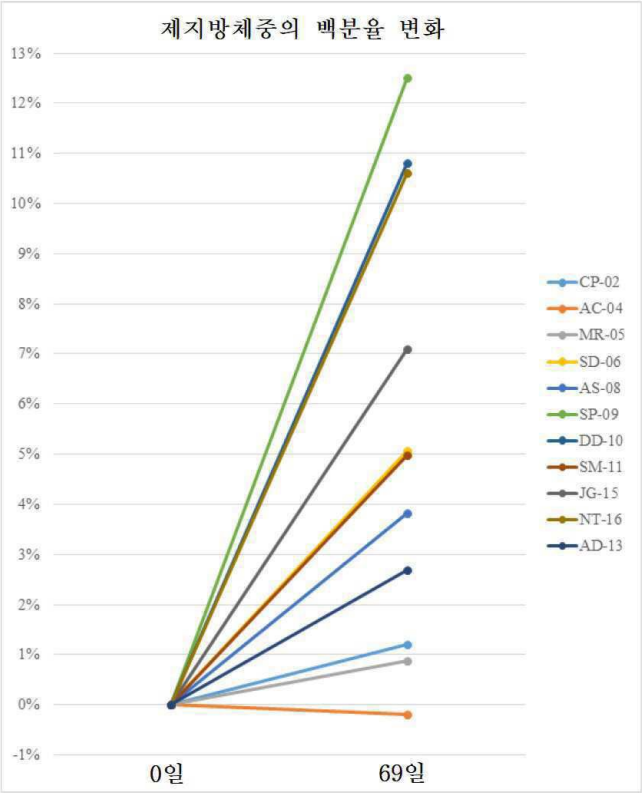
[0571] 다른 실시형태는 하기 청구항 내에 있다. 또한, 본 발명의 특징 또는 양태가 마쿠쉬 그룹의 면에서 기재된 경우, 당해 분야의 당업자는 본 발명이 마쿠쉬 그룹의 임의의 개별적인 구성원 또는 하위군의 면에서 이에 의해 또한 기재된다는 것을 인식할 것이다.

도면

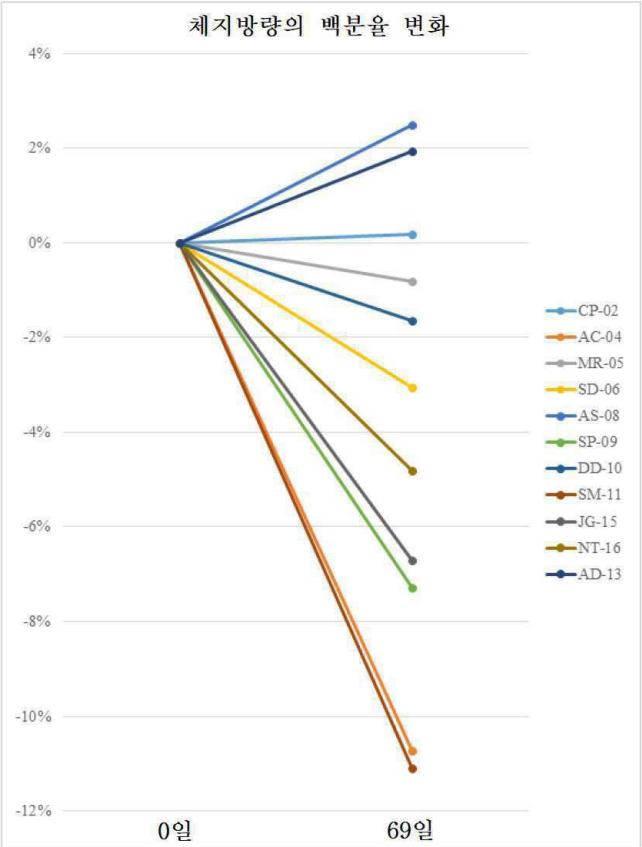
도면1


과식증의 변화
30
25
20
15
10
5
0
과식증 점수
0일
69일
CP-02
AC-04
MR-05
SD-06
AS-08
SP-09
DD-10
SM-11
AD-13
JG-15
NT-16

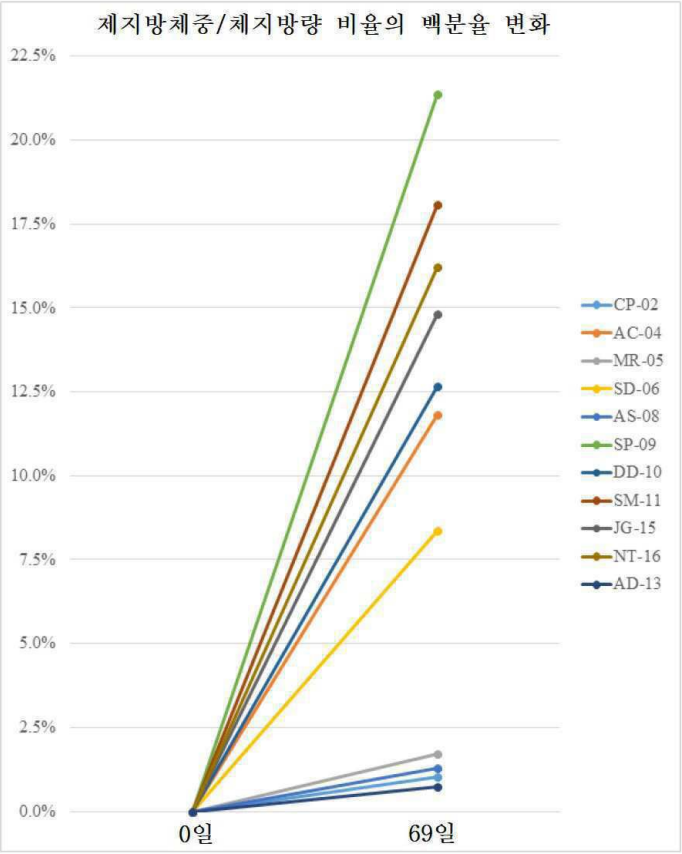
도면2


제지방체중의 백분율 변화
13%
12%
11%
10%
9%
8%
7%
6%
5%
4%
3%
2%
1%
0%
-1%
0일
69일
CP-02
AC-04
MR-05
SD-06
AS-08
SP-09
DD-10
SM-11
JG-15
NT-16
AD-13

도면3


체지방량의 백분율 변화
4%
2%
0%
-2%
-4%
-6%
-8%
-10%
-12%
0일
69일
CP-02
AC-04
MR-05
SD-06
AS-08
SP-09
DD-10
SM-11
JG-15
NT-16
AD-13

도면4


제지방체중/체지방량 비율의 백분율 변화
22.5%
20.0%
17.5%
15.0%
12.5%
10.0%
7.5%
5.0%
2.5%
0.0%
0일
69일
CP-02
AC-04
MR-05
SD-06
AS-08
SP-09
DD-10
SM-11
JG-15
NT-16
AD-13