

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 029543

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2018.04.30

(21) Номер заявки

201491532

(22) Дата подачи заявки

2013.02.14

(51) Int. Cl. A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ УМЕНЬШЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕЗОФЕНСИНА

(31) РА 2012 70076; 61/599,623

(32) 2012.02.16

(33) DK; US

(43) 2015.01.30

(86) РСТ/ЕР2013/052941

(87) WO 2013/120935 2013.08.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
САНИОНА А/С (DK)

(72) Изобретатель:

Хансен Хенрик Бъерк, Груннет  
Мортен, Бентсен Бо Йорт, Хювелед  
Нильсен Ларс, Лассен Йерген Буус,  
Суннгрен Клаус (DK)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2009080693

ASTRUP A. ET AL.: "Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial", THE LANCET, LANCET LIMITED, LONDON, GB, vol. 372, no. 9653, 29 November 2008 (2008-11-29), pages 1906-1913, XP025710771, ISSN: 0140-6736, DOI:10.1016/50140-6736(08)61525-1 [retrieved on 2008-11-27] abstract table 3

ASTRUP ARNE ET AL.: "Weight loss produced by tesofensine in patients with Parkinson's or Alzheimer's disease", OBESITY, NATURE PUBLISHING GROUP, US, vol. 16, no. 6, 1 June 2008 (2008-06-01), pages 1363-1369, XP009113542, ISSN: 1930-7381, DOI: 10.1038/0BY.2008.56 [retrieved on 2008-03-20] abstract table 4

WO-A1-9216197

WO-A2-2011100659

(57) Изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективную комбинацию тезофенсина и метопролола, для предотвращения сердечно-сосудистых побочных эффектов тезофенсина, оставляя при этом незатронутой устойчивую ингибиторную эффективность тезофенсина на потребление пищи и потерю веса тела.

B1

029543

029543 B1

### Область техники

Настоящее изобретение относится к применению фармацевтических композиций, содержащих терапевтически эффективную комбинацию тезофенсина и метопролола, для предотвращения сердечно-сосудистых побочных эффектов тезофенсина, оставляя при этом незатронутой устойчивую ингибиторную эффективность тезофенсина на введение пищи и потерю веса тела.

### Предшествующий уровень техники

В течение последних десятилетий заболеваемость ожирением возросла практически во всех этнических, расовых и социально-экономических слоях населения, включая оба пола и все возрастные группы. С ожирением сопряжено значительное повышение риска развития сахарного диабета 2-го типа, ишемической болезни сердца, гипертонии и многих других серьезных заболеваний и общей смертности, вызываемой всеми данными причинами. Поэтому задача снижения веса имеет решающее значение для страдающих ожирением пациентов. Таким образом, существует стимул для создания новых и альтернативных методов лечения для контроля ожирения.

Тезофенсин, т.е. (1R,2R,3S,5S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(этоксиметил)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]-октан], впервые описанный в патентном документе WO 97/30997, представляет собой тройной моноаминный ингибитор обратного поглощения, находящийся на стадии разработки, для лечения ожирения.

В патентном документе WO 2005/070427 описывается использование некоторых моноаминных ингибиторов обратного поглощения нейромедиаторов для достижения устойчивого снижения веса тела. В патентном документе WO 2009/065845 описывается использование некоторых моноаминных ингибиторов обратного поглощения нейромедиаторов для лечения расстройств, связанных с перееданием. В патентном документе WO 2009/080691 описывается использование некоторых моноаминных ингибиторов обратного поглощения нейромедиаторов в сочетании с дополнительными агентами против ожирения для лечения ожирения.

Тезофенсин эффективным образом вызывает потерю веса у отдельных лиц, страдающих ожирением, примерно вдвое большую, чем наблюдаемая в случае препаратов против ожирения, представленных на рынке в настоящее время. Результаты клинических исследований с применением тезофенсина также продемонстрировали, что соединение обладает довольно хорошим профилем безопасности и хорошо переносится организмом. Тем не менее, хотя никаких клинически значимых побочных действий на сердечно-сосудистую систему или изменений как кровяного давления, так и частоты сердечных сокращений выявлено не было, некоторое действие на сердечно-сосудистую систему было отмечено небольшим увеличением частоты сердечных сокращений и склонностью к повышению кровяного давления. Хотя подобные небольшие эффекты не несут непосредственного риска для пациента, были подняты некоторые вопросы медицинского и нормативного толка на основе экспериментальных исследований, свидетельствующих, что даже небольшие изменения параметров сердечно-сосудистой системы могут в долгосрочной перспективе иметь последствия на оценку пользы/риска для пациентов.

Данные доклинических и клинических испытаний свидетельствуют о том, что подавление аппетита является важным механизмом, с помощью которого тезофенсин оказывает свое надежное действие по снижению веса. Примечательно, что сильный гипофагический ответ (т.е. меньший аппетит, сокращение питания) на лечение тезофенсином демонстрируется как связанный с центральной стимуляцией норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии. Тем не менее, симпатомиметический механизм действия тезофенсина может также быть связан с повышенной частотой сердечных сокращений и артериальным давлением, наблюдаемыми в клинических условиях.

В патентном документе WO 2009/080693 описываются фармацевтические композиции, состоящие из определенных моноаминных ингибиторов повторного поглощения нейромедиаторов в сочетании с определенными бета-блокаторами, и в патентном документе WO 2011/100659 описывается способ нейтрализации повышения артериального давления, вызываемого действием лекарственных средств, или повышения сердцебиения путем введения антигипертензивных препаратов.

Поскольку подобные комбинированные препараты представляются заманчивыми, сочетания тезофенсина с антигипертензивными препаратами, представляющими различные механизмы действия, были исследованы. На основании данных экспериментов было обнаружено, что некоторые гипотензивные средства в действительности мешают проявлению эффекта тезофенсина, направленного против ожирения, и, таким образом, не подходят для подобной комплексной терапии. Более того, прочие антигипертензивные средства в действительности не в состоянии обратить увеличение систолического кровяного давления и частоту сердечных сокращений, вызываемых действием тезофенсина.

Метопролол, т.е. 1-(изопропиламино)-3[4-(2-метоксиэтил)фенокс]пропан-2-ол, выпускаемый под различными торговыми названиями, является р<sub>i</sub>-селективным (адренергическим) рецепторным блокатором, обычно используемым при лечении различных расстройств сердечно-сосудистой системы, и в частности гипертонии.

### Сущность изобретения

На настоящий момент неожиданным образом обнаружено, что применение метопролола в определенной комплексной терапии с тезофенсином для лечения ожирения демонстрирует многообещающие результаты в плане профилактики сердечно-сосудистых побочных эффектов тезофенсина, оставляя при

этом незатронутой устойчивую ингибиторную эффективность тезофенсина на введение пищи и потерю веса тела.

Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, профилактики или уменьшения сердечно-сосудистых побочных эффектов тезофенсина в живом организме животного, включая человека, при этом метод включает стадию введения в такой живой животный организм, нуждающийся в этом, терапевтически эффективного количества тезофенсина или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с метопрололом или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению комбинации тезофенсина или его фармацевтически приемлемой соли и метопролола или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения, профилактики или уменьшения сердечно-сосудистых побочных эффектов тезофенсина у млекопитающих, включая человека.

В еще одном аспекте изобретение относится к применению набора составляющих компонентов, содержащего по меньшей мере две отдельные стандартные лекарственные формы (А) и (В), где форма (А) содержит тезофенсин или его фармацевтически приемлемую соль, и форма (В) содержит метопролол или его фармацевтически приемлемую соль, и дополнительно (С) инструкции по одновременному, последовательному или раздельному введению тезофенсина (А) и метопролола (В) пациенту, нуждающемуся в них.

Прочие цели настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники из последующего подробного описания и примеров.

#### **Подробное описание изобретения**

Тезофенсин является тройным моноаминным ингибитором повторного поглощения центрального действия (MRI) с внутренним ингибиторным действием по отношению к норадреналину, серотонину и обладает функцией переноса дофамина. Когда делают поправку на плацебо и влияние рациона, длительное лечение тезофенсина приводит к потере веса примерно на 10% у пациентов, страдающих ожирением, что в два раза больше того, что достигается за счет препаратов против ожирения, представленных в настоящее время на рынке.

Действие тезофенсина против ожирения, вероятнее всего, объясняется дозозависимой гипофагией, вызываемой за счет стимуляции сытости, при предположении, что тезофенсин действует в качестве препарата для подавления аппетита, с выработкой отрицательного энергетического баланса. Кроме того, продемонстрировано, что тезофенсин также способствует увеличениюочной нормы расхода энергии у обследуемых индивидов. Данные результаты были недавно подтверждены и расширены в до клинических условиях, демонстрируя, что тезофенсин индуцирует надежную и устойчивую потерю веса при тестировании алиментарного ожирения (DIO) на крысах, долгосрочное снижение веса тела которых вызывается подавлением аппетита с постепенным увеличением расхода энергии. Примечательно, что гипофагический эффект тезофенсина в крысах с DIO критически зависит от стимулируемой  $\alpha_1$ -адренорецепторной активности и в меньшей степени от дофаминовой D<sub>1</sub>-рецепторной функции, что указывает на усиление центральной норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии, что составляет суть важных механизмов, лежащих в основе надежного действия тезофенсина по подавлению аппетита.

В целом, непрерывное лечение тезофенсином связано с проявлением незначительных побочных эффектов и с минимальным воздействием на сердечно-сосудистую систему, что свидетельствует о том, что тезофенсин может являться хорошо переносимым средством для долгосрочного лечения ожирения. Тем не менее, в этой связи дозозависящее повышение частоты сердечных сокращений и значительное повышение кровяного давления при испытании наибольших дозировок были зарегистрированы у страдающих ожирением больных. Поэтому авторы строят предположения относительно того, могут ли симпатомиметические эффекты тезофенсина также быть связаны с описываемыми воздействиями на сердечно-сосудистую систему.

Для решения данной гипотезы авторы одновременно проводили мониторинг воздействия на потребление пищи и регулирование веса тела в сочетании с параметрами сердечно-сосудистой системы в крысах с подключенными телеметрическими датчиками (т.е. крысы со спонтанной гипертензией) после введения животным тезофенсина в качестве самостоятельного компонента, или в лекарственных сочетаниях тезофенсина с антигипертензивными агентами, представляющими различные механизмы действия, т.е. метопролол (т.е.  $\beta_1$ -адреноблокирующее средство) и телмисартан (т.е. блокатор рецепторов ангиотензина типа AT1).

К настоящему моменту неожиданным образом обнаружено, что использование метопролола в определенной комплексной терапии в сочетании с тезофенсином для лечения ожирения или расстройств, связанных с ожирением, демонстрирует многообещающие результаты в плане профилактики воздействий тезофенсина на сердечно-сосудистую систему, оставляя при этом незатронутой устойчивую ингибиторную эффективность тезофенсина на введение пищи и потерю веса тела.

Ожирение и расстройства, связанные с ожирением.

Ожирение представляет собой заболевание, отличающееся тем, что избыток жира накапливается до

такой степени, в которой это может оказывать негативное влияние на здоровье, приводя к сокращению продолжительности жизни и/или к увеличению проблем со здоровьем. Индекс массы тела (ИМТ) - показатель, в котором сопоставляется вес и рост, позволяет определить людей как обладающих избыточной массой тела (предожирение), в случае если величина их ИМТ составляет 25-30 кг/м<sup>2</sup>, и как страдающих ожирением, в случае когда он больше чем 30 кг/м<sup>2</sup>.

В предпочтительном варианте осуществления комплексная терапия в соответствии с изобретением предполагается как удовлетворяющая требованиям для лечения субъектов, страдающих предожирением, т.е. характеризующихся величиной ИМТ в интервале 25-30 кг/м<sup>2</sup>.

В другом предпочтительном варианте осуществления комплексная терапия в соответствии с изобретением предполагается как удовлетворяющая требованиям для лечения субъектов, страдающих ожирением, т.е. характеризующихся величиной ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>.

В контексте данного изобретения расстройством, связанным с ожирением, является расстройство или нарушение, выбираемое из группы, состоящей из расстройств, связанных с перееданием, нейрогенной булимии, булимии, компульсивного переедания, нарушенной регуляции аппетита, метаболического синдрома, диабета 2 типа, дислипидемии, атеросклероза и медикаментозного ожирения, например, наступающего после терапии с использованием антидепрессивных или антипсихотических препаратов.

#### Фармацевтически приемлемые соли.

Активные соединения для использования в соответствии с данным изобретением могут быть представлены в любой форме, удовлетворяющей требованиям для предполагаемого применения. Удовлетворяющие требованиям формы включают фармацевтически (т.е. физиологически) приемлемые соли и предлекарственную или пролекарственную форму соединений согласно изобретению.

Примеры фармацевтически приемлемых аддитивных солей включают, без ограничения, нетоксичные неорганические и органические соли, получаемые добавлением кислоты, такие как гидрохлорид, гидробромид, нитрат, перхлорат, фосфат, сульфат, формиат, ацетат, аконат, аскорбат, бензолсульфонат, бензоат, циннат, цитрат, эмбонат, энантат, фумарат, глутамат, гликолат, лактат, малеат, малонат, манделат, метансульфонат, нафталин-2-сульфонат, фталат, салицилат, сорбат, стеарат, сукцинат, тартрат, толуол-п-сульфонат и тому подобное. Подобные соли могут быть получены способами, хорошо известными и описанными в данной области.

Примеры фармацевтически приемлемых катионных солей химического соединения согласно настоящему изобретению включают, без ограничения, соли натрия, калия, кальция, магния, цинка, алюминия, лития, холина, лизиния и соль аммония и т.п. из ряда химических соединений согласно настоящему изобретению, содержащих анионную группу. Подобные катионные соли могут быть получены способами, хорошо известными и описанными в данной области.

В контексте настоящего изобретения "ониевые соли" N-содержащих соединений также рассматриваются как фармацевтически приемлемые соли. Предпочтительные "ониевые соли" включают алкилониевые соли, циклоалкилониевые соли и циклоалкилалкилониевые соли.

Примеры предлекарственной или пролекарственной форм химического соединения для использования в соответствии с настоящим изобретением включают примеры удовлетворяющих требованиям пролекарственных форм субстанции для использования в соответствии с изобретением, включают соединения, модифицированные по одной или нескольким реакционноспособным или способных к образованию производных групп исходного соединения. Особый интерес представляют соединения, модифицированные по карбоксильной группе, гидроксильной группе или аминогруппе. Примерами удовлетворяющих требованиям производных являются сложные эфиры или амиды.

Химические соединения для использования в соответствии с изобретением могут быть представлены в растворимой или нерастворимой формах в сочетании с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как вода, этанол и тому подобное. Растворимые формы могут также включать гидратированные формы, такие как моногидрат, дигидрат, полугидрат, тригидрат, тетрагидрат и тому подобное. В общем и целом, растворимые формы считаются эквивалентными нерастворимым формам для целей настоящего изобретения.

В то время как соединения для использования в соответствии с изобретением могут приниматься в виде неочищенного соединения является предпочтительным вводить активные ингредиенты при необходимости в виде физиологически приемлемых солей, в виде фармацевтической композиции в сочетании с одним или несколькими адьювантами, эксципиентами, носителями, буферными соединениями, разбавителями и/или прочими стандартными фармацевтическими вспомогательными веществами.

Дозировка соединения формулы I определяется как АФИ (Активный Фармацевтический Ингредиент), т.е. в расчете на свободное основание. Фактическая дозировка каждого из активных ингредиентов зависит от природы и тяжести заболевания, которое подвергают лечению, конкретного способа введения, формы введения, определяется по усмотрению лечащего врача и может быть изменена путем титрования дозировки, что касается детальных подробностей данного изобретения, для получения необходимого терапевтического эффекта.

На настоящий момент считается, что суточная дозировка тезофенсина должна составлять от примерно 0,1 до примерно 1 мг активного ингредиента, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 0,5

мг активного ингредиента, подходит для терапевтического лечения. Суточная дозировка тезофенсина может вводиться одной или несколькими дозами, например две в день. В одном варианте осуществления суточная дозировка вводится одной дозой.

На настоящий момент предполагается, что суточная дозировка метопролола должна составлять от примерно 25 до примерно 200 мг активного ингредиента, предпочтительно от примерно 25 до примерно 100 мг активного ингредиента. Суточная дозировка метопролола может вводиться одной или несколькими дозами, например две в день. В одном варианте осуществления суточная дозировка вводится одной дозой.

Комплект составляющих лекарственного препарата.

В соответствии с изобретением также предлагается применение набора компонентов, содержащего по меньшей мере две отдельные стандартные лекарственные формы (A) и (B), отличающихся тем, что

- (A) содержит тезофенсин или его фармацевтически приемлемую соль;
- (B) содержит метопролол или его фармацевтически приемлемую соль; и дополнительно
- (C) инструкции по одновременному, последовательному или раздельному введению тезофенсина (A) и метопролола (B) пациенту, который в них нуждается.

Тезофенсин для использования в соответствии с изобретением и метопролол для использования в соответствии с изобретением предпочтительно могут быть представлены в форме, удовлетворяющей требованиям для введения в сочетании с другими. Подобная мера нацелена на включение случаев, когда одна или другая из двух рецептур могут вводиться (необязательно неоднократно) до, после и/или в то же самое время, что и при введении другого компонента.

Также тезофенсин для использования в соответствии с изобретением и метопролол для использования в соответствии с изобретением могут вводиться в виде сочетания или по отдельности, или раздельно и последовательно, когда последовательное введение близко по времени или отдалено по времени. Данный способ может, в частности, включать, что две рецептуры вводятся (необязательно неоднократно) достаточно близко по времени, настолько, чтобы был возможен положительный эффект для пациента, больший в течение периода лечения соответствующего состояния, чем если бы любая из двух рецептур вводилась (необязательно неоднократно) в виде самостоятельного компонента, в отсутствие другой рецептуры, в течение того же периода лечения. Определение того, обеспечивает ли сочетание больший положительный эффект в отношении и в течение периода лечения конкретного состояния, будет зависеть от состояния, подлежащего лечению или профилактике, но может быть осуществлено посредством стандартных процедур специалистом в данной области техники.

При использовании в данном контексте термины "вводимый одновременно" и "вводимый в то же самое время, что и" включают данные отдельные дозировки тезофенсина и вводятся в течение 48 ч, например 24 ч, друг относительно друга.

Приведение двух компонентов в сочетание друг с другом подразумевает, что компоненты (A) и (B) могут быть представлены в форме отдельных рецептур (т.е. независимо друг от друга), которые впоследствии собирают вместе для использования в соединении друг с другом в комплексной терапии; или упакованными и представленными вместе в форме отдельных компонентов "комбинированного пакета" для использования в сочетании друг с другом в комплексной терапии.

Методы терапии.

На настоящий момент считается, что суточная дозировка тезофенсина должна составлять от примерно 0,1 до примерно 1 мг активного ингредиента, предпочтительно от примерно 0,1 до 0,5 мг активного ингредиента, что удовлетворяет требованиям для терапевтического применения. Суточная дозировка тезофенсина может вводиться одной или несколькими дозами, например две в день. В одном варианте осуществления суточная дозировка вводится одной дозой.

На настоящий момент предполагается, что суточная дозировка метопролола должна составлять от примерно 25 до примерно 200 мг активного ингредиента, предпочтительно от примерно 25 до примерно 100 мг активного ингредиента. Суточная дозировка метопролола может вводиться одной или несколькими дозами, например две в день. В одном варианте осуществления суточная дозировка вводится в виде одной дозы.

#### Краткое описание чертежей

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано со ссылкой на прилагаемые чертежи, на которых

На фиг. 1 демонстрируется, что тезофенсин (при содержании 1,0-5,0 мг/кг, перорально) в зависимости от дозировки ингибирует потребление пищи, снижает массу тела и стимулирует двигательную активность у крыс с телеметрическими датчиками [График А: среднее суммарное потребление пищи (с 2-часовыми интервалами), измеряемое в течение более 48 ч после разового дозирования тезофенсина или физиологического раствора. График В: среднее потребление пищи измеряется в течение более 48 ч, усредненное по 12-часовым темным и светлым фазовым интервалам соответственно. Графики С и D: чистый прирост массы тела с учетом относительного (%) и абсолютного значений (грамм) соответственно по сравнению с весом тела, измеряемым перед дозированием на день 0. График Е: средняя двигательная активность, измеряемая в течение более 48 ч, усредненная по 12-часовым темным и светлым фазовым

интервалам соответственно. Темные и белые горизонтальные столбики ниже Ох указывают на 12-часовые темные и светлые фазы соответственно. Аббревиатуры: VEH - лекарственная среда; TESO - тезофенсин; \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$  (по сравнению с VEH)].

На фиг. 2 демонстрируется, что тезофенсин (при содержании 1,0-5,0 мг/кг, перорально) в зависимости от дозировки повышает частоту сердечных сокращений и артериальное давление у крыс с телеметрическими датчиками [График А: средний ритм сердечных сокращений  $\pm$ СОС, усредненный по 12-часовым интервалам. График В: среднее диастолическое артериальное давление, усредненное по 12-часовым интервалам. График С: среднее систолическое артериальное давление, усредненное по 12-часовым интервалам. Темные и белые горизонтальные столбики ниже Ох указывают на 12-часовые темные и светлые фазы соответственно. VEH - лекарственная среда; TESO - тезофенсин; \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$  (по сравнению с VEH)].

На фиг. 3 демонстрируются дозозависимые эффекты метопролола (при содержании 10, 20 мг/кг, перорально) в комбинации с тезофенсином (при содержании 3,0 мг/кг, перорально), и что метопролол не влияет на гипофагический и весопонижающий эффекты тезофенсина, но блокирует тезофенсин-индуцируемую двигательную активность у крыс с телеметрическими датчиками [График А: среднее суммарное потребление пищи (с 2-часовыми интервалами), измеряемое в течение более 48 ч после разового дозирования комбинаций метопролол+тезофенсин или физиологического раствора. График В: среднее потребление пищи измеряется в течение более 48 ч, усредненное по 12-часовым темным и светлым фазовым интервалам соответственно. Графики С и D: чистый прирост массы тела с учетом относительного (%) и абсолютного значений (грамм) соответственно по сравнению с весом тела, измеряемым перед дозированием на день 0. График Е: средняя двигательная активность, измеряемая в течение более 48 ч, усредненная по 12-часовым темным и светлым фазовым интервалам соответственно. Темные и белые горизонтальные столбики ниже Ох указывают на 12-часовые темные и светлые фазы соответственно. Сокращения: VEH - лекарственная среда; TESO - тезофенсин; MET - метопролол; \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$  (по сравнению с сочетанием VEH+VEH); # $p<0,05$ , ## $p<0,01$  (по сравнению с сочетанием VEH+TESO 3,0)].

На фиг. 4 демонстрируется, что метопролол в зависимости от дозировки блокирует тезофенсин-индуцируемое повышение ритма сердечных сокращений и артериального давления у крыс с телеметрическими датчиками [График А: средний ритм сердечных сокращений  $\pm$ СОС, усредненный по 12-часовым интервалам. График В: среднее диастолическое артериальное давление, усредненное по 12-часовым интервалам. График С: среднее систолическое артериальное давление, усредненное по 12-часовым интервалам. Темные и белые горизонтальные столбики ниже Ох указывают на 12-часовые темные и светлые фазы соответственно. Сокращения: VEH - лекарственная среда; TESO - тезофенсин; MET - метопролол; \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$  (по сравнению с сочетанием VEH+VEH); # $p<0,05$ , ## $p<0,01$ , ### $p<0,001$  (по сравнению с сочетанием VEH+TESO 3,0)].

На фиг. 5 демонстрируются дозозависимые эффекты телмисартана (при содержании 1,0, 3,0 мг/кг, перорально) в комбинации с тезофенсином (при содержании 3,0 мг/кг, перорально), и что не влияет на гипофагический и весопонижающий эффекты тезофенсина и не имеет никакого влияния на тезофенсин-индуцированную двигательную активность у крыс с телеметрическими датчиками [График А: среднее суммарное потребление пищи (с 2-часовыми интервалами), измеряемое в течение более 48 ч после разового дозирования комбинации телмисартан+тезофенсин или физиологического раствора. График В: потребление пищи измеряется в течение более 48 ч, усредненное по 12-часовым темным и светлым фазовым интервалам соответственно. Графики С и D: чистый прирост массы тела с учетом относительного (%) и абсолютного значений (грамм) соответственно по сравнению с весом тела, измеряемым перед дозированием на день 0. График Е: средняя двигательная активность, измеряемая в течение 48 ч, усредненная по 12-часовым темным и светлым фазовым интервалам соответственно. Темные и белые горизонтальные столбики ниже Ох указывают на 12-часовые темные и светлые фазы соответственно. Сокращения: VEH - лекарственная среда; TESO - тезофенсин; TEL - телмисартан; \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$  (по сравнению с сочетанием VEH+VEH)].

На фиг. 6 демонстрируется влияние комплексной терапии препаратом на основе комбинации тезофенсин+телмисартан на ритм сердечных сокращений и артериальное давление у крыс с телеметрическими датчиками [График А: средний ритм сердечных сокращений  $\pm$ СОС, усредненный по 12-часовым интервалам. График В: среднее диастолическое артериальное давление, усредненное по 12-часовым интервалам. График С: среднее систолическое артериальное давление, усредненное по 12-часовым интервалам. Темные и белые горизонтальные столбики ниже Ох указывают на 12-часовые темные и светлые фазы соответственно. Сокращения: VEH - лекарственная среда; TESO - тезофенсин; TEL - телмисартан; \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$  (по сравнению с сочетанием VEH+VEH); # $p<0,05$  (по сравнению с сочетанием VEH+TESO 3,0)].

### Примеры

Далее изобретение иллюстрируется со ссылкой на следующий пример, который не предполагается в каком-либо роде, как ограничивающий объем настоящего изобретения, как заявлено.

### Уход за животными и их содержание.

Пятимесячные самцы крыс породы Sprague-Dawley с нормальным артериальным давлением ( $508\pm18$  г, Harlan, Хорст, Нидерланды) размещались в плексигласовых клетках с твердым дном с непылящей древесной стружкой и картонной трубкой. В содержащихся помещениях поддерживается 12-часовой светлый/темный циклический режим (отключение света 15:00 ч). Температура окружающей среды поддерживается на уровне  $18,0\text{--}22,0^{\circ}\text{C}$ , и относительная влажность воздуха поддерживается на уровне 40-60%. Тусклый красный свет является единственным источником освещения в темное время. Крысам устраивалось обильное стандартное кормление (продукт марки Altromin 1324, 10% ккал от жира, энергетическая плотность 2,85 ккал на грамм, производства Altromin GmbH, Лаге, Германия), и предоставлялась вода. Все эксперименты были утверждены (разрешение № 2007/561-1343) и проводились в соответствии с руководящими принципами документа Animal Experimentation Inspectorate, Ministry of Justice, Denmark.

Одновременное кормление в режиме реального времени и мониторинг сердечно-сосудистой системы крыс с телеметрическими датчиками.

### Телеметрическая установка.

Крысам были имплантированы в лаборатории Harlan, Хорст, Нидерланды датчики дистанционной передачи производства фирмы Data Science International (DSI, St. Paul, USA) модели Physiotel PA-C40 согласно описанию, предоставленному производителем. Вкратце, крысы были подвергнуты анестезии изофлураном, их кровь была насыщена кислородом, и проведена лапаротомия в асептических условиях. Катетер давления вставляли и запечатывали на месте с использованием продукта марки Vetbond (3M, Сент-Пол, США) в изолированную брюшную аорту. Наконец, датчик дистанционной передачи разместили на верхней части кишечника, параллельно продольной оси тела, и прикрепили к стенке брюшной полости в месте, которое после брюшной мышцы и кожи было закрыто с использованием растворимых швов. Животным было дано время на полное послеоперационное восстановление перед пересылкой. Данные по артериальному давлению (систолическое и диастолическое артериальное давление) и ритму сердечных сокращений (пульс) собирали с частотой дискретизации 500 Гц с использованием аппарата модели Dataquest ART (v.4.3) и программного обеспечения Ropemah (v.5.0) (производства фирмы DSI, Сент-Пол, США) с использованием стандартов калибровки, поставляемых заводом для отдельных датчиков дистанционной передачи и Контрольного Устройства Атмосферного Давления (DSI, Сент-Пол, США), для обеспечения точных измерений артериального давления. Данные собирались непрерывно в течение 48 ч и складывались из 5-секундных интервалов.

### Мониторинг крыс с телеметрическими датчиками в режиме реального времени.

После 2-3 недель восстановления после операции крысы были перемещены в полностью автоматизированные клетки для мониторинга потребления пищи (модель HM-2 производства фирмы MBRose, Фааборг, Дания), модифицированные для определения одновременного индивидуального потребления пищи (посредством микрочипа,смотрите ниже) и состояния сердечно-сосудистой системы (посредством телеметрии). Для комбинированного анализа телеметрии два приемника (модель RPC-1 производства фирмы Data Sciences International, Сент-Пол, Миннесота) были помещены в нижней части каждой из клеток для мониторинга потребления пищи HM-2, тем самым полностью покрывая область поверхности клетки. Модифицированные клетки для мониторинга потребления пищи HM-2 были размещены в модифицированном проветриваемом шкафу со светонепроницаемыми дверями и комплектом осветителей для кабинетного контроля за циклом свет-тень (модель Scanbur BK, Крслунде, Дания), являющимися такими же, как в содержащемся помещении. Температура помещения поддерживалась на уровне  $24,0\text{--}26,0^{\circ}\text{C}$ , и относительная влажность воздуха поддерживалась на уровне 40-60%. Животные были приучены к системе мониторинга питания HM-2 по меньшей мере за 5 дней до начала процедур по лечению препаратом. Непосредственно перед перемещением в другие полностью автоматизированные клетки для мониторинга потребления пищи крысам подкожно вводились микрочипы (#402575, EVET, Хандерслев, Дания) для одновременного определения и отслеживания в режиме реального времени пищевого поведения каждого отдельного животного на протяжении всего эксперимента. Опорно-двигательная активность отслеживалась с помощью интегрированного инфракрасного датчика, размещенного над клеткой. О стандартных настройках блока управления HM-2 сообщается после в дальнейших деталях<sup>7</sup>. Как препараты, так и физиологический раствор вводились за 30 мин до начала темного периода. Все крысы получали уход в таком же режиме в каждом отдельном эксперименте, т.е. был использован режим параллельного исследования, и был использован период вымывания не менее 5 дней между процедурами, для обеспечения восстановления базового уровня потребления пищи, двигательной активности, ритма биения сердца и кровяного давления. Основная клетка удалялась из системы для мониторинга потребления пищи HM-2 на время процедуры введения препарата и возвращалась сразу после завершения введения лекарственно-го средства, после чего автоматизированный мониторинг пищевого поведения и параметров сердечно-сосудистой системы каждого отдельного животного возобновлялся. Вес тела измеряли каждый день. Анализы веса тела и микроструктурного потребления пищи проводили с использованием программного обеспечения представления данных (HMView, MBRose, Фоборг, Дания).

### Статистика.

Данные загружались в стандартную программу графического и статистического анализа (GraphPad Prism v.4.03). Данные по весу тела рассчитывались как абсолютные значения (г) или относительное ежедневное увеличение веса тела (контрольный уровень=100%) до первого дня введения препарата (день 0). Увеличение веса тела и потребление пищи выражались в качестве среднего значения  $\pm$ СОС у п отдельных животных. После получения данных телеметрии средние значения за 12-часовой период рассчитывали с использованием программы Microsoft Excel 2007. Наконец, статистический анализ и представление данных (среднее значение  $\pm$ SEM) проводили с использованием программы GraphPad Prism v.4.03). Все данные оценивались с использованием односторонней программы повторного измерения ANOVA с применением ретроспективного теста Тьюки для выполнения статистических сопоставлений между группами лечения. Р-величина менее 0,05 считалась статистически значимой.

Лекарственные средства.

Тезофенсин (8-азабицикло[3.2.1]октан, 3-[3,4-дихлорфенил]-2-(этоксиметил)-8-метил-[1R-(2-эндо,экзо-3)]-2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат) является производным азабициклооктанцнитрата, синтезирован на факультете медицинской химии, NeuroSearch A/S.

Метопролол и телмисартан были приобретены в фирме Sigma (Сен-Луис, МО). Тезофенсин и метопролол растворяют в 0,9%-ном солевом растворе, тогда как телмисартан растворяют в 1н. растворе NaOH, а затем титруют 1н. HCl до значения pH 7,4.

Все лекарственные средства вводят перорально (1,0 мл/кг). В экспериментах с комбинацией лекарственных средств тезофенсин и антигипертензивные препараты вводят одновременно (<1 мин друг после друга) в форме отдельных растворов лекарственных средств.

Результаты.

Воздействие на прием пищи и вес тела.

Однократный прием тезофенсина устойчиво вызывает снижение потребления пищи у крыс с телеметрическими датчиками (фиг. 1А и 1В). Потребление пищи у крыс, которым был введен тезофенсин, снижается в дозо- и времязависимом режиме при самой высокой пероральной дозировке (5,0 мг/кг) через 12 ч после введения дозировки потребления пищи на величину до приблизительно 50% от контрольного уровня ( $p<0,001$ ). Гипофагическое действие тезофенсина сохраняется на протяжении до 12 ч (для всех дозировок) на протяжении до 24 ч (для 3,0-5,0 мг/кг) и на протяжении до 48 ч (для 5,0 мг/кг) после введения дозировки соответственно, после чего прием пищи вернулся к исходному уровню (фиг. 1В). Гипофагическое действие тезофенсина сопровождалось соответствующим дозозависимым сокращением веса тела (отрицательный прирост в весе тела) при самых высоких дозировках (3,0-5,0 мг/кг), приводя к значительной чистой потере веса тела на 1,0-1,5% (что эквивалентно 8-11 г в сравнении с весом тела крыс, которым вводилась только среда-носитель), которая является видимой на протяжении по меньшей мере 48 ч после введения препарата (фиг. 1С и 1Д). Тезофенсин также в дозозависимой манере вызывал значительное, хотя и кратковременное, увеличение двигательной активности в дозировочном диапазоне 3,0-5,0 мг/кг (фиг. 1Е).

Средняя дозировка (3,0 мг/кг) тезофенсина была подобрана для дальнейшей характеристизации при применении в исследовании комбинации лекарственных средств разового введения с гипотензивными средствами, метопрололом (фиг. 3) и телмисартаном (фиг. 5) соответственно. Данные исследования взаимодействия лекарственных средств выявили, что антигипертензивные лекарственные средства не продемонстрировали ни воздействие на регулирование потребления пищи или веса тела как таковых, ни также воздействия на тезофенсининдуцированное сокращение потребления пищи (фиг. 3А, 3В, 5А, 5В) и веса тела (фиг. 3С, 3Д, 5С, 5Д). В противоположность этому метопролол (фиг. 3Е,  $p<0,05$  в сравнении только с тезофенсином), но не телмисартан (фиг. 5Е,  $p=0,98$  в сравнении только с тезофенсином), полностью препятствует проявлению воздействия по стимулированию двигательной активности, обусловленного действием тезофенсина.

Воздействие на параметры сердечно-сосудистой системы.

Как и ожидалось, телеметрический мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений показал четкий суточный ход (фиг. 2), при этом более высокое кровяное давление и частота сердечных сокращений наблюдались в ходе активного (ночного) периода.

Лечение разовым введением тезофенсина вызывало дозозависимое увеличение частоты сердечных сокращений при всех дозировках, которое продолжалось до 48 ч после введения (фиг. 2А). Схожим образом дозозависимое незначительное увеличение систолического артериального давления наблюдалось до 48 ч после введения лекарственного средства (3,0 и 5,0 мг/кг) (фиг. 2С). Воздействие 3,0 мг/кг тезофенсина на частоту сердечных сокращений и систолическое артериальное давление, тем самым, продолжалось дольше гипофагического воздействия 3,0 мг/кг тезофенсина. Тенденция к дозозависимому росту диастолического артериального давления также наблюдалась, хотя для наиболее высоких дозировок не было достигнуто статистического уровня значимости ( $p=0,204$ , фиг. 2В).

Исследования двух комбинаций лекарственных препаратов проводились с целью изучения, способно ли гипотензивное лечение предотвращать или сокращать вторичную гипертонию и повышать частоту сердечных сокращений, вызываемые действием тезофенсина. Совместное лечение тезофенсином (3,0

мг/кг) и  $\beta_1$ -адреноблокирующим средством метопрололом (10 и 20 мг/кг) полностью обращало тезофенсининдуцированную тахикардию (фиг. 4А). Действие по сокращению частоты сердечных сокращений метопролола, однако, наблюдалось только в течение первых 24 ч после введения, в то время как частота сердечных сокращений нормализовалась до контрольного уровня для группы сочетаний метопролол+тезофенсина (фиг. 4А). Краткосрочное действие метопролола отражает его фармакокинетические свойства применительно к крысам. Нормализация систолического артериального давления наблюдалась также после совместного лечения метопрололом (20 мг/кг) в период до 24 ч (фиг. 4С). Аналогичным образом, увеличение диастолического давления в течение первой световой фазы (12-24 ч после лечения), вызванное действием тезофенсина, было обращено посредством совместного лечения метопрололом (20 мг/кг, фиг. 4В). При введении в качестве самостоятельного средства метопролол (20 мг/кг) не приводил к проявлению каких-либо существенных последствий для диастолического артериального давления в продолжении первых 24 ч (фиг. 4).

В ходе последующего исследования комбинаций лекарственных препаратов тезофенсина и блокатор АТ1-рецепторов телмисартан были подвергнуты исследованию. Что касается исследования метопролола, аналогичная (3,0 мг/кг) дозировка тезофенсина, как было обнаружено, значительно увеличивает частоту сердечных сокращений. Совместное лечение телмисартаном (1,0 и 3,0 мг/кг) не обращала возрастание частоты сердечных сокращений после введения тезофенсина, и для самой высокой дозировки телмисартана в сочетании с тезофенсином авторы наблюдали значительное увеличение частоты сердечных сокращений по сравнению только лишь с введением тезофенсина (фиг. 6А). Хотя совместное лечение телмисартаном, как было обнаружено, подавляет увеличение диастолического и систолического артериального давления, создаваемого действием тезофенсина, оно не приводило к предотвращению в значительной мере тезофенсининдуцированной гипертонии ( $p>0,05$  в сравнении только с тезофенсином, фиг. 6В, 6С). Использование телмисартана в качестве самостоятельного средства (3,0 мг/кг) не оказывало никакого влияния на частоту сердечных сокращений и артериальное давление (фиг. 6).

#### Обсуждение.

Потеря веса зачастую сопровождается увеличением воспринимаемого голода и ощущением аппетита, которые идентифицируются как важный прогностический фактор повторного набора веса, и подавление функции аппетита поэтому считается довольно важной задачей для устойчивой потери веса.

Недавние клинические и доклинические исследования также продемонстрировали, что тезофенсин действует как сильный лекарственный препарат для подавления аппетита, вызывая чувство сытости и ощущение наполненности, которые, как полагают, является ключевым механизмом, лежащим в основе надежного действия тезофенсина, направленного против ожирения.

Следовательно, настоящие данные по тезофенсининдуцированной анорексии в крысах с телеметрическими датчиками также поддерживают данную точку зрения. Тезофенсин в дозозависимой манере вызвал быстрый гипофагический отклик, продолжавшийся до 12-48 ч, в зависимости от вводимой дозировки. Длительное анорексигенное воздействие тезофенсина предполагает, что биологически активный первичный метаболит M1 (также являющийся тройным MRI) тезофенсина способствовал гипофагическому и сокращающему вес воздействиям на крыс, поскольку M1 метаболит демонстрирует значительно более высокие устойчивые концентрации и большие величины  $T_{1/2}$  у грызунов.

В противоположность этому у человека стационарная концентрация M1 в плазме примерно на 60% ниже в сравнении с тезофенсином, что означает, что вклад M1 в общую активность может быть ниже для людей. Кроме того, предполагается, что повышенный энергетический метаболизм может потенциально способствовать надежной потере веса, индуцируемой тезофенсином. Соответственно недавнее исследование методом дыхательной калориметрии засвидетельствовало умеренное возрастание окисления жиров и ночного термогенеза после краткосрочного лечения тезофенсином у людей с избыточным весом или страдающих умеренным ожирением. Кроме того, в то время как крысы с DIO демонстрируют долгосрочное устойчивое снижение веса тела при соблюдении непрерывного режима лечения тезофенсином, гипофагия представляется наиболее выраженной в течение первой недели лечения с последующим постепенным развитием толерантности к анорексигенному действию тезофенсина, что, таким образом, напрямую согласуется с косвенными клиническими результатами.

В настоящем исследовании тезофенсин дозозависимым образом повышал двигательную активность в течение первых 12 ч темной фазы, и поэтому можно постулировать, что возросшая двигательная активность могла способствовать потере веса в случае крыс с телеметрическими датчиками, например, вызывая изменения в поведении, отвечающем за поиск пищи или расход энергии. Тем не менее, гипофагическое действие тезофенсина было более сильным и длившимся дольше (до 48 ч) в сравнении со способностью тезофенсина стимулировать двигательную активность (до 12 ч). В связи с этим вполне вероятно, что различные временные фармакодинамические параметры потребления пищи и двигательной активности связаны с фармакокинетическими параметрами тезофенсина.

В сравнении с тезофенсином метаболит M1 характеризуется более длительным  $T_{1/2}$  (смотри выше) со способностью ингибирования повторного поглощения транспорта дофамина от четырех до пяти раз ниже в *in vivo*, наличие которого доказывает, что метаболит не вносит значительного вклада в тезофенсининдуцированную двигательную активность. Кроме того, свидетельство того, что метопролол полно-

стью предотвращает стимулирующее действие двигательной системы тезофенсина без ущерба для эффективности тезофенсина для гипофагии и снижения веса тела, указывает на то, что умеренное повышение двигательной активности не способствуют повышению энергетического метаболизма. Из этих данных авторы заключают, что эффекты опорно-двигательного аппарата не характеризовались каким-либо влиянием на действие тезофенсина по подавлению аппетита и потере веса. Кроме того, может быть выдвинуто предположение, что метопролол противопоставлен по действию тезофенсина индуцированной двигательной активности за счет косвенного воздействия на стриарную дофаминергическую нейротрансмиссию, поскольку различные  $\beta_1$ -блокаторы, как сообщается, ингибируют высвобождение дофамина полосатыми телами крыс.

Доклиническое обнаружение воздействия тезофенсина на сердечно-сосудистую систему у находящихся в сознании и свободно передвигающихся крыс соответствует клиническим результатам, также демонстрирующим значительные дозозависимые повышения частоты сердечных сокращений при применении дозировок меньших, чем требуется для повышения диастолического и систолического артериального давления. Примечательно, что действие на сердечно-сосудистую систему продолжалось дольше, чем гипофагическое действие, которое следовало за разовым введением тезофенсина. Поскольку тезофенсин и M1 метаболит демонстрируют равноэффективную способность к ингибированию повторного поглощения норадреналина *in vitro*, вероятнее всего метаболит M1 способствовал проявлению воздействия тезофенсина на сердечно-сосудистую систему.

По тому как блокировка  $\beta_1$ -адренорецепторов совместным введением метопролола полностью предотвращала воздействие тезофенсина на сердечно-сосудистую систему, это убедительно свидетельствует о том, что норадренергический компонент тезофенсина, ингибирующий повторное поглощение, является наиболее важным фактором для проявления неблагоприятных последствий для сердечно-сосудистой системы от применения тезофенсина.

Повлияло бы применение тезофенсина на кровяное давление и частоту сердечных сокращений у страдающих ожирением крыс, не отражается в настоящем докладе, и данный вопрос должен ожидать дальнейших исследований. Следует также отметить, что нынешние наблюдения ограничены случаем разовых проявлений действия тезофенсина и не исключают того, что изменение параметров сердечно-сосудистой системы у крыс с телеметрическими датчиками после длительного лечения тезофенсином может в более большой степени воспроизводить клинические данные. Также, будучи хорошо согласующимся с данными клинических и доклинических отчетов, тезофенсин вызывал сильный гипофагический ответ с соответствующей потерей веса тела у крыс с телеметрическими датчиками. Использование крыс с нормальным весом, которых кормили кормом, эффективность и временная картина тезофенсина индуцированной гипофагии и снижения веса, наблюдавшихся в настоящем исследовании, согласуются с аналогичными результатами для случая крыс с DIO, что указывает на разовые действия тезофенсина, направленные против ожирения, также могут изучаться у крыс с телеметрическими датчиками, не страдающих ожирением.

В целом, применяемая *in vivo* экспериментальная установка, использованная в настоящем исследовании, делающая возможным улучшенный синхронный мониторинг сердечно-сосудистой системы и параметров, характеризующих потребление пищи, в режиме реального времени, представляет собой основу рациональной и обоснованной методологии для одновременного изучения значимых с клинической точки зрения действий, направленных против ожирения и затрагивающих жизненно важные функции, лекарственных препаратов по борьбе с ожирением.

Интересно, что нынешние результаты предполагают наличие различных фармакодинамических профилей комплексной терапии на основе сочетания тезофенсина+ $\beta_1$ -блокатор в сравнении с сибутрамином, двойным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина. Сибутрамин демонстрирует довольно невысокую скорость потери веса и значительно повышает частоту сердечных сокращений и кровяное давление у пациентов с ожирением, что является серьезным поводом для опасения при клиническом использовании сибутрамина.

Клинические исследования у страдающих ожирением пациентов с повышенным артериальным давлением выявили, что лечение сибутрамином в сочетании с комплексным лечением на основе сочетаний блокатор  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов+ингибиторы АПФ или метопролол+гидрохлортиазид соответственно значительно ослабляло действие сибутрамина, направленное против ожирения. Последнее сочетание оказывало наиболее негативное влияние на эффективность сибутрамина по снижению веса, что может быть объяснено общим наблюдением, согласно которому  $\beta$ -блокаторы могут вызвать увеличение веса *per se*.

В противоположность этому терапия с применением метопролола существенно не затрагивала действие сибутрамина, направленное против ожирения, и метаболическое действие в исследовании, проводимом на пациентах, страдающих ожирением, с нормальным артериальным давлением, оставляя пока до сих пор нерешенным вопрос относительно того, способно ли комбинированное лечение  $\beta_1$ -блокаторами снижать побочное действие сибутрамина на сердечно-сосудистую систему у страдающих ожирением субъектов. В данном контексте следует отметить, что анорексигенные эффекты сибутрамина, как полагают, тесно связаны со стимулированной  $\alpha_1$ - и  $\beta_1$ -адренорецепторной функциями, так как проявлению

сибутрамининдуцированной гипофагии препятствуют празозин и метопролол соответственно.

Прямыми следствиями из данных исследований может являться то, что лекарственные препараты против ожирения, характеризующиеся норадренергической активностью, потенциально будут обладать меньшей эффективностью действия против ожирения в случае применения в сочетании с  $\beta$ -блокаторами для уменьшения каких-либо симпатических воздействий на сердечно-сосудистую систему. Однако настоящее исследование предполагает, что данное явление может не иметь места для тезофенсина, поскольку комплексное лечение метопрололом не влияет на действие тезофенсина, направленное против ожирения. Следовательно, данное наблюдение указывает на четкое различие по фармакодинамическому признаку между двумя различными и важными механизмами действия тезофенсина, а именно действие, направленное против ожирения, связанное с  $\beta_1$ -стимуляцией адренорецепторов, и воздействие на сердечно-сосудистую систему, связанное с расширенной функцией  $\beta_1$ -адренорецепторов.  $\beta_1$ -адренорецепторный эффект тезофенсина, как предполагается, является вторичным по отношению к блокировке гипоталамического синаптического обратного поглощения норадреналина, ведущего к ингибированию внутригипоталамических сигнальных цепей, отвечающих за аппетит, что вызывает отклик сытости.

В отличие от этого наиболее вероятно, что воздействие тезофенсина на сердечно-сосудистую систему в настоящее время опосредовано повышенным периферическим норадренергическим тонусом. Также в отличие от сибутрамина анорексигенное действие тезофенсина требует стимулирования функций как  $\beta_1$ -адренорецепторов, так и рецепторов дофамина D<sub>1</sub> для достижения полной подавляющей аппетит активности у крыс с DIO, что, следовательно, косвенно указывает на возможность того, что лечение тезофенсином приводит к задействованию дофаминергической нейротрансмиссии. Этот вывод уместен, так как люди, страдающие ожирением, характеризуются наличием признаков нарушения центральной дофаминергической активности, которые, как полагают, провоцируют поведение, сопряженное с перееданием для компенсирования пониженного гедонического голода.

У здоровых добровольцев тезофенсин блокирует нейронный транспорт поглощения дофамина (DAT) в дозах, вызывающих потерю веса у индивидов, страдающих ожирением. Данный факт указывает на то, что дофаминстимулирующее действие тезофенсина участвует в эффекте опосредования снижения веса.

В заключение, авторы продемонстрировали, что комбинированное лечение тезофенсином и метопрололом сохраняет эффективность действия тезофенсина, направленного против ожирения, в то же время предотвращая повышение частоты сердечных сокращений и артериального давления у крыс. Данные выводы допускают возможность того, что комбинированное антигипертензивное лечение с применением тезофенсина также может быть эффективным применительно к пациентам, страдающим ожирением.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения, профилактики или уменьшения сердечно-сосудистых побочных эффектов тезофенсина, применяемого для лечения, профилактики или частичного снятия симптомов ожирения или расстройства, связанного с ожирением, у мелкопитающего, включая человека, включающий стадию введения терапевтически эффективного количества тезофенсина или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с метопрололом или его фармацевтически приемлемой солью.

2. Способ по п.1, в котором расстройство, связанное с ожирением, является расстройством или нарушением, выбираемым из группы, состоящей из расстройств, связанных с перееданием, нейропренной булимией, булимией, компульсивного переедания, нарушенной регуляции аппетита, метаболического синдрома, диабета 2 типа, дислипидемии, атеросклероза и медикаментозного ожирения.

3. Способ по п.1, в котором суточная дозировка тезофенсина составляет от 0,1 до 1 мг АФИ.

4. Способ по п.1, в котором суточная дозировка метопролола составляет от 25 до 200 мг АФИ.

5. Способ по п.1, в котором человек имеет величину индекса массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>.

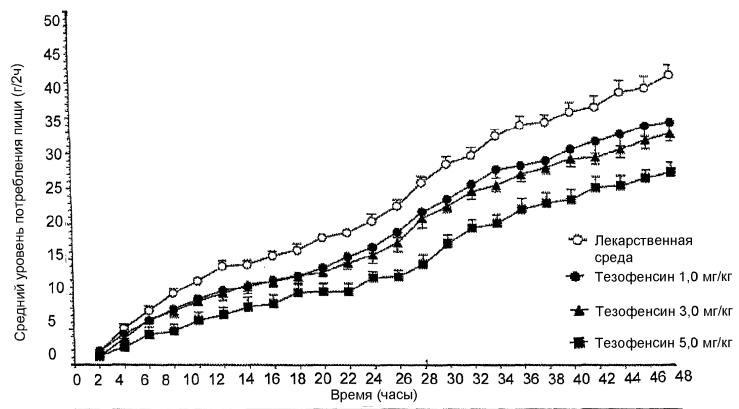
6. Применение комбинации тезофенсина или его фармацевтически приемлемой соли и метопролола или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для осуществления способа по пп.1-3.

7. Применение набора для осуществления способа по пп.1-3, содержащего по меньшей мере две отдельные стандартные лекарственные формы (A) и (B), где

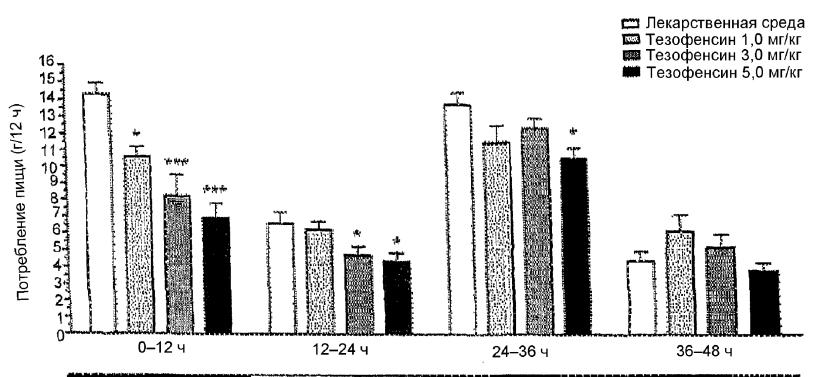
(A) содержит тезофенсин или его фармацевтически приемлемую соль; и

(B) содержит метопролол или его фармацевтически приемлемую соль; и дополнительно

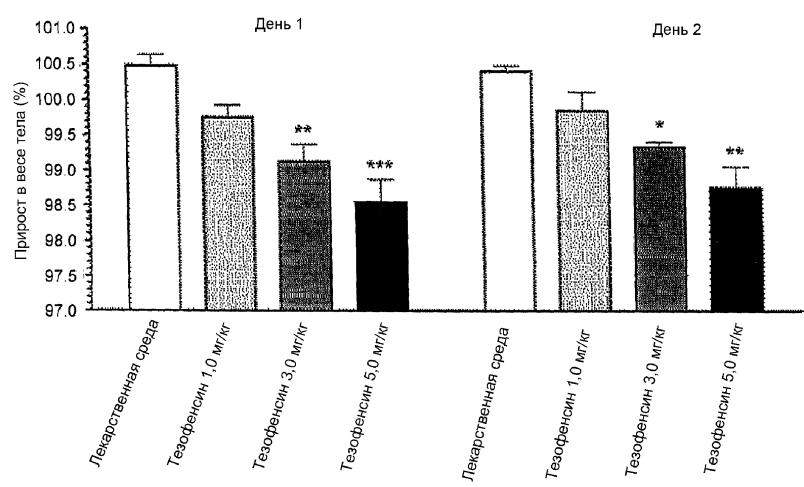
(C) инструкции по одновременному, последовательному или раздельному введению тезофенсина (A) и метопролола (B).



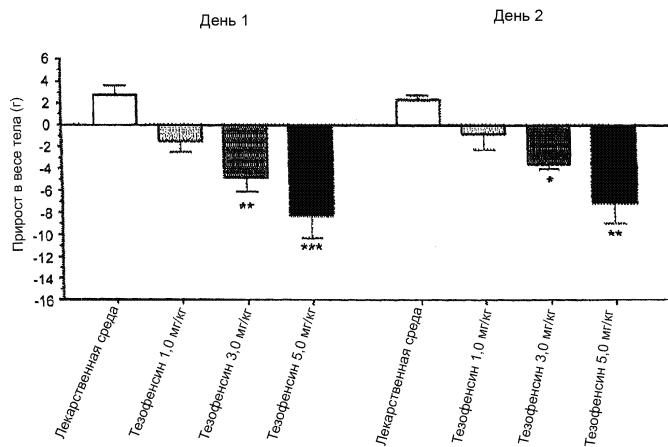
Фиг. 1А



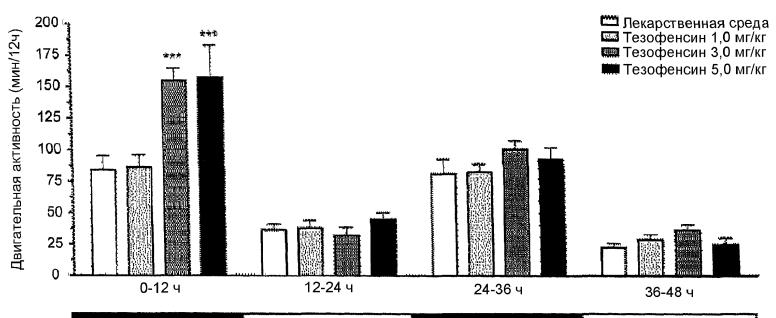
Фиг. 1В



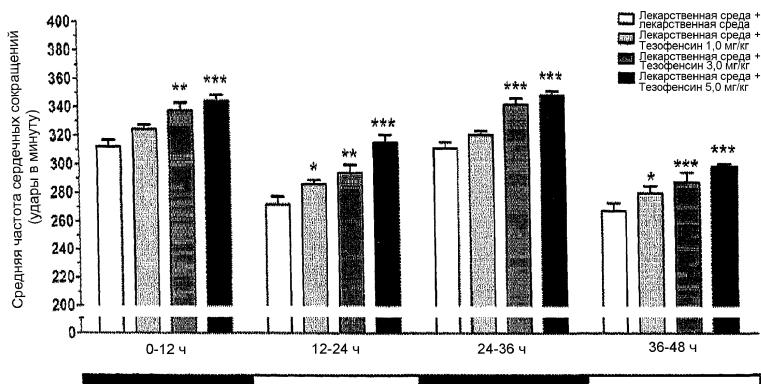
Фиг. 1С



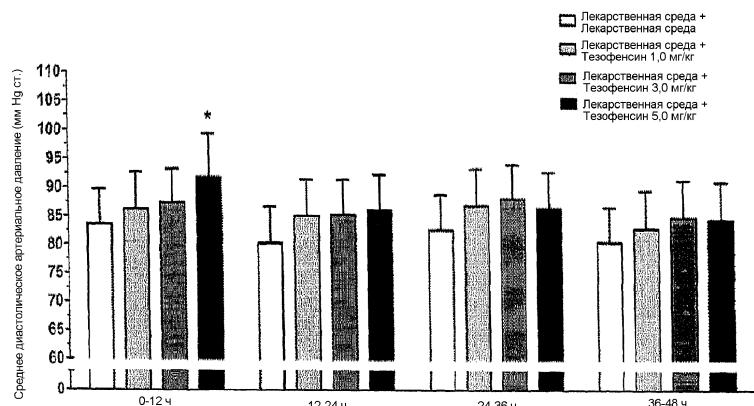
Фиг. 1D



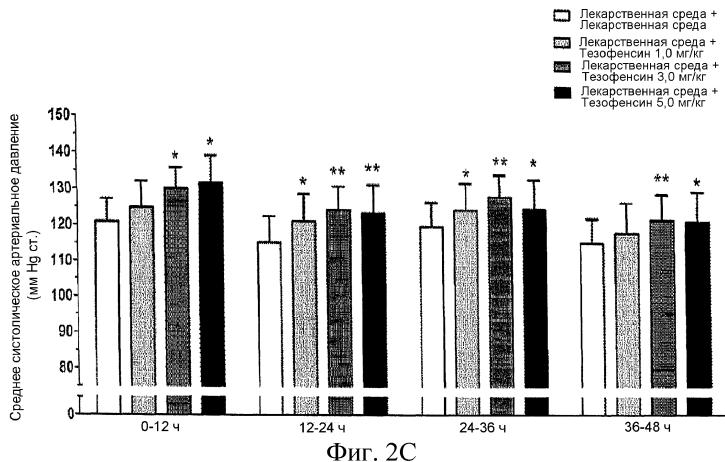
Фиг. 1E



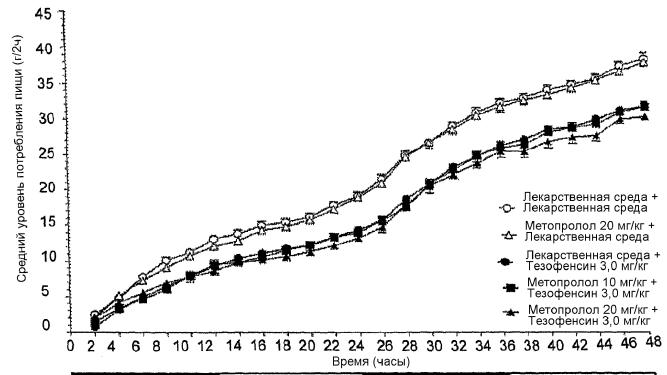
Фиг. 2A



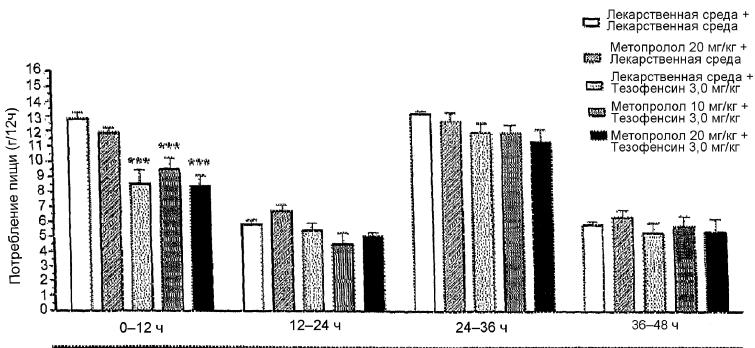
Фиг. 2B



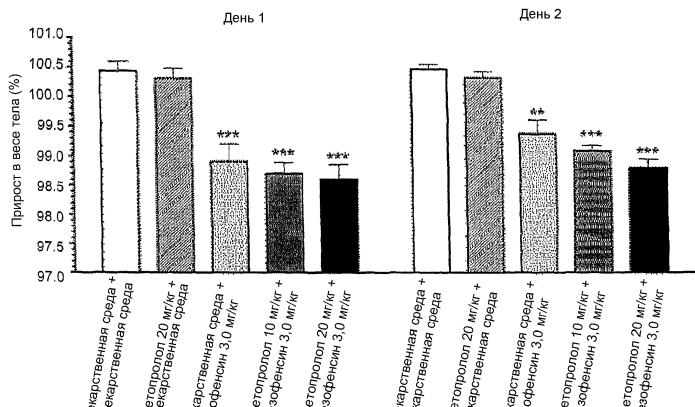
Фиг. 2С



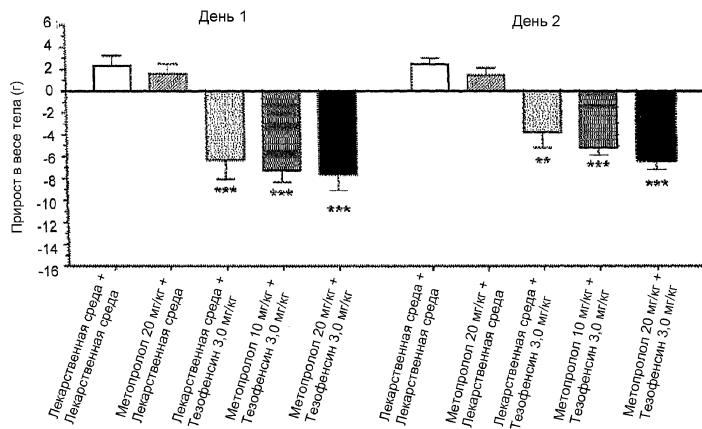
Фиг. 3А



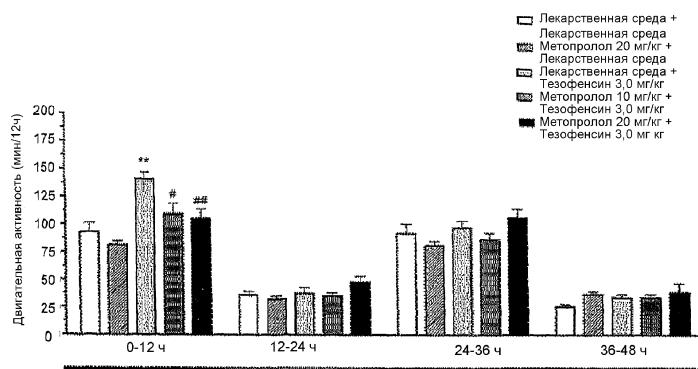
Фиг. 3В



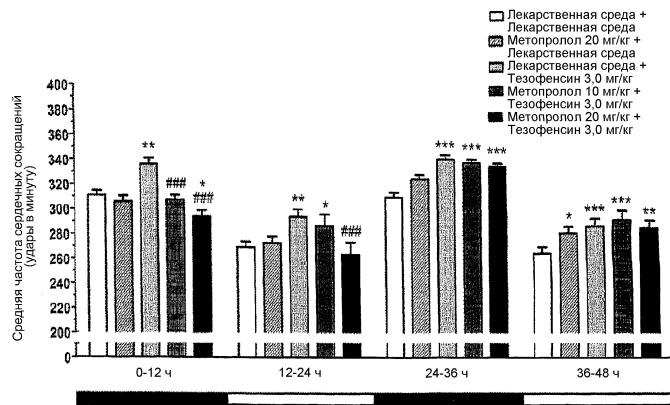
Фиг. 3С



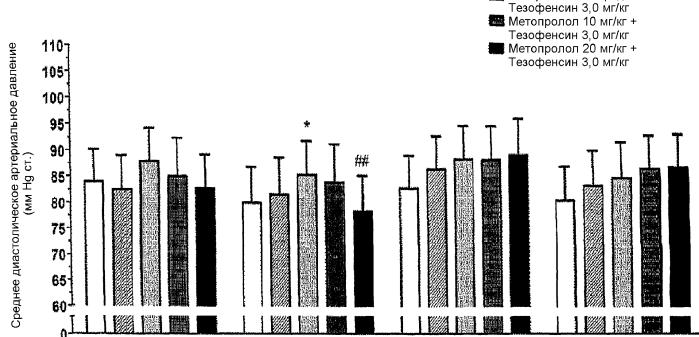
Фиг. 3Д



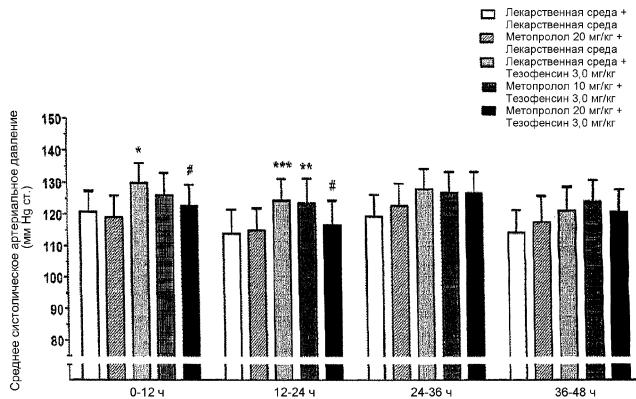
Фиг. 3Е



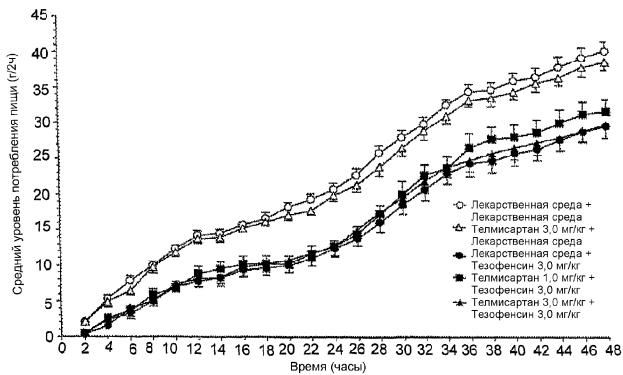
Фиг. 4А



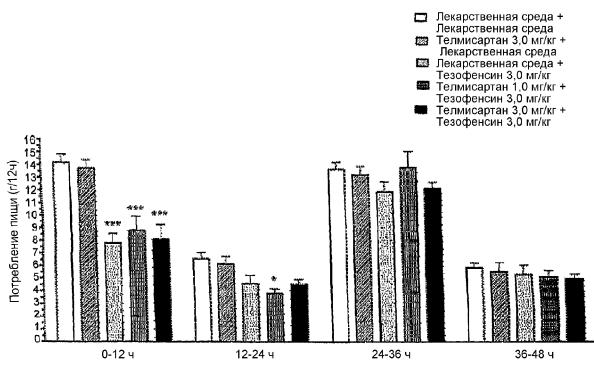
Фиг. 4В



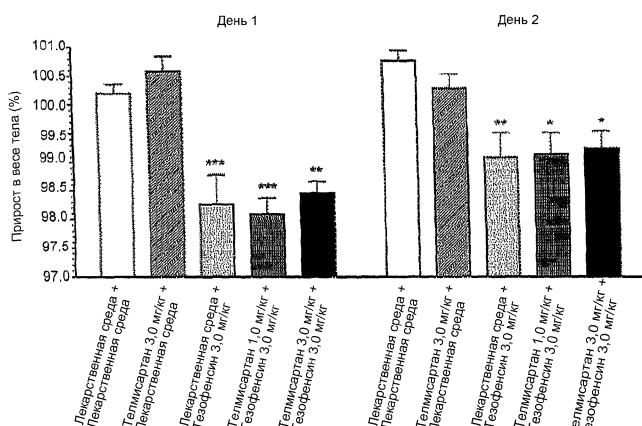
Фиг. 4С



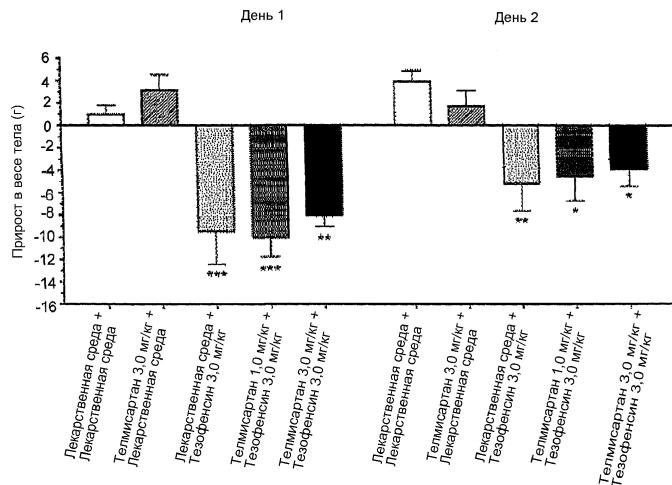
Фиг. 5А



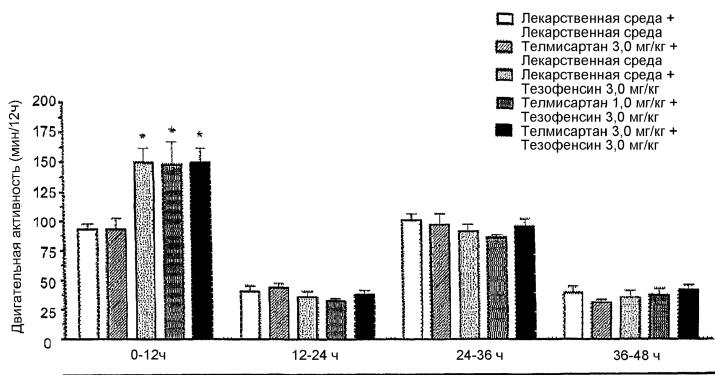
Фиг. 5В



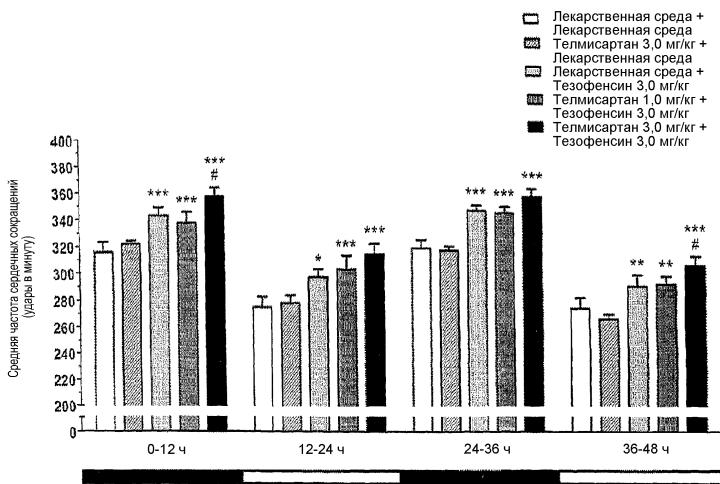
Фиг. 5С



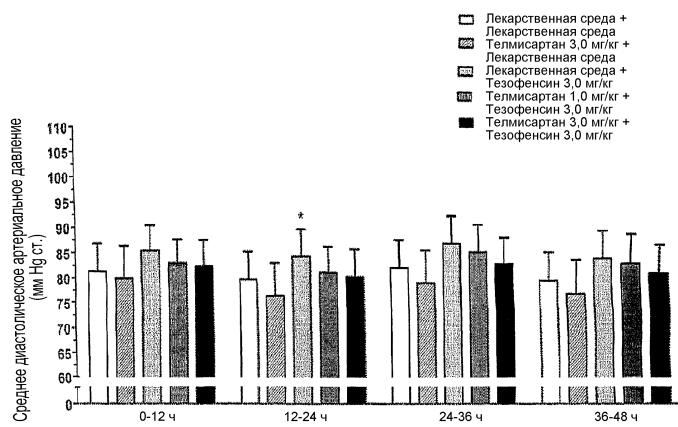
Фиг. 5Д



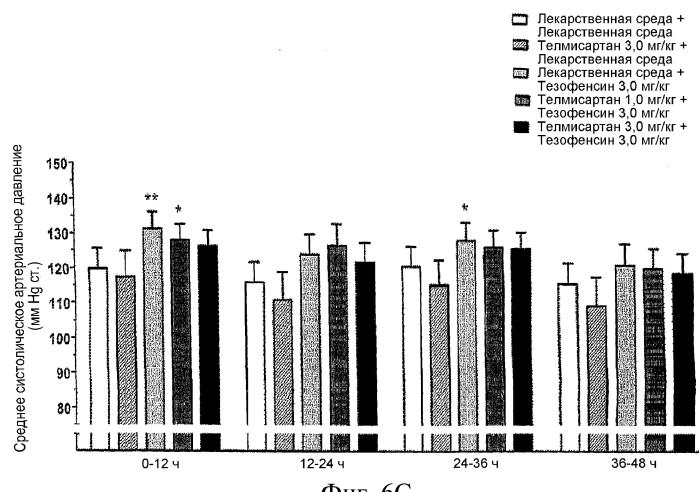
Фиг. 5Е



Фиг. 6А



Фиг. 6В



Фиг. 6С

